

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5896991号
(P5896991)

(45) 発行日 平成28年3月30日(2016.3.30)

(24) 登録日 平成28年3月11日(2016.3.11)

(51) Int.Cl.	F 1
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04
A61K 31/506 (2006.01)	C07D 471/04
A61P 9/04 (2006.01)	A61K 31/506
A61P 9/10 (2006.01)	A61P 9/04
A61P 9/12 (2006.01)	A61P 9/10

請求項の数 11 (全 56 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-511643 (P2013-511643)
 (86) (22) 出願日 平成23年5月24日 (2011.5.24)
 (65) 公表番号 特表2013-530150 (P2013-530150A)
 (43) 公表日 平成25年7月25日 (2013.7.25)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2011/058431
 (87) 國際公開番号 WO2011/147809
 (87) 國際公開日 平成23年12月1日 (2011.12.1)
 審査請求日 平成26年5月22日 (2014.5.22)
 (31) 優先権主張番号 102010021637.2
 (32) 優先日 平成22年5月26日 (2010.5.26)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 515174593
 アドヴェリオ・ファーマ・ゲゼルシャフト
 ・ミット・ペシュレンクテル・ハフツング
 ドイツ・12529・シェーネフェルト・
 ヴィリーブラント-プラツ・2
 (74) 代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦
 (74) 代理人 100110364
 弁理士 実広 信哉
 (74) 代理人 100133400
 弁理士 阿部 達彦
 (72) 発明者 マルクス・フォルマン
 ドイツ42489ヴュルフラー、リング
 シュトラーセ61番

最終頁に続く

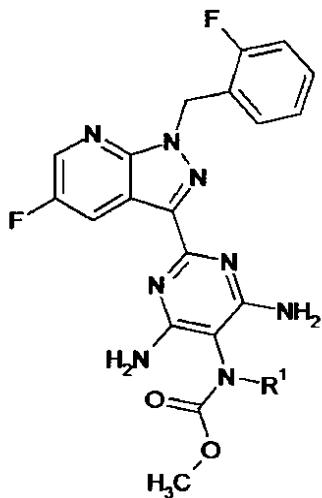
(54) 【発明の名称】置換された5-フルオロー-1H-ピラゾロピリジン及びそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化1】



(I)

10

20

【式中、

R^1 は、水素または($C_1 - C_4$) - アルキルを表し、

ここで、($C_1 - C_4$) - アルキルは、フッ素およびトリフルオロメチルからなる群より選択される互いに独立した1つまたは2つの置換基により置換されていてよい。】

で示される化合物、そのN-酸化物、塩、溶媒和物、そのN-酸化物の塩、ならびにそのN-酸化物および塩の溶媒和物。

【請求項2】

R^1 が水素またはメチルを表し、

ここで、メチルはトリフルオロメチル置換基により置換されていてよい、請求項1に記載の式(I)の化合物、その塩、溶媒和物およびその塩の溶媒和物。

10

【請求項3】

メチル{4, 6-ジアミノ-2-[5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1
H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イル]ピリミジン-5-イル}カルバメート

、
メチル{4, 6-ジアミノ-2-[5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1
H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イル]ピリミジン-5-イル}メチルカルバメート、

メチル{4, 6-ジアミノ-2-[5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1
H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イル]ピリミジン-5-イル}(2, 2, 2
-トリフルオロエチル)カルバメート、

20

メチル{4, 6-ジアミノ-2-[5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1
H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イル]ピリミジン-5-イル}カルバメート
塩酸塩、

メチル{4, 6-ジアミノ-2-[5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1
H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イル]ピリミジン-5-イル}カルバメート
硫酸塩、

メチル{4, 6-ジアミノ-2-[5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1
H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イル]ピリミジン-5-イル}カルバメート
リン酸塩、

30

メチル{4, 6-ジアミノ-2-[5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1
H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イル]ピリミジン-5-イル}カルバメート
メシラート、

メチル{4, 6-ジアミノ-2-[5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1
H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イル]ピリミジン-5-イル}カルバメート
エタン-1, 2-ニスルホン酸塩、

メチル{4, 6-ジアミノ-2-[5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1
H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イル]ピリミジン-5-イル}カルバメート
マレイン酸塩、および

メチル{4, 6-ジアミノ-2-[5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1
H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イル]ピリミジン-5-イル}カルバメート
硝酸塩からなる群より選択される、請求項1または2に記載の式(I)で示される化合物

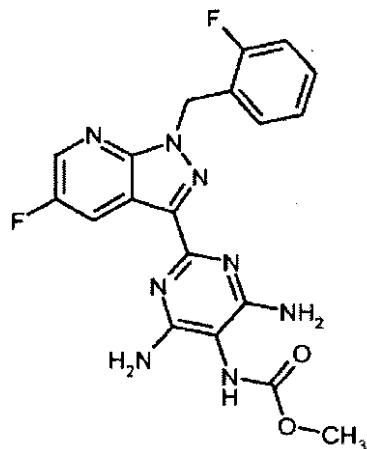
40

。

【請求項4】

下記式:

【化2】



10

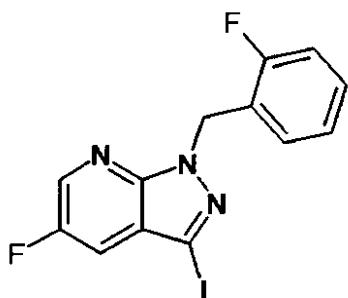
で表される、メチル { 4 , 6 - ジアミノ - 2 - [5 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 5 - イル } カルバメートである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の式 (I) の化合物を製造する方法であって、
式 (I I)

20

【化3】



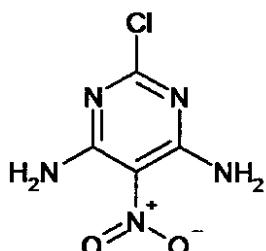
30

(I I)

で示される化合物を、

[A] 不活性溶媒中、ヘキサブチルスズおよび適切なパラジウム触媒の存在下でのスズ種の中間体形成により、式 (I I I)

【化4】

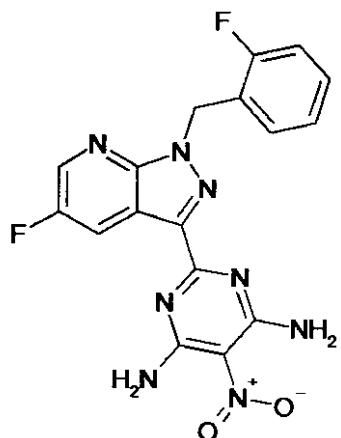


40

(I I I)

で示される化合物と反応させ、式 (I V)

【化 5】

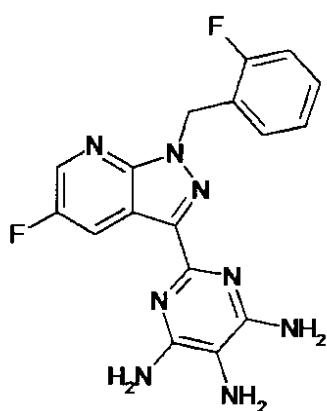


(I - V)

10

で示される化合物を得て、次いで、これを、不活性溶媒中、適切な還元剤を用いて還元して、式(V)

【化 6】



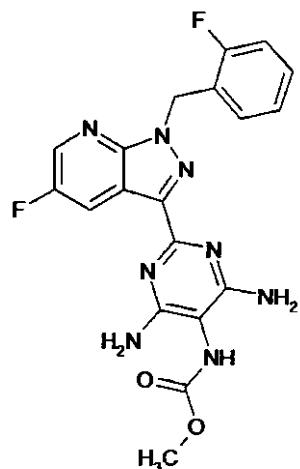
(V)

20

30

で示される化合物を得て、次いで、これを、適切な塩基の存在下、溶媒の存在下または不存在下で、クロロギ酸メチルと反応させ、式(I - A)

【化7】



10

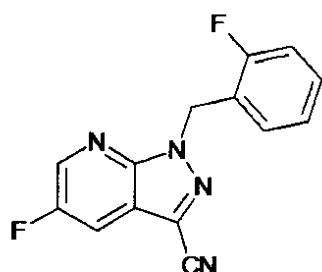
(I-A)

で示される化合物を得ること、あるいは

[B]式(I-I)で示される化合物を、不活性溶媒中で、シアン化銅と反応させ、式(VI)

【化8】

20

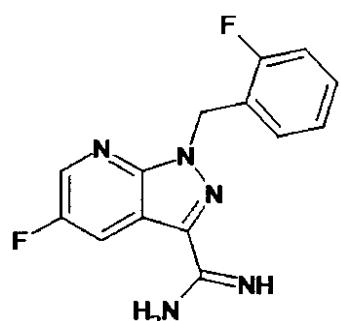


(VI)

で示される化合物を得て、次いで、これを、酸条件下で、式(VII)

30

【化9】



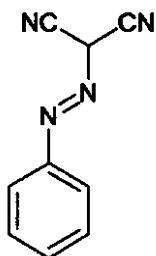
40

x H3CCO2H

(VII)

で示される化合物に変換し、続いて、これを、不活性溶媒中、適切な塩基の存在下で、式(VIII)

【化10】

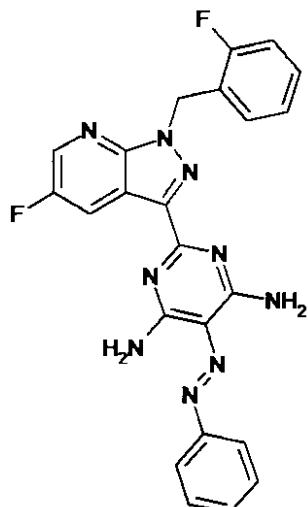


(VIII)

10

で示される化合物と反応させて、式(IX)

【化11】



20

(IX)

で示される化合物を得て、次いで、これを、不活性溶媒中、適切な還元剤の存在下で還元し、式(V)で示される化合物を得て、続いて、これを、工程[A]に従って、さらに反応させて、式(I-A)で示される化合物を得ること、あるいは[C]式(I-A)で示される化合物を、不活性溶媒中、適切な塩基の存在下で、式(X)
)

【化12】



(X)

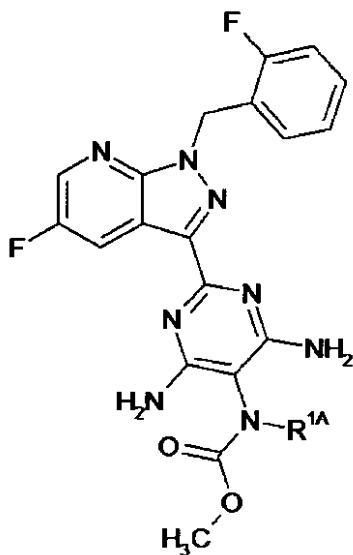
30

[式中、R^{1A}は、(C₁-C₄)アルキルを示し、ここで、(C₁-C₄)アルキルはフッ素およびトリフルオロメチルからなる群より互いに独立して選択される1または2の置換基で置換されていてよく、およびX¹は、脱離基、例えばハロゲン、トリクロロメタンスルホネート、メシラートまたはトシラートを示す]

で示される化合物と反応させ、式(I-B)

40

【化13】



(I-B)

[式中、R^{1A}は上記の意義を有する。]

示される化合物を得ること、ならびに、結果的に得られる式(I-A)および(I-B)で示される化合物を、必要に応じて、適當な(i)溶媒および/または(ii)酸もしくは塩基を用いて、その溶媒和物、塩および/またはその塩の溶媒和物に変換することにより特徴づけられる、製造方法。

【請求項6】

疾患の処置および/または予防用の、請求項1~4のいずれかに記載の式(I)で示される化合物。

【請求項7】

心不全、狭心症、高血圧、肺高血圧、虚血、血管障害、腎不全、血栓塞栓障害、および動脈硬化の処置および/または予防のための方法に使用するための、請求項1~4のいずれかに記載の式(I)で示される化合物。

【請求項8】

心不全、狭心症、高血圧、肺高血圧、虚血、血管障害、腎不全、血栓塞栓障害、および動脈硬化の処置および/または予防のための医薬の製造のための、請求項1~4のいずれかに記載の式(I)で示される化合物の使用。

【請求項9】

不活性、無毒、薬学的に適切な賦形剤と組合される、請求項1~4のいずれかに記載の式(I)で示される化合物を含む医薬。

【請求項10】

有機硝酸塩、NODナー、cGMP-PDE阻害剤、抗血栓剤、血圧降下剤および脂質代謝調節薬からなる群より選択される更なる活性化合物と組合される、請求項1~4のいずれかに記載の式(I)で示される化合物を含む医薬。

【請求項11】

心不全、狭心症、高血圧、肺高血圧、虚血、血管障害、腎不全、血栓塞栓障害、および動脈硬化の処置および/または予防用の、請求項9または10に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な置換された5-フルオロ-1H-ピラゾロピリジン、それらの製造方法、それらの単独または組合せでの疾患の処置および/または予防のための使用、疾患の処置および/または予防のための、特に心臓血管障害の処置および/または予防のための

10

20

30

40

50

医薬の製造のための、それらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

哺乳動物細胞における重要な細胞伝達系で最も重要なものの1つは、環状グアノシン一リン酸(cGMP)である。cGMPは、内皮から放出され、ホルモンシグナルおよび機械的シグナルを伝達する一酸化窒素(NO)と一緒にになってNO/cGMP系を形成する。グアニル酸シクラーゼは、グアノシン三リン酸(GTP)からのcGMPの生合成を触媒する。このファミリーの公知の代表物は、構造的特徴およびリガンドのタイプによって、2つの群に分類され得る：ナトリウム利尿ペプチドによって刺激され得る特定のグアニル酸シクラーゼ、およびNOによって刺激され得る可溶性グアニル酸シクラーゼ。可溶性のグアニル酸シクラーゼは2つのサブユニットから成り、非常に高い確実性でヘテロ二量体につき1個のヘムを含み、ヘムは調節部位の一部である。ヘムは、活性化メカニズムに最も重要である。NOは、ヘムの鉄原子と結合し、こうして酵素の活性を顕著に増加させることが可能である。対照的に、ヘムを含まない調製物はNOにより刺激されない。一酸化炭素(CO)もヘムの中心鉄原子に結合できるが、COによる刺激はNOによる刺激よりも明確に小さい。

【0003】

cGMPを形成することによって、並びに、ホスホジエステラーゼ、イオンチャネルおよびプロテインキナーゼの結果として生じる調節のために、グアニル酸シクラーゼは、さまざまな生理的プロセスに、特に、平滑筋細胞の弛緩および増殖に、血小板凝集および血小板粘着に、及びニューロンシグナル伝達に、更に上述のプロセスの妨害に基づく障害に重要な役割を果たす。病態生理学的状況下では、NO/cGMPシステムが抑制されることがあり、それは、例えば高血圧、血小板活性化、増加した細胞増殖、内皮細胞機能不全、アテローム性動脈硬化症、狭心症、心不全、心筋梗塞、血栓症、脳卒中および性機能障害をもたらし得る。

【0004】

期待される高効率でほとんどない副作用のため、生物におけるcGMPシグナル経路の影響を目標とし、かつNOから独立した障害の治療が、有望なアプローチである。

【0005】

これまで、可溶性グアニル酸シクラーゼの治療刺激に関しての使用はもっぱら効果がNOに基づく化合物、例えば有機硝酸塩で構成されていた。これはバイオコンバージョンにより形成され、可溶性グアニル酸シクラーゼはヘムの中心鉄原子での攻撃により活性化される。副作用に加えて、この種の治療の決定的な不利益の1つは耐性の発生である。

【0006】

近年、可溶性グアニル酸シクラーゼを直接刺激する、すなわちNOを事前に放出しない幾つかの物質、例えば、3-(5'-ヒドロキシメチル-2'-フリル)-1-ベンジルインダゾール(YC-1; Wu et al., Blood 84 (1994), 4226; Mulsch et al., Brit. J. Pharmacol. 120 (1997), 681)、ジフェニルヨードニウムヘキサフルオロリン酸塩(Pettibone et al., Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307)、イソリキリチゲニン(isoliquiritigenin)(Yu et al., Brit. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587)および種々の置換されたピラゾール誘導体(国際公開公報第98/16223号)が記載された。

【0007】

国際公開公報第00/06569号は融合ピラゾール誘導体を開示し、そして、国際公開公報第03/095451号はカルバミン酸塩置換した3-ピリミジニルイラゾロピリジン(pyrimidinylrazolopyridine)を可溶性グアニル酸シクラーゼの刺激物質として開示する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】国際公開公報第98/16223号

10

20

30

40

50

【特許文献 2】国際公開公報第 00 / 06569 号

【特許文献 3】国際公開公報第 03 / 095451 号

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献 1】YC-1; Wu et al., Blood 84 (1994), 4226

【非特許文献 2】Mulsch et al., Brit. J. Pharmacol. 120 (1997), 681

【非特許文献 3】Pettibone et al., Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307

【非特許文献 4】Yu et al., Brit. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0010】

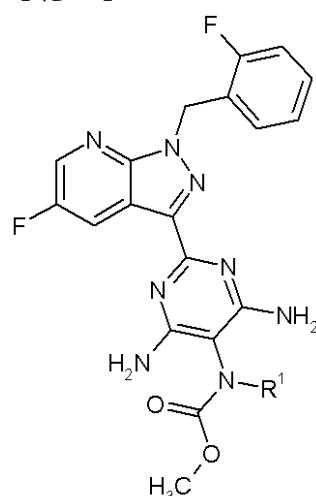
可溶性グアニル酸シクラーゼの刺激物質として作用し、それらのインビポ特性、例えばそれらの薬物動態および薬力学的挙動および/またはそれらの用量-活性の関係について先行技術で公知の化合物と比較して、同一か又は改善された治療プロフィールを有する、新規な物質を提供することが、本発明の目的である。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明は、一般式 (I)

【化1】



(I)

20

【式中、

R¹ は、水素または (C₁ - C₄) - アルキルを表し、

ここで、(C₁ - C₄) - アルキルは、フッ素およびトリフルオロメチルからなる群より選択される互いに独立した 1 つまたは 2 つの置換基により置換されていてよい。] で示される化合物、その N - 酸化物、塩、溶媒和物、その N - 酸化物の塩、ならびにその N - 酸化物および塩の溶媒和物を提供する。

【0012】

30

本発明の化合物は、式 (I) で示される化合物およびその N - 酸化物、塩、溶媒和物、ならびにその N - 酸化物およびその塩の溶媒和物、式 (I) に包含され、かつ以下で特定された式の化合物およびその N - 酸化物、塩、溶媒和物ならびにその N - 酸化物およびその塩の溶媒和物、ならびに式 (I) に包含され、かつ以下に実施例として特定された化合物およびその N - 酸化物、塩、溶媒和物ならびにその N - 酸化物およびその塩の溶媒和物であり、式 (I) に包含され、かつ以下で特定された化合物は、N - 酸化物、塩、溶媒和物ならびにその N - 酸化物の溶媒和物および塩ではない範囲のものである。

【0013】

本発明の関係において、好ましい塩は、発明にかかる化合物の生理学的に許容される塩である。医薬適用にそれ自体適切でなくても、例えば、本発明にかかる化合物の単離また

40

50

は精製に用いることができる塩も包含される。

【0014】

本発明にかかる化合物の生理学的に許容される塩は、鉱酸、カルボン酸およびスルホン酸の酸付加塩、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸および安息香酸の塩を含む。

【0015】

本発明にかかる化合物の生理学的に許容される塩は、従来の塩基の塩、例えば、好ましくはアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩およびカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩およびマグネシウム塩）およびアンモニアまたは1～16個の炭素原子を有する有機アミンから誘導されたアンモニウム塩、例えば、好ましくはエチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、プロカイン、ジベンジルアミン、N-メチルモルホリン、アルギニン、リジン、エチレンジアミンおよびN-メチルピペリジンも含む。

【0016】

本発明の関係において、溶媒和物は、固体または液体の状態で、溶媒分子との配位により複合体を形成する本発明にかかる化合物の溶媒和物形態を意味する。水和物は、特定の形態の溶媒和物であり、配位が水との溶媒和物である。本発明の関係において、好ましい溶媒和物は水和物である。

【0017】

その構造に応じて、本発明にかかる化合物は、異なる立体異性体で存在してもよく、すなわち、立体配置異性体または同様に適切な場合には配座異性体（エナンチオマーおよび／またはジアステレオマー、アトロブ異性体の場合の異性体を含む）で存在してもよい。したがって、本発明は、エナンチオマーまたはジアステレオマー、およびその各々の混合物を包含する。立体異性上均一の構成は、そのようなエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーの混合物から公知の方法で単離することができる；クロマトグラフィー手順がこのために好ましくは用いられ、アキラルまたはキラル相に対しては特にHPLCクロマトグラフィーが用いられる。

【0018】

本発明にかかる化合物が互変異性型に生じる場合、本発明はその互変異性型のすべてを包含する。

【0019】

本発明は、本発明にかかる化合物のすべての適切な同位体バリエント（isotopic variant）も包含する。本発明にかかる化合物の同位体バリエントは、本発明にかかる化合物の内の少なくとも1つの原子が同じ原子数であるが天然に通常もしくは主に存在する原子量と異なる原子量の別の原子に交換された化合物を意味するものと本明細書中では理解される。本発明にかかる化合物中に組み込まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の同位体、例えば²H（重水素）、³H（トリチウム）、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³²P、³³P、³⁵S、³⁴S、³⁵S、³⁶S、¹⁸F、³⁶Cl、⁸²Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁹Iと¹³¹Iがある。本発明にかかる化合物の具体的な同位体バリエント、特に1以上の放射性同位体が組み込まれた化合物は、例えば、体内での作用機序または活性化合物の分布の試験について有益であり得る；この目的に關して、比較的容易な調製可能性および検出可能性のために、特に³Hまたは¹⁴C同位体で標識された化合物が適切である。加えて、同位体、例えば重水素の導入は、化合物のより大きな代謝上の安定性の結果として、例えば体内での半減期の延長または必要とされる活性服用量の減少の結果として、具体的な治療上の利益をもたらし得る；したがって、本発明にかかる化合物のそのような修飾はまた、場合によっては本発明の好ましい実施形態を構成し得る。本発明にかかる化合物

10

20

30

40

50

の同位体バリアントは、当業者に公知の方法、例えば下記の方法および実施例に記載の方法により、実施例の具体的な試薬および／または出発化合物の対応する同位体修飾を用いることによって、調製することができる。

【0020】

さらに、本発明は本発明にかかる化合物のプロドラッグも包含する。本明細書中、用語「プロドラッグ」は、その部分に関して生物学的に活性もしくは不活性な化合物を意味するが、体内での滞留時間の間に本発明にかかる化合物に変換（例えば、代謝もしくは加水分解）され得る化合物を意味する。

【0021】

本発明の関係において、特に明記しない限り、置換基は以下のように定義される：

10

本発明の関係において、アルキルは、1～4個の炭素原子を有する直鎖または分枝アルキル基を示す。以下は、例証としてまたは好適例として参照され得る：メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、1-メチルプロピル、tert-ブチル。

【0022】

本発明の関係において、ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を表す。

【0023】

本発明にかかる化合物における基が置換される場合、基は、特に明記されない限り、単置換または多置換されてよい。本発明の関係において、一度ならず生じるすべての基が互いに独立して定義される。1、2または3つの同一もしくは異なる置換基による置換が好ましい。

20

【0024】

本発明の関係において、好適例は式(I)で示される化合物、その塩、溶媒和物およびその塩の溶媒和物であって、式中、

R¹は水素またはメチルを表し、ここで、メチルはトリフルオロメチル置換基で置換されていてよい。

【0025】

本発明の関係において、特に好ましいものは、式(I)で示される以下の化合物である：

メチル{4,6-ジアミノ-2-[5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピリミジン-5-イル}カルバメート、
メチル{4,6-ジアミノ-2-[5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピリミジン-5-イル}メチルカルバメート、

30

メチル{4,6-ジアミノ-2-[5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピリミジン-5-イル}(2,2,2-トリフルオロエチル)カルバメート、

メチル{4,6-ジアミノ-2-[5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピリミジン-5-イル}カルバメート塩酸塩、

40

メチル{4,6-ジアミノ-2-[5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピリミジン-5-イル}カルバメート硫酸塩、

メチル{4,6-ジアミノ-2-[5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピリミジン-5-イル}カルバメートトリノ酸塩、

メチル{4,6-ジアミノ-2-[5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピリミジン-5-イル}カルバメートメシラート、

メチル{4,6-ジアミノ-2-[5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピリミジン-5-イル}カルバメートメチラート、

50

- ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 5 - イル } カルバメートエタン - 1 , 2 - ニスルホン酸塩、
 メチル { 4 , 6 - ジアミノ - 2 - [5 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 5 - イル } カルバメートマレイン酸塩、
 メチル { 4 , 6 - ジアミノ - 2 - [5 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 5 - イル } カルバメート硝酸塩。

【 0026 】

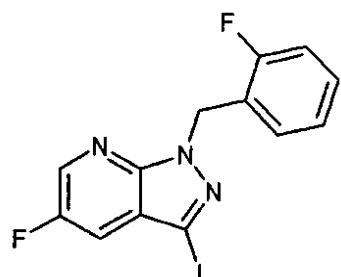
基の代表的な組合せまたは好ましい組合せにおいて特定される個々の基の定義は、特定された基の各々の組合せに関して独立しており、他の組合せの基の定義により記載されるように、また置換えられる。

具体的な好適例は、上記の好ましい範囲の 2 以上の組合せに与えられる。

【 0027 】

本発明は、さらに、本発明にかかる式 (I) の化合物を調製する方法を提供し、式 (I I)

【 化 2 】

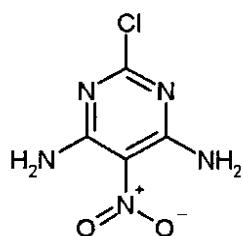


(I I)

で示される化合物を、

[A] 不活性溶媒中、ヘキサブチルスズおよび適切なパラジウム触媒の存在下でのスズ種の中間体形成により、式 (I I I)

【 化 3 】



(I I I)

で示される化合物と反応させ、式 (I V)

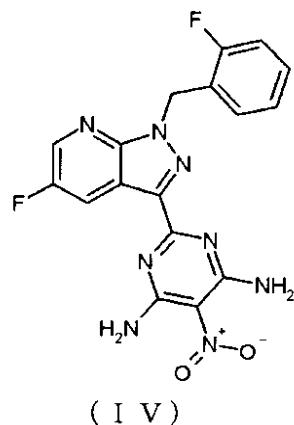
10

20

30

40

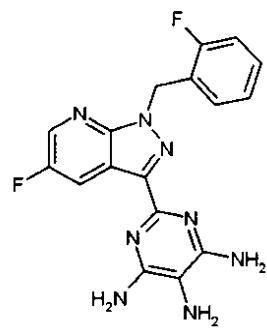
【化 4】



10

で示される化合物を得て、次いで、これを、不活性溶媒中、適切な還元剤を用いて還元して、式(Ⅴ)

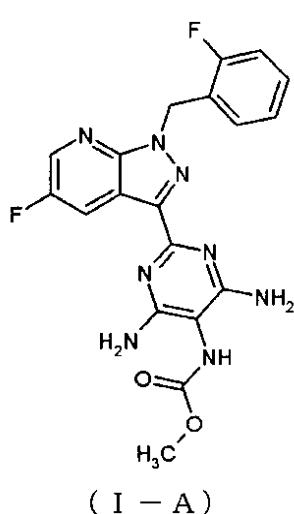
【化 5】



20

で示される化合物を得て、次いで、これを、適切な塩基の存在下、溶媒の存在下または不存在下で、クロロギ酸メチルと反応させ、式 (T-A)

【化 6】

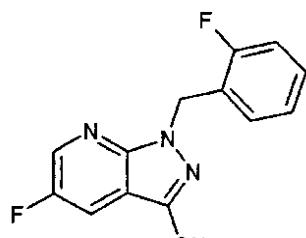


80

で示される化合物を得ること、あるいは、

[B]式(I)で示される化合物を、不活性溶媒中で、シアノ化銅と反応させ、式(VI)

【化7】

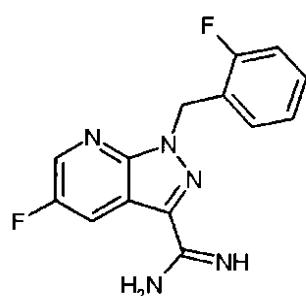


(V I)

10

で示される化合物を得て、次いで、これを、酸条件下で、式(V I I)

【化8】

x H₃CCO₂H

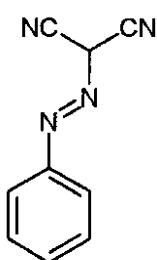
(V I I)

20

で示される化合物に变换し、続いて、これを、不活性溶媒中、適切な塩基の存在下で、式

(V I I I)

【化9】

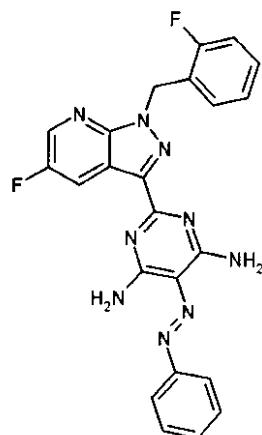


(V I I I)

30

で示される化合物と反応させて、式(I X)

【化10】



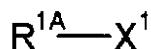
(IX)

10

で示される化合物を得て、次いで、これを、不活性溶媒中、適切な還元剤の存在下で、式(Ⅴ)で示される化合物を得て、続いて、これを、工程[A]に従って、さらに反応させて、式(Ⅰ-A)で示される化合物を得ること、あるいは

[C]式(Ⅰ-A)で示される化合物を、不活性溶媒中、適切な塩基の存在下で、式(Ⅹ) 20

【化11】



(X)

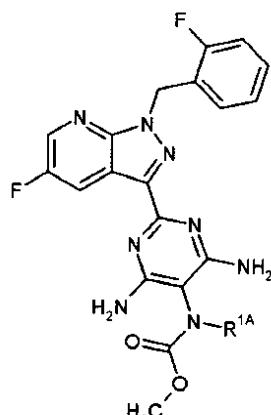
[式中、 R^{1A} は、(C₁ - C₄)アルキルを示し、

ここで、(C₁ - C₄)アルキルはフッ素およびトリフルオロメチルからなる群より互いに独立して選択される1または2の置換基で置換されていてよく、および

X^1 は、脱離基、例えばハロゲン、特に臭素またはヨウ素、トリクロロメタンスルホネー₃₀ト、メシラートまたはトシラートを示す]

で示される化合物と反応させ、式(Ⅰ-B)

【化12】



(I-B)

40

[式中、 R^{1A} は上記の意義を有する。]

で示される化合物を得ること、ならびに、結果的に得られる式(Ⅰ-A)および(Ⅰ-B)で示される化合物を、必要に応じて、適当な(i)溶媒および/または(ii)酸もしくは塩基を用いて、その溶媒和物、塩および/またはその塩の溶媒和物に変換することに

50

より特徴づけられる、製造方法を提供する。

【0028】

調製工程 (II) + (III) (IV) のための不活性溶媒は、例えば、アルコール、例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノールまたはtert-ブタノール、エーテル、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテルまたはジエチレングリコールジメチルエーテル、炭化水素、例えばベンゼン、キシレン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンまたは鉱油分画、あるいは他の溶媒、例えばジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、N,N'-ジメチルプロピレン尿素 (DMPU)、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン (NMP)、ピリジン、アセトニトリル、スルホランまたはその他、水がある。記載の溶媒の混合物を用いることも同様に可能である。好適例は、ジオキサンに与えられる。

【0029】

調製工程 (II) + (III) (IV) のための適切なパラジウム触媒は、例えば、パラジウム-活性炭、パラジウム (II) アセテート、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロライド、ビス (アセトニトリル) パラジウム (II) クロライドおよび [1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) / 適切な場合、さらなるホスファンリガンド、例えば (2-ビフェニル) ジ-tert-ブチルホスフィン、ジシクロヘキシル [2',4',6'-トリス (1-メチルエチル) ビフェニル-2-イル] ホスファン (XPHOS)、ビス (2-フェニルホスフィノフェニル) エーテル (DPEphos) または 4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9,9-ジメチルキサンテン (Xantphos) と組合せたジクロロメタン複合体 (参照、例えばHassan J. et al., Chem. Rev. 102, 1359-1469 (2002)) がある。好適例は、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) を用いることに与えられる。

【0030】

反応 (II) + (III) (IV) は、概して、+20 ~ +180、好ましくは +50 ~ +120 の温度範囲で、適切な場合にはマイクロ波で行われる。この反応は、大気下、高圧または減圧 (例えば 0.5 ~ 5 bar) で行われ得る。この反応は、概して、大気圧で行われる。

【0031】

還元 (IV) (V) および (IX) (V) は、適切な触媒の存在下、不活性溶媒中にて、+20 ~ +40 の温度範囲で行われる。

【0032】

還元 (IV) (V) および (IX) (V) のための不活性溶媒は、例えば、アルコール、例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノールもしくはtert-ブタノール、エーテル、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテルもしくはジエチレングリコールジメチルエーテル、または他の溶媒、例えばジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、N,N'-ジメチルプロピレン尿素 (DMPU)、N-メチルピロリドン (NMP)、ピリジン、アセトニトリルもしくはその他、水がある。上記溶媒の混合物を使用することも等しく可能である。好適例は、DMF およびピリジンに与えられる。

【0033】

反応 (IV) (V) および (IX) (V) に好適な触媒は、例えばパラジウム活性炭、プラチナ炭素、水酸化パラジウムまたはラネーニッケルである。

【0034】

あるいは、還元 (IV) (V) および (IX) (V) は、金属または金属塩、例えば鉄、亜鉛またはスズ (II) 塩化物を用いて、適切な酸、例えば塩化水素 / 塩酸、硫酸、リン酸もしくは酢酸の下で、+20 ~ +140 の温度範囲で行われ得る。

【0035】

調製工程 (V) (I-A) のための不活性溶媒は、例えば、アルコール、例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノールもしくはtert-ブタノール、エーテル、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテルもしくはジエチレングリコールジメチルエーテル、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、トリクロロメタン、四塩化炭素、トリクロロエチレンもしくはクロロベンゼン、炭化水素、例えばベンゼン、キシレン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンもしくは鉛油画分、または他の溶媒、例えばジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、N,N'-ジメチルプロピレン尿素 (DMPU)、N-メチルピロリドン (NMP)、アセトニトリルもしくはその他、水である。上記溶媒の混合物を使用することも等しく可能である。好適例は、ジメチルホルムアミドおよびトルエンに与えられ、またジメチルホルムアミドとトルエンの混合物にも与えられる。

【0036】

調製工程 (V) (I-A) の適切な塩基は、アルカリ金属水素化物、例えば水素化ナトリウム、アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム、アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムもしくは炭酸セシウム、アルカリ金属重炭酸塩、炭酸水素ナトリウムもしくは炭酸水素カリウム、アルカリ金属アルコキシド、例えばナトリウムメトキシドもしくはカリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドもしくはカリウムエトキシドもしくはカリウムtert-ブトキシド、または有機アミン、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデセ-7-エン (DBU) または1,5-ジアザビシクロ [4.3.0] ノナ-5-エン (DBN) である。好適例は、ピリジンに与えられる。

【0037】

反応 (V) (I-A) は、概して、-10 ~ +30、好ましくは0 ~ +20 の温度範囲で行われる。この反応は、大気下、高圧もしくは減圧 (例えば0.5 ~ 5 bar) で行われ得る。この反応は、概して、大気圧で行われる。

【0038】

調製工程 (II) (VI) のための不活性溶媒は、例えば、エーテル、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテルもしくはジエチレングリコールジメチルエーテル、炭化水素、例えばベンゼン、キシレン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンもしくは鉛油画分、または他の溶媒、例えばジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、N,N'-ジメチルプロピレン尿素 (DMPU)、N-メチルピロリドン (NMP)、ピリジンもしくはアセトニトリルである。上記溶媒の混合物を使用することも等しく可能である。好適例は、ジメチルホルムアミドおよびトルエンに与えられ、またジメチルホルムアミドとトルエンの混合物にも与えられる。好適例は、DMSO に与えられる。

【0039】

反応 (II) (VI) は、概して、+20 ~ +180、好ましくは+100 ~ +160 の温度範囲で、適切な場合にはマイクロ波で行われる。この反応は、大気下、高圧または減圧 (例えば0.5 ~ 5 bar) で行われ得る。この反応は、概して、大気圧で行われる。

【0040】

反応 (VI) (VII) は、2ステッププロセスで当業者に公知の方法、最初にメタノール中のナトリウムメトキシドを0 ~ +40 で用いたイミノエステルの形成、続いて、アミジン (VII) の形成を伴う、+50 ~ +150 での酢酸中のアンモニア等価体、例えばアンモニアまたは塩化アンモニウムの求核付加を用いて行われる。

【0041】

調製工程 (VII) + (VIII) (IX) ための不活性溶媒は、アルコール、例え

10

20

30

40

50

ばメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノールもしくはtert-ブタノール、エーテル、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテルもしくはジエチレングリコールジメチルエーテル、炭化水素、例えばベンゼン、キシレン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンもしくは鉱油画分、または他の溶媒、例えばジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N,N'-ジメチルプロピレン尿素(DMPU)、N-メチルピロリドン(NMP)、ピリジン、アセトニトリルもしくはその他、水である。上記溶媒の混合物を使用することも等しく可能である。好適例は、DMFに与えられる。

【0042】

調製工程(VII)+(VIII)(IX)のための適切な塩基は、アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム、アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムもしくは炭酸セシウム、アルカリ金属重炭酸塩、例えば炭酸水素ナトリウムもしくは炭酸水素カリウム、アルカリ金属アルコキシド、例えばナトリウムメトキシドもしくはカリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドもしくはカリウムエトキシド、もしくはカリウムtert-ブトキシド、または有機アミン、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(DBU)もしくは1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)である。好適例は、トリエチルアミンに与えられる。

【0043】

反応(VII)+(VIII)(IV)は、概して、+20 ~ +150、好ましくは+80 ~ +120の温度範囲で、適切な場合にはマイクロ波で行われる。この反応は、大気下、高圧または減圧(例えば、0.5 ~ 5 bar)で行われる。この反応は、概して、大気圧で行われる。

【0044】

式(VIII)で示される化合物は、文献L.F.Cavalieri, J.F.Tanker, A.Bendich, J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 533と同様に調製することができる。

【0045】

反応(I-A)(I-B)のための不活性溶媒は、例えばハロゲンか炭化水素、例えばジクロロメタン、トリクロロメタン、四塩化炭素、トリクロロエチレンもしくはクロロベンゼン、エーテル、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテルもしくはジエチレングリコールジメチルエーテル、他の溶媒、例えばジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N,N'-ジメチルプロピレン尿素(DMPU)、N-メチルピロリドン(NMP)、ピリジンもしくはアセトニトリルである。好適例は、テトラヒドロフランに与えられる。

【0046】

調製工程(I-A)(I-B)に適切な塩基は、アルカリ金属水素化物、例えばカリウム水素化物もしくは水素化ナトリウム、アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムもしくは炭酸セシウム、アルカリ金属重炭酸、例えば炭酸水素ナトリウムもしくは炭酸水素カリウム、アルカリ金属アルコキシド、例えばナトリウムメトキシドもしくはカリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドもしくはカリウムエトキシド、アミド、例えばナトリウムアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドもしくはカリウムビス(トリメチルシリル)アミド、もしくはリチウムジイソプロピルアミド、有機金属化合物、例えばブチルリチウムもしくはフェニルリチウム、または有機アミン、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(DBU)もしくは1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)である。好適例は、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドおよび水素化ナトリウムに与えられる。

10

20

30

40

50

【0047】

反応(I-A) (I-B)は、概して、-78 ~ +40、好ましくは0 ~ +20の温度範囲で行われる。この反応は、大気下、高圧または減圧(例えば0.5 ~ 5b ar)で行われ得る。この反応は、概して、大気圧で行われる。

【0048】

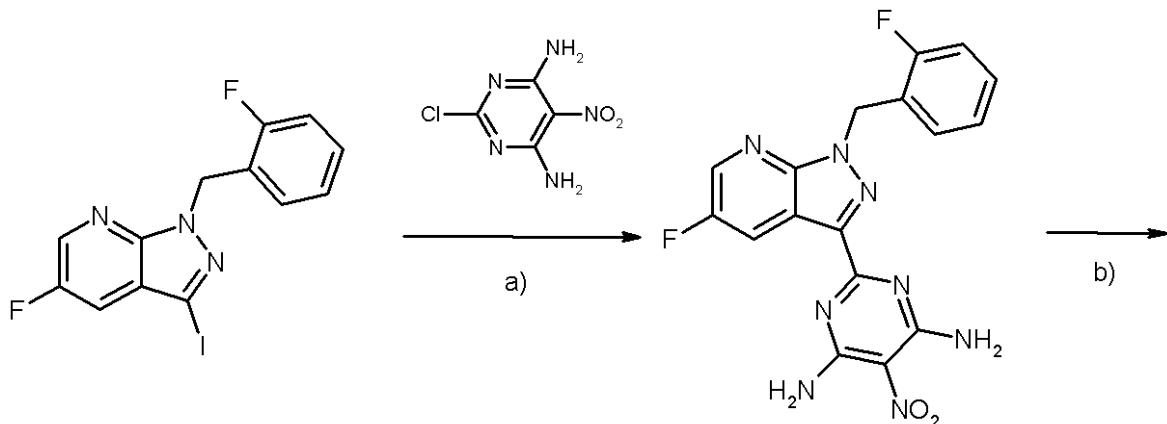
記載の製造方法は、以下のスキーム(スキーム1~3)による例示様式にて説明することができる:

【0049】

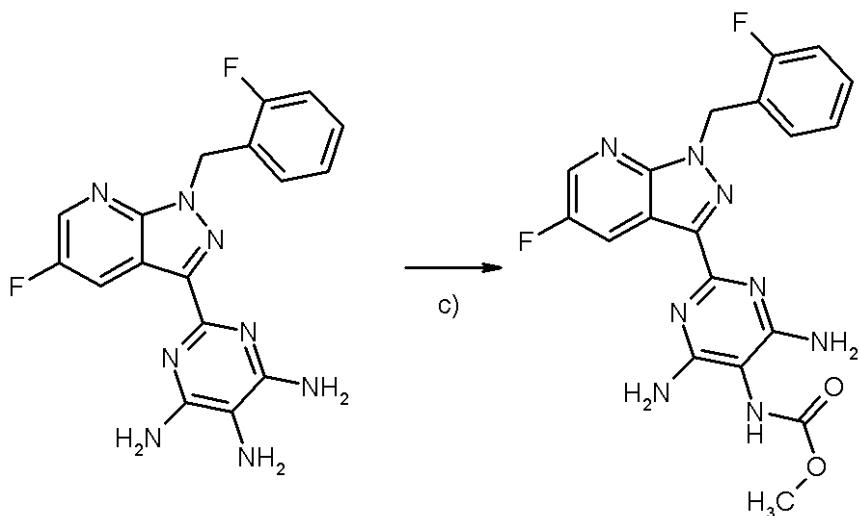
スキーム1

【化13】

10



20



30

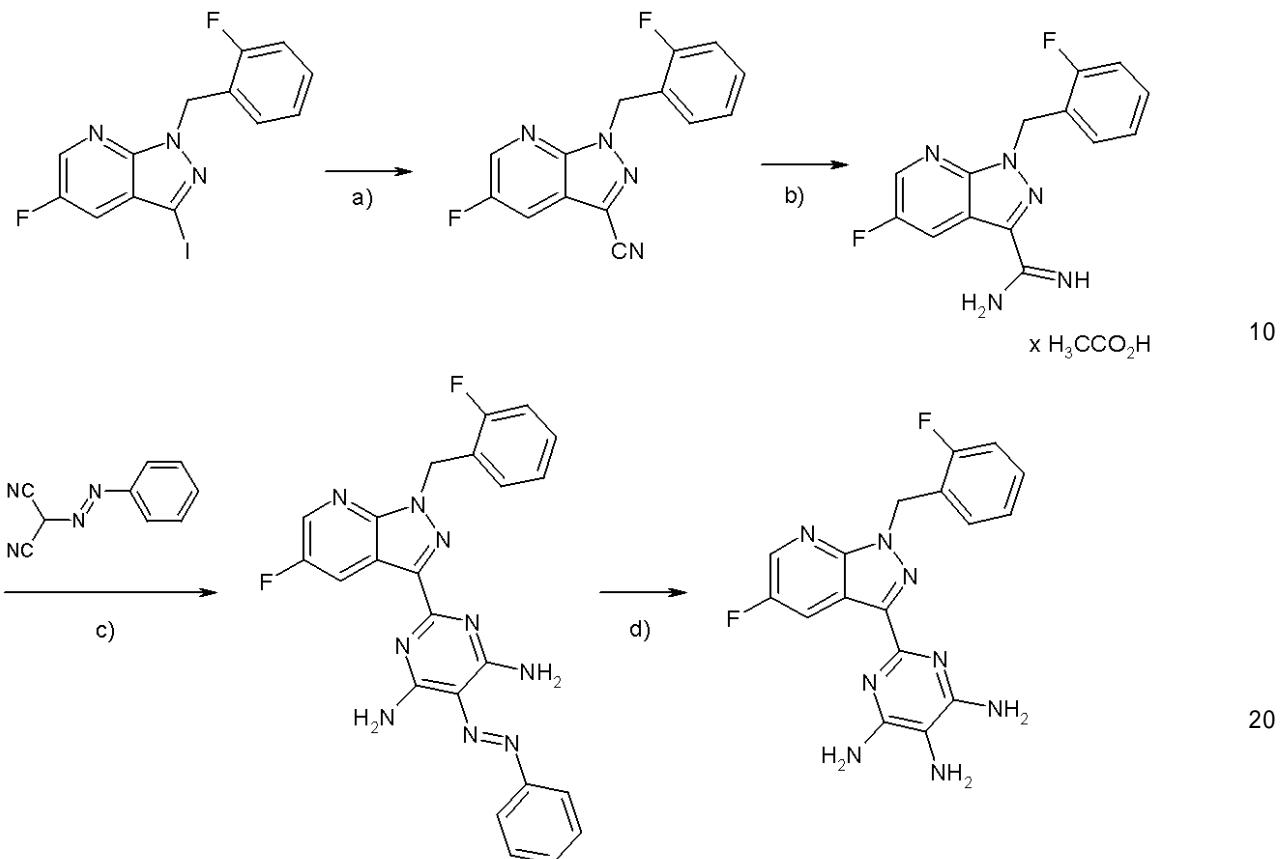
[a) : Pd(PPh₃)₄、ヘキサブチルニスズ(hexabutylditin) ; b) H₂、Pd-C ; c) クロロギ酸メチル、ピリジン]。

【0050】

スキーム2

40

【化14】

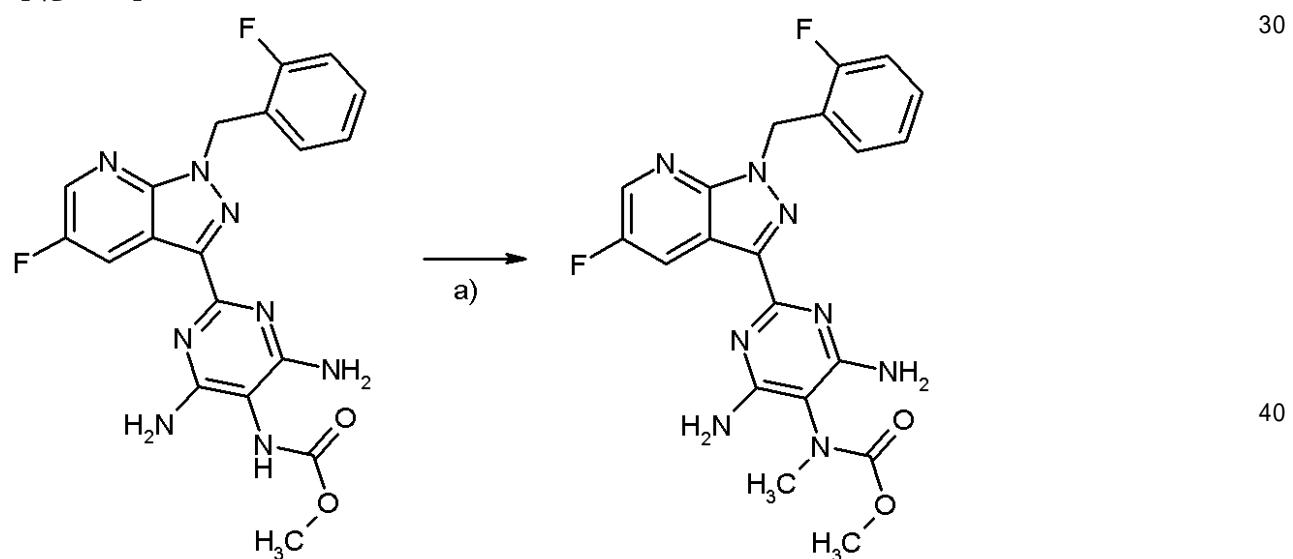


[a) : CuCN、DMSO ; b) : 1. ナトリウムメトキシド、メタノール 2. 塩化アンモニウム、酢酸 ; c) : トリエチルアミン d) : H₂、Pd-C] 。

【0051】

スキーム3

【化15】

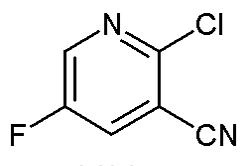


[a) LiHMDS、ヨウ化メチル、THF] 。

【0052】

式(I)で示される化合物は、式(X)

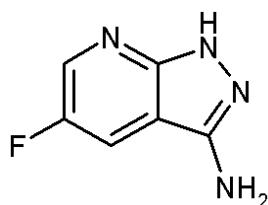
【化16】



(X)

で示される化合物を、不活性溶媒中で、ヒドラジン水和物を用いて環化して、式(XI)

【化17】

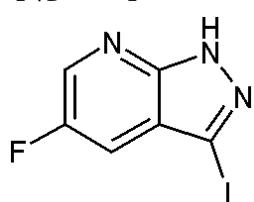


10

(XI)

で示される化合物を得て、次いで、この化合物を、不活性溶媒中、適切なルイス酸の存在下にて最初にイソペンチル亜硝酸塩と反応させて、対応するジアゾニウム塩を得て、次いで、この塩を、ヨウ化ナトリウムを用いて、式(XII)

【化18】



20

(XII)

で示される化合物に直接変換し、次いで、この化合物を、不活性溶媒中、適切な塩基の存在下で、式(XIII)

【化19】



30

(XIII)

で示される化合物と反応させることによって、調製することができる。

【0053】

調製工程(X) (XI)のための不活性溶媒は、アルコール、例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、tert-ブタノールもしくは1,2-エタンジオール、エーテル、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテルもしくはジエチレングリコールジメチルエーテル、炭化水素、例えばベンゼン、キシレン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンもしくは鉱油画分、もしくはジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N,N'-ジメチルプロピレン尿素(DMPU)、N-メチルピロリドン(NMP)、ピリジン、アセトニトリルもしくはその他、水である。上記溶媒の混合物を使用することも等しく可能である。1,2-エタンジオールが好ましい。

40

【0054】

反応(X) (XI)は、概して、+60 ~ +200、好ましくは+120 ~ +180の温度範囲で行われる。この反応は、大気下、高圧または減圧(例えば0.5 ~

50

5 bar) で行われ得る。この反応は、概して、大気圧で行われる。

【0055】

反応(XI) (XII) のための不活性溶媒は、例えばハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、トリクロロメタン、四塩化炭素、トリクロロエチレンもしくはクロロベンゼン、エーテル、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテルもしくはジエチレングリコールジメチルエーテル、または他の溶媒、例えばジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N,N'-ジメチルプロピレン尿素(DMPU)、N-メチルピロリドン(NMP)、ピリジンもしくはアセトニトリルである。好適例は、DMFに与えられる。

【0056】

調製工程(XI) (XII) のための適切なルイス酸は、三フッ化ホウ素/ジエチルエーテル複合体、セリウム(IV)硝酸アンモニウム(CAN)、塩化スズ(II)、リチウム過塩素酸塩、塩化亜鉛(II)、塩化インジウム(III)または臭化インジウム(III)である。好適例は、三フッ化ホウ素/ジエチルエーテル複合体に与えられる。

【0057】

反応(XI) (XII) は、概して、-78 ~ +40、好ましくは0 ~ +20 の温度範囲で行われる。この反応は、大気下、高圧または減圧(例えば0.5 ~ 5 bar)で行われ得る。この反応は、概して、大気圧で行われる。

【0058】

反応(XII) + (XIII) (II) のための不活性溶媒は、例えば、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、トリクロロメタン、四塩化炭素、トリクロロエチレンもしくはクロロベンゼン、エーテル、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテルもしくはジエチレングリコールジメチルエーテル、または他の溶媒、例えばジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N,N'-ジメチルプロピレン尿素(DMPU)、N-メチルピロリドン(NMP)、ピリジンもしくはアセトニトリルである。好適例は、DMFに与えられる。

【0059】

調製工程(XII) + (XIII) (II) に適切な塩基は、アルカリ金属水素化物、例えばカリウム水素化物もしくは水素化ナトリウム、アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムもしくは炭酸セシウム、アルカリ金属重炭酸塩、例えば炭酸水素ナトリウムもしくは炭酸水素カリウム、アルカリ金属アルコキシド、例えばナトリウムメトキシドもしくはカリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドもしくはカリウムエトキシドもしくはカリウムtert-ブトキシド、アミド、例えばナトリウムアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドもしくはカリウムビス(トリメチルシリル)アミド、もしくはリチウムジイソブロピルアミド、有機金属化合物、例えばブチルリチウムもしくはフェニルリチウム、または有機アミン、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(DBU)もしくは1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)である。好適例は、炭酸セシウムに与えられる。

【0060】

反応(XII) + (XIII) (II) は、概して、0 ~ +60、好ましくは+10 ~ +25 の温度範囲で行われる。この反応は、大気下、高圧または減圧(例えば0.5 ~ 5 bar)で行われ得る。この反応は、概して、大気圧で行われる。

【0061】

記載の調製方法は、以下の合成スキーム(スキーム4)による例示的な様式で説明され得る：

スキーム4

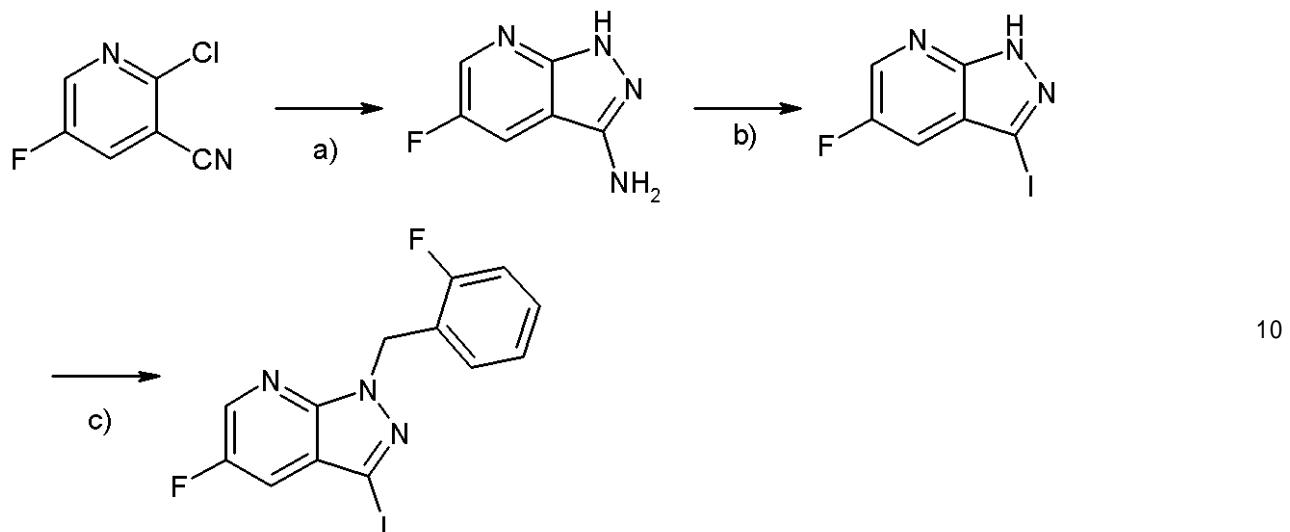
10

20

30

40

【化20】



[a) : ヒドラジン水和物、1,2-エタンジオール ; b) : イソペンチル亜硝酸塩、NaI、THF ; b) : 2-フルオロベンジル臭化物、Cs₂CO₃、DMF ;] 。

【0062】

したがって、本発明は、化合物：5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン 20

【化21】



を提供する。

【0063】

したがって、本発明は、化合物：5-フルオロ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン 40

【化22】



を提供する。

【0064】

式(II)および(XII)で示される化合物は、商業的に入手可能であり、文献により公知であり、または、文献の方法と類似する方法で調製することができる。

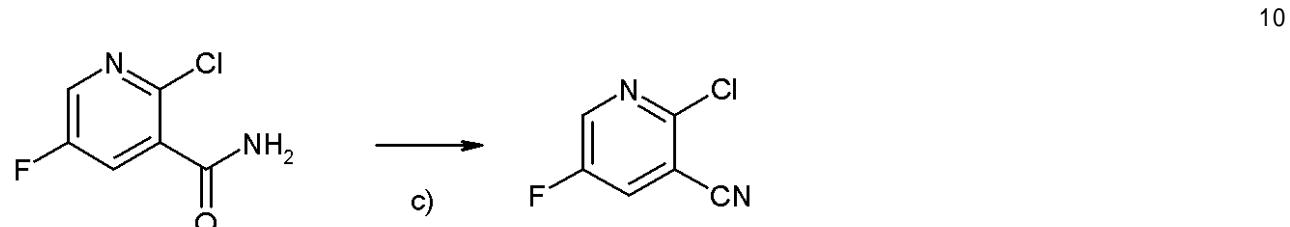
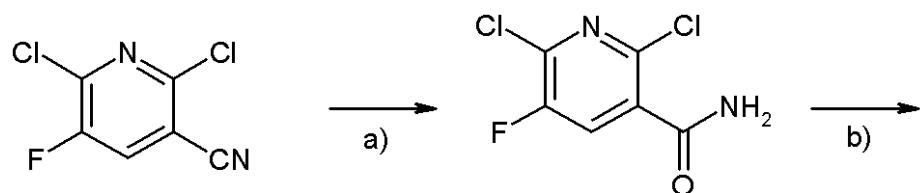
【0065】

式(X)で示される化合物は、文献[例えば、Winn M., J. Med. Chem. 1993, 36, 267-6-7688; EP 634 413-A1; CN 1613849-A; EP 1626045-A1; WO 2009/018415を参照のこと]で公知であり、文献の方法と類似の方法、または以下の合成スキーム(スキーム5)で示 50

されるように製造することができる：

スキーム 5

【化 2 3】



[a) : 硫酸 ; b) : 亜鉛、メタノール、氷酢酸 ; c) : トリフルオロ無水酢酸、ジクロロメタン] 。

【0066】

発明にかかる化合物には、可溶性グアニル酸シクラーゼの刺激物質として作用し、そして、それらのインビオ特性、例えばそれらの薬物動態および薬力学的挙動および/またはそれらの用量・活性の関係および/またはそれらの安全プロフィールに関して、先行技術で公知の化合物と比較して、同一か又は改善された治療プロフィールを有する。したがって、それらは、ヒトおよび動物の疾患の処置および/または予防に適している。

【0067】

発明にかかる化合物は、血管緊張低下、血小板凝集の抑制、および血圧の低下、さらに冠血流の増加を導く。これらの効果は、可溶性グアニル酸シクラーゼおよび細胞内 cGMP 増加の直接的な刺激を経て媒介される。さらに、本発明にかかる化合物は、cGMP 濃度、例えば EDRF (内皮由来血管弛緩因子)、NO ドナー、プロトポルフィリン IX、アラキドン酸またはフェニルヒドラジン誘導体を増加させる物質の効果を強化する。

【0068】

発明にかかる化合物は、心血管、肺、血栓塞栓性および線維症障害の処置および/または予防に適している。

【0069】

したがって、発明にかかる化合物が、心臓血管疾患、例えば、高血圧、急性および慢性心不全、冠状動脈性心臓病、安定および不安定狭心症、末梢血管および心臓血管障害、不整脈、心房性および血管性不整脈ならびに伝導障害、例えば房室ブロック・ディグリー I ~ III (AB ブロック I ~ III)、上室性頻拍性不整脈、心房細動、心房粗動、心室細動、心室粗動、心室頻脈、トルサード・ド・ポワンツ頻拍、心房性と心室性期外収縮、房室接合部期外収縮、洞不全症候群 (Sick-Sinus syndrome)、失神、房室結節性エントリ性頻拍 (AV-nodal re-entry tachycardia)、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群の処置および/または予防のための、急性冠動脈症候群 (ACS)、自己免疫心臓障害 (心膜炎、心内膜炎、弁膜炎、大動脈炎、心筋症)、ショック、例えば心臓性ショック、敗血症性ショックおよびアナフィラキシーショック、動脈瘤、ボクサー心筋症 (心室期外収縮 (PVC)) の処置および/または予防のための、血栓塞栓障害および虚血、例えば心筋虚血、心筋梗塞、脳卒中、心肥大、一過性および虚血性発作、子癇前症、炎症性心臓血管疾患、冠状動脈および末梢血管の痙攣、浮腫形成、例えば心不全、末梢循環障害、再灌流傷害、動脈および静脈血栓症、ミクロアルブミン尿、心筋不全、内皮機能不全に起因する肺水腫、脳浮腫、腎性浮腫もしくは水腫の処置および/または予防のための医薬において、例えば血栓溶解治療、経皮経管動脈形成 (PTA)、経腔的冠動脈形成 (PTCA) 。

10

20

30

40

50

)、心臓移植およびバイパス形成手術後の再狭窄、また、微小血管および大血管損傷(脈管炎)、増大したレベルの纖維素原および低密度リポタンパク質(LDL)、および増加した濃度のプラスミノーゲン活性化抑制因子1(PAI-1)を予防するために用いることができ、また、勃起障害および女性の性機能障害の処置および/または予防のための医薬において用いることができる。

【0070】

本発明の関係において、用語「心不全」は、より具体的または関連するタイプの疾患、例えば急性非代償性心不全、右心不全、左心不全、全体的不全、虚血性心筋症、拡張型心筋症、肥大型心筋症、特発性心筋症、先天性心臓欠損、心臓弁の異常、心臓弁の異常に付随する心不全、僧帽弁狭窄、僧帽弁閉鎖不全、大動脈狭窄、大動脈弁閉鎖不全、三尖弁狭窄症、三尖弁閉鎖不全、肺動脈弁狭窄、肺動脈弁不全、混合性心臓弁障害、心筋炎症(心筋炎)、慢性心筋炎、急性心筋炎、ウイルス性心筋炎、糖尿病性心不全、アルコール性心筋症、心臓貯蔵障害および心拡張期および収縮期心不全を含む。

【0071】

加えて、発明にかかる化合物は、動脈硬化、障害のある脂質代謝、低リポタンパク質血症、異脂質血症、高トリグリセリド血症、高脂血症、高コレステロール血症、無ベータリポタンパク質血症、シトステロール血症、黄色腫症、タンジアーブ、肥満症、肥満の処置および/または予防のために、および、混合性高脂血症およびメタボリックシンドロームの処置および/または予防のために用いることができる。

【0072】

発明にかかる化合物は、さらに一次性および二次性レイノー現象、微小循環傷害、跛行、末梢性および自律性ニューロパシー、糖尿病細小血管症、糖尿病網膜症、四肢の糖尿病性潰瘍、壊疽、CREST症候群、エリテマトーデス、爪真菌症、リウマチ障害の処置および/または予防のために、ならに創傷治癒を促進するために、用いることができる。

【0073】

本発明にかかる化合物は、さらに、泌尿器系障害、例えば良性前立腺症候群(BPS)、良性前立腺肥大(BPH)、良性前立腺肥大症(BPE)、膀胱下尿道閉塞(BOO)、下部尿路症候群(LUTS、例えばネコ泌尿器症候群(FUS))、泌尿生殖器系の障害、例えば神経性過活動膀胱(OAB)および(IC)、失禁(UI)、例えば混合型尿失禁、切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁または溢流性尿失禁(MUI、UUI、SUI、OUI)、骨盤痛、男性および女性の泌尿生殖器系組織の良性および悪性の疾患を処置するのに適している。

【0074】

発明にかかる化合物は、さらに、腎臓疾患、特に急性および慢性腎機能不全、ならびに急性および慢性腎不全の処置および/または予防に適している。本発明の関係において、用語「腎機能不全」は、急性および慢性の両方の症状発現、ならびに根本的なおよび関連する腎疾患、例えば腎血流量の低下(renal hypoperfusion)、透析中の低血圧(intradialytic hypotension)、閉塞性尿路疾患、糸球体症、糸球体腎炎、急性糸球体腎炎、糸球体硬化症、尿細管間質疾患、腎症疾患、例えば原発性および先天性腎臓病、腎炎、免疫学的腎臓病、例えば腎移植拒絶および免疫複合体誘導性腎臓病、毒性物質によって誘発された腎症、造影剤によって誘発された腎症、糖尿病性および非糖尿病性腎症、腎孟腎炎、腎囊胞、腎硬化、高血圧性腎硬化、および診断上、例えば異常に低下したクレアチニンおよび/または水分排泄により特徴づけられ得るネフローゼ症候群、尿素、窒素、カリウムおよび/またはクレアチニンの異常に高い血中濃度、腎臓酵素、例えばグルタミル・シンターゼの変更された活性、変更された尿浸透圧または尿量、増加した微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿、糸球体および小動脈に対する損傷、尿細管拡張、高リン酸塩血症および/または透析の必要を含む。本発明は、腎機能不全の後遺症、例えば肺水腫、心不全、尿毒症、貧血症、電解質障害(例えば高カルシウム血症、低ナトリウム血症)ならびに骨および炭水化物代謝における障害の処置および/または予防のための、本発明にかかる化合物の使用も含む。

10

20

30

40

50

【0075】

左心疾患 (left-heart disease) 、HIV、鎌状赤血球貧血、血栓塞栓症 (CTEPH) 、サルコイドーシス、COPD または肺線維症に付随する肺高血圧 (慢性閉塞性肺疾患 (COPD)) 、急性呼吸促迫症候群 (ARDS) 、急性肺損傷 (ALI) 、アルファ-1-抗トリプシン欠乏 (AATD) 、肺線維症、肺気腫 (例えばタバコの煙によって誘発された肺気腫) および囊胞性線維症 (CF)) の処置および / または予防にも適している。

【0076】

本発明に記載の化合物は、NO / cGMP 系の障害によって特徴づけられる中心神経系疾患を制御するための活性化合物も意味する。これらは、特に状態 / 疾患 / 症候群に付随して生じるような認知障害、例えば軽度認知障害、加齢に伴う学習および記憶障害、加齢に伴う記憶喪失、血管性認知症、頭部外傷、脳卒中、脳卒中後に生じる認知症 (脳卒中後認知症) 、外傷後頭蓋大脳外傷、一般的な集中力の欠陥、学習および記憶障害を有する小児における集中力の欠陥、アルツハイマー病、レビー小体認知症、ピック症候群、パーキンソン病、進行性核麻痺を含む前頭葉の衰退を伴う認知症、皮質基底核変性を伴う認知症、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 、ハンチントン舞蹈病、脱髄、多発性硬化症、視床変性症、クロイツフェルトヤコブ認知症、HIV 認知症、認知症を伴う統合失調症またはコルサコフ精神病のような認知障害後の認知、集中力、学習または記憶を改善することに適している。これらは、中枢神経系障害、例えば懸念、緊張および鬱病の状態、中枢神経系関連の性機能障害および睡眠障害を処置および予防するのに、ならびに食品、刺激物および常習性薬物の摂取の病理学的障害を制御するのにも適している。

10

20

【0077】

さらに、発明にかかる化合物はまた、脳血流を制御することに適しており、かくして片頭痛を制御するための有効な薬剤を表す。これらは、脳梗塞 (卒中) 、例えば脳卒中、脳虚血および頭蓋骨 - 脳外傷の後遺症の予防および制御にも適している。発明にかかる化合物は、同様に、疼痛および耳鳴りの状態を制御するために使用することができる。

【0078】

加えて、発明にかかる化合物は消炎作用を有し、従って、抗炎症剤として、敗血症 (SIRS) 、多臓器不全 (MODS、MOF) 、腎臓の炎症性疾患、慢性腸炎 (IBD、クローン病、UC) 、膀胱炎、腹膜炎、リウマチ様障害 (rheumatoid disorder) 、炎症性皮膚疾患および炎症性眼疾患の処置および / または予防に用いることができる。

30

【0079】

さらに、発明にかかる化合物は、自己免疫疾患の処置および / または予防に用いることもできる。

【0080】

さらに、発明にかかる化合物は、内臓器官、例えば、肺、心臓、腎臓、骨髄、特に肝臓の線維症疾患 (fibrotic disorder) 、また、皮膚学的線維症 (dermatological fibroses) および纖維症眼障害 (eye disorders) 処置および / または予防に適している。本発明の関係において、用語「纖維性疾患」は、特に以下の用語を含む：肝線維症、肝硬変、肺線維症、心内膜心筋線維症、腎症、糸球体腎炎、間質性腎線維症、糖尿病から生じた線維症傷害、骨髄線維症および類似の線維症障害、強皮症、限局性強皮症、ケロイド、肥大性瘢痕 (hypertrophic scarring) (外科的手術に伴う) 、母斑、糖尿病網膜症、増殖性硝子体網膜症および結合組織の障害 (例えばサルコイドーシス) 。

40

【0081】

さらに、発明にかかる化合物は、例えば緑内障手術の結果として、術後瘢痕を制御するのに適している。

【0082】

発明にかかる化合物が、老化および角質化した皮膚のために美容上用いることもできる。

【0083】

さらに、発明にかかる化合物は、肝炎、癌、骨粗鬆症、緑内障および胃不全麻痺の処置

50

および／または予防に適している。

【0084】

本発明は、障害、特に上記の障害の処置および／または予防のための本発明にかかる化合物の使用をさらに提供する。

【0085】

本発明は、心不全、狭心症、高血圧、肺高血圧、虚血、血管障害、腎不全、血栓塞栓障害、纖維性疾患および動脈硬化の処置および／または予防のための本発明にかかる化合物の使用をさらに提供する。

【0086】

本発明は、心不全、狭心症、高血圧、肺高血圧、虚血、血管障害、腎不全、血栓塞栓障害、纖維性疾患および動脈硬化の処置および／または予防のための本発明にかかる化合物をさらに提供する。 10

【0087】

本発明は、障害、特に上記障害の処置および／または予防用の医薬を製造するための、本発明にかかる化合物の使用をさらに提供する。

【0088】

本発明は、心不全、狭心症、高血圧、肺高血圧、虚血、血管障害、腎不全、血栓塞栓障害、纖維性疾患および動脈硬化の処置および／または予防用の医薬を製造するための、発明にかかる化合物の使用をさらに提供する。

【0089】

本発明は、有効量の本発明にかかる少なくとも1つの化合物を用いる、障害、特に上記障害の処置および／または予防のための方法を提供する。 20

【0090】

本発明は、有効量の本発明にかかる少なくとも1つの化合物を用いる、心不全、狭心症、高血圧、肺高血圧、虚血、血管障害、腎不全、血栓塞栓障害、纖維性疾患および動脈硬化の処置および／または予防を、さらに提供する。

【0091】

本発明にかかる化合物は、単独で、または要すれば、他の活性化合物と組合せて用いることができる。本発明は、特に上記障害の処置および／または予防用の、本発明にかかる少なくとも1つの化合物および1以上のさらなる活性化合物を含む医薬を提供する。適切な活性化合物の組合せの好ましい例は、以下を含む： 30

有機硝酸塩およびNOドナー、例えばニトロプロシドナトリウム、ニトログリセリン、一硝酸イソソルビド、二硝酸イソソルビド、モルシドミンまたはSIN-1、およびNO吸入 (inhaled NO)；

環状グアノシンーリン酸 (cGMP) の分解を抑制する化合物、例えばホスホジエステラーゼ (PDE) 1、2および／または5の阻害剤は、特に、PDE5阻害剤、例えばシリデナフィル、バルデナフィルおよびタadalafil；

抗血栓剤、例えば、好ましくは、血小板凝集抑制薬、抗凝固薬および纖維素溶解促進性物質 (profibrinolytic substance) の群からのもの；

血圧降下化合物、例えばおよび好ましくは、カルシウムアンタゴニスト、アンジオテンシンAIIAンタゴニスト、ACE阻害薬、エンドセリンアンタゴニスト、レニン阻害剤、アルファ-レセプターブロッカー、レセプターブロッカー、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニストおよび利尿剤の群から選択されるもの；および／または 40

脂質代謝調節化合物、例えば、そして好ましくは、甲状腺受容体作用薬、コレステロール合成阻害剤、例えば、そして好ましくは、HMG-CoA還元酵素阻害剤またはスクアレン合成阻害剤、ACAT阻害剤、CETP阻害剤、MTP阻害剤、PPAR-アルファ、PPAR-ガンマおよび／またはPPAR-デルタ・アゴニスト、コレステロール吸収阻害剤、リパーゼ阻害剤、ポリマー性胆汁酸 (polymeric bile acid) 吸着剤、胆汁酸再吸収阻害剤およびリポタンパク (a) アンタゴニストの群からのもの。

【0092】

50

抗血栓剤は、血小板凝集抑制薬、抗凝固薬または纖維素溶解促進性物質の群からの化合物を好ましくは意味する。

【0093】

発明の好ましい実施形態において、発明にかかる化合物は、例えば、そして好ましくは、アスピリン、クロピドグレル、チクロピジンまたはジピリダモールなどの血小板凝集抑制薬と組合せて投与される。

【0094】

発明の好ましい実施形態において、発明にかかる化合物は、例えば、そして好ましくはキシメラガトラン、ダビガトラン (dabigatran)、メラガトラン、ビバリルディンまたはクレキサンなどのトロンピン阻害剤と組合せて投与される。

10

【0095】

発明の好ましい実施形態において、発明にかかる化合物は、例えば、そして好ましくはチロフィバンまたはアブシキシマブなどのGPIIb/IIaアンタゴニストと組合せて投与される。

【0096】

本発明の好ましい実施形態において、本発明にかかる化合物は、例えば、そして好ましくはリバロキサバン (BAY 59-7939)、DU-176b、アピキサバン、オタミキサバン、フィデキサバン、ラザキサバン、フォンダパリヌクス、イドラパリナックス (idraparinux)、PMD-3112、YM-150、KFA-1982、EMD-503982、MCM-17、m1N-1021、DX9065a、DPC906、JTV803、SSR-126512またはSSR-128428などの第Xa因子インヒビターと組合せて投与される。

20

【0097】

発明の好ましい実施形態において、発明にかかる化合物は、ヘパリンまたは低分子量 (LMW) ヘパリン誘導体と組合せて投与される。

【0098】

発明の好ましい実施形態において、発明にかかる化合物は、例えば、そして好ましくはクマリンなどのビタミンKアンタゴニストと組合せて投与される。

【0099】

血圧降下剤は、カルシウムアンタゴニスト、アンジオテンシンAIIアンタゴニスト、ACE阻害薬、エンドセリンアンタゴニスト、レニン阻害剤、アルファ受容体遮断薬、ベータ受容体遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニストおよび利尿剤の群からの化合物を意味するものと好ましくは理解される。

30

【0100】

発明の好ましい実施形態において、発明にかかる化合物は、例えば、そして好ましくは、ニフェジピン、アムロジピン、ベラパミルまたはジルチアゼムなどのカルシウムアンタゴニストと組合せて投与される。

【0101】

発明の好ましい実施形態において、発明にかかる化合物は、例えば、そして好ましくはプラゾシンなどのアルファ-1受容体拮抗薬と組合せて投与される。

40

【0102】

発明の好ましい実施形態において、発明にかかる化合物は、例えば、そして好ましくは、プロプラノロール、アテノロール、チモロール、ピンドロール、アルブレノロール、オクスピレノロール、ベンブトロール、ブブラノロール、メチプラノロール、ナドロール、メピンドロール、クラザロール (carazolol)、ソタロール、メトプロロール、ベタキソロール、セリプロロール、ビソプロロール、カルテオロール、エスマロール、ラベタロール、カルベディロール、アダプロロール、ランジオロール、ネビボロール、エパノロールまたはブシンドロールなどのベータ受容体遮断薬と組合せて投与される。

【0103】

本発明の好ましい実施形態において、本発明にかかる化合物は、例えば、そして好まし

50

くは、ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタンまたはエンブサルタン(embusartan)などのアンジオテンシンA₁A₂アンタゴニストと組合せて投与される。

【0104】

本発明の好ましい実施形態において、本発明にかかる化合物は、例えば、そして好ましくは、エナラブリル、カブトブリル、リシノブリル、ラミブリル、デラブリル、ホシノブリル、キノブリル(quinopril)、ペリンドブリルまたはトランドブリル(trandopril)などのACE阻害剤と組合せて投与される。

【0105】

本発明の好ましい実施形態において、本発明にかかる化合物は、例えば、そして好ましくは、ボセンタン、ダルセンタン(darusentan)、アンブリセンタンまたはシタクスセンタンなどのエンドセリンアンタゴニストと組合せて投与される。

10

【0106】

本発明の好ましい実施形態において、本発明にかかる化合物は、例えば、そして好ましくは、アリスキレン、SPP-600またはSPP-800などのレニン阻害剤と組合せて投与される。

【0107】

本発明の好ましい実施形態において、本発明にかかる化合物は、例えば、そして好ましくは、スピロノラクトンまたはエプレレノンなどのミネラルコルチコイド受容体アンタゴニストと組合せて投与される。

【0108】

20

発明の好ましい実施形態において、発明にかかる化合物は、フロセミド、トラセミド、ブメタニドおよびピレタニドなどのループ利尿薬と組合せて、アミロライドおよびトリアムテレンなどのカリウム保持性利尿薬と組合せて、スピロノラクトン、カンレノ酸カリウムおよびエプレレノンなどのアルドステロン拮抗薬と、また例えばヒドロクロロチアジド、クロロサリドン、キシパミドおよびインダパミドなどのチアジド系利尿薬と組合せて、投与される。

【0109】

脂質代謝調節化合物は、CETP阻害剤、甲状腺受容体作用薬、コレステロール合成阻害剤、例えばHMG-CoAレダクターゼ阻害剤またはスクアレン合成阻害剤、ACAT阻害剤、MTP阻害剤、PPAR-アルファ、PPAR-ガンマおよび/またはPPAR-デルタ・アゴニスト、コレステロール吸収阻害剤、ポリマー性胆汁酸吸着剤、ポリマー性胆汁酸再吸収阻害剤、リパーゼ阻害剤およびリポ蛋白(a)アンタゴニストの群からの化合物を意味するものと望ましくは理解される；

30

【0110】

本発明の好ましい実施形態において、発明にかかる化合物は、例えば、そして好ましくは、ダルセトラピブ(dalcetrapib)、60-5521BAY、アナセトラピブまたはCETPワクチン(CETi-1)などのCETP阻害剤と組合せて投与される。

【0111】

発明の好ましい実施形態において、発明にかかる化合物は、例えば、そして好ましくはD-チロキシン、3,5,3'-トリヨードチロニン(T3)、CGS23425またはアキシチロム(axitirome)(CGS26214)などの甲状腺受容体作用薬と組合せて投与される。

40

【0112】

発明の好ましい実施形態において、発明にかかる化合物は、例えば、そして好ましくはロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フラバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチンまたはピタバスタチンなどのスタチンの部類からのHMG-CoA還元酵素阻害剤と組合せて投与される。

【0113】

発明の好ましい実施形態において、発明にかかる化合物は、例えば、そして好ましくはBMS-188494またはTAK-475などのスクアレン合成阻害剤と組合せて投

50

与される。

【0114】

発明の好ましい実施形態において、発明にかかる化合物は、例えば、そして好ましくはアバシミブ(avasimibe)、メリナミド、パクチミベ(pactimibe)、エフルシミベ(eflucimibe)またはSMP-797などのACAT阻害剤と組み合わせて投与される。

【0115】

発明の好ましい実施形態において、発明にかかる化合物は、例えば、そして好ましくはインプリタピド(implitapide)、BMS-201038、R-103757またはJTT-130などのMTP阻害剤と組合せて投与される。

【0116】

発明の好ましい実施形態において、発明にかかる化合物は、例えば、そして好ましくは、ピオグリタゾンまたはロシグリタゾンなどのPPAR-アゴニストと組合せて投与される。

【0117】

発明の好ましい実施形態において、発明にかかる化合物は、例えば、そして好ましくは、GW501516またはBAY68-5042などのPPAR-デルタ・アゴニストと組合せて投与される。

【0118】

発明の好ましい実施形態において、発明にかかる化合物は、例えば、そして好ましくは、エゼチミブ、チクエシド(tiqueside)またはパマクエシドなどのコレステロール吸収阻害剤と組合せて投与される。

【0119】

発明の好ましい実施形態において、発明にかかる化合物はリパーゼ阻害剤と組合せて投与され、好ましい例はオルリストアトである。

【0120】

発明の好ましい実施形態において、発明にかかる化合物は、ポリマー性胆汁酸吸着剤、例えば、そして好ましくは、コレスチラミン、コレスチポール、コレソルバム(colesolvam)、コレステガル(CholestaGel)またはコレスチミドと組合せて投与される。

【0121】

発明の好ましい実施形態において、発明にかかる化合物は、例えば、そして好ましくは、ASBT(=IBAT)阻害剤、例えばAZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435またはSC-635などの胆汁酸逆吸収阻害剤と組合せて投与される。

【0122】

発明の好ましい実施形態において、発明にかかる化合物は、例えば、そして好ましくは、ゲムカベンカルシウム(gemcabene calcium)(CI-1027)またはニコチン酸などのリポタンパク質(a)アンタゴニストと組合せて投与される。

【0123】

本発明は、さらに、少なくとも1つの本発明にかかる化合物を、通常、1種またはそれ以上の不活性、非毒性の医薬的に適する補助剤と共に含む医薬、および上述の目的のためのそれらの使用を提供する。

【0124】

本発明にかかる化合物は、全身的および/または局所的に作用できる。この目的で、それらを、例えば、経口で、非経腸で、肺に、鼻腔に、舌下に、舌に、頬側に、直腸に、皮膚に、経皮で、結膜に、耳に、または、インプラントもしくはステントとしてなどの適する方法で投与できる。

本発明にかかる化合物は、これらの投与経路に適する投与形で投与できる。

【0125】

経口投与に適する投与形は、先行技術に準じて働くものであり、本発明にかかる化合物を迅速に、かつ/または、改変された様式で放出し、本発明にかかる化合物を結晶形お

10

20

30

40

50

および／または不定形および／または溶解形で含む投与形、例えば、錠剤（非被覆または被覆錠剤、例えば、腸溶性被覆、または、遅延して溶解するか、または不溶であり、本発明にかかる化合物の放出を制御する被覆を有する錠剤）、口腔中で迅速に溶解する錠剤またはフィルム／ウエハー、フィルム／凍結乾燥剤、またはカプセル剤（例えば、ハードまたはソフトゼラチンカプセル剤）、糖衣錠、顆粒剤、ペレット剤、粉末剤、乳剤、懸濁剤、エアゾル剤または液剤である。

【0126】

非経腸投与は、吸收段階を回避し（例えば、静脈内、動脈内、心臓内、脊髄内または腰椎内に）、または、吸收（例えば、筋肉内、皮下、皮内、経皮または腹腔内に）を含み得る。非経腸投与に適した投与形は、液剤、懸濁剤、乳剤、凍結乾燥剤または滅菌粉末剤の形態の注射または点滴用製剤である。

10

【0127】

他の投与経路に関しては、適した例としては、吸入医薬形（例えば、粉末吸入器、噴霧器）、点鼻薬、舌に、舌下にまたは頬側用の液剤またはスプレー剤、錠剤、フィルム／ウエハーまたはカプセル剤、坐剤、耳または眼用の調剤、腔用力カプセル剤、水性懸濁剤（ローション、振盪混合物）、親油性懸濁剤、軟膏、クリーム、経皮治療システム（例えば、パッチ）、ミルク、ペースト、フォーム、噴霧用粉末剤（sprinkling powders）、インプラントまたはステントがある。

経口または非経口投与が好ましく、特に経口投与が好ましい。

【0128】

20

本発明にかかる化合物は、上述の投与形に変換できる。これは、不活性、非毒性、医薬的に適する補助剤と混合することにより、それ自体既知の方法で実施できる。これらの補助剤は、担体（例えば、微結晶セルロース、ラクトース、マンニトール）、溶媒（例えば、液体ポリエチレングリコール類）、乳化剤および分散剤または潤滑剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム、ポリオキシソルビタンオレエート）、結合剤（例えば、ポリビニルビロリドン）、合成および天然ポリマー（例えば、アルブミン）、安定化剤（例えば、アスコルビン酸などの抗酸化剤）、着色料（例えば、酸化鉄などの無機色素）および香味および／または臭気の矯正剤が含まれる。

【0129】

30

一般に、非経口投与の場合、約0.001～1mg／体重kg、好ましくは約0.01～0.5mg／体重kgの量を投与することが、有効な結果を達成するのに有利であると分かっている。経口投与の場合、投与量は、約0.01～100mg／体重kg、好ましくは約0.01～20mg／体重kg、最も好ましくは約0.1～10mg／体重kgである。

【0130】

それにも拘わらず、体重、投与経路、活性化合物に対する個体の応答、調剤の性質および投与を行う時間または間隔に応じて、上記の量から逸脱することが必要な場合がある。例えば、場合によっては、上記の最小量より少なく量で十分な場合があり、一方、他の場合には、上記の上限を超えないなければならない場合がある。比較的大量に投与する場合、これらを複数の個別の投薬に分け1日かけて投薬することが望ましい場合がある。

40

【0131】

下記の実施例は、本発明を例示するものである。本発明は、これらの実施例に限定されない。

下記の試験および実施例におけるパーセンテージは、特に明記しない限り、重量パーセントであり；部は、重量部である。液体／液体溶液に関する溶媒比、希釈比および濃度データは、各場合で体積を基準とする。

【0132】

A. 実施例

略語および頭文字

【表1】

aq.	水溶液	
calc.	計算値	
br s	ブロード一重線 (NMRで)	
DCI	ダイレクト化学イオン化 (MSで)	
dec.	分解点	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DSC	動的示差熱量測定	
eq.	等価の	10
ESI	エレクトロスプレーイオン化 (MSで)	
Et	エチル	
fd.	測定値	
h	時間	
HPLC	高压高性能液体クロマトグラフィー	
HRMS	高解像度質量分析法	
conc.	濃縮	
LC-MS	液体クロマトグラフィー質量分析法	
LiHMDS	リチウムヘキサメチルジシラジド	
Me	メチル	20
min	分	
MS	質量分析法	
NMR	核磁気共鳴分析法	
Pd ₂ dba ₃	トリ (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム	
Ph	フェニル	
PLM	偏光顕微鏡	
RT	室温	
R _t	保持時間 (HPLCで)	
TGA	熱重量分析	
THF	テトラヒドロフラン	30
UV	紫外線分光法	
v/v	体積対体積比 (溶液の)	

【0133】

L C / M S 法 :

方法1 : MS機器タイプ: ウォーターズZQ ; 装置タイプHPLC: Agilent 1100シリーズ; UV DAD; カラム: Thermo Hypersil GO LD 3 μ 20 mm × 4 mm; 移動相A: 1 lの水 + 0.5 mlの50%濃度のギ酸、移動相B: 1 lのアセトニトリル + 0.5 mlの50%濃度のギ酸; グラジエント: 0.0分 100%A 3.0分 10%A 4.0分 10%A 4.1分 100%A (流速2.5 ml/分); オープン: 55; 流速: 2 ml/分; UV検出: 210 nm。

【0134】

方法2 : 機器: ウォーターズACQUITY SQD UPLCシステム; カラム: ウォーターズACQUITY UPLC HSS T3 1.8 μ 50 × 1 mm; 移動相A: 1 lの水 + 0.25 mlの99%濃度のギ酸、移動相B: 1 lのアセトニトリル + 0.25 mlの99%濃度のギ酸; グラジエント: 0.0分 90%A 1.2分 5% A 2.0分 5% A オープン: 50; 流速: 0.40 ml/分; UV検出: 210 - 400 nm。

【0135】

方法3：機器：ウォーターズUPLC Acuity を備えたMicromass Quattro Premie；カラム：Thermo Hypersil GOLD 1.9 μ 50 mm \times 1 mm；移動相A：1 lの水 + 0.5 mlの50%濃度のギ酸，移動相B：1 lのアセトニトリル + 0.5 mlの50%濃度のギ酸；グラジエント：0.0分 90%A 0.1分 90%A 1.5分 10%A 2.2分 10%A；オーブン 50；流速：0.33 ml/分；UV検出：210 nm。

【0136】

一般の方法

PLM：偏光顕微鏡は、50 \times 、100 \times 、200 \times および500 \times レンズ、高解像度モノクロ1600 \times 1200ピクセル・デジタル・カメラおよび自動X-Y Marzha userステーション(Clemex ST-2000コントローラにより制御される)を備えたライカDM顕微鏡を有するClemex PS3偏光顕微鏡パーティクルサイズシステムを用いて実施した。結晶性物質サンプルを、油滴中で、スライドガラス(76 \times 26 mm)上でカバーガラス(22 \times 40 mm)を用いて該サンプルを覆って測定した。

【0137】

DSC：融点は、動的示差熱量測定により測定した。測定は、TSO801ROサンプルロボットおよびSTAR^eソフトウェアを備えたMettler-Toledo 823^e

DSC機器を用いて実施した。約1.5~3 mgのサンプルを小型のアルミニウム皿にて測量し、次いで有孔キャップを用いて閉じた。熱流を、30~400 の温度範囲で加熱速度10 /分および30 ml/mlのアルゴン流のもとで測定した。

【0138】

TGA：熱重量分析は、TSO801ROサンプルロボットおよびSTAR^eソフトウェアを備えたMettler-Toledo TGA/SDTA851^e TGA機器を用いて実施した。約1.5~3 mgのサンプルを小型のアルミニウム皿(100 μ l)にて測量した。サンプル重量を、30~400 の温度範囲で加熱速度10 /分および30 ml/mlのアルゴン流のもとで測定した。

【0139】

元素分析は、工業基準DIN-ISO 17025に従い、当業者には公知の方法を用いて、Currenta GmbH & Co.により実施された。

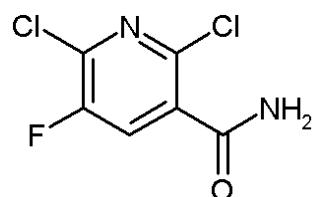
【0140】

出発物質および中間体：

実施例1A

2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチンアミド

【化24】



濃硫酸(125 ml)中の25 gの2,6-ジクロロ-5-フルオロ-3-シアノピリジンの懸濁液を、60~65 で1時間攪拌した。室温まで冷却した後、フラスコの内容物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで3回(各回、100 ml)抽出した。合した有機相を、水(100 ml)で洗浄し、次いで、飽和水性炭酸水素ナトリウム溶液(100 ml)で洗浄し、乾燥させ、ロータリーエバポレーターにて濃縮した。得られた物質を高真空下で乾燥させた。

収量：24.5 g (理論値の90%)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： = 7.95 (br s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 8.24 (d, 1H)。

【0141】

10

20

30

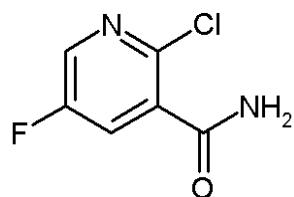
40

50

実施例 2 A

2 - クロロ - 5 - フルオロニコチニアミド

【化 2 5】



室温で、4.4 g (210.58 mmol) の 2,6-ジクロロ - 5 - フルオロニコチニアミドを、メタノール (207 ml) 中の 21.9 g (335.35 mmol) の亜鉛の懸濁液に添加した。次いで、酢酸 (18.5 ml) を添加し、混合物を攪拌しながら還流温度で 24 時間加熱した。次いで、フラスコの内容物を亜鉛から静かに注ぎ、そして、酢酸エチル (414 ml) および飽和水性炭酸水素ナトリウム溶液 (414 ml) を加え、続いて、激しい抽出攪拌 (extractive stirring) を行った。次に、反応混合物を、珪藻土に通じて吸引濾過し、濾液 (filter product) を酢酸エチルで 3 回 (各回 517 ml) 洗浄した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (258 ml) で 1 回洗浄した。合した有機層を飽和水性炭酸水素ナトリウム溶液 (414 ml) で 1 回洗浄し、乾燥させ、減圧下にて濃縮した。ジクロロメタン (388 ml) を、この方法で得られた結晶に加え、混合物を 20 分間攪拌した。混合物を 1 回以上吸引濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、そして、乾燥させた。

収量：20.2 g (理論値の 53%)

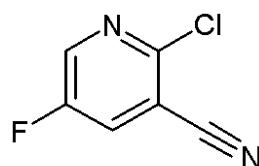
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.87 (br s, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.10 (br s, 1H), 8.52 (d, 1H).

【0142】

実施例 3 A

2 - クロロ - 5 - フルオロニコチノニトリル

【化 2 6】



81.2 ml (582.25 mmol) のトリエチルアミンを、ジクロロメタン (783 ml) 中の 46.2 g (264.66 mmol) の 2 - クロロ - 5 - フルオロニコチニアミドの懸濁液に添加し、混合物を 0 に冷却した。次いで、攪拌しながら、41.12 ml (291.13 mmol) のトリフルオロ無水酢酸をゆっくり滴加し、混合物を 0 で 1.5 時間攪拌した。続いて、反応溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液溶液で 2 回 (各回 391 ml) 洗浄し、乾燥させ、減圧下にて濃縮した。

収量：42.1 g (理論値の 90%)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.66 (dd, 1H), 8.82 (d, 1H).

【0143】

実施例 4 A

5 - フルオロ - 1H - ピラゾロ [3,4-b] ピリジン - 3 - アミン

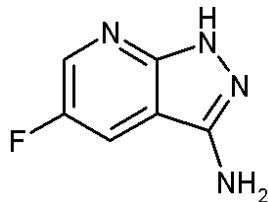
10

20

30

40

【化27】



8.5 g (245.93 mmol) の 2 - クロロ - 5 - フルオロニコチノニトリルの懸濁液を、最初に、1,2 - エタンジオール (380 ml) に充填し、次いで、ヒドラジン水和物 (119.6 ml, 2.459 mol) を添加した。混合物を、還流させ、攪拌しながら 4 時間加熱した。冷却することで生成物が沈殿した。水 (380 ml) をその黄色結晶に加え、混合物を室温で 10 分間激しく攪拌した。次いで、懸濁液を、フリットに対して吸引濾過し、濾液を水 (200 ml) および -10 の冷 THF (200 ml) を用いて洗浄した。残渣を五酸化リンに対して高真空下にて乾燥させた。

収量：22.8 g (理論値の 61%)

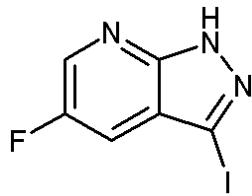
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 5.54 (s, 2H), 7.96 (dd, 1H), 8.38 (m, 1H), 12.07 (m, 1H).

【0144】

実施例 5 A

5 - フルオロ - 3 - ヨード - 1 H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン

【化28】



10 g (65.75 mmol) の 5 - フルオロ - 1 H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 3 - アミンを、最初に THF (329 ml) に充填し、混合物を 0 に冷却した。次いで、16.65 ml (131.46 mmol) の三フッ化ホウ素ジエチルエーテル複合体を、ゆっくり加えた。反応混合物をさらに -10 にまで冷却した。次いで、THF (24.39 ml) 中の 10.01 g (85.45 mmol) の亜硝酸イソペンチル溶液をゆっくり加え、混合物をさらに 30 分間攪拌した。混合物を冷ジエチルエーテル (329 ml) で希釈し、得られた固体を濾過により分離した。次いで、少しづつジアゾニウム塩を、アセトン (329 ml) 中の 12.81 g (85.45 mmol) のヨウ化ナトリウムの冷溶液 (0) に加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を、冷水 (1.8 l) 中に注ぎ、酢酸エチルで 2 回 (各回 487 ml) 抽出した。集めた有機層を、飽和塩化ナトリウム水溶液 (244 ml) で洗浄し、乾燥させ、濾過および濃縮した。これにより、12.1 g (純度 86%、理論値の 60%) の所望の化合物が褐色固体の形で得られた。この粗生成物をさらなる精製なしで反応させた。

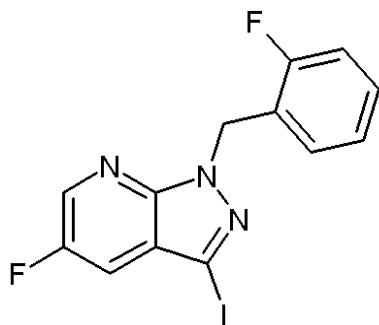
LC-MS (方法1): R_t = 1.68 min; MS (ESIpos): m/z = 264 (M+H)⁺.

【0145】

実施例 6 A

5 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロベンジル) - 3 - ヨード - 1 H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン

【化29】



10

141g (462.11mmol) の実施例5Aの化合物をDMF (2538ml) 中に導入し、次いで、96.09g (508.32mmol) の2-フルオロ口臭化ベンジルおよび165.62g (508.32mmol) の炭酸セシウムを添加した。混合物を室温で2時間濾過した。次いで、反応混合物を、飽和塩化ナトリウム水溶液 (13670ml) 中に注ぎ、酢酸エチル (5858ml) で2回抽出した。集めた有機相を、飽和塩化ナトリウム水溶液 (3905ml) で洗浄し、乾燥させ、濾過および濃縮した。その残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフにかけ (移動相: 石油エーテル/酢酸エチル 97:3)、生成物の画分を濃縮した。得られた固体をジクロロメタンに溶解し、飽和水性チオ硫酸ナトリウム (500ml) で1回洗浄し、次いで、飽和塩化ナトリウム水溶液 (500ml) で洗浄した。生成物を、乾燥するまで濃縮し、残渣をジエチルエーテル中に懸濁し、吸引濾過により単離し、高真空中で乾燥させた。これにより、106.6g (理論値の62%) の所望の化合物が得られた。

20

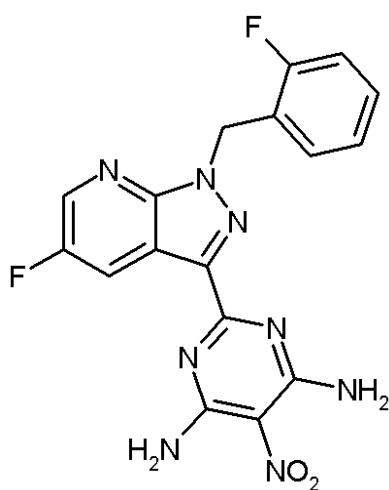
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 5.73 (s, 2H), 7.13 - 7.26 (m, 3H), 7.33 - 7.41 (m, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.69 - 8.73 (m, 1H).

【0146】

実施例7A

2-[5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]-5-ニトロピリミジン-4,6-ジアミン

【化30】



30

アルゴン下、860mg (2.32mmol) の実施例6Aの化合物を、1,4-ジオキサン (86ml) 中に導入し、反応混合物をアルゴンで10分間フラッシュした。次いで、3.51ml (6.95mmol) のヘキサブチルニスズおよび483mg (2.55mmol) の2-クロロ-5-ニトロピリミジン-4,6-ジアミン (Helvetica Chimica Acta (1951), 34, 835-40に記載の方法により調製した) を添加した。続いて、860mg (0.744mmol) のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) を添加し、次いで、反応混合物を一晩還流温度で熱した。次いで、混合物を室温にまで冷却し、水を添加し、そして混合物を酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を硫酸ナ

40

50

トリウムにより乾燥させ、濾過および濃縮した。残渣を、酢酸エチル中で抽出攪拌にかけ、固体を濾過により単離し、高真空下で乾燥させた。これにより、355mg（純度62%、理論値の24%）の所望の化合物が得られた。粗生成物をさらなる精製なしで反応させた。

LC-MS (方法2): $R_t = 1.03 \text{ min}$

MS (ESIpos): $m/z = 399 (\text{M}+\text{H})^+$

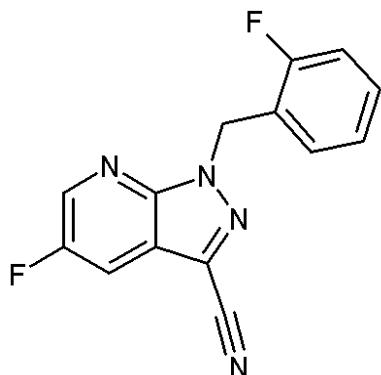
【0147】

実施例8A

5 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン
- 3 - カルボニトリル

10

【化31】



20

16.03g (43.19mmol) の 5 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロベンジル) - 3 - ヨード - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン (実施例6A) および 4.25g (47.51mmol) のシアノ化銅の懸濁液を、最初に、DMSO (120ml) 中に充填し、150 で 2 時間攪拌した。冷却した後に、フラスコの内容物を約 40 にまで冷却し、濃アンモニア水 (90ml) および水 (500ml) 中に注ぎ、酢酸エチル (200ml) を加え、混合物を簡単な抽出攪拌にかけた。水層を分離し、酢酸エチルで 2 回 (各回 200ml) 以上抽出した。合した有機層を 10% 強度 (strength) の塩化ナトリウム水溶液で 2 回 (各回 100ml) 洗浄し、乾燥させ、減圧下にて濃縮した。粗生成物をさらなる精製なしで反応させた。

30

収量: 11.1g (理論値の 91%)

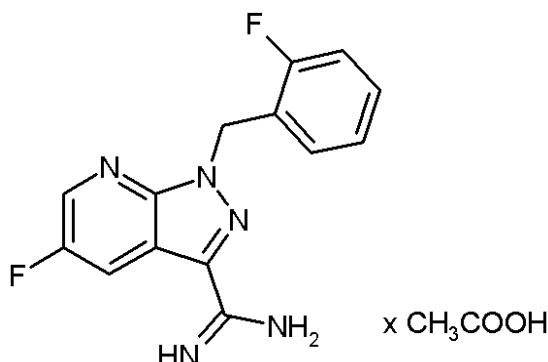
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 5.87$ (s, 2H), 7.17 - 7.42 (m, 4H), 8.52 (dd, 1H), 8.87 (dd, 1H).

【0148】

実施例9A

5 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン
- 3 - カルボキシミドアミドアセテート

【化32】



40

11.1g (41.07mmol) の 5 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - カルボニトリル (実施例8A) を、メタノ

50

ール (270 ml) 中の 2.22 g (41.07 mmol) のナトリウムメトキシドに添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで、2.64 g (49.29 mmol) の塩化アンモニウムおよび酢酸 (9.17 ml) を添加し、混合物を還流温度で一晩加熱した。次いで、混合物を乾燥するまで濃縮し、残渣を水 (100 ml) および酢酸エチル (100 ml) 中にとり、2 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて pH を 10 に調整した。混合物を室温で約 1 時間激しく攪拌した。得られた懸濁液を吸引濾過し、濾液を酢酸エチル (100 ml)、水 (100 ml) で洗浄し、酢酸エチル (100 ml) で 1 回以上洗浄した。残渣を高真空中で五酸化リンにより乾燥させた。

収量：9.6 g (理論値の 78%)

MS (ESIpos): m/z = 288 (M+H)⁺

10

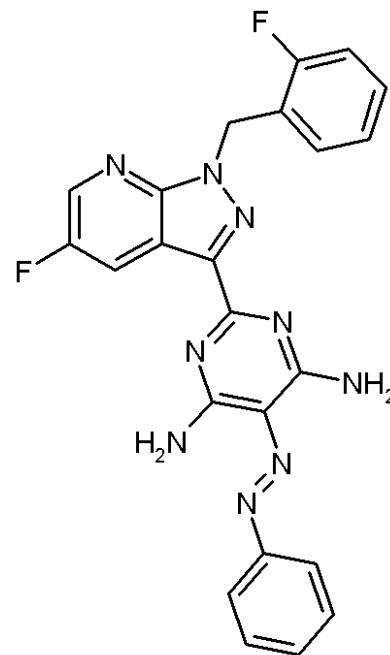
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.85 (s, 3H), 5.80 (s, 2H), 7.14 - 7.25 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.72 (dd, 1H).

【0149】

実施例 10 A

2 - [5 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロベンジル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 3 - イル] - 5 - [(E) - フェニルジアゼニル] ピリミジン - 4,6 - ジアミン

【化 33】



20

30

攪拌しながら、3.85 g (41.34 mmol) のアニリンを、水 (40 ml) および濃塩酸 (7.07 ml) に加え、この混合物を 0 にまで冷却した。次いで、水 (21 ml) 中の 2.85 g (41.34 mmol) の亜硝酸ナトリウム溶液を、0 から 5 の間で滴加し、続いて、0 で 15 分間攪拌した。その後、0 にて、水 (19 ml) 中の 4.28 g (52.25 mmol) の酢酸ナトリウム溶液を迅速に滴加し、次いで、攪拌しながら、エタノール (10 ml) 中の 2.73 g (41.34 mmol) のマロノニトリル溶液を滴加した。0 で 2 時間した後、得られた沈殿物を吸引濾過により単離し、水で 3 回 (各回 50 ml) そして石油エーテル (50 ml) で洗浄した。まだ湿っている残渣を、DMF (46 ml) 中に溶解し、DMF (46 ml) およびトリエチルアミン (5.76 ml) 中の 9.5 g (33.07 mmol) の 5 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロベンジル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 3 - カルボキシミドアミドアセテート (実施例 9 A) 溶液に正確に 85 で滴加した。次いで、混合物を 100 で 4 時間攪拌し、室温で一晩放置した。混合物を、水 (480 ml) 中に注ぎ、室温で 1 時間の抽出攪拌にかけた。沈殿物を吸引濾過により単離した後、それを、水で 2 回 (各回 100

40

50

m l) 、メタノールで2回(各回50m l)洗浄し、次いで、高真空中で乾燥させた。

収量: 9.6 g (理論値の59%)

LC-MS(方法2): $R_t = 1.21\text{ min}$

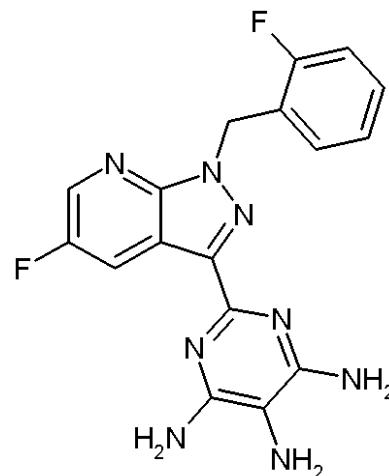
MS(ESIpos): $m/z = 458\text{ (M+H)}^+$

【0150】

実施例11A

2-[5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4,5,6-トリアミン

【化34】



10

バリエントA: 実施例7Aから出発する製造:

ピリジン(30m l)中、378mg(0.949mmol)の実施例7Aの化合物を導入し、次いで、143mg(0.135mmol)のパラジウム(炭素上10%)を加えた。混合物を、一晩室温にて標準的な水素圧下で水素化した。次いで、懸濁液を珪藻土に通じて濾過し、濾過ケーキをエタノールで洗浄した。その濾液を濃縮し、233mg(純度81%、理論値の51%)の所望の化合物を得た。それを、さらなる精製なしで反応させた。

バリエントB: 実施例10Aから出発する製造:

D MF(800m l)中、39.23g(85.75mmol)の実施例10Aの化合物を導入し、次いで、4gのパラジウム(炭素上10%)を加えた。混合物を、一晩、標準的な水素圧下で水素化した。バッヂを珪藻土により濾過し、その濾液を少量のD MFで洗浄し、次いで、少量のメタノールで洗浄し、乾燥するまで濃縮した。残渣を酢酸エチルと混合し、激しく攪拌し、そして沈殿物を吸引濾過し、酢酸エチルおよびジイソプロピルエーテルで洗浄し、高真空中でS i c a p e n tにより乾燥させた。

収量: 31.7 g (理論値の100%)

LC-MS(方法2): $R_t = 0.78\text{ min}$

MS(ESIpos): $m/z = 369\text{ (M+H)}^+$

【0151】

実施例:

実施例1:

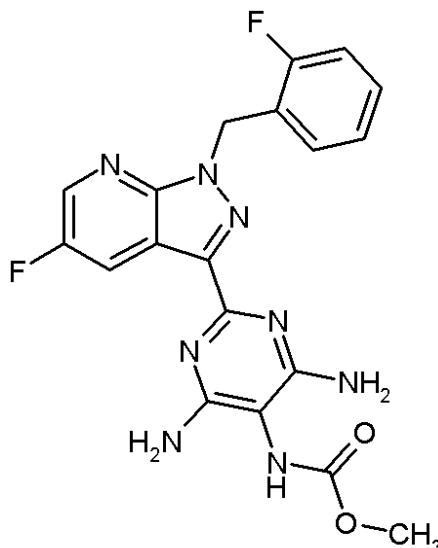
メチル{4,6-ジアミノ-2-[5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピリミジン-5-イル}カルバメート

20

30

40

【化35】



10

ピリジン (600 ml) 中、31.75 g (86.20 mmol) の実施例 11A の化合物を、アルゴン下に導入し、0 に冷却した。次いで、ジクロロメタン (10 ml) 中の 6.66 ml (86.20 mmol) のクロロギ酸メチル溶液を滴加し、混合物を 0 で 1 時間攪拌した。その後に、反応混合物を室温にし、減圧下にて濃縮し、トルエンで繰り返し共蒸留 (co-distill) させた。残渣を、水 / エタノールを用いて攪拌し、次いで、フリットにより濾過し、その後、エタノールおよび酢酸エチルで洗浄した。続いて、残渣を、ジエチルエーテルを用いて再び攪拌し、吸引濾過により単離し、次いで、高真空下にて乾燥させた。

収量：24.24 g (理論値の 65 %)

LC-MS (方法 2): $R_t = 0.79 \text{ min}$

MS (ESIpos): $m/z = 427 (\text{M}+\text{H})^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.62$ (br. s, 3H), 5.79 (s, 2H), 6.22 (br. s, 4H), 7.10 - 7.19 (m, 2H), 7.19 - 7.26 (m, 1H), 7.32 - 7.40 (m, 1H), 7.67 and 7.99 (2 br. s, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.89 (dd, 1H).

20

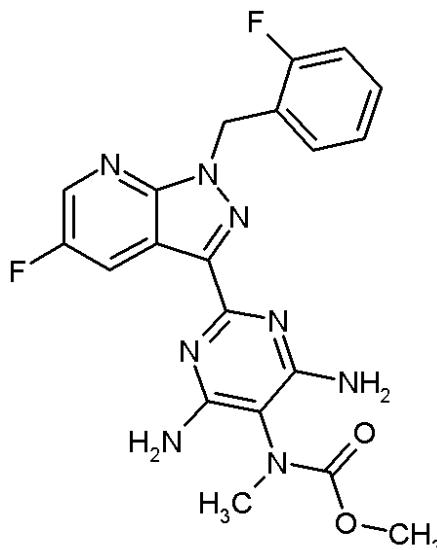
30

【0152】

実施例 2

メチル {4,6-ジアミノ-2-[5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピリミジン-5-イル} メチルカルバメート

【化36】



10

200 mg (0.469 mmol) 量のメチル4,6-ジアミノ-2-[5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピリミジン-5-イルカルバメート(実施例1)を、THF(5ml)に0で導入した。次いで、0.704ml(0.704 mmol)のヘキサメチルジシラザンリチウム溶液(THF中、1M)を加え、混合物をこの温度で20分間攪拌した。続いて、43.8 μ l(0.704 mmol)のヨードメタンを加え、混合物を室温にまで温めた。この温度で1時間の後、反応を水(1ml)を用いて停止させ、反応混合物を濃縮し、残渣を、分取RP-HPLC(水(+0.05%ギ酸)-アセトニトリル・グラジエント)により分離した。

20

収量: 90 mg (理論値の44%)

LC-MS(方法2): R_t = 0.85 min

MS(ESIpos): m/z = 441 (M+H)⁺

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.00 (s, 3H), 3.53 and 3.66 (2s, 3H), 5.81 (s, 2H), 6.57 (br. s, 4H), 7.13 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.87 (dd, 1H).

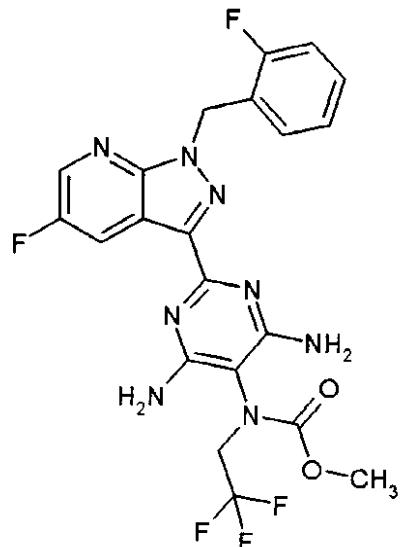
30

【0153】

実施例3

メチル{4,6-ジアミノ-2-[5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピリミジン-5-イル}(2,2,2-トリフルオロエチル)カルバメート

【化37】



10

3.470 g (8.138 mmol) 量の実施例1の化合物を、35mlのTHF中に懸濁し、0℃で358mg (8.952 mmol) の水素化ナトリウム(鉱物油中、60%の懸濁液)と混合し、0℃で90分攪拌した。この進行で、溶液が形成された。2.519g (8.952 mmol) 量の2,2,2-トリフルオロエチルトリクロロメタンスルホネートを加え、混合物を室温で48時間攪拌した。次いで、水を用いて攪拌し、ロータリーエバポレーターにて濃縮した。残渣を、酢酸エチル中にとり、その有機層を水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥させた。これにより、5.005g の標的化合物を得た(理論値の79%、HPLCによる純度65%)。250mg 量の残渣を、分取HPLC(移動相:メタノール/水、グラジエント30:70:90:10)により精製した。

20

LC-MS(方法2): $R_t = 0.97 \text{ min}$; MS (EIpos): $m/z = 509 (\text{M}+\text{H})^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 3.63 (s, 3H), 4.06-4.15 (m, 2H), 5.80 (s, 2H), 6.46 (br s, 4H) 7.11-7.15 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.91 (dd, 1H).

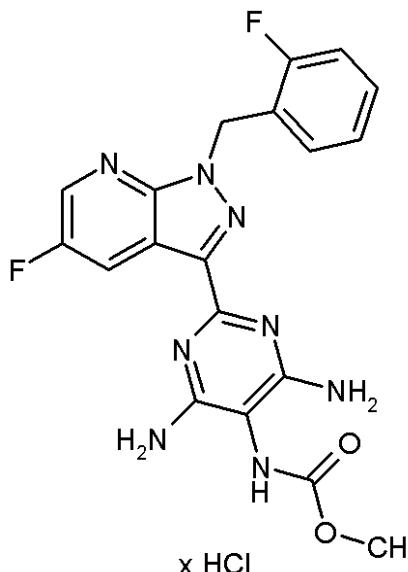
30

【0154】

実施例4

メチル{4,6-ジアミノ-2-[5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピリミジン-5-イル}カルバメート塩酸塩

【化38】



10

2mlの1,4-ジオキサン中の100mg(0.235mmol)の実施例1の溶液を、5mlの褐色ガラス瓶中で調製した。続いて、2mlのイソプロパノールおよび235μl(0.235mmol)の1M 塩酸をこの溶液に加え、そして、この溶液を、溶媒が蒸発するまで室温で攪拌した。空気乾燥により、102mg(理論値の94%)の標記化合物を得た。

20

PLM (100x): 結晶性

DSC: 224 (dec., H = 189 J/g)

TGA: 80 での 1% 重量損失

LC-MS (方法3): $R_t = 0.91 \text{ min}$

MS (ESIpos): $m/z = 427 (\text{M}+\text{H})^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 3.35 and 3.65 (2s, 3H), 5.92 (s, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.75 (br s, 4H), 8.08 and 8.39 (2s, 1H), 8.82 (m, 2H), 13.2 (br s, 1H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_2 + \text{HCl}$ の元素分析:

30

計算値: %C 49.31; %H 3.70; %N 24.21;

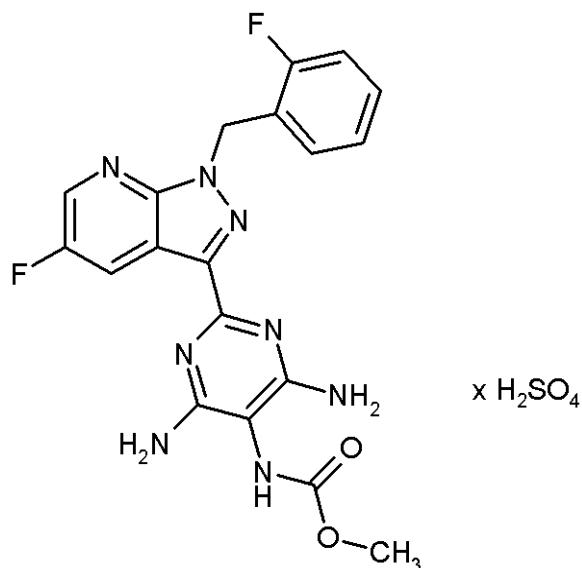
測定値: %C 49.5; %H 3.7; %N 24.3.

【0155】

実施例5

メチル{4,6-ジアミノ-2-[5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピリミジン-5-イル}カルバメート硫酸塩

【化39】



10

2mlの1,4-ジオキサン中の100mg(0.235mmol)の実施例1の溶液を、5mlの褐色ガラス瓶中で調製した。続いて、2mlのイソプロパノールおよび938μl(0.235mmol)の0.25M硫酸溶液をこの溶液に加え、その溶液を、溶媒が蒸発するまで室温で攪拌した。空気乾燥により、103mg(理論値の83.7%)の標記化合物を得た。 20

PLM (100x): 結晶性

DSC: 242 (dec., H = 115 J/g)

TGA: 分解前の重量損失なし

LC-MS (方法3): $R_t = 0.91 \text{ min}$

MS (ESIpos): $m/z = 427 (\text{M}+\text{H})^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 3.56 and 3.66 (2s, 3H), 5.93 (s, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.59 (br s, 4H), 8.03 and 8.32 (2s, 1H), 8.82 (m, 2H), 13.0 (br s, 1H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_2 + \text{H}_2\text{SO}_4$ の元素分析: 30

計算値: %C 43.51; %H 3.46; %N 21.37;

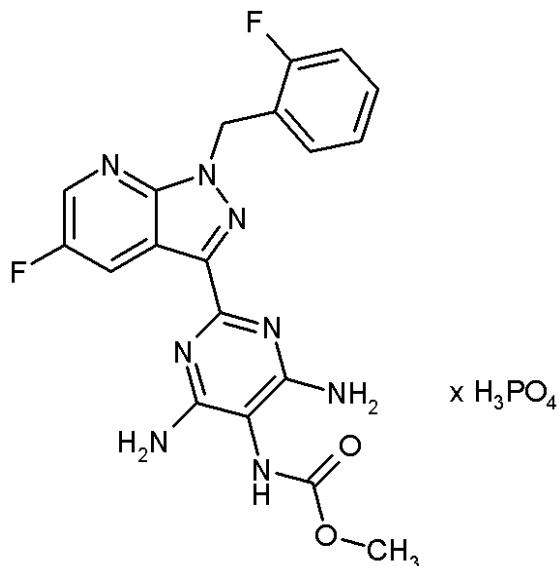
測定値: %C 43.6; %H 3.4; %N 21.2.

【0156】

実施例6

メチル{4,6-ジアミノ-2-[5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピリミジン-5-イル}カルバメートリノ酸塩

【化40】



2mlの1,4-ジオキサン中の100mg(0.235mmol)の実施例1を、5mlの褐色ガラス瓶中で調製した。続いて、2mlのTHFおよび0.3mlの水中の16μl(0.235mmol)の85%強度のリン酸溶液をこの溶液に加え、そして、この溶液を、溶媒が蒸発するまで室温で攪拌した。空気乾燥により、105mg(理論値の85.4%)の標記化合物を得た。 20

PLM (100x): 結晶性

DSC: 183 (dec., H = 65 J/g)

TGA: 分解前の6%の重量損失

LC-MS (方法3): $R_t = 0.91\text{ min}$

MS (ESIpos): $m/z = 427\text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 3.57 and 3.62 (2s, メチル signal obscured by water signal, 3H), 5.79 (s, 2H), 6.22 (br s, 4H), 7.15 (m, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.67 and 7.99 (2s, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.90 (m, 1H).

$^{31}\text{P-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = -1.1

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_2 + \text{H}_3\text{PO}_4 + 2\text{H}_2\text{O}$ の元素分析:

計算値: %C 40.72; %H 4.14; %N 19.99;

測定値: %C 40.5; %H 4.0; %N 19.5.

【0157】

実施例7

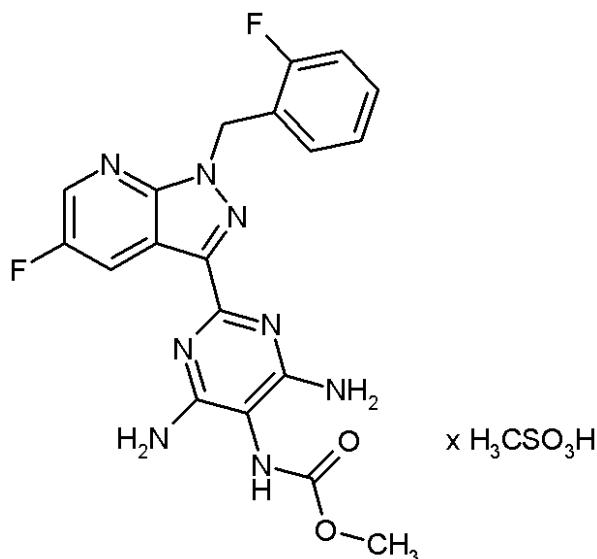
メチル{4,6-ジアミノ-2-[5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピリミジン-5-イル}カルバメートメシラート

10

20

30

【化41】



10

2mlの1,4-ジオキサン中の100mg(0.235mmol)の実施例1の溶液を、5mlの褐色ガラス瓶中で調製した。続いて、2mlのエタノールおよび0.3mlの水中の22.5mg(0.235mmol)のメタンスルホン酸溶液をこの溶液に加え、そして、この溶液を、溶媒が蒸発するまで室温で攪拌した。空気乾燥により、103mg(理論値の84%)の標記化合物を得た。 20

PLM (100x): 結晶性

DSC: 154 (H = 11.7 J/g), 167 (H = -5 J/g), 215.2 (dec, H = 56.1 J/g)

TGA: 測定中、重量が徐々に減少

LC-MS (方法3): $R_t = 0.91\text{ min}$

MS (ESIpos): $m/z = 427\text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 2.31 (s, 3H), 3.57 and 3.66 (2 s, 3H), 5.93 (s, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.66 (s br, 4H), 8.06 and 8.34 (2 s, 1H), 8.81 (dd, 1H), 8.83 (s, 1H), 13.0 (br s, 1H). 30

$C_{19}H_{16}F_2N_8O_2 + CH_4O_3S + H_2O$ の元素分析:

計算値: %C 44.44; %H 4.14; %N 20.7;

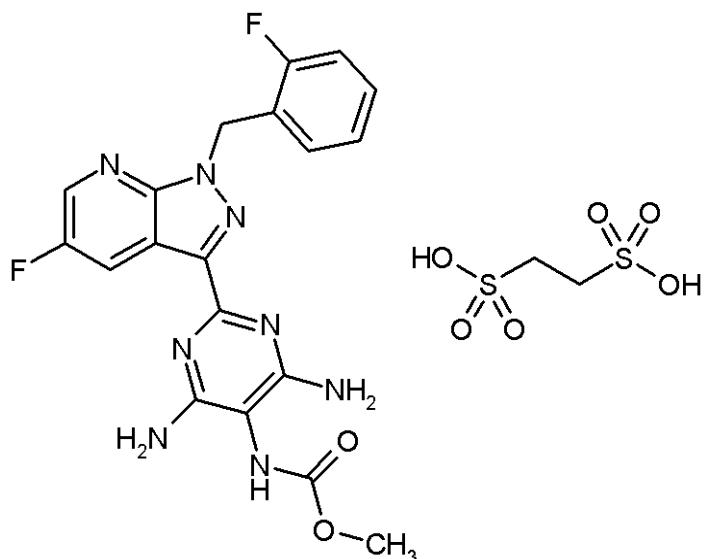
測定値: %C 44.3; %H 4.1; %N 20.2.

【0158】

実施例8:

メチル{4,6-ジアミノ-2-[5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピリミジン-5-イル}カルバメートエタン-1,2-ニスルホン酸塩

【化42】



10

2mlの1,4-ジオキサン中の100mg(0.235mmol)の実施例1の溶液を、5mlの褐色ガラス瓶中で調製した。続いて、2mlのイソプロパノールおよび44.6mg(0.235mmol)のエタン-1,2-ニスルホン酸をこの溶液に加え、そして、この溶液を、溶媒が蒸発するまで室温で攪拌した。空気乾燥により、111mg(理論値の73.7%)の標記化合物を得た。 20

PLM (100x): 主として結晶性

DSC: 97 (dec., H = 103 J/g)

TGA: 測定中、重量が徐々に減少

LC-MS (方法3): $R_t = 0.90\text{ min}$

MS (ESIpos): $m/z = 427\text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 2.66 (s, 4H), 3.57 and 3.66 (2 s, メチル signal obscured by water signal, 3H), 5.93 (s, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 8.05 and 8.35 (2 s, 1H), 8.80 (dd, 1H), 8.84 (s, 1H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_2 + \text{C}_2\text{H}_6\text{O}_6\text{S}_2 + 0.25\text{ H}_2\text{O} + 0.25\text{ C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ の元素分析: 30

計算値: %C 41.09; %H 3.84; %N 17.42;

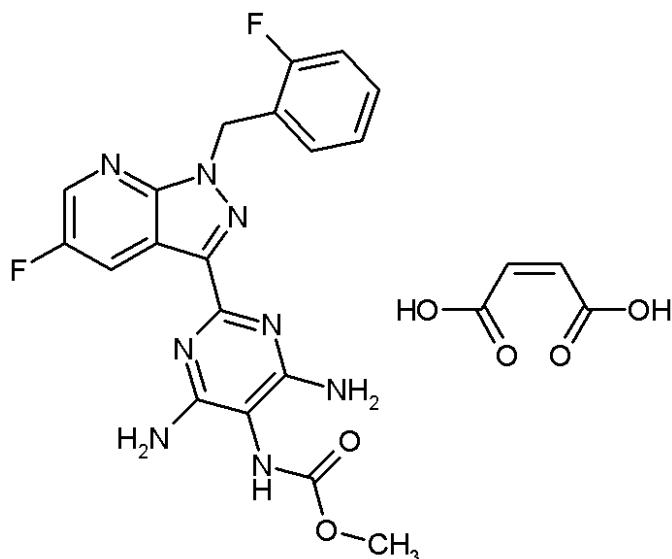
測定値: %C 41.2; %H 4.2; %N 17.6.

【0159】

実施例9:

メチル{4,6-ジアミノ-2-[5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピリミジン-5-イル}カルバメートマレイン酸塩

【化43】



10

2mlの1,4-ジオキサン中の100mg(0.235mmol)の実施例1の溶液を、5mlの褐色ガラス瓶中で調製した。続いて、イソプロパノールおよび27.2mg(0.235mmol)のマレイン酸をこの溶液に加え、そして、この溶液を、溶媒が蒸発するまで室温で攪拌した。空気乾燥により、108mg(理論値の84.9%)の標記化合物を得た。

20

PLM (100x): 結晶性

DSC: 192 (dec., H = 173 J/g)

TGA: 分解前の3%の重量損失

LC-MS (方法3): $R_t = 0.91\text{ min}$

MS (ESIpos): $m/z = 427\text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 3.56 and 3.64 (2s, obscured by ジオキサン signal, 3H), 5.85 (s, 2H), 6.16 (s, 2H), 6.9 (br s, 4H), 7.15 (m, 2H), 7.23 (dd, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.85 and 8.13 (2s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.86 (dd, 1H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_2 + \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 + 0.5\text{ H}_2\text{O} + 0.5\text{ C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ の元素分析:

30

計算値: %C 50.42; %H 4.23; %N 18.82;

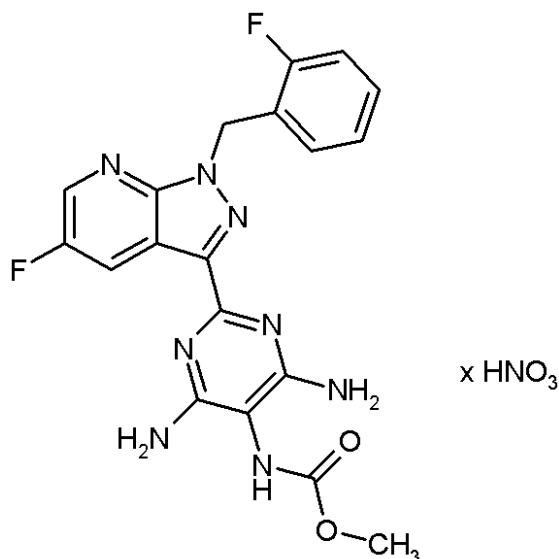
測定値: %C 50.7; %H 3.9; %N 18.8.

【0160】

実施例10:

メチル{4,6-ジアミノ-2-[5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピリミジン-5-イル}カルバメート硝酸塩

【化44】



10

2mlのイソプロパノール中の100mg(0.235mmol)の実施例1の溶液を、5mlの褐色ガラス瓶中で調製した。続いて、2mlのイソプロパノールおよび0.235μl(0.235mmol)の1M硝酸をこの溶液に加え、そして、この溶液を、溶媒が蒸発するまで室温で攪拌した。空気乾燥により、103mg(理論値の89.7%)の標記化合物を得た。 20

PLM (100x): 結晶性

DSC: 175 (dec., H = -224 J/g)

TGA: 分解前の3%の重量損失

LC-MS (方法3): $R_t = 0.91\text{ min}$

MS (ESIpos): $m/z = 427 (\text{M}+\text{H})^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 3.57 and 3.66 (2s, 3H), 5.93 (s, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.65 (br s, 4H), 8.02 and 8.32 (2s, 1H), 8.80 (dd, 1H), 8.83 (s, 1H), 13.0 (br s, 1H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_2 + \text{HNO}_3 + 0.75\text{ H}_2\text{O}$ の元素分析: 30

計算値: %C 45.38; %H 3.71; %N 25.07;

測定値: %C 45.4; %H 3.7; %N 25.0.

【0161】

B. 薬理活性の評価

本発明にかかる化合物の薬理活性は、以下のアッセイにより明らかにされ得る：

B-1. インビトロでの血管弛緩効果

ウサギを首への強打により気絶させ、放血した。大動脈を取り出し、付着する組織を取り除いて、幅1.5mmの輪に切り分ける。この輪を、カルボジエンでガス処理し、以下の組成(それぞれnM): 塩化ナトリウム: 119; 塩化カリウム: 4.8; 塩化カルシウム二水和物: 1; 硫酸マグネシウム七水和物: 1.4; リン酸二水素カリウム: 1.2; 重炭酸ナトリウム: 2.5; グルコース: 1.0を有する37のクレブス-ヘンゼライト溶液を含む5mlの組織バッヂ(organ bath)中に、初張力(initial tension)下で個別に置く。収縮の力は、Statham U C 2細胞を用いて検出し、A/Dコンバータ(DAS-1802 HC, Keithley Instruments, munich)で増幅およびデジタル化して、チャート式記録計で同時に記録する。収縮をもたらすために、フェニルエフリンを、追加的にバッヂに加え、濃度を上昇させる。幾つかの対照サイクル後に、調査する物質を、それぞれの異なる試行において加え、各ケースで投薬量を増加させ、達成された収縮の最も大きいものを、最終の処理試行で達した収縮の最も大きいものと比較する。最も大きい対照値を50%まで下げるのに必要な濃度をこれにより算出する(ICI₅₀値)。この標準投与量は5μlであり、バッヂ溶液のDMSOの比率は0.1%に相当する。 40 50

【0162】

発明にかかる化合物の代表的な IC_{50} 値を、以下のテーブル（テーブル1）に示す：
テーブル1：

【表2】

実施例.	IC_{50} [nM]
1	958
2	251
3	515

10

【0163】

B-2. 組換えグアニル酸シクラーゼレポーター細胞系に対する効果

発明にかかる化合物の細胞活動は、F. Wunder et al., Anal. Biochem. 339, 104-112 (2005)に記載されるように、組換えグアニル酸シクラーゼレポーター細胞系を用いて決定する。

【0164】

発明にかかる化合物の代表値（MEC = 最低限有効濃度）を、以下のテーブル（テーブル2）に示す：

テーブル2：

【表3】

20

実施例.	MEC [μ M]
1	0.3
2	0.1
3	0.03

【0165】

B-3. 意識のある (conscious) 高血圧自然発症ラットにおける血圧の無線遠隔 (radio telemetric) 測定

DATA SCIENCES INTERNATIONAL DSI, USAから商業的に入手可能な遠隔測定システムを、下記する、意識のあるラットにおける血圧測定に用いた。

30

このシステムは、3つの主たる構成から成る：

- 植込み型送信機 (Physiotel (登録商標) 遠隔測定送信機)
- 受信機 (Physiotel (登録商標) 受信機)、マルチプレクサ (DSI Data Exchange Matrix) を介して下記コンピュータに連結される
- データ収集コンピューター。

【0166】

この遠隔測定システムは、それらの通常の生息地での意識のある動物の血圧、心拍数および体動を連続的に記録することを可能にする。

【0167】

40

動物材料

京都大学医学部、岡本 (1963年) による S H R / N C r 1 は、非常に高い血圧を有する雄の W i s t a r K y o t o ラットと、わずかに高い血圧を有する雌のラットとの交配種であり、F 1 3 で、米国立衛生研究所に譲渡された。

送信機の埋め込み後、実験動物は単独で 3 M a k r o l o n ケージで飼育する。ラットは、標準食事および水を自由に摂取できる。

実験研究室での日 / 夜リズムは、午前 6 . 0 0 時と午後 7 . 0 0 時に部屋の照明により変える。

【0168】

送信機の埋め込み

50

使用される遠隔測定送信機 T A 1 1 P A - C 4 0 は、最初の試験使用の少なくとも 1 4 日前に、無菌条件下で実験動物に外科的に埋め込まれる。このように機器が取り付けられた動物は、傷が治癒し埋め込みが定着した後に、繰り返し用いることができる。

【 0 1 6 9 】

埋め込みに関しては、絶食動物をペントバルビタール (Nembutal, Sanofi: 50 mg/kg i.p.) で麻酔し、その腹部の広域の毛を剃り、消毒する。腹腔を白線に沿って切開した後、液体を満たした測定カテーテルのシステムを、分岐点より上の頭側方向に下行大動脈に挿入し、組織接着剤 (VetBonD (商標) 3M) を用いて固定する。送信機ハウジングを、腹膜内で腹壁筋に取り付け、傷の多層閉鎖 (layered closure) を行う。

抗生素質 (Tardomyocel COMP, Bayer, 1ml/kgのs.c.) を、感染予防のために、手術後に投与する。

10

【 0 1 7 0 】

物質および溶液

特に明記しない限り、試験される物質は、ケースごとに、動物群 (n = 6) に強制栄養により経口投与される。試験物質は、適切な混合溶媒に溶解または 0.5% 強度 Tylose に懸濁し、適宜、5 ml / 体重 kg の投与量とされる。

動物の溶媒処理群を対照として用いる。

【 0 1 7 1 】

試験手順

単位プレゼントを測定する遠隔測定は、24 匹の動物で構成される。各実験は、実験番号 (V 年月日) にて記録する。

20

システム内で生存する機器を取り付けられた各ラットは、分離型の受信アンテナ (1010 Receiver, DSI) が割当てられる。

埋め込まれた送信機は、組み込まれた磁気スイッチによって外部から作動させることができ、実験の前段階で、送信に切り替えられる。発せられた信号は、データ収集システム (Dataquest (商標) A.R.T. Windows (登録商標) 版, DSI) によってオンラインで検出でき、適切に処理される。データは、この目的のために作成され、実験番号が付されたファイル内に、ケースごとに格納される。

【 0 1 7 2 】

標準的な手順で、下記項目をケースごとに 10 秒間、測定する：

30

- 収縮期血圧 (S B P)
- 拡張期血圧 (D B P)
- 平均血圧 (M A P)
- 心拍数 (H R)
- 活性 (A C T)。

【 0 1 7 3 】

測定値の取得は、5 分間隔でコンピューター制御化で繰り返される。絶対値として得られるソースデータは、その際に測定された大気圧 (Ambient Pressure Reference Monitor; APR-1) を用いて線図中で補正され、そして、個々のデータとして保管される。さらなる技術的な詳細は、製造会社 (DSI) から、多くの文書にて得られる。

40

特に明記しない限り、試験物質は、実験日の午前 9.00 時に投与される。投与後、上記パラメータを 24 時間にわたって測定する。

【 0 1 7 4 】

評価

実験終了後、取得した個々のデータを、分析ソフトウェア (Dataquest (商標) A.R.T. (商標) Analysis) を用いて分類する。ランク値を物質投与前 2 時間であるとみなし、結果として、選択されたデータセットは実験日の午前 7.00 時から翌日の午前 9.00 時までの期間を含む。

【 0 1 7 5 】

データは、平均 (15 分平均) 測定により、予め設定可能な時間にわたってスムージン

50

グされ、テキストファイルを記憶媒体に転送される。この方法で事前に分類されて圧縮された測定値を、Excelテンプレートに移し、表を作成する。実験の各日に関して、得られたデータを、実験の数を有する専用ファイルに格納する。結果および試験プロトコルは、紙で、数字で分類されてファイルされる。

【0176】

発明にかかる化合物のための代表的値を、以下のテーブル（テーブル3）に示す：
テーブル3：

【表4】

実施例1：				実施例2：		
	ビヒクル	投薬量 0.3mg/k g p.o.	投薬量 3.0mg/k g p.o.		ビヒクル	投薬量 0.3mg/k g p.o.
実質投与後の時間	平均血圧 (mm Hg)	平均血圧(mm Hg)	平均血圧(mm Hg)	実質投与後の時間	平均血圧(mm Hg)	平均血圧(mm Hg)
0	153.6	151.0	149.0	0	149.0	161.3
1	164.5	148.4	129.3	1	158.2	145.7
2	146.7	136.4	111.1	2	142.2	130.5
3	145.4	130.6	106.0	3	149.2	121.5
4	149.6	129.1	107.8	4	152.3	123.1
5	149.9	132.8	109.3	5	155.8	121.6
6	151.6	125.6	106.8	6	147.3	123.8
7	147.6	131.9	110.9	7	147.3	124.4
8	147.5	131.8	109.8	8	149.3	128.7
9	150.8	138.5	114.3	9	151.0	133.7
10	149.8	138.3	114.5	10	152.5	139.2
11	154.0	138.9	115.6	11	150.3	137.9
12	145.3	137.7	118.8	12	146.2	143.0
13	141.1	142.9	120.4	13	143.2	146.0
14	147.8	144.5	122.8	14	146.4	149.2
15	151.0	143.8	125.8	15	150.5	152.3
16	151.3	146.3	131.5	16	145.3	155.5
17	148.8	141.8	124.7	17	143.9	156.3
18	149.2	138.4	129.6	18	150.3	157.3
19	151.2	149.2	135.6	19	147.7	156.9
20	152.6	145.1	135.2	20	153.4	156.3
21	146.3	142.1	129.3	21	148.6	149.3
22	146.3	141.8	128.3	22	153.3	147.1
23	150.3	143.6	130.2	23	151.1	153.1
24	147.4	135.1	130.8	24	154.1	152.3

【0177】

引用文献

Klaus Witte, Kai Hu, Johanna Swiatek, Claudia Mussig, Georg Ertl and Bjorn Lemmer: Experimental heart failure in rats: effects on cardiovascular circadian rhythms and on myocardial -adrenergic signaling. Cardiovasc Res 47 (2): 203-405, 2000; Kozo Okamoto: Spontaneous hypertension in rats. Int Rev Exp Pathol 7: 227-270, 1969; Maarten van den Buuse: Circadian Rhythms of Blood Pressure, Heart Rate, and Locomotor Activity in Spontaneously Hypertensive Rats as Measured With Rad

10

20

30

40

50

io-Telemetry. Physiology & Behavior 55(4): 783-787, 1994.

【0178】

B - 4 . 静脈内投与および経口投与後の薬物速度論パラメータの決定 :

物質の薬物速度論パラメータは、雄の C D - 1 マウス、雄 W i s t a r ラットおよび雌のビーグルで測定した。投与量は、マウスの場合 1 0 m l / k g 、ラットの場合 5 m l / k g およびイヌの場合 0 . 5 m l / k g である。静脈内投与は、マウスおよびラットの場合、種特異的血漿 / D M S O (9 9 / 1) の製剤、および、イヌの場合、水 / P E G 4 0 0 / エタノール (5 0 / 4 0 / 1 0) の製剤を介した投与である。血液のより簡便な除去については、シリコーン・カテーテルを、物質の投与前に、ラットの右外頸静脈に挿入する。この外科処置は、イソフルラン麻酔を用いた実験および鎮痛薬 (アトロピン / リマデイ (3 / 1) 0 . 1 m l s . c .) 投与の前のいずれかの日に行う。物質の投与は、マウスの場合、 i . v . ボーラスとして、ラットの場合、 i . v . ボーラスとして、又は 1 5 分の注入を介して、および、イヌの場合、 1 5 分の注入を介しての投与である。血液の除去は、マウスの場合、 0 . 0 3 3 、 0 . 0 8 3 、 0 . 1 7 、 0 . 5 、 1 、 2 、 3 、 4 、 6 、 7 および 2 4 時間後、イヌおよびラットの場合、 1 5 分の注入後、 0 . 0 8 3 、 0 . 2 5 、 0 . 2 8 、 0 . 3 3 、 0 . 4 2 、 0 . 7 5 、 1 、 2 、 3 、 4 、 6 、 7 および 2 4 時間後、ラットの場合、 i . v . ボーラス投与後、 0 . 0 3 3 、 0 . 0 8 3 、 0 . 1 7 、 0 . 5 、 1 、 2 、 3 、 4 、 6 、 7 および 2 4 時間である。すべての種について、強制栄養を介した溶解された物質の経口投与は、水 / P E G 4 0 0 / エタノール製剤 (5 0 / 4 0 / 1 0) に基づいて行われる。ここで、ラットおよびイヌの血液の除去は、 0 . 0 8 3 、 0 . 1 7 、 0 . 5 、 0 . 7 5 、 1 、 2 、 3 、 4 、 6 、 7 および 2 4 時間後である。血液は、ヘパリン化チューブ (heparinized tube) に取り出す。次いで、血漿を、遠沈分離によって取得し、要すれば、それを更なる処理を行うまで - 2 0 で保存することができる。

【0179】

内部標準 (Z K 2 2 8 8 5 9) を未知試料、校正試料および Q C s に加え、タンパク質を過剰量のアセトニトリルを用いて沈殿させる。酢酸アンモニウム緩衝液 (0 . 0 1 M 、 p H 6 . 8 (実施例 1 / 3) または p H 3 . 0 (実施例 2)) の添加および後の激しい攪拌後に、混合物を 1 0 0 0 g で遠心分離し、上清を L C - M S / M S (API 4000 、 A B Sciex) により試験する。クロマトグラフィー分離は、 A g i l e n t 1 1 0 0 - H P L C にて実施する。注入量は、 1 0 μ l である。使用される分離カラムは、温度 4 0 に調節された、 P h e n o m e n e x L u n a 5 μ C 8 (2) 1 0 0 A 5 0 × 2 mm である。実施例 1 に関しては、 4 0 0 μ l / 分の 2 成分移動相グラジエントが用いられる (A : 0 . 0 1 M の酢酸アンモニウム緩衝液 p H 6 . 8 、 B : アセトニトリル中の 0 . 1 % ギ酸) : 0 分 (A 9 0 %) 、 1 分 (A 9 0 %) 、 3 . 5 分 (A 1 5 %) 、 4 . 5 分 (A 1 5 %) 、 4 . 6 分 (A 9 0 %) 、 7 分 (A 9 0 %) 。実施例 2 に関しては、 5 0 0 μ l / 分の 2 成分移動相グラジエントが用いられる (A : 0 . 0 1 M の酢酸アンモニウム緩衝液 p H 3 . 0 、 B : アセトニトリル中の 0 . 1 % ギ酸) : 0 分 (A 9 0 %) 、 1 . 5 分 (A 9 0 %) 、 3 . 5 分 (A 1 0 %) 、 4 . 5 分 (A 1 0 %) 、 5 分 (A 9 0 %) 、 7 分 (A 9 0 %) 。実施例 3 に関して、 5 0 0 μ l / 分の 2 成分移動溶媒グラジエントが代わりに用いられる (A : 0 . 0 1 M の酢酸アンモニウム緩衝液 p H 6 . 8 、 B : アセトニトリル中の 0 . 1 % ギ酸) : 0 分 (A 9 0 %) 、 1 分 (A 9 0 %) 、 3 分 (A 1 0 %) 、 4 分 (A 1 0 %) 、 4 . 5 分 (A 9 0 %) 、 6 分 (A 9 0 %) 。 T u r b o V イオン源の温度は 5 0 0 である。以下の M S 機器パラメータを用いる : c u r t a i n ガス 2 0 単位 (実施例 1) 、 1 6 単位 (実施例 2) または 1 5 単位 (実施例 3) 、 イオン・スプレー電圧 5 k V (実施例 1 / 2) または 4 . 5 単位 (実施例 3) 、 ガス 1 3 5 単位 (実施例 1 / 3) または 2 5 単位 (実施例 2) 、 ガス 2 3 0 単位、 C A D ガス 4 単位 (実施例 1 / 3) または 3 単位 (実施例 2) 。物質は、特有の M R M 実験の抽出イオンクロマトグラムを用いて、ピークの高さまたは面積により定量される。

【0180】

10

20

30

40

50

決定された血漿濃度/時間プロットは、有効な薬物速度論算出プログラム K i n E x (V e r s . 2 . 5 および 3) を実施して、薬物速度論パラメータ、例えば A U C 、 C m a x 、 M R T (平均滞留時間) 、 $t_{1/2}$ (半減期) および C L (クリアランス) を算出するのに用いられる。

【 0 1 8 1 】

実質的な定量が血漿中で行われるため、それは、適切な方法で薬物速度論的パラメータを調整することが可能であるために物質の血液/血漿分布を決定するのに必要である。この目的で、規定量の物質をヘパリン添加した全血中で、ロッキングローターミキサーにて 20 分間インキュベートした。1000 g で 20 分の遠心分離後に、血漿濃度を測定し (上記参照) 、 c_b / c_p 値の商を算出することによって決定した。

10

【 0 1 8 2 】

発明にかかる化合物 0 . 3 m g / k g のラットへの静脈内投与後に、以下の値が記録された :

【 表 5 】

実施例	1.*	2.**	3.**
AUC _{norm} [kg·h/l]	4.36	1.79	1.36
CL _{blood} [lh/kg]	0.29	0.53	1.02
MRT [h]	4.1	2.3	2.3
$t_{1/2}$ [h]	3.4	1.7	1.9

20

* 15 分注入

** i . v . ボーラス投与

【 0 1 8 3 】

B - 5 . 安全プロフィール

発明にかかる物質は、O E C D (化学薬品を試験するための O E C D ガイドライン、 N o . 4 0 7) および I C H (3 B S 2 A) ガイドラインに従った非臨床的安全試験により確立された、生体内で驚くほど好ましい安全プロフィールを示す。

【 0 1 8 4 】

30

C . 医薬組成物の実施例

本発明にかかる化合物は、以下のとおりに医薬製剤に変換できる :

錠剤 :

組成 :

100 m g の本発明にかかる化合物、50 m g のラクトース (一水和物) 、50 m g のトウモロコシデンプン (天然) 、10 m g のポリビニルピロリドン (P V P 2 5) (BASF , Ludwigshafen, Germany) および 2 m g のステアリン酸マグネシウム。

錠剤重量 212 m g 、直径 8 m m 、曲率半径 12 m m 。

【 0 1 8 5 】

製造 :

40

本発明にかかる化合物、ラクトースおよびスターチの混合物を、5 % P V P 水溶液 (m / m) を用いて造粒する。顆粒を乾燥させ、ステアリン酸マグネシウムと 5 分間混合する。この混合物を常套の打錠機で打錠する (錠剤の形状は、上記参照) 。圧縮に用いられる指針値は、15 k N の押圧である。

【 0 1 8 6 】

経口投与用の懸濁剤 :

組成 :

1000 m g の本発明にかかる化合物、1000 m g のエタノール (96 %) 、400 m g の R h o d i g e l (登録商標) (FMC, Pennsylvania, USA のキサンタンガム) および 99 g の水。

50

100mgの本発明の化合物の単回用量は、経口懸濁剤10mlに相当する。

製造：

Rhodigelをエタノール中に懸濁し、本発明にかかる化合物を懸濁液に添加する。攪拌しながら水を添加する。Rhodigelの膨潤が完了するまで、混合物を約6時間攪拌する。

【0187】

経口投与用の液剤：

組成：

500mgの本発明にかかる化合物、2.5gのポリソルベートおよび97gのポリエチレングリコール400。100mgの本発明にかかる化合物の単回用量は、20gの経口液剤に相当する。10

製造：

本発明にかかる化合物を、ポリエチレングリコールおよびポリソルベートの混合物に攪拌しながら懸濁する。本発明にかかる化合物が完全に溶解するまで、混合操作を継続する。

i.v.液剤：

本発明にかかる化合物を、生理的に許容される溶媒（例えば、等張塩水、5%グルコース溶液および/または30%PEG400溶液）に飽和溶解度より低い濃度で溶解する。溶液を濾過滅菌し、無菌のバイロジエンを含まない注射容器に分注する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	11/00	(2006.01) A 6 1 P 9/12
A 6 1 P	9/00	(2006.01) A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	13/12	(2006.01) A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	7/02	(2006.01) A 6 1 P 13/12
A 6 1 K	45/00	(2006.01) A 6 1 P 7/02
		A 6 1 P 9/10 1 0 1
		A 6 1 K 45/00

- (72)発明者 ヨハネス・ペーター・シュタッシュ
ドイツ4 2 6 5 1ゾーリンゲン、アルフレート・ノーベル・シュトラーセ109番
- (72)発明者 ゴーデン・レドリッヒ
ドイツ4 4 7 9 9ボーフム、シャードーシュトラーセ50番
- (72)発明者 イエンス・アッカーシュタッフ
ドイツ1 0 4 3 7ベルリン、シュリーマンシュトラーセ15番
- (72)発明者 ニルス・グリーベノウ
ドイツ4 1 5 4 1ドルマゲン、クアフュルステンシュトラーセ39番
- (72)発明者 ヴァルター・クロー
ドイツ4 2 1 1 5 ヴッパータール、プロイアーヴェーク18番
- (72)発明者 アンドレアス・クノール
ドイツ4 0 6 9 9エルクラート、トリルザー・グラーベン10番
- (72)発明者 エヴァ・マリア・ベッカー
ドイツ4 2 3 2 7 ヴッパータール、デュッセラー・ヘーエ22番
- (72)発明者 フランク・ヴァンダー
ドイツ4 2 1 1 7 ヴッパータール、シュヴァルツァー・ヴェーク251番
- (72)発明者 フォルクハルト・ミン・イアン・リ
ドイツ4 2 5 5 3 フェルベルト、イム・ヴィーゼングルント40番
- (72)発明者 エルケ・ハルトマン
ドイツ4 2 1 1 1 ヴッパータール、ホルンダーヴェーク97番
- (72)発明者 ヨアヒム・ミッテンドルフ
ドイツ4 2 1 1 3 ヴッパータール、ヴィルトシュタイヒ30アー番
- (72)発明者 カール・ハインツ・シュレンマー
ドイツ4 2 1 1 3 ヴッパータール、ヴィルトシュタイヒ22アー番
- (72)発明者 ロルフ・ヤテラット
ドイツ4 2 7 8 1ハーン、ツア・パンプステーション35番
- (72)発明者 ドナルド・ビーラー
ドイツ4 2 7 8 1ハーン、ホルスト9番

審査官 東 裕子

- (56)参考文献 特表2 0 1 3 - 5 2 6 5 9 8 (JP, A)
特表2 0 0 5 - 5 3 1 5 5 3 (JP, A)
特表2 0 0 1 - 5 0 2 3 1 8 (JP, A)
特表2 0 0 5 - 5 2 1 4 8 3 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)