

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-533082

(P2008-533082A)

(43) 公表日 平成20年8月21日(2008.8.21)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 4 7 1 / 0 4 (2006.01)	C 0 7 D 4 7 1 / 0 4 1 1 3	4 C 0 6 5
A 6 1 K 3 1 / 4 3 7 5 (2006.01)	C 0 7 D 4 7 1 / 0 4 C S P	4 C 0 8 6
A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5 (2006.01)	A 6 1 K 3 1 / 4 3 7 5	
A 6 1 K 3 1 / 4 9 6 (2006.01)	A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5	
A 6 1 K 3 1 / 5 3 5 5 (2006.01)	A 6 1 K 3 1 / 4 9 6	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 34 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2008-501242 (P2008-501242)
 (86) (22) 出願日 平成18年3月16日 (2006.3.16)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年11月1日 (2007.11.1)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/002543
 (87) 国際公開番号 W02006/097340
 (87) 国際公開日 平成18年9月21日 (2006.9.21)
 (31) 優先権主張番号 0505621.3
 (32) 優先日 平成17年3月18日 (2005.3.18)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

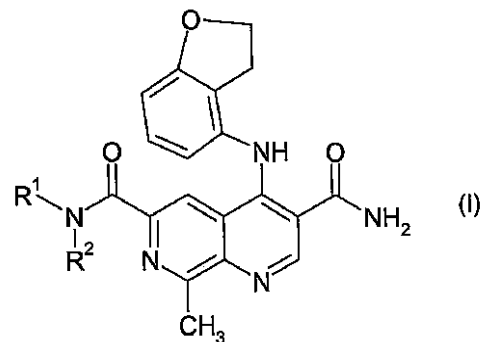
(71) 出願人 397009934
 グラクソ グループ リミテッド
 GLAXO GROUP LIMITED
 イギリス ミドルセックス ユービー6
 Oエヌエヌ グリーンフォード パークレ
 ー アベニュー グラクソ ウェルカム
 ハウス (番地なし)
 Glaxo Wellcome Hous
 e, Berkeley Avenue G
 reenford, Middlesex
 UB6 ONN, Great Brita
 in
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 PDE 4阻害剤としての1, 7-ナフチリジン

(57) 【要約】

本発明により、新規な式(I)の化合物並びにその製薬上許容される塩及び溶媒和物が提供される：(式中、R¹はC₁₋₄アルキル、C₄₋₆シクロアルキル(CH₂)_m-、メトキシC₂₋₄アルキル、HOCH₂CH₂-、R³(O)₂S(CH₂)₂-、R⁵R⁴NCO(CH₂)_n-、及びヘテロシクリル(CH₂)_m-からなる群から選択され、ヘテロシクリル基の窒素ヘテロ原子は非置換であるか、又はメチルにより置換されていてもよく；R²は水素又はメチルであり；R³はメチル又はNH₂であり；R⁴⁻⁵はそれぞれ独立してメチルを表し；mは0、1又は2であり；nは1又は2であり；或いは、R¹とR²はそれらが結合している窒素原子と一緒にヘテロシクリル環を形成していてもよく、前記ヘテロシクリル環は、非置換であるか、又はメチル、=O、及び(CH₃)₂N-からなる群から選択される1個又は2個の置換基により置換されていてもよい。)

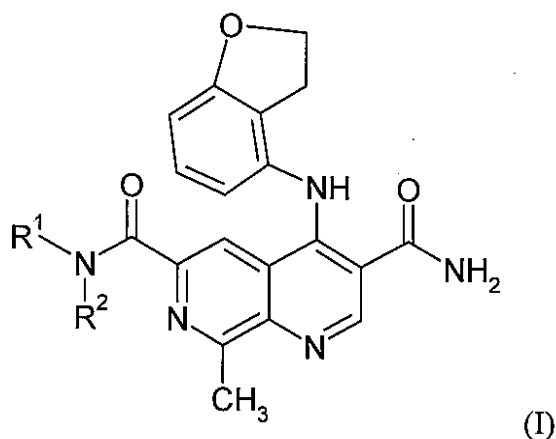


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の化合物、又はその製薬上許容される塩若しくは溶媒和物：

【化 1】



10

[式中、

R^1 は C_{1-4} アルキル、 C_{4-6} シクロアルキル $(CH_2)_m-$ 、メトキシ C_{2-4} アルキル、 $HOCH_2CH_2-$ 、 $R^3(O)_2S(CH_2)_2-$ 、 $R^5R^4NCO(CH_2)_n-$ 、及びヘテロシクリル $(CH_2)_m-$ からなる群から選択され、ヘテロシクリル基の窒素ヘテロ原子は非置換であるか、又はメチルにより置換されていてもよく；

20

R^2 は水素又はメチルであり；

R^3 はメチル又は NH_2 であり；

R^4-5 はそれぞれ独立してメチルを表し；

m は0、1又は2であり；

n は1又は2であり；

或いは、 R^1 と R^2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあってヘテロシクリル環を形成していてもよく、前記ヘテロシクリル環は、非置換であるか、又はメチル、 $=O$ 、及び $(CH_3)_2N-$ からなる群から選択される1個又は2個の置換基により置換されていてもよい]

30

【請求項 2】

R^1 が C_{1-3} アルキル、 C_{4-5} シクロアルキル $(CH_2)_m-$ 、メトキシ C_{2-3} アルキル、 $HOCH_2CH_2-$ 、 $R^3(O)_2S(CH_2)_2-$ 、 $R^5R^4NCO(CH_2)_n-$ 、及びヘテロシクリル $(CH_2)_m-$ からなる群から選択され、ヘテロシクリル基の窒素ヘテロ原子は非置換であるか、又はメチルにより置換されていてもよく；

R^2 が水素又はメチルであり；

R^3 がメチル又は NH_2 であり；

R^4-5 がそれぞれ独立してメチルを表し；

m が0、1又は2であり；

n が1又は2である、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 3】

R^1 と R^2 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、モルホリニル環、ピロリジニル環、ピペリジニル環又はピペラジニル環を形成していてもよく、前記環は非置換であるか、又はメチル、 $=O$ 、及び $(CH_3)_2N-$ からなる群から選択される1個又は2個の置換基により置換されていてもよい、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

以下からなる群から選択される式(I)の化合物、又はその製薬上許容される塩若しくは溶媒和物：

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-6-[(2,6-ジメチル-4-モルホリニル)カルボニル]-8-メチル-1,7-ナフチリジン-3-カルボキサミド、

50

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-6-(1-ピロリジニルカルボニル)-1,7-ナフチリジン-3-カルボキサミド、

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-6-(1-ピペリジニルカルボニル)-1,7-ナフチリジン-3-カルボキサミド、

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-N⁶-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミド、

N⁶-シクロペンチル-4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミド、

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-6-(4-モルホリニルカルボニル)-1,7-ナフチリジン-3-カルボキサミド、

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-N⁶,8-ジメチル-N⁶-[2-(メチルオキシ)エチル]-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミド、

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-N⁶,N⁶,8-トリメチル-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミド、

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-N⁶-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキシエチル]-8-メチル-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-N⁶-[2-(メチルスルホニル)エチル]-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、

N⁶-(シクロペンチルメチル)-4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-N⁶-(1-メチル-4-ピペリジニル)-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-N⁶,8-ジメチル-N⁶-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-N⁶-(2-ヒドロキシエチル)-N⁶,8-ジメチル-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート(塩)、

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-N⁶,8-ジメチル-N⁶-(1-メチル-3-ピロリジニル)-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-N⁶-[(2R)-2-(メチルオキシ)プロピル]-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-N⁶-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-6-[(3-オキシ-1-ピペラジニル)カルボニル]-1,7-ナフチリジン-3-カルボキサミドトリフルオロアセテート、

N⁶-[2-(アミノスルホニル)エチル]-4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-6-[(2-メチル-4-モルホリニル)カルボニル]-1,7-ナフチリジン-3-カルボキサミドトリフルオロアセテート、

N⁶-シクロブチル-4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル]-1,7-ナフチリジン-3-カルボキサミドトリフルオロアセテート、

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-N⁶-[(1S)-1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル]-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-N⁶,8-ジメチル-N⁶-(1-メチルエチル)-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-6-{[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]カルボニル}-8-メチル-1,7-ナフチリジン-3-カルボキサミドトリフルオロアセテート、

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-N⁶-[(2S)-テトラヒドロ-2-

10

20

30

40

50

フラニルメチル]-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、
4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-N⁶-(テトラヒドロ-2H-ピラ
ン-4-イルメチル)-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート。

【請求項 5】

以下からなる群から選択される式(I)の化合物、又はその製薬上許容される塩若しくは
溶媒和物：

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-N⁶-[(1S)-1-メチル-2-(メ
チルオキシ)エチル]-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、
4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-N⁶-(テトラヒドロ-2H-ピラ
ン-4-イルメチル)-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、
4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-N⁶-[(2S)-テトラヒドロ-2-
フラニルメチル]-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、
4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-N⁶-[2-(メチルスルホニル)
エチル]-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、
4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジ
ニル)カルボニル]-1,7-ナフチリジン-3-カルボキサミドトリフルオロアセテート、
4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-N⁶-(テトラヒドロ-2H-ピラ
ン-3-イル)-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート。

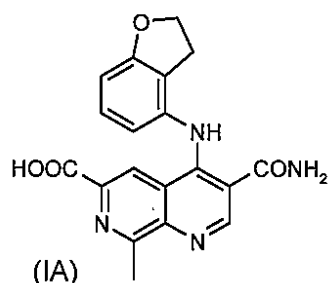
10

【請求項 6】

(A) 式(IA)の化合物

20

【化 2】

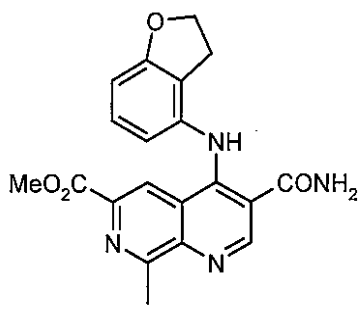


30

を、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフ
ルオロリン酸塩のような適当なアミドカップリング試薬の存在下、N,N-ジイソプロピルエ
チルアミンのような適当な塩基の存在下、N,N-ジメチルホルムアミドのような適当な溶媒
中で、室温のような適当な温度で、式R¹R²NHのアミン（式中、R¹とR²は上記で定義したと
おりである）と反応させること；又は

(B) 式(II)の化合物

【化 3】



40

を、溶媒を用いず、マイクロ波照射下で、適当な温度、例えば180 で、適当な時間、例
えば30分間、式R¹R²NHのアミンと反応させること；又は

(C) 式(I)の化合物の保護誘導体を脱保護すること；

50

を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の式(I)の化合物、又はその製薬上許容される塩若しくは溶媒和物の製造方法。

【請求項 7】

哺乳動物（例えばヒト）における、選択的 P D E 4 阻害剤が適応となる炎症性及び / 又はアレルギー性疾患の治療及び / 又は予防方法であって、治療及び / 又は予防を要する哺乳動物に、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の式(I)の化合物又はその製薬上許容される塩若しくは溶媒和物の治療有効量を投与することを含む、前記方法。

【請求項 8】

治療に使用するための、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の式(I)の化合物又はその製薬上許容される塩若しくは溶媒和物。

10

【請求項 9】

炎症性及び / 又はアレルギー性疾患の治療又は予防に使用するための、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の式(I)の化合物又はその製薬上許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 10】

炎症性及び / 又はアレルギー性疾患の治療又は予防用薬剤の製造における、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の式(I)の化合物又はその製薬上許容される塩若しくは溶媒和物の使用。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の式(I)の化合物又はその製薬上許容される塩若しくは溶媒和物を、場合により製薬上許容される担体若しくは賦形剤と共に含む医薬組成物。

20

【請求項 12】

吸入投与に適した請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

経口投与に適した請求項 11 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、1,7-ナフチリジン化合物、その製造方法、前記方法において使用可能な中間体及び前記化合物を含む医薬組成物に関する。本発明はまた、治療における例えばホスホジエステラーゼの阻害剤としての、並びに / 又は慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、喘息、関節リウマチ又はアレルギー性鼻炎のような炎症性及び / 若しくはアレルギー性疾患の治療及び / 若しくは予防のための、1,7-ナフチリジン化合物の使用に関する。

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0002】

ホスホジエステラーゼタイプ IV（P D E 4）に結合し、好ましくは阻害する新規化合物を発見することが望ましい。

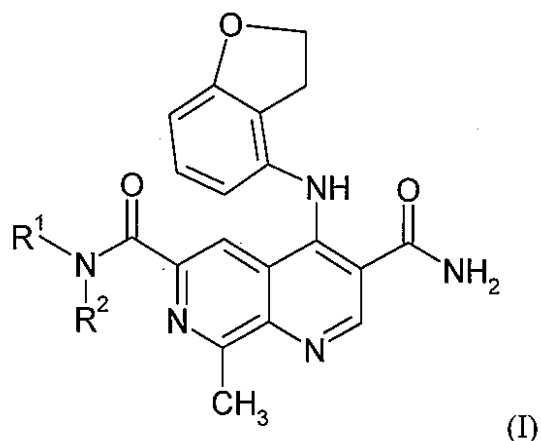
【課題を解決するための手段】

【0003】

本発明によれば、式(I)の化合物、又はその製薬上許容される塩若しくは溶媒和物が提供される。

40

【化 1】



10

【 0 0 0 4 】

式中、

R^1 は C_{1-4} アルキル、 C_{4-6} シクロアルキル $(CH_2)_m-$ 、メトキシ C_{2-4} アルキル、 $HOCH_2CH_2-$ 、 $R^3(O)_2S(CH_2)_2-$ 、 $R^5R^4NCO(CH_2)_n-$ 、及びヘテロシクリル $(CH_2)_m-$ からなる群から選択され、ヘテロシクリル基の窒素ヘテロ原子は非置換であるか、又はメチルにより置換されていてもよく；

R^2 は水素又はメチルであり；

R^3 はメチル又は NH_2 であり；

R^4-5 はそれぞれ独立してメチルを表し；

m は0、1又は2であり；

n は1又は2であり；

或いは、 R^1 と R^2 はそれらが結合している窒素原子と一緒になってヘテロシクリル環を形成していてもよく、前記ヘテロシクリル環は、非置換であるか、又はメチル、 $=O$ 、及び $(CH_3)_2N-$ からなる群から選択される1個又は2個の置換基により置換されていてもよい。

20

【 0 0 0 5 】

本明細書中で使用されている用語「アルキル」は、特定数の炭素原子を有する直鎖又は分岐の炭化水素鎖を指す。例えば、 C_{1-4} アルキルは少なくとも1個、多くとも4個の炭素原子を有する直鎖又は分岐のアルキル鎖を意味する。本明細書中で使用される「アルキル」の例にはメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチルが含まれるが、これらに限定されるものではない。

30

【 0 0 0 6 】

本明細書で使用されている用語「シクロアルキル」は、特定数の炭素原子を有する飽和炭化水素環を指す。例えば、 C_{4-6} シクロアルキルは少なくとも4個、多くとも6個の環炭素原子を有する非芳香環を意味する。本明細書で使用される「シクロアルキル」の例にはシクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルが含まれるが、これらに限定されるものではない。

40

【 0 0 0 7 】

本明細書で使用されている用語「ヘテロシクリル」は、酸素及び窒素から選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む単環式4～6員飽和環を指す。好ましくは、ヘテロシクリル環は5個又は6個の環構成原子を有する。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 0 8 】

一実施形態において、 R^1 は C_{1-3} アルキル、 C_{4-5} シクロアルキル $(CH_2)_m-$ 、メトキシ C_{2-3} アルキル、 $HOCH_2CH_2-$ 、 $R^3(O)_2S(CH_2)_2-$ 、 $R^5R^4NCO(CH_2)_n-$ 、及びヘテロシクリル $(CH_2)_m-$ からなる群から選択され、ヘテロシクリル基の窒素ヘテロ原子は非置換であるか、又はメチルにより置換されていてもよく；

R^2 は水素又はメチルであり；

50

R³はメチル又はNH₂であり；
 R⁴⁻⁵はそれぞれ独立してメチルを表し；
 mは0、1又は2であり；
 nは1又は2である。

【0009】

R¹の代表的な例としては、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、シクロペンチル、2-(メチルオキシ)エチル、メチル、2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル、2-(メチルスルホニル)エチル、シクロペンチルメチル、1-メチル-4-ピペリジニル、2-ヒドロキシエチル、1-メチル-3-ピロリジニル、(2R)-2-(メチルオキシ)プロピル、テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル、2-(アミノスルホニル)エチル、シクロブチル、(1S)-1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル、1-メチルエチル、(2S)-テトラヒドロ-2-フラニルメチル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチルが挙げられる。

10

【0010】

他の実施形態において、R¹とR²はそれらが結合している窒素原子と一緒にあってモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル又はピペラジニル環を形成していてもよく、前記環は、非置換であるか、又はメチル、=O、及び(CH₃)₂N-からなる群から選択される1個又は2個の置換基により置換されていてもよい。

【0011】

R¹とR²が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、非置換であるか又はメチル、=O、及び(CH₃)₂N-からなる群から選択される1個又は2個の置換基により置換されていてもよいヘテロシクリル環を形成し得る場合のヘテロシクリル環の代表的な例としては、2,6-ジメチル-4-モルホリニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-モルホリニル、3-オキソ-1-ピペラジニル、2-メチル-4-モルホリニル、4-メチル-1-ピペラジニル、(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニルが挙げられる。

20

【0012】

当然ながら、本発明は上記した置換基のすべての組み合わせを対象とする。

【0013】

当然ながら、本発明は上記した特定の基及び好ましい基のすべての組み合わせを対象とする。

【0014】

30

本発明の特定化合物には、実施例に挙げられている化合物並びにその製薬上許容される塩及び溶媒和物が含まれる。挙げられ得る具体例には、

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-6-[(2,6-ジメチル-4-モルホリニル)カルボニル]-8-メチル-1,7-ナフチリジン-3-カルボキサミド、

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-6-(1-ピロリジニルカルボニル)-1,7-ナフチリジン-3-カルボキサミド、

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-6-(1-ピペリジニルカルボニル)-1,7-ナフチリジン-3-カルボキサミド、

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-N⁶-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミド、

40

N⁶-シクロペンチル-4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミド、

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-6-(4-モルホリニルカルボニル)-1,7-ナフチリジン-3-カルボキサミド、

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-N⁶,8-ジメチル-N⁶-[2-(メチルオキシ)エチル]-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミド、

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-N⁶,N⁶,8-トリメチル-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミド、

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-N⁶-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]-8-メチル-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、

50

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-N⁶-[2-(メチルスルホニル)エチル]-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、
 N⁶-(シクロペンチルメチル)-4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、
 4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-N⁶-(1-メチル-4-ピペラジニル)-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、
 4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-N⁶,8-ジメチル-N⁶-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、
 4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-N⁶-(2-ヒドロキシエチル)-N⁶,8-ジメチル-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート(塩)、
 4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-N⁶,8-ジメチル-N⁶-(1-メチル-3-ピロリジニル)-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、
 4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-N⁶-[(2R)-2-(メチルオキシ)プロピル]-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、
 4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-N⁶-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、
 4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-6-[(3-オキソ-1-ピペラジニル)カルボニル]-1,7-ナフチリジン-3-カルボキサミドトリフルオロアセテート、
 N⁶-[2-(アミノスルホニル)エチル]-4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、
 4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-6-[(2-メチル-4-ホルホルニル)カルボニル]-1,7-ナフチリジン-3-カルボキサミドトリフルオロアセテート、
 N⁶-シクロブチル-4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、
 4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル]-1,7-ナフチリジン-3-カルボキサミドトリフルオロアセテート、
 4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-N⁶-[(1S)-1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル]-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、
 4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-N⁶,8-ジメチル-N⁶-(1-メチルエチル)-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、
 4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-6-{[(3R)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]カルボニル}-8-メチル-1,7-ナフチリジン-3-カルボキサミドトリフルオロアセテート、
 4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-N⁶-[(2S)-テトラヒドロ-2-フラニルメチル]-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、
 4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-N⁶-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、
 並びにその製薬上許容される塩及び溶媒和物が含まれる。

【 0 0 1 5 】

他の実施形態において、本発明は

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-N⁶-[(1S)-1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル]-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、
 4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-N⁶-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、
 4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-N⁶-[(2S)-テトラヒドロ-2-フラニルメチル]-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、
 4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-N⁶-[2-(メチルスルホニル)エチル]-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、
 4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル]-1,7-ナフチリジン-3-カルボキサミドトリフルオロアセテート、

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-N⁶-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミドトリフルオロアセテート、並びにその製薬上許容される塩及び溶媒和物を提供する。

【0016】

本発明の化合物の塩も本発明の範囲に包含される。医薬品に使用する可能性があるため、式(1)の化合物の塩は製薬上許容されるものであることが好ましい。適当な製薬上許容される塩には酸付加塩が含まれる。製薬上許容される酸付加塩は、式(1)の化合物と、適当な無機又は有機酸（例えば、臭化水素酸、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸又はナフタレンスルホン酸）とを、場合により適当な溶媒（例えば有機溶媒）中で反応させて塩を得ることにより形成することができ、前記塩は通常例えば結晶化及び濾過により単離される。式(1)の化合物の製薬上許容される酸付加塩は、例えば塩酸塩である。他の製薬上許容されない塩（例えばトリフルオロ酢酸塩）は、例えば本発明の化合物を単離する際に使用することができ、これらも本発明の範囲に含まれる。本発明は、式(1)の化合物の塩のすべての可能な化学量論的及び非化学量論的形態をその範囲内に含む。

10

【0017】

有機化学分野の当業者は、多くの有機化合物が、その中で反応し又はそこから沈殿若しくは結晶化される溶媒と複合体を形成し得ることを認識している。前記複合体は「溶媒和物」として公知である。例えば、水との複合体は「水和物」として公知である。本発明の化合物の溶媒和物は本発明の範囲に属する。

20

【0018】

式(1)の化合物の幾つかは立体異性体形態（例えば1個以上の不斉炭素原子を含んでもよく、又はシス-トランス異性を呈してもよい）で存在してもよい。個々の立体異性体（エナンチオマー及びジアステレオマー）及びその混合物は本発明の範囲に属する。本発明はまた、1個以上のキラル中心が反転している異性体との混合物である、式(1)で表される化合物の個々の異性体も包含する。同様に、式(1)の化合物は式に示される以外の互変異性体で存在してもよく、これらも本発明の範囲に属すると理解される。

【0019】

本発明の化合物は、標準的化学を含めた各種方法により製造することができる。別段の記載がない限り、既に規定されている可変部は全て、常に規定された意味を有する。一般的合成方法の例を以下に示し、本発明の具体的化合物を実施例で製造する。

30

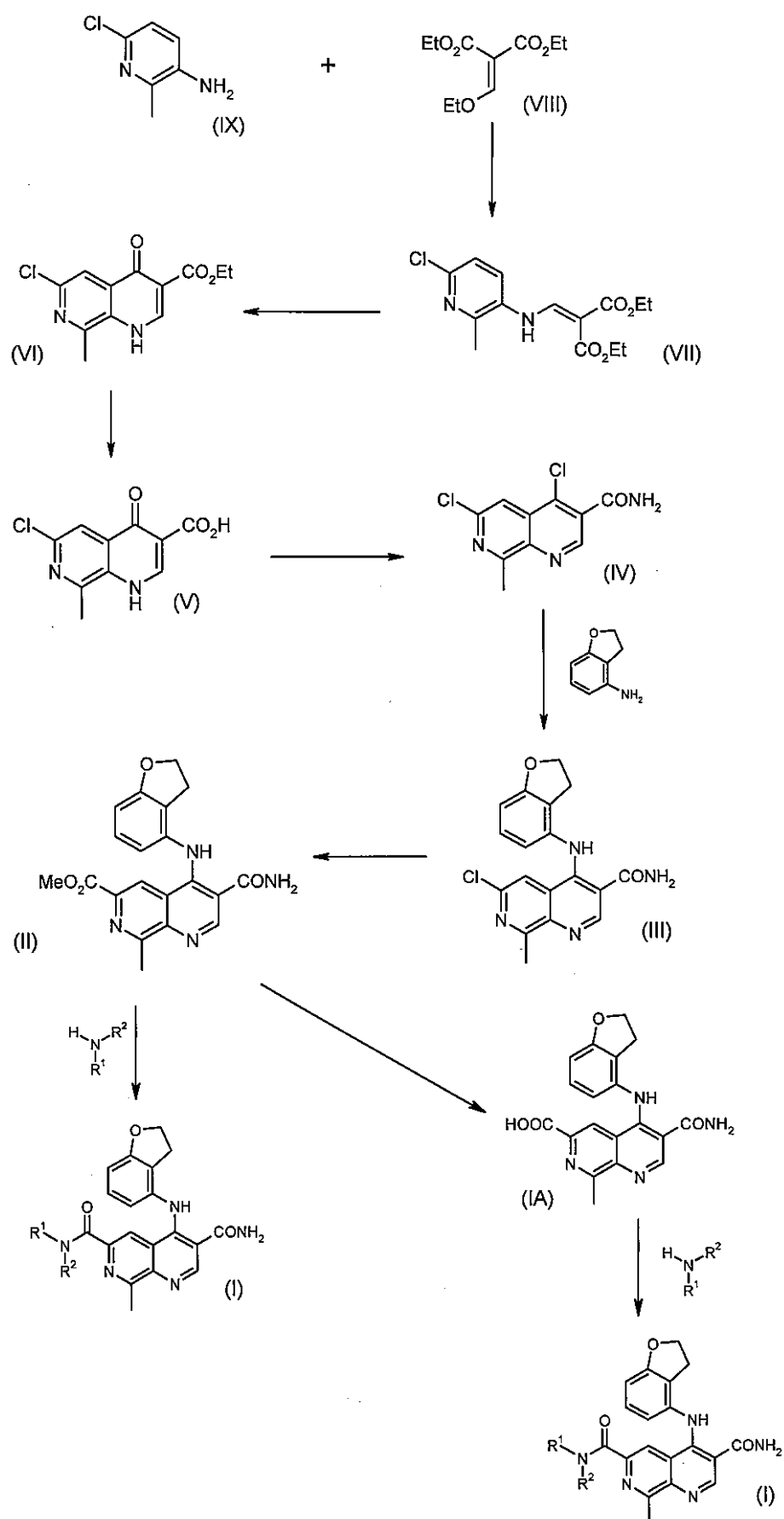
【0020】

プロセス a

式(1)の化合物（式中、R¹とR²は上記で定義したとおりである）は、スキーム1で概説したように製造することができる。

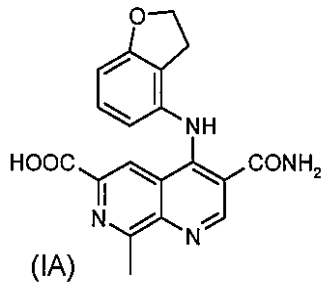
【化 2】

スキーム 1



式(I)の化合物は、式(IA)の化合物；

【化3】



10

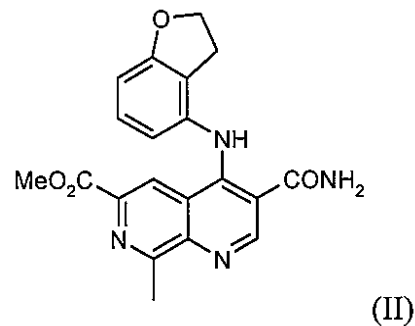
【0022】

を、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩のような適当なアミドカップリング試薬の存在下、N,N-ジイソプロピルエチルアミンのような適当な塩基の存在下、N,N-ジメチルホルムアミドのような適当な溶媒中、室温のような適当な温度で、式 R^1R^2NH のアミン（式中、 R^1 と R^2 は上記で定義したとおりである）で処理することにより製造することができる。

【0023】

式(IA)の化合物は、式(II)の化合物；

【化4】



20

30

【0024】

を、含水テトラヒドロフランのような適当な溶媒中、室温のような適当な温度で、水酸化リチウムのような適当な水酸化物で処理することによるエステル加水分解により製造することができる。

【0025】

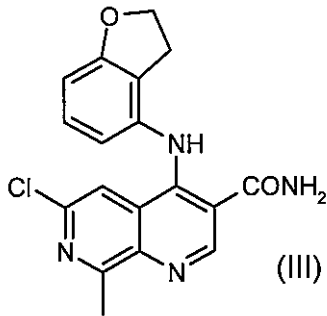
或いは式(I)の化合物は、式(II)の化合物を、溶媒を用いず、マイクロ波照射下で、適当な温度、例えば180 で、適当な時間、例えば30分間、式 R^1R^2NH のアミンで処理することにより、式(II)の化合物から直接製造することができる。

【0026】

式(II)の化合物は、式(III)の化合物；

40

【化5】



10

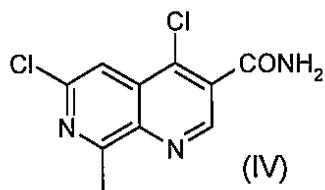
【0027】

から、酢酸パラジウムのような適当なパラジウム触媒、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンのような適当なパラジウムキレート剤、及び炭酸水素ナトリウムのような適当な塩基の存在下、反応溶媒としての役割も果たすメタノールの存在下、一酸化炭素を用いたパラジウム触媒カルボニル化によって製造することができる。

【0028】

式(III)の化合物は、式(IV)の化合物；

【化6】



20

【0029】

を、アセトニトリルのような適当な溶媒中、例えば85 程度の適当な温度で、式

【化7】



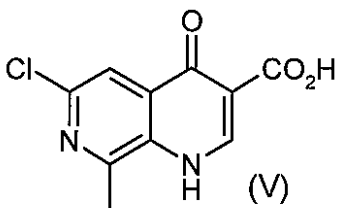
30

【0030】

のアミンで処理することにより製造することができる。

式(IV)の化合物は、式(V)の化合物；

【化8】



40

【0031】

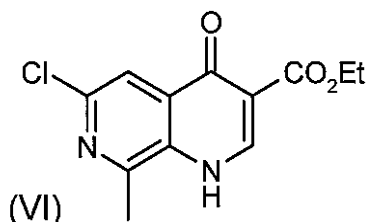
を、オキシ塩化リンのような適当な塩素化剤で、例えば50 程度の適当な温度で処理し、次いで2Mアンモニアメタノール溶液を用いて、例えば-78 ~ 室温の間の適当な温度で、といったような適当な条件下でアンモニア処理することにより製造することができる。

【0032】

式(V)の化合物は、式(VI)の化合物；

50

【化 9】



【0033】

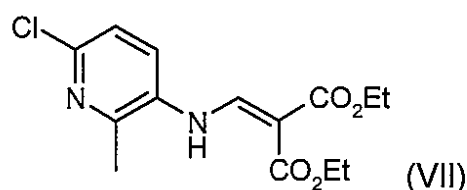
を、エタノールのような適当な溶媒中、適当な温度、例えば70 で、水酸化ナトリウム水溶液のような適当な塩基で処理することにより製造することができる。

10

【0034】

式(VI)の化合物は、式(VII)の化合物；

【化10】



20

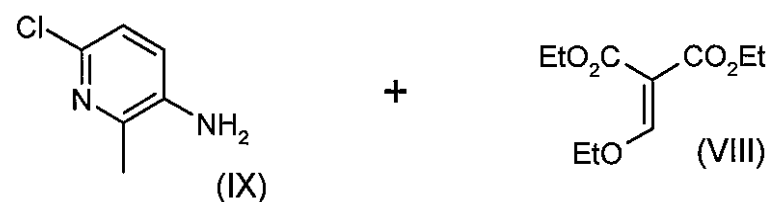
【0035】

を、ジフェニルエーテルのような適当な溶媒中で、適当な温度、例えば240 で加熱することにより製造することができる。

【0036】

式(VII)の化合物は、式(VIII)の化合物と式(IX)の化合物；

【化11】



30

【0037】

から製造することができる。

【0038】

適当な条件としては、式(VIII)の化合物と式(IX)の化合物とを、溶媒を用いずに、適当な温度、例えば130 で共に加熱することが挙げられる。

【0039】

プロセス b

40

式(I)の化合物は、式(I)の化合物の保護誘導体を脱保護する方法によっても製造することができる。適当な保護基及びその除去手段の例は、T.W.Greene及びP.G.M.Wutsによる「Protective Groups in Organic Synthesis (3rd Ed., J. Wiley and Sons, 1999)」に記載されている。

【0040】

本発明はまた、哺乳動物（例えば、ヒト）において活性治療物質として使用するための式(I)の化合物又はその製薬上許容される塩若しくは溶媒和物を提供する。前記化合物又は塩若しくは溶媒和物は本明細書中に記載されている状態の治療及び／又は予防において有用であると考えられ、及び／又はホスホジエステラーゼ阻害剤、例えばホスホジエステラーゼ4（PDE4）阻害剤として有用であると考えられる。「治療」には治療及び／又

50

は予防が含まれてもよい。

【0041】

また、ヒトのような哺乳動物における炎症性及び／又はアレルギー性疾患の治療及び／又は予防用薬剤（例えば、医薬組成物）の製造における式(1)の化合物又はその製薬上許容される塩若しくは溶媒和物の使用も提供する。

【0042】

哺乳動物（例えばヒト）における、炎症性及び／又はアレルギー性疾患の治療及び／又は予防方法であって、治療及び／又は予防を要する哺乳動物（例えばヒト）に、本明細書中に定義されている式(1)の化合物又はその製薬上許容される塩若しくは溶媒和物の治療有効量を投与することを含む方法も提供する。

10

【0043】

ホスホジエステラーゼ4阻害剤は、ヒトのような哺乳動物における各種疾患、特に炎症性及び／又はアレルギー性疾患の治療及び／又は予防において有用であると考えられ、前記疾患は、例えば喘息、慢性気管支炎、気腫、アトピー性皮膚炎、じんま疹、アレルギー性鼻炎（季節性又は通年性）、血管運動性鼻炎、鼻茸、アレルギー性結膜炎、春季カタル、職業性結膜炎、感染性結膜炎、好酸球性症候群、好酸球性肉芽腫、乾癬、関節リウマチ、慢性気管支炎や肺気腫を含む慢性閉塞性肺疾患（COPD）、敗血症性ショック、潰瘍性大腸炎、クローン病、心筋及び脳の再灌流損傷、慢性糸球体腎炎、内毒素性ショック、成人呼吸窮迫症候群、多発性硬化症、記憶障害（アルツハイマー病を含む）、疼痛又はうつ病である。

20

【0044】

治療及び／又は予防において、炎症性及び／又はアレルギー性疾患は、好ましくは哺乳動物（例えば、ヒト）における、慢性気管支炎や肺気腫を含む慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息、関節リウマチ、又はアレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎若しくは乾癬である。より好ましくは、治療及び／又は予防は、哺乳動物（例えば、ヒト）における慢性気管支炎及び肺気腫を含むCOPD、又は喘息若しくはアレルギー性鼻炎の治療及び／又は予防である。PDE4阻害剤は喘息（例えばM.A.Giembycz, *Drugs*, Feb. 2000, 59(2), 193-212; Z. Huang et al., *Current Opinion in Chemical Biology*, 2001, 5, 432-438; 及びこれらの中で引用されている文献を参照）及びCOPD（例えば、S.L. Wolda, *Emerging Drugs*, 2000, 5(3), 309-319; Z. Huang et al., *Current Opinion in Chemical Biology*, 2001, 5, 432-438; 及びこれらの中で引用されている文献を参照）の治療に有効であると考えられる。COPDは、しばしば慢性気管支炎及び／又は肺気腫による気流閉塞の存在により特徴づけられる（S.L. Wolda, *Emerging Drugs*, 2000, 5(3), 309-319）。

30

【0045】

PDE4阻害剤はアレルギー性鼻炎の治療に有効であると考えられる（例えば、B.M. Schmidt et al., *J. Allergy & Clinical Immunology*, 108(4), 2001, 530-536を参照）。

【0046】

PDE4阻害剤は関節リウマチ及び多発性硬化症の治療に有効であると考えられる（例えばH.J.Dyke et al., *Expert Opinion on Investigational Drugs*, January 2002, 11(1), 1-13; C.Burnouf et al., *Current Pharmaceutical Design*, 2002, 8(14), 1255-1296; and A.M.Doherty, *Current Opinion Chem. Biol.*, 1999, 3(4), 466-473; 及びこれらの中で引用されている文献を参照）。アトピー性皮膚炎に対する使用については、例えばA.M.Doherty, *Current Opinion Chem. Biol.*, 1999, 3(4), 466-473及びこれらの中で引用されている文献を参照されたい。

40

【0047】

PDE4阻害剤は鎮痛作用を有しており、よって疼痛の治療に有効であると示唆されている（A.Kumar et al., *Indian J. Exp. Biol.*, 2000, 38(1), 26-30）。

【0048】

本発明において、治療及び／又は予防は認知障害、例えばアルツハイマー病のような神

50

経疾患における認知障害の治療及び／又は予防であってもよい。治療及び／又は予防は、例えば神経疾患等における認知機能の強化を含んでいてもよい。例えば、H.T.Zhang et al. in: Psychopharmacology, June 2000, 150(3), 311-316 and Neuropsychopharmacology, 2000, 23(2), 198-204; and T. Egawa et al., Japanese J. Pharmacol., 1997, 75(3), 275-81を参照されたい。

【0049】

ロリプラムのようなPDE 4阻害剤は抗うつ作用を有していると示唆されている（例えば、J. Zhu et al., CNS Drug Reviews, 2001, 7(4), 387-398; O'Donnell, Expert Opinion on Investigational Drugs, 2000, 9(3), 621-625; 及びH.T. Zhang et al., Neuropsychopharmacology, October 2002, 27(4), 587-595）。

10

【0050】

薬剤に使用する場合、本発明の化合物は通常医薬組成物として投与される。

【0051】

従って本発明は、別の態様では式(1)の化合物又はその製薬上許容される塩若しくは溶媒和物及び1つ以上の製薬上許容される担体及び／又は賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0052】

医薬組成物は本明細書中に記載されている全ての状態を治療及び／又は予防する際に使用することができる。

【0053】

式(1)の化合物及び／又は医薬組成物は、例えば経口、非経口（例：静脈内、皮下若しくは筋肉内）、吸入、経鼻、経皮若しくは直腸内投与により、又は局所処置剤（例：ローション剤、溶液剤、クリーム剤、軟膏剤若しくはゲル剤）として投与することができる。従って医薬組成物は、経口、非経口（例：静脈内、皮下若しくは筋肉内）、局所、吸入又は経鼻投与に適当であることが好ましい。医薬組成物は、例えばヒトのような哺乳動物に対して、局所、吸入又は経口投与するのに適していることがより好ましい。吸入投与には、例えばエアゾール又は乾燥粉末組成物による肺への局所投与が含まれる。

20

【0054】

経口投与に適した医薬組成物は液体又は固体とすることができる。例えば、溶液剤、シロップ剤、懸濁液剤又はエマルジョン剤、錠剤、カプセル剤又はトローチ剤とすることができる。

30

【0055】

通常、液体製剤は、製薬上許容される適当な液体担体、例えば水、水性エタノール若しくは水性グリセリンのような水性溶媒、又は油、又はポリエチレングリコールのような界面活性剤、又は油といった非水性溶媒中に、前記化合物又はその製薬上許容される塩若しくは溶媒和物を含む懸濁液又は溶液から構成される。この製剤は懸濁剤、保存剤、着香剤及び／又は着色剤も含んでいてもよい。

【0056】

経口投与に適した医薬組成物の錠剤は、錠剤製剤を作成するのに適した1つ以上の製薬上許容される担体及び／又は賦形剤を含んでいてもよい。そのような担体としては、ラクトース及びセルロースが挙げられる。錠剤はさらに、或いはその代わりに1つ以上の製薬上許容される賦形剤、例えば結合剤、ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤及び／又は錠剤崩壊剤を含んでいてもよい。

40

【0057】

経口投与に適した医薬組成物のカプセル剤は、カプセル化方法を用いて作成することができる。例えば、適当な製薬上許容される担体を用いて活性成分を含有するペレットを作成し、その後硬ゼラチンカプセルに充填することができる。或いは、適当な製薬上許容される担体、例えば水溶液、水性ガム又は油を用いて分散液、懸濁液又は溶液を作成することができ、その分散液、懸濁液又は溶液を軟又は硬ゼラチンカプセルに充填する。

【0058】

50

式(1)の化合物及び／又は医薬組成物は、国際公開第00/50011号に記載されているような徐放性又は持続放出性製剤によって投与してもよい。

【0059】

非経口用組成物は、化合物又は製薬上許容される塩若しくは溶媒和物を、滅菌水性担体又は非経口的に許容される油中に含む溶液又は懸濁液から成っていてもよい。或いは、溶液を凍結乾燥してもよい。凍結乾燥された非経口用医薬組成物は、投与直前に適当な溶媒で再構成することができる。

【0060】

経鼻又は吸入投与用組成物は、有利にはエアゾール剤、溶液剤、滴剤、ゲル剤又は乾燥粉末として製剤化することができる。

【0061】

吸入投与に適した及び／又は適合した組成物の場合、式(1)の化合物又は塩若しくは溶媒和物が粒子サイズが縮小された形態であることが好ましく、より好ましくは粒子サイズが縮小された形態は微粉化により得られ、若しくは得られ得る。サイズ縮小（例えば微粉化）された化合物又は塩若しくは溶媒和物の好ましい粒度は（例えば、レーザー回折を用いて測定して）約0.5～約10ミクロンのD50値により規定される。

【0062】

エアゾール製剤（例えば吸入投与用）は、活性物質を製薬上許容される水性又は非水性溶媒中に含む溶液又は微細懸濁液から成っていてもよい。エアゾール製剤は、1回投与量又は複数回投与量を密封容器中に滅菌された形態で有することができ、前記密封容器はアトマイザー又は吸入器を用いて使用するためのカートリッジ又はレフィルの形態をとっていてもよい。或いは、密封容器は、1回投与用経鼻吸入器のような単位投薬デバイス、又は定量弁を備え容器の内容物を使い切った際には廃棄されるエアゾールディスペンサー（定量噴霧式吸入器）であってもよい。

【0063】

剤形がエアゾールディスペンサーを含む場合、加圧下で適当な噴射剤、例えば圧縮された空気、二酸化炭素又はヒドロフルオロカーボン(HFC)のような有機噴射剤を含むことが好ましい。適当なHFC噴射剤としては1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパン及び1,1,1,2-テトラフルオロエタンが挙げられる。エアゾール剤形はポンプアトマイザーの形態をとっていてもよい。加圧エアゾールは活性化合物の溶液又は懸濁液を含んでいてもよい。このために追加の賦形剤、例えば懸濁液製剤の分散特性及び均質性を改善するための補助溶媒及び／又は界面活性剤を配合することが必要なことがある。溶液製剤も、エタノールのような補助溶媒を添加することが必要なことがある。例えば製剤の安定性及び／又は味及び／又は微粒子質量特性（量及び／又は形状）を改善するために、他の賦形剤調整剤を配合してもよい。

【0064】

吸入投与に適した及び／又は適合した医薬組成物の場合、医薬組成物が吸入可能な乾燥粉末組成物であることが好ましい。そのような組成物は、ラクトース、グルコース、トレハロース、マンニトール又はデンプンといった粉末基剤、式(1)の化合物又はその塩若しくは溶媒和物（好ましくは、粒子サイズが縮小された形態、例えば微粉化形態）、場合によりL-ロイシン若しくは他のアミノ酸、セロピオースオクタセテート、及び／又はステアリン酸マグムシウム若しくはステアリン酸カルシウムのようなステアリン酸の金属塩といった性能調整剤を含んでいてもよい。好ましくは、吸入可能な乾燥粉末組成物はラクトース及び式(1)の化合物又はその塩の乾燥粉末ブレンドを含む。ラクトースは、好ましくはラクトース水和物（例えば、ラクトース一水和物）及び／又は好ましくは吸入グレード及び／又は微細グレードのラクトースである。好ましくは、ラクトースの粒度は、ラクトース粒子の90%以上（重量又は容量基準）が直径1000ミクロン（マイクロメートル）未満（例えば10～1000ミクロン、例えば30～1000ミクロン）及び／又はラクトースの50%以上が直径500ミクロン未満（例えば10～500ミクロン）であると規定される。より好ましくは、ラクトースの粒度は、ラクトース粒子の90%以上が直径300ミクロン未満（例えば10～3

10

20

30

40

50

00ミクロン、例えば50～300ミクロン）及び／又はラクトース粒子の50%以上が直径100ミクロン未満であると規定される。場合により、ラクトースの粒度は、ラクトース粒子の90%以上が直径100～200ミクロン未満及び／又はラクトース粒子の50%以上が直径40～70ミクロン未満であると規定される。最も重要なことには、粒子の約3～約30%（例えば、約10%）（重量又は容量基準）が直径50ミクロン未満又は20ミクロン未満であることが好ましい。例えば、限定するものではないが、適当な吸入グレードのラクトースはE9334ラクトース（微粉10%）（Borculo Domo Ingredients, Hanzeplein 25, 8017 JD Zwolle, オランダ）である。

【0065】

場合により、特に吸入可能な乾燥粉末組成物の場合、適当な吸入デバイス内にストリップ又はリボン状に縦方向に配置した複数の（例えば乾燥粉末組成物を含む）密封投与容器に吸入投与用医薬組成物を収容することができる。前記容器は需要時に破裂又は剥がして開くことができ、例えば乾燥粉末組成物の一回投与量はグラクソスミスクライン社から販売されているDISKUS（商標）デバイスのようなデバイスを用いて吸入することにより投与することができる。DISKUS（商標）吸入デバイスは例えば英国特許出願公開第2242134号に記載されており、前記デバイスでは粉末形態の医薬組成物のための少なくとも1個の容器（容器はストリップ又はリボン状で縦方向に配置されている複数の密封投与容器であることが好ましい）が相互に剥離可能に固定されている2つの部材間に規定されており、前記デバイスは、前記容器のための開放ステーションを規定する手段、容器を開くために開放ステーションで部材を剥ぎ取るための手段、及び開いた容器と連通している出口を含み、使用者は前記出口を介して開いた容器から粉末形態の医薬組成物を吸入することができる。

【0066】

皮膚に対して局所施用する場合、式(1)の化合物又はその製薬上許容される塩若しくは溶媒和物は、活性化合物を例えば鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス及び水の1つ以上の混合物中に懸濁又は溶解させて含有する適当な軟膏剤として製剤化することができる。或いは、例えば鉱油、ソルビタンモノステアレート、ポリエチレングリコール、流動パラフィン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール及び水の1つ以上の混合物中に懸濁又は溶解されてなる適当なローション剤又はクリーム剤として製剤化することができる。

【0067】

医薬組成物は、単位投与あたりに予め決められた量の活性成分を含む単位投与形態であってもよい。単位投与組成物は、一日あたりの投与量若しくは副投与量、又はその適当な分画の活性成分を含むことが好ましい。

【0068】

医薬組成物は、それぞれの経口又は非経口投与用の投与単位は、遊離塩基として換算して、好ましくは0.01～3000mg、より好ましくは0.5～1000mgの式(1)の化合物又はその製薬上許容される塩若しくは溶媒和物を含む。それぞれの経鼻又は吸入投与用の投与単位は、遊離塩基として換算して、好ましくは0.001～50mg、より好ましくは0.005～5mgの式(1)の化合物又はその製薬上許容される塩若しくは溶媒和物を含む。

【0069】

本発明の製薬上許容される化合物又は塩若しくは溶媒和物は、（成人患者に対して）例えば遊離塩基として換算して、経口又は非経口投与では0.01～3000mg/日又は0.5～1000mg/日、経鼻又は吸入投与では0.001～50mg/日又は0.005～5mg/日の式(1)の化合物又はその製薬上許容される塩若しくは溶媒和物の1日用量で投与することができる。

【0070】

本発明の化合物、塩、溶媒和物及び／又は医薬組成物は、1種以上の他の治療活性剤、例えば₂アドレナリン受容体アゴニスト、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤（ステロイドを含む）、抗コリン剤又は抗感染薬（例えば、抗生物質又は抗ウイルス薬）

と組み合わせて使用してもよい。

【 0 0 7 1 】

よって本発明は、別の態様で、式(1)の化合物又はその製薬上許容される塩若しくは溶媒和物と、1種以上の他の治療活性剤、例えば₂アドレナリン受容体アゴニスト、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤(ステロイドを含む)、抗コリン剤又は抗感染薬(例えば、抗生物質又は抗ウイルス薬)との組み合わせを提供する。

【 0 0 7 2 】

₂アドレナリン受容体アゴニストの例としては、サルメテロール(例えば、ラセミ化合物又はR-エナンチオマーのような個別のエナンチオマー)、サルブタモール、ホルメテロール、サルメファモール、フェノテロール又はテルブタリン及びその塩(例えば、サルメテロールのキシナホ酸塩、サルブタモールの硫酸塩又は遊離塩基、又はホルメテロールのフマル酸塩)が挙げられる。長時間作用する₂アドレナリン受容体アゴニスト、特にサルメテロール又はホルメテロールのような24時間以上にわたって治療効果を有するものが好ましい。

【 0 0 7 3 】

抗ヒスタミン剤の例としては、メタピリレン、ロラタジン、セチリジン、デスロラタジン又はフェキソフェナジンが挙げられる。

【 0 0 7 4 】

抗炎症性ステロイドの例としては、プロピオン酸フルチカゾン及びブデソニドが挙げられる。

【 0 0 7 5 】

式(1)の化合物又はその製薬上許容される塩若しくは溶媒和物と組み合わせて使用することができる抗コリン剤の例は、国際公開第03/011274号、国際公開第02/069945号/米国特許出願公開第2002/0193393号及び米国特許出願公開第2002/052312号に記載されている。例えば、抗コリン剤には臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム又は臭化チオトロピウムのようなムスカリンM3アンタゴニストが含まれる。

【 0 0 7 6 】

他の適当な組み合わせの例としては、式(1)の化合物又はその製薬上許容される塩若しくは溶媒和物を、他の抗炎症剤(例えば、抗炎症性コルチコステロイド、NSAID、ロイコトリエンアンタゴニスト(例:モンテルカスト)、iNOS阻害剤、トリプターゼ及びエラスターゼ阻害剤、 β -2インテグリンアンタゴニスト、CCR3アンタゴニストのようなケモカインアンタゴニスト、アデノシン2aアゴニスト、5-リボキシゲナーゼ阻害剤、及び抗生物質又は抗ウイルス薬のような抗感染薬)と共に含む組み合わせが挙げられる。経口投与用にはiNOS阻害剤が好ましい。適当なiNOS阻害剤(一酸化窒素シンターゼ阻害剤を含む)としては、国際公開第93/13055号、国際公開第98/30537号、国際公開第02/50021号、国際公開第95/34534号及び国際公開第99/62875号に開示されているものが挙げられる。適当なCCR3阻害剤としては、国際公開第02/26722号に開示されているものが挙げられる。

【 0 0 7 7 】

上記した組み合わせは好都合には医薬組成物の形態で使用するようにでき、上記で定義した組み合わせを1つ以上の製薬上許容される担体及び/又は賦形剤と共に含む医薬組成物は本発明の別の態様を形成する。

【 0 0 7 8 】

そのような組み合わせの各化合物を、別々の医薬組成物で或いは配合医薬組成物で、順次に或いは同時に投与してもよい。

【 0 0 7 9 】

[生物学的試験方法]

P D E 3、P D E 4 B、P D E 4 D、P D E 5 及び P D E 6 一次アッセイ方法

化合物の活性は下記のように測定することができる。本発明の好ましい化合物は選択的P D E 4 阻害剤である。すなわち、本発明の好ましい化合物はP D E 3 及び/又はP D E 5 のような他のP D E を阻害するよりもより強力にP D E 4 (例えば、P D E 4 B 及び/

10

20

30

40

50

又は P D E 4 D) を阻害する。

【 0 0 8 0 】

P D E 酵素源及び文献

ヒト組換え P D E 4 B、特にその 2 B スプライス変異体(HSPDE4B2B)は、国際公開第94/20079号に開示されており、M.M. McLaughlin et al., "A low Km, rolipram-sensitive, cAMP-specific phosphodiesterase from human brain: cloning and expression of cDNA, biochemical characterisation of recombinant protein, and tissue distribution of mRNA", J. Biol. Chem., 1993, 268, 6470-6476"にも開示されている。例えば、国際公開第94/20079号の実施例 1 には、ヒト組換え P D E 4 B は、例えば150uM CuSO₄の添加により誘導した後に P D E 欠乏酵母サッカロミセス・セリビシエ株GL62中で発現されると記載されており、酵母細胞溶解物の100,000 × g上清画分は P D E 4 B 酵素の収集時に使用されると記載されている。

10

【 0 0 8 1 】

ヒト組換え P D E 4 D (HSPDE4D3A)は、P. A. Baecker et al., "Isolation of a cDNA encoding a human rolipram-sensitive cyclic AMP phosphodiesterase (PDE IV_D)", Gene, 1994, 138, 253-256に開示されている。

【 0 0 8 2 】

ヒト組換え P D E 5 は、K. Loughney et al., "Isolation and characterisation of cDNAs encoding PDE5A, a human cGMP-binding, cGMP-specific 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase", Gene, 1998, 216, 139-147に開示されている。

20

【 0 0 8 3 】

P D E 3 は、H. Coste and P. Grondin, "Characterisation of a novel potent and specific inhibitor of type V phosphodiesterase", Biochem. Pharmacol., 1995, 50, 1577-1585に記載されているように、ウシ大動脈から精製することができる。

【 0 0 8 4 】

P D E 6 は、P. Catty and P. Deterre, "Activation and solubilization of the retinal cGMP-specific phosphodiesterase by limited proteolysis", Eur. J. Biochem., 1991, 199, 263-269; A. Tar et al. "Purification of bovine retinal cGMP phosphodiesterase", Methods in Enzymology, 1994, 238, 3-12; 及び / 又は D. Srivastava et al. "Effects of magnesium on cyclic GMP hydrolysis by the bovine retinal rod cyclic GMP phosphodiesterase", Biochem. J., 1995, 308, 653-658に記載されているようにウシ網膜から精製され得る。

30

【 0 0 8 5 】

P D E 活性の阻害：蛍光偏光(FP)アッセイ

化合物の P D E 触媒活性を阻害する能力を、384ウェルフォーマットでIMAP蛍光偏光(FP)アッセイ(モレキュラーデバイス社、コード：R8062)により測定した。試験化合物(少量(例えば、0.5 μl)のDMSO溶液)を、黒色384ウェルマイクロタイタープレート(供給業者：NUNC、コード262260)において、10mM Tris-HClバッファー(pH7.2)、10mM MgCl₂、0.1%(w/v)ウシ血清アルブミン、0.05%Na₃中で、周囲温度で P D E 酵素と10~30分間プレインキュベートした。酵素レベルは、反応がインキュベート中線形であるように設定した。

40

【 0 0 8 6 】

P D E 3、P D E 4 B 及び P D E 4 D アッセイの場合には、~40nMの最終濃度となるように蛍光アデノシン3',5'-環状ホスフェート(モレキュラーデバイス社、コード：R7091)を添加した。P D E 5 及び P D E 6 アッセイの場合には、~40nMの最終濃度となるように蛍光グアノシン3',5'-環状ホスフェート(モレキュラーデバイス社、コード：R7090)を添加した。プレートをオービタルシェーカーを用いて10秒間混合し、周囲温度で40分間インキュベートした。アッセイを停止させるために、IMAP結合試薬(モレキュラーデバイス社、コード：R7207)(キットストック溶液の結合バッファー中400倍希釈物60 μl)を添加した。プレートを周囲温度で1時間放置した。平行光対垂直光のFP比をAnalyst

50

(商標)プレートリーダー(モレキュラーデバイス社製)を用いて測定した。阻害曲線のために、各化合物の11濃度(0.5nM~30μM)をアッセイした。より強力な化合物はより低濃度(アッセイ濃度は通常30μM~50fMの範囲であった)の範囲でアッセイした。曲線をActivityBase及びXLfit(IDビジネスソリューション社)を用いて分析した。結果をpIC₅₀値として示した。

【0087】

以下に記載した本発明の化合物の例は、PDE4B(ヒト組み換え)酵素で触媒活性を8.2~10.1の範囲のpIC₅₀で阻害する(このデータは記載された値の±0.5の範囲で正確であると考えられる)。この有効性は、PDE3、PDE5及びPDE6に対するものより少なくとも100倍は高い。

10

【0088】

嘔吐:多くの公知のPDE4阻害剤は多かれ少なかれ嘔吐及び/又は悪心を引き起こす(例えば、Z. Huang et al., Current Opinion in Chemical Biology, 2001, 5, 432-438、特にp.433-434及びこれらの中で引用されている文献を参照)。従って、本発明のPDE4阻害性化合物は嘔吐副作用を僅か又は管理できる程度にしか引き起こさないことが好ましいが、必須ではない。そのような性質を有する化合物は、既存の治療法と比べて、向上した副作用プロファイルを有し得る。嘔吐副作用は、例えばフェレットに投与したとき化合物が嘔吐を発生させる可能性により調べることができる。例えば、化合物を経口又は非経口投与した後のフェレットにおける悪心及び/又は苦悶の発症までの時間、程度、頻度及び/又は期間を測定することができる。例えば、A. Robichaud et al., "Emesis induced by inhibitors of PDE IV in the ferret" Neuropharmacology, 1999, 38, 289-297, erratum Neuropharmacology, 2001, 40, 465-465を参照されたい。

20

【0089】

本明細書中に引用されている特許明細書及び特許出願公開明細書を含めたすべての刊行物は、個々の刊行物が具体的に、個別に十分に記載されているように参照により本明細書に組み入れると示されていたように参照により本明細書に組み入れられる。

【実施例】

【0090】

本節中、「中間体」は「実施例」の合成に使用することを目的とした中間体化合物の合成を表す。

30

【0091】

実施例中で使用した略語:

HPLC:高速液体クロマトグラフィー

LC/MS:液体クロマトグラフィー/質量分析。

【0092】

SPE:固相抽出カラム。別段の記載がない限り、固相はシリカゲルである。アミノプロピルSPEは、固相に固定化されたアミノプロピル残基を有するシリカSPEカラムのことをいう(例えばIST Isolute(商標)カラム)。この方法により単離される化合物は遊離塩基であると考えられる。

40

【0093】

SCX:固相にベンゼンスルホン酸残基が固定化されている固相抽出(SPE)カラム(例えば、IST Isolute(商標)カラム)。アンモニア/メタノールで溶離させる場合、SCXにより単離される化合物は遊離塩基であると考えられる。

【0094】

一般的な実験の詳細

LC/MS(液体クロマトグラフィー/質量分析)

陽イオンエレクトロスプレーモードで動作するWaters ZQ質量分析計、質量範囲100~1000 amu

UV波長:215~330nm

カラム:3.3cm×4.6mm ID, 3μm ABZ+PLUS

50

流速：3ml/分

注入量：5 µl

溶媒A：95%アセトニトリル + 0.05% ギ酸

溶媒B：0.1% ギ酸 + 10mM酢酸アンモニウム

勾配：溶媒Aと溶媒Bの混合物を以下の勾配プロフィールに従って使用する。（混合物中の溶媒Aの%として表示）：0%A/0.7分、0～100%A/3.5分、100%A/1.1分、100～0%A/0.2分。

【0095】

質量分析計直結型(Mass Directed)自動分取HPLCカラム、条件及び溶離剤

方法A

分取カラムは、通常はSupelcosil ABZplus (10cm×内径2.12cm; 粒度5 µm) を用いた。

【0096】

UV検出波長：200～320nm

流速：20ml/分

注入量：0.5ml

溶媒A：0.1% ギ酸

溶媒B：95%アセトニトリル + 0.05% ギ酸

勾配系：溶媒Aと溶媒Bの混合物を5つの一般的な勾配プロフィール（（混合物中の溶媒Bの%として表示して）0～50%溶媒Bから開始し、完全に溶離するために全て100%溶媒Bで終了する範囲）の選択によって使用する。

【0097】

この方法により単離される化合物は遊離塩基であると考えられる。

【0098】

質量分析計直結型自動分取HPLCカラム、条件及び溶離剤

方法B

分取カラムは、通常はSupelcosil ABZplus (10cm×内径2.12cm; 粒度5 µm) を用いた。

【0099】

UV検出波長：200～320nm

流速：20ml/分

注入量：0.5ml

溶媒A：水 + 0.1%トリフルオロ酢酸

溶媒B：アセトニトリル + 0.1%トリフルオロ酢酸

勾配系：溶媒Aと溶媒Bの混合物を5つの一般的な勾配プロフィール（（混合物中の溶媒Bの%として表示して）0～50%溶媒Bから開始し、完全に溶離するために全て100%溶媒Bで終了する範囲）の選択によって使用する。

【0100】

この方法により単離される化合物はトリフルオロ酢酸塩であると考えられる。

【0101】

精製後の生成物留分の蒸発

カラムクロマトグラフィー、SPE、SCX及び分取HPLC精製に関する言及は、生成物を含有する留分の適当な方法による蒸発乾固を含む。

【0102】

水性アンモニア溶液

「880アンモニア」又は「0.880アンモニア」は濃アンモニア水（比重0.880）を指す。

【0103】

中間体及び実施例

以下に詳細に記載されていない試薬はすべて、シグマ・アルドリッチ社のような設立されている供給業者から市販されている。

【0104】

中間体1：{(E)-2-[(6-クロロ-2-メチル-3-ピリジニル)アミノ]エテニル}プロパン二酸ジ

10

20

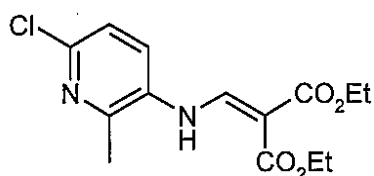
30

40

50

エチル

【化 1 2】



【 0 1 0 5 】

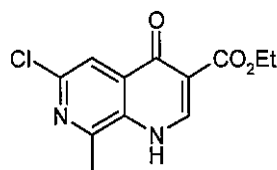
6-クロロ-2-メチル-3-ピリジンアミン(8g) (アクロス社から入手可能) に[(エチルオキシ)メチリデン]プロパン二酸ジエチル(11.9ml) (アルドリッチ社から入手可能) を添加し、混合物を130 で2時間加熱した。冷却した混合物をシクロヘキサン(100ml)で処理し、固体を濾別して、標記化合物をクリーム色固体(16.5g)として得た。LC/MS $R_t=3.05$ 分 $m/z=313$ [MH⁺]。

10

【 0 1 0 6 】

中間体 2 : 6-クロロ-8-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸
エチル

【化 1 3】



20

【 0 1 0 7 】

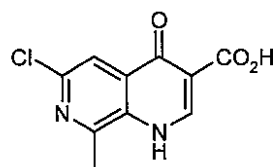
240 で中間体 1 (5g) をジフェニルエーテル(150ml)に5分間かけて少しずつ添加した。混合物を240 で4時間加熱し、冷却し、シクロヘキサン(250ml)で希釈した。生じた沈澱を濾別して、標記化合物を暗褐色固体(3.19g)として得た。LC/MS $R_t=2.37$ 分 $m/z=267$ [MH⁺]。

【 0 1 0 8 】

中間体 3 : 6-クロロ-8-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸

30

【化 1 4】



【 0 1 0 9 】

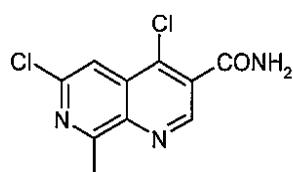
中間体 2 (3.19g) を2M水酸化ナトリウム溶液(30ml)とエタノール(30ml)の混合物に加え、70 で2時間加熱した。エタノールを真空中で蒸発させ、残渣を2M塩酸でpH2まで酸性化した。生じた沈澱を濾別して、標記化合物を灰褐色固体(3.6g)として得た。LC/MS $R_t=2.6$ 5分 $m/z=239$ [MH⁺]。

40

【 0 1 1 0 】

中間体 4 : 4,6-ジクロロ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-3-カルボキサミド

【化 1 5】



50

【 0 1 1 1 】

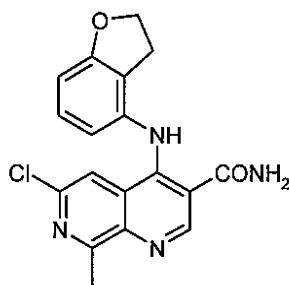
中間体 3 (2.1g) をオキシ塩化リン (10ml) 中で 50℃ で 18 時間加熱した。過剰のオキシ塩化リンを真空中で蒸発させ、トルエン (3 × 10ml) を添加し、蒸発させると、半固体残渣が生じた。この残渣をテトラヒドロフラン (10ml) 中に溶解し、溶液を -78℃ で 2M アンモニアメタノール溶液 (60ml) に 10 分間かけて滴下した。 -78℃ で 1 時間後、混合物を 18 時間かけて室温まで加温し、沈澱を濾別し、水で洗浄して、標記化合物を褐色固体 (0.94g) として得た。濾液を蒸発させ、残渣を酢酸エチルを溶離液とするシリカゲル SPE により精製して、更に標記化合物を黄色固体 (0.56g) として得た。LC/MS R_f 2.65 分 m/z 239 $[MH^+]$ 。

【 0 1 1 2 】

中間体 5 : 6-クロロ-4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-1,7-ナフチリジン-3-カルボキサミド

10

【 化 1 6 】



20

【 0 1 1 3 】

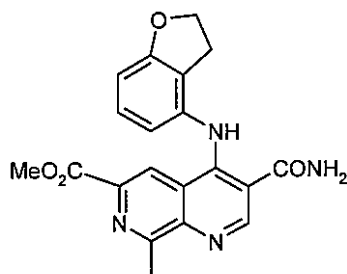
中間体 4 (5.35g) をアセトニトリル (50ml) 中に懸濁させ、2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミン (J. Het. Chem (1980), 17(6), 1333-5) (3.1g) を添加し、この混合物を 85℃ で 72 時間加熱した。混合物を濾過し、残渣を水 (100ml) と飽和炭酸ナトリウム溶液 (30ml) の混合物中に懸濁させた。1 時間攪拌した後、固体を濾別し、水 (100ml) 中に再懸濁させた。固体を濾別し、水で洗浄して、標記化合物を黄色固体 (5.88g) として得た。LC/MS R_f 2.9 分 m/z 355 $[MH^+]$ 。

【 0 1 1 4 】

中間体 6 : 3-(アミノカルボニル)-4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-カルボン酸メチル

30

【 化 1 7 】



40

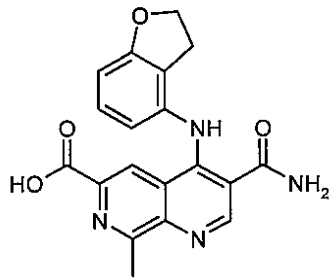
【 0 1 1 5 】

中間体 5 (0.25g) をメタノール (10ml) に加え、酢酸パラジウム (0.014g)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (0.035g) 及び重炭酸ナトリウム (0.113g) で処理した。この混合物を一酸化炭素雰囲気、還流下で 64 時間加熱した。混合物を濾過し、標記化合物を褐色固体 (0.17g) として得た。濾液を真空中で濃縮し、残渣を質量分析計直結型分取 HPLC (方法 A) で精製し、標記化合物を黄色固体 (0.40g) として得た。LC/MS R_f 2.5 分 m/z 379 $[MH^+]$ 。

【 0 1 1 6 】

中間体 7 : 3-(アミノカルボニル)-4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メ

50

チル -1,7-ナフチリジン-6-カルボン酸【化 1 8】

10

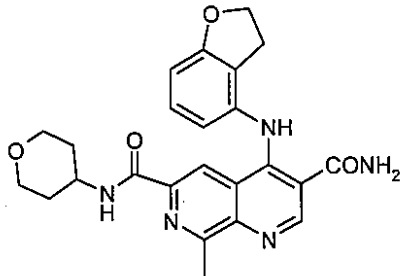
【 0 1 1 7 】

中間体 6 (2g) をテトラヒドロフラン (20ml) に加え、水 (4ml) に水酸化リチウム (0.3g) を加えた溶液で処理し、この混合物を 22 で 24 時間攪拌した。水 (4ml) に加えた水酸化リチウム (0.38g) の更なる一部を混合物に加え、さらに 24 時間攪拌した。テトラヒドロフランを真空中で蒸発させ、残渣を 2M 塩酸を用いて中和 (pH7) した。固体沈殿物を濾過により除去し、イソプロパノールと共に粉碎し、濾別して標記化合物を薄褐色固体 (1.88g) として得た。LC/MS R_t 2.23 分 m/z 365 $[MH^+]$ 。

【 0 1 1 8 】

実施例 1 : 4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-N⁶-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミド

20

【化 1 9】

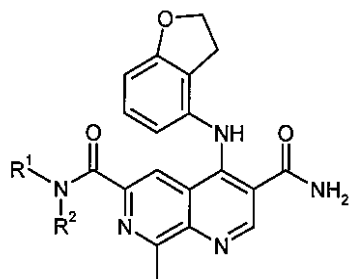
30

【 0 1 1 9 】

中間体 6 (0.02g) とテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミン (アルドリッチ社から入手可能) (0.1ml) を、マイクロ波を照射して 180 で 20 分加熱した。この混合物を窒素気流下で蒸発乾固し、残渣を質量分析計直結型分取 HPLC (方法 A) で精製して、少量の中間体 7、及び標記化合物を黄色の固体 (0.012g) として得た。LC/MS R_t 2.6 分 m/z 448 $[MH^+]$ 。

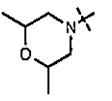
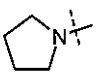
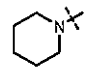
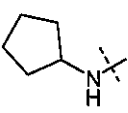
【 0 1 2 0 】

同様にして中間体 6 からは以下のようなものが製造される。

【化 2 0】

40

【表 1】

実施例 No.	R ¹ R ² N-	出発原料	アミン試薬 R ¹ R ² NH / 入手元	単離方法	LCMS [MH ⁺]	LCMS Rt (分)
2		中間体 6	2,6-ジメチルモルホリン /アルドリッチ	(1)	462	2.54
3		中間体 6	ピロリジン /アルドリッチ	(1)	418	2.5
4		中間体 6	ピペリジン /アルドリッチ	(1)	432	2.6
5		中間体 6	シクロペンチルアミン /アルドリッチ	(1)	432	3.1

(1) 質量分析計直結型自動分取 HPLC、方法 A

【0121】

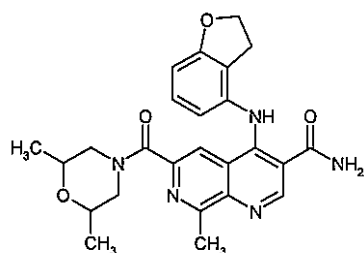
実施例 1 : 4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-N6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミド (代替手法)

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(2ml)中の中間体 7 (0.15g)とO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(0.16g)との混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.14ml)を22 で加えた。この混合物を窒素下22 で5分攪拌した。4-アミノテトラヒドロピラン(マイクロケミストリー社ビルディングブロックから入手可能)を加え、混合物を22 で72時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をクロロホルム(5ml)に続き9 : 1の酢酸エチル : メタノール(2×5ml)を溶離液とするSPE(2gアミノプロピルカートリッジ)により精製して、粗生成物を得た。この粗生成物を質量分析計直結型分取HPLC(方法B)でさらに精製し、生成物(0.105g)を黄色固体として得た。この試料をアミノプロピルSPEカートリッジ(2g)に通し、標記化合物(0.055g)を黄色固体として得た。LC/MS R_t 2.54分 m/z 448 [MH⁺]。

【0122】

実施例 2 : 4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-6-[(2,6-ジメチル-4-モルホリニル)カルボニル]-8-メチル-1,7-ナフチリジン-3-カルボキサミド (代替手法)

【化 2 1】



【0123】

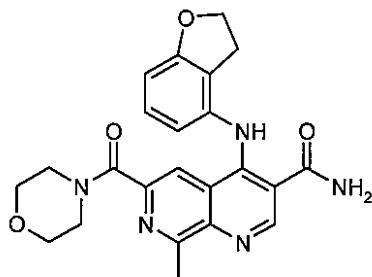
N,N-ジメチルホルムアミド(2ml)中の中間体 7 (0.1g)、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩(アルドリッチ社から入手可能、0.144g)、及び2,6-ジメチルモルホリン (0.034ml, アルドリッチ社から入手可能)の攪

拌混合物にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.087ml)を窒素下22℃で加えた。この混合物を22℃で72時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をメタノール(5ml)に続き2Nアンモニアメタノール溶液(5ml)を溶離液としてSCXカートリッジ(2g)に通した。溶媒を蒸発させて粗製褐色固体を得て、その固体を質量分析計直結型分取HPLC(方法A)でさらに精製した。真空中でアセトニトリルを除去し、残渣を凍結乾燥して黄色固体(0.056g)を得た。この試料をアミノプロブルSPEカートリッジ(2g)に通し、メタノールで溶離して標記化合物を黄色固体(0.042g)として得た。LC/MS R_t 2.53/2.58分 m/z 460 $[M-H]$ 。(およそ25:75%のシス/トランスジメチルモルホリン異性体の混合物)

実施例 6 : 4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-6-(4-モルホリニルカルボニル)-1,7-ナフチリジン-3-カルボキサミド

10

【化 2 2】



20

【 0 1 2 4】

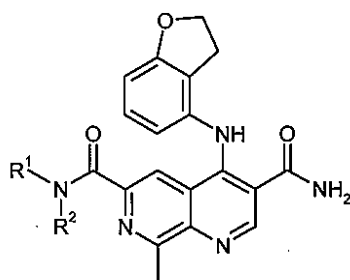
中間体 7 (0.01g)を乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(1ml)に加え、O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩(0.0088g)で処理し、この混合物をモルホリン(0.0024g)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.0035g)を加えた際に5分間静置した。混合物を18時間静置し、アミノプロブルSPEカートリッジ(1g)に直接施用した。メタノールで溶離した後、窒素気流下で蒸発させ、標記化合物を黄色固体(0.012g)として得た。LC/MS R_t 2.3min m/z 434 $[MH^+]$ 。

【 0 1 2 5】

同様にして中間体 7 からは以下のようなものが製造される。

【化 2 3】

30



【表 2】

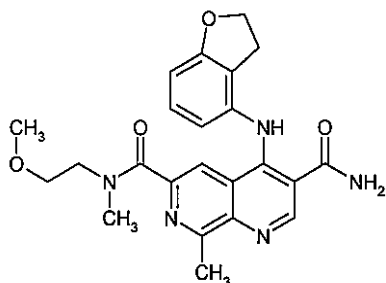
実施例 No.	R ¹ R ² N-	出発原料	アミン試薬 R ¹ R ² NH / 入手元	単離方法	LCMS [MH ⁺]	LCMS R _t (分)
7		中間体 7	N-メチル-2-(メチルオキシ)エタンア ミン/アルドリッチ	(2)	436	2.33
8		中間体 7	ジメチルアミン /アルドリッチ	(2)	392	2.3

(2) アミノプロピル SPE

【0126】

実施例 7 : 4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-N⁶,8-ジメチル-N⁶-[2-(メチルオキシ)エチル]-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミド (代替手法)

【化 2 4】



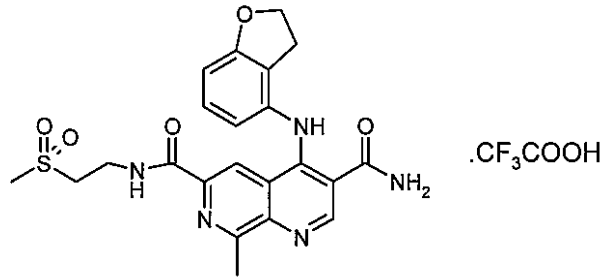
【0127】

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(2ml)中の中間体 7 (0.15g)とO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(0.16g)との混合物にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.14ml)を22 で加えた。この混合物を22 室素下で5分攪拌した。N-(2-メチルオキシエチル)メチルアミン(フルオロケム社から入手可能、0.036g)を加え、混合物を22 で72時間攪拌した。真空中で溶媒を除去し、残渣をクロロホルム(5ml)に続いて9:1の酢酸エチル:メタノール(5ml)を溶離液としてSPE(2gアミノプロピルカートリッジ)により精製し、粗生成物を得た。粗生成物を質量分析計直結型分取HPLC(方法B)でさらに精製し、生成物を黄色固体(0.046g)として得た。この試料をメタノールを溶離液としてアミノプロピルSPEカートリッジ(2g)に通し、標記化合物(0.032g)を黄色固体として得た。LC/MS R_t2.33分 m/z 436[MH⁺]。

【0128】

実施例 9 : 4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-N⁶-[2-(メチルホルホニル)エチル]-1,7-ナフチリジン-3,6-ジカルボキサミド トリフルオロアセテート

【化 2 5】



【 0 1 2 9】

10

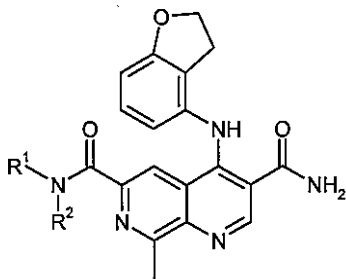
乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(0.03ml)中の中間体7(0.0243g)及びO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(0.0253g)の溶液をN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.025ml)で処理した。得られた溶液を5分間静置し、次いで2-(メチルスルホニル)-エタンアミン(アルドリッチ社から入手可能、0.0086g)を加え、この混合物を室温で16時間静置した。溶媒を真空中で除去し、残渣をクロロホルムに次いで酢酸エチル/メタノールを溶離液としてSPE(500mgアミノプロピルカートリッジ)で精製して生成物を得て、そして生成物をさらに質量分析計直結型分取HPLC(方法B)で精製し、標記化合物(0.0057g)を得た。LC/MS R_t 2.46分 m/z 470 [MH⁺]。

【 0 1 3 0】

20

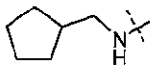
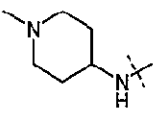
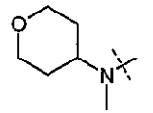
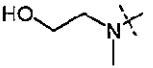
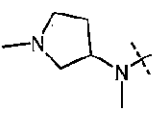
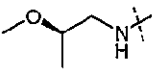
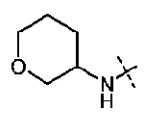
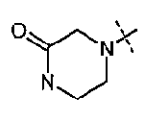
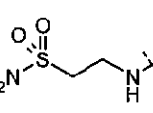
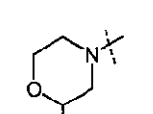
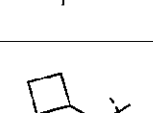
同様にして中間体7からは以下のようなものが製造される。

【化 2 6】



30

【表 3】

実施例 No.	塩形態 (4)	R ¹ R ² N-	出発原料	アミン試薬 R ¹ R ² NH / 入手元	単離方法	LCMS [MH ⁺]	LCMS Rt (分)
10	TFA		中間体 7	1-シクロペンチルメタンアミン/アルドリッチ	(3)	446	3.3
11	TFA		中間体 7	1-メチル-4-ピペリジンアミン/ピークデール・モレキュラー・インターミディエイツ	(3)	461	2.07
12	TFA		中間体 7	N-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン/ピークデール・モレキュラー・インターミディエイツ	(3)	462	2.43
13	TFA		中間体 7	2-(メチルアミノ)エタノール/アルドリッチ	(3)	422	2.11
14	TFA		中間体 7	N,1-ジメチル-3-ピロリジンアミン/フルオロケム	(3)	461	1.96
15	TFA		中間体 7	(2R)-2-(メチルオキシ)-1-プロパンアミン/レア・ケミカルズ・カタログ	(3)	436	2.69
16	TFA		中間体 7	テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルアミン/マイクロケミストリー・ビルディングブロックス	(3)	448	2.72
17	TFA		中間体 7	2-ピペラジン/アルドリッチ	(3)	447	2.18
18	TFA		中間体 7	2-アミノエタン-スルホンアミド/マイクロケミストリー・ビルディングブロックス	(3)	471	2.4
19	TFA		中間体 7	2-メチルモルホリン/ J. Org. Chem., 1946, 11, 286-291.	(3)	448	2.47
20	TFA		中間体 7	シクロブタンアミン/アルドリッチ	(3)	418	2.97

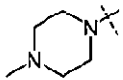
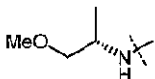

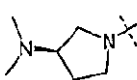
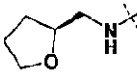
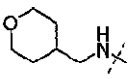
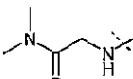
10

20

30

40

【 0 1 3 1 】

21	TFA		中間体 7	1-メチルピペラジン /アルトリッチ	(3)	447	1.92
22	TFA		中間体 7	(2S)-1-(メチルオキシ)-2-プロパン アミン/欧州特許出願(2002), EP1215197	(3)	436	2.72
23	TFA		中間体 7	N-メチル-2-プロパンアミン /アルトリッチ	(3)	420	2.6
24	TFA		中間体 7	(3R)-N,N-ジメチル-3-ピロリジンア ミン/ J. Med. Chem., 2000, 43(26), 5037-5043.	(3)	461	1.94
25	TFA		中間体 7	1-[(2S)-テトラヒドロ-2-フラン]メタ ンアミン/ Tetrahedron, 1995, 51(10), 2865-2874.	(3)	448	2.71
26	TFA		中間体 7	(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチ ル)アミン /マイクロケミストリー・ビルディングブ ックス	(3)	462	2.67
27	TFA		中間体 7	N,N'-ジメチルグリシンアミド/エナミ ン・ビルディングブロック	(3)	449	2.47

(3) 質量分析計直結型自動分取 HPLC、方法 B

(4) TFA = トリフルオロアセテート

10

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/002543

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 A61K31/4375 A61P29/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/103998 A (GLAXO GROUP LIMITED; BALDWIN, IAN, ROBERT; BARKER, MICHAEL, DAVID; DEA) 2 December 2004 (2004-12-02) example 20	1-13
Y	WO 2004/055013 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; DENHOLM, ALASTAIR; KELLER, THOMAS,) 1 July 2004 (2004-07-01) the whole document	1-13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
16 June 2006		23/06/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Lauro, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/002543

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004103998 A	02-12-2004	AU 2004240759 A1	02-12-2004
		BR PI0410477 A	30-05-2006
		CA 2526228 A1	02-12-2004
		EP 1633748 A1	15-03-2006
		MA 27808 A1	01-03-2006
WO 2004055013 A	01-07-2004	AU 2003293886 A1	09-07-2004
		BR 0317330 A	08-11-2005
		CA 2505405 A1	01-07-2004
		CN 1726215 A	25-01-2006
		EP 1575950 A1	21-09-2005
		JP 2006511539 T	06-04-2006
		US 2006058338 A1	16-03-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/5355	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 27/14 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/14	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 11/08 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 39/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
	A 6 1 P 25/04	
	A 6 1 P 39/02	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100096183

弁理士 石井 貞次

(74)代理人 100118773

弁理士 藤田 節

(72)発明者 エルドレッド, コリン, デヴィッド

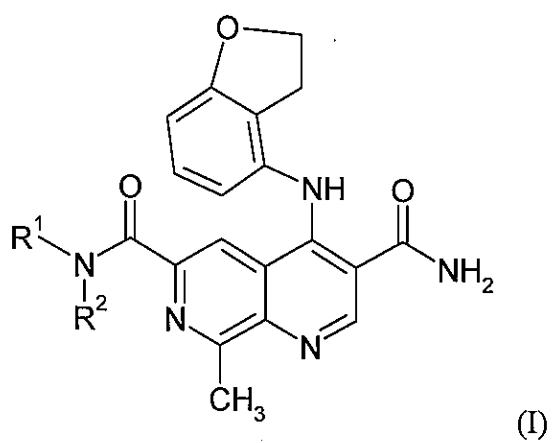
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 ロビンソン, ジョン, エドワード

イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C065 AA01 AA04 AA05 BB09 CC01 DD02 EE02 HH08 JJ01 JJ07
KK08 LL01 LL07 PP02 PP07 PP10 PP13 PP15 PP16 PP18
QQ05
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB09 MA01 MA04 NA14 ZA08 ZA12
ZA15 ZA16 ZA33 ZA34 ZA36 ZA59 ZA66 ZA81 ZA89 ZA96
ZB11 ZB13 ZB15 ZB35 ZC20 ZC37

【要約の続き】



【選択図】なし