

(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2008-507532

(P2008-507532A)

(43) 公表日 平成20年3月13日 (2008.3.13)

| | | |
|-------------------------------------|----------------------|-------------|
| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
| C O 7 D 215/26 (2006.01) | C O 7 D 215/26 C S P | 4 C O 3 1 |
| C O 7 D 295/08 (2006.01) | C O 7 D 295/08 Z | 4 C O 8 6 |
| A 6 1 K 31/4704 (2006.01) | A 6 1 K 31/4704 | 4 C 2 0 6 |
| A 6 1 K 31/5377 (2006.01) | A 6 1 K 31/5377 | |
| A 6 1 K 31/496 (2006.01) | A 6 1 K 31/496 | |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 58 頁) 最終頁に続く | | |

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|---------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2007-522685 (P2007-522685) | (71) 出願人 | 500154711 |
| (86) (22) 出願日 | 平成17年7月20日 (2005.7.20) | | セラヴァンス, インコーポレーテッド |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成19年1月16日 (2007.1.16) | | アメリカ合衆国 カリフォルニア 940 |
| (86) 国際出願番号 | PCT/US2005/025690 | | 80 サウス サン フランシスコ ゲー |
| (87) 国際公開番号 | W02006/014704 | | トウェイ ブルバード 901 |
| (87) 国際公開日 | 平成18年2月9日 (2006.2.9) | (74) 代理人 | 100078282 |
| (31) 優先権主張番号 | 60/589,728 | | 弁理士 山本 秀策 |
| (32) 優先日 | 平成16年7月21日 (2004.7.21) | (74) 代理人 | 100062409 |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | | 弁理士 安村 高明 |
| | | (74) 代理人 | 100113413 |
| | | | 弁理士 森下 夏樹 |
| | | (72) 発明者 | マッキネル, ロバート マーレー |
| | | | アメリカ合衆国 カリフォルニア 940 |
| | | | 19, ハーフ ムーン ベイ, 4ティ |
| | | | ーエイチ アベニュー 375 |
| | | | 最終頁に続く |

(54) 【発明の名称】 ジアリアルエーテルβ2アドレナリン作用性レセプターアゴニスト

(57) 【要約】

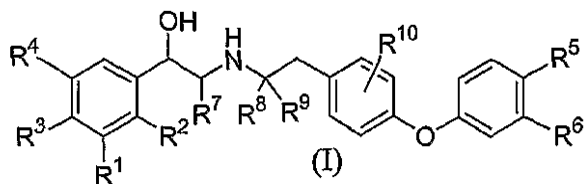
本発明は、 β_2 アドレナリン作用性レセプターアゴニストとして、新規のジアリアルエーテル誘導体を提供する。本発明はまた、そのような化合物を含む薬学的組成物、そのような化合物を用いて β_2 アドレナリン作用性レセプター活性に関連する疾患を処置する方法およびそのような化合物を調製するための有用な製法および中間体を提供する。改良した作用の持続時間、効力、選択性および/または開始のような改良した特性を有する新たな β_2 アドレナリン作用性レセプターアゴニストを提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物または立体異性体であって：

【化 1】



10

ここで：

R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 のそれぞれは水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、 $-CH_2OH$ および $-NHCHO$ から独立して選択されるか、あるいは R^1 および R^2 は一緒になって $-NHC(=O)CH=CH-$ 、 $-CH=CHC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)S-$ および $-SC(=O)NH-$ から選択され；

R^5 および R^6 は水素、ヒドロキシ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキレニル $-NR^aR^b$ 、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキレニル $-NR^aR^b$ 、 $-O-C_1 \sim 4$ アルキレニル $-O-C_1 \sim 4$ アルキレニル $-NR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、フェニルおよびヘテロアリールから独立して選択され；

20

R^5 および R^6 が両方水素でないならば；ここで各フェニルは必要に応じて R^f から選択される 1 または 2 個の置換基で置換され；各ヘテロアリールは必要に応じて R^g から選択される 1 または 2 個の置換基で置換され；そして各 $C_1 \sim 6$ アルキルは必要に応じてハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびアミノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換され；

R^7 は水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^8 は水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^9 は水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^{10} は水素、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルから選択されるか；あるいは R^9 は R^{10} と一緒になって $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ であり；

30

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d および R^e はそれぞれ独立して水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ここで各 $C_1 \sim 6$ アルキルは必要に応じてヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびアミノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されるか；あるいは R^a および R^b 、または R^c および R^d が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロアリールまたは 4 ~ 7 個の環原子を有し、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む複素環を形成し；

R^f はヒドロキシ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $-C(=O)OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^e$ 、 $-SO_2-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキレニル $-NR^aR^b$ および $-C(=O)NR^aR^b$ から選択され、ここで各 $C_1 \sim 6$ アルキルは必要に応じてハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびアミノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換され；そして

40

R^g は $C_1 \sim 6$ アルキルまたはオキソであり、ここで各 $C_1 \sim 6$ アルキルは必要に応じてハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびアミノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換される；

化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物または立体異性体。

【請求項 2】

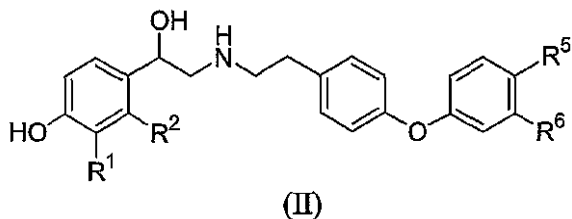
R^7 が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

50

【請求項 3】

式 (II) の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物または立体異性体である、請求項 2 に記載の化合物であって：

【化 2】



10

ここで：

R^1 は $-CH_2OH$ または $-NHCHO$ であり、 R^2 は水素であるか；あるいは R^1 および R^2 が一緒になって $-NHC(=O)CH=CH-$ 、 $-CH=CHC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)S-$ または $-SC(=O)NH-$ であり；

R^5 および R^6 はそれぞれ水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレニル $-NR^aR^b$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキレニル $-NR^aR^b$ ； $-NR^cR^d$ 、フェニルおよびヘテロアリールから独立して選択され；

R^5 および R^6 が両方水素でないならば；ここで各フェニルは必要に応じて R^f から選択される 1 または 2 個の置換基で置換され；各ヘテロアリールは必要に応じて R^g から選択される 1 または 2 個の置換基で置換され；そして各 C_{1-6} アルキルは必要に応じてハロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシおよびアミノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換され；

20

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d および R^e がそれぞれ独立して水素または C_{1-6} アルキルであり、ここで各 C_{1-6} アルキルは必要に応じてヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシおよびアミノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されるか；あるいは R^a および R^b 、または R^c および R^d が、それらが結合する窒素原子と一緒に、ヘテロアリールまたは 4 ~ 7 個の環原子を有し、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む複素環を形成し；

R^f はヒドロキシ、ハロ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^e$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレニル $-NR^aR^b$ および $-C(=O)NR^aR^b$ から選択され、ここで各 C_{1-6} アルキルは必要に応じてハロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシおよびアミノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換され；そして

30

R^g は C_{1-6} アルキルから選択され、ここで各 C_{1-6} アルキルは必要に応じてハロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシおよびアミノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換される；

請求項 2 に記載の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物または立体異性体。

40

【請求項 4】

R^1 が $-CH_2OH$ であり、 R^2 が水素である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 が $-NHCHO$ であり、 R^2 が水素である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 および R^2 が一緒になって $-NHC(=O)CH=CH-$ または $-CH=CHC(=O)NH-$ である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^5 および R^6 が、それぞれ水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレニル $-NR^aR^b$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキレニル $-NR^aR^b$ および $-NR^cR^d$ から独立して選択され； R^5 および R^6 の各 C_{1-6} アルキルは必要に

50

応じてハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびアミノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^5 および R^6 の一方が $-O(CH_2)_2NH_2$ 、 $-O(CH_2)_3NH_2$ 、 $-OCH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-O(CH_2)_4NH_2$ 、 $-(CH_2)_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NH_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、4 - モルホリニルエトキシおよび 4 - ピペラジニルエトキシから選択され；

そして R^5 および R^6 の他方が水素、メトキシ、エトキシ、 $-CF_3$ およびメチルから選択される、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^5 が水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、メチルおよびエチルから選択され；そして

R^6 がフェニル、フリル、チエニル、ピロリルおよびピリジルから選択され；ここでフェニルが必要に応じて R^f から選択される 1 または 2 個の置換基と置換され；そしてフリル、チエニル、ピロリルおよびピリジルが必要に応じて R^g から選択される 1 または 2 個の置換基で置換される請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^5 が水素、メトキシまたはエトキシであり；

そして R^6 が必要に応じて R^f から選択される 1 または 2 個の置換基で置換されるフェニルである、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

前記化合物が以下：

8 - ヒドロキシ - 5 - ((R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - { 2 - [4 - (6 - メトキシピフェニル - 3 - イルオキシ) フェニル] - エチルアミノ } エチル) - 1 H - キノリン - 2 - オン；

5 - ((R) - 2 - { 2 - [4 - (ピフェニル - 3 - イルオキシ) フェニル] エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル) - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン；

5 - [(R) - 2 - (2 - { 4 - [4 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロボキシ) フェノキシ] フェニル } エチルアミノ) - 1 - ヒドロキシエチル] - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン；

5 - [(R) - 2 - (2 - { 4 - [3 - (3 - アミノプロピル) - 4 - メトキシフェノキシ] フェニル } エチルアミノ) - 1 - ヒドロキシエチル] - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン；

5 - [(R) - 2 - (2 - { 4 - [4 - (2 - アミノエトキシ) - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ] フェニル } - エチルアミノ) - 1 - ヒドロキシエチル] - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン；

5 - [(R) - 2 - (2 - { 4 - [4 - (3 - アミノプロボキシ) フェノキシ] フェニル } エチルアミノ) - 1 - ヒドロキシエチル] - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン；

5 - { (R) - 2 - [2 - (4 - { 4 - [2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ] フェノキシ } フェニル) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル } - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン；

8 - ヒドロキシ - 5 - [(R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (2 - { 4 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) - フェノキシ] フェニル } エチルアミノ) エチル] - 1 H - キノリン - 2 - オン；

8 - ヒドロキシ - 5 - [(R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (2 - { 4 - [4 - (2 - ピペラジン - 1 - イルエトキシ) フェノキシ] - フェニル } エチルアミノ) エチル] - 1 H - キノリン - 2 - オン；

5 - [(R) - 2 - (2 - { 4 - [3 - (2 - ジメチルアミノエチル) - 4 - メトキシフェノキシ] フェニル } - エチルアミノ) - 1 - ヒドロキシエチル] - 8 - ヒドロキシ -

10

20

30

40

50

1 H - キノリン - 2 - オン ;

5 - ((R) - 2 - { 2 - [4 - (4 ' - クロロビフェニル - 3 - イルオキシ) フェニル] エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル) - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

8 - ヒドロキシ - 5 - ((R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - { 2 - [4 - (4 ' - メトキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - フェニル] エチルアミノ } エチル) - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

3 ' - (4 - { 2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチルアミノ] エチル } フェノキシ) ビフェニル - 3 - カルボニトリル ;

8 - ヒドロキシ - 5 - ((R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - { 2 - [4 - (4 - モルホリン - 4 - イルフェノキシ) - フェニル] エチルアミノ } エチル) - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

5 - [(R) - 2 - (2 - { 4 - [3 ' - (2 - アミノエチル) - 6 - メトキシビフェニル - 3 - イルオキシ] フェニル } - エチルアミノ) - 1 - ヒドロキシエチル] - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

8 - ヒドロキシ - 5 - ((R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - { 2 - [4 - (6 - メトキシ - 3 ' - モルホリン - 4 - イルメチルビフェニル - 3 - イルオキシ) フェニル] エチルアミノ } エチル) - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

N - [5 - ((R) - 2 - { 2 - [4 - (ビフェニル - 3 - イルオキシ) フェニル] エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ヒドロキシフェニル] ホルムアミド ;

N - { 5 - [(R) - 2 - (2 - { 4 - [4 - (2 - アミノエトキシ) フェノキシ] フェニル } エチルアミノ) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル } ホルムアミド ;

N - { 5 - [(R) - 2 - (2 - { 4 - [3 - (2 - ジメチルアミノエチル) - 4 - メトキシフェノキシ] フェニル } - エチルアミノ) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル } ホルムアミド ;

4 - ((R) - 2 - { 2 - [4 - (ビフェニル - 3 - イルオキシ) フェニル] エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ヒドロキシメチルフェノール ;

4 - ((R) - 2 - { 2 - [4 - (2 ' - アミノ - 3 ' - エチル - 6 - メトキシビフェニル - 3 - イルオキシ) フェニル] - エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ヒドロキシメチルフェノール ;

2 - ヒドロキシメチル - 4 - ((R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - { 2 - [4 - (4 - モルホリン - 4 - イルフェノキシ) - フェニル] エチルアミノ } エチル) フェノール ;

5 - (2 - { 2 - [4 - (3 ' - クロロ - 6 - メトキシビフェニル - 3 - イルオキシ) フェニル] エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル) - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

5 ' - (4 - { 2 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチルアミノ] エチル } フェノキシ) - 2 ' - メトキシビフェニル - 3 - カルボニトリル ;

5 - (2 - { 2 - [4 - (3 ' - アミノメチル - 6 - メトキシビフェニル - 3 - イルオキシ) フェニル] エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル) - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

5 - (2 - { 2 - [4 - (4 ' - アミノメチル - 6 - メトキシビフェニル - 3 - イルオキシ) フェニル] エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル) - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

N - [5 - (2 - { 2 - [4 - (3 ' - クロロ - 6 - メトキシビフェニル - 3 - イルオキシ) フェニル] エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ヒドロキシフェニル] ホルムアミド ;

N - [5 - (2 - { 2 - [4 - (3 ' - シアノ - 6 - メトキシビフェニル - 3 - イルオ

10

20

30

40

50

キシ)フェニル]エチルアミノ}-1-ヒドロキシエチル)-2-ヒドロキシフェニル]ホルムアミド;

N-[5-(2-{2-[4-(3'-アミノメチル-6-メトキシビフェニル-3-イルオキシ)フェニル]-エチルアミノ}-1-ヒドロキシエチル)-2-ヒドロキシフェニル]ホルムアミド;

N-[5-(2-{2-[4-(4'-アミノメチル-6-メトキシビフェニル-3-イルオキシ)フェニル]-エチルアミノ}-1-ヒドロキシエチル)-2-ヒドロキシフェニル]ホルムアミド;

4-(2-{2-[4-(3'-クロロ-6-メトキシビフェニル-3-イルオキシ)フェニル]エチルアミノ}-1-ヒドロキシエチル)-2-ヒドロキシメチルフェノール;

5'-(4-{2-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチルフェニル)エチルアミノ]-エチル}フェノキシ)-2'-メトキシビフェニル-3-カルボニトリル;

4-(2-{2-[4-(3'-アミノメチル-6-メトキシビフェニル-3-イルオキシ)フェニル]エチルアミノ}-1-ヒドロキシエチル)-2-ヒドロキシメチルフェノール; および

4-(2-{2-[4-(4'-アミノメチル-6-メトキシビフェニル-3-イルオキシ)フェニル]エチルアミノ}-1-ヒドロキシエチル)-2-ヒドロキシメチルフェノール;

から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

請求項1~11のいずれか1項に記載の化合物の治療有効量および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

【請求項13】

前記組成物が、さらに1つ以上の他の治療薬物の治療有効量を含有する、請求項12に記載の薬学的組成物。

【請求項14】

請求項1~11のいずれか1項に記載の化合物および1つ以上の他の治療薬物を含有する、組合せ。

【請求項15】

治療において使用するための、請求項1~11のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項16】

医薬の製造における、請求項1~11のいずれか1項に記載の化合物または請求項14に記載の組合せの使用。

【請求項17】

前記医薬が、₂ アドレナリン作用性レセプター活性に関連した疾患または状態を有する哺乳動物の処置のための請求項16に記載の使用。

【請求項18】

前記疾患または状態が、肺疾患または肺の状態である、請求項17に記載の使用。

【請求項19】

前記医薬が、吸入により投与に適している、請求項18に記載の使用。

【請求項20】

₂ アドレナリン作用性レセプター活性に関連した疾患または状態を有する哺乳動物の処置のための1つ以上の治療薬物との組合せた投与のための医薬の製造における、請求項1~11のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項21】

請求項1に記載の化合物を調製するためのプロセスであって、該プロセスは：式(III)の化合物

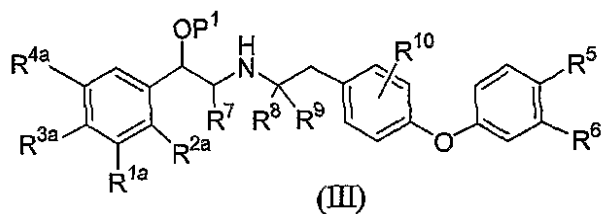
10

20

30

40

【化 1 3】

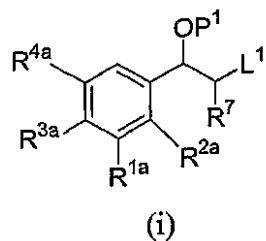


を提供するために

(a) 式 (i) の化合物 :

10

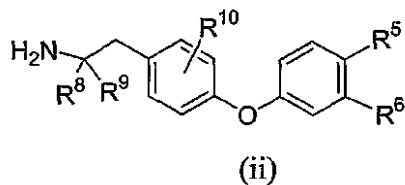
【化 3】



と式 (i i) の化合物 :

20

【化 4】

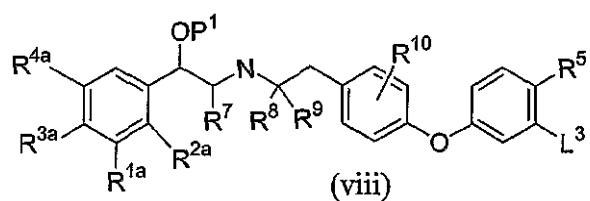


とを反応させる工程 ;

(b) R⁶ がフェニルまたはヘテロアリールである式 (I) の化合物のために、式 (v i i i) の化合物 :

30

【化 5】



と式 (i x) の化合物 :

【化 6】

40

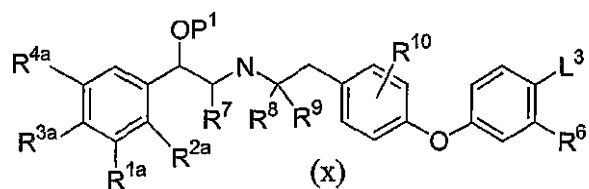


(ix)

とを遷移金属触媒の存在下で反応させる工程 ;

(c) R⁵ がフェニルまたはヘテロアリールである式 (I) の化合物のために、式 (x) の化合物 :

【化 7】



と式 (x i) の化合物：

【化 8】



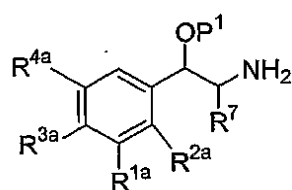
(xi)

10

とを遷移金属触媒存在下で反応させる工程；

(d) 式 (x v) の化合物：

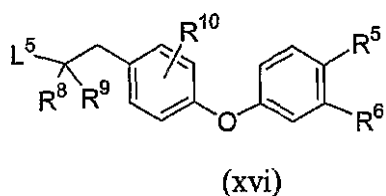
【化 9】



20

と式 (x v i) の化合物

【化 1 0】

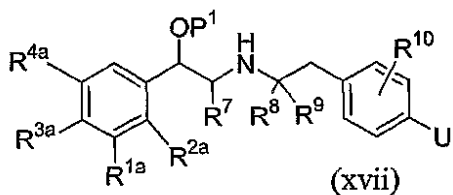


30

とを反応させる工程；または

(e) 式 (x v i i) の化合物：

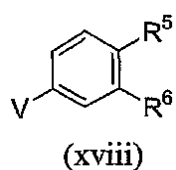
【化 1 1】



40

と式 (x v i i i) の化合物

【化 1 2】



とを反応させる工程であって

ここで：

P¹ はヒドロキシ - 保護基であり；

R^{1 a}、R^{2 a}、R^{3 a} および R^{4 a} のそれぞれが R¹、R²、R³ および R⁴ と同じで

50

あるか、または R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} および R^{4a} の 1 つ以上が独立して $-OP^2$ であり、ここで P^2 はヒドロキシ - 保護基であり；

L^1 が脱離基であり；

L^3 が脱離基であり；

L^5 が脱離基であり；

U および V の一方が脱離基であり、そして U および V の他方がヒドロキシ基であり；

そして $Y^1 - R^6$ および $Y^2 - R^5$ がフェニル - ボロン酸またはヘテロアリール - ボロン酸、フェニル - トリアルキル - スズまたはヘテロアリール - トリアルキル - スズ、フェニルハロゲン化亜鉛またはヘテロアリールハロゲン化亜鉛、およびフェニルハロゲン化マグネシウムまたはヘテロアリールハロゲン化マグネシウムから独立して選択される工程；および

式 (I) の化合物またはその塩を提供するために存在する保護基 P^1 および任意の P^2 保護基を除く工程；

を包含する、プロセス。

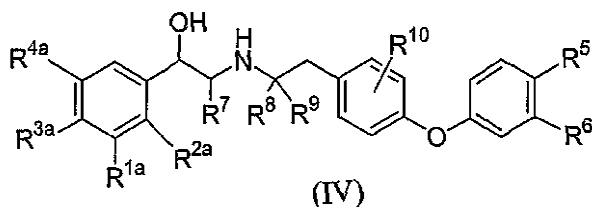
【請求項 22】

請求項 1 の前記化合物を調製するためのプロセスであって、該プロセスは：

式 (I) の化合物またはその塩を提供するために、保護基 P^2 を除去することにより；

式 (IV) の化合物を脱保護する工程であって；

【化 14】



ここで R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} および R^{4a} の少なくとも 1 つ以上が $-OP^2$ であり、ここで P^2 はヒドロキシ - 保護基であり；そして他の R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} および R^{4a} が、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 である；

を包含する、プロセス。

【請求項 23】

請求項 21 のプロセスにより調製される、生成物。

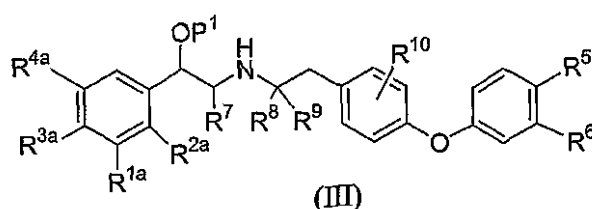
【請求項 24】

請求項 22 のプロセスにより調製される、生成物。

【請求項 25】

式 (III) の化合物またはそれらの塩または溶媒和物または立体異性体であって；

【化 15】



ここで P^1 がヒドロキシ - 保護基であり；

R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} および R^{4a} のそれぞれが、水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、 $-CH_2OH$ 、 $-NHCHO$ および $-OP^2$ から独立して選択され、 P^2 がヒドロキシ - 保護基であるか；あるいは R^{1a} および R^{2a} は一緒になって $-NHC(=O)CH=CH-$ 、 $-CH=CHC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)S-$ および $-SC(=O)NH-$ から選択され；

R^5 および R^6 が水素、ヒドロキシ、ハロ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキレニル - NR^aR^b 、 $-O-C_{1-6}$ アルキレニル - NR^aR^b ； $-O-$

$C_1 \sim 4$ アルキレニル - O - $C_1 \sim 4$ アルキレニル - $NR^a R^b$ 、 $-SO_2 NR^a R^b$ 、 $-NR^c R^d$ 、フェニルおよびヘテロアリールから独立して選択され； R^5 および R^6 が両方水素でないならば；ここで各フェニルは必要に応じて R^f から選択される 1 または 2 個の置換基で置換され；各ヘテロアリールは必要に応じて R^g から選択される 1 または 2 個の置換基で置換され；そして各 $C_1 \sim 6$ アルキルは必要に応じてハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびアミノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換され；

R^7 は水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^8 は水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^9 は水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^{10} は水素、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルから選択されるか；あるいは R^9 は R^{10} と一緒に $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ であり；

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d および R^e がそれぞれ独立して水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ここで各 $C_1 \sim 6$ アルキルは必要に応じてヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびアミノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されるか；あるいは R^a および R^b 、または R^c および R^d が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロアリールまたは 4 ~ 7 個の環原子を有し、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む複素環を形成し、；

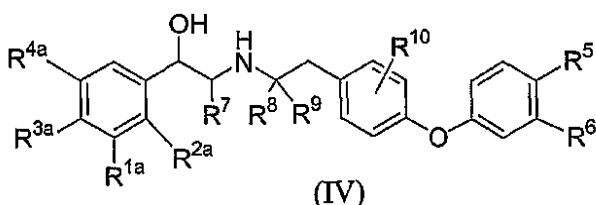
R^f は、ヒドロキシ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $-C(=O)OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^e$ 、 $-SO_2-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキレニル - $NR^a R^b$ および $-C(=O)NR^a R^b$ から選択され、ここで各 $C_1 \sim 6$ アルキルは必要に応じてハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびアミノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換され；そして R^g は $C_1 \sim 6$ アルキルまたはオキソであり、ここで各 $C_1 \sim 6$ アルキルは必要に応じてハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびアミノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換される；

化合物またはそれらの塩または溶媒和物または立体異性体。

【請求項 26】

式 (IV) の化合物またはそれらの塩または溶媒和物または立体異性体であって；

【化 16】



ここで R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} および R^{4a} のそれぞれが、水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、 $-CH_2OH$ 、 $-NHCHO$ および $-OP^2$ から独立して選択され、 P^2 がヒドロキシ - 保護基であるか；あるいは R^{1a} および R^{2a} は一緒になって $-NHC(=O)CH=CH-$ 、 $-CH=CHC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)S-$ および $-SC(=O)NH-$ から選択され；

R^5 および R^6 が水素、ヒドロキシ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキレニル - $NR^a R^b$ 、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキレニル - $NR^a R^b$ ； $-O-C_1 \sim 4$ アルキレニル - $O-C_1 \sim 4$ アルキレニル - $NR^a R^b$ 、 $-SO_2 NR^a R^b$ 、 $-NR^c R^d$ 、フェニルおよびヘテロアリールから独立して選択され； R^5 および R^6 が両方水素でないならば；ここで各フェニルは必要に応じて R^f から選択される 1 または 2 個の置換基で置換され；各ヘテロアリールは必要に応じて R^g から選択される 1 または 2 個の置換基で置換され；そして各 $C_1 \sim 6$ アルキルは必要に応じてハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびアミノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換され；

R^7 は水素または $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり；

R^8 は水素または $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり；

R^9 は水素または $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり；

R^{10} は水素、ハロ、ヒドロキシ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルから選択されるか；あるいは R^9 は R^{10} と一緒に $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ であり；

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d および R^e がそれぞれ独立して水素または $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり、ここで各 $C_{1 \sim 6}$ アルキルは必要に応じてヒドロキシ、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシおよびアミノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されるか；あるいは R^a および R^b 、または R^c および R^d が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロアリールまたは 4 ~ 7 個の環原子を有し、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む複素環を形成し；

R^f は、ヒドロキシ、ハロ、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $-C(=O)OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^e$ 、 $-SO_2-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキレニル- NR^aR^b および $-C(=O)NR^aR^b$ から選択され、ここで各 $C_{1 \sim 6}$ アルキルは必要に応じてハロ、ヒドロキシ、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシおよびアミノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換され；そして

R^g は $C_{1 \sim 6}$ アルキルまたはオキソであり、ここで各 $C_{1 \sim 6}$ アルキルは必要に応じてハロ、ヒドロキシ、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシおよびアミノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換される；

化合物またはそれらの塩または溶媒和物または立体異性体。

【請求項 27】

2 アドレナリン作用性レセプター活性と関連した疾患または状態を有する哺乳動物を処置する方法であって、該方法は請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療的有効量を該哺乳動物に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 28】

さらに 1 つ以上の他の治療薬物の治療有効量を投与する工程を包含する、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

2 アドレナリン作用性レセプターを含む生物学的システムまたは生物学的サンプルを研究する方法であって、該方法は：

(a) 該生物学的システムまたは生物学的サンプルを請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物と接触させる工程；および

(b) 生物学的システムまたは生物学的サンプルに対して該化合物により引き起こされる効果を決定する工程を包含する、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、新規の 2 アドレナリン作用性レセプターアゴニストに関する。本発明はまた、このような化合物を含有する薬学的組成物、このような化合物を使用して 2 アドレナリン作用性レセプター活性に関連した疾患を処置する方法、およびこのような化合物を調製するのに有用なプロセスおよび中間体に関する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

2 アドレナリン作用性レセプターアゴニストは喘息および慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎および気腫を含む）のような肺疾患の処置のための効果的な薬物として認識されている。2 アドレナリン作用性レセプターアゴニストはまた、早産を処置するために有用

10

20

30

40

50

であり、そして神経障害および心臓障害の治療に有用である可能性がある。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

ある α_2 アドレナリン作用性レセプターアゴニストにより達成されている成功にも関わらず、現在の薬剤は、所望の作用の持続時間、効力、選択性および/または開始 (onset) を有してはいない。従って、改良した作用の持続時間、効力、選択性および/または開始のような改良した特性を有する新たな α_2 アドレナリン作用性レセプターアゴニストに対する必要性が存在する。

【課題を解決するための手段】

10

【0004】

(発明の要旨)

本発明は、 α_2 アドレナリン作用性レセプターアゴニスト活性を有する新規の化合物を提供する。他の特性のなかで、本発明の化合物は、強力かつ選択的な α_2 アドレナリン作用性レセプターアゴニストである。

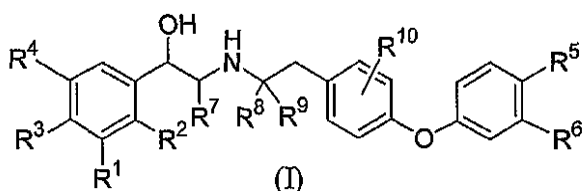
【0005】

従って本発明は式 (I) の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物または立体異性体を提供し：

【0006】

【化17】

20



ここで、

R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 のそれぞれは水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、 $-CH_2OH$ および $-NHCHO$ から独立して選択されるか、あるいは R^1 および R^2 は一緒になって $-NHC(=O)CH=CH-$ 、 $-CH=CHC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)S-$ および $-SC(=O)NH-$ から選択され；

30

R^5 および R^6 は水素、ヒドロキシ、ハロ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレニル $-NR^aR^b$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキレニル $-NR^aR^b$ 、 $-O-C_{1-4}$ アルキレニル $-O-C_{1-4}$ アルキレニル $-NR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、フェニルおよびヘテロアリールから独立して選択され；

R^5 および R^6 が両方水素でないならば；ここで各フェニルは必要に応じて R^f から選択される 1 または 2 個の置換基で置換され；各ヘテロアリールは必要に応じて R^g から選択される 1 または 2 個の置換基で置換され；そして各 C_{1-6} アルキルは必要に応じてハロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシおよびアミノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換され；

40

R^7 は水素または C_{1-6} アルキル；

R^8 は水素または C_{1-6} アルキル；

R^9 は水素または C_{1-6} アルキル；

R^{10} は水素、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルから選択されるか；

あるいは R^9 は R^{10} と一緒になって $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ から選択され；

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d および R^e はそれぞれ独立して水素または C_{1-6} アルキルであり、ここで各 C_{1-6} アルキルは必要に応じてヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシおよびア

50

ミノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されるか ; あるいは R^a および R^b 、または R^c および R^d が、それらが結合する窒素原子と一緒に、ヘテロアリールまたは 4 ~ 7 個の環原子を有する複素環を形成し、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含み ;

R^f はヒドロキシ、ハロ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-C(=O)OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^e$ 、 $-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレニル - NR^aR^b および $-C(=O)NR^aR^b$ から選択され、ここで各 C_{1-6} アルキルは必要に応じてハロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシおよびアミノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換され ; そして R^g は C_{1-6} アルキルまたはオキソであり、ここで各 C_{1-6} アルキルは必要に応じてハロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシおよびアミノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換される。

【0007】

本発明はまた、薬学的に受容可能なキャリアおよび治療有効量の式 (I) の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物または立体異性体を含む薬学的組成物を提供する。本発明の薬学的組成物はさらに必要に応じて治療有効量の 1 つ以上の他の治療薬剤を含む。適した付加的な薬剤は、抗炎症薬 (例えばコルチコステロイドおよび非ステロイド性の抗炎症薬 (NSAIDs))、抗コリン薬 (特にムスカリンレセプターアンタゴニスト)、他の β_2 アドレナリン作用性レセプターアゴニスト、抗感染症薬 (例えば、抗生物質または抗ウイルス薬)、抗ヒスタミン薬およびホスホジエステラーゼ 4 (PDE4) インヒビターが挙げられる。

【0008】

さらに本発明は、本発明の化合物および 1 つ以上の他の治療薬剤を含む組合せ、ならびにそのような組合せおよび薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物を提供する。

【0009】

本発明はまた、 β_2 アドレナリン作用性レセプター活性に関連した疾患または状態 (例えば、喘息または慢性閉塞性肺疾患のような肺疾患、早産、神経障害、心臓障害または炎症) を有する哺乳動物を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の式 (I) の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物または立体異性体を哺乳動物に投与する工程を包含する。さらに本発明は、治療有効量の式 (I) の化合物を治療有効量の他の 1 つ以上の治療薬剤とともに投与する工程を包含する処置の方法を提供する。

【0010】

本発明はまた、 β_2 アドレナリン作用性レセプター活性に関連した疾患または状態を有する哺乳動物を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の式 (I) の化合物を哺乳動物に投与する工程を包含する。

【0011】

本発明の化合物はまた研究ツールとして、すなわち生物学的システムまたは生物学的サンプルを研究するため、あるいは他の化学化合物の活性を研究するためにも用いられ得る。従って、本方法の別の局面では、本発明は、生物学的システムまたは生物学的サンプルを研究するため、あるいは新たな β_2 アドレナリン作用性レセプターアゴニストを発見するための研究ツールとして式 (I) の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物または立体異性体を用いる方法を提供する。

【0012】

別の異なる局面では、本発明はまた、合成プロセスおよび新規中間体を提供し、本明細書中に記載される式 (III) および式 (IV) の化合物が挙げられ、これらの化合物は、本発明の化合物を調製するのに有用である。

【0013】

本発明はまた、医学的な治療において使用するための本明細書に記載される本発明の化合物および β_2 アドレナリン作用性レセプター活性に関連した疾患または状態 (例えば、

喘息または慢性閉塞性肺疾患のような肺疾患、早産、神経障害、心臓障害または炎症)を有する哺乳動物を処置するための処方物または医薬の製造における本発明の化合物の使用を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

(発明の詳細な説明)

本発明は、式(I)の新規のジアリールエーテル₂アドレナリン作用性レセプターアゴニストまたはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物または立体異性体を提供する。以下の置換基および値は、本発明の種々の局面の代表的な例を提供することを意図する。これらの代表的な値はさらにそのような局面を定義することを意図し、他の値を排除するかあるいは本発明の範囲を限定すること意図するものではない。

10

【0015】

本発明の特定の局面では、R¹は、ハロ、-CH₂OHまたは-NHCHOであるか；あるいはR¹はクロロ、-CH₂OHまたは-NHCHOである。

【0016】

別の特定の局面では、R¹は-CH₂OHまたは-NHCHOである。

【0017】

ある特定の局面では、R²は水素である。

【0018】

ある特定の局面では、R¹およびR²は一緒になって、-NHC(=O)CH=CH-、-CH=CHC(=O)NH-、-NHC(=O)S-；または-S C(=O)NHである。

20

【0019】

別の特定の局面では、R¹およびR²は一緒になって、-NHC(=O)CH=CH-または-CH=CHC(=O)NH-である。

【0020】

ある特定の局面では、R¹は、-CH₂OHまたは-NHCHOであり、そしてR²は水素であるか；あるいはR¹およびR²は一緒になって-NHC(=O)CH=CH-、-CH=CHC(=O)NH-、-NHC(=O)S-または-S C(=O)NH-である。

30

【0021】

ある特定の局面では、R³はヒドロキシまたはアミノである。

【0022】

別の特定の局面では、R³はヒドロキシである。

【0023】

ある特定の局面では、R⁴は水素またはハロであるか；あるいはR⁴は水素またはクロロである。別の特定の局面では、R⁴は水素である。

【0024】

特定の局面では、R¹は-NHCHOであり、R³はヒドロキシであり、そしてR²およびR⁴はそれぞれ水素である。

40

【0025】

別の特定の局面では、R¹は-CH₂OHであり、R³はヒドロキシであり、そしてR²およびR⁴はそれぞれ水素である。

【0026】

別の特定の局面では、R¹およびR²は一緒になって-NHC(=O)CH=CH-または-CH=CHC(=O)NH-であり、R³はヒドロキシであり、そしてR⁴は水素である。

【0027】

別の特定の局面では、R¹およびR²は一緒になって-NHC(=O)S-または-S C(=O)NH-であり；R³はヒドロキシであり、そしてR⁴は水素である。

50

【0028】

さらに別の特定の局面では、 R^1 および R^4 はクロロであり、 R^3 はアミノであり、そして R^2 は水素である。

【0029】

ある特定の局面では、 R^5 は水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキレニル- $NR^a R^b$ 、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキレニル- $NR^a R^b$ 、 $-SO_2 NR^a R^b$ および $-NR^c R^d$ であり、ここで各 $C_1 \sim 6$ アルキルは必要に応じてハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびアミノから選択される1～3個の置換基で置換される。

【0030】

別の特定の局面では、 R^5 は水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルキレニル- $NR^a R^b$ 、 $-O-C_1 \sim 4$ アルキレニル- $NR^a R^b$ 、 $-SO_2 NR^a R^b$ および $-NR^c R^d$ から選択される。

【0031】

さらに別の特定の局面では、 R^5 は水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、メチル、エチル、 $-(CH_2)_2 NH_2$ 、 $-(CH_2)_3 NH_2$ 、 $-CH_2 C(CH_3)_2 NH_2$ 、 $-(CH_2)_2 N(CH_3)_2$ 、 $-O(CH_2)_2 NH_2$ 、 $-O(CH_2)_3 NH_2$ 、 $-OCH_2 C(CH_3)_2 NH_2$ 、 $-O(CH_2)_4 NH_2$ 、4-モルホリニルエトキシおよび4-ピペラジニルエトキシから選択される。

【0032】

ある特定の局面では、 R^6 はヘテロアリールであり、必要に応じて R^8 から選択される1または2個の置換基で置換される。別の特定の局面では、 R^6 はフリル、チエニル、ピロリルまたはピリジルであり、必要に応じて1または2個のメチル置換基で置換される。

【0033】

別の特定の局面では、 R^6 はフェニルであり、必要に応じて R^f から選択される1または2個の置換基で置換される。

【0034】

別の特定の局面では、 R^6 は水素である。

【0035】

さらに別の特定の局面では、 R^6 は $-(CH_2)_2 NH_2$ 、 $-(CH_2)_3 NH_2$ 、 $-CH_2 C(CH_3)_2 NH_2$ または $-(CH_2)_2 N(CH_3)_2$ である。

【0036】

本発明のある特定の局面では、 R^5 および R^6 はそれぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキレニル- $NR^a R^b$ 、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキレニル- $NR^a R^b$ 、 $-NR^c R^d$ 、フェニルおよびヘテロアリールから選択され； R^5 および R^6 が両方水素でないならば；ここで各フェニルは必要に応じて R^f から選択される1または2個の置換基で置換され；各ヘテロアリールは必要に応じて R^8 から選択される1または2個の置換基で置換され；そして各 $C_1 \sim 6$ アルキルは必要に応じてハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびアミノから選択される1～3個の置換基で置換される。

【0037】

別の局面では R^5 および R^6 はそれぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキレニル- $NR^a R^b$ 、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキレニル- $NR^a R^b$ および $-NR^c R^d$ から選択され； R^5 および R^6 が両方水素でないならば；ここで各 $C_1 \sim 6$ アルキルは必要に応じて、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびアミノから選択される1～3個の置換基で置換される。

【0038】

別の特定の局面では、 R^5 および R^6 の一方がフリル、チエニル、ピロリルおよびピリジルから選択され；ここでフリル、チエニル、ピロリルおよびピリジルは必要に応じて、1または2個のメチル置換基で置換され；そして R^5 および R^6 の他方が水素または C_1

10

20

30

40

50

～₆ アルコキシである。

【0039】

さらに別の局面では、R⁵ および R⁶ はそれぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、メチル、エチル、-CF₃、-O(CH₂)₂NH₂、-O(CH₂)₃NH₂、-OCH₂C(CH₃)₂NH₂、-O(CH₂)₄NH₂、-(CH₂)₂NH₂、-(CH₂)₃NH₂、-CH₂C(CH₃)₂NH₂、-(CH₂)₂N(CH₃)₂、4-モルホリニルエトキシ、4-ピペラジニルエトキシ、フェニル、フリル、チエニル、ピロリルおよびピリジルから選択され；R⁵ および R⁶ が両方水素でないならば；ここで各フェニルは必要に応じて R^f から選択される 1 または 2 個の置換基で置換され；そして各フリル、チエニル、ピロリルおよびピリジルは必要に応じて R^g から選択される 1 または 2 個の置換基で置換される。

10

【0040】

別の局面では、R⁵ および R⁶ の一方が -O(CH₂)₂NH₂、-O(CH₂)₃NH₂、-OCH₂C(CH₃)₂NH₂、-O(CH₂)₄NH₂、-(CH₂)₂NH₂、-(CH₂)₃NH₂、-CH₂C(CH₃)₂NH₂、-(CH₂)₂N(CH₃)₂、4-モルホリニルエトキシおよび 4-ピペラジニルエトキシから選択され；そして R⁵ および R⁶ の他方が、水素、メトキシ、エトキシ、-CF₃ およびメチルから選択される。

【0041】

別の特定の局面では、R⁵ は -O(CH₂)₂NH₂、-O(CH₂)₃NH₂、-OCH₂C(CH₃)₂NH₂、-O(CH₂)₄NH₂、-(CH₂)₂NH₂、-(CH₂)₃NH₂、-CH₂C(CH₃)₂NH₂、-(CH₂)₂N(CH₃)₂、4-モルホリニルエトキシおよび 4-ピペラジニルエトキシから選択され；そして R⁶ は水素、メトキシ、エトキシ、-CF₃ およびメチルである。

20

【0042】

別の特定の局面では、R⁵ は水素であり；そして R⁶ は、-(CH₂)₂NH₂、-(CH₂)₃NH₂、-CH₂C(CH₃)₂NH₂ および -(CH₂)₂N(CH₃)₂ から選択される。

【0043】

さらに別の特定の局面では、R⁵ は水素、ヒドロキシ、C₁～₆ アルコキシ、C₁～₆ アルキル、-C₁～₆ アルキレニル-NR^aR^b および -O-C₁～₆ アルキレニル-NR^aR^b から選択され；ここで各 C₁～₆ アルキルは必要に応じて、ハロ、ヒドロキシ、C₁～₆ アルコキシおよびアミノから選択される 1～3 個の置換基で置換され；そして R⁶ は必要に応じて R^f から選択される 1 または 2 個の置換基で置換されたフェニルおよび R^g から選択される 1 または 2 個の置換基で必要に応じて置換されたヘテロアリアルから選択される。本化合物群のなかで、R⁶ に関する特定の値は、必要に応じて R^f から選択される 1 または 2 個の置換基で置換されたフェニルである。

30

【0044】

別の特定の局面では、R⁵ は水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、メチルおよびエチルから選択され；そして R⁶ はフェニル、フリル、チエニル、ピロリルおよびピリジルから選択され；ここでフェニルは必要に応じて R^f から選択される 1 または 2 個の置換基で置換され、そしてフリル、チエニル、ピロリルおよびピリジルは必要に応じて R^g から選択される 1 または 2 個の置換基で置換される。例えば、R⁵ は、水素、メトキシおよびエトキシから選択され、そして R⁶ は、必要に応じて R^f から選択される 1 または 2 個の置換基で置換されたフェニルである。

40

【0045】

ある特定の局面では、R⁷ は水素または C₁～₃ アルキルである。別の特定の局面では、R⁷ は水素である。

【0046】

ある特定の局面では、R⁸ は水素または C₁～₃ アルキルである。別の特定の局面では

50

、 R^8 は水素である。

【0047】

ある特定の局面では、 R^9 は水素またはメチルのような $C_1 \sim 3$ アルキルである。別の特定の局面では、 R^9 は水素である。

【0048】

ある特定の局面では、 R^{10} が、フェニル環を結合する酸素原子に関してフェニル環の3位である場合、 R^9 は R^{10} と一緒になって、 $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ である。

【0049】

ある特定の局面では、 R^{10} は、水素、クロロ、ブロモ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシであるか、あるいは R^9 は R^{10} と一緒になって、 $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ である。

10

【0050】

別の特定の局面では、 R^{10} は水素である。

【0051】

ある特定の局面では、 R^4 、 R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} のそれぞれは水素である。

【0052】

ある特定の局面では、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d および R^e は、それぞれ独立して、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルであり、ここで各 $C_1 \sim 4$ アルキルは、必要に応じて、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびアミノから選択される1～3個の置換基で置換される。

20

【0053】

別の特定の局面では、 R^a および R^b 、または R^c および R^d が、それらが結合する窒素原子と一緒に、ヘテロアリールまたは4～7個の環原子を有する複素環を形成し、窒素、酸素および硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を含む。

【0054】

さらに別の特定の局面では、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d および R^e はそれぞれ独立して、水素、メチルまたはエチルであるか；あるいは R^a および R^b 、または R^c および R^d が、それらが結合する窒素原子と一緒に、ピペリジン、ピペラジン、モリホリン、ピロリジンまたはピリジンを形成する。

30

【0055】

ある特定の局面では、 R^f はヒドロキシ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(=O)OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^e$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキレニル、 $-NR^aR^b$ および $-C(=O)NR^aR^b$ から選択される；ここで各 $C_1 \sim 6$ アルキルは、必要に応じて、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびアミノから選択される1～3個の置換基で置換される。

【0056】

別の特定の局面では、 R^f はヒドロキシ、クロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシ、メチル、エチル、イソプロピル、ヒドロキシメチル、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2NHCH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_2NH_2$ 、4-モルホリニルメチル、4-ピペラジニルメチル、1-ピペリジニルメチルおよび $-C(=O)NH_2$ から選択される。

40

【0057】

ある特定の局面では、 R^g は $C_1 \sim 4$ アルキルまたはオキソであり、ここで各 $C_1 \sim 4$ アルキルは、必要に応じて、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシおよびアミノから選択される1～3個の置換基で置換される。

【0058】

別の特定の局面では、 R^g はメチルまたはオキソである。さらに別の特定の局面では、 R^g はメチルである。

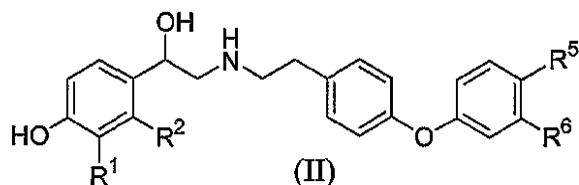
【0059】

50

1つの局面では、本発明は式(II)の化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物または立体異性体を提供し：

【0060】

【化18】



10

ここで：

R^1 は $-CH_2OH$ または $-NHCHO$ であり、そして R^2 は水素であるか；あるいは R^1 および R^2 は一緒になって $-NHC(=O)CH=CH-$ 、 $-CH=CHC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)S-$ または $-SC(=O)NH-$ であり；そして

R^5 および R^6 は明細書中に定義されたとおりである。

【0061】

別の局面では、本発明は式(II)の化合物を提供し、ここで：

R^5 および R^6 はそれぞれ水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレニル- NR^aR^b 、 $-O-C_{1-6}$ アルキレニル- NR^aR^b ； $-NR^cR^d$ 、フェニル、およびヘテロアリールから独立して選択され； R^5 および R^6 が両方水素でないならば；ここで各フェニルが必要に応じて R^f から選択される1~2個の置換基と置換され；各ヘテロアリールは必要に応じて R^g から選択される1~2個の置換基と置換され；そして各 C_{1-6} アルキルは、必要に応じて、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシおよびアミノから選択される1~3個の置換基で置換される；

20

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d および R^e は、それぞれ独立して水素または C_{1-6} アルキルであり、ここで各 C_{1-6} アルキルは、必要に応じて、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシおよびアミノから選択される1~3個の置換基で置換されるか；あるいは R^a および R^b 、または R^c および R^d が、それらが結合する窒素原子と一緒に、ヘテロアリールまたは4~7個の環原子を有する複素環を形成し、窒素、酸素および硫黄から選択される1~3個のヘテロ原子を含み；

30

R^f はヒドロキシ、ハロ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^e$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレニル- NR^aR^b および $-C(=O)NR^aR^b$ から選択され；ここで各 C_{1-6} アルキルは、必要に応じて、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシおよびアミノから選択される1~3個の置換基で置換され；そして

R^g は C_{1-6} アルキルから選択され、ここで各 C_{1-6} アルキルは、必要に応じて、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシおよびアミノから選択される1~3個の置換基で置換される。

【0062】

本局面の中のある特定の化合物群は、式(II)の化合物群であり、ここで R^1 は $-CH_2OH$ であり、そして R^2 は水素である。

40

【0063】

本局面の中の別の特定の化合物群は、式(II)の化合物群であり、ここで R^1 は $-NHCHO$ であり、そして R^2 は水素である。

【0064】

本局面の中のさらに別の特定の化合物群は、式(II)の化合物群であり、ここで R^1 および R^2 は一緒になって $-NHC(=O)CH=CH-$ または $-CH=CHC(=O)NH-$ である。

【0065】

さらに式(II)の化合物の別の特定の化合物群は、 R^1 および R^2 が一緒になって -

50

NHC(=O)CH=CH-または-CH=CHC(=O)NH-である群であり；R⁵は水素、メトキシまたはエトキシであり；そしてR⁶は、必要に応じてR^fから選択される1または2個の置換基で置換されるフェニルである。

【0066】

特定の言及は以下の化合物からなり得る：

8-ヒドロキシ-5-((R)-1-ヒドロキシ-2-{2-[4-(6-メトキシビフェニル-3-イルオキシ)フェニル]-エチルアミノ}エチル)-1H-キノリン-2-オン；

5-((R)-2-{2-[4-(ビフェニル-3-イルオキシ)フェニル]エチルアミノ}-1-ヒドロキシエチル)-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン；

5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-アミノ-2-メチルプロボキシ)フェノキシ]フェニル}エチルアミノ)-1-ヒドロキシエチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン；

5-[(R)-2-(2-{4-[3-(3-アミノプロピル)-4-メトキシフェノキシ]フェニル}エチルアミノ)-1-ヒドロキシエチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン；

5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-アミノエトキシ)-3-トリフルオロメチルフェノキシ]フェニル}-エチルアミノ)-1-ヒドロキシエチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン；

5-[(R)-2-(2-{4-[4-(3-アミノプロボキシ)フェノキシ]フェニル}エチルアミノ)-1-ヒドロキシエチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン；

5-{ (R)-2-[2-(4-{4-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]フェノキシ}フェニル)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン；

8-ヒドロキシ-5-[(R)-1-ヒドロキシ-2-(2-{4-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-フェノキシ]フェニル}エチルアミノ)エチル]-1H-キノリン-2-オン；

8-ヒドロキシ-5-[(R)-1-ヒドロキシ-2-(2-{4-[4-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)フェノキシ]-フェニル}エチルアミノ)エチル]-1H-キノリン-2-オン；

5-[(R)-2-(2-{4-[3-(2-ジメチルアミノエチル)-4-メトキシフェノキシ]フェニル}-エチルアミノ)-1-ヒドロキシエチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン；

5-((R)-2-{2-[4-(4'-クロロビフェニル-3-イルオキシ)フェニル]エチルアミノ}-1-ヒドロキシエチル)-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン；

8-ヒドロキシ-5-((R)-1-ヒドロキシ-2-{2-[4-(4'-メトキシビフェニル-3-イルオキシ)フェニル]エチルアミノ}エチル)-1H-キノリン-2-オン；

3'-(4-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-キノリン-5-イル)エチルアミノ]エチル}フェノキシ)ビフェニル-3-カルボニトリル；

8-ヒドロキシ-5-((R)-1-ヒドロキシ-2-{2-[4-(4-モルホリン-4-イル-フェノキシ)-フェニル]エチルアミノ}エチル)-1H-キノリン-2-オン；

5-[(R)-2-(2-{4-[3'-(2-アミノエチル)-6-メトキシビフェニル-3-イルオキシ]フェニル}-エチルアミノ)-1-ヒドロキシエチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン；

8-ヒドロキシ-5-((R)-1-ヒドロキシ-2-{2-[4-(6-メトキシ-

10

20

30

40

50

3' - モルホリン - 4 - イルメチルビフェニル - 3 - イルオキシ) フェニル] エチルアミノ} エチル) - 1H - キノリン - 2 - オン;

N - [5 - ((R) - 2 - { 2 - [4 - (ビフェニル - 3 - イルオキシ) フェニル] エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ヒドロキシフェニル] ホルムアミド;

N - { 5 - [(R) - 2 - (2 - { 4 - [4 - (2 - アミノエトキシ) フェノキシ] フェニル} エチルアミノ) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル} ホルムアミド;

N - { 5 - [(R) - 2 - (2 - { 4 - [3 - (2 - ジメチルアミノエチル) - 4 - メトキシフェノキシ] フェニル} - エチルアミノ) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル} ホルムアミド;

4 - ((R) - 2 - { 2 - [4 - (ビフェニル - 3 - イルオキシ) フェニル] エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ヒドロキシメチルフェノール;

4 - ((R) - 2 - { 2 - [4 - (2' - アミノ - 3' - エチル - 6 - メトキシビフェニル - 3 - イルオキシ) フェニル] - エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ヒドロキシメチルフェノール;

2 - ヒドロキシメチル - 4 - ((R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - { 2 - [4 - (4 - モルホリン - 4 - イルフェノキシ) フェニル] エチルアミノ} エチル) フェノール;

ここで化学的な命名法は、MDL Information Systems、GmbH (Frankfurt, Germany) により提供される自動ネーミングプログラム AutoNom の命名法に従う。

【0067】

特定の言及はまた、以下の化合物からなり得る:

5 - (2 - { 2 - [4 - (3' - クロロ - 6 - メトキシビフェニル - 3 - イルオキシ) フェニル] エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 8 - ヒドロキシ - 1H - キノリン - 2 - オン;

5' - (4 - { 2 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1、2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチルアミノ] エチル} フェノキシ) - 2' - メトキシビフェニル - 3 - カルボニトリル;

5 - (2 - { 2 - [4 - (3' - アミノメチル - 6 - メトキシビフェニル - 3 - イルオキシ) フェニル] エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 8 - ヒドロキシ - 1H - キノリン - 2 - オン;

5 - (2 - { 2 - [4 - (4' - アミノメチル - 6 - メトキシビフェニル - 3 - イルオキシ) フェニル] エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 8 - ヒドロキシ - 1H - キノリン - 2 - オン;

N - [5 - (2 - { 2 - [4 - (3' - クロロ - 6 - メトキシビフェニル - 3 - イルオキシ) フェニル] エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ヒドロキシフェニル] ホルムアミド;

N - [5 - (2 - { 2 - [4 - (3' - シアノ - 6 - メトキシビフェニル - 3 - イルオキシ) フェニル] エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ヒドロキシフェニル] ホルムアミド;

N - [5 - (2 - { 2 - [4 - (3' - アミノメチル - 6 - メトキシビフェニル - 3 - イルオキシ) フェニル] - エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ヒドロキシフェニル] ホルムアミド;

N - [5 - (2 - { 2 - [4 - (4' - アミノメチル - 6 - メトキシビフェニル - 3 - イルオキシ) フェニル] - エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ヒドロキシフェニル] ホルムアミド;

4 - (2 - { 2 - [4 - (3' - クロロ - 6 - メトキシビフェニル - 3 - イルオキシ) フェニル] エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ヒドロキシメチルフェノール;

5' - (4 - { 2 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチル

10

20

30

40

50

フェニル)エチルアミノ]-エチル}フェノキシ)-2'-メトキシビフェニル-3-カルボニトリル;

4-(2-{2-[4-(3'-アミノメチル-6-メトキシビフェニル-3-イルオキシ)フェニル]エチルアミノ}-1-ヒドロキシエチル)-2-ヒドロキシメチルフェノール;および

4-(2-{2-[4-(4'-アミノメチル-6-メトキシビフェニル-3-イルオキシ)フェニル]エチルアミノ}-1-ヒドロキシエチル)-2-ヒドロキシメチルフェノール。

【0068】

上記に例証したように、本発明の化合物は1つ以上のキラル中心を含む。従って、本発明は別に記載されない限り、ラセミ混合物、純粋な立体異性体(すなわち、個々の光学異性体またはジアステレオマー)、およびそのような異性体の立体異性体に富んだ混合物を含む。特定の立体異性体が表示される場合、その全体として組成物の有用性が、他の異性体の存在により排除されないならば、別に記載されない限り、少量の他の立体異性体は、本発明の組成物中に存在し得ることが、当業者に理解される。

10

【0069】

特に、本発明の化合物は、式(I)および式(II)において水酸基が結合するアルキレン炭素でキラル中心を含む。立体異性体の混合物が使用される場合、水酸基を有するキラル中心で(R)配向性を備えた立体異性体の量が、対応する(S)立体異性体の量よりも多いことが有利である。同じ化合物の立体異性体を比較する場合、(R)立体異性体は、(S)立体異性体よりも好ましい。

20

【0070】

(定義)

本発明の化合物、組成物および方法を記載する場合、以下の用語は、他に記載しない限り、以下の意味を有する。

【0071】

用語「アルキル」は、一価の飽和炭化水素基であり、直鎖または分枝鎖あるいはそれらの組合せであり得るものを意味する。代表的なアルキル基は、例として、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、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなどが挙げられる。

30

【0072】

ある特定の炭素原子数が本明細書中に用いられるある特定の用語を意味する場合、炭素原子数は用語のすぐ前に示される。例えば、用語「C₁₋₆アルキル」は1~6個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。

【0073】

用語「アルコキシ」は、一価の-O-アルキル基を意味し、ここでアルキルは上記のように定義される。代表的なアルコキシ基は、例として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなどが挙げられる。

【0074】

用語「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合、代表的には1または2個の炭素-炭素二重結合を含む一価の不飽和炭化水素基を意味し、それらは直鎖または分枝鎖あるいはそれらの組合せであり得る。代表的なアルケニル基としては、例として、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブト-2-エニル、n-ペント-2-エニルおよびn-ヘキセ-2-エニルなどが挙げられる。

40

【0075】

用語「アルキニル」は、少なくとも1つ炭素-炭素三重結合、代表的には1個の炭素-炭素三重結合を含む一価の不飽和炭化水素基を意味し、それらは直鎖または分枝鎖あるいはそれらの組合せであり得る。代表的なアルキニル基としては、例として、エチニル、プロパルギル、ブト-2-イニルなどが挙げられる。

【0076】

50

用語「アルキレニル」は、二価の不飽和炭化水素基を意味し、それらは直鎖または分枝鎖あるいはそれらの組合せであり得る。代表的なアルキレニル基としては、例として、メチレン、エチレン、*n*-プロピレン、*n*-ブチレン、プロパン-1,2-ジイル(1-メチルエチレン)、2-メチルプロパン-1,2-ジイル(1,1-ジメチルエチレン)などが挙げられる。

【0077】

用語「シクロアルキル」は、一価の飽和炭素環式炭化水素基を意味する。他に定義されない限り、そのようなシクロアルキル基は代表的に3~10個の炭素原子を含む。代表的なシクロアルキル基としては、例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。

10

【0078】

用語「アリール」は、単環(すなわち、フェニル)または縮合環(すなわち、ナフタレン)を有する一価の芳香族炭化水素を意味する。他に定義されない限り、そのようなアリール基としては、代表的に6~10個の炭素環原子を含む。代表的なアリール基としては、例として、フェニルおよびナフタレン-1-イル、ナフタレン-2-イルなどが挙げられる。

【0079】

用語「ヘテロアリール」は、単環または2つの縮合環を有し、その環に窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子(代表的には1~3個のヘテロ原子)を含む一価の芳香族基を意味する。他に定義されない限り、そのようなヘテロアリール基は、代表的には5~10原子の総環原子を含む。代表的なヘテロアリール基としては、例として、ピロイル(pyrryl)、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、プリジル(または、等価に、プリジニル)、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、トリアジニル、チエニル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリル、インドリル、イソキノリルなどが挙げられ、そこで結合部位は任意の利用可能な炭素環原子または窒素環原子である。

20

【0080】

用語「ヘテロシクリル」または「複素環」は、一価の飽和または部分的に不飽和の環状非芳香族基を意味し、これは一環式または多環式(すなわち、縮合または架橋した)で有り得、そしてこれは窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子(代表的には1~3個のヘテロ原子)を含む。他に定義されない限り、そのようなヘテロシクリル基は代表的に5~10個の総環原子を含む。代表的なヘテロシクリル基としては、例として、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、インドリン-3-イル、2-イミダゾリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、キヌクリジニルなどが挙げられる。

30

【0081】

用語「アミノ」は、-NH₂を意味する。

【0082】

用語「オキソ」は、(=O)を意味する。

40

【0083】

用語「ハロ」は、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨードを意味する。

【0084】

用語「化合物」は、合成的に調製されたか、あるいは代謝のような任意の他の方法で調製された化合物を意味する。

【0085】

用語「治療的有効量」は、処置を必要とする患者に投与した場合、処置の効果を得るのに十分な量を意味する。

【0086】

50

用語「処置」は、本明細書中で用いられる場合、哺乳動物（特にヒト）のような患者における、疾患または病状の処置を意味し、これには以下が挙げられる：

- （a）疾患または病状が起こるのを防ぐこと、すなわち患者の予防的処置；
- （b）疾患または病状を改善すること、すなわち患者において疾患または病状を排除するかまたは疾患または病状の後退を引き起こすこと；
- （c）疾患または病状を抑制すること、すなわち患者において疾患または病状の進行を遅くするか阻止すること；あるいは
- （d）患者において疾患または病状の徴候を緩和すること。

【0087】

語句「₂ アドレナリン作用性レセプター活性に関連した疾患または状態」は、₂ アドレナリン作用性レセプター活性に関連していることが現在知られているかまたは将来発見されるであろうすべての疾患状態（*disease state*）および/または状態（*condition*）を含む。そのような疾患状態としては、喘息および慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎および気腫を含む）のような肺疾患、ならびに神経障害および心臓障害が挙げられるが、これらに限定されない。₂ アドレナリン作用性レセプター活性はまた、早産（米国特許第5,872,126号を参照のこと）およびある種の炎症（国際特許出願公開WO 99/30703および米国特許第5,290,815号を参照のこと）に関連していることが知られている。

10

【0088】

用語「薬学的に受容可能な塩」は、哺乳動物のような患者に投与することが許容できる塩基または酸から調製される塩を意味する。そのような塩は、薬学的に受容可能な無機塩基または有機塩基および薬学的に受容可能な無機酸または有機酸から誘導され得る。

20

【0089】

薬学的に受容可能な酸から誘導される塩としては、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、ショウノウスルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸、キナホイック（*xinafoic*）酸（1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸）などが挙げられるが、これらに限定されない。フマル酸、臭化水素酸、塩酸、酢酸、硫酸、メタンスルホン酸、キナホイック酸および酒石酸から誘導される塩が特に関心をもたれる。

30

【0090】

薬学的に受容可能な無機塩基から誘導される塩としては、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などが挙げられる。アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウムおよびナトリウムの塩が特に関心をもたれる。薬学的に受容可能な有機塩基から誘導される塩としては、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N、N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン（*piperazine*）、ピペラジン（*piperidine*）、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどのような置換アミン、環状アミン、天然に存在するアミンなどを含めて第一級、第二級および第三級のアミンの塩が挙げられる。

40

【0091】

用語「それらの塩」は、ある酸の水素が、金属陽イオンまたは有機陽イオンなどのような陽イオンで置換される場合に形成される化合物を意味する。好ましくは、この塩は薬学的に受容可能な塩であるが、中間体化合物の塩を必要とせず、患者への投与を目的とするものではない。

50

【0092】

用語「溶媒和物」は、1分子以上の溶質（すなわち、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩）および1分子以上の溶媒により形成される錯体または凝集体を意味する。そのような溶媒和物は、代表的には、実質的に一定のモル比の溶質および溶媒を有する結晶固体である。代表的な溶媒としては、例として、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸などが挙げられる。溶媒が水の場合、形成される溶媒和物は、水和物である。

【0093】

用語「あるいは薬学的に受容可能な塩またはそれらの立体異性体の溶媒和物」は、式(I)の化合物の立体異性体の薬学的に受容可能な塩の溶媒和物のような塩、溶媒和物および立体異性体のすべての置換を含むことを意図すると理解される。

10

【0094】

用語「脱離基」は、求核置換反応のような置換反応において別の官能基または原子で置換され得る官能基または原子を意味する。例として、代表的な脱離基としては、クロロ基、プロモおよびヨード基が挙げられ；メシレート、トシレート、プロシレート、ノシレートなどのようなスルホン酸エステル基；およびアセトキシ、トリフルオロアセトキシなどのようなアシルオキシ基が挙げられる。

【0095】

用語「アミノ-保護基」は、アミノ窒素での所望されない反応を防ぐために適した保護基を意味する。代表的なアミノ-保護基としては、ホルミル；アシル基（例えば、アセチル、トリクロロアセチルまたはトリフルオロアセチルのようなアルカノイル基）；tert-ブトキシカルボニル(Boc)のようなアルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル(Cbz)および9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)のようなアリールメトキシカルボニル基；ベンジル(Bn)、トリチル(Tr)および1,1-ジ-(4'-メトキシフェニル)メチルのようなアリールメチル基；トリメチルシリル(TMS)およびtert-ブチルジメチルシリル(TBS)のようなシリル基；などが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0096】

用語「ヒドロキシ-保護基」は、ヒドロキシ基での所望されない反応を防ぐために適した保護基を意味する。代表的なヒドロキシ-保護基としては、メチル、エチル、およびtert-ブチルのようなアルキル基；アシル基（例えば、アセチルのようなアルカノイル基）；ベンジル(Bn)、p-メトキシベンジル(PMB)、9-フルオレニルメチル(Fm)およびジフェニルメチル(ベンズヒドリル、DPM)のようなアリールメチル基；トリメチルシリル(TMS)およびtert-ブチルジメチルシリル(TBS)のようなシリル基；などが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0097】

(一般的合成手順)

本発明の化合物は、以下の一般的方法および手順を用いて容易に入手可能な出発物質から調製され得る。本発明のある特定の局面は、以下のスキームに図示されるが、本発明のすべての局面は、本明細書中に記載される方法または他の方法を用いて調製され得ることは当業者において認知されており、試薬および出発物質は当業者に公知である。代表的または好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など）が与えられる場合、その他に記載されないかぎり、他のプロセス条件もまた用いられ得ると理解される。最適反応条件は、用いられる特定の反応物また溶媒で変化し得るが、そのような条件は従来の最適化手順によって当業者により決定され得る。

40

【0098】

さらに、当業者により明らかなように、従来の保護基はある官能基を所望されない反応が起こることから防ぐために必要であり得る。例えば、R⁵またはR⁶が、アミノ基またはヒドロキシ基を含む場合、付加的な保護基は、これら官能基を所望されない反応が起こることから防ぐために必要であり得る。ある特定の官能基のための適した保護基の選択な

50

らびに保護および脱保護のための適した条件は、当該分野において周知である。例えば、多くの保護基、ならびにそれらの導入および除去は、T. W. GreeneおよびG. M. Wuts、Protecting Groups in Organic Synthesis、第3版、Wiley、New York、1999年、およびその中に引用される参考文献に記載される。

【0099】

保護基の除去は、従来の技術を用いて達成され得る。アミノ保護基およびヒドロキシ保護基の除去のための代表的な手順を以下に挙げる。ベンジル保護基のようなアリアルメチル基は、炭素担持パラジウムのようなグループVIIの金属触媒の存在下、触媒水素化により、都合よく除去される。トリエチルアミン三フッ化水素酸のような、tert-ブチルジメチルシリル基は、フッ化水素での処理により都合よく除去される。

10

【0100】

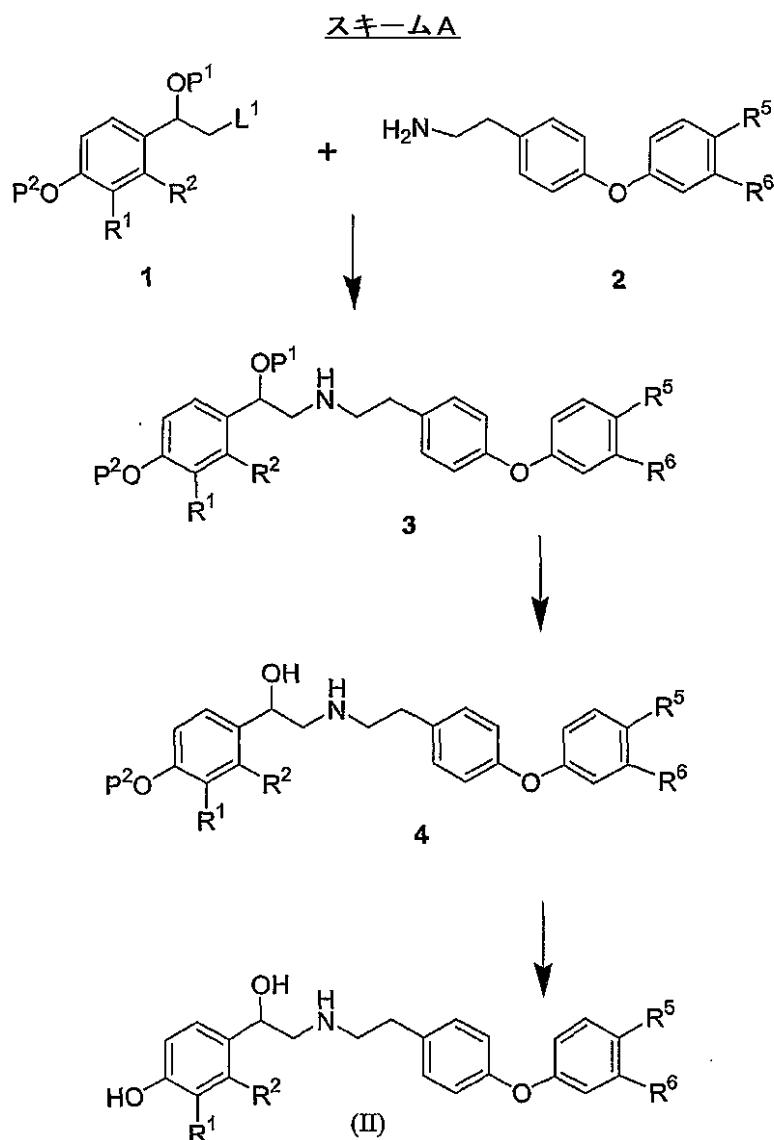
以下の合成工程または合成スキームに示される置換基および可変物は、他に記載されない限り、上記に与えられる定義を有する。

【0101】

合成の1つの方法において、式(I)および(II)の化合物は、スキームAに図示されるように調製される。(以下のスキームに示される置換基および可変物は、他に示さない限り、本明細書中に与えられる定義を有する。)

【0102】

【化 19】



10

20

30

スキーム A に示されるように、式 1 の化合物は（ここで P^1 および P^2 は、ヒドロキシ - 保護基であり；そして L^1 は、臭化物のような脱離基である）、式 2 のアミン化合物と反応して、式 3 の中間化合物を提供する。代表的に、本反応は、塩基の存在下、極性非プロトン性溶媒中で行われる。適した溶媒としては、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどが挙げられる。本反応は、代表的には約 60 と約 140 との間の温度で、約 0.25 時間と約 7 時間との間で加熱される。

【0103】

保護基 P^1 は、代表的にはシリル保護基であり、代表的にはフッ化物試薬（例えばトリエチルアミン三フッ化水素酸またはある酸）を用いて式 3 の中間体から除去され、式 4 の中間体を提供する。

40

【0104】

保護基 P^2 は、代表的にはベンジル保護基であり、代表的にはルイス酸（例えばボロン三塩化物を用いて、または炭素担持パラジウム触媒を用いる水素化により式 4 の中間体から除去される。

【0105】

式 1 の化合物は、当該分野で公知の手順により容易に調製され、例えば米国特許第 6,653,323 号 B2 および同第 6,670,376 号 B1 およびその中の参考文献に記載され、それらは参考として本明細書中に援用される。

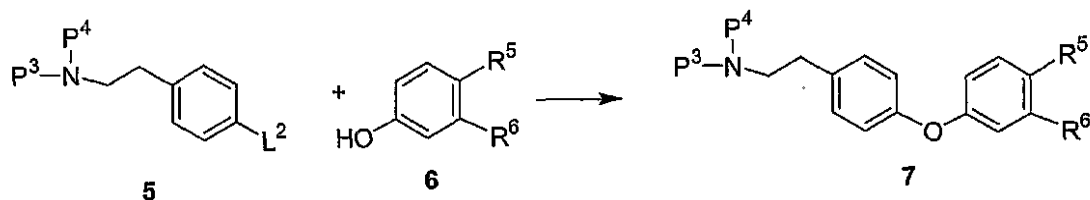
50

【 0 1 0 6 】

式 2 の中間体は容易に入手可能な出発物質から、例えばスキーム B に図示される手順により調製され得る：

【 0 1 0 7 】

【 化 2 0 】

スキーム B

10

ここで P³ および P⁴ の一方はアミノ保護基であり、そして P³ および P⁴ の他方は水素であるか、または P³ および P⁴ はそれらが結合する窒素原子と一緒になってアミノ保護基を形成し；そして L² はハロのような脱離基である。保護基は、中間体 7 から除去され、式 2 の化合物を提供する。

【 0 1 0 8 】

保護されたアミン 5 は、代表的には炭酸セシウムおよび銅 (I) 塩化物のような塩基および触媒の存在下で置換したフェノール 6 と結合され、式 7 の中間体を提供する。それから、アミノ保護基は式 7 の中間体から除去され式 2 の化合物を提供する。例えば、P³ および P⁴ はそれらが結合する窒素原子と一緒になってフタルイミド基を形成し、化合物 7 はアミノ保護基を除去するためにジクロロメタン中で、室温でヒドラジンと反応され得、式 2 の化合物を提供する。

20

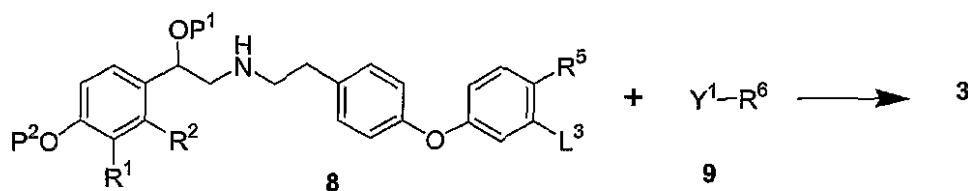
【 0 1 0 9 】

別の方法において、例えば R⁵ および R⁶ の一方がフェニルまたはヘテロアリールである場合、式 3 の化合物は以下のスキーム C およびスキーム D で図示されるように合成され得る：

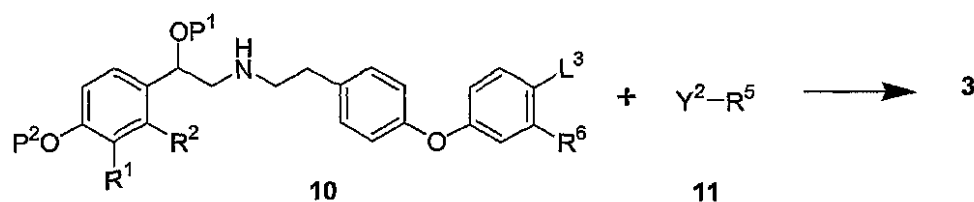
【 0 1 1 0 】

【 化 2 1 】

30

スキーム C

40

スキーム D

ここで L³ はハロのような脱離基であり、そして Y¹ および Y² は金属結合試薬である。化合物 Y¹ - R⁶ または Y² - R⁵ は、例えば、フェニル - ボロン酸またはヘテロアリール - ボロン酸；フェニル - トリアルキル - スズまたはヘテロアリール - トリアルキル - ス

50

ズ；フェニルハロゲン化亜鉛またはヘテロアリールハロゲン化亜鉛；およびフェニルハロゲン化マグネシウムまたはヘテロアリールハロゲン化マグネシウムなどである。これらの反応は、代表的には白金、パラジウムまたはニッケルの可溶性または不溶性の複合体のような、遷移金属触媒のような触媒を利用する。例えば、スキーム C において $Y^1 - R^6$ が、フェニルボロン酸である場合、 L^3 はヨード、ブロモまたはクロロのようなハロであり得、そしてパラジウム触媒が用いられ得る。スキーム C およびスキーム D に類似の反応は、例えば米国特許第 6,395,916 号に記載され、これは参考として本明細書中に援用される。

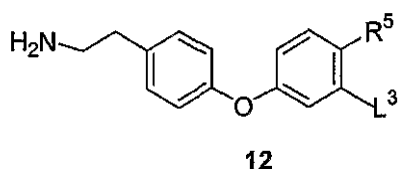
【0111】

式 8 の化合物は、式 12 の化合物を反応させることにより調製され得る：

10

【0112】

【化 22】



ここで L^3 はブロモのような脱離基であり、式 1 の化合物を持っている。式 10 の化合物は同様の様式で作られ得る。

20

【0113】

式 12 の化合物は、式 5 の化合物から従来の手順により調製され得る。例えば、 R^5 が水素であり、 L^3 がクロロである式 12 の化合物は、式 5 の化合物を 3-クロロフェノールと反応させ、それから式 12 の化合物を提供するために生じる生成物からアミノ保護基を除去することにより調製され得る。

【0114】

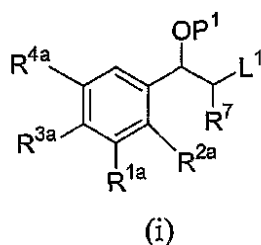
従って、本発明は式 (I) の化合物を調製するためのプロセスを提供し、そのプロセスは：

(a) 式 (i) の化合物：

【0115】

30

【化 23】

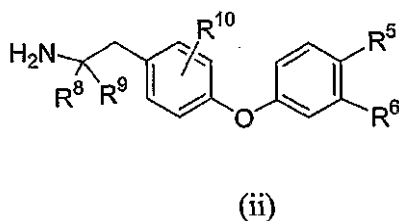


を式 (ii) の化合物：

【0116】

40

【化 24】



と反応させる工程；または

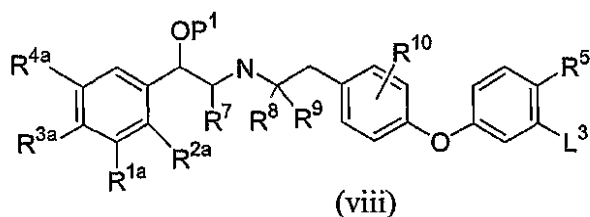
(b) R^6 がフェニルまたはヘテロアリールである式 (I) の化合物に関して、式 (v)

50

i i i) の化合物 :

【 0 1 1 7 】

【 化 2 5 】



を式 (i x) の化合物 :

【 0 1 1 8 】

【 化 2 6 】



(ix)

とを遷移金属触媒の存在下で反応させる工程を包含し ;

ここで :

P¹ はヒドロキシ - 保護基であり ;

R^{1a}、R^{2a}、R^{3a} および R^{4a} のそれぞれは、式 (I) 中の R¹、R²、R³ および R⁴ と同じであるか、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a} および R^{4a} の 1 つ以上が独立して - O P² であり、ここで P² は、ヒドロキシ - 保護基であるように規定され ;

L¹ は脱離基であり ;

L³ は脱離基であり ;

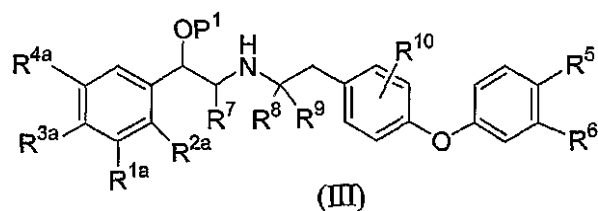
Y¹ - R⁶ は、フェニル - ボロン酸またはヘテロアリール - ボロン酸、フェニル - トリアルキル - スズまたはヘテロアリール - トリアルキル - スズ、フェニルハロゲン化亜鉛またはヘテロアリールハロゲン化亜鉛、およびフェニルハロゲン化マグネシウムまたはヘテロアリールハロゲン化マグネシウムから選択され ; そして

R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹ および R¹⁰ は、式 (I) の化合物で定義されたとおりであり ;

式 (I I I) の化合物を提供し ;

【 0 1 1 9 】

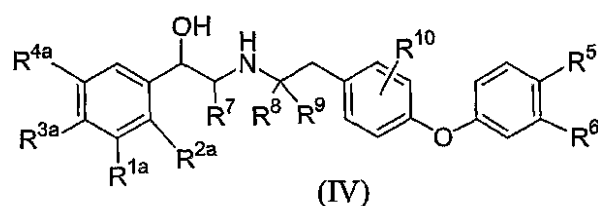
【 化 2 7 】



式 (I V) の化合物を提供するために保護基 P¹ を除去し ;

【 0 1 2 0 】

【 化 2 8 】



そして R^{1a}、R^{2a}、R^{3a} および R^{4a} の 1 つ以上が - O P² である場合、保護基 P² は除去され ;

式 (I) の化合物またはその塩を提供する。

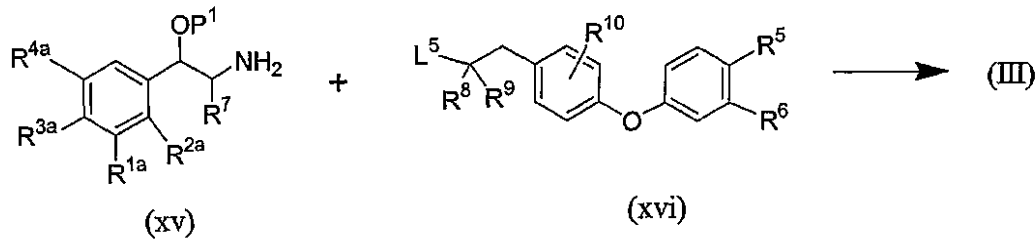
【 0 1 2 1 】

式 (I I I) の化合物を調製する別の方法は、スキーム E に図示される。

【 0 1 2 2 】

【 化 2 9 】

スキーム E



10

ここで L^5 は、脱離基である。

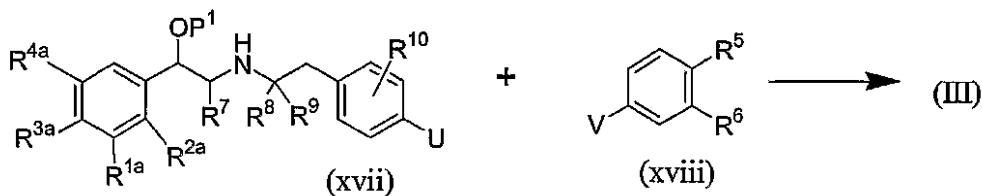
【 0 1 2 3 】

あるいは、式 (I I I) の化合物は、スキーム F で図示されるように、式 (x v i i) の化合物を式 (x v i i i) の化合物と反応させることにより調製され得：

【 0 1 2 4 】

【 化 3 0 】

スキーム F



20

ここで U および V の一方は、クロロまたはフルオロのような脱離基であり、そして U および V の他方は、ヒドロキシ基である。スキーム F に関して、フェノールのヒドロキシ基は、塩基の存在下でフェノキシ陰イオンになる。

【 0 1 2 5 】

30

従って、本発明はまた、式 (I) の化合物を調製するためのプロセスを提供し、このプロセスは以下を含む：

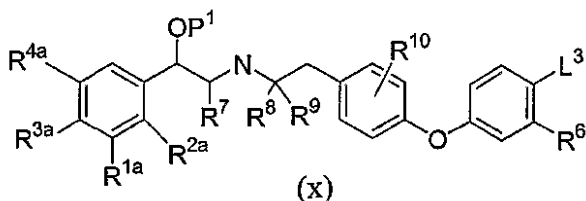
(a) 式 (i) の化合物を式 (i i) の化合物と反応させる工程；

(b) R^6 がフェニルまたはヘテロアリールである式 (I) の化合物に関して、式 (v i i i) の化合物を遷移金属触媒の存在下、式 (i x) の化合物と反応させる工程；

(c) R^5 がフェニルまたはヘテロアリールである式 (I) の化合物に関して、式 (x) の化合物：

【 0 1 2 6 】

【 化 3 1 】



40

を式 (x i) の化合物：

【 0 1 2 7 】

【化 3 2】



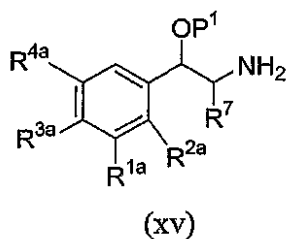
(xi)

と遷移金属触媒の存在下、反応させる工程、

(d) 式 (xv) の化合物：

【0128】

【化 3 3】

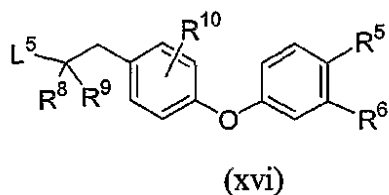


10

を式 (xvi) の化合物：

【0129】

【化 3 4】



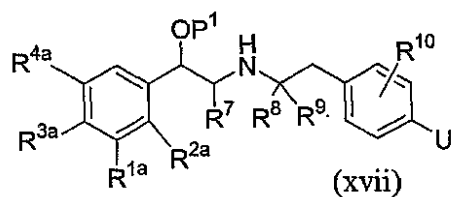
20

と反応させる工程；または

(e) 式 (xvii) の化合物：

【0130】

【化 3 5】

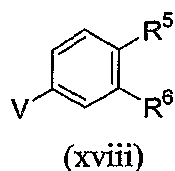


30

を式 (xviii) の化合物：

【0131】

【化 3 6】



40

と反応させる工程であって、ここで：

P¹ はヒドロキシ - 保護基であり；

R^{1a}、R^{2a}、R^{3a} および R^{4a} はそれぞれ、式 (I) の R¹、R²、R³ および R⁴ と同じであると定義され、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a} および R^{4a} の 1 つ以上が独立して -OP² であり、ここで P² はヒドロキシ - 保護基であり；

L¹ は脱離基であり；L³ は脱離基であり；L⁵ は脱離基であり；

50

U および V の一方が脱離基であり、そして U および V の他方がヒドロキシ基であり；

$Y^1 - R^6$ および $Y^2 - R^5$ はフェニル・ブロン酸またはヘテロアリール・ブロン酸、フェニル・トリアルキル・スズまたはヘテロアリール・トリアルキル・スズ、フェニルハロゲン化亜鉛またはヘテロアリールハロゲン化亜鉛およびフェニルハロゲン化マグネシウムまたはヘテロアリールハロゲン化マグネシウムから独立して選択され；そして

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} は式 (I) の化合物で定義されたとおりであり；

式 (III) の化合物を提供し；そして

保護基 P^1 および存在する任意の P^2 保護基を除去し、式 (I) の化合物またはその塩を提供する。

10

【0132】

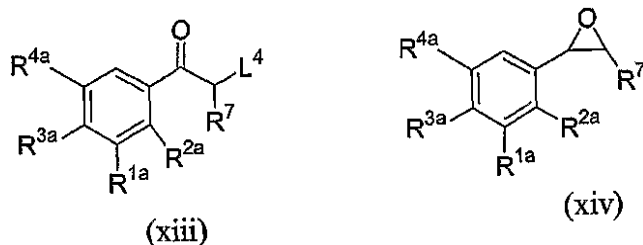
本発明はまた、式 (I) の化合物を調製するためのプロセスを提供し、このプロセスは式 (III) の化合物を脱保護する工程を含み、保護基 P^1 および存在する任意の P^2 保護基を除去することにより、式 (I) の化合物またはその塩を提供する。

【0133】

式 (IV) の化合物はまた、式 (ii) のアミンを式 (xii) または式 (xiv) の化合物と反応させることにより調製され得：

【0134】

【化37】



20

ここで、 L^4 はプロモのような脱離基である。

【0135】

本発明はまた、式 (I) の化合物を調製するためのプロセスを提供し、このプロセスは式 (IV) の化合物を脱保護する工程を含み、ここで R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} および R^{4a} の少なくとも1つ以上は $-OP^2$ であり、保護基 P^2 を除去することにより式 (I) の化合物またはその塩を提供する。

30

【0136】

本明細書中に記載されるプロセスにおいて他に示されない限り、保護基 P^1 および存在する任意の P^2 は、同時にまたは任意の順序で除去され得る。

【0137】

本発明の1つの実施形態において、本明細書中に記載されるプロセスはさらに式 (I) の化合物の薬学的に受容可能な塩を形成する工程を含む。

【0138】

本発明の別に実施形態において、本明細書中に記載されるプロセスはさらに任意の順序で以下の工程を含む：

40

(i) 必要に応じてエナンチオマーの混合物からあるエナンチオマーを分離する工程；および

(ii) 必要に応じて生成物に対応する塩またはその溶媒和物に変換する工程。

【0139】

他の実施形態において、本発明は本明細書中に記載される他のプロセスに関し；そして本明細書中に記載されるいずれかのプロセスにより調製される生成物に関する。

【0140】

本発明はまたさらに、式 (III) の化合物および式 (IV) の化合物を提供する。

【0141】

50

本発明の代表的な化合物またはその中間体を調製するための特定の反応条件および他の手順に関するさらなる詳細は、以下の実施例に記載される。

【0142】

(薬学的組成物)

本発明はまた、本発明の化合物を含有する薬学的組成物を提供する。従ってその化合物は、好ましくは薬学的に受容可能な塩の形態において、経口投与または非経口投与あるいは吸入による投与のように任意の適した投与形態で処方され得る。

【0143】

例として、化合物は従来の薬学的キャリアおよび賦形剤と混合され得、そして粉末、錠剤、カプセル、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ、ウエハーなどの形態で用いられ得る。そのような薬学的組成物は、約0.05～約90重量%の活性化合物を含有し、より一般的には約0.1～約30重量%の活性化合物を含有する。その薬学的組成物は、トウモロコシデンプンまたはゼラチン、乳糖、硫酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、スクロース、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、リン酸ニカルシウム、塩化ナトリウムおよびアルギン酸のような一般的なキャリアおよび賦形剤を含有し得る。本発明の処方物で一般的に用いられる崩壊剤としては、クロスカルメロース、微結晶性セルロース、トウモロコシデンプン、グリコール酸ナトリウムデンプンおよびアルギン酸が挙げられる。

10

【0144】

溶液組成物は、一般的に、必要に応じて懸濁化剤、可溶化剤（シクロデキストリンのような）、防腐剤、界面活性剤、湿潤剤、香料または着色剤と共に、適した液体キャリア（例えばエタノール、グリセリン、ソルビトール、ポリエチレングリコールのような非水性溶媒、油または水）中のこの化合物または薬学的に受容可能な塩の懸濁液または溶液からなる。あるいは、液体処方物は再構成できる粉末から調製され得る。

20

【0145】

例えば、活性化合物、懸濁化剤、スクロースおよび甘味料を含有する粉末は、水で再構成され得、懸濁液を形成する；シロップは、活性成分、スクロースおよび甘味料を含有する粉末から調製され得る。

【0146】

錠剤の形態の組成物は、固形組成物を調製するのに通常使用される任意の適した薬学的キャリアを使用して調製され得る。このようなキャリアの例としては、ステアリン酸マグネシウム、デンプン、乳糖、スクロース、微結晶性セルロースおよび結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン）が挙げられる。この錠剤はまた、着色フィルムコーティングとともに提供され得るか、または色素がキャリアの一部として含有され得る。さらに、活性化合物は親水性または疎水性マトリックスを含有する錠剤として徐放性製剤で処方され得る。

30

【0147】

カプセルの形態の組成物は、例えば、活性化合物および賦形剤を硬質ゼラチンカプセルに組み込むことにより、通常のカプセル化手順を用いて調製され得る。あるいは、活性化合物および高分子量ポリエチレングリコールの半固形マトリックスが調製され得る。あるいは硬質ゼラチンカプセルに充填され得るか；あるいは活性化合物のポリエチレングリコール溶液または食用油（例えば流動パラフィンまたは分取やし油）懸濁液が調製され得る。あるいは軟質ゼラチンカプセルに充填され得る。

40

【0148】

含有され得る錠剤の結合剤は、アカシア、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン（Povidone）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、スクロース、デンプンおよびエチルセルロースである。使用され得る滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウムまたは他のステアリン酸金属塩、ステアリン酸、シリコーン溶液、タルク、ワックス、油およびコロイド状シリカが挙げられる。

【0149】

ペパーミント、ウインターグリーン油、チェリー香料などのような香料もまた、用いら

50

れ得る。さらに、外観においてより魅力的な投薬形態にするためまたは製品の識別を助けるために着色剤を加えることが所望され得る。

【0150】

非経口的に投与される場合、活性である本発明の化合物およびそれらの薬学的に受容可能な塩は、筋肉内投与、髄腔内投与または静脈内投与のために処方され得る。

【0151】

筋肉内投与または髄腔内投与のための代表的な組成物は、活性成分の油中（例えば、落花生油またはゴマ油）の懸濁液または溶液からなる。静脈内投与または髄腔内投与のための代表的な組成物は、例えば、活性成分およびブドウ糖または塩化ナトリウム、あるいはブドウ糖と塩化ナトリウムとの混合物を含有する無菌等張水溶液あらなる。他の例は、乳酸加リンゲル液、ブドウ糖を加えた乳酸加リンゲル液、Normosol-Mおよびブドウ糖、Isolyte E、アシル化リンゲル液などである。必要に応じて、共溶媒（例えば、ポリエチレングリコール）；キレート剤（例えば、エチレンジアミン四酢酸）；可溶化剤（例えば、シクロデキストリン）；および抗酸化剤（例えば、メタ重亜硫酸ナトリウム）は、処方物中に含有され得る。あるいは、この溶液は凍結乾燥され得、それから投与直前に適した溶媒で再構成される。

10

【0152】

局所投与において活性である本発明の化合物およびそれらの薬学的に受容可能な塩は、経皮組成物または経皮送達デバイス（「パッチ」）として処方され得る。そのような組成物としては、例えば、支持体、活性化合物のリザーバ、制御膜、ライナーおよびコンタクト接着剤が挙げられる。そのような経皮パッチは、制御された量の本発明の化合物の連続的または不連続的な注入を提供するために用いられ得る。医薬品の送達のための経皮パッチの構成および使用は当該分野において周知である。例えば、米国特許第5,023,252号を参照のこと。そのようなパッチは、医薬品の連続的な送達、拍動性の送達または需要送達のために構成され得る。

20

【0153】

本発明の化合物の投与のための1つの好ましい様式は吸入である。吸入は、因子を直接的に気道に送達するための効果的な手段である。以下の3つの一般的な型の薬剤吸入デバイスがある：ネブライザー吸入器、乾燥粉末吸入器（DPI）および定量吸入器（MDI）。従来のネブライザーデバイスは、高速度の空気の流れを作り出し、ミストとして噴霧するための治療薬剤を生じ、患者の気道に運ばれる。治療薬剤は呼吸に適したサイズの微粉末粒子の溶液または懸濁液のような液体の形態に処方され、ここで微粉末化は、代表的にはその粒子の約90%以上が、約10 μm未満の直径を有するとして定義される。

30

【0154】

従来のネブライザーのデバイスを用いるための代表的な処方は、約0.05 μg/mLと約1 mg/mLとの間の活性薬剤濃度での、活性薬剤の薬剤塩の等張水溶液である。適したネブライザーデバイスは、例えばPARI GmbH（Starnberg, Germany）により商業的に提供される。他のネブライザーデバイスは、例えば米国特許第6,123,068号に開示される。

【0155】

DPIは代表的に、呼吸の間に患者の気流に分散され得る自由流動性粉末の形態で治療薬剤を投与する。あるいは、粉末を分散させるために外部のエネルギー源を用いるDPIデバイスがまた開発されている。自由流動性粉末を達成するために、治療薬剤は適した賦形剤（例えば乳糖またはデンプン）で処方され得る。乾燥粉末処方物は、例えば乾燥乳糖粒子を本発明の化合物（すなわち、活性物質）の適した形態（代表的には、薬学的に受容可能な塩）の微粉末化粒子と結合させ、乾式混合することにより作られ得る。あるいは、この薬剤は賦形剤なしで処方され得る。この処方物は、乾燥粉末ディスペンサに装填されるか、または乾燥粉末送達デバイスを用いる使用のために吸入カートリッジまたはカプセルに装填される。

40

【0156】

50

商業的に提供されるDPI送達デバイスの例としては、Diskhaler (GlaxoSmithKline、Research Triangle Park、NC) (例えば、米国特許第5,035,237号を参照のこと); Diskus (GlaxoSmithKline) (例えば、米国特許第6,378,519号を参照のこと); Turbuhaler (AstraZeneca、Wilmington、DE) (例えば、米国特許第4,524,769号を参照のこと); および Rotahaler (GlaxoSmithKline) (例えば、米国特許第4,353,365号を参照のこと) が挙げられる。さらに適したDPIデバイスの例は、米国特許第5,415,162号、同第5,239,993号および同第5,715,810号ならびにその中の参考文献に記載される。

10

【0157】

MDIは代表的には、圧縮した噴霧ガスを用いて測定した量の治療因子を放出する。MDI投与のための処方物は、液化性の噴霧剤中の活性成分溶液または懸濁液を含有する。C₁₃Fのようなクロロフルオロカーボンが、従来噴霧剤として用いられていたが、そのような物質がオゾン層に悪影響を与える事に関する懸念のため、1,1,1,2-テトラフルオロエタン(HFA 134a)および1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロ-n-プロパン(HFA 227)のようなヒドロフルオロアルカン(HFA)を用いる処方が開発された。MDI投与のためのHFA処方物の付加的な成分としては、エタノールまたはペンタンのような共溶媒およびソルビタントリオレート、オレイン酸、レシチンおよびグリセリンのような界面活性剤が挙げられる。(例えば、米国特許第5,225,183号、EP0717987 A2およびWO92/22286を参照のこと。)

20

従って、MDI投与のための適した処方は、約0.001~約2重量%の本発明の化合物、約0~約20重量%のエタノールおよび約0~約5重量%の界面活性剤を含有し、残部はHFA噴霧剤であり得る。1つのアプローチにおいて、この処方物を調製するために、冷却または加圧したヒドロフルオロアルカンが、本発明の化合物、エタノール(存在する場合)および界面活性剤(存在する場合)を含有するバイアルに加えられる。懸濁剤を調製するために、薬剤塩は微粉末化粒子として提供される。この処方物は、MDIデバイスの一部を形成するエアロゾルキャニスターに装填される。HFA噴霧剤を用いるために特に開発されたMDIデバイスの例は、米国特許第6,006,745号および同第6,143,227号に提供される。

30

【0158】

別の調製物において、懸濁処方物は、活性化合物の薬剤塩の微粉末化粒子上に界面活性剤をコーティングする噴霧乾燥により調製される(例えば、WO99/53901およびWO 00/61108を参照のこと)。呼吸に適した粒子を調製するプロセス、ならびに吸入用量に適した処方物およびデバイスのさらなる例については、米国特許第6,268,533号、同第5,983,956号、同第5,874,063号および同第6,221,398号ならびにWO99/55319およびWO00/30614を参照のこと。

40

【0159】

特定の投与様式に適した本発明の化合物の任意の形態(すなわち、遊離塩基、薬剤塩または溶媒和物)は、上記で考察される薬学的組成物に用いられ得ることが理解される。

【0160】

この活性化合物は、 β_2 アドレナリン作用性レセプターアゴニストとして有用であるため、哺乳動物において β_2 アドレナリン作用性レセプターにより媒介されるかまたは β_2 アドレナリン作用性レセプター活性に関連する医学的疾患または病状(すなわち β_2 アドレナリン作用性レセプターアゴニストを用いる処置により改善される医学的状態)を処置するのに有用である。そのような医学的状態としては、喘息または慢性閉塞性肺疾患のような肺疾患、早産、神経障害、心臓障害または炎症があげられるが、これらに限定されない。

50

【0161】

活性化合物は、広範な投与量範囲にわたり有効であり、一般的に治療の有効量が投与される。しかしながら、実際に投与される化合物の量は、処置される状態、選択された投与経路、投与される実際の化合物およびその相対活性、年齢、体重ならびに個々の患者の応答、患者の症状の重篤度などを含む関連する状況を考慮して医師により決定されることは理解される。

【0162】

吸入投与のための治療薬剤の適した用量は、約 $0.1 \mu\text{g}/\text{日}$ ~ 約 $500 \mu\text{g}/\text{日}$ を含む約 $0.05 \mu\text{g}/\text{日}$ ~ 約 $1000 \mu\text{g}/\text{日}$ の一般的範囲である。特定の送達デバイスに特有の肺へ送達される活性化合物のフラクションは、吸入投与のために適した用量を決定する過程で考慮されることが理解される。

10

【0163】

化合物は定期的な投薬：毎週、1週間につき複数回、毎日または1日に複数回により投与され得る。処置の処方計画は、長い期間（例えば数週間または数ヶ月間）にわたる投与が必要とされ得るかまたは処置の処方計画には慢性投与が必要とされ得る。経口投与に適した用量は、例えば約 $0.5 \mu\text{g}/\text{日}$ ~ 約 $1000 \mu\text{g}/\text{日}$ であるように一般的に約 $0.05 \mu\text{g}/\text{日}$ ~ 約 $100 \text{ mg}/\text{日}$ の範囲である。

【0164】

他の特性のあいだで、本発明の化合物は、強力かつ選択的な β_2 アドレナリン作用性レセプターのアゴニストである。特に、本発明の化合物は、 β_1 および β_3 アドレナリン作用性レセプターに比較して、 β_2 アドレナリン作用性レセプターに選択的である。

20

【0165】

従って、本発明は、 β_2 アドレナリン作用性レセプター活性と関連する疾患または状態を有する哺乳動物を処置する方法を提供し、この方法は、本発明の化合物の治療の有効量または本発明の化合物を含有する薬学的組成物の治療の有効量を哺乳動物に投与する工程を包含する。

【0166】

本発明の活性薬剤はまた、1つ以上の他の治療薬剤とともに投与され得る。例えば、本発明の活性薬剤は、抗炎症薬（例えば、コルチコステロイドおよび非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、抗コリン薬（特にムスカリンレセプターアンタゴニスト）、他の β_2 アドレナリン作用性レセプターアゴニスト、抗感染症薬（例えば、抗生物質または抗ウイルス薬）または抗ヒスタミン薬から選択される1つ以上の治療薬剤との組合せで投与され得る。従って、本発明は、さらなる局面において、本発明の化合物を1つ以上の他の治療薬剤とともに含む組合せを提供する（例えば、コルチコステロイド、抗コリン薬またはPDE4インヒビターのような抗炎症薬、抗コリン薬、別の β_2 アドレナリン作用性レセプターアゴニスト、抗感染症薬または抗ヒスタミン薬）。

30

【0167】

他の治療薬剤は、薬学的に受容可能な塩または溶媒の形態で用いられ得る。それぞれに見合って、他の治療薬剤は必要に応じて純粋な立体異性体として用いられ得る。

【0168】

さらに本発明はまた、治療有効量の本発明の化合物、薬学的に受容可能なキャリアおよび治療有効量の1つ以上の他の治療薬剤（すなわち、ここで他の治療薬剤は、抗炎症薬（例えば、コルチコステロイドおよび非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs））、抗コリン薬（特にムスカリンレセプターアンタゴニスト）、他の β_2 アドレナリン作用性レセプターアゴニスト、抗感染症薬（例えば、抗生物質または抗ウイルス薬）、抗ヒスタミン薬およびホスホジエステラーゼ4（PDE4）インヒビターから選択される）；例えば抗炎症薬、抗コリン薬、別の β_2 アドレナリン作用性レセプターアゴニスト、抗感染症薬または抗ヒスタミン薬を含有する薬学的組成物を提供する。

40

【0169】

適した抗炎症薬としては、コルチコステロイドおよびNSAIDが挙げられる。本発明

50

の化合物との組合せで用いられ得る適したコルチコステロイドは、経口および吸入コルチコステロイドならびに抗炎症活性を有するそれらのプロドラッグである。例としては、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、デキサメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、6, 9 - ジフルオロ - 17 - [(2 - フラニルカルボニル) オキシ] - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - アンドロスタ (androstata) - 1, 4 - ジエン - 17 - カルボチオ酸 S - フルオロメチルエステル、6, 9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - プロピオニルオキシ - アンドロスタ - 1, 4 - ジエン - 17 - カルボチオ酸 S - (2 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 3 S - イル) エステル、ベクロメタゾンエステル (例えば、17 - プロピオン酸エステルまたは 17, 21 - ジプロピオン酸エステル)、ブデソニド、フルニソリド、モメタゾンエステル (例えば、フロエートエステル)、トリアムシノロンアセトニド、ロフレボニド、シクレソニド、プロピオン酸ブチクソコート (butixocort)、RPR - 106541 および ST - 126 が挙げられる。好ましいコルチコステロイドとしては、プロピオン酸フルチカゾン、6, 9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 17 - [(4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボニル) オキシ] - 3 - オキソ - アンドロスタ - 1, 4 - ジエン - 17 - カルボチオ酸 S - フルオロメチル エステルおよび 6, 9 - ジフルオロ - 17 - [(2 - フラニルカルボニル) オキシ] - 11b - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - アンドロスタ - 1, 4 - ジエン - 17 - カルボチオ酸 S - フルオロメチル エステルが挙げられ、さらに好ましくは 6, 9 - ジフルオロ - 17 - [(2 - フラニルカルボニル) オキシ] - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - アンドロスタ - 1, 4 - ジエン - 17 - カルボチオ酸 S - フルオロメチル エステルが挙げられる。

10

20

30

40

50

【 0170 】

適した NSAID としては、クロモグリク酸ナトリウム；ネドクロミルナトリウム；ホスホジエステラーゼ (PDE) インヒビター (例えば、テオフィリン、PDE 4 インヒビターまたは混合 PDE 3 / PDE 4 インヒビター)；ロイコトリエンアンタゴニスト (例えばモンテルカスト (monteleukast))；ロイコトリエン合成インヒビター；iNOS インヒビター；トリプターゼインヒビターおよびエラスターゼインヒビターのようなプロテアーゼインヒビター；2 インテグリンアンタゴニストおよびアデノシンレセプターアゴニストまたはアンタゴニスト (例えば、アデノシン 2 a アゴニスト)；サイトカインアンタゴニスト (例えば、インターロイキン抗体 (IL 抗体)、特に IL - 4 治療、IL - 13 治療またはそれらの組合せのようなケモカインアンタゴニスト)；またはサイトカイン合成のインヒビターが挙げられる。適した他の β_2 - アドレナリン作用性アゴニストとしては、サルメテロール (例えば、キシナホ酸塩リアおよび治療的かまたは処置の処方計画にとして)、サルブタモール (例えば、硫酸塩またはその遊離塩基として)、ホルモテロール (例えば、フマル酸塩として)、フェノテロールまたはテルブタリンおよびそれらの塩が挙げられる。

【 0171 】

好ましくはまた、ホスホジエステラーゼ 4 (PDE 4) インヒビターまたは混合 PDE 3 / PDE 4 インヒビターと本活性薬剤との組合せの使用である。代表的なホスホジエステラーゼ - 4 (PDE 4) インヒビターまたは混合 PDE 3 / PDE 4 インヒビターとしては、シス 4 - シアノ - 4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸、2 - カルボメトキシ - 4 - シアノ - 4 - (3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - ジフルオロメトキシフェニル) シクロヘキサン - 1 - オン；シス - [4 - シアノ - 4 - (3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - ジフルオロメトキシフェニル) シクロヘキサン - 1 - オール]；シス - 4 - シアノ - 4 - [3 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] シクロヘキサン - 1 - カルボン酸など、またはそれらの薬学的に受容可能な塩が挙げられるが、これに限定されない。他の代表的な PDE 4 または混合 PDE 4 / PDE 3 インヒビターとしては、AWD - 12 - 281 (elbion)；NCS - 613 (INSERM)；D - 4418 (Chiroscience および Sch

ering - Plough) ; CI - 1018 または PD - 168787 (Pfizer) ; WO99/16766 に開示されるベンゾジオキソール化合物 (Kyowa Hakko) ; K - 34 (Kyowa Hakko) ; V - 11294A (Napp) ; ロフルミラスト (roflumilast) (Byk - Gulden) ; WO99/47505 に開示されるフトラジノン化合物 (Byk - Gulden) ; Pumafentrine (Byk - Gulden, now Altana) ; アロフィリン (arofylline) (Almirall - Prodesfarma) ; VM554/UM565 (Vernalis) ; T - 440 (Tanabe Seiyaku) ; および T2585 (Tanabe Seiyaku) が挙げられる。

【0172】

適した抗コリン薬としては、ムスカリンレセプターでアンタゴニストとして作用する化合物であり、特に M_1 、 M_2 または M_3 レセプターのアンタゴニストである化合物またはそれらの組合せである。例示的な化合物には、アトロピン、スコポラミン、ホマトロピン、ヒヨスチアミンなどにより示されるようなベラドンナ植物のアルカロイドが挙げられ；これら化合物は、通常三級アミンの塩として投与される。これら薬物、特に塩の形態は、容易に多くの商業的原料から入手可能であるか、または学術的な資料から作られるかまたは調製され得、すなわち：

アトロピン - CAS - 51 - 55 - 8 または CAS - 51 - 48 - 1 (無水の形態)、硫酸アトロピン - CAS - 5908 - 99 - 6 ; 酸化アトロピン - CAS - 4438 - 22 - 6 またはその HCl 塩 - CAS - 4574 - 60 - 1 および硝酸メチルアトロピン - CAS - 52 - 88 - 0。

【0173】

ホマトロピン - CAS - 87 - 00 - 3、臭化水素酸塩 - CAS - 51 - 56 - 9、臭化メチル塩 - CAS - 80 - 49 - 9。

【0174】

ヒヨスチアミン (d, l) - CAS - 101 - 31 - 5、臭化水素酸塩 - CAS - 306 - 03 - 6 および硫酸塩 - CAS - 6835 - 16 - 1。

【0175】

スコポラミン - CAS - 51 - 34 - 3、臭化水素酸塩 - CAS - 6533 - 68 - 2、臭化メチル塩 - CAS - 155 - 41 - 9。

【0176】

好ましい抗コリン薬としては、Atrovent という名称で販売されているイプラトロピウム (例えば、臭化物として)、オキシトロピウム (例えば、臭化物として) およびチオトロピウム (例えば、臭化物として) (CAS - 139404 - 48 - 1) が挙げられる。また好ましくは：メタンテリン (CAS - 53 - 46 - 3)、臭化プロパテリン (CAS - 50 - 34 - 9)、臭化アニソトロピンメチルまたは Valpin 50 (CAS - 80 - 50 - 2)、臭化クリニジウム (Quarzan, CAS - 3485 - 62 - 9)、コピロラート (copyrrolate) (Robinul)、ヨウ化イソプロバミド (CAS - 71 - 81 - 8)、臭化メペンゾラート (米国特許第 2,918,408 号)、塩化トリジヘキセチル (Pathilone, CAS - 4310 - 35 - 4)、およびメチル硫酸ヘキソシクリウム (Tral, CAS - 115 - 63 - 9) が挙げられる。塩酸シクロペントレート (CAS - 5870 - 29 - 1)、トロピカミド (CAS - 1508 - 75 - 4)、塩酸トリヘキシフェニジル (CAS - 144 - 11 - 6)、ピレンゼピン (CAS - 29868 - 97 - 1)、テレンゼピン (CAS - 80880 - 90 - 9)、AF - DX116、またはメトクラミン、ならびに WO01/04118 に開示される化合物もまた参照し、この開示は参考により本明細書中に援用される。

【0177】

適した抗ヒスタミン薬 (H_1 - レセプターアンタゴニストとしても称される) としては、 H_1 - レセプターを阻害し、人への使用が安全であることが公知の多くのアゴニストのいずれか 1 つ以上が挙げられる。すべてが H_1 - レセプターとヒスタミンとの相互作用に

10

20

30

40

50

関して可逆的、競合的なインヒビターである。これらインヒビターの多くは、主に第一世代のアンタゴニストであり、エタノールアミン、エチレンジアミンおよびアルキルアミンのようなこれらのコア構造をベースに特徴づけられる。さらに、他の第一世代の抗ヒスタミン薬は、ピペラジンおよびフェノチアジンをベースに特徴づけられ得る化合物が挙げられる。第二世代のアンタゴニストは、非鎮静性であり、コアエチレン基（アルキルアミン類）を保持するか、またはピペラジンまたはピペリジンをともなう三級アミン基に似た同様な構造活性相関を有する。例示的なアンタゴニストは以下のものである：

エタノールアミン類：マレイン酸カルビノキサミン、フマル酸クレマスチン、塩酸ジフェニルヒドรามイン（*diphenylhydramine hydrochloride*）およびジメンヒドリナート。

【0178】

エチレンジアミン類：マレイン酸ピリラミン（*pyrilamine amleate*）、トリペレナミン HCl およびクエン酸トリペレナミン。

【0179】

アルキルアミン類：クロルフェニラミンおよびマレイン酸塩のようなその塩、ならびにアクリバスチン（*acrivastine*）。

【0180】

ピペラジン類：ヒドロキシジン HCl、ヒドロキシジンパモエート（*pamoate*）、シクリジン HCl、乳酸シクリジン、メクリジン HCl およびセチリジン（*cetirizine*） HCl。

【0181】

ピペリジン類：アステミゾール、レボカバスチン（*levocabastine*） HCl、ロラタジン（*loratadine*）またはその脱カルボエトキシアナログ、ならびにテルフェナジンおよび塩酸テルフェナジンまたは別の薬学的に受容可能な塩。

【0182】

塩酸アゼラスチンは、さらに別の H₁ レセプターアンタゴニストであり本発明の化合物との組合せで用いられ得る。

【0183】

好ましい抗ヒスタミン薬の例としては、メタピリレンおよびロラタジンが挙げられる。

【0184】

従って本発明は、さらなる局面において、式（I）の化合物または薬学的に受容可能な塩または溶媒またはその立体異性体およびコルチコステロイドを含む組合せを提供する。特に、本発明は、コルチコステロイドがプロピオン酸フルチカゾンであるか、またはコルチコステロイドが 6, 9 - ジフルオロ - 17 - [（2 - フラニルカルボニル）オキシ] - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - アンドロスタ - 1, 4 - ジエン - 17 - カルボチオ酸 S - フルオロメチル エステルまたは 6, 9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - プロピオニルオキシ - アルドスタ - 1, 4 - ジエン - 17 - カルボチオ酸 S - （2 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 3 S - イル）エステルである組合せを提供する。

【0185】

従って、本発明は、さらなる局面において、式（I）の化合物または薬学的に受容可能な塩または溶媒またはその立体異性体および PDE 4 インヒビターを含む組合せを提供する。

【0186】

従って、本発明は、さらなる局面において、式（I）の化合物または薬学的に受容可能な塩または溶媒またはその立体異性体および抗コリン薬を含む組合せを提供する。

【0187】

従って、本発明は、さらなる局面において、式（I）の化合物または薬学的に受容可能な塩または溶媒またはその立体異性体および抗ヒスタミン薬を含む組合せを提供する。

【0188】

10

20

30

40

50

従って、本発明は、さらなる局面において、PDE 4 インヒビターおよびコルチコステロイドと一緒に式 (I) の化合物または薬学的に受容可能な塩または溶媒またはその立体異性体を含む組合せを提供する。

【0189】

従って、本発明は、さらなる局面において、抗コリン薬およびコルチコステロイドと一緒に式 (I) の化合物または薬学的に受容可能な塩または溶媒またはその立体異性体を含む組合せを提供する。

【0190】

本明細書に記載される実施形態において用いられる場合、用語「式 (I) の化合物」は、式 (II) の化合物および好ましいその群、ならびに任意の個々に開示した化合物または化合物を含む。

10

【0191】

従って、本発明の薬学的組成物は、必要に応じて上記に記載されるように式 (I) の化合物または薬学的に受容可能な塩または溶媒またはその立体異性体と1つ以上の他の治療薬剤との組合せを含有し得る。

【0192】

そのような組合せの個々の化合物は、連続的にまたは同時に、薬学的組成物で別々にまたは組み合わせて投与され得る。公知の治療薬剤の適切な用量は、容易に当該分野の技術により理解される。そのため、本発明の処置方法は、そのような組合せの個々の化合物を連続的または同時のどちらかで、薬学的組成物で別々にまたは組み合わせる投与を含む。

20

【0193】

従って、さらなる局面により、本発明は、 β_2 アドレナリン作用性レセプター活性と関連する疾患または状態を有する哺乳動物を処置する方法を提供し、この方法は、治療的に有効量の式 (I) の化合物または薬学的に受容可能な塩または溶媒またはその立体異性体と1つ以上の他の治療薬剤との組合せの哺乳動物への投与を含む。

【0194】

本発明の化合物は β_2 アドレナリン作用性レセプターアゴニストであるので、そのような化合物はまた、 β_2 アドレナリン作用性レセプターを有する生物学的システムまたは生物学的サンプルを調査するまたは研究するため、あるいは新規の β_2 アドレナリン作用性レセプターアゴニストを発見するためのツールとして有用である。さらに、本発明の化合物は、他の β_2 アドレナリン作用性のレセプターサブタイプで結合性および機能活性を比較して β_2 アドレナリン作用性レセプターに選択性を示すので、そのような化合物はまた、生物学的システムまたは生物学的サンプルにおいて、 β_2 アドレナリン作用性レセプターの選択的なアゴニズムの効果を研究するために有用である。 β_2 アドレナリン作用性レセプターを有する任意の適した生物学的システムまたは生物学的サンプルは、インビトロまたはインビボで行われ得るそのような研究において使用され得る。

30

【0195】

そのような研究に適した代表的な生物学的システムまたは生物学的サンプルは、細胞、細胞抽出物、原形質膜、組織サンプル、哺乳動物（マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、ブタなどのような）などがあげられるが、限定されない。 β_2 アドレナリン作用性レセプターをアゴナイズする効果は、放射リガンド結合アッセイおよび機能アッセイ（例えば、以下に記載される細胞内サイクリックアデノシン酸（cAMP）におけるリガンド媒介性の変化、または同様な性質のアッセイ）のような従来の手順および装置を用いて決定される。本発明の化合物の β_2 アドレナリン作用性レセプターをアゴナイズする量は、典型的に約1ナノモル～約1000ナノモルの範囲である。本発明の化合物が新規の β_2 アドレナリン作用性レセプターアゴニストを発見するための研究ツールとして用いられる場合、本発明はまた、別の実施形態として、興味のある試験化合物を同定するために、多数の比較データ（適切なアッセイを用いて）および試験データの解析の両方を含む。

40

【0196】

50

従って、本発明は、₂ アドレナリン作用性レセプターを含む生物学的システムまたは生物学的サンプルを研究するための方法を提供し、この方法は：(a) 生物学的システムまたは生物学的サンプルを式(I)の化合物と接触させる工程；および(b) 生物学的システムまたは生物学的サンプルにおいて化合物により引き起こされる効果を決定する工程を包含する。

【0197】

以下の非限定的な実施例は、本発明の代表的な薬学的組成物を示す。本発明の活性化合物の処方のための付加的な適したキャリアはまた、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、20th Edition、Lippincott Williams & Wilkins、Philadelphia、PA、2000において見い出され得る。

10

【0198】

(処方実施例A)

本実施例は、本発明の化合物を経口投与するための代表的な薬学的組成物の調製を示す：

| 成分 | 錠剤1個あたりの量(mg) |
|--------------|---------------|
| 活性成分 | 1 |
| 乳糖、噴霧乾燥 | 148 |
| ステアリン酸マグネシウム | 2 |

上記成分を混合し、硬質-殻(shell)ゼラチンカプセルに導入する。

20

【0199】

(処方実施例B)

本実施例は、本発明の化合物を経口投与するための別の代表的な薬学的組成物の調製を示す：

| 成分 | 錠剤1個あたりの量(mg) |
|--------------|---------------|
| 活性成分 | 1 |
| トウモロコシデンプン | 50 |
| 乳糖 | 145 |
| ステアリン酸マグネシウム | 5 |

上記成分を十分に混合し、単一の分割錠に圧縮する。

30

【0200】

(処方実施例C)

本実施例は、本発明の化合物を経口投与するための代表的な薬学的組成物の調製を示す。

【0201】

以下の組成を有する経口懸濁剤を調製する。

| 成分 | |
|--------------------------|---------|
| 活性化合物 | 3mg |
| フマル酸 | 0.5g |
| 塩化ナトリウム | 2.0g |
| メチルパラベン | 0.1g |
| グラニュー糖 | 25.5g |
| ソルビトール(70%溶液) | 12.85g |
| Veegum K(Vanderbilt Co.) | 1.0g |
| 香料 | 0.035mL |
| 着色料 | 0.5mg |
| 蒸留水 | 適量 |
| | 全量100mL |

40

(処方実施例D)

本実施例は、本発明の化合物を含む代表的な薬学的組成物の調製を示す。

50

【0202】

以下の組成を有するpH4に緩衝化される注射可能調製物を以下の組成物を用いて調製する：

成分

| | |
|-------------------|---------|
| 活性化化合物 | 0.1mg |
| 酢酸ナトリウム緩衝溶液(0.4M) | 2.0mL |
| HCl(1N) | pH4まで適量 |
| 水(蒸留、滅菌) | 適量 |
| | 全量20mL |

(処方実施例E)

10

本実施例は、本発明の化合物の注射のための代表的な薬学的組成物の調製を示す。

【0203】

再構成した溶液を、1mgの本発明の化合物に20mLの滅菌水を加えることにより調製する。使用前に、この溶液を200mLの静脈内輸液で希釈すると活性化化合物と化学反応を起こさず混合できる。そのような溶液を5%ブドウ糖溶液、0.9%塩化ナトリウム、または5%ブドウ糖溶液と0.9%塩化ナトリウムの混合物から選択する。他の例は、乳酸加リンガー液、5%ブドウ糖を加えた乳酸加リンゲル液、Normosol-Mおよび5%ブドウ糖、Isolyte Eおよびアシル化リンゲル液である。

【0204】

(処方実施例F)

20

本実施例は、本発明の化合物の局所適用のための代表的な薬学的組成物の調製を示す。

| | |
|---------------------|---------|
| 成分 | グラム |
| 活性化化合物 | 0.2~1.0 |
| Span 60 | 2 |
| Tween 60 | 2 |
| 鉱油 | 5 |
| ワセリン | 10 |
| メチルパラベン | 0.15 |
| プロピルパラベン | 0.05 |
| BHA(ブチル化ヒドロキシアニソール) | 0.01 |
| 水 | 適量 |
| | 全量100mL |

30

水以外のすべての上記成分を混合し、撹拌しながら60℃に加熱する。60℃で十分な量の水を成分を乳化するために激しく撹拌しながら加え、それから水を適量100gまで加える。

【0205】

(処方実施例G)

本実施例は、本発明の化合物を含む代表的な薬学的組成物の調製を示す。

【0206】

ネブライザーを使用するための水溶性エアロゾル処方をクエン酸で酸性化した0.9%塩化ナトリウム溶液に0.1mgの活性化化合物の薬剤塩を溶解することにより調製する。この混合物を撹拌し活性塩が溶解するまで超音波処理をする。この溶液のpHをゆっくりNaOHを加えて、3~8の範囲に調整する。

40

【0207】

(処方実施例H)

本実施例は、吸入カートリッジでの使用のための本発明の化合物を含む乾燥粉末処方の調製を示す。

【0208】

ゼラチン吸入カートリッジを以下の成分を有する薬学的組成物で充填する：

成分

50

m g / カートリッジ

活性化化合物の薬剤塩

0 . 2

乳糖

2 5

活性化化合物の薬剤塩を乳糖と混合する前に微粉末化する。カートリッジ内容物を粉末吸入器を用いて投与する。

【 0 2 0 9 】

(処方実施例 I)

本実施例は、乾燥粉末吸入デバイスでの使用のための本発明の化合物を含む乾燥粉末処方物の調製を示す。

【 0 2 1 0 】

1 : 2 0 0 の微粉末化薬剤塩 : 乳糖のバルク処方比を有する薬学的組成物を調製する。この組成物を、1 用量あたり、約 1 0 μ g と約 1 0 0 μ g の間の活性薬剤成分を送達できる乾燥粉末吸入デバイスに充填する。

【 0 2 1 1 】

(処方実施例 J)

本実施例は、定量吸入器での使用のための本発明の化合物を含む処方物の調製を示す。

【 0 2 1 2 】

1 0 μ m 未満の平均粒径を有する微粉末化粒子としての活性化化合物 5 g を、脱塩処理した水 1 0 0 m L に溶解したトレハロース 0 . 5 g およびレシチン 0 . 5 g から形成されるコロイド溶液に分散することにより、活性化化合物の薬剤塩 5 %、レシチン 0 . 5 % およびトレハロース 0 . 5 % を含有する懸濁液を調製する。この懸濁液を噴霧乾燥し、得られた物質を、1 . 5 μ m 未満の平均粒径を有する粒子に微粉末化する。これらの粒子を加圧 1 , 1 , 1 , 2 - テトラフルオロエタンと共にキャニスターに装填する。

【 0 2 1 3 】

(処方実施例 K)

本実施例は、定量吸入器での使用のための本発明の化合物を含む処方物の調製を示す。

【 0 2 1 4 】

1 0 μ m 未満の平均粒径を有する微粉末化粒子としての活性化化合物 1 0 g を、脱塩処理した水 2 0 0 m L に溶解したレシチン 0 . 2 g から形成される溶液に分散することにより、活性化化合物の薬剤塩 5 % およびレシチン 0 . 1 % を含有する懸濁液を調製する。この懸濁液を噴霧乾燥し、得られた物質を 1 . 5 μ m 未満の平均粒径を有する粒子に微粉末化する。これらの粒子を加圧 1 , 1 , 1 , 2 , 3 , 3 , 3 - ヘプタフルオロ - n - プロパンと共にキャニスターに装填する。

【 0 2 1 5 】

以下の実施例は、本発明を示すために提案されたものであり、決して本発明の範囲を制限するように解釈されるものではない。

【 0 2 1 6 】

(略語)

% E f f % 効力

A T C C A m e r i c a n T y p e C u l t u r e C o l l e c t i o n 40

B S A ウシ血清アルブミン

c A M P アデノシン 3 ' : 5 ' - サイクリックーリン酸

D M E M ダルベッコ改変イーグル培地

D M S O ジメチルスルホキシド

E D T A エチレンジアミン四酢酸

E m a x 最大効力

F B S 胎児ウシ血清

G l y グリシン

H E K - 2 9 3 ヒト胚性腎臓 - 2 9 3

P B S リン酸緩衝化生理食塩水 50

r p m 1 分間あたりの回転
 T r i s トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン
 （生物学的アッセイ）

本発明の化合物およびそれらの薬学的に受容可能な塩は生物学的活性を示し、そして医学的処置のために有用である。この化合物の α_2 アドレナリン作用性レセプターへの結合能力、およびその選択性、アゴニスト能力、および固有の活性は、以下の試験 A ~ C を用いて証明され得るか、または当該分野において公知の他の試験を用いて証明され得る。

【0217】

（ヒト α_1 アドレナリン作用性レセプターまたはヒト α_2 アドレナリン作用性レセプターを発現する細胞からの膜調製）

クローン化したヒト α_1 アドレナリン作用性レセプターまたはヒト α_2 アドレナリン作用性レセプターを安定して発現する HEK - 293 由来細胞株それぞれを、500 μ g / mL Geneticin の存在下、10% の透析した FBS を有する DMEM 中で、ほぼコンフルエンスまで増殖させた。この細胞単層をスクレーパーを用いて Versene 1:5,000（PBS 中 0.2 g / L EDTA）で取り上げた。細胞を 1,000 rpm の遠心分離によりペレットにし、そして細胞ペレットを -80 で凍結貯蔵するか、または膜を直ちに調製した。調製のために、細胞ペレットを溶解緩衝液中（4 の 10 mM Tris / HCl pH 7.4、50 mL あたり 1 錠の「Complete Protease Inhibitor Cocktail Tablets with 2 mM EDTA」（Roche カタログ番号 1697498、Roche Molecular Biochemicals、Indianapolis、IN）中に再懸濁し、そして氷上でタイトフィッティング Dounce ガラスホモジナイザー（20 ストローク）を用いてホモジナイズした。ホモジネートを 20,000 \times g で遠心分離し、ペレットを上記のような再懸濁および遠心分離により溶解緩衝液を用いて一回洗浄した。最終ペレットを、膜緩衝液（25 の 75 mM Tris / HCl pH 7.4、12.5 mM MgCl₂、1 mM EDTA）中に再懸濁した。膜懸濁液のタンパク質濃度を、Bradford の方法（Bradford MM.、Analytical Biochemistry、1976、72、248 - 54）により決定した。膜を -80 で、アリコートで冷凍貯蔵した。

【0218】

（試験 A）

（ヒト α_1 アドレナリン作用性レセプターまたはヒト α_2 アドレナリン作用性レセプターにおける放射性リガンド結合アッセイ）

結合アッセイを、アッセイ緩衝液（25 の 75 mM Tris / HCl pH 7.4、12.5 mM MgCl₂、1 mM EDTA、0.2% BSA）中に、ヒト α_2 アドレナリン作用性レセプターを含む膜について 5 μ g の膜タンパク質またはヒト α_1 アドレナリン作用性レセプターを含む膜について 2.5 μ g の膜タンパク質を用いて 100 μ L の総アッセイ容量で、96 ウェルマイクロプレート中で行った。放射性リガンドの K_d 値を決定するための飽和結合実験を [³H] ジヒドロアルプレノール（NET-720、100 Ci / mmol、PerkinElmer Life Sciences Inc.、Boston、MA）を 0.01 nM ~ 200 nM の範囲の 10 の異なる濃度で実施した。化合物の pK_i 値を決定するための置換アッセイを、1 nM の [³H] ジヒドロアルプレノールおよび 40 pM ~ 10 μ M の範囲の 10 の異なる濃度の化合物を用いて行った。化合物を、溶解緩衝液（50% DMSO を有する 25 mM Gly - HCl pH 3.0）中に 10 mM の濃度まで溶解し、ついで 50 mM の Gly - HCl pH 3.0 中に 1 mM まで希釈し、そして段階的にアッセイ緩衝液に希釈した。非特異的結合を 10 μ M の非標識アルプレノールの存在下で決定した。アッセイを室温で、90 分間、インキュベートし、結合反応を、0.3% ポリエチレンイミン中にあらかじめ浸した GF / B ガラス繊維濾過プレート（Packard BioScience Co.、Meriden、CT）を通す急速濾過により終結した。濾過プレートを、濾過緩衝液（4 の 75 m

M Tris / HCl pH 7.4、12.5 mM MgCl₂、1 mM EDTA) で 3 回洗浄し、非結合放射活性を除去した。プレートを乾燥し、50 mL の Microscint-20 液体シンチレーション溶液 (Packard BioScience Co.、Meriden、CT) を加え、そしてプレートを Packard Topcount 液体シンチレーションカウンター (Packard BioScience Co.、Meriden、CT) で計測した。結合データを、ワンサイト競合のための 3 パラメーターモデルを用いる GraphPad Prism Software パッケージ (GraphPad Software、Inc.、San Diego、CA) を用いて非線形回帰分析により解析した。曲線の最小値を、10 μM アルプレノロール存在下で決定されるような非特異的結合の値に固定した。化合物の K_i 値を、Cheng-Prusoff 式 (Cheng Y、and Prusoff WH.、Biochemical Pharmacology、1973、22、23、3099-108) を用いて、放射性リガンドの IC₅₀ の測定値および K_d 値から算出した。レセプターサブタイプ選択性を、 $K_i(1) / K_i(2)$ の比として算出した。本発明の化合物は、₁ アドレナリン作用性レセプターでの結合より ₂ アドレナリン作用性レセプターでの結合が高いことが証明された (すなわち、約 10 倍高い選択性をもつ $K_i(1) > K_i(2)$)。特に、実施例 1 の化合物は、₁ アドレナリン作用性レセプターより ₂ アドレナリン作用性レセプターで高い結合が証明された (すなわち、約 18 倍高い選択性をもつ $K_i(1) > K_i(2)$)。

【0219】

(試験 B)

(ヒト ₁ アドレナリン作用性レセプター、ヒト ₂ アドレナリン作用性レセプター、ヒト ₃ アドレナリン作用性レセプターをそれぞれ異種発現する細胞株を用いる全細胞の cAMP フラッシュプレートアッセイ)

クローン化したヒト ₁ アドレナリン作用性レセプター (クローン H34.1) を安定に発現する HEK-293 細胞株を、10% FBS および 500 μg/mL Geneticin を添加した DMEM からなる培地中で、約 70% ~ 90% のコンフルエンスまで増殖させた。クローン化したヒト ₂ アドレナリン作用性レセプター (クローン H24.14) を安定に発現する HEK-293 細胞株を、同様の培地中でフルコンフルエンスまで増殖させた。ヒト ₃ アドレナリン作用性レセプターを安定に発現する CHO-K1 細胞株を、10% FBS を添加し、5 継代ごとに 800 μg/mL Geneticin を加えられた Ham's F-12 培地中で約 70% ~ 90% のコンフルエンスまで増殖させた。アッセイ前日に、培養物を、抗生物質なしの同じ増殖培地に変えた。

【0220】

cAMP アッセイを、製造者の指示に従って、¹²⁵I-cAMP を有する Flash plate Adenylyl Cyclase Activation Assay System (NEN SMP004、PerkinElmer Life Sciences Inc.、Boston、MA) を用いて、放射性イムノアッセイフォーマットにおいて実施した。

【0221】

アッセイの日に、細胞を PBS で一回リンスし、Versene 1:5,000 (PBS 中の 0.2 g/L EDTA) で取り上げ、そして計数した。細胞を 1,000 rpm での遠心分離によりペレット化し、あらかじめ 37 °C に温めた刺激緩衝液中に再懸濁した。₁-アドレノセプターを発現する細胞に関して、10 nM ICI 118,551 を刺激緩衝液に加え、細胞を 37 °C で 10 分間、インキュベートした。細胞を、₁-アドレノセプター発現細胞、₂-アドレノセプター発現細胞および ₃-アドレノセプター発現細胞それぞれについて、最終濃度 30,000、40,000 および 70,000 細胞/ウェルで用いた。化合物を DMSO 中、10 mM の濃度で溶解し、50 mM Gly-HCl pH 3.0 中、1 mM まで希釈し、そしてアッセイ緩衝液中 (25 mM Tris / HCl pH 7.4、12.5 mM MgCl₂、1 mM EDTA、

0.2% BSA) に段階的に希釈した。化合物を、 $10 \mu\text{M} \sim 9.5 \text{ pM}$ の範囲の 11 の異なる濃度でのアッセイにおいて試験した。反応物を、37 で 10 分間インキュベートし、そして $100 \mu\text{L}$ の氷冷検出緩衝液の添加により停止した。プレートに密封し、4 で一晚インキュベートし、そして次の朝トップカウンティングシンチレーションカウンター (Packard BioScience Co.、Meriden、CT) で計測した。反応物 1 mL あたり生成された cAMP の量を、製造者のユーザーマニュアルに記載されるようにサンプルおよび cAMP の標準品について観察されたカウントをベースに計測した。データを、シグモイド用量反応曲線についての 3 パラメーターモデル (ヒルスロープ = 1) を用いる GraphPad Prism Software パッケージ (GraphPad Software、Inc.、San Diego、CA) を用いて非線形回帰分析により解析した。アゴニストの能力を、 pEC_{50} 値として表した。機能的 $2/1$ 選択性を $\text{pEC}_{50} (1) / \text{EC}_{50} (2)$ の比として定義し、相当する機能的 $2/3$ 選択性を $\text{pEC}_{50} (3) / \text{EC}_{50} (2)$ の比として定義した。

【0222】

本発明の化合物は、本アッセイにおいて、約 7 より大きい pEC_{50} 値から明らかなように、 2 アドレナリン作用性レセプターでの強力な活性が証明された。加えて、試験された化合物は、 1 および 3 レセプターでの機能的活性と比較して 2 レセプターでの機能的活性に選択性が証明された。特に、本アッセイにおいて試験された本発明の化合物は、約 40 より大きい $\text{pEC}_{50} (2) / \text{pEC}_{50} (1)$ 比および約 30 より大きい $\text{pEC}_{50} (2) / \text{pEC}_{50} (3)$ 比が証明された。

【0223】

(試験 C)

(ヒト 2 アドレナリン作用性レセプターを内因的に発現する肺上皮細胞株を用いる全細胞の cAMP フラッシュプレートアッセイ)

内因性レベルの 2 アドレナリン作用性レセプターを発現する細胞株におけるアゴニスト能力および効果 (固有の活性) の決定に関して、ヒト肺上皮細胞株 (BEAS-2B) を用いた (ATCC CRL-9609、American Type Culture Collection、Manassas、VA) (January B5、British Journal of Pharmacology、1998、123、4、701-11)。細胞を、完全な無血清培地中 (エピネフリンおよびレチノイン酸を含む LHC-9 MEDIUM、カタログ番号 181-500、Biosource International、Camarillo、CA) で、75~90% コンフルエンスまで増殖した。アッセイ前日に、培地を LHC-8 (エピネフリンもレチノイン酸も含まない、カタログ番号 141-500、Biosource International、Camarillo、CA) に換えた。

【0224】

cAMP アッセイを、製造者の指示に従って、 ^{125}I -cAMP を有する Flash plate Adenylyl Cyclase Activation Assay System (NEN SMP004、PerkinElmer Life Sciences Inc.、Boston、MA) を用いて、放射性イムノアッセイフォーマットにおいて実施した。

【0225】

アッセイの日、細胞を PBS でリンスし、PBS 中、5 mM EDTA を用いてスクレープすることにより取り上げ、そして計数した。細胞を、1,000 rpm で遠心分離によりペレット化し、37 に温めた刺激緩衝液中に最終濃度 600,000 細胞/mL で再懸濁した。細胞を、アッセイ中、30,000 細胞/ウェルの最終濃度で用いた。化合物を、溶解緩衝液中 (50% DMSO を有する 25 mM Gly-HCl pH 3.0)、10 mM の濃度まで溶解し、アッセイ緩衝液 (25 の Tris/HCl pH 7.4、12.5 mM MgCl_2 、1 mM EDTA、0.2% BSA) 中に段階的に希釈した。

10

20

30

40

50

【0226】

化合物を、 $10\ \mu\text{M}$ ~ $40\ \mu\text{M}$ の範囲の10の異なる濃度でのアッセイにおいて試験した。最大反応を、 $10\ \mu\text{M}$ イソプロテレノールの存在下で決定した。反応物を37で10分間、インキュベートし、そして $100\ \mu\text{L}$ の氷冷検出緩衝液の添加により停止した。プレートを密封し、4で一晩インキュベートし、そして次の朝トップカウントシンチレーションカウンター (Packard BioScience Co.、Meriden、CT) で計測した。反応物1 mLあたり生成されたcAMPの量を、製造者のユーザーマニュアルに記載されるようにサンプルおよびcAMPの標準品について観察されたカウントをベースに計測した。データを、変動可能なスローブを有するシグモイド用量反応曲線についての4パラメーターモデルを用いるGraphPad Prism Softwareパッケージ (GraphPad Software、Inc.、San Diego、CA) を用いて非線形回帰分析により解析した。化合物の効力 (%Eff) をEmax (フィットした曲線の最高点) 測定値と $10\ \mu\text{M}$ のイソプロテレノールについて得られる最大反応との比から算出し、そしてイソプロテレノールに対する%Effとして表した。本アッセイで試験した本発明の化合物は、約50より大きい%Effを証明した。

10

【実施例】

【0227】

一般：その他に明記しない限り、試薬、出発物質および溶媒は、業者、例えばSigma-Aldrich (St. Louis, MO)、J. T. Baker (Phillipsburg, NJ) およびHoneywell Burdick and Jackson (Muskegon, MI) から購入し、さらに精製することなく使用した；反応は、質素雰囲気下にて実行した；反応混合物は、薄層クロマトグラフィー (シリカTLC)、分析用高速液体クロマトグラフィー (分析用HPLC) または質量分析によりモニターした；反応混合物は、下記に記載される一般的なプロトコルを用いてシリカゲルフラッシュユカラムクロマトグラフィーにより、または分取HPLCにより一般に精製した；NMRサンプルを重水素化溶媒 (CD_3OD 、 CDCl_3 または $\text{DMSO}-d_6$) に溶解し、スペクトルを、標準的パラメーターの下、Varian Gemini 2000 機器 (300 MHz) を用いて獲得した；そして質量スペクトルの同定を、Perkin Elmer 機器 (PE SCIEX API 150 EX) を用いる、エレクトロスプレーイオン化方法 (ESMS) により実行した。

20

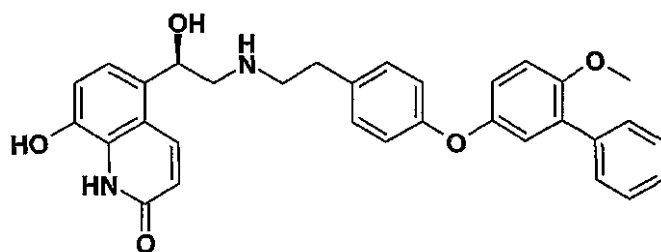
30

【0228】

(実施例1：8-ヒドロキシ-5-((R)-1-ヒドロキシ-2-{2-[4-(6-メトキシビフェニル-3-イルオキシ)フェニル]エチルアミノ}エチル)-1H-キノリン-2-オン) の合成

【0229】

【化38】



40

工程(a) . 6-メトキシビフェニル-3-オールの調製

酢酸 (6 mL) 中の6-メトキシビフェニル-3-イルアミン (3.4 g) の溶液を、濃硫酸 (1.4 mL) と氷 (30 g) の混合物に加えた。このスラリーを0に冷却し、水 (9 mL) 中の亜硝酸ナトリウム (1.24 g) の溶液をゆっくり加え、5以下に維持した。混合物を、0.5時間、0で攪拌し、それからシリンジを介して還流している表面の下に、2 M 硫酸 (150 mL) を加えた。この反応混合物を1時間還流し、室温ま

50

で冷却した。この溶液をジクロロメタン (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機物を、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、濃縮した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン) により精製し、黒いオイルとして表題中間体 (2.1 g) を得た。C₁₃H₁₂O₂ の m/z : [M⁺] 計算値 200.1 ; 実測値 200.1。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : 8.92 (s, 1H)、7.32 - 7.16 (m, 5H)、6.78 (d, 1H, J = 8.5 Hz)、6.57 (m, 2H)、3.51 (s, 1H)。

【0230】

工程 (b) . 2 - [2 - (4 - ヨードフェニル) エチル] - 1H - イソインドール - 1, 3 (2H) - ジオンの調製

酢酸 (100 mL) 中の 2 - (4 - ヨードフェニル) エチルアミン (7.08 g) および無水フタル酸 (4.24 g) の溶液を、4 時間還流した。溶媒を蒸発させ、残留物をエタノール (100 mL) で粉砕した。固体を分離し、白色固体として表題中間体 (7.0 g) を得た。

【0231】

工程 (c) . 2 - { 2 - [4 - (6 - メトキシビフェニル - 3 - イルオキシ) フェニル] エチル } イソインドール - 1, 3 - ジオンの調製

N - メチルピロリジノン (2 mL) 中の工程 (a) の生成物 (400 mg) および炭酸セシウム (652 mg) のスラリーを、窒素ガス中に 10 分間、通気することにより脱気した。このスラリーに塩化銅 (I) (50 mg)、2, 2, 6, 6 - テトラメチルヘプタン - 3, 5 - ジオン (45 mg) および工程 (b) の生成物 (377 mg) を加えた。この反応混合物を 120 °C まで温め、室温に冷却される前に 4 時間撹拌した。この溶液を、メチル - tert - ブチルエステル (20 mL) で希釈し、1 M 塩酸 (20 mL)、それから 1 M 水酸化ナトリウム (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム乾燥し、そして減圧下濃縮した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、250 : 1 : 0.5 ジクロロメタン : メタノール : 酢酸) で精製し、透明なオイルとして表題中間体 (170 mg) を得た。

【0232】

工程 (d) . 2 - [4 - (6 - メトキシビフェニル - 3 - イルオキシ) フェニル] エチルアミンの調製

ジクロロメタン (10 mL) 中の工程 (c) の生成物 (170 mg) およびヒドラジン (2 mL) の溶液を、3 時間、室温で撹拌し、それから水 (20 mL) およびジクロロメタン (50 mL) で希釈した。有機物を分離し、水 (2 × 20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして蒸発させて表題中間体 (110 mg) を得た。C₂₁H₂₁NO₂ の m/z : [M + H⁺] 計算値 320.2 ; 実測値 320.3。

【0233】

工程 (e) . 8 - ベンジルオキシ - 5 - ((R) - 1 - (tert - ブチルジメチルシラニルオキシ) - 2 - { 2 - [4 - (6 - メトキシビフェニル - 3 - イルオキシ) フェニル] エチルアミノ } エチル) - 1H - キノリン - 2 - オンの調製

DMSO 中の工程 (d) の生成物 (919 mg)、8 - (ベンジルオキシ) - 5 - [(R) - 2 - プロモ - 1 - (tert - ブチルジメチルシラニルオキシ) エチル] - 1H - キノリン - 2 - オン (909 mg)、炭酸カリウム (771 mg) およびヨウ化ナトリウム (418 mg) のスラリーを、5 時間、90 °C に加熱した。この混合物を冷却し、それから水 (10 mL) で希釈した。この溶液を、ジクロロメタン (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機物を、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を、減圧下除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (40 : 2 : 1 ジクロロメタン : メタノール : 酢酸) で精製し、透明なオイルとして表題中間体 (1.0 g) を得た。C₄₅H₅₀N₂O₅Si の m/z : [M + H⁺] 計算値 727.4 ; 実測値 727.8。

【0234】

工程 (f) . 8 - ベンジルオキシ - 5 - ((R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - { 2 - [4 -

(6 - メトキシビフェニル - 3 - イルオキシ) フェニル] エチルアミノ } エチル) - 1 H - キノリン - 2 - オンの調製

テトラヒドロフラン (5 m L) 中の工程 (e) (5 0 0 m g) の生成物およびトリエチルアミン三フッ化水素酸 (0 . 3 4 m L) を、1 6 時間、室温で撹拌した。この溶液を酢酸イソプロピル (2 0 m L) および水酸化ナトリウム (1 M、2 0 m L) で希釈した。この有機物を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして蒸発させ透明なオイルとして表題中間体 (2 0 0 m g) を得た。C₃₉H₃₆N₂O₅ の m / z : [M + H⁺] 計算値 6 1 3 . 3 ; 実測値 6 1 3 . 5。

【 0 2 3 5 】

工程 (g) . 8 - ヒドロキシ - 5 - ((R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - { 2 - [4 - (6 - メトキシビフェニル - 3 - イルオキシ) フェニル] エチルアミノ } エチル) - 1 H - キノリン - 2 - オンの合成

1 : 1 のジクロロメタン : メタノール (1 0 m L) の溶液中の工程 (g) の生成物 (2 0 0 m g) および水酸化パラジウム (2 0 % w / w 炭素担持、5 0 m g) のスラリーを 3 時間、水素雰囲気下撹拌した。触媒を取り除き、濾過物を蒸発させ、そして残留物を逆相 H P L C により精製し、トリフルオロ酢酸の塩として白色固体の形態で、表題中間体化合物 (1 1 0 m g) を得た。C₃₂H₃₀N₂O₅ の m / z : [M + H⁺] 計算値 5 2 3 . 2 ; 実測値 5 2 3 . 6。¹H NMR (3 0 0 M H z、DMSO - d₆) : 1 0 . 3 8 (d, 1 H, J = 1 9 . 3 H z)、8 . 5 7 (b r s, 1 H)、8 . 0 0 (d, 1 H, J = 9 . 9 H z)、7 . 3 5 - 7 . 1 6 (m, 6 H)、7 . 1 1 (d, 2 H, J = 8 . 8 H z)、7 . 0 4 - 6 . 9 9 (m, 2 H)、6 . 8 9 - 6 . 8 1 (m, 4 H)、6 . 4 6 (d, 1 H, J = 8 . 3 H z)、6 . 0 6 (b r s, 1 H)、5 . 1 8 (d, 1 H, J = 9 . 1 H z)、3 . 6 3 (s, 3 H)、3 . 0 7 - 2 . 7 8 (m, 7 H)。

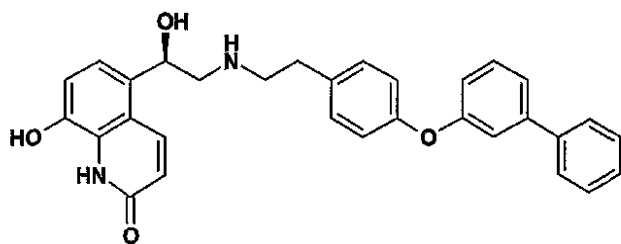
【 0 2 3 6 】

(実施例 2)

5 - ((R) - 2 - { 2 - [4 - (ビフェニル - 3 - イルオキシ) フェニル] エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル) - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン

【 0 2 3 7 】

【 化 3 9 】



工程 (a) . 2 - { 2 - [4 - (3 - クロロフェノキシ) フェニル] エチル } イソインドール - 1 , 3 - ジオンの調製

N - メチルピロリジノン (1 5 m L) 中の 3 - クロロフェノール (2 . 4 m L) および炭酸セシウム (6 . 1 g) のスラリーを窒素ガス中に 1 0 分間、通気することにより脱気した。塩化銅 (I) (4 6 2 m g)、2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルヘプタン - 3 , 5 - ジオン (4 2 5 m g) および実施例 1 の工程 (b) の生成物、2 - [2 - (4 - ヨードフェニル) エチル] - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオン (3 . 5 g) をスラリーに加え、これを 1 2 0 °C まで温め、そして室温まで冷却される前に 3 時間撹拌した。この溶液をジクロロメタン (1 0 0 m L) で希釈し、1 M 塩酸 (2 × 5 0 m L) それからブライン (2 × 5 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下濃縮した。残留物を逆相 H P L C で精製し、透明なオイルとして表題中間体 (9 0 0 m g) を得た。C₂₂H₁₆ClNO₃ の m / z : [M + H⁺] 計算値 3 7 8 . 0 9 ; 実測値 3 7 8 . 3。

【 0 2 3 8 】

工程 (b) . 2 - [4 - (3 - クロロフェノキシ) フェニル] エチルアミンの調製

ジクロロメタン (10 mL) 中の工程 (a) の生成物 (900 mg) およびヒドラジン (4 mL) の溶液を、4 時間、室温で撹拌した。混合物を水 (20 mL) およびジクロロメタン (80 mL) で希釈した。有機層を分離し、水 (2 × 20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして蒸発させてオイル / 固体残留物を残した。この残留物をメタノール (20 mL) 中に取り出し、そして濾過し、固体物質を取り除いた。この濾過物を蒸発させ、透明なオイルとして表題中間体 (470 mg) を得た。

【 0 2 3 9 】

工程 (c) . 8 - ベンジルオキシ - 5 - ((R) - 1 - (t e r t - ブチルジメチルシラニルオキシ) - 2 - { 2 - [4 - (3 - クロロフェノキシ) フェニル] エチルアミノ } エチル) - 1 H - キノリン - 2 - オンの調製

DMSO (7 mL) の工程 (b) の生成物 (1.39 g)、8 - (ベンジルオキシ) - 5 - [(R) - 2 - プロモ - 1 - (t e r t - ブチルジメチルシラニルオキシ) エチル] - 1 H - キノリン - 2 - オン (2.49 g)、ヨウ化ナトリウム (1.14 g) および炭酸カリウム (2.11 g) のスラリーを 5 時間、90 に加熱した。この溶液を冷却し、ジクロロメタン (60 mL) で希釈し、そして水 (4 × 30 mL) それからブライン (40 mL) で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、そして残留物を逆相 HPLC により精製し、透明なオイルとして表題中間体 (1.85 g) を得た。C₃₈H₄₃ClN₂O₄Si の m/z : [M + H⁺] 計算値 655.3 ; 実測値 655.5。

【 0 2 4 0 】

工程 (d) . 8 - ベンジルオキシ - 5 - [(R) - 2 - { 2 - [4 - (ビフェニル - 3 - イルオキシ) フェニル] エチルアミノ } - 1 - (t e r t - ブチルジメチルシラニルオキシ) エチル] - 1 H - キノリン - 2 - オンの調製

トルエン (2 mL) 中の工程 (c) の生成物 (200 mg)、フェニルボロン酸 (84 mg)、ナトリウム t e r t - ブトキシド (154 mg) および [(t e r t - ブチル)₂P (OH)]₂PdCl₂ (22 mg) のスラリーを、16 時間還流した。この混合物を冷却し、ジクロロメタン (10 mL) で希釈し、そして水 (2 × 10 mL) それからブライン (10 mL) で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、表題中間体 (275 mg) を得、これを精製なしに直接次の工程に用いた。C₄₄H₄₈N₂O₄Si の m/z : [M + H⁺] 計算値 697.4 ; 実測値 697.5。

【 0 2 4 1 】

工程 (e) . 8 - ベンジルオキシ - 5 - [(R) - 2 - { 2 - [4 - (ビフェニル - 3 - イルオキシ) フェニル] エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 H - キノリン - 2 - オンの調製

テトラヒドロフラン (10 mL) 中の工程 (d) の生成物 (275 mg) およびトリエチルアミン三フッ化水素酸 (1.0 mL) を、16 時間室温で撹拌した。この溶液を水酸化ナトリウム (0.5 M、10 mL) で希釈し、ジクロロメタン (2 × 10 mL) で抽出し、そして合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして蒸発させ表題中間体 (105 mg) を得、これをさらに精製なしで直接次の工程で用いた。

【 0 2 4 2 】

工程 (f) . 8 - ヒドロキシ - 5 - [(R) - 2 - { 2 - [4 - (ビフェニル - 3 - イルオキシ) フェニル] エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 H - キノリン - 2 - オンの合成

1 : 1 の酢酸 : テトラヒドロフラン (10 mL) の溶液中の工程 (e) の生成物 (105 mg) および水酸化パラジウム (100 mg) のスラリーを、24 時間水素雰囲気下で撹拌した。触媒を取り除き、濾過物を蒸発させ、そして残留物を逆相 HPLC により精製し、トリフルオロ酢酸の塩として白色固体の形態で、表題化合物 (16 mg) を得た。C₃₁H₂₈N₂O₄ の m/z : [M + H⁺] 計算値 493.2 ; 実測値 493.5。 ¹H

10

20

30

40

50

NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 10.40 (d, 1H, $J = 20$ Hz)、8.60 (br s, 1H)、8.01 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz)、7.49 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz)、7.14 - 7.34 (m, 7H)、7.03 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz)、6.93 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz)、6.86 - 6.82 (m, 2H)、6.46 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz)、6.07 (s, 1H)、5.18 (m, 1H)、3.19 - 2.82 (m, 6H)。

【0243】

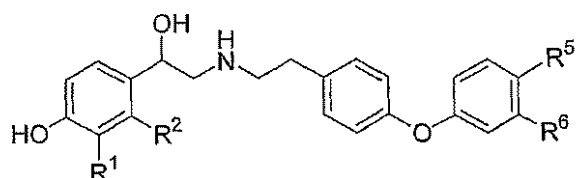
本明細書中の実施例および一般合成手順の節に記載される同様の手順を用いて、そして適切な試薬で開始し、表 A に列挙される以下の化合物が調製され得る：

【0244】

10

【表 1 - 1】

表 A



| 実施例 | R^1 | R^2 | R^5 | R^6 |
|-----|----------------|----------------|--|--|
| 3 | -NHC(=O)CH=CH- | -NHC(=O)CH=CH- | -O-CH ₂ C(CH ₃) ₂ NH ₂ | -H |
| 4 | -NHC(=O)CH=CH- | -NHC(=O)CH=CH- | -O-CH ₃ | -(CH ₂) ₃ NH ₂ |
| 5 | -NHC(=O)CH=CH- | -NHC(=O)CH=CH- | -O-(CH ₂) ₂ NH ₂ | -CF ₃ |
| 6 | -NHC(=O)CH=CH- | -NHC(=O)CH=CH- | -O-(CH ₂) ₃ NH ₂ | -H |
| 7 | -NHC(=O)CH=CH- | -NHC(=O)CH=CH- | -O-(CH ₂) ₂ O-(CH ₂) ₂ NH ₂ | -H |
| 8 | -NHC(=O)CH=CH- | -NHC(=O)CH=CH- | -O-(CH ₂) ₂ -モルホリン-4-イル | -H |

20

30

【0245】

【表 1 - 2】

| 実施例 | R ¹ | R ² | R ⁵ | R ⁶ |
|-----|---------------------|----------------|--|---|
| 9 | -NHC(=O)CH=CH- | | -O-(CH ₂) ₂ -ピペラジン-4-イル | -H |
| 10 | -NHC(=O)CH=CH- | | -O-CH ₃ | -(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ |
| 11 | -NHC(=O)CH=CH- | | -H | 4-クロロフェニル |
| 12 | -NHC(=O)CH=CH- | | -H | 4-メトキシフェニル |
| 13 | -NHC(=O)CH=CH- | | -H | 3-シアノフェニル |
| 14 | -NHC(=O)CH=CH- | | モルホリン-4-イル | -H |
| 15 | -NHC(=O)CH=CH- | | -O-CH ₃ | 2-アミノ-3-エチル -フェニル |
| 16 | -NHC(=O)CH=CH- | | -O-CH ₃ | 1-モルホリン-4- イル-メチレン |
| 17 | -NHCHO | H | -H | フェニル |
| 18 | -NHCHO | H | -O-(CH ₂) ₂ NH ₂ | -H |
| 19 | -NHCHO | H | -O-CH ₃ | -(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ |
| 20 | -CH ₂ OH | H | -H | フェニル |
| 21 | -CH ₂ OH | H | -O-CH ₃ | 2-アミノ-3-エチル -フェニル |
| 22 | -CH ₂ OH | H | モルホリン-4-イル | -H |
| 23 | -NHC(=O)CH=CH- | | -O-CH ₃ | 3-クロロフェニル |
| 24 | -NHC(=O)CH=CH- | | -O-CH ₃ | 3-シアノフェニル |
| 25 | -NHC(=O)CH=CH- | | -O-CH ₃ | 3-アミノメチル- フェニル |
| 26 | -NHC(=O)CH=CH- | | -O-CH ₃ | 4-アミノメチル- フェニル |
| 27 | -NHCHO | H | -O-CH ₃ | 3-クロロフェニル |
| 28 | -NHCHO | H | -O-CH ₃ | 3-シアノフェニル |
| 29 | -NHCHO | H | -O-CH ₃ | 3-アミノメチル- フェニル |
| 30 | -NHCHO | H | -O-CH ₃ | 4-アミノメチル- フェニル |
| 31 | -CH ₂ OH | H | -O-CH ₃ | 3-クロロフェニル |
| 32 | -CH ₂ OH | H | -O-CH ₃ | 3-シアノフェニル |
| 33 | -CH ₂ OH | H | -O-CH ₃ | 3-アミノメチル- フェニル |
| 34 | -CH ₂ OH | H | -O-CH ₃ | 4-アミノメチル- フェニル |

本発明はその特定の実施形態を参照して記載されるが、本発明の真の精神および範囲から逸脱することなく、種々の変更がなされ得、等価物が置換され得ることは、当業者に理解できるはずである。さらに、特定の状況、物質、組成物、製法、製法工程または工程を本発明の客観的精神および範囲に適合させるために、多くの改良がなされ得る。このような改良のすべては、添付の請求の範囲内であると解釈される。さらに、上記に引用した全

ての出版物、特許および特許文献は、個々に本明細書中で参考として援用されるように、本明細書中で参考として詳細に援用される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2005/025690

| | | |
|---|---|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER | | |
| IPC 7 C07D215/26 C07C233/25 A61K31/4704 A61K31/167 A61P11/00 | | |
| 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) | | |
| IPC 7 C07D C07C 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 | US 6 670 376 B1 (MORAN EDMUND J ET AL) 30 December 2003 (2003-12-30) column 1, line 36 - column 4, line 15 | 1-29 |
| Y | ALIKHANI V ET AL: "Long-chain formoterol analogues: an investigation into the effect of increasing amino-substituent chain length on the .beta.2-adrenoceptor activity" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 14, no. 18, 2004, pages 4705-4710, XP002323505 ISSN: 0960-894X compound 12A | 1-29 |
| -/- | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 |
| 20 October 2005 | | 27/10/2005 |
| 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 Usuel11, A |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/025690

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | WO 2004/016601 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; CUENOUD, BERNARD; FAIRHURST, ROBIN,) 26 February 2004 (2004-02-26) page 17, line 8 - page 17, line 21; claim 1 ----- | 1-29 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/025690

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 27-29 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2005/025690

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 6670376 | B1 | 30-12-2003 | US 2003229058 A1 | 11-12-2003 |
| | | | US 2004063755 A1 | 01-04-2004 |
| WO 2004016601 | A | 26-02-2004 | AU 2003255400 A1 | 03-03-2004 |
| | | | BR 0313723 A | 02-08-2005 |
| | | | CA 2493765 A1 | 26-02-2004 |
| | | | EP 1529038 A1 | 11-05-2005 |

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 K 31/167 (2006.01) | A 6 1 K 31/167 | |
| A 6 1 K 31/138 (2006.01) | A 6 1 K 31/138 | |
| A 6 1 K 31/5375 (2006.01) | A 6 1 K 31/5375 | |
| A 6 1 K 31/277 (2006.01) | A 6 1 K 31/277 | |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 |
| A 6 1 P 11/00 (2006.01) | A 6 1 P 11/00 | |
| A 6 1 P 11/06 (2006.01) | A 6 1 P 11/06 | |
| A 6 1 P 15/06 (2006.01) | A 6 1 P 15/06 | |
| A 6 1 P 25/00 (2006.01) | A 6 1 P 25/00 | |
| A 6 1 P 9/00 (2006.01) | A 6 1 P 9/00 | |

(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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, 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

(72)発明者 モーラン, エドマンド ジェイ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 2 7, サンフランシスコ, シャベス 1 3 1

Fターム(参考) 4C031 FA04

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC28 BC50 BC73 MA01 MA04 MA55
 NA14 ZA02 ZA36 ZA59 ZA81 ZC42
 4C206 AA01 AA03 AA04 FA14 GA01 GA31 HA14 MA01 MA04 MA76
 NA14 ZA02 ZA36 ZA59 ZA81 ZC42