

(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2007-529486

(P2007-529486A)

(43) 公表日 平成19年10月25日(2007. 10. 25)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 1	4 C O 5 0
A61K 31/4545 (2006.01)	C O 7 D 487/04 C S P	4 C O 8 6
A61K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A61P 29/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A61P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 123 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-503404 (P2007-503404)	(71) 出願人	397009934
(86) (22) 出願日	平成17年3月15日 (2005. 3. 15)		グラクソ グループ リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成18年11月9日 (2006. 11. 9)		GLAXO GROUP LIMITED
(86) 国際出願番号	PCT/GB2005/000987		イギリス ミドルセックス ユービー6
(87) 国際公開番号	W02005/090354		Oエヌエヌ グリーンフォード パークレ
(87) 国際公開日	平成17年9月29日 (2005. 9. 29)		ー アペニュー グラクソ ウェルカム
(31) 優先権主張番号	0405893.9		ハウス (番地なし)
(32) 優先日	平成16年3月16日 (2004. 3. 16)		Glaxo Wellcome Hous
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		e, Berkeley Avenue G
(31) 優先権主張番号	0505214.7		reenford, Middlesex
(32) 優先日	平成17年3月14日 (2005. 3. 14)		UB6 ONN, Great Brita
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		in
		(74) 代理人	100091096
			弁理士 平木 祐輔

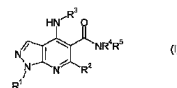
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン化合物、およびPDE 4阻害剤としてのその使用

(57) 【要約】

本発明は、式(I)の化合物またはその塩を提供する:

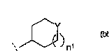
式(I)中、 R^1 は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ フルオロアルキル、または $-CH_2CH_2OH$ であり; R^2 は、水素原子(H)、メチル、または C_1 フルオロアルキルであり; R^3 は、下位式(aa)または(bb)を有し:式(aa)または(bb)中、Yは $NCONH_2$ であり、 n^1 は0または1であり; R^4 はHであり; R^5 は、下位式(x)、(y)、(y1)、または(z):式(x)、(y)、(y1)、または(z)の基である。本発明は、治療(therapy)においてIV型ホスホジエステラーゼ(PDE4)阻害剤としてのこれらの化合物または塩の使用にも関する。例えば、ヒトなどの哺乳類において慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、リウマチ様関節炎、アレルギー性鼻炎、乾癬、またはアトピー性皮膚炎など炎症性および/またはアレルギー性疾患の治療および/または予防におけるその使用に関する。



(I)



(aa)



(bb)



(x)



(y)



(y1)



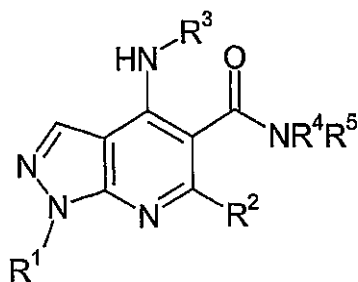
(z)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の化合物またはその塩：

【化 1】



(I)

10

[式中、

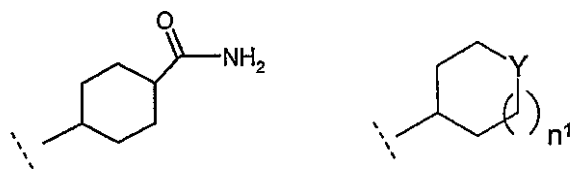
R^1 は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ フルオロアルキル、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ であり；

R^2 は、水素原子(H)、メチル、または C_1 フルオロアルキルであり；

R^3 は、下位式(aa)の4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル(すなわち、4-(アミノカルボニル)シクロヘキサン-1-イル)基、または下位式(bb)のN-アミノカルボニル-ピペリジニルもしくは-ピロリジニル基であり；

20

【化 2】



(aa)

(bb)

式中、Yは、 NCONH_2 であり、 n^1 は、0または1であり；

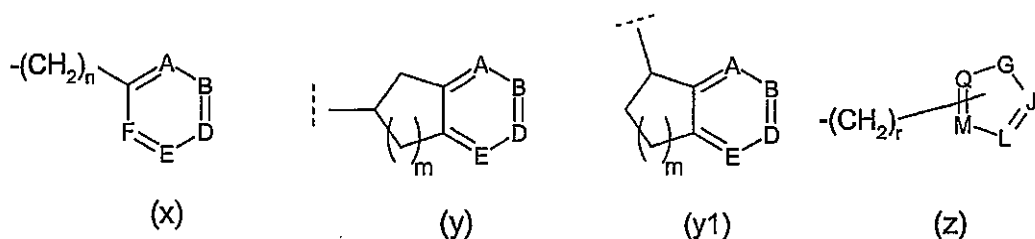
30

かつ式中、下位式(aa)のシクロヘキシル基、または下位式(bb)のピペリジニルもしくはピロリジニル基は、環炭素においてこれ以上置換されていない)；

R^4 は、水素原子(H)であり；

R^5 は、下位式(x)、(y)、(y1)、または(z)の基であり：

【化 3】



(x)

(y)

(y1)

(z)

40

式中、下位式(x)では、 $n=0, 1$ 、または 2 ；下位式(y)および(y1)では、 $m=1$ または 2 ；かつ下位式(z)では、 $r=0, 1$ 、または 2 であり；

式中、下位式(x)および(y)および(y1)では、A、B、D、E、およびFのうちの0、1、または2個は、窒素であり；かつA、B、D、E、およびFの残りが独立に、CHまたは CR^6 であり；

式中、 R^6 はそれぞれ、存在している他の R^6 とは独立に、ハロゲン原子； $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル； $C_1 \sim 4$ アルコキシ； $C_1 \sim 2$ フルオロアルコキシ； $C_3 \sim 6$ シクロアルキルオキシ； $-\text{C}(0)\text{R}^{16a}$ ； $-\text{C}(0)\text{OR}^{30}$ ； $-\text{S}(0)_2-\text{R}^{16a}$ ； $\text{R}^{16a}-\text{S}(0)_2-\text{NR}^{15a}$ ； $\text{R}^7\text{R}^8\text{N}-\text{S}(0)_2-$ ； $C_1 \sim 2$ アルキル $-\text{C}(0)-\text{R}^{15a}\text{N}-\text{S}(0)_2-$ ； $C_1 \sim 4$ アルキル $-\text{S}(0)-$ 、 $\text{Ph}-\text{S}(0)-$ 、 $\text{R}^7\text{R}^8\text{N}-\text{CO}-$ ； $-\text{NR}^{15}-\text{C}(0)\text{R}^{16a}$ ； R

50

${}^7R^8N$; OH ; $C_1 \sim 4$ アルコキシメチル; $C_1 \sim 4$ アルコキシエチル; $C_1 \sim 2$ アルキル- $S(O)_2-CH_2-$; $R^7R^8N-S(O)_2-CH_2-$; $C_1 \sim 2$ アルキル- $S(O)_2-NR^{15a}-CH_2-$; $-CH_2-OH$; $-CH_2CH_2-OH$; $-CH_2-NR^7R^8$; $-CH_2-CH_2-NR^7R^8$; $-CH_2-C(O)OR^{30}$; $-CH_2-C(O)-NR^7R^8$; $-CH_2-NR^{15a}-C(O)-C_1 \sim 3$ アルキル; $-(CH_2)_n^{14}-Het^1$ (式中、 n^{14} は、0 または 1 である); シアノ (CN); Ar^{5b} ; あるいは独立にフルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、または C_1 フルオロアルコキシのうちの 1 もしくは 2 個で場合によっては置換されているフェニル、ピリジニル、またはピリミジニルであり;

あるいは隣接する 2 個の R^6 が一緒になって、 $-O-(CMe_2)-O-$ または $-O-(CH_2)_n^{14a}-O-$ (式中、 n^{14a} は、1 または 2 である) であり;

式中、下位式 (y) および (y1) は独立に、6 員芳香族環に隣接する環炭素においてオキソ (= 10 0) で場合によっては置換されており;

式中、下位式 (z) では、G は、0 または S または NR^9 (式中、 R^9 は、水素原子 (H)、 $C_1 \sim 4$ アルキル、または $C_1 \sim 4$ フルオロアルキルである) であり; J、L、M、および Q の 0、1、2、または 3 個は、窒素であり; かつ J、L、M、および Q の残りは独立に、CH または CR^6 (式中、 R^6 は、存在している他の R^6 とは独立に、上記定義の通りである) であり;

かつ式中、

R^7 および R^8 は独立に、水素原子 (H); $C_1 \sim 4$ アルキル; $C_3 \sim 6$ シクロアルキル; または独立に、フルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、もしくは C_1 フルオロアルコキシである 1 または 2 個の置換基で場合によっては置換されているフェニルであり;

あるいは R^7 および R^8 は一緒になって、 $-(CH_2)_n^6-$ 、または $-C(O)-(CH_2)_n^7-$ 、または $-C(O)-(CH_2)_n^{10}-C(O)-$ 、または $-(CH_2)_n^8-X^7-(CH_2)_n^9-$ 、または $-C(O)-X^7-(CH_2)_n^{10}-$ (式中、 n^6 は、3、4、5、または 6 であり、 n^7 は、2、3、4、または 5 であり、 n^8 および n^9 および n^{10} は独立に、2 または 3 であり、かつ X^7 は、0 または NR^{14} である) であり;

R^{7a} は、水素原子 (H) または $C_1 \sim 4$ アルキルであり;

R^{8a} は、水素原子 (H) またはメチルであり;

R^{14} は、他の R^{14} とは独立に、水素原子 (H); $C_1 \sim 4$ アルキル; $C_1 \sim 2$ フルオロアルキル; シクロプロピル; $-C(O)-C_1 \sim 4$ アルキル; $-C(O)NR^{7a}R^{8a}$; または $-S(O)_2-C_1 \sim 4$ アルキルであり;

R^{15} は、他の R^{15} とは独立に、水素原子 (H); $C_1 \sim 4$ アルキル; $C_3 \sim 6$ シクロアルキル; あるいはハロゲン原子、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、もしくは C_1 フルオロアルコキシのうちの 1 または 2 個で場合によっては置換されているフェニルであり;

R^{15a} は、他の R^{15a} とは独立に、水素原子 (H) または $C_1 \sim 4$ アルキルであり;

R^{16a} は:

$C_1 \sim 6$ アルキル;

1 個のオキソ (= 0)、OH、または $C_1 \sim 2$ アルキル置換基で場合によっては置換されている $C_3 \sim 6$ シクロアルキル;

$C_3 \sim 6$ シクロアルキル- CH_2- ;

環炭素原子においてハロゲン原子、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、または C_1 フルオロアルコキシのうちの 1 個で場合によっては置換されているピリジニル;

Ar^{5c} ;

独立にハロゲン原子、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、もしくは C_1 フルオロアルコキシである 1 または 2 個の置換基で場合によっては置換されているフェニル;

その環において独立にハロゲン原子、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、もしくは C_1 フルオロアルコキシである 1 または 2 個の置換基で場合によっては置換されているベンジル; あるいは

環炭素において連結し、かつ O、S、および N から独立に選択される 1 または 2 個の環ヘテロ原子を含有する 4、5、6、または 7 員の飽和複素環 (式中、存在する環窒素は、 NR^{27} (式中、 R^{27} は、H、 $C_1 \sim 2$ アルキル、または $-C(O)Me$ である) として存在し; かつ式中、環は、炭素

20

30

40

50

において1個の $C_1 \sim 2$ アルキルまたはオキシ(=O)置換基で場合によっては置換されており(ただし、オキシ(=O)置換基は、環窒素に結合している環炭素原子に置換していることを条件とする))であり;

R^{30} は、他の R^{30} とは独立に、水素原子(H)、 $C_1 \sim 4$ アルキル、または $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり;

Ar^{5b} および Ar^{5c} は独立に、5員環に1個のO、S、または NR^{15a} を含有する5員芳香族複素環(式中、5員環は、さらに1または2個のN原子を場合によっては含有することができ、かつ複素環は、環炭素原子においてハロゲン原子、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2-OC_1 \sim 2$ アルキル、OH(そのケト互変異性体を含む)、または $-CH_2-NR^{28}R^{29}$ (式中、 R^{28} および R^{29} は独立に、Hまたはメチルである)の1個で場合によっては置換されている) 10

であり;かつ
 Het^1 は、環炭素において連結し、かつO、S、およびNから独立に選択される1または2個の環ヘテロ原子を含有する4、5、6、または7員の飽和複素環(式中、存在する環窒素は、 NR^{31} (式中、 R^{31} は、H、 $C_1 \sim 2$ アルキル、または $-C(O)Me$ である)として存在し;かつ式中、環は、炭素において1個の $C_1 \sim 2$ アルキルまたはオキシ(=O)置換基で場合によっては置換されている(ただし、オキシ(=O)置換基は、環窒素に結合している環炭素原子に置換していることを条件とする))である]。

【請求項2】

R^1 が、 $C_2 \sim 3$ アルキル、 C_2 フルオロアルキル、または $-CH_2CH_2OH$ である請求項1に記載の化合物または塩。 20

【請求項3】

R^1 がエチルである請求項2に記載の化合物または塩。

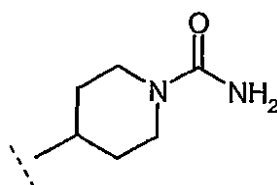
【請求項4】

R^2 が水素原子(H)である請求項1、2、または3に記載の化合物または塩。

【請求項5】

R^3 が、下位式(bb)の基であり、かつ

【化4】

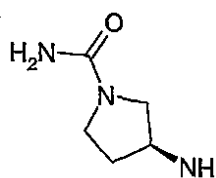


30

であり、あるいは

NHR^3 が、

【化5】



40

(式中、 $-NH-$ 接続点を下線で示し、例示した配置が主成分である配置の混合物を含む)であり、または

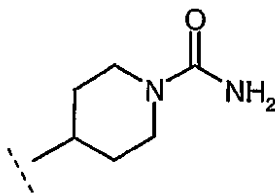
NHR^3 が、シス-[4-(アミノカルボニル)シクロヘキサン-1-イル]アミノ基(記載したシス配置が主成分である配置の混合物を含む)、または

NHR^3 が、ラセミ体の[4-(アミノカルボニル)シクロヘキサン-1-イル]アミノ基である請求項1、2、3、または4に記載の化合物または塩。

【請求項6】

R^3 が、下位式(bb)の基であり、かつ

【化 6】



であり、あるいは

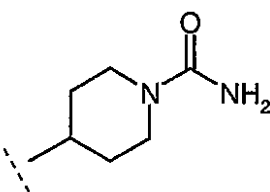
NHR³が、シス-[4-(アミノカルボニル)シクロヘキサン-1-イル]アミノ基(記載したシス配置が主成分である配置の混合物を含む)である請求項5に記載の化合物または塩。

10

【請求項7】

R³が、下位式(bb)の基であり、かつ：

【化 7】



20

である請求項6に記載の化合物または塩。

【請求項8】

R⁷およびR⁸が独立に、水素原子(H)またはC₁~₂アルキルであり、あるいはR⁷およびR⁸が一緒になって、-(CH₂)_n⁶-または-(CH₂)_n⁸-X⁷-(CH₂)_n⁹-(式中、X⁷は、NR¹⁴またはOであり、n⁶は、4または5であり、かつn⁸およびn⁹は共に2である)であり；

R¹⁴が、H、C₁~₂アルキル、または-C(O)Meであり；

R¹⁵が、他のR¹⁵とは独立に、水素原子(H)またはC₁~₂アルキルであり；

R^{15a}が、水素原子(H)またはC₁~₂アルキルであり；かつ

R^{16a}が、C₁~₄アルキルである請求項1~7のいずれかに記載の化合物または塩。

30

【請求項9】

R⁵が下位式(x)または(z)の基である請求項1~8のいずれかに記載の化合物または塩。

【請求項10】

R⁵が下位式(z)を有する場合において、

J、L、M、およびQのうちの0、1、または2個が窒素であり、

J、L、M、またはQのうちの0または1個がCR⁶であり、

R⁹が、水素原子(H)またはメチルであり、

rが1であり、

かつ、下位式(z)では、R⁶が独立に、OH(そのケト互変異性体を含む)、またはC₁~₂アルキルもしくはC₁フルオロアルキルである請求項1~9のいずれかに記載の化合物または塩

40

【請求項11】

R⁵が下位式(x)の基であり、かつ下位式(x)では、A、B、D、E、およびFのうちの0または1個が窒素であり；A、B、D、E、およびFのうちの0、1、または2個がCR⁶であり；かつA、B、D、E、およびFの残りがCHである請求項1~10のいずれかに記載の化合物または塩。

【請求項12】

R⁵が下位式(x)を有し、nが1であり、かつA、B、D、E、およびFがそれぞれ独立に、CHまたはCR⁶である請求項11に記載の化合物または塩。

【請求項13】

R⁵が下位式(x)の基であり、かつフェニル環において1または2個のR⁶置換基で場合によ

50

っては置換されているベンジルである請求項 1 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 1 4】

下位式(x)、(y)、(y1)、および(z)では、 R^6 はそれぞれ、存在している他の R^6 とは独立に、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、イソブチル、トリフルオロメチル、 $-CH_2OH$ 、メトキシ、エトキシ、 C_1 フルオロアルコキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキル $S(O)_2-$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル $S(O)_2-NH-$ 、 $Me_2N-S(O)_2-$ 、 $H_2N-S(O)_2-$ 、 $-CONH_2$ 、または $C_1 \sim 3$ アルキル $S(O)_2-CH_2-$ である請求項 1 ～ 1 3 のいずれかに記載の化合物または塩。

【請求項 1 5】

下位式(x)、(y)、(y1)、および(z)では、 R^6 はそれぞれ、存在している他の R^6 とは独立に、フッ素、塩素、または臭素原子、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、 $-CH_2OH$ 、メトキシ、ジフルオロメトキシ、メチルスルホニル、メチル- SO_2-NH- 、またはメチル- SO_2-CH_2- である請求項 1 ～ 1 4 のいずれかに記載の化合物または塩。

【請求項 1 6】

R^5 が下位式(x)を有し、かつベンジル、(モノアルキル-フェニル)メチル、[モノ(フルオロアルキル)-フェニル]メチル、(モノハロ-フェニル)メチル、(モノアルコキシ-フェニル)メチル、[モノ(フルオロアルコキシ)-フェニル]メチル、[モノ(N,N-ジメチルアミノ)-フェニル]メチル、[モノ(メチル- SO_2-NH-)-フェニル]メチル、[モノ(メチル- SO_2-)-フェニル]メチル、(ジアルキル-フェニル)メチル、(モノアルキル-モノハロ-フェニル)メチル、[モノ(フルオロアルキル)-モノハロ-フェニル]メチル、(ジハロ-フェニル)メチル、(ジハロ-モノアルキル-フェニル)メチル、[ジハロ-モノ(ヒドロキシメチル)-フェニル]メチル、または(ジアルコキシ-フェニル)メチルである請求項 1 ～ 1 5 のいずれかに記載の化合物または塩。

【請求項 1 7】

R^5 が、

(モノ $C_1 \sim 3$ アルキル-フェニル)メチル；

(モノ C_1 フルオロアルキル-フェニル)メチル；

(モノ $C_1 \sim 2$ アルコキシ-フェニル)メチル；

[モノ(C_1 フルオロアルコキシ)-フェニル]メチル；

(ジ $C_1 \sim 2$ アルキル-フェニル)メチル；

(モノ $C_1 \sim 2$ アルキル-モノハロ-フェニル)メチル；

(ジハロ-フェニル)メチル；

(ジハロ-モノ $C_1 \sim 2$ アルキル-フェニル)メチル；または

[ジハロ-モノ(ヒドロキシメチル)-フェニル]メチルである請求項 1 6 に記載の化合物または塩。

【請求項 1 8】

R^5 が下位式(x)を有し、かつフェニル環において1または2個の R^6 置換基で場合によっては置換されているベンジルであり； R^6 の1個が、 Ar^{5b} 、あるいは独立にフルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、または C_1 フルオロアルコキシのうちの1個で場合によっては置換されているフェニルまたはピリジニルであり、かつ Ar^{5b} が、5員環に1個のO、S、または NR^{15a} を含有する5員芳香族複素環であり、5員環が、場合によってはさらに1個のN原子を含むことができ、かつ複素環が、環炭素原子において $C_1 \sim 2$ アルキルまたは C_1 フルオロアルキルの一方で場合によっては置換されている請求項 1 3 に記載の化合物または塩。

【請求項 1 9】

下位式(x)では、Aが CR^6 (式中、Aの位置における R^6 は、 Ar^{5b} 、あるいは場合によっては置換されているフェニルまたはピリジニルであり、かつ

Aの位置における R^6 が、場合によっては置換されているフェニルまたはピリジニルである場合、独立に、3位または4位においてフルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロ

10

20

30

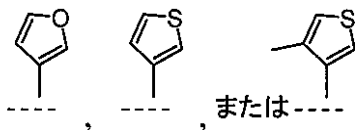
40

50

アルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、または C_1 フルオロアルコキシのうちの1個で場合によっては置換されているフェニルまたはピリジニルであり;かつ

Aの位置における R^6 が Ar^{5b} である場合、

【化8】



10

である)である請求項18に記載の化合物または塩。

【請求項20】

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドまたはその塩でない請求項1~19のいずれかに記載の化合物または塩。

【請求項21】

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(2,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-{[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(2,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[cis-4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-(フェニルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-{[2-(メチルスルホニル)フェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-[(3-ヒドロキシフェニル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(2,3-ジクロロフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(2,3-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-(2-ピフェニルメチル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-({4-[(ジフルオロメチル)オキシ]フェニル}メチル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(4-クロロ-2-メチルフェニル) 50

[illegible]

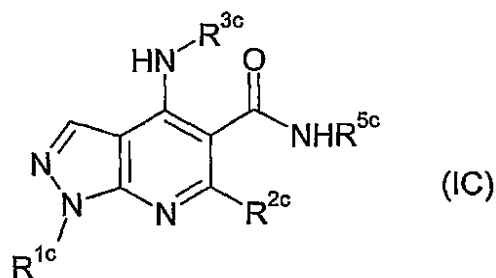
- シ)フェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-1-エチル-N-{[4-(メチルスルホニル)フェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(2,3-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-(2-ピフェニルメチル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(2,3-ジクロロフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-1-エチル-N-{[2-(メチルスルホニル)フェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-1-エチル-N-{[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-(4-ピフェニルメチル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-1-エチル-N-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-1-エチル-N-(フェニルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-({4-[(ジフルオロメチル)オキシ]フェニル}メチル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-(3-ピフェニルメチル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-1-エチル-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(4-クロロ-2-メチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(4'-クロロ-4-ピフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-{[2,3-ジクロロ-6-(ヒドロキシメチル)フェニル]メチル}-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-{[3,4-ビス(メチルオキシ)フェニル]メチル}-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[(3S)-1-(アミノカルボニル)-3-ピロリジニル]アミノ}-N-[(2,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、または
 4-{[(3S)-1-(アミノカルボニル)-3-ピロリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド；

または薬剤として許容できるその塩である請求項1に記載の化合物または塩。

【請求項22】

式(IC)の化合物またはその塩：

【化 9】



10

[式中、

R^{1c} は、エチルまたは C_2 フルオロアルキルであり；

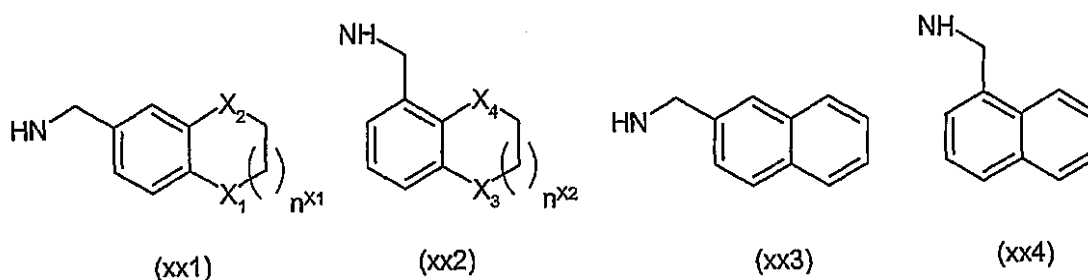
R^{2c} は、水素原子(H)またはメチルであり；

NHR^{3c} は、[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ基、シス-[4-(アミノカルボニル)シクロヘキサン-1-イル]アミノ基(記載したシス配置が主成分である配置の混合物を含む)、またはラセミ体の[4-(アミノカルボニル)シクロヘキサン-1-イル]アミノ基であり；

かつ NHR^{5c} は、下位式(xx1)、(xx2)、(xx3)、または(xx4)を有し；

【化 10】

20



式中、 n^{x1} および n^{x2} は独立に、0または1であり、かつ

X_1 および X_2 の片方または両方が CH_2 であること、ならびに X_3 および X_4 の片方または両方が CH_2 であることを条件として、 X_1 、 X_2 、 X_3 、および X_4 は独立に、 CH_2 または0である]。

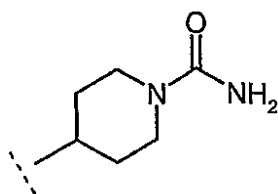
30

【請求項 23】

R^{1c} がエチルであり、 R^{2c} が水素原子(H)であり、

R^{3c} が、

【化 11】



40

(すなわち、 NHR^{3c} が[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ基である)であり；かつ

NHR^{5c} が下位式(xx1)または(xx2)を有する請求項 22 に記載の化合物または塩。

【請求項 24】

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イルメチル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-1-エチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフタレニルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、または

4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イルメチル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド；

50

または薬剤として許容できるその塩である請求項 2 2 に記載の化合物または塩。

【請求項 2 5】

請求項 1 ～ 2 1 のいずれかに記載の式 (I) の化合物または薬剤として許容できるその塩、ならびに 1 つまたは複数の薬剤として許容できる担体および/または賦形剤を含む薬剤組成物。

【請求項 2 6】

哺乳類において活性治療物質として使用するための、請求項 1 ～ 2 1 のいずれかに記載の式 (I) の化合物または薬剤として許容できるその塩。

【請求項 2 7】

哺乳類における炎症性および/またはアレルギー性疾患の治療および/または予防において、あるいは哺乳類における認知機能障害またはうつ病の治療および/または予防に使用するための、請求項 1 ～ 2 1 のいずれかに記載の式 (I) の化合物または薬剤として許容できるその塩。 10

【請求項 2 8】

哺乳類における炎症性および/またはアレルギー性疾患の治療および/または予防のための、あるいは哺乳類における認知機能障害またはうつ病の治療および/または予防のための医薬品の製造における、請求項 1 ～ 2 1 のいずれかに記載の式 (I) の化合物または薬剤として許容できるその塩の使用。

【請求項 2 9】

ヒトにおいて喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、アトピー性皮膚炎、じんま疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、春季カタル、好酸球性肉芽腫、乾癬、リウマチ様関節炎、敗血症性ショック、潰瘍性大腸炎、クローン病、心筋および脳の再灌流障害、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、神経疾患における認知機能障害、うつ病、または炎症性疼痛の治療および/または予防のための医薬品の製造における、請求項 1 ～ 2 1 のいずれかに記載の式 (I) の化合物または薬剤として許容できるその塩の使用。 20

【請求項 3 0】

医薬品が、ヒトにおける慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、喘息、リウマチ様関節炎、アレルギー性鼻炎、乾癬、またはアトピー性皮膚炎の治療および/または予防のためのものである請求項 2 9 に記載の使用。 30

【請求項 3 1】

それを必要とするヒトにおける炎症性および/またはアレルギー性疾患、認知機能障害、またはうつ病の治療および/または予防の方法であって、請求項 1 ～ 2 1 のいずれかに記載の式 (I) の化合物または薬剤として許容できるその塩の治療上有効量を、ヒトに投与することを含む方法。

【請求項 3 2】

それを必要とするヒトにおける慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、喘息、リウマチ様関節炎、アレルギー性鼻炎、乾癬、またはアトピー性皮膚炎の治療および/または予防の方法である請求項 3 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】 40

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、ピラゾロ [3,4-b] ピリジン化合物またはその塩、その調製のための方法、これらの方法に使用することができる中間体、および化合物または塩を含有する薬剤組成物に関する。本発明は、治療において例えば IV 型ホスホジエステラーゼ (PDE4) 阻害剤としての、かつ/あるいは慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、喘息、リウマチ様関節炎、アレルギー性鼻炎、乾癬、もしくはアトピー性皮膚炎などの炎症性および/またはアレルギー性疾患の治療および/または予防のための、ピラゾロ [3,4-b] ピリジン化合物またはその塩の使用にも関する。

【背景技術】 50

【0002】

米国特許第3,979,399号、米国特許第3,840,546号、および米国特許第3,966,746号(E.R. Squibb & Sons)は、ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドの4-アミノ誘導体であって、4-アミノ基 NR_3R_4 は、非環式アミノ基(式中、 R_3 および R_4 はそれぞれ、水素、低級アルキル(例えば、ブチル)、フェニルなどであり得る)とすることができ;あるいは、 NR_3R_4 は、ピロリジノ、ピペリジノ、およびピペラジノなどの3~6員複素環基とすることができる4-アミノ誘導体を開示している。化合物を、精神安定剤、鎮痛剤、および降圧剤として有用な中枢神経抑制薬として開示している。

【0003】

米国特許第3,925,388号、米国特許第3,856,799号、米国特許第3,833,594号、および米国特許第3,755,340号(E.R. Squibb & Sons)は、ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸およびエステルの4-アミノ誘導体を開示している。4-アミノ基 NR_3R_4 は、非環式アミノ基(式中、 R_3 および R_4 はそれぞれ、水素、低級アルキル(例えば、ブチル)、フェニルなどであり得る)とすることができ;あるいは、 NR_3R_4 は、ピロリジノ、ピペリジノ、ピラゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル、またはピペラジニルなど追加の窒素が存在する5~6員複素環基とすることができる。化合物は、抗炎症性および鎮痛性を有するので精神安定剤またはトランクライザーとして有用な中枢神経抑制薬であると記述されている。化合物は、アデノシン-3',5'-環状一リン酸の細胞内濃度を上昇させること、および喘息の症状を緩和するためのものであると記述されている。

10

【0004】

H. Hoehnら、J. Heterocycl. Chem., 1972, 9(2), 235-253は、4-ヒドロキシ、4-クロロ、4-アルコキシ、4-ヒドラジノ、および4-アミノ置換基を有する一連の1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸誘導体を開示している。4-(n-ブチルアミノ)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]-ピリジン-5-カルボン酸エチルがその中に開示されている;この化合物は、カルタゾラートである。

20

【0005】

4-(n-ブチルアミノ)-1-エチル-6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]-ピリジン-5-カルボン酸エチルである化合物トラカゾラートは、抗不安剤として知られている(例えば、J.B. Patelら、Eur. J. Pharmacol., 1982, 78, 323を参照のこと)。他の1-置換4-(NH_2 またはNH-アルキル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]-ピリジン-5-カルボン酸エステルおよびアミドが、潜在的抗不安剤としてT.M. Bareら、J. Med. Chem., 1989, 32, 2561-2573に開示されている。

30

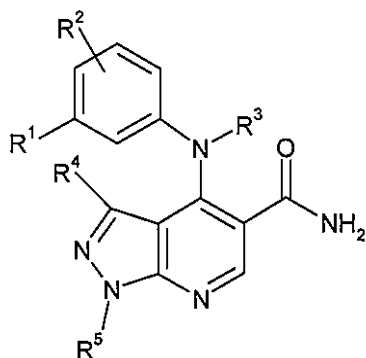
【0006】

カナダ特許第1003419号、スイス特許第553799号、およびT. Denzel、Archiv der Pharmazie, 1974, 307(3), 177-186は、1位が置換されていない4,5-二置換1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンを開示している。

【0007】

2002年1月23日公開の特開2002-20386号(小野薬品工業株式会社)は、次式のピラゾロピリジン化合物を開示している:

【化1】



特開2002-20386号
(小野)

式中、 R^1 は、1)基- OR^6 、2)基- SR^7 、3) $\text{C}_2\sim 8$ アルキニル基、4)ニトロ基、5)シアノ基、6)

40

50

ヒドロキシ基もしくはC1～8アルコキシ基で置換されているC1～8アルキル基、7)フェニル基、8)基-C(0)R⁸、9)基-SO₂NR⁹R¹⁰、10)基-NR¹¹SO₂R¹²、11)基-NR¹³C(0)R¹⁴、または12)基-CH=NR¹⁵を意味する。R⁶およびR⁷は、i)水素原子、ii)C1～8アルキル基、iii)C1～8アルコキシ基で置換されているC1～8アルキル基、iv)トリハロメチル基、v)C3～7シクロアルキル基、vi)フェニル基で置換されているC1～8アルキル基、またはvii)1～4個の窒素原子、1～3個の酸素原子、および/もしくは1～3個の硫黄原子を含有する3～15員の一、二、もしくは三環状複素環を意味する。R²は、1)水素原子、または2)C1～8アルコキシ基を意味する。R³は、1)水素原子、または2)C1～8アルキル基を意味する。R⁴は、1)水素原子、2)C1～8アルキル基、3)C3～7シクロアルキル基、4)C3～7シクロアルキル基で置換されているC1～8アルキル基、5)1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、または6)1～4個の窒素原子、1～3個の酸素原子、および/もしくは1～3個の硫黄原子を含有する3～15員の一、二、もしくは三環状複素環を意味する。R⁵は、1)水素原子、2)C1～8アルキル基、3)C3～7シクロアルキル基、4)C3～7シクロアルキル基で置換されているC1～8アルキル基、または5)1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基を意味する。基R³では、水素原子が好ましい。基R⁴では、メチル、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、またはシクロペンチルが好ましい。特開2002-20386号の化合物は、PDE4阻害活性を有し、かつ炎症性疾患および他の多くの疾患の予防ならびに/または治療に有用であると記述されている。

【0008】

特開2002-20386号のものと同様のまたは同一の5-C(0)NH₂置換基を有する1,3-ジメチル-4-(アリアルアミノ)-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンが、小野薬品工業株式会社の著者による経口で活性なPDE4阻害剤として:H.Ochiaiら、Bioorg.Med.Chem.Lett.,5th January 2004 issue,vol.14(1),pp.29-32(この雑誌のウェブ版:「印刷中の論文(articles in press)」から、2003年12月4日以前に入手可能)に開示された。経口で活性なPDE4阻害剤としてのこれらおよび同様の化合物に関する完全な論文は:H.Ochiaiら、Bioorg.Med.Chem.,2004,12(15),4089-4100(2004年6月20日オンラインで利用可能と記載されている)、およびH.Ochiaiら、Chem.Pharm.Bull.,2004,52(9),1098-1104(2004年6月15日オンラインで出版と記載されている)である。

【0009】

欧州特許出願公開第0076035A1号(ICI Americas)は、不安および緊張状態の軽減のためのトランクライザーまたは精神安定剤として有用な中枢神経抑制薬として、ピラゾロ[3,4-b]ピリジン誘導体を開示している。

【0010】

J.W.Dalyら、Med.Chem.Res.,1994,4,293-306、およびD.Shiら、Drug Development Research,1997,42,41-56は、4-シクロペンチルアミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチルを含めて、一連の4-(アミノ)置換1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸誘導体、ならびにA₁-およびA_{2A}-アデノシン受容体におけるその親和性およびアンタゴニスト活性を開示し、後者の論文は、GABA_A-受容体チャネルの様々な結合部位におけるその親和性を開示している。S.Schenoneら、Bioorg.Med.Chem.Lett.,2001,11,2529-2531、およびF.Bondavalliら、J.Med.Chem.,2002,vol.45(22号、2002年10月24日、ウェブ09/24/2002で出版したとされている)、pp.4875-4887は、一連の4-アミノ-1-(2-クロロ-2-フェニルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルをA₁-アデノシン受容体リガンドとして開示している。

【0011】

国際公開第02/060900A2号は、5-置換基として-C(0)-NR⁴-C(0)-NR⁵R⁶基を有し、かつ1、3、4、および/または6位において場合によっては置換されているイソオキサゾロ[5,4-b]ピリジンおよび1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(ピラゾロ[5,4-b]ピリジンと呼ばれる)を含めて、-C(0)-NR⁴-C(0)-NR⁵R⁶置換基を有する一連の二環系複素環化合物を、アレルギー性、炎症性、もしくは自己免疫性の障害または疾患の治療のためのMCP-1アンタゴニストとして開示しているようである。-C(0)-NR⁴-C(0)-NR⁵R⁶置換基の代わりに-C(0)NH₂置換基を

有する二環系複素環化合物は、国際公開第02/060900号で、 $-C(0)-NR^4-C(0)-NR^5R^6$ 置換化合物の合成における中間体として開示されているといわれている。同様のMCP-1アンタゴニストについて、国際公開第02/081463A1号も参照のこと。

【0012】

国際公開第00/15222号(Bristol-Myers Squibb)は、とりわけ、環系のとりわけ5位に $C(0)-X_1$ 基、および4位に基 E_1 を有するピラゾロ[3,4-b]ピリジンを開示している。とりわけ、 X_1 は、例えば $-OR_9$ 、 $-N(R_9)(R_{10})$ 、または $-N(R_5)(-A_2-R_2)$ とすることができ、 E_1 は、例えば $-NH-A_1$ -シクロアルキル、 $-NH-A_1$ -置換シクロアルキル、または $-NH-A_1$ -ヘテロシクロとすることができ；式中、 A_1 は、1~10個の炭素のアルキレンまたは置換アルキレン架橋であり、 A_2 は、例えば直接結合、または1~10個の炭素のアルキレンもしくは置換アルキレン架橋とすることができ。化合物は、cGMPホスホジエステラーゼ、特にV型PDEの阻害剤として、および勃起不全など様々なcGMP関連病態の治療において有用であると開示されている。国際公開第00/15222号には、ピラゾロ[3,4-b]ピリジン環系の4位の $-NH-$ に直接接続させたシクロアルキルまたはヘテロシクロ基を有し、かつ/またはPDE4阻害活性を有する化合物は開示されていないようである。

10

【0013】

G.Yuら、J.Med Chem.,2001,44,1025-1027は、4-[(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ]-ピラゾロピリジン-5-カルボキサミドを選択的PDE5阻害剤として開示している。

【0014】

2004年9月21日以前にオンライン出版されたと思われるH.de Mello,A.Echevarriaら、J. Med.Chem.,2004,47(22),5427-5432は、3-メチルまたは3-フェニル4-アニリノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン5-カルボン酸エステルを潜在的抗レーシュマニア薬として開示している。

20

【0015】

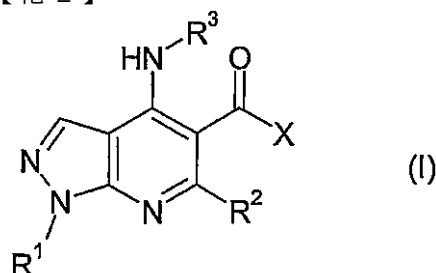
Glaxo Group Limited名義で2003年12月19日出願の、国際公開第2004/056823A1号として2004年7月8日公開の同時係属国際特許出願PCT/EP2003/014867は、4- NR^3R^{3a} 基(R^{3a} は、好ましくはHである)、およびピラゾロ[3,4-b]ピリジンの5位において基Het(式中、Hetは、通常は場合によっては置換されている5員ヘテロアリール基である)を有するピラゾロ[3,4-b]ピリジン化合物またはその塩を開示かつ特許請求している。PCT/EP2003/014867(国際公開第2004/056823A1号)は、これらの化合物の、PDE4阻害剤としての、かつとりわけCOPD、喘息、もしくはアレルギー性鼻炎の治療および/または予防のための使用も開示している。

30

【0016】

Glaxo Group Limited名義で2003年9月12日出願の、国際公開第2004/024728A2号として2004年3月25日公開の同時係属国際特許出願PCT/EP03/11814は、この式(I)による、4- NHR^3 基および5- $C(0)-X$ 基を有するピラゾロ[3,4-b]ピリジン化合物またはその塩を開示している：

【化2】



40

式中：

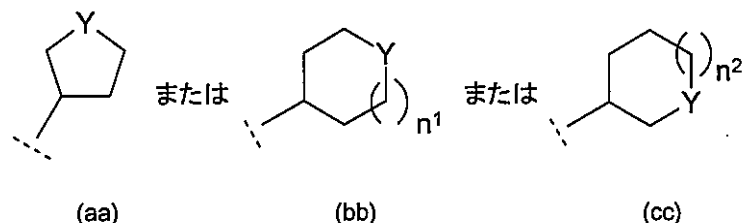
R^1 は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ フルオロアルキル、 $-CH_2CH_2OH$ 、または $-CH_2CH_2CO_2C_1 \sim 2$ アルキルであり；

R^2 は、水素原子(H)、メチル、または C_1 フルオロアルキルであり；

50

R_3 は、場合によっては置換されている $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、または場合によっては置換されているモノ-不飽和- $C_5 \sim 7$ シクロアルケニル、または場合によっては置換されている下位式(aa)、(bb)、もしくは(cc)の複素環基であり；

【化3】



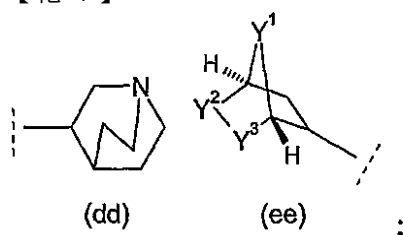
10

式中、 n^1 および n^2 は独立に、1または2であり；かつ式中、Yは、O、S、 SO_2 、または NR^{10} であり；

式中、 R^{10} は、水素原子(H)、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルキル、 $CH_2C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)-C_1 \sim 2$ アルキル、 $C(O)-C_1$ フルオロアルキル、または $-C(O)-CH_2O-C_1 \sim 2$ アルキルであり；

あるいは R_3 は、二環系基(dd)または(ee)であり；

【化4】



20

かつ式中、Xは、 NR^4R^5 または OR^{5a} である。

【0017】

PCT/EP03/11814(国際公開第2004/024728A2号)では、 R^4 は、水素原子(H)； $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 3$ フルオロアルキル；または1個の置換基 R^{11} で置換されている $C_2 \sim 6$ アルキルである。

【0018】

PCT/EP03/11814(国際公開第2004/024728A2号)では、 R^5 は、水素原子(H)； $C_1 \sim 8$ アルキル； $C_1 \sim 8$ フルオロアルキル； $C_1 \sim 2$ アルキル基で場合によっては置換されている $C_3 \sim 8$ シクロアルキル； $-(CH_2)_n^4$ -部分または $C_3 \sim 8$ シクロアルキル部分中、 $C_1 \sim 2$ アルキル基で場合によっては置換されている $-(CH_2)_n^4-C_3 \sim 8$ シクロアルキル(式中、 n^4 は、1、2、または3である)；1または2個の独立した置換基 R^{11} で置換されている $C_2 \sim 6$ アルキル； $-(CH_2)n^{11}-C(O)R^{16}$ ； $-(CH_2)n^{12}-C(O)NR^{12}R^{13}$ ； $-CHR^{19}-C(O)NR^{12}R^{13}$ ； $-(CH_2)n^{12}-C(O)OR^{16}$ ； $-(CH_2)n^{12}-C(O)OH$ ； $-CHR^{19}-C(O)OR^{16}$ ； $-CHR^{19}-C(O)OH$ ； $-(CH_2)n^{12}-SO_2-NR^{12}R^{13}$ ； $-(CH_2)n^{12}-SO_2R^{16}$ ；または $-(CH_2)n^{12}-CN$ ； $-(CH_2)n^{13}-Het$ ；または場合によっては置換されているフェニルとすることができる。

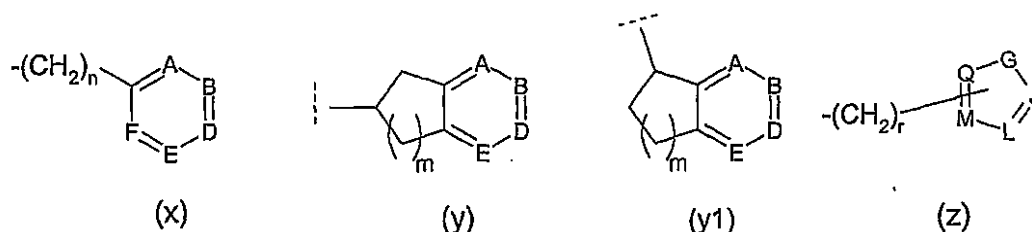
30

【0019】

あるいは、PCT/EP03/11814(国際公開第2004/024728A2号)では、 R^5 は、下位式(x)、(y)、(y1)、または(z)を有することができる；

40

【化5】



式中、下位式(x)では、 $n=0$ 、1、または2；下位式(y)および(y1)では、 $m=1$ または2；かつ式

50

中、下位式(z)では、 $r=0, 1$ 、または2;ならびに下位式(x)および(y)および(y1)では、A、B、D、E、およびFのうちの0、1、または2個は独立に、窒素または窒素-オキシド(N^+-O^-)である(ただしA、B、D、E、およびFのうちの1個以下が窒素-オキシドであり、かつA、B、D、E、およびFの残りが独立に、CHまたは CR^6 であることを条件とし;ならびに下位式(x)においてnが0である場合、A、B、D、E、およびFのうちの1または2個は独立に、窒素または窒素-オキシド(N^+-O^-)であり、かつA、B、D、E、およびFのうちの1個以下は窒素-オキシドであることを条件とする)。

【0020】

PCT/EP03/11814(国際公開第2004/024728A2号)では、 R^6 はそれぞれ、存在している他の R^6 とは独立に:ハロゲン原子; $C_1 \sim 6$ アルキル; $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル; $C_1 \sim 4$ アルコキシ; $C_1 \sim 2$ フルオロアルコキシ; $C_3 \sim 6$ シクロアルキルオキシ; $-C(O)R^{16a}$; $-C(O)OR^{30}$; $-S(O)_2-R^{16a}$; $R^{16a}-S(O)_2-NR^{15a}$; $R^7R^8N-S(O)_2-$; $C_1 \sim 2$ アルキル- $C(O)-R^{15a}N-S(O)_2-$; $C_1 \sim 4$ アルキル- $S(O)-$; $Ph-S(O)-$; R^7R^8N-CO- ; $-NR^{15}-C(O)R^{16}$; R^7R^8N ; OH ; $C_1 \sim 4$ アルコキシメチル; $C_1 \sim 4$ アルコキシエチル; $C_1 \sim 2$ アルキル- $S(O)_2-CH_2-$; $R^7R^8N-S(O)_2-CH_2-$; $C_1 \sim 2$ アルキル- $S(O)_2-NR^{15a}-CH_2-$; $-CH_2-OH$; $-CH_2CH_2-OH$; $-CH_2-NR^7R^8$; $-CH_2-CH_2-NR^7R^8$; $-CH_2-C(O)OR^{30}$; $-CH_2-C(O)-NR^7R^8$; $-CH_2-NR^{15a}-C(O)-C_1 \sim 3$ アルキル; $-(CH_2)_n^{14}-Het^1$ (式中、 n^{14} は、0または1である);シアノ(CN); Ar^{5b} ;あるいは独立にフルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、または C_1 フルオロアルコキシのうちの1もしくは2個で場合によっては置換されているフェニル、ピリジニル、またはピリミジニルであり;

あるいは隣接する2個の R^6 が一緒になって、 $-O-(CMe_2)-O-$ または $-O-(CH_2)_n^{14a}-O-$ (式中、 n^{14a} は、1または2である)とすることができる。

【0021】

PCT/EP03/11814(国際公開第2004/024728A2号)に開示されている式(I)のピラゾロ[3,4-b]ピリジン化合物およびその塩は、IV型ホスホジエステラーゼ(PDE4)の阻害剤であること、ならびにヒトなどの哺乳類における様々な疾患/病態、特に炎症性および/またはアレルギー性疾患、例えば喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)(例えば、慢性気管支炎および/または肺気腫)、アトピー性皮膚炎、じんま疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、春季カタル、好酸球性肉芽腫、乾癬、リウマチ様関節炎、敗血症性ショック、潰瘍性大腸炎、クローン病、心筋および脳の再灌流障害、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、認知機能障害(例えば、神経疾患において)、うつ病、もしくは疼痛の治療および/または予防に有用であることが開示されている。PCT/EP03/11814(国際公開第2004/024728A2号)には、式(I)の化合物および/またはその薬剤組成物を経口、非経口、吸入(肺局所)、または鼻腔内投与によって投与できることが記述されている。しかし、外用局所投与によるピラゾロ[3,4-b]ピリジン化合物の使用は、開示されていない。

【0022】

PCT/EP03/11814(国際公開第2004/024728A2号)には、4位に基 NHR^3 (式中、 R^3 は、場合によっては置換されている下位式(aa)、(bb)、または(cc)の複素環基であり、Yは、 NR^{10} である(式中、 R^{10} は $C(O)NH_2$ である))を有する特有のピラゾロ[3,4-b]ピリジン化合物は開示されていない。また、国際公開第2004/024728A2号には、4位に基 NHR_3 (式中、 R^3 は、4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル基である)を有する特有のピラゾロ[3,4-b]ピリジン化合物は開示されていない。

【0023】

Expert Opin. Ther. Patents, 2005(1月版), 15(1), 111-114には、国際公開第2004/024728号が概説され、国際公開第2004/056823号が記載されている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0024】

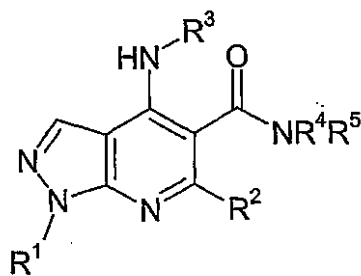
今回、IV型ホスホジエステラーゼ(PDE4)を阻害する新規ピラゾロ[3,4-b]ピリジン化合物を見出した。

【課題を解決するための手段】

【0025】

したがって、本発明は、式(I)の化合物またはその塩(具体的には、薬剤として許容できるその塩)を提供する:

【化6】



(I)

10

式中:

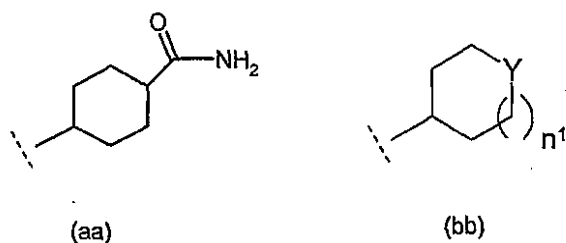
R¹は、C₁~₃アルキル、C₁~₃フルオロアルキル、または-CH₂CH₂OHであり;

R²は、水素原子(H)、メチル、またはC₁フルオロアルキルであり;

R³は、下位式(aa)の4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル(すなわち、4-(アミノカルボニル)シクロヘキサン-1-イル)基、または下位式(bb)のN-アミノカルボニル-ピペリジニルもしくは-ピロリジニル基であり;

20

【化7】



(aa)

(bb)

式中、Yは、NCONH₂であり、n¹は、0または1であり;

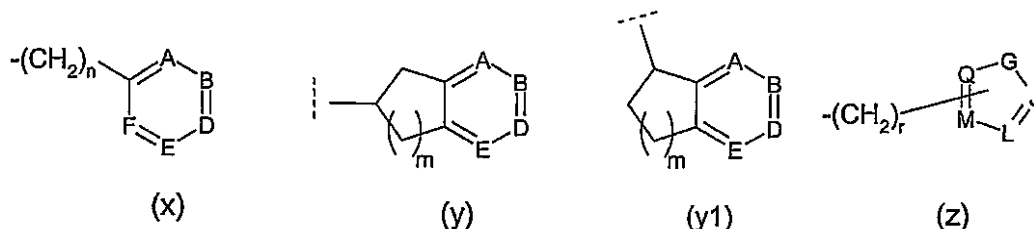
30

かつ式中、下位式(aa)のシクロヘキシル基、または下位式(bb)のピペリジニルもしくはピロリジニル基は、環炭素においてこれ以上置換されていない);

R⁴は、水素原子(H)であり;

R⁵は、下位式(x)、(y)、(y1)、または(z)の基であり:

【化8】



(x)

(y)

(y1)

(z)

40

式中、下位式(x)では、n=0、1、または2;下位式(y)および(y1)では、m=1または2;かつ下位式(z)では、r=0、1、または2であり;

式中、下位式(x)および(y)および(y1)では、A、B、D、E、およびFのうちの0、1、または2個は、窒素であり;かつA、B、D、E、およびFの残りが独立に、CHまたはCR⁶であり;

式中、R⁶はそれぞれ、存在している他のR⁶とは独立に、ハロゲン原子;C₁~₆アルキル(例えば、C₁~₄アルキルまたはC₁~₂アルキル);C₁~₄フルオロアルキル(例えば、C₁~₂フルオロアルキル);C₁~₄アルコキシ(例えば、C₁~₂アルコキシ);C₁~₂フルオロアルコキシ;C₃~₆シクロアルキルオキシ;-C(O)R¹⁶ᵃ;-C(O)OR³⁰;-S(O)₂-R¹⁶ᵃ(例えば、C₁~₂アルキル

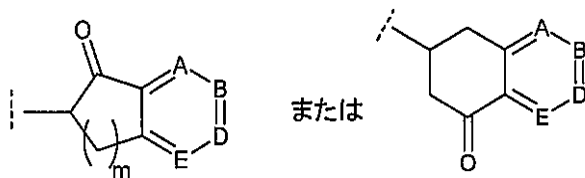
50

スルホニル、すなわち $C_1 \sim 2$ アルキル- SO_2 -); $R^{16a}-S(O)_2-NR^{15a}$ - (例えば、 $C_1 \sim 2$ アルキル- SO_2-NH -); $R^7R^8N-S(O)_2$ -; $C_1 \sim 2$ アルキル- $C(O)-R^{15a}N-S(O)_2$ -; $C_1 \sim 4$ アルキル- $S(O)$ -、 $Ph-S(O)$ -、 R^7R^8N-CO -; $-NR^{15}-C(O)R^{16a}$; R^7R^8N ; OH ; $C_1 \sim 4$ アルコキシメチル; $C_1 \sim 4$ アルコキシエチル; $C_1 \sim 2$ アルキル- $S(O)_2-CH_2$ -; $R^7R^8N-S(O)_2-CH_2$ -; $C_1 \sim 2$ アルキル- $S(O)_2-NR^{15a}-CH_2$ -; $-CH_2-OH$; $-CH_2CH_2-OH$; $-CH_2-NR^7R^8$; $-CH_2-CH_2-NR^7R^8$; $-CH_2-C(O)OR^{30}$; $-CH_2-C(O)-NR^7R^8$; $-CH_2-NR^{15a}-C(O)-C_1 \sim 3$ アルキル; $-(CH_2)_n^{14}-Het^1$ (式中、 n^{14} は、0 または 1 である); シアノ (CN); Ar^{5b} ; あるいは独立にフルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、または C_1 フルオロアルコキシのうちの 1 もしくは 2 個で場合によっては置換されているフェニル、ピリジニル、またはピリミジニルであり;

あるいは隣接する 2 個の R^6 が一緒になって、 $-O-(CMe_2)-O-$ または $-O-(CH_2)_n^{14}-O-$ (式中、 n^{14} は、1 または 2 である) であり; 10

式中、下位式 (y) および (y1) は独立に、6 員芳香族環に隣接する環炭素においてオキソ (=O) で場合によっては置換されており (例えば、下位式 (y) は場合によっては

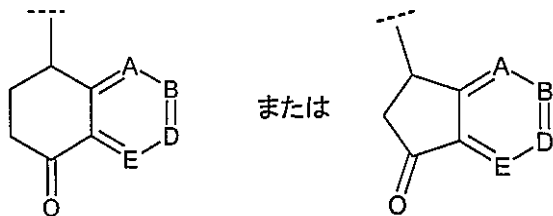
【化 9】



20

とすることができ、または下位式 (y1) は場合によっては、

【化 10】



とすることができる)、

30

式中、下位式 (z) では、G は、O または S または NR^9 (式中、 R^9 は、水素原子 (H)、 $C_1 \sim 4$ アルキル、または $C_1 \sim 4$ フルオロアルキルである) であり; J、L、M、および Q の 0、1、2、または 3 個は、窒素であり; かつ J、L、M、および Q の残りは独立に、CH または CR^6 (式中、 R^6 は、存在している他の R^6 とは独立に、本明細書に定義する通りである) であり;

かつ式中:

R^7 および R^8 は独立に、水素原子 (H); $C_1 \sim 4$ アルキル (例えば、メチルなどの $C_1 \sim 2$ アルキル); $C_3 \sim 6$ シクロアルキル; または独立に、フルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、もしくは C_1 フルオロアルコキシである 1 または 2 個の置換基で場合によっては置換されているフェニルであり;

あるいは R^7 および R^8 は一緒になって、 $-(CH_2)_n^{6}-$ 、または $-C(O)-(CH_2)_n^{7}-$ 、または $-C(O)-(CH_2)_n^{10}-C(O)-$ 、または $-(CH_2)_n^{8}-X^7-(CH_2)_n^{9}-$ 、または $-C(O)-X^7-(CH_2)_n^{10}-$ (式中、 n^6 は、3、4、5、または 6 であり (適切には、 n^6 は、4 または 5 である)、 n^7 は、2、3、4、または 5 であり (適切には、 n^7 は、3 または 4 である)、 n^8 および n^9 および n^{10} は独立に、2 または 3 (適切には、独立に 2) であり、かつ X^7 は、0 または NR^{14} である) であり; 40

R^{7a} は、水素原子 (H) または $C_1 \sim 4$ アルキル (適切には H または $C_1 \sim 2$ アルキル、より適切には H または メチル) であり;

R^{8a} は、水素原子 (H) または メチル (適切には H) であり;

R^{14} は、他の R^{14} とは独立に、水素原子 (H); $C_1 \sim 4$ アルキル (例えば、 $C_1 \sim 2$ アルキル); $C_1 \sim 2$ フルオロアルキル (例えば、 CF_3); シクロプロピル; $-C(O)-C_1 \sim 4$ アルキル (例えば、 $-C(O)Me$); $-C(O)NR^{7a}R^{8a}$ (例えば、 $-C(O)NH_2$); または $-S(O)_2-C_1 \sim 4$ アルキル (例えば、 $-S(O)_2Me$) 50

(R^{14} は、好ましくはH、 $C_1 \sim 2$ アルキル、または $-C(0)Me$ である)であり;

R^{15} は、他の R^{15} とは独立に、水素原子(H); $C_1 \sim 4$ アルキル(例えば、 tBu または $C_1 \sim 2$ アルキル、例えばメチル); $C_3 \sim 6$ シクロアルキル;あるいはハロゲン原子、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、もしくは C_1 フルオロアルコキシのうちの1または2個で場合によっては置換されているフェニル(R^{15} は、好ましくはHまたは $C_1 \sim 2$ アルキル、より好ましくはHである)であり;

R^{15a} は、他の R^{15a} とは独立に、水素原子(H)または $C_1 \sim 4$ アルキル(例えば、H、 tBu 、またはメチルなどの $C_1 \sim 2$ アルキル); R^{15a} は、好ましくはHまたは $C_1 \sim 2$ アルキル、より好ましくはHである)であり;

R^{16a} は:

$C_1 \sim 6$ アルキル(例えば、 $C_1 \sim 4$ アルキルまたは $C_1 \sim 2$ アルキル);

1個のオキソ(=O)、OH、または $C_1 \sim 2$ アルキル置換基で場合によっては置換されている $C_3 \sim 6$ シクロアルキル(例えば、 $C_5 \sim 6$ シクロアルキル)(例えば、 $C_5 \sim 6$ シクロアルキル環の3または4位において場合によっては置換されている;および/または好ましくは非置換 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル);

$C_3 \sim 6$ シクロアルキル- CH_2 -(例えば、 $C_5 \sim 6$ シクロアルキル- CH_2 -);

環炭素原子においてハロゲン原子、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、または C_1 フルオロアルコキシのうちの1個で場合によっては置換されているピリジニル(例えば、ピリジン-2-イル);

Ar^{5c} ;

独立にハロゲン原子、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、もしくは C_1 フルオロアルコキシである1または2個の置換基で場合によっては置換されているフェニル;

その環において独立にハロゲン原子、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、もしくは C_1 フルオロアルコキシである1または2個の置換基で場合によっては置換されているベンジル;あるいは

環炭素において連結し、かつO、S、およびNから独立に選択される1または2個の環ヘテロ原子を含有する4、5、6、または7員の飽和複素環(式中、存在する環窒素は、 NR^{27} (式中、 R^{27} は、H、 $C_1 \sim 2$ アルキル、または $-C(0)Me$ である)として存在し;かつ式中、環は、炭素において1個の $C_1 \sim 2$ アルキルまたはオキソ(=O)置換基で場合によっては置換されており(ただし、オキソ(=O)置換基は、環窒素に結合している環炭素原子に置換していることを条件とする)であり;

R^{30} は、他の R^{30} とは独立に、水素原子(H)、 $C_1 \sim 4$ アルキル、または $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり;

Ar^{5b} および Ar^{5c} は独立に、5員環に1個のO、S、または NR^{15a} を含有する5員芳香族複素環(式中、5員環は、さらに1または2個のN原子を場合によっては含有することができ、かつ複素環は、環炭素原子においてハロゲン原子、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2-OC_1 \sim 2$ アルキル、OH(そのケト互変異性体を含む)、または $-CH_2-NR^{28}R^{29}$ (式中、 R^{28} および R^{29} は独立に、Hまたはメチルである)の1個で場合によっては置換されている)であり;かつ

Het¹は、環炭素において連結し、かつO、S、およびNから独立に選択される1または2個の環ヘテロ原子を含有する4、5、6、または7員の飽和複素環(式中、存在する環窒素は、 NR^{31} (式中、 R^{31} は、H、 $C_1 \sim 2$ アルキル、または $-C(0)Me$ である)として存在し;かつ式中、環は、炭素において1個の $C_1 \sim 2$ アルキルまたはオキソ(=O)置換基で場合によっては置換されている(ただし、オキソ(=O)置換基は、環窒素に結合している環炭素原子に置換していることを条件とする))である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0026】

化合物、例えば式(I)の化合物では、「アルキル」基または部分は、直鎖または分枝状とすることができる。使用することができるアルキル基、例えば $C_1 \sim 8$ アルキル、またはC

10

20

30

40

50

$C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_1 \sim 4$ アルキル、または $C_1 \sim 3$ アルキル、または $C_1 \sim 2$ アルキルには、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、もしくは*n*-ヘキシルなどの $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_1 \sim 4$ アルキル、または $C_1 \sim 3$ アルキル、または $C_1 \sim 2$ アルキル、あるいはイソプロピル、*t*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、3-メチルブタン-2-イル、2-エチルブタン-1-イルなどその分枝状異性体が含まれる。

【0027】

「アルコキシ」、「アルキレン」、およびアルキルに由来する同様の用語について、対応する意味が意図されている。例えば、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、または $C_1 \sim 4$ アルコキシ、または $C_1 \sim 2$ アルコキシなどの「アルコキシ」には、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、および上記に挙げたアルキルのオキシ誘導体が含まれる。 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニルなどの「アルキルスルホニル」には、メチルスルホニル(メタンスルホニル)、エチルスルホニル、および上記に挙げたアルキルに由来する他のものが含まれる。 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニルオキシなどの「アルキルスルホニルオキシ」には、メタンスルホニルオキシ(メチルスルホニルオキシ)、エタンスルホニルオキシ、およびその他のものが含まれている。

10

【0028】

「シクロアルキル」、例えば $C_3 \sim 8$ シクロアルキルには、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、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが含まれる。好ましくは、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル基は、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルまたは $C_5 \sim 6$ シクロアルキルであり、3～6員または5～6員の炭素環系環を含む。

【0029】

「フルオロアルキル」には、1、2、3、4、5個、またはそれ以上のフッ素置換基を有するアルキル基、例えばモノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル(CF_3CH_2-)、2,2-ジフルオロエチル(CHF_2CH_2-)、2-フルオロエチル(CH_2FCH_2-)など、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、または $C_1 \sim 3$ フルオロアルキル、または $C_1 \sim 2$ フルオロアルキルが含まれる。「フルオロアルコキシ」には、トリフルオロメトキシ、ペンタフルオロエトキシ、モノフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシなど、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシまたは $C_1 \sim 2$ フルオロアルコキシが含まれる。 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキルスルホニルなどの「フルオロアルキルスルホニル」には、トリフルオロメタンスルホニル、ペンタフルオロエチルスルホニルなどが含まれる。

20

【0030】

化合物、例えば式(I)の化合物中に存在するハロゲン原子(「ハロ」)は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子(「フルオロ」、「クロロ」、「ブロモ」、または「ヨード」)、例えばフルオロ、クロロ、またはブロモを意味する。

30

【0031】

明細書に、原子または部分Aが原子または部分Bに「結合されている」または「接続されている」と記載されている場合、文脈上から別の意味が意図されていると明らかでない限り、原子/部分Aが、通常は共有結合または二重共有結合によって原子/部分Bに直接結合されていることを意味し、1個または複数の中間体原子/部分を経由してBに間接接続されているAを除外する(例えば、A-C-Bを除外する)。

【0032】

R^1 は、 $C_1 \sim 3$ アルキルまたは $C_1 \sim 3$ フルオロアルキルである場合、直鎖状または分枝状とすることができる。 R^1 が $C_1 \sim 3$ アルキルである場合、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、またはイソプロピルとすることができる。 R^1 が $C_1 \sim 3$ フルオロアルキルである場合、 R^1 は、例えばモノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなどの C_1 フルオロアルキルとすることができ;あるいは R^1 は、ペンタフルオロエチルなどの C_2 フルオロアルキル、より好ましくは2,2,2-トリフルオロエチル(CF_3CH_2-)、2,2-ジフルオロエチル(CHF_2CH_2-)、または2-フルオロエチル(CH_2FCH_2-)などの C_1 フルオロアルキル- CH_2- とすることができる。

40

【0033】

R^1 は、 $C_1 \sim 3$ アルキル(例えば、メチル、エチル、または*n*-プロピル)、 $C_1 \sim 3$ フルオロア

50

ルキル、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ である。 R^1 は、 $\text{C}_1\sim_3$ アルキル、 $\text{C}_1\sim_2$ フルオロアルキル、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ とすることができる。好ましくは、 R^1 は、 $\text{C}_2\sim_3$ アルキル(例えば、エチルまたはn-プロピル)、 C_2 フルオロアルキル(例えば、 CF_3-CH_2- などの C_1 フルオロアルキル- CH_2-)、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;具体的には、エチル、n-プロピル、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ である。より好ましくは、 R^1 は、 C_2 アルキルまたは C_2 フルオロアルキルである。 R^1 は、最も好ましくはエチルである。

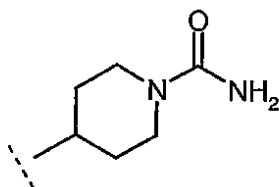
【0034】

好ましくは、 R^2 は、水素原子(H)またはメチル、例えば水素原子(H)である。

【0035】

下位式(bb)の基では、 n^1 は、好ましくは1である。したがって、好ましくは下位式(bb)の基、より好ましくは R^3 は下記である。 10

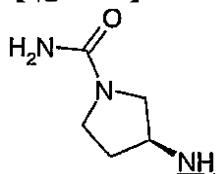
【化11】



【0036】

R^3 が、下位式(bb)のN-アミノカルボニル-ピロリジニル基である(すなわち、式中、 n^1 は0である)場合、好ましくは、 NHR^3 は 20

【化12】



(式中、-NH-接続点を下線で示す)であり、例示した配置が主成分である配置の混合物を含む。

【0037】

R^3 では、下位式(bb)のピペリジニルまたはピロリジニル基は、環炭素において置換されていない。 30

【0038】

R^3 では、下位式(aa)のシクロヘキシル基には、(4- CONH_2 以外には)別のオプションの置換基はない。

【0039】

R^3 が下位式(aa)の置換シクロヘキシル基である場合、置換基は、 R^3 が接続(結合)している式(I)の-NH-基に対してシスまたはトランスの配置となり得ることが理解されよう。本発明は、各配置、および具体的には記載した配置が主成分である配置の混合物をカバーしている。したがって、下位式(aa)のシクロヘキシル基の $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 置換基は、 R^3 が接続(結合)している式(I)の-NH-基に対して例えばシスまたはトランスの配置とすることができ、記載した配置が主成分である配置の混合物を含む。 40

【0040】

好ましくは、下位式(aa)のシクロヘキシル基上のアミノカルボニル置換基は、 R^3 が接続(結合)している式(I)の-NH-基に対してシス配置であり、すなわち、好ましくは、 NHR^3 はシス-[4-(アミノカルボニル)シクロヘキサン-1-イル]アミノ基である(記載したシス配置が主成分である配置の混合物を含む)。

【0041】

あるいは、 NHR^3 は、ラセミの[4-(アミノカルボニル)シクロヘキサン-1-イル]アミノ基とすることができる。 50

【0042】

好ましくは、 R^7 および/または R^8 は独立に、水素原子(H);メチルなどの $C_1 \sim 2$ アルキル; $C_3 \sim 6$ シクロアルキル;またはフルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、もしくは C_1 フルオロアルコキシのうちの1個で場合によっては置換されているフェニルであり;あるいは、 R^7 および R^8 は一緒になって、 $-(CH_2)_n^6$ -または $-(CH_2)_n^8-X^7-(CH_2)_n^9$ -(式中、 X^7 は、 NR^{14} 、または好ましくは0である)である。

【0043】

R^7 がシクロアルキル、または場合によっては置換されているフェニルである場合、好ましくは、 R^8 は、シクロアルキルでも場合によっては置換されているフェニルでもない。

【0044】

最も好ましくは、 R^7 および/または R^8 は独立に、水素原子(H)または $C_1 \sim 2$ アルキルである。 R^7 が水素原子(H)であることが好ましい。

【0045】

好ましくは、 n^6 は、4または5である。好ましくは、 n^7 は、2、3、または4である。好ましくは、 n^8 、 n^9 、および/または n^{10} は独立に、2である。

【0046】

好ましくは、 R^7 および R^8 は独立に、水素原子(H)または $C_1 \sim 2$ アルキルであり;あるいは、 R^7 および R^8 は一緒になって、 $-(CH_2)_n^6$ -または $-(CH_2)_n^8-X^7-(CH_2)_n^9$ -(式中、 X^7 は、 NR^{14} 、または好ましくは0であり、 n^6 は、4または5であり、 n^8 および n^9 は共に2であり;

好ましくは、 R^{14} は、H、 $C_1 \sim 2$ アルキル、または $-C(0)Me$ である。

【0047】

好ましくは、 R^{15} は、他の R^{15} とは独立に、水素原子(H)または $C_1 \sim 2$ アルキルである。

【0048】

好ましくは、 R^{15a} は、水素原子(H)または $C_1 \sim 2$ アルキルである。

【0049】

好ましくは、 R^{16a} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、例えばメチルなどの $1 \sim 2$ アルキルである。

【0050】

一実施形態では、 R^5 は、下位式(x)または(z)の基である。好ましくは、 R^5 は、下位式(x)の基である。

【0051】

下位式(x)、(y)、および(y1)、具体的には下位式(x)では、A、B、D、E、およびFのうちの0、1、または2個は、窒素であり;A、B、D、E、およびFのうちの0、1、2、または3個は、 CR^6 であり;かつA、B、D、E、およびFの残りは、CHであることが好ましい。より好ましくは、A、B、D、E、およびFのうちの0、1、または2個は、窒素であり;A、B、D、E、およびFのうちの0、1、または2個は、 CR^6 であり;かつA、B、D、E、およびFの残りは、CHである。さらにより好ましくは、A、B、D、E、およびFの0または1個は、窒素であり、かつ/または好ましくは、A、B、D、E、およびFのうちの0、1、または2個は、 CR^6 である。

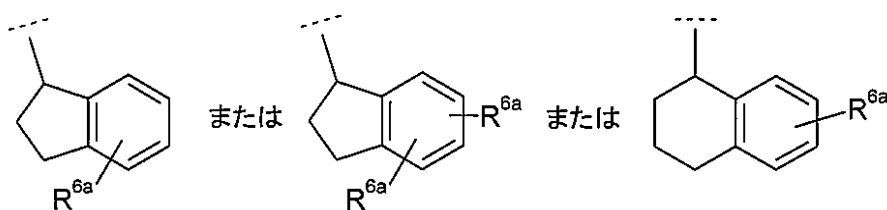
【0052】

好ましくは、下位式(x)は、フェニル環において1または2個の R^6 置換基で場合によっては置換されているベンジルである。

【0053】

一実施形態では、下位式(y1)は、

【化13】



10

20

30

40

50

式中、 R^{6a} は独立に、本明細書に定義するような R^6 、または好ましくは水素である。

【0054】

好ましくは、下位式(z)では、J、L、M、およびQのうちの0、1、または2個は、窒素である。

【0055】

下位式(x)、(y)、(y1)、および/または(z)では、好ましくは、 R^6 はそれぞれ、存在している他の R^6 とは独立に、フッ素、塩素、臭素、もしくはヨウ素原子、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、 C_4 アルキル、トリフルオロメチル、 $-CH_2OH$ 、メトキシ、エトキシ、 C_1 フルオロアルコキシ(例えば、トリフルオロメトキシまたはジフルオロメトキシ)、OH、 $C_1 \sim 3$ アルキル $S(O)_2-(MeS(O)_2-$ であるメチルスルホニルなど)、メチル- SO_2-NH- などの $C_1 \sim 3$ アルキル $S(O)_2-NH-$ 、 $Me_2N-S(O)_2-$ 、 $H_2N-S(O)_2-$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ(CN)、 NMe_2 、t-ブトキシメチル、またはメチル- SO_2-CH_2- などの $C_1 \sim 3$ アルキル $S(O)_2-CH_2-$ である。より好ましくは、 R^6 はそれぞれ、存在している他の R^6 とは独立に、フッ素、塩素、臭素、もしくはヨウ素原子、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、イソブチル、トリフルオロメチル、 $-CH_2OH$ 、メトキシ、エトキシ、 C_1 フルオロアルコキシ(例えば、トリフルオロメトキシまたはジフルオロメトキシ)、メチルスルホニルなどの $C_1 \sim 3$ アルキル $S(O)_2-$ 、メチル- SO_2-NH- などの $C_1 \sim 3$ アルキル $S(O)_2-NH-$ 、 $Me_2N-S(O)_2-$ 、 $H_2N-S(O)_2-$ 、 $-CONH_2$ 、またはメチル- SO_2-CH_2- などの $C_1 \sim 3$ アルキル $S(O)_2-CH_2-$ である。さらにより好ましくは、 R^6 はそれぞれ、存在している他の R^6 とは独立に、フッ素、塩素、もしくは臭素原子、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、 $-CH_2OH$ 、メトキシ、ジフルオロメトキシ、メチルスルホニル、メチル- SO_2-NH- またはメチル- SO_2-CH_2- である。

【0056】

下位式(x)では、好ましくは1、2、もしくは3個の R^6 置換基がB、D、および/またはEに存在し、したがって例えば下位式(x)では、1、2、もしくは3個の R^6 置換基が、 $-(CH_2)_n$ -側鎖に対してオルト-(2-および/または6-)および/またはメタ-(3-および/または5-)および/またはパラ-(4-)位に存在する。

【0057】

好ましくは、 R^5 は下位式(x)を有し、nは1であり、かつA、B、D、E、およびFはそれぞれ独立に、CHまたは CR^6 であり;すなわち、 R^5 は下位式(x)を有し、場合によっては置換されているベンジルである。

【0058】

好ましい一実施形態では、 R^5 は下位式(x)を有し、ベンジル、(モノアルキル-フェニル)メチル、[モノ(フルオロアルキル)-フェニル]メチル、(モノハロ-フェニル)メチル、(モノアルコキシ-フェニル)メチル、[モノ(フルオロアルコキシ)-フェニル]メチル、[モノ(N,N-ジメチルアミノ)-フェニル]メチル、[モノ(メチル- SO_2-NH-)-フェニル]メチル、[モノ(メチル- SO_2-)-フェニル]メチル、(ジアルキル-フェニル)メチル、(モノアルキル-モノハロ-フェニル)メチル、[モノ(フルオロアルキル)-モノハロ-フェニル]メチル、(ジハロ-フェニル)メチル、(ジハロ-モノアルキル-フェニル)メチル、[ジハロ-モノ(ヒドロキシメチル)-フェニル]メチル、または(3,4-ジメトキシ-フェニル)メチルなどの(ジアルコキシ-フェニル)メチルである。置換基は、好ましくは本明細書の好ましい実施形態において定義するようにさらに定義することができる。

【0059】

好ましい一実施形態では、 R^5 は、下位式(x)を有し、(モノアルキル-フェニル)メチル、[モノ(フルオロアルキル)-フェニル]メチル、(モノハロ-フェニル)メチル、(モノアルコキシ-フェニル)メチル、[モノ(フルオロアルコキシ)-フェニル]メチル、[モノ(N,N-ジメチルアミノ)-フェニル]メチル、(ジアルキル-フェニル)メチル、(モノアルキル-モノハロ-フェニル)メチル、(ジハロ-フェニル)メチルまたは(ジハロ-モノアルキル-フェニル)メチル、または[ジハロ-モノ(ヒドロキシメチル)-フェニル]メチルである。より好ましくは、この実施形態では、 R^5 は、(4- $C_1 \sim 3$ アルキル-フェニル)メチルなどの-(モノ $C_1 \sim 3$ アル

キル-フェニル)メチル;(4- C_1 フルオロアルキル-フェニル)メチルなどの-(モノ C_1 フルオロアルキル-フェニル)メチル;(4- $C_1 \sim 2$ アルコキシ-フェニル)メチルなどの-(モノ $C_1 \sim 2$ アルコキシ-フェニル)メチル;(4- C_1 フルオロアルコキシ-フェニル)メチルなどの-[モノ(C_1 フルオロアルコキシ)-フェニル]メチル;-(ジ $C_1 \sim 2$ アルキル-フェニル)メチル、または(3,4-ジメチル-フェニル)メチル、(2,4-ジメチル-フェニル)メチル、(3,5-ジメチル-フェニル)メチル、(2,3-ジメチル-フェニル)メチル、もしくは(2,5-ジメチル-フェニル)メチルなどの(ジメチル-フェニル)メチル;より好ましくは、(3,4-ジメチル-フェニル)メチルまたは(2,4-ジメチル-フェニル)メチル;-(モノ $C_1 \sim 2$ アルキル-モノハロ-フェニル)メチル、または(4-メチル-3-クロロ-フェニル)メチル、(3-メチル-4-クロロ-フェニル)メチル、(2-メチル-4-クロロ-フェニル)メチルなどの(モノ $C_1 \sim 2$ アルキル-モノクロロ-フェニル)メチル; (2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチルもしくは(2,4-ジフルオロ-フェニル)メチルもしくは(4-ブromo-2-フルオロフェニル)メチル、または好ましくは(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メチルなどの-(ジハロ-フェニル)メチル;例えば(3,4-ジクロロ-フェニル)メチルもしくは(2,4-ジクロロ-フェニル)メチルもしくは(2,6-ジクロロ-フェニル)メチル、または好ましくは(2,3-ジクロロ-フェニル)メチルなどの(ジクロロ-フェニル)メチル;-(ジハロ-モノ $C_1 \sim 2$ アルキル-フェニル)メチル、例えば(2,4-ジクロロ-6-メチル-フェニル)メチル;あるいは[2,3-ジクロロ-6-(ヒドロキシメチル)-フェニル]メチルなどの-[ジハロ-モノ(ヒドロキシメチル)-フェニル]メチルである。

10

【0060】

好ましい代替の「ビアリアル」実施形態では、 R^5 は、下位式(x)を有し、フェニル環において1または2個(例えば、1個)の R^6 置換基で場合によっては置換されているベンジルであって、 R^6 の1個は、5員環に1個のO、S、または NR^{15a} を含有する5員芳香族複素環(式中、5員環は、さらに1または2個のN原子を場合によっては含有することができ、かつ複素環は、環炭素原子においてハロゲン原子、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2-OC_1 \sim 2$ アルキル、OH(そのケト互変異性体を含む)、または $-CH_2-NR^{28}R^{29}$ (式中、 R^{28} および R^{29} は独立に、Hまたはメチルである)の1個で場合によっては置換されている)である Ar^5 ^b、あるいは独立にフルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、または C_1 フルオロアルコキシの1もしくは2個で場合によっては置換されているフェニル、ピリジニル、またはピリミジニルである。

20

【0061】

この「ビアリアル」実施形態では、より好ましくは、 R^5 は下位式(x)を有し、フェニル環において1または2個(例えば、1個)の R^6 置換基で場合によっては置換されているベンジルであって、 R^6 の1個は、5員環に1個のO、S、または NR^{15a} を含有する5員芳香族複素環(式中、5員環は、さらに1個のN原子を場合によっては含有することができ、かつ複素環は、環炭素原子において $C_1 \sim 2$ アルキルまたは C_1 フルオロアルキルの1個で場合によっては置換されている)である Ar^{5b} 、あるいは独立にフルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、または C_1 フルオロアルコキシのうちの1個で場合によっては置換されているフェニルまたはピリジニルである。

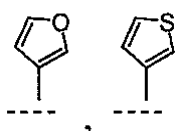
30

【0062】

この「ビアリアル」実施形態では、1個の R^6 は、場合によっては置換されているフェニルまたはピリジニルである場合、具体的には、独立に、3位または4位(例えば、3位)においてフルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、または C_1 フルオロアルコキシのうちの1個(例えば、クロロ、 C_1 アルキル、 C_1 フルオロアルキル、または C_1 アルコキシのうちの1個)で場合によっては置換されているフェニルまたはピリジニルとすることができる。1個の R^6 は、 Ar^{5b} である場合、例えば

40

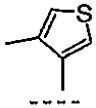
【化14】



50

または

【化15】



とすることができる。

【0063】

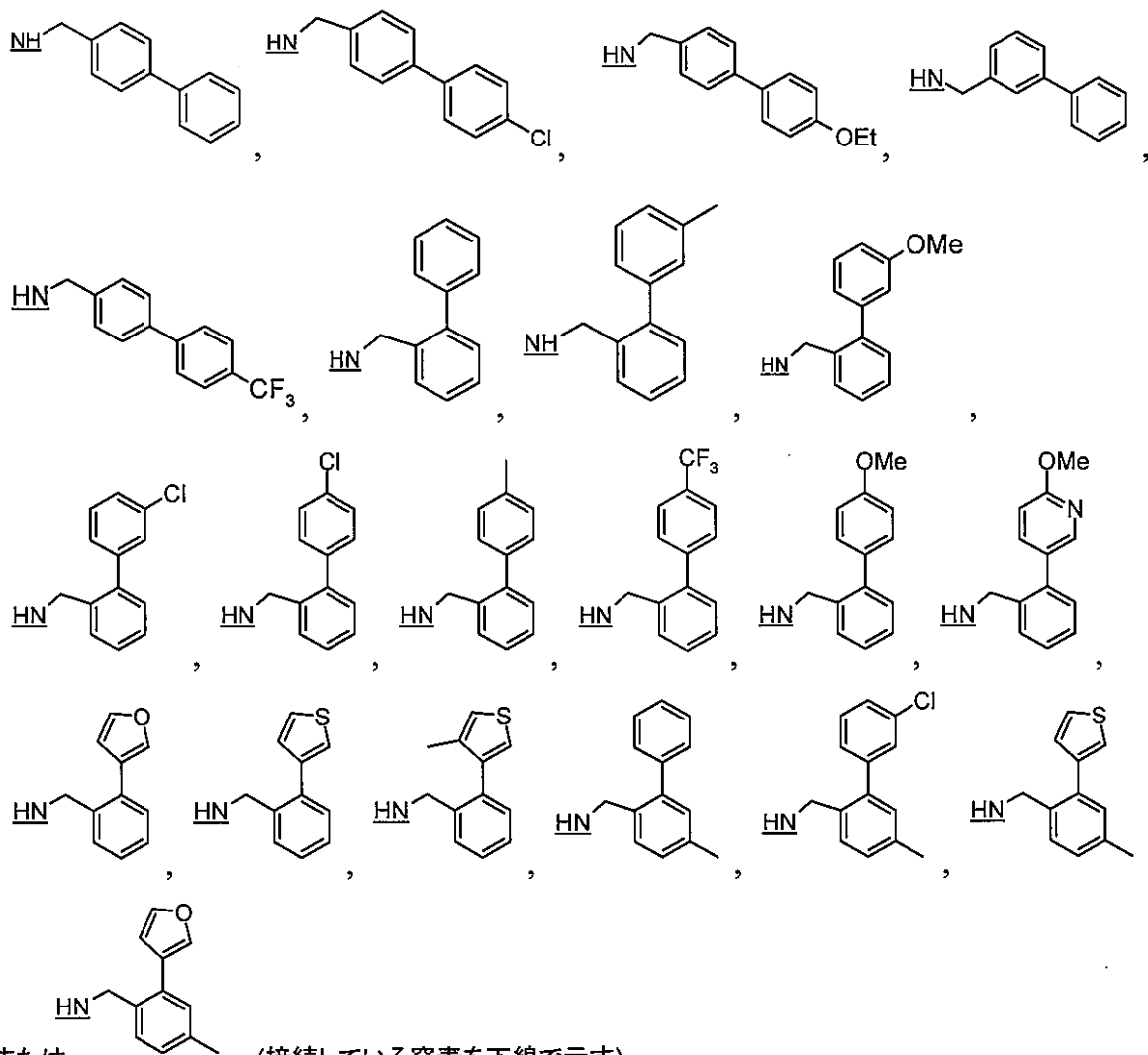
この「ビアリアル」実施形態では、好ましくは、下位式(x)では、AはCR⁶(式中、Aの位置におけるR⁶は、Ar^{5b}、あるいは独立にフルオロ、クロロ、C₁~₂アルキル、C₁フルオロアルキル、C₁~₂アルコキシ、またはC₁フルオロアルコキシのうちの1もしくは2個で場合によっては置換されているフェニル、ピリジニル、またはピリミジニルである)である。

10

【0064】

この「ビアリアル」実施形態では、NR⁴R⁵は、例えば

【化16】



である。好ましくは、(z)では、 R^6 は独立にOH(そのケト互変異性体を含む)、またはより好ましくは $C_1 \sim 2$ アルキル(例えば、メチル)もしくは C_1 フルオロアルキルである。

【0066】

好ましい一実施形態では、式(I)の化合物またはその塩は、

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(2,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

【0067】

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

【0068】

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-{[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(2,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[cis-4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

【0069】

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-(フェニルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-{[2-(メチルスルホニル)フェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-[(3-ヒドロキシフェニル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(2,3-ジクロロフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(2,3-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-(2-ビフェニルメチル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-({4-[(ジフルオロメチル)オキシ]フェニル}メチル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(4-クロロ-2-メチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(4'-クロロ-4-ビフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-{[4-(メチルスルホニル)フェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-{[4'-(トリフルオロメチル)-2-ビフェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(4-クロロフェニル)メチル]-1

10

20

30

40

50

-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-(4-ビフェニルメチル)-1-エ
チル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-{[4'-(エチルオキシ)
-4-ビフェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-(3-ビフェニルメチル)-1-エ
チル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-{[4'-(トリフルオロ
メチル)-4-ビフェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-[(3'-メチル-2-ビフ
ェニル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-{[3'-(メチルオキシ)
-2-ビフェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3'-クロロ-2-ビフェニル)
メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(4'-クロロ-2-ビフェニル)
メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-[(4'-メチル-2-ビフ
ェニル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-{[4'-(メチルオキシ)
-2-ビフェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-{[2-(3-フラニル)フ
ェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-({2-[6-(メチルオキ
シ)-3-ピリジニル]フェニル}メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-{[2-(3-チエニル)フ
ェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-{[2-(4-メチル-3-チ
エニル)フェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-[(5-メチル-2-ビフ
ェニル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-{[4-メチル-2-(3-チ
エニル)フェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-{[2-(3-フラニル)-4-
メチルフェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3'-クロロ-5-メチル-2-ビフ
ェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
4-{[cis-4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(2,4-ジメチルフェニル)メ
チル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
4-{[trans-4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(2,4-ジメチルフェニル)
メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
4-{[cis-4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-1-エチル-N-{[4-(メチルオキ
シ)フェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-1-エチル-N-{[4-(メチルスルホニ
ル)フェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(2,3-ジメチルフェニル)メチル
]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-(2-ビフェニルメチル)-1-エチ
ル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル

)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(2,3-ジクロロフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-1-エチル-N-{[2-(メチルスルホニル)フェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-1-エチル-N-{[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-(4-ビフェニルメチル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-1-エチル-N-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-1-エチル-N-(フェニルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-({4-[(ジフルオロメチル)オキシ]フェニル}メチル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-(3-ビフェニルメチル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-1-エチル-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(4-クロロ-2-メチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(4'-クロロ-4-ビフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-{[2,3-ジクロロ-6-(ヒドロキシメチル)フェニル]メチル}-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-{[3,4-ビス(メチルオキシ)フェニル]メチル}-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、
 4-{[(3S)-1-(アミノカルボニル)-3-ピロリジニル]アミノ}-N-[(2,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、または
 4-{[(3S)-1-(アミノカルボニル)-3-ピロリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド；
 またはその塩、例えば薬剤として許容できるその塩である。

【0070】

本発明の一実施形態によれば、式(I)の化合物またはその塩は、4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドまたはその塩ではない。

【0071】

本発明の別の態様は、式(IC)の化合物またはその塩(具体的には、薬剤として許容できるその塩)を提供する：

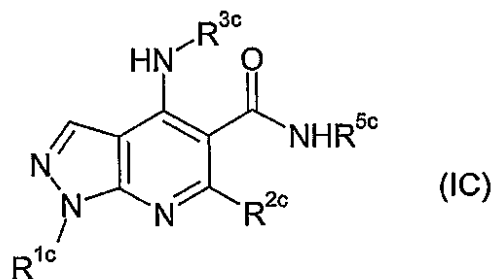
10

20

30

40

【化 1 7】



式中：

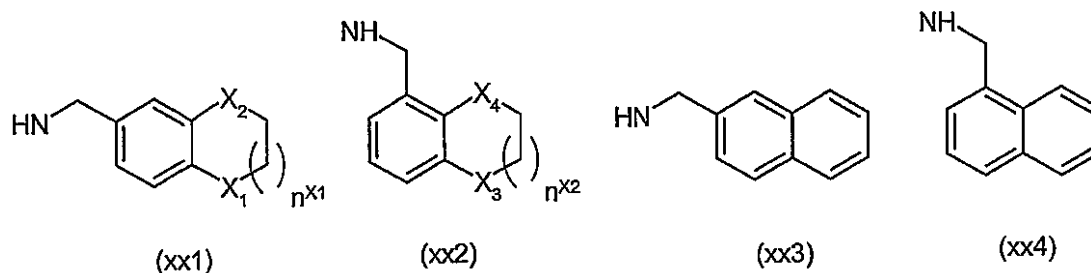
R^{1c} は、エチルまたは C_2 フルオロアルキル(好ましくは、エチル)であり；

R^{2c} は、水素原子(H)またはメチル(例えば、H)であり；

NHR^{3c} は、[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ基、シス-[4-(アミノカルボニル)シクロヘキサン-1-イル]アミノ基(記載したシス配置が主成分である配置の混合物を含む)、またはラセミの[4-(アミノカルボニル)シクロヘキサン-1-イル]アミノ基であり；

かつ NHR^{5c} は、下位式(xx1)、(xx2)、(xx3)、または(xx4)を有し：

【化 1 8】



式中、 n^{x1} および n^{x2} は独立に、0または1であり、かつ

X_1 および X_2 の片方または両方が CH_2 であること、ならびに X_3 および X_4 の片方または両方が CH_2 であることを条件として、 X_1 、 X_2 、 X_3 、および X_4 は独立に、 CH_2 または0である。

【0 0 7 2】

NHR^{5c} は、例えば下位式(xx1)または(xx2)を有することができる。

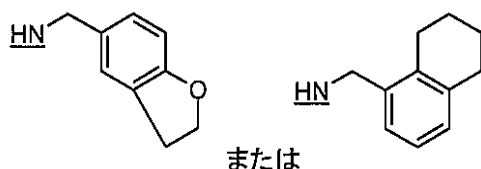
【0 0 7 3】

一実施形態では、下位式(xx1)では、 X_1 および X_2 は共に CH_2 である。一実施形態では、下位式(xx2)では、 X_3 および X_4 は共に CH_2 である。

【0 0 7 4】

NHR^{5c} は、例えば

【化 1 9】



とすることができる。

【0 0 7 5】

R^{3c} は、好ましくは、

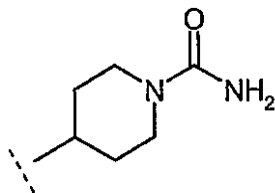
10

20

30

40

【化 20】



である。すなわち、好ましくは、 NHR^{3c} は、[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ基である。

【0076】

10

式(1C)の化合物またはその塩は、例えば

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イルメチル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、

4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-1-エチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフタレニルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、または

4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イルメチル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド；

またはその塩、例えば薬剤として許容できるその塩とすることができる。

【0077】

塩、溶媒和物、異性体、互変異性型、分子量など

20

潜在的に医薬にそれを使用するため、式(I)の化合物の塩は、好ましくは薬剤として許容できる。適切な薬剤として許容できる塩としては、酸または(酸基が式(I)内に存在する場合)塩基付加塩があり得る。

【0078】

薬剤として許容できる酸付加塩は、場合によっては、式(I)の化合物と適切な無機または有機酸(臭化水素酸、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、コハク酸、マレイン酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、安息香酸、サリチル酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸などのナフタレンスルホン酸、またはヘキササン酸など)を、場合によっては有機溶媒など適切な溶媒中で組み合わせて、塩を得ることにより形成され、通常は例えば結晶化および濾過により単離される。

30

【0079】

式(I)の化合物の薬剤として許容できる酸付加塩は、場合によっては、例えば臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩(例えば、2-ナフタレンスルホン酸塩)またはヘキササン酸塩であり、あるいはそれを含む。式(I)の化合物の薬剤として許容できる酸付加塩は、具体的には、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、またはナフタレンスルホン酸塩(例えば、2-ナフタレンスルホン酸)であり、またはそれを含み得る。

40

【0080】

酸基が式(I)内に存在する場合、薬剤として許容できる塩基付加塩は、式(I)の化合物と適切な無機または有機塩基(例えば、トリエチルアミン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、コリン、アルギニン、リジン、またはヒスチジン)を、場合によっては有機溶媒など適切な溶媒中で反応させて、塩基付加塩を得ることにより形成することができる。通常は例えば結晶化および濾過により単離される。

【0081】

酸基が式(I)内に存在する場合、薬剤として許容できる他の塩には、薬剤として許容で

50

きる金属塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、またはマグネシウム塩など薬剤として許容できるアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩；具体的には、式(I)の化合物に存在している場合がある1個または複数のカルボン酸部分の薬剤として許容できる金属塩が含まれる。

【0082】

他の薬剤として許容できない塩、例えばシュウ酸塩は、好ましくない一実施形態で例えば本発明の化合物の単離において使用され、本発明の範囲内に含まれる。

【0083】

本発明は、その範囲内に、式(I)の化合物のあり得る化学量論型および非化学量論型の塩をすべて含む。

10

【0084】

本発明の範囲内には、本発明の化合物および塩の溶媒和物、水和物、および錯体も含まれる。

【0085】

本発明に含まれる特定の基、置換基、化合物、または塩は、異性体として存在することができる。本発明は、その範囲内に、ラセミ化合物、エナンチオマー、およびその混合物を含めて、そのような異性体をすべて含む。

【0086】

定義された異性体配置、例えば立体化学的配置が記述または特許請求されている本発明による化合物または塩、薬剤組成物、使用、治療/予防方法、調製方法などでは、本発明は、(a)記述または特許請求されている配置である化合物または塩の主成分を、(b)記述または特許請求されている配置でない化合物または塩の1つまたは複数の微量成分と共に含む混合物を含む。好ましくは、このような混合物では、記述または特許請求されている配置である化合物または塩の主成分は、モル濃度基準で、混合物に存在する化合物または塩の全量の70%以上、または75%以上、より好ましくは85%以上、さらにより好ましくは90%以上、さらにより好ましくは95%以上、さらにより好ましくは98%以上である。

20

【0087】

式(I)の化合物またはその塩に含まれる特定の基、例えばヘテロ芳香族環系は、1つまたは複数の互変異性型として存在することができる。本発明は、その範囲内に、混合物を含めてそのような互変異性型をすべて含む。

30

【0088】

特に、薬剤の経口または外用局所使用を意図している場合、式(I)の化合物は、1000以下、例えば800以下、具体的には650以下、または600以下の分子量を有することができる。分子量は、ここでは付加塩、溶媒(例えば、水)分子などによって寄与された分子量を除外した溶媒和していない「遊離塩基」化合物のそれを指す。

【0089】

合成プロセス経路

下記のプロセスを使用して、本明細書の上記に定義する式(I)の化合物を作製することができる。下記のプロセスの大部分は、式(I)の化合物(式中、 R^2 は、水素原子(H)である)について例示している。しかし、これらのプロセスの一部または全部は、式(I)の化合物(式中、 R^2 は、メチルである)を作製するために例えば出発材料および試薬を適切に修正して使用することもできる。

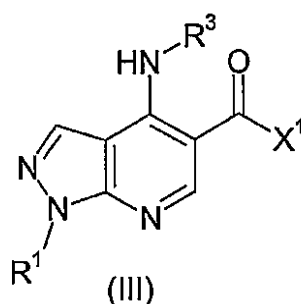
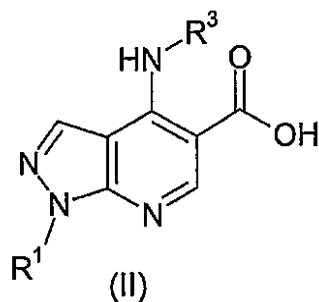
40

【0090】

プロセスA

式(I)の化合物を形成するために、式(II)のカルボン酸を式(III)の活性化合物(式中、 X^1 =アミン(下記に定義する)で置換可能な離脱基)に変換することができ、続いて活性化合物を式 NHR^4R^5 のアミンと反応させることができる。

【化 2 1】

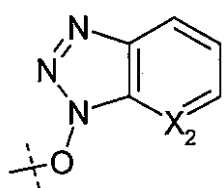


10

【0091】

例えば、活性化合物(式(III)の化合物)は、酸塩化物とすることができる。これは、カルボン酸(II)から、例えばクロロホルムなどの有機溶媒中、または溶媒なしで塩化チオニルと反応させることによって形成することができる。あるいは、活性化合物(式(III)の化合物)は、活性エステル(式中、離脱基 X^1 は下記である)とすることができる。

【化 2 2】



$X_2 = \text{CH}$ または N

20

【0092】

後者の式(III)の活性化合物は、カルボン酸(II)から、

(a)通常はジメチルホルムアミド(DMF)やアセトニトリルなどの溶媒(例えば、無水物)の存在下で、かつ/または通常は塩基、例えばジイソプロピルエチルアミン($i\text{Pr}_2\text{NEt}=\text{DIPEA}$)などの第三級有機アミン塩基の存在下で、かつ/または通常は室温(例えば、約20~約25℃)で、かつ/または例えば無水条件下で、カルボン酸と、EDC(1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド)などのカルボジイミドまたはその塩、例えば塩酸塩を反応させ、好ましくは続いて、得られた生成物と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)を反応させることによって、あるいは、

30

(b)2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩(TBTU)または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(HATU)を、塩基、例えばジイソプロピルエチルアミン($i\text{Pr}_2\text{NEt}=\text{DIPEA}$)などの第三級有機アミン塩基の存在下で、かつ通常はジメチルホルムアミド(DMF)やアセトニトリルなどの溶媒の存在下で、かつ/または例えば無水条件下で、かつ/または通常は室温(例えば、約20~約25℃)で反応させることによって形成することができる。

【0093】

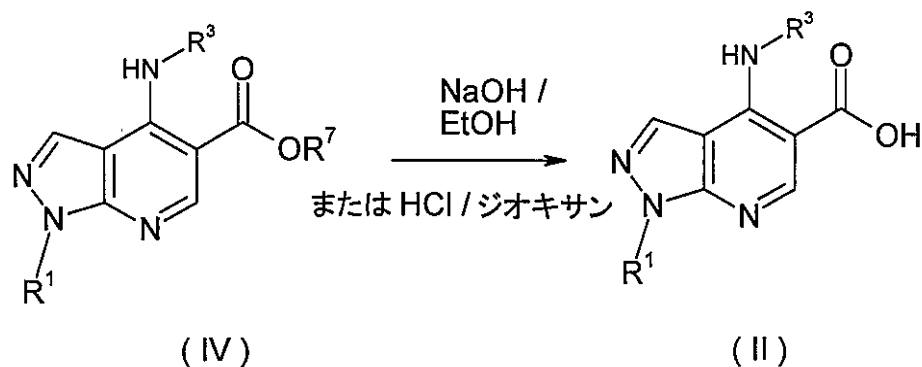
式(II)の化合物は、式(IV)のエステル(式中、 R^7 は、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキルなどのアルキル、例えばメチルまたはエチルである)の加水分解により調製することができる。この手順は、例えば(IV)と

40

(a)塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、または水酸化リチウムなどのアルカリ金属水酸化物を、溶媒、例えば水性エタノールや水性ジオキサンなどの水性溶媒(例えば、水と水混和性有機溶媒の混合物を含む水性溶媒)中で、あるいは

(b)塩酸などの酸を、溶媒、例えば水性ジオキサンなどの水性溶媒中で反応させるものとすることができる。

【化 2 3】



10

【0094】

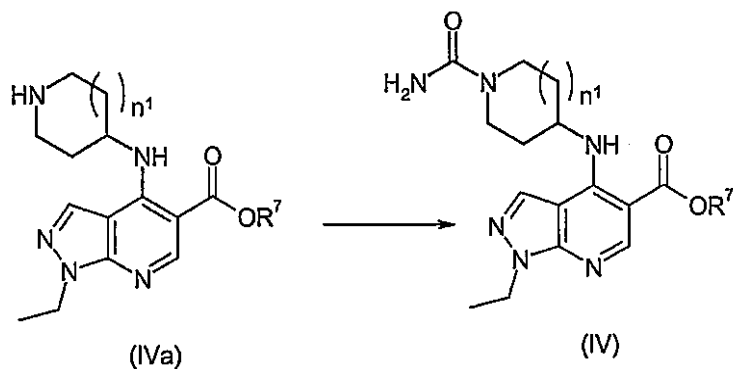
本発明は、本明細書に定義するように一態様では式(II)の化合物を、別の態様では式(I V)の化合物も提供する。

【0095】

R³が下位式(bb)のN-アミノカルボニル-ピペリジニルまたは-ピロリジニル基である場合、式(IVa)の化合物またはその塩(例えば、その塩酸塩)と、式(IVa)の化合物中の(4-ピペリジニル)アミノまたは(3-ピロリジニル)アミノ基を[(1-アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ基または[(1-アミノカルボニル)-3-ピロリジニル]アミノ基にそれぞれ変換することができる尿素形成試薬を反応させることによって、式(IV)の化合物を調製することができる。

20

【化 2 4】



30

【0096】

尿素形成試薬は、イソシアナ酸ベンジルとすることができ(続いて、その後に脱ベンジル化、例えば還元的脱ベンジル化)、または好ましくは、尿素形成試薬は、トリ(C₁~₂アルキル)シリルイソシアナートなどのトリ(C₁~₄アルキル)シリルイソシアナート、好ましくはトリメチルシリルイソシアナートである。

【0097】

化合物(IVa)またはその塩から化合物(IV)への反応は、例えば(IVa)または塩のモル数に比べて1モル当量超のN,N-ジイソプロピルエチルアミン(ⁱPr₂NEt=DIPEA)などの塩基の存在下で実施することができる。反応を、場合によっては、室温でまたは加熱還流することによって実施する。

40

【0098】

化合物(IVa)またはその塩から化合物(IV)への反応を、好ましくは水性有機溶媒系または混合物でない有機溶媒中で実施することができる。有機溶媒は、場合によっては、テトラヒドロフラン(THF)とすることができ。しかし、THFは、一見したところ、約4gの規模(中間体4を参照のこと、n¹=1、R⁷=エチル、(IVa)のHCl塩)で十分に働くようであるが、一見したところ、反応を例えば約33.5g(中間体4Aの前半を参照のこと、n¹=1、R⁷=エチル、(

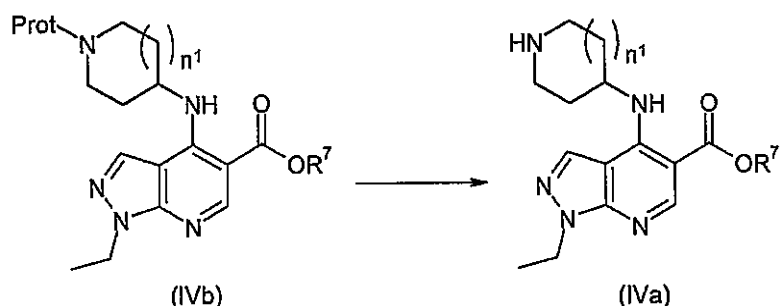
50

IVa)のHCl塩)にスケールアップさせた場合に収率が低下する恐れがあるようである。(IVa)のHCl塩(式中、 $n^1=1$ 、 R^7 =エチル)のTHFに対する溶解性は限定されているようである。したがって、好ましくは、式(IVa)の化合物またはその塩(どちらが使用されるとしても)をTHFより実質的に多量に溶解することができる有機溶媒を含む(例えば、主にそれからなる、またはそれである)可溶化有機溶媒中で、化合物(IVa)または塩から化合物(IV)への反応を実施する。例えば、可溶化有機溶媒は、ジクロロメタン、または(おそらく)クロロホルムとすることができる。 $n^1=1$ 、 R^7 =エチルで、化合物(IVa)のHCl塩を使用した場合、ジクロロメタンは、約33.5gの規模で十分に働くようである(例えば、中間体4Aの後半を参照のこと)。(中間体4Bも参照のこと)。反応では、化合物(IVa)またはその塩は、有機溶媒中、少なくとも部分的に懸濁しているのではなく、好ましくは実質的に完全に溶解している。 10

【0099】

化合物(IVa)またはその塩は、化合物(IVb)(式中、Protは、(tert-ブチルオキシ)カルボニル(Boc)などの窒素保護基である)から、窒素保護基の脱保護により調製することができる。Boc除去は、1,4-ジオキサン中、塩化水素(例えば、4M)など適切な酸性条件により行うことができる。

【化25】

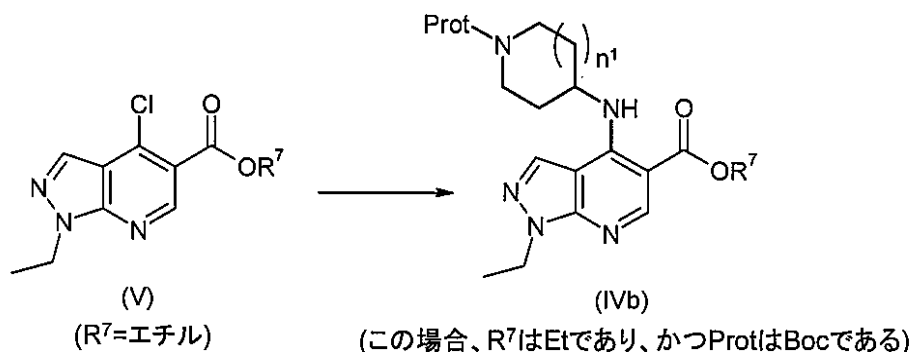


20

【0100】

化合物(IVb)(式中、 R^7 はエチルであり、かつProtはBocである)は、例えば本明細書の中間体2または2Aに記載のような方法に従って、式(V)の化合物(下記に例示(式中、 R^7 =エチル))と、4-アミノ-1-ピペリジincarボン酸1,1-ジメチルエチル(例えば、AstaTechから市販されている、米国ペンシルベニア州フィラデルフィア(Philadelphia, USA))または3-アミノ-1-ピロリジincarボン酸1,1-ジメチルエチル(例えば、Aldrichから市販されている)を反応させることにより調製することができる。反応は、場合によっては、トリエチルアミンやN,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)などの塩基の存在下で、かつ/またはアセトニトリルなどの有機溶媒中で実施する。反応は、例えば約60~100℃(例えば、約80~90℃)に、例えば約16~18時間加熱する必要がある。 30

【化26】



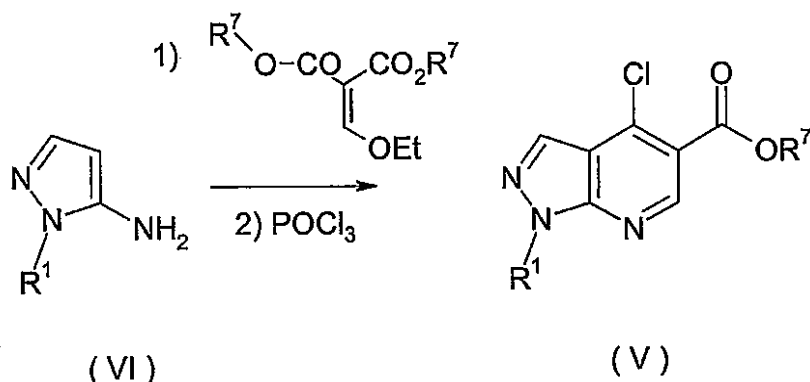
40

【0101】

式(V)の化合物(式中、 R^7 はエチルである)の一調製については、例えば、本明細書の中間体1を参照、かつ/またはG.Yuら、J. Med. Chem., 2001, 44, 1025-1027のスキーム1および化 50

合物12を参照のこと。したがって、式(V)の化合物は、式(VI)の化合物と、例えばジエチルエトキシメチレンマロナート(式中、 $R^7=Et$)を加熱して反応させて、続いてオキシ塩化リンをやはり加熱して反応させることによって調製することができる(例えば、本明細書の下記の中間体1を参照のこと)。

【化27】



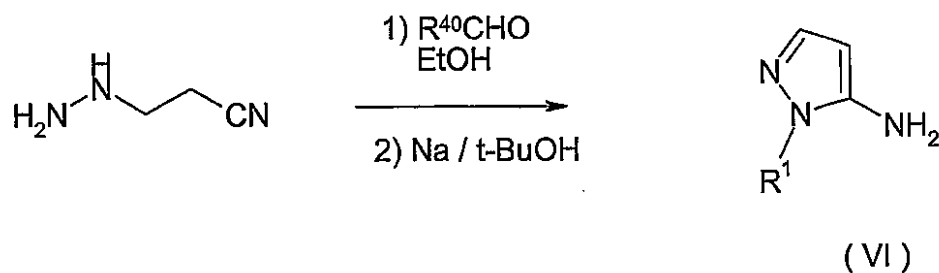
10

【0102】

式(VI)の所望のアミノピラゾールが、市販されていない場合には、DorganらによってJ. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (4), 938-42; 1980に記載されている方法を使用して、シアノエチルヒドラジンと式 $R^{40}CHO$ の適切なアルデヒドをエタノールなどの溶媒中で加熱して反応させ、続いて例えばナトリウムを用いてt-ブタノールなどの溶媒中で還元させることによって調製を実現することができる。 R^{40} は、 R^1 より1個少ない炭素原子を含有するように選択すべきである。例えば、 R^{40} =メチルは、 R^1 =エチルをもたらす。

20

【化28】



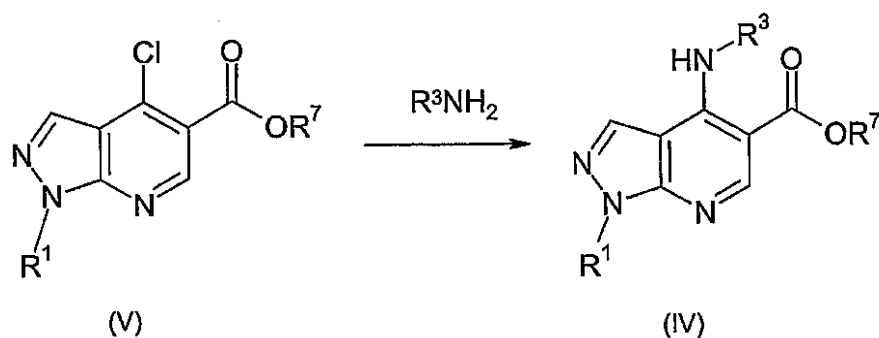
30

【0103】

プロセスAのオプションの代替実施形態によれば、式(IV)の化合物(式中、 R^7 は、場合によっては、 $C_1 \sim 4$ アルキルなどのアルキル、例えばメチルまたはエチル)を、例えばYuら、J. Med. Chem., 2001, 44, 1025-1027のスキーム1に記載のような方法に従って、式(V)の化合物と式 R^3NH_2 のアミンを反応させることによって調製する。反応は、場合によっては、トリエチルアミンやN,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下で、かつ/またはエタノール、ジオキサン、もしくはアセトニトリルなどの有機溶媒中で実施する。反応は、例えば約60~100°C、例えば約80~90°Cに加熱する必要がある。得る。

40

【化29】



50

【0104】

プロセスAの別の代替実施例では、式(V)の化合物中の4-クロロ置換基を、臭素もしくはヨウ素原子で、または式 R^3NH_2 のアミンで置換可能な別の適切な離脱基で置換することができる。離脱基は、例えば $-OC_{1\sim 4}$ アルキル(具体的には、 $-OEt$)などのアルコキシ基 $-OR_{3,5}$ 、または基 $-O-S(O)_2-R^{3,7}$ (式中、 $R^{3,7}$ は、 $C_{1\sim 8}$ アルキル(例えば、メチルなどの $C_{1\sim 4}$ アルキルまたは $C_{1\sim 2}$ アルキル)、 $C_{1\sim 6}$ フルオロアルキル(例えば、 CF_3 や C_4F_9 などの $C_{1\sim 4}$ フルオロアルキルまたは $C_{1\sim 2}$ フルオロアルキル)、あるいは独立に $C_{1\sim 2}$ アルキル、ハロゲン、または $C_{1\sim 2}$ アルコキシの1もしくは2個で場合によっては置換されているフェニル(フェニルや4-メチル-フェニルなど)である)とすることができる。反応は、溶媒を用いてまたは用いずに実施することができ、かつ加熱する必要があるが得る。

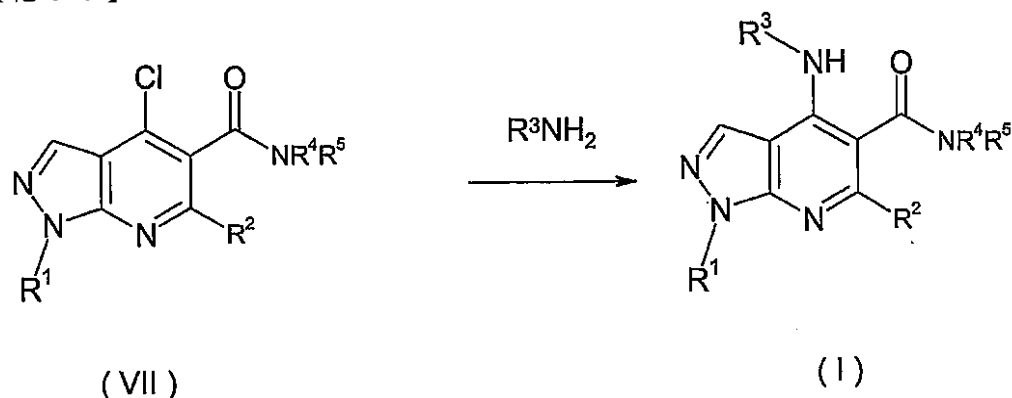
10

【0105】

プロセスB

式(I)の化合物は、式(VII)の化合物と式 R^3NH_2 のアミンまたはその塩(例えば、HCl塩)を反応させることによって調製することができる。反応を、好ましくは塩基、例えばトリエチルアミンやN,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)などの第三級有機アミン塩基の存在下で、かつ/またはエタノール、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、またはアセトニトリルなどの有機溶媒中で実施する。反応は、例えば約60~100℃、または約80~90℃に、例えば8~72または12~48または24~48時間加熱する必要があるが得る。

【化30】



20

30

【0106】

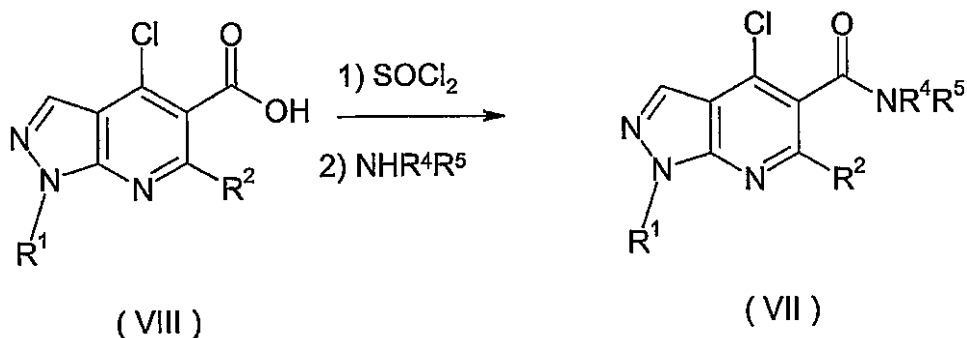
式 R^3NH_2 のアミンのHCl塩の調製の一例については、例えば本明細書の中間体12、15、19、および20を参照のこと。

【0107】

式(VII)の化合物を2段階手順で調製することができる(例えば、Bareら、J. Med. Chem. 1989, 32, 2561-2573を参照のこと)。このプロセスは、まず式(VIII)の化合物と、塩化チオニル(または酸塩化物をカルボン酸から形成するのに適した別の作用物質)を、クロロホルムやTHFなどの有機溶媒中、または無溶媒の溶液として、好ましくは実質的に無水条件下(例えば、窒素またはアルゴンの雰囲気中)で反応させるものである。この反応は、(例えば、還流まで)加熱する必要があるが得、このようにして形成された酸塩化物中間体は、単離しなくてもよい。第2ステップは、得られた酸塩化物中間体と、式 R^4R^5NH のアミンを、THFやクロロホルムなどの有機溶媒中で反応するものであり、かつトリエチルアミンやジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)などの塩基を使用するものでもあり得る。例えば本明細書の中間体7(第1ステップ)および中間体8、9、および10(第2ステップ)を参照のこと。

40

【化 3 1】

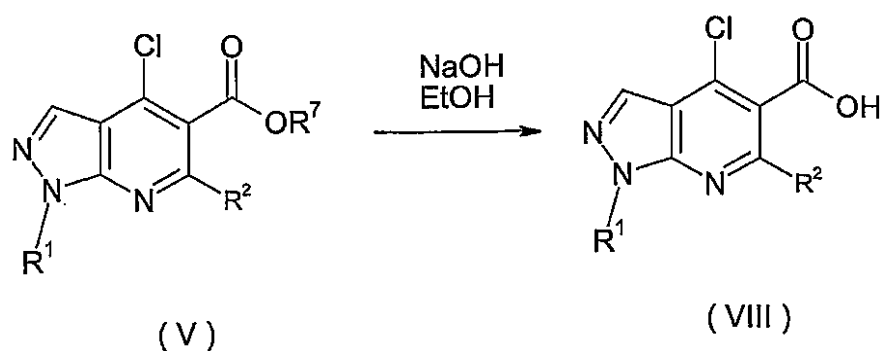


10

【0108】

式(VIII)の化合物は、YuらによってJ. Med. Chem., 2001, 44, 1025-1027に記載されている方法に従って、式(V)のエステルの加水分解によって調製することができる。この手順は、好ましくは水酸化ナトリウムや水酸化カリウムなどの塩基を、溶媒、例えば水性エタノールや水性ジオキサンなどの水性溶媒中で反応させるものである。

【化 3 2】



20

【0109】

プロセスBの代替実施形態では、式(VII)の化合物中の4-クロロ置換基を臭素またはヨウ素原子で置換することができる。

30

【0110】

プロセスC: 式(I)の一化合物またはその塩から式(I)の別の化合物またはその塩への変換
式(I)の一化合物またはその塩を、式(I)の別の化合物またはその塩に変換することができる。この変換は、例えば下記のプロセスC1~C6またはC7のうちの1つまたは複数であり、あるいはそれを含むことができる。

【0111】

C1. 酸化プロセス。例えば、酸化プロセスは、アルコールからケトンへの酸化(例えば、ジョーンズ試薬を使用)またはアルコールもしくはケトンからカルボン酸への酸化であり、あるいはそれを含むことができる。

【0112】

C2. 還元プロセス、例えばケトンまたはカルボン酸からアルコールへの還元。

40

【0113】

C3. アルキル化、例えばアミンまたはヒドロキシ基のアルキル化。

【0114】

C4. 加水分解、例えばエステルから対応するカルボン酸またはその塩への加水分解。

【0115】

C5. 脱保護、例えばアミン基の脱保護(例えば、脱アシル化またはt-ブチルオキシカルボニル(BOC)除去)。

【0116】

C6. 例えば対応するカルボン酸からエステルまたはアミドの形成。

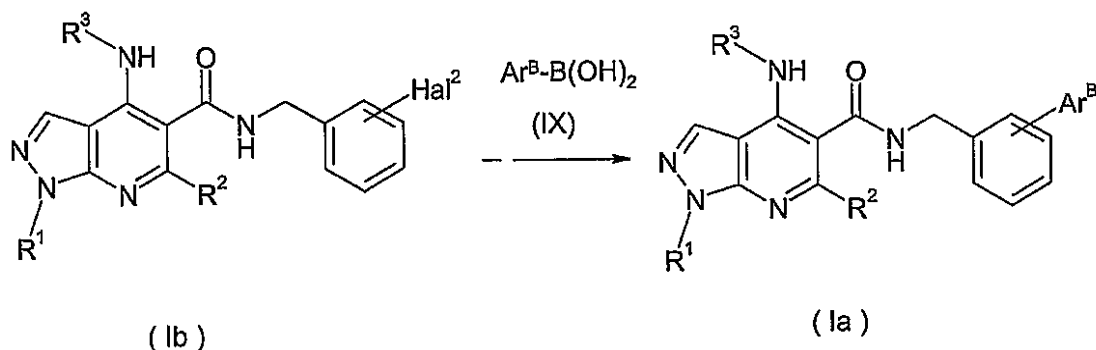
50

【0117】

C7.炭素-炭素結合カップリングプロセス、例えば式(Ib)の化合物から式(Ia)の化合物への変換、例えば以下の通りである。式(Ia)を有する式(I)の化合物は、場合によっては、式(Ib)の化合物(式中、 Hal^2 は、塩素、臭素、またはヨウ素原子(好ましくは、臭素またはヨウ素原子)である)と、アリールボロン酸(IX)または対応するボロン酸エステルを反応させることによって調製される。反応は、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムなどの触媒、および炭酸ナトリウムなどの塩基を、ジメチルホルムアミドと水の混合物など1つまたは複数の溶媒中で使用することができる。反応は、例えば約150℃に加熱する必要があるが得、反応速度は、おそらくマイクロ波反応器の使用によってさらに向上させることができる。

10

【化33】



20

【0118】

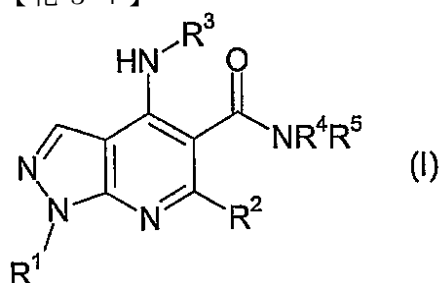
(Ib)から(Ia)へのこの反応では、 Ar^b は、通常は1個の R^6 であり、これは5員環に1個のO、S、または NR^{15a} を含有する5員芳香族複素環(式中、5員環は、1個のN原子を場合によってはさらに含有することができ、かつ複素環は、環炭素原子において $\text{C}_1\sim_2$ アルキルまたは C_1 フルオロアルキルのうちの1個で場合によっては置換されている)である Ar^{5b} 、あるいは独立にフルオロ、クロロ、 $\text{C}_1\sim_2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $\text{C}_1\sim_2$ アルコキシ、もしくは C_1 フルオロアルコキシのうちの1個で場合によっては置換されているフェニルまたはピリジニルである。

【0119】

本発明は、したがって式(I)の化合物またはその塩

30

【化34】

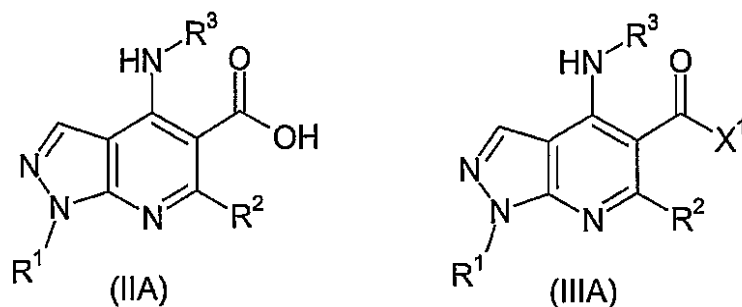


40

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R_4 、および R^5 は、本明細書に定義する通りである)の調製方法であって、

(a)式(IIA)の化合物を式(IIIA)の活性化合物(式中、 X^1 =アミンで置換可能な離脱基)に変換させ、

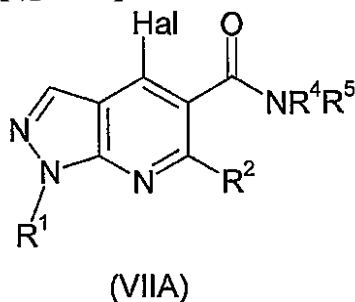
【化 3 5】



10

続いて、式(IIIA)の活性化合物と式 R^4R^5NH のアミンを反応させるステップ;または
(b)式(VIIA)の化合物

【化 3 6】



20

(式中、Halは、塩素、臭素、またはヨウ素原子(臭素原子など、または好ましくは塩素原子)である)と、

式 R^3NH_2 のアミンまたはその塩(例えば、HCl塩)を反応させるステップ、あるいは

(c)式(I)の一化合物またはその塩を式(I)の別の化合物またはその塩に(例えば本明細書に記載するように、例えば炭素-炭素結合カップリングプロセスによって)変換させるステップを含み、

(a)、(b)、または(c)の場合は、式(I)の化合物をその塩、例えば薬剤として許容できるその塩の場合によっては変換する方法も提供する。

30

【0120】

ステップ(a)、(b)、(c)のオプションのまたは好ましい特徴は、上記に記載したプロセスA、B、またはCによるものとすることができる。

【0121】

本発明は、(g)式(I)の化合物またはその塩を所望の薬剤として許容できるその塩に変換するステップを含む、式(I)の化合物の薬剤として許容できる塩の調製方法も提供する。

【0122】

本発明は、本明細書に定義するような方法によって調製された式(I)の化合物またはその塩も提供する。

【0123】

医薬的使用

40

本発明は、ヒトなどの哺乳類において活性治療物質として使用するための式(I)の化合物または薬剤として許容できるその塩も提供する。化合物または塩を、本明細書に記載する疾患/病態のいずれかの治療および/または予防に使用するための(例えば、ヒトなどの哺乳類において炎症性および/またはアレルギー性疾患の治療および/または予防に使用するための;あるいは、例えばヒトなどの哺乳類において認知機能障害またはうつ病の治療および/または予防に使用するための)ものとすることができる。かつ/あるいはホスホジエステラーゼ4(PDE4)阻害剤として使用するためのものとすることができる。「治療」は、処置および/または予防を包含することができる。

【0124】

化合物または塩は、例えばヒトなどの哺乳類においてアトピー性皮膚炎や乾癬などの炎

50

症性および/またはアレルギー性皮膚疾患の処置および/または予防に使用するためのもの
とすることができる。

【0125】

ヒトなどの哺乳類において本明細書に記載する疾患/病態のいずれかの治療および/または
予防、例えばヒトなどの哺乳類において炎症性および/またはアレルギー性疾患の治療
および/または予防、あるいは例えば哺乳類において認知機能障害またはうつ病の治療お
よび/または予防のための医薬品(例えば、薬剤組成物)の製造における、式(I)の化合物ま
たは薬剤として許容できるその塩の使用も提供されている。

【0126】

それを必要とする哺乳類(例えば、ヒト)において本明細書に記載する疾患/病態のい
ずれかの治療および/または予防の方法、例えばそれを必要とする哺乳類(例えば、ヒト)に
おいて炎症性および/またはアレルギー性疾患、認知機能障害、またはうつ病の治療およ
び/または予防の方法も提供され、この方法は、哺乳類(例えば、ヒト)に、治療上有効量
の本明細書に定義するような式(I)の化合物または薬剤として許容できるその塩を投与す
るステップを含む。

10

【0127】

ホスホジエステラーゼ4阻害剤は、ヒトなどの哺乳類において様々な疾患/病態、特に炎
症性および/またはアレルギー性疾患、例えば:喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)(例えば、
慢性気管支炎および/または肺気腫)、アトピー性皮膚炎、じんま疹、アレルギー性鼻炎、
アレルギー性結膜炎、春季カタル、好酸球性肉芽腫、乾癬、リウマチ様関節炎、敗血症性
ショック、潰瘍性大腸炎、クローン病、心筋および脳の再灌流障害、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、認知機能障害(例えば、アルツハ
イマー病などの神経疾患における)、うつ病、または疼痛(例えば、炎症性疼痛)の治療お
よび/または予防に有用であると思われる。潰瘍性大腸炎および/またはクローン病はま
とめて炎症性腸疾患と呼ばれることが多い。

20

【0128】

治療および/または予防では、炎症性および/またはアレルギー性疾患は、好ましくは哺
乳類(例えば、ヒト)における慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、リウマチ様関節炎、アレル
ギー性鼻炎、乾癬、またはアトピー性皮膚炎である。より好ましくは、治療および/ま
たは予防は、哺乳類(例えば、ヒト)におけるCOPD、喘息、乾癬、またはアトピー性皮膚炎に
関する。

30

【0129】

最も好ましくは、治療および/または予防は、ヒトやブタなどの哺乳類、好ましくはヒ
ト、具体的には21才以下、例えば18才以下のヒトにおけるアトピー性皮膚炎に関する。哺
乳類におけるアトピー性皮膚炎の治療および/または予防については、式(I)の化合物また
は薬剤として許容できるその塩の哺乳類への外用局所投与(例えば、皮膚、例えばアトピ
ー性皮膚炎によって冒された皮膚への局所投与)が、好ましくは使用される。アトピー性
皮膚炎の治療および/または予防については、吸入投与は通常は適切でない。

【0130】

「アトピー性皮膚炎」は、2つの一般的サブクラス:(1)一般に環境アレルゲンに対する
感作と関連して発生し、かつ/または一般に血清IgEレベルの上昇を伴う「アレルギー(外
因)」型のアトピー性皮膚炎と、(2)一般に検出可能な感作がわずかしもしくはまったく
なく、かつ/または一般に血清IgEレベルが正常もしくは低い「非アレルギー(内因)」型の
アトピー性皮膚炎とを含むことが提案されている(N.Novakら、J.Allergy Clin.Immunol.,
2003,112,252-262;およびT.C.Roosら、Drugs,2004,64(23),2639-2666、例えば2640~2641
頁を参照のこと)。したがって、式(I)の化合物または薬剤として許容できるその塩は、哺
乳類(例えば、ヒトまたはブタ、好ましくはヒト)におけるアレルギー性(外因性)アトピー
性皮膚炎および/または非アレルギー性(内因性)アトピー性皮膚炎の治療および/または予
防のためのものとしてすることができる。

40

【0131】

50

「外用局所」投与は、外部身体部分(すなわち、例えば肺または口を除くが、口唇を含み、好ましくは目を除く)への局所投与を意味する。

【0132】

「外用局所」投与は、好ましくは皮膚、例えばヒトなどの哺乳類の腕、手、脚、足、頭(例えば、顔)、頸、および/または胴の皮膚への局所投与である。外用局所投与は、例えばアトピー性皮膚炎によって冒され、またはその影響を受けやすい哺乳類のその皮膚部分に対するものとして行うことができる。

【0133】

アトピー性皮膚炎においてPDE4阻害剤の使用については、例えば

- PDE4阻害剤CP80,633(0.5%軟膏、1日2回局所塗布)で処置されたアトピー性皮膚炎患者における炎症性パラメータの低減を報告している、J.M.Hanifinら、「Type 4 phosphodiesterase inhibitors have clinical and in vitro anti-inflammatory effects in atopic dermatitis」、J.Invest.Dermatol.,1996,107(1),51-56; 10

- アトピー性皮膚炎患者の治療において、シパムフィリン(0.15%)クリームは、ビヒクルより有意に有効であるが、17-酪酸ヒドロコルチゾン(0.1%)クリームより有意に有効ではないと報告している、C.E.M.Griffithsら、「Randomized comparison of the type 4 phosphodiesterase inhibitor cipamfylline cream,cream vehicle and hydrocortisone 17-butyrate cream for the treatment of atopic dermatitis」、Br.J.Dermatol.,2002,147(2),299-307;

- T.C.Roosら、「Recent advances in treatment strategies for atopic dermatitis」、Drugs,2004,64(23),2639-2666(例えば、2657頁、およびその中の参考文献201~209を参照のこと); 20

- A.M.Doherty、Current Opinion Chem.Biol.,1999,3(4),466-473(例えば、470頁を参照のこと);および

- H.J.Dykeら、Expert Opinion Invest.Drugs,2002,11(1),1-13(例えば、7頁、およびその中に引用された参考文献74、75、および76を参照のこと);

ならびに上記の参考文献に引用された参考文献を参考のこと。

【0134】

アレルギー型の皮膚炎のマウスモデルにおけるPDE4阻害剤SB 207499(シロミラスト)およびAWD 12-281の使用については、W.Baumerら、Eur.J.Pharmacol.,2002,446,195-200、およびW.Baumerら、J.Pharmacy Pharmacol.,2003,55,1107-1114を参照のこと。 30

【0135】

PDE4阻害剤は、COPDの治療において有効であると思われる。例えば、S.L.Wolda、Emerging Drugs,2000,5(3),309-319;Z.Huangら、Current Opinion in Chemical Biology,2001,5:432-438;H.J.Dykeら、Expert Opinion on Investigational Drugs,January 2002,11(1),1-13;C.Burnoufら、Current Pharmaceutical Design,2002,8(14),1255-1296;A.M.Doherty、Current Opinion Chem.Biol.,1999,3(4),466-473;A.M.Vignola、Respiratory Medicine,2004,98,495-503;D.Spina、Drugs,2003,63(23),2575-2594;および上記の刊行物に引用されている参考文献;ならびにG.Krishnaら、Expert Opinion on Investigational Drugs,2004,13(3),255-267を参照のこと(特に、259~261頁、ならびにその中の参考文献102~111および201を参考のこと)。 40

【0136】

PDE4阻害剤シロミラスト(Ariflo(商標))の15mgを1日2回経口投与により、COPD患者において1秒当たりの努力呼気肺活量(FEV₁)が改善されるようであり(C.H.Comptonら、The Lancet,2001,vol.358,265-270)、かつCOPD患者において抗炎症性作用があるようである(E.Gambleら、Am.J.Respir.Crit.Care Med.,2003,168,976-982)。シロミラストに関しては、R.D.Borderら、Chest,2003,vol.124 Suppl.4,p.170S(要約)およびJ.D.Eddlestonら、Am.J.Respir.Crit.Care Med.,2001,163,A277(要約)も参照のこと。PDE4阻害剤ロフルミラストは、COPD患者においてFEV₁のわずかな改善を示すようである(B.J.Lipworth、The Lancet,2005,365,167-175、およびその中の参考文献49~50を参照のこと)。 50

【0137】

COPDは、慢性気管支炎および/または肺気腫のため気流閉塞の存在を特徴とすることが多い(例えば、S.L.Wolda、Emerging Drugs,2000,5(3),309-319を参照のこと)。

【0138】

PDE4阻害剤は、喘息の治療において有効であると考えられる(例えば、M.A.Giembycz,Drugs, Feb.2000,59(2),193-212;Z.Huangら、Current Opinion in Chemical Biology,2001,5:432-438;H.J.Dykeら、Expert Opinion on Investigational Drugs,January 2002,11(1),1-13;C.Burnoufら、Current Pharmaceutical Design,2002,8(14),1255-1296;A.M.Doherty、Current Opinion Chem.Biol.,1999,3(4),466-473;および上記の刊行物に引用されている参考文献を参照のこと)。

10

【0139】

PDE4阻害剤は、アレルギー性鼻炎の治療において有効であると考えられる(例えば、B.M.Schmidtら、J.Allergy & Clinical Immunology,108(4),2001,530-536を参照のこと)。

【0140】

PDE4阻害剤は、リウマチ様関節炎および多発性硬化症の治療において有効であると考えられる(例えば、H.J.Dykeら、Expert Opinion on Investigational Drugs,January 2002,11(1),1-13;C.Burnoufら、Current Pharmaceutical Design,2002,8(14),1255-1296;およびA.M.Doherty,Current Opinion Chem.Biol.,1999,3(4),466-473;ならびにこれらの刊行物に引用されている参考文献を参照のこと)。

【0141】

PDE4阻害剤は鎮痛性を有し、したがって疼痛の治療に有効であることが示唆されている(A.Kumarら、Indian J.Exp.Biol.,2000,38(1),26-30)。

20

【0142】

本発明では、治療および/または予防は、認知機能障害、例えばアルツハイマー病などの神経疾患における認知機能障害に関するものとして行うことができる。例えば、治療および/または予防は、例えば神経疾患における認知能力の向上を含むことができる。例えば、H.T.Zhangら、Psychopharmacology,June 2000,150(3),311-316およびNeuropsychopharmacology,2000,23(2),198-204、ならびにT.Egawaら、Japanese J.Pharmacol.,1997,75(3),275-81を参照のこと。

【0143】

ロリプラムなどのPDE4阻害剤は、抗うつ性を有することが示唆されている(例えば、J.Zhuら、CNS Drug Reviews,2001,7(4),387-398;O'Donnell,Expert Opinion on Investigational Drugs,2000,9(3),621-625;H.T.Zhangら、Neuropsychopharmacology,October 2002,27(4),587-595;J.M.O'DonnellおよびH.T.Zhang,Trends Pharmacol.Sci.,March 2004,25(3),158-163;およびT.E.Renau,Curr.Opinion Invest.Drugs,2004,5(1),34-39)。

30

【0144】

PDE4阻害は、炎症性腸疾患(例えば、潰瘍性大腸炎および/またはクローン病)の治療のためであることが示唆されている。K.H.BannerおよびM.A.Trevethick,Trends Pharmacol.Sci.,August 2004,25(8),430-436を参照のこと。

【0145】

薬剤組成物、投与経路、および用量

医療における使用では、本発明の化合物または塩を、通常は薬剤組成物として投与する。

40

【0146】

したがって、本発明は、別の態様で、式(I)の化合物または薬剤として許容できるその塩、ならびに1つまたは複数の薬剤として許容できる担体および/または賦形剤を含む薬剤組成物を提供する。

【0147】

薬剤組成物は、本明細書に記載する病態、具体的にはヒトなどの哺乳類におけるアトピー性皮膚炎のいずれかの治療および/または予防に使用するためのものとして行うことができ

50

る。

【0148】

本発明は、本明細書に定義するような式(I)の化合物、または薬剤として許容できるその塩、ならびに1つまたは複数の薬剤として許容できる担体および/もしくは賦形剤を含む薬剤組成物の調製方法であって、化合物または塩と、1つまたは複数の薬剤として許容できる担体および/もしくは賦形剤を混合するステップを含む方法も提供する。

【0149】

本発明は、前記方法によって調製される薬剤組成物も提供する。

【0150】

式(I)の化合物および/または薬剤組成物を、例えば外用局所(例えば、皮膚局所)、経口、非経口(例えば、静脈内、皮下、または筋肉内)、吸入、または鼻腔内投与によって投与することができる。

【0151】

したがって、薬剤組成物は、外用局所(例えば、皮膚局所)、経口、非経口(例えば、静脈内、皮下、または筋肉内)、吸入、または鼻腔内投与に適する(例えば、適合する)ことができる。薬剤組成物は、好ましくは吸入投与に適し、またはより好ましくは例えばヒトなどの哺乳類への外用局所(例えば、皮膚局所)投与に適している。吸入投与は、例えばエアゾールまたは乾燥粉末組成物によって肺に局所投与するものである。

【0152】

式(I)の化合物またはその塩を経口投与することができるが、少なくとも化合物4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド(「遊離塩基」形)(例えば、実施例2、2A、または2B)については、経口投与は、現在、好ましい投与経路であるとは考えられていない。これは、このデータに拘泥するものではないが予備試験によれば、約[10% DMSOおよび90% PEG200/水(70:30 PEG200:水の比)]で配合した場合に、実施例2または2A(「遊離塩基」形)をラットに体重1kg当たり化合物約1mgの投与レベルで経口投与した後、全身曝露が低いことが示唆されているようであるからである。

【0153】

薬剤組成物は、場合によっては単位剤形とすることができる。単位剤形は、例えば(a)吸入可能な乾燥粉末薬剤組成物を含有する裂開可能またはピールオープン可能なシール投与容器(例えば、その複数のは、通常は適切な吸入装置内に配置されている);(b)例えば水性担体など適切な担体中の化合物または薬剤として許容できる塩の溶液もしくは懸濁液を含み、または例えば凍結乾燥した非経口薬剤組成物を含有する非経口投与用のバイアル、アンプル、または充填済み注射器(バイアルまたはアンプルは、場合によってはブローフィールシールプロセスを使用して製造することができる);あるいは(c)(好ましさの落ちた場合)経口投与、例えばヒトへの経口投与用の錠剤またはカプセル剤とすることができる。

【0154】

あるいは、クリーム、軟膏、ゲル、または液剤など延展可能または噴霧可能な外用局所組成物など、組成物は、使用者が望むように様々な量の組成物の投与に適合した形とすることができる。

【0155】

外用局所投与に適した薬剤組成物

本発明の薬剤組成物は、好ましくは、例えばヒトなどの哺乳類への外用局所(例えば、皮膚局所)投与に適している(例えば、適合する)。より好ましくは、外用局所投与に適した薬剤組成物は、ヒトなどの哺乳類におけるアトピー性皮膚炎の治療および/または予防のためのものである。

【0156】

「外用局所投与」は、上記に「医薬的使用」セクションで定義する。例えば、外用局所投与は、具体的にはアトピー性皮膚炎を被っているまたはその影響を受けやすい哺乳類(例えば、ヒト)において、疾患または病態、例えばアトピー性皮膚炎によって冒されたま

10

20

30

40

50

たはその影響を受けやすい皮膚のそれらの部分に対するものとすることができる。

【0157】

外用局所薬剤組成物、例えば皮膚局所薬剤組成物は、例えば軟膏、クリーム(通常は水中油型または油中水型の薬剤組成物、通常は乳濁液)、水性ゲル、またはマイクロエマルジョンとすることができる。あるいは、薬剤組成物は、DMSO/アセトンの溶液またはDMSO/水の溶液(DMSO=ジメチルスルホキシド)などのDMSO含有溶液とすることができる。DMSO含有溶液は、実験動物試験用に使用することができるが、通常はヒトに使用するには望ましくない。

【0158】

外用局所薬剤組成物、例えば軟膏、または水中油型もしくは油中水型の組成物では、式(I)の化合物または薬剤として許容できるその塩は、組成物の、適切には0.05重量%~10重量%、好ましくは0.1重量%~5重量%、より好ましくは0.1重量%~3重量%、さらにより好ましくは0.2重量%~3重量%(例えば、約0.5重量%または約2.5重量%)、さらにより好ましくは0.2重量%~1.5重量%(例えば、約0.5重量%)(w/w)で存在する。

【0159】

オプションの一実施形態では、式(I)の化合物または薬剤として許容できるその塩は、場合によっては、例えば微粒子化によって得られるまたは得ることが可能な粒径が低減された形とすることができる。これは、例えば外用局所(例えば、皮膚局所)投与に適した(例えば、適合する)薬剤組成物に使用するためのものとすることができる。さらに詳細については、下記の吸入可能な薬剤組成物のセクション内の、粒径低減のサブセクションを参照のこと。

【0160】

水溶解性:予備スクリーンは、(概要として):(i)約10mM化合物のDMSO溶液を作製し、(ii)pH7.4のリン酸緩衝生理食塩水(PBS)緩衝液の約19体積部と約10mM DMSO溶液の1体積部を混合することによって、このDMSO溶液の一部を希釈し、(iii)遠心を用いて混合物を「濾過」し、次いで(iv)「濾液」に溶解している化合物の濃度を測定することによって化合物の水溶解性を概算することを目標とする。DMSO(約5体積%)がこの溶解性スクリーンの「濾液」中に存在しているが、化合物4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド(「遊離塩基」形)(例えば、実施例2または2A)(化合物約60マイクログラム/mL)について、この予備スクリーンの結果から、一般に、この特定の実施例2または2A化合物は(「遊離塩基」形で)、一般にほぼ室温で中程度の水溶解性を有することが示唆されているようである。

【0161】

親油性:化合物4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド(「遊離塩基」形)(例えば、実施例2または2A)は、約2.5のclogP(オクタノール/水の分配係数(P)のlog計算値)を有すると考えられ、中程度の親油性を示唆する。この特定の化合物は(遊離塩基として)、pH=7.4で約3.4のlogD測定値(D=分配係数、式中、logDは一般にイオン化に対して補正されたlogPである)を有すると考えられ、やはり適度/中程度の親油性を示唆する。

【0162】

したがって、好ましくは外用局所(例えば、皮膚局所)投与に適した薬剤組成物では、式(I)の化合物またはその塩は、4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドまたは薬剤として許容できるその塩、具体的には4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド(「遊離塩基」形)である。

【0163】

可溶化剤および/または皮膚浸透促進剤:外用局所薬剤組成物、例えば軟膏、または水中油型クリームもしくは油中水型クリームは、好ましくは式(I)の化合物またはその塩の皮

10

20

30

40

50

膚浸透促進剤、および/または可溶化剤として働く作用物質を含む。皮膚浸透促進剤および/または可溶化剤は、例えばプロピレングリコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル(例えば、TRANSCUTOL(商標))および/またはカプリロカプロイルマクロゴールグリセリド(例えば、LABRASOL(商標))、好ましくはプロピレングリコールとすることができ。適切には、可溶化剤および/または皮膚浸透促進剤はDMSOを含まない。可溶化剤および/または皮膚浸透促進剤は、好ましくは可溶化剤と皮膚浸透促進剤の両方であり、かつ/または組成物の、適切には0.5重量%~50重量%、好ましくは5重量%~50重量%、より好ましくは7重量%~30重量%、さらにより好ましくは7重量%~25重量%、さらにより好ましくは約10重量%~約20重量%(例えば、約10重量%または約20重量%)(w/w)で存在する。

【0164】

10

皮膚浸透促進剤は、皮膚を通り抜けて式(I)の化合物またはその塩(「活性剤」または「薬物」)を送達するためのものである。薬物の可溶化も役に立つ。可溶化剤および/または皮膚浸透促進剤は、理想的には(a)安全性および/または忍容性であり、(b)皮膚刺激性の潜在性が、有効な皮膚浸透促進剤であることを損なわない程度にできる限り低く、かつ(c)活性薬剤材料と適合性があるべきである。作用物質は、可溶化剤としても皮膚浸透促進剤としても機能することが好ましいことに留意されたい。

【0165】

界面活性剤:外用局所薬剤組成物、例えば軟膏、または水中油型クリームもしくは油中水型クリームは、好ましくは例えば2つ以上の相を有する組成物の乳化を実現するための界面活性剤(例えば、乳化剤として)を含む。界面活性剤の全含有量は、組成物の、例えば0.3重量%~20重量%、例えば0.5重量%~15重量%、または0.5重量%~12重量%、または0.5重量%~10重量%、または1重量%~12重量%、または3重量%~10重量%(w/w)とすることができる。界面活性剤は、例えばポリオキシシルC₁₂~₂₂アルキルエーテル(例えば、ポリオキシシルセチルエーテルやポリオキシシルステアリルエーテルなどのポリオキシシルC₁₄~₂₀アルキルエーテル)(例えば、0.5%~10%(w/w)、例えば約5%~約8%(w/w)などの2.5%~10%(w/w)で存在する)、モノステアリン酸グリセロール(例えば、Arlacel 165(商標))(例えば、0.5%~10%(w/w)、例えば約2%(w/w)で存在する)、ソルビタンモノステアレート(例えば、Span 60(商標))(例えば、0.05%~10%(w/w)、例えば約1%(w/w)で存在する)、セチルアルコールおよび/またはステアリルアルコール(例えば、この場合、存在するセチルアルコールとステアリルアルコールは全部で、0.1%~15%(w/w)、例えば約2%~約5%(w/w)などの1%~10%(w/w)である)、ならびにドデシル硫酸ナトリウム(SDS)(例えば、約1%(w/w)などの0.3%~2%(w/w)で存在する)のうちの1つまたは複数を含むことができる。ポリオキシシルステアリルエーテル(ステアレス)は、例えばポリオキシシル2ステアリルエーテル(ステアレス2)またはポリオキシシル21ステアリルエーテル(ステアレス21)とすることができる。

【0166】

DMSO含有溶液:考え得る一外用局所薬剤組成物は、DMSO/アセトンやDMSO/水などのDMSO含有溶媒中、約0.5%~約2.5%(w/w)で存在する式(I)の化合物または薬剤として許容できるその塩の溶液;例えば、DMSO/アセトン(1:1)中約0.5%~約2.5%(w/w)で存在する化合物または塩の溶液である。高い皮膚浸透能力のあることが多いDMSO含有溶液は、動物に使用するための良好な実験的前臨床製剤であることが多いが、起こり得るその皮膚刺激によって、一般に患者、例えばアトピー性皮膚炎患者などのヒトにおける使用に適したものでなくなる。

【0167】

軟膏およびクリーム(および油相):外用局所薬剤組成物は、軟膏、または水中油型クリームもしくは油中水型クリームとすることができる。軟膏またはクリームは、通常は油相(油性軟膏ベース)を含有する。油相(軟膏ベース)は、通常は皮膚延展性に適した稠性を好ましくは有する油および/または脂肪を含む。

【0168】

好ましくは、白色軟質パラフィン(白色ワセリン)および/もしくは鉱物油(流動パラフィンなど)であるまたはそれを含む油を使用することができる。(鉱物油を可溶化剤および/

50

または軟化剤として使用することもできる)。白色軟質パラフィン(白色ワセリン)は、様々なグレード、例えば(Penreco供給業者の場合)Penreco Regent Whiteグレード、Penreco Snow Whiteグレード、またはPenreco Ultima Whiteグレード、具体的には高融点白色軟質パラフィン(例えば、Penreco Ultima Whiteグレード)のものとすることができる。微結晶性ワックス、または蜜ろうもしくは蜜ろう代用物を、油相中の油/脂肪として使用することができる。

【0169】

あるいはまたはさらに、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、ステアリン酸イソセチル、イソステアリン酸イソステアリル、オレイン酸デシル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸2-エチルヘキシル、ヤシ油脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、またはセチルアルコールまたはステアリルアルコールのブレンドとの2-エチルヘキサン酸の混合エステル(例えば、Crodamol CAPとして知られている)など、直鎖または分枝鎖モノ-またはジ-アルキルエステルのような1つまたは複数の脂肪を、油相中に使用することができる(これらのうちのいくつかは、可溶化剤および/または界面活性剤でもある)。これらは、必要とされた特性に応じて単独でまたは組合せて使用することができる。

【0170】

油相(油性軟膏ベース)は、例えば軟膏(例えば、乳濁液または均質単相)中25~85%(w/w)(例えば、50~80%(w/w))で、油中水型クリーム(例えば、乳濁液)中25~85%(w/w)(例えば、35~70%(w/w))で、または油中水型クリーム(例えば、乳濁液)中8~55%(w/w)(例えば、10~45%(w/w))で存在することができる。

【0171】

例示的軟膏:例示的外用局所薬剤組成物は、下記を含む軟膏である:

- 0.1%~5%(w/w)(例えば、0.1%~3%(w/w)または0.2%~1.5%(w/w))で存在する式(I)の化合物または薬剤として許容できるその塩;
- 25%~99%(w/w)または25%~85%(w/w)または50%~80%(w/w)で存在する油相(油性軟膏ベース)(例えば、油相は、25~75%(w/w)または45~75%(w/w)で存在する白色ワセリンを含むことができ、場合によっては4%~12%(w/w)などの2.5%~15%(w/w)で存在する鉱物油も(例えば、可溶化剤および軟化剤として)含む);
- 合計0.5%~10%(w/w)または3%~10%(w/w)で存在する1つまたは複数の界面活性剤(例えば、ポリオキシシルステアリルエーテル);および
- 合計5%~50%(w/w)や7%~30%(w/w)などの0.5%~50%(w/w)で存在する、皮膚浸透促進剤として働く(プロピレングリコールなど、好ましくは可溶化剤としても皮膚浸透促進剤としても働き、かつ/または好ましくは親水性である)1つまたは複数の作用物質;および
- 場合によっては、例えば合計0.02~2%(w/w)などの0.001~2%(w/w)で存在する1つまたは複数の酸化防止剤(例えば、ブチル化ヒドロキシアニソール);および
- 場合によっては、例えば合計0.05~1%(w/w)などの0.01~4%(w/w)で存在する1つまたは複数の防腐剤(例えば、0.05~2%(w/w)で存在するメチルパラベン、および/または0.01~2%(w/w)で存在するプロピルパラベン)。

【0172】

油「相」および浸透促進剤を含む上記の例示的組成物は、場合によっては均質単相とすることができる。しかし、上記の例示的軟膏組成物の一実施形態では、例えばプロピレングリコールまたは別の親水性可溶化剤および浸透促進剤を使用する場合、油相(油性軟膏ベース)、ならびに親水性可溶化剤および浸透促進剤を含有する親水性相(例えば、プロピレングリコール含有相)を乳化して、軟膏乳濁液を形成する。

【0173】

2相を有する軟膏組成物は、場合によっては親水性相(例えば、プロピレングリコール含有相)および油相をまず、別々の容器で調製する乳化プロセスを使用して調製することができる。親水性相は、場合によっては、プロピレングリコールなどの浸透促進剤、および場合によっては式(I)の化合物またはその塩の一部または全部を含有することができる。

油相は、場合によっては界面活性剤を含有することができる。両相の温度を約55～90℃、または好ましくは70超～90℃などの高温に維持し、油相は、油相を溶融するのに十分高い温度(例えば、70超～90℃)である。熱いうちに、一方の相を他方の相に、例えば高せん断ミキサを使用して混合しながら添加して、好ましくは温度を70超～90℃などの70℃超に維持して乳化を行う。好ましくは攪拌を例えばより低速で継続しながら、得られた軟膏乳濁液を例えば約18～30℃などの約15～35℃に放冷する。次いで、軟膏乳濁液を、場合によっては製造容器から分配し、一次パッケージング、例えばチューブまたはサッシェに充填することができる。

【0174】

場合によっては、軟膏は、油性軟膏ベースの代わりにまたはそれと同時に、例えば50～95%(w/w)などの25～98%(w/w)で存在するポリエチレングリコールベースを含むことができる。

【0175】

クリーム:外用局所薬剤組成物は、クリーム、例えば油中水型クリームまたは水中油型クリームとすることができる。クリームは、軟膏より流動性が高いこともあり、より多い水分を提供することもあり、したがって原理上、ある種の場合には、アトピー性皮膚炎の患者において改善されたおよび/または良好な有効性が可能になり得る。

【0176】

油中水型クリーム:これらは、通常は軟膏に比べて増大した含水量を有する。好ましくは、油中水型クリームは、油中水型クリーム乳濁液である。すなわち、好ましくは油中水型クリームでは、油相および水相を乳化して、油中水型クリーム乳濁液を形成する。

【0177】

例示的外用局所薬剤組成物は、下記を含む油中水型クリーム(例えば、クリーム乳濁液)である:

- 0.1%～5%(w/w)(例えば、0.1%～3%(w/w)または0.2%～1.5%(w/w))で存在する式(I)の化合物または薬剤として許容できるその塩;
- 25%～85%(w/w)または35%～70%(w/w)で存在する油相(油性軟膏ベース)(例えば、25%～75%(w/w)または30%～65%(w/w)で存在する白色ワセリンを含み、かつ場合によっては2.5%～15%(w/w)または4%～12%(w/w)で存在する鉱物油も(例えば、可溶化剤および軟化剤として)含む);
- 2%～30%(w/w)、例えば5%～25%または10%～22%(w/w)で存在する水;
- 合計3%～10%(w/w)などの0.5%～12%(w/w)で存在する1つまたは複数の界面活性剤(例えば、ポリオキシシルステアリルエーテル);および
- 合計5%～50%(w/w)や7%～30%(w/w)などの0.5%～50%(w/w)で存在する、皮膚浸透促進剤として働く(プロピレングリコールなど、好ましくは可溶化剤としても皮膚浸透促進剤としても働き、かつ/または好ましくは親水性である)1つまたは複数の作用物質;および
- 場合によっては、例えば合計0.02～2%(w/w)などの0.001～2%(w/w)で存在する1つまたは複数の酸化防止剤(例えば、ブチル化ヒドロキシアニソール);および
- 場合によっては、例えば合計0.05～1%(w/w)などの0.01～4%(w/w)で存在する1つまたは複数の防腐剤(例えば、0.05～2%(w/w)で存在するメチルパラベンおよび/または0.01～2%(w/w)で存在するプロピルパラベン)。

【0178】

水中油型クリーム:これらは、通常は軟膏および油中水型クリームに比べて増大した含水量を有する。好ましくは、水中油型クリームは、水中油型クリーム乳濁液である。すなわち、好ましくは、水中油型クリームでは、油相および水相を乳化して、水中油型クリーム乳濁液を形成する。

【0179】

好ましい水中油型クリームは、皮膚に局所投与した後、皮膚および/またはクリームからの水分損失が、十分に高い皮膚被覆により、かつ/または塗布部位において十分なバリアを提供することにより、低減または限定される高閉塞クリームである。

10

20

30

40

50

【0180】

好ましくは、水中油型クリームは、シリコーン(例えば、ジメチコン、例えばジメチコン360またはジメチコン20)など、1つまたは複数の軟化剤(水和剤)、微結晶性ワックスなどの高粘度ワックス、および/または鉱物油を含有する。十分に高い含水率も好ましく、例えば水が15%~60%(w/w)、20%~50%(w/w)、または25%~40%(w/w)で存在する。

【0181】

例示的外用局所薬剤組成物は、下記を含む水中油型クリーム(例えば、クリーム乳濁液)である:

- 0.1%~5%(w/w)(例えば、0.1%~3%(w/w)または0.2%~1.5%(w/w))で存在する式(I)の化合物または薬剤として許容できるその塩;
- 5%~60%(w/w)、または好ましくは20%~60%(w/w)または30%~60%(w/w)、またはより好ましくは30%~55%(w/w)で存在する、軟化剤として働くことができる1つまたは複数の材料を含有する油相(油性軟膏ベース);
- 12%~75%(w/w)、または15%~75%(w/w)、または15%~60%(w/w)、好ましくは15%~50%(w/w)または20%~40%(w/w)で存在する水;
- 合計0.5%~12%(w/w)、例えば、3%~10%(w/w)で存在する1つまたは複数の界面活性剤;および
- 合計0.5%~50%(w/w)、好ましくは5%~50%(w/w)または7%~25%(w/w)で存在する、皮膚浸透促進剤として働く(プロピレングリコールなど、好ましくは可溶化剤としても皮膚浸透促進剤としても働き、かつ/または好ましくは親水性である)1つまたは複数の作用物質;および
- 場合によっては、例えば0.5%~20%(w/w)、例えば3~12%(w/w)で存在する1つまたは複数の可溶化剤(例えば、ミリスチン酸イソプロピル);および
- 場合によっては、例えば合計0.05~5%(w/w)で存在する1つまたは複数の緩衝剤(例えば、クエン酸および/またはリン酸水素ナトリウム)。

【0182】

上記の例示的水中油型クリーム組成物では、油相は、好ましくは15%~50%(w/w)または20%~45%(w/w)で存在する鉱物油(例えば、軟化剤および可溶化剤として)を含み、かつ/または8%~15%(w/w)などの5%~25%(w/w)で存在する微結晶性ワックスなどの高粘度ワックスを(例えば、軟化剤として)含み、かつ/または0.5%~10%や1%~5%(w/w)などの0.5%~20%で存在するシリコーン(ジメチコンなど、例えばジメチコン360またはジメチコン20、例えば軟化剤として)を含む。

【0183】

上記の例示的水中油型クリーム組成物では、1つまたは複数の界面活性剤は、好ましくは0.5%~10%(w/w)で存在するモノステアリン酸グリセロール、ならびに/または0.05%~10%(w/w)で存在するソルビタンモノステアレート、ならびに/または合計0.1%~15%または1~10%(w/w)で存在する[セチルアルコールおよび/またはステアリルアルコール]を含む。

【0184】

クリーム乳濁液、例えば油中水型または水中油型のクリーム乳濁液は、水相を調製する、例えば乳化する前に調製するプロセスによって調製することができる。水相は、通常は水、ならびにプロピレングリコールなどの可溶化剤および/または皮膚浸透促進剤を含有し、かつ場合によっては式(I)の化合物またはその塩の一部または全部を含有し、かつ/または場合によっては界面活性剤を含有する。例えば、白色ワセリンおよび/または鉱物油を含有し、かつ/または場合によっては界面活性剤を含有する油相を、別々の容器で調製することができる。両相の温度を約55~90℃、または好ましくは70超~90℃などの高温に維持し、油相は、油相を溶融するのに十分高い温度(例えば、70超~90℃)である。熱いうちに、一方の相を他方の相に、例えば高せん断ミキサを使用して混合しながら添加して、好ましくは温度を70超~90℃などの70℃超に維持して乳化を行う。好ましくは攪拌を例えばより低速で継続しながら、得られた乳濁液を例えば約18~30℃などの約15~35℃に放冷する。次いで、クリーム乳濁液を、場合によっては製造容器から分配し、一次パッケージ

ング、例えばチューブまたはサッシェに充填することができる。

【0185】

通常は、外用局所投与に適した本発明の薬剤組成物を、外部身体部分、例えば患部皮膚部位などの皮膚、例えばアトピー性皮膚炎を被っている皮膚に1日1回、1日2回以上投与することができる。

【0186】

吸入可能な鼻腔内薬剤組成物、および粒径低減

鼻腔内または吸入投与に適した(例えば、適合する)組成物は、通常はエアゾール、ドロップ、ゲル、または乾燥粉末として調製することができる。

【0187】

例えば吸入投与用のエアゾール製剤は、薬剤として許容できる水性または非水溶媒にとかした活性物質の溶液または微細懸濁液を含むことができる。エアゾール製剤は、単回または複数回の投与量を経菌の形で、噴霧装置または吸入器での使用向けのカートリッジまたはリフィル(refill)の形とすることができるシール容器で提供することができる。あるいは、シール容器は、単回投与鼻腔内吸入器や、定量弁を備えたエアゾールディスペンサー(定量吸入器)などの単位分注装置とすることができ、ひとたび容器の内容物が使い果たされれば廃棄するためのものである。

【0188】

剤形がエアゾールディスペンサーを含む場合では、好ましくは加圧下で、圧縮空気、二酸化炭素、あるいはクロロフルオロ炭素(CFC)、またはより好ましくはヒドロフルオロカーボン(HFC)などの有機噴射材など適切な噴射材を含む。適切なCFC噴射材としては、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、およびジクロロテトラフルオロエタンがある。適切なHFC噴射材としては、1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパンおよび1,1,1,2-テトラフルオロエタンがある。エアゾール剤形は、ポンプ-噴霧器の形を取ることができる。

【0189】

粒径低減:吸入投与に適した(例えば、適合する)薬剤組成物では、式(I)の化合物または塩は、粒径が低減された形であることが好ましい。粒径が低減された形は、例えば微粒子化によって得ることができ、または得ることが可能となり得る。微粒子化は、通常は化合物/塩を、しばしばサイクロン要素を含む流れの速い環状または螺旋/渦状の空気流中で衝突力および/または磨耗力に曝すものである。粒径が低減された(例えば、微粉化された)化合物または塩の好ましい粒径は、(例えば、レーザー回折を使用して測定して)約0.5~約10ミクロン、例えば約1~約7ミクロンのD50値で定義される。例えば、式(I)の化合物または塩は、例えばレーザー回折を使用して測定して、約0.3~約3ミクロン(例えば、約0.5~約2ミクロンまたは約1ミクロン)のD10、および/または約0.5~約10ミクロンまたは約1~約7ミクロン(例えば、約2~約5ミクロンまたは約2~約4ミクロン)のD50、および/または約1~約30ミクロンまたは約2~約20ミクロンまたは約3~約15ミクロン(例えば、約5~約15ミクロンまたは約5~約10ミクロン)のD90で定義される粒径を有することが好ましい。

【0190】

粒径測定では、D90、D50、およびD10はそれぞれ、材料の90%、50%、および10%が指定されたミクロンサイズより小さいことを意味する。D50は、中央粒径である。DV90、DV50、およびDV10はそれぞれ、材料の90体積%、50体積%、および10体積%が指定されたミクロンサイズより小さいことを意味する。DM90、DM50、およびDM10はそれぞれ、材料の90重量%、50重量%、および10重量%が指定されたミクロンサイズより小さいことを意味する。

【0191】

粒径のレーザー回折測定は、乾式方法(気流中での化合物/塩の懸濁液が、レーザー光線と交差する)、または湿式方法[イソオクタンや(例えば、化合物がイソオクタンに可溶である場合は)0.1% Tween 80水溶液などの液体分散媒体中での化合物/塩の懸濁液が、レーザー光線と交差する]を使用することができる。レーザー回折では、好ましくはFraunhofer

10

20

30

40

50

r計算を用いて粒径を計算し、かつ/または好ましくは、測定にMalvern MastersizerまたはSympatec装置を使用する。例えば、レーザー回折による粒径測定および/または解析は、下記のいずれかまたは全部(好ましくは全部)を使用することができる:Malvern Mastersizer長床版、0.1% Tween 80水溶液の分散媒体、約1500rpmの攪拌速度、最終分散および解析の前に約3分間の可聴化(sonification)、300RF(逆フーリエ)レンズ、および/またはMalvernソフトウェアを用いたFraunhofer計算。

【0192】

微粒子化の小規模な非限定的例については、本明細書の下記の微粒子化例を参照のこと。

【0193】

吸入可能な乾燥粉末組成物:吸入投与に適した(例えば、適合する)薬剤組成物については、薬剤組成物は、例えば吸入可能な乾燥粉末組成物とすることができる。このような組成物は、ラクトースやデンプンなどの粉末ベース、式(I)の化合物またはその塩(好ましくは、粒径が低減された形、例えば微粉化された形)、ならびに場合によってはL-ロイシン、マンニトール、トレハロース、ステアリン酸マグネシウム、および/またはセロビオースオクタセタート(例えば、セロビオースオクタセタートの α -D-異性体、例えばAldrichから入手可能)など第3の作用物質を含むことができる。セロビオースオクタセタートおよび貯蔵安定性については、国際公開第03/088943号を参照のこと。

【0194】

好ましくは、吸入可能な乾燥粉末組成物は、ラクトースと式(I)の化合物また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であり、かつ/あるいは好ましくは吸入グレードおよび/または微細グレードのラクトースである。好ましくは、ラクトースの粒径は、ラクトース粒子の90%以上(重量または体積による)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)であり、かつ/またはラクトース粒子の50%以上が直径500ミクロン未満(例えば、10~500ミクロン)であると定義される。より好ましくは、ラクトースの粒径は、ラクトース粒子の90%以上が直径300ミクロン未満(例えば、10~300ミクロン、例えば50~300ミクロン)であり、かつ/また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定義される。場合によっては、ラクトースの粒径は、ラクトース粒子の90%以上が直径100~200ミクロン未満であり、かつ/また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。粒子の約3~約30%(例えば、約10%)(重量または体積による)が直径50ミクロン未満または20ミクロン未満であることが適切である。例えば、適切な吸入グレードのラクトースは、E9334ラクトース(10%微細)(Borculo Domo Ingredients、オランダ、ズウォレ(Hanzeplein 25,8017 JD Zwolle,Netherlands))であるが、これに限定されない。

【0195】

吸入可能な乾燥粉末組成物では、式(I)の化合物またはその塩は、例えば組成物の約0.1重量%~約70重量%(例えば約1重量%~約50重量%、例えば約5重量%~約重量40%、例えば約20~約30重量%)で存在することができる。

【0196】

吸入可能な乾燥粉末組成物の例示的な非限定的例を、下記の組成物例に記載する。

【0197】

乾燥粉末吸入装置:場合によっては、特に吸入可能な乾燥粉末組成物については、吸入投与用の薬剤組成物を、適切な吸入装置の内部に細片またはリボンで縦方向に搭載された(例えば、乾燥粉末組成物を含有する)複数のシール投与容器に組み入れることができる。容器は、要求に応じて裂開可能またはピールオープン可能なものであり、例えば乾燥粉末組成物の投与量を、GlaxoSmithKlineによって市販されているDISKUS(商標)装置などの装置を経由する吸入によって投与することができる。DISKUS(商標)吸入装置は、通常は、実質的に英国特許出願公開第2,242,134A号に記載されているようなものである。このような装置では、粉末の形の薬剤組成物用の少なくとも1つの容器(少なくとも1つの容器は、好

10

20

30

40

50

ましくは細片またはリボンで縦方向に搭載された複数のシール投与容器である)は、剥離可能に相互に固定された2つの部材の間に定義される。この装置は、前記少なくとも1つの容器のための開放ステーションを定義する手段;開放ステーションにおいて部材を剥離して、容器を開放するための手段;および、開放した容器と連通しており、開放した容器から使用者が粉末の形の薬剤組成物を吸引することができる出口を含む。

【0198】

経口または非経口投与用の薬剤組成物

非経口(例えば、静脈内、皮下、または筋肉内)投与に適した(例えば、適合する)薬剤組成物は、無菌の非経口的に許容できる水性担体(例えば、無菌の水)または非経口的に許容できる油中での化合物または薬剤として許容できる塩の溶液または懸濁液を含むことができる。あるいは、溶液を凍結乾燥することができる。非経口投与に適した(例えば、適合する)凍結乾燥薬剤組成物は、使用するとき投与する直前に、場合によっては適切な溶媒、例えば無菌の水または無菌の非経口的に許容できる水溶液で元に戻すことができる。

10

【0199】

経口投与用の薬剤組成物は、液体または固体とすることができる。例えば、シロップ、懸濁液、または乳濁液、錠剤、カプセル、またはロゼンジとすることができる。

【0200】

液体製剤は、一般に適切な薬剤として許容できる液体担体、例えば水、エタノール、もしくはグリセリンなどの水性溶媒、またはポリエチレングリコールや油などの非水溶媒中での化合物または薬剤として許容できる塩の懸濁液または溶液からなることができる。製

20

【0201】

組成物は、場合によっては経口投与、例えばヒトへの経口投与用の錠剤やカプセルなどの単位剤形とすることができる。

【0202】

錠剤である経口投与用の薬剤組成物は、錠剤製剤を調製するのに適した1つまたは複数の薬剤として許容できる担体および/または賦形剤を含むことができる。担体は、例えばラクトース、セルロース(例えば、微結晶セルロース)、またはマンニトールとすることができる、またはそれらを含むことができる。錠剤は、1つまたは複数の薬剤として許容できる賦形剤、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースやポビドン(ポリビニルピロリジン)などの結合剤、滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムなどのステアリン酸アルカリ土類金属、および/またはデンプングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、またはクロスポビドン(架橋ポリビニルピロリジン)などの錠剤崩壊剤も含有することができる、または代わりに含有することができる。錠剤である薬剤組成物は、(i)本明細書に定義するような式(I)の化合物または薬剤として許容できるその塩と、1つまたは複数の薬剤として許容できる担体および/または賦形剤を混合するステップと、(ii)得られた混合物(通常は、粉末の形である)を錠剤に圧縮するステップと、(iii)場合によっては、錠剤を錠剤フィルムコーティング材料で被覆するステップを含む方法によって調製することができる。

30

【0203】

カプセルである経口投与用の薬剤組成物は、カプセル化手順を使用して調製することができる。例えば、有効成分を含有するペレットまたは粉末を、適切な薬剤として許容できる担体を使用して調製し、次いで硬質ゼラチンカプセルに充填することができる。あるいは、分散液または懸濁液を、適切な薬剤として許容できる担体、例えば水性ガムまたは油を使用して調製し、次いで分散液または懸濁液を軟質ゼラチンカプセルに充填することができる。

40

【0204】

用法

外用局所投与に適した(例えば、適合する)薬剤組成物、例えば軟膏、または水中油型もしくは油中水型の組成物では、式(I)の化合物または薬剤として許容できるその塩は、組

50

成物の0.05重量%~10重量%、好ましくは0.1重量%~5重量%、より好ましくは0.1重量%~3重量%、さらにより好ましくは0.2重量%~3重量%(例えば、約0.5重量%または約2.5重量%)、さらにより好ましくは0.2重量%~1.5重量%(例えば、約0.5重量%)で存在することができる。通常は、外用局所薬剤組成物を、外部身体部分、例えば、患部皮膚部位などの皮膚に1日1回、1日2回以上投与することができる。投与量は、通常は実質的に患部皮膚の部位をカバーすべきである。

【0205】

薬剤組成物は、場合によっては単位剤形とすることができる。薬剤組成物では、例えば経口または非経口投与用の1つまたはそれぞれの投与量単位は、式(I)の化合物または薬剤として許容できるその塩を遊離塩基として計算して、0.01~3000mg、例えば0.5~1000mg 10
含むことができる。例えば、鼻腔内または吸入投与用の1つまたはそれぞれの投与量単位は、式(I)の化合物または薬剤として許容できるその塩を遊離塩基として計算して、0.001~50mg、例えば0.01~5mg含むことができる。

【0206】

非経口または経口の組成物を使用する場合、本発明の薬剤として許容できる化合物または塩は、場合によっては、哺乳類(例えば、ヒト)に、式(I)の化合物または薬剤として許容できるその塩を、遊離塩基として計算して体重1kg当たり1日当たり0.001mg~50mgの1日の経口または非経口の投与量(mg/kg/日)、例えば0.01~20mg/kg/日、または0.03~10mg/kg/日、または0.1~2mg/kg/日で投与することができる。

【0207】

吸入または鼻用の組成物を使用する場合、本発明の薬剤として許容できる化合物または塩は、場合によっては、哺乳類(例えば、ヒト)に、式(I)の化合物または薬剤として許容できるその塩を、遊離塩基として計算して0.0001~5mg/kg/日または0.0001~1mg/kg/日の1日の鼻腔内または吸入の投与量、例えば0.001~1mg/kg/日、または0.001~0.3mg/kg/日、または0.001~0.1mg/kg/日、または0.005~0.3mg/kg/日で投与することができる。

【0208】

本発明の薬剤として許容できる化合物または塩は、場合によっては、ヒトに、式(I)の化合物または薬剤として許容できるその塩を、遊離塩基として計算して1日の投与量(成人患者の場合)、例えば0.01mg~3000mg/日または0.5~1000mg/日、例えば2~500mg/日の経口または非経口の投与量、あるいは0.001~300mg/日、または0.001~50mg/日、または0.01~30mg/日、または0.01~5mg/日、または0.02~2mg/日の鼻腔内または吸入の投与量で投与することができる。

【0209】

組合せ

本発明による化合物、塩、および/または薬剤組成物は、別の治療上活性な作用物質、例えば β_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、抗感染剤、または免疫抑制剤と組み合わせて使用することもできる。

【0210】

したがって、本発明は、別の態様で、式(I)の化合物または薬剤として許容できるその塩を、別の治療上活性な作用物質、例えば β_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、抗感染剤、または免疫抑制剤と共に含む組合せを提供する。

【0211】

好ましくは、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニストは、サルメテロール(例えば、ラセミ化合物、またはR-エナンチオマーなど単一のエナンチオマーとして)、サルブタモール、フォルモテロール、サルメファモール、フェノテロール、またはテルブタリン、またはその塩(例えば、薬剤として許容できるその塩)、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もしくは遊離塩基、またはフォルモテロールのフマル酸塩である。長時間作用性の β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、特にサルメテロールやフォルモテロールなど12~24時間にわたって治療効果を有するものが好ましい。好ましくは、 β_2 -アド 50

レナリン受容体アゴニストは、吸入投与、例えば1日1回のためのもの、および/または同時吸入投与のためのものであり、かつより好ましくは、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニストは、例えば本明細書に定義するような粒径が低減された形である。好ましくは、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト組合せは、COPDまたは喘息の治療および/または予防のためのものである。サルメテロールまたは薬剤として許容できるその塩、例えばキシノホ酸サルメテロールは(遊離塩基として測定して)、好ましくは、1日2回25~50マイクログラムの吸入投与量でヒトに投与する。

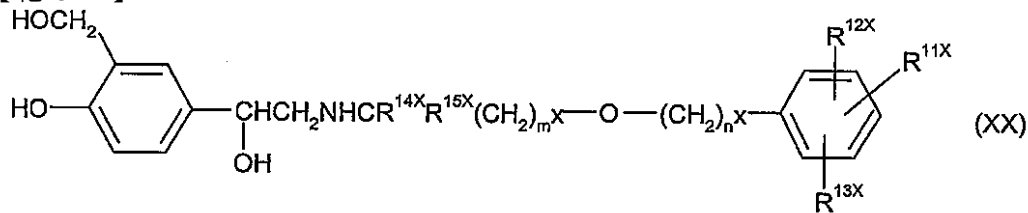
【0212】

好ましい長時間作用性の β_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、国際公開第02/066422A号、国際公開第03/024439号、国際公開第02/070490号、および国際公開第02/076933号に記載のものがある。 10

【0213】

特に好ましい長時間作用性の β_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、式(XX)の化合物(国際公開第02/066422号に記載)、またはその塩もしくは溶媒和物がある：

【化37】



20

式(XX)中：

m^x は、2~8の整数であり、

n^x は、3~11の整数であり、

(ただし、 $m^x + n^x$ が5~19であることを条件にする)、

R^{11X} は、 $-XSO_2NR^{16X}R^{17X}$ であり(式中、Xは、 $-(CH_2)_p^x$ -または $C_{2\sim6}$ アルケニレンであり、

R^{16X} および R^{17X} は独立に、水素、 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_3\sim7$ シクロアルキル、 $C(O)NR^{18X}R^{19X}$ 、フェニル、およびフェニル($C_1\sim4$ アルキル)-から選択され、

あるいは R^{16X} および R^{17X} は、これらが結合している窒素と共に、5、6、または7員の窒素含有環を形成し、かつ R^{16X} および R^{17X} はそれぞれ、ハロ、 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_1\sim6$ ハロアルキル、 $C_1\sim6$ アルコキシ、ヒドロキシ置換 $C_1\sim6$ アルコキシ、 $-CO_2R^{18X}$ 、 $-SO_2NR^{18X}R^{19X}$ 、 $-CONR^{18X}R^{19X}$ 、 $-NR^{18X}C(O)R^{19X}$ 、または5、6、もしくは7員の複素環から選択された1または2個の基で場合によっては置換されており、 30

R^{18X} および R^{19X} は独立に、水素、 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_3\sim6$ シクロアルキル、フェニル、およびフェニル($C_1\sim4$ アルキル)-から選択され；かつ

p^x は、0~6、好ましくは0~4の整数である；

R^{12X} および R^{13X} は独立に、水素、 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_1\sim6$ アルコキシ、ハロ、フェニル、および $C_1\sim6$ ハロアルキルから選択され；かつ

R^{14X} および R^{15X} は独立に、水素および $C_1\sim4$ アルキルから選択される(ただし、 R^{14X} および R^{15X} の炭素原子の全数が4以下であることを条件にする)。 40

【0214】

国際公開第02/066422号に開示されている好ましい β_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、

3-(4-{[6-({(2R)-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)ヘキシル]オキシ}ブチル)ベンゼンスルホンアミド、および

3-(3-{[7-({(2R)-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)ヘブチル]オキシ}プロピル)ベンゼンスルホンアミドがある。

【0215】

国際公開第03/024439号に開示されている好ましい β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト 50

は、

4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-ジクロロベンジル)オキシ]エトキシ}ヘキシル)アミノ]-1-ヒドロキシエチル}-2-(ヒドロキシメチル)フェノールである。

【0216】

式(I)の化合物または塩の組合せに使用できる抗ヒスタミン剤は、例えば経口投与(例えば、組み合わせた錠剤など、組み合わせた組成物として)のためのものとすることができる。抗ヒスタミン剤の例としては、メタピリレン、またはセチリジン、ロラタジン(例えば、Clarityn(商標))、デスロラタジン(例えば、Clarinox(商標))、もしくはフェキソフェナジン(例えば、Allegra(商標))などのH1アンタゴニストがある。

10

【0217】

本発明は、別の態様では、式(I)の化合物または薬剤として許容できるその塩を、抗コリン化合物、例えばムスカリン(M)受容体アンタゴニスト、具体的には、 M_1 、 M_2 、 M_1/M_2 、または M_3 受容体アンタゴニスト、より好ましくは M_3 受容体アンタゴニスト、さらにより好ましくは M_1 および/または M_2 受容体より M_3 受容体に選択的に拮抗する M_3 受容体アンタゴニスト(例えば、10倍以上強く拮抗する)と共に含む組合せも提供する。抗コリン化合物/ムスカリン(M)受容体アンタゴニストとPDE4阻害剤の組合せについては、例えば国際公開第03/011274A2号および国際公開第02/069945A2号/米国特許出願公開第2002/0193393A1号および米国特許出願公開第2002/052312A1号を参照のこと。これらの公開の一部または全部には、式(I)の化合物または塩、および/または適切な薬剤組成物と使用することができる抗

20

【0218】

抗コリン化合物またはムスカリン(M)受容体アンタゴニスト、例えば M_3 受容体アンタゴニストは、好ましくは吸入投与のための、より好ましくは例えば本明細書に定義するような粒径が低減された形である。より好ましくは、ムスカリン(M)受容体アンタゴニストと式(I)の化合物または薬剤として許容できるその塩は共に、吸入投与のためのものである。好ましくは、抗コリン化合物またはムスカリン受容体アンタゴニスト、および式(I)の化合物または塩は、同時投与のためのものである。ムスカリン受容体アンタゴニスト組合せは、好ましくはCOPDの治療および/または予防のためのものである。

30

【0219】

他の考え得る組合せには、例えば式(I)の化合物または薬剤として許容できるその塩を、抗炎症性コルチコステロイドなど別の抗炎症剤;またはロイコトリエンアンタゴニスト(例えば、モンテルカスト)などの非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、iNOS阻害剤、トリプターゼ阻害剤、エラスターゼ阻害剤、 β -2インテグリンアンタゴニスト、アデノシン2aアゴニスト、または5-リポキシゲナーゼ阻害剤;または抗感染剤(例えば、抗生物質または抗ウイルス剤)と共に含む組合せが含まれる。iNOS阻害剤は、好ましくは経口投与のためのものである。適切なiNOS阻害剤(誘導型一酸化窒素合成酵素阻害剤)には、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、および国際公開第99/62875号に開示されているものが含まれる。

40

【0220】

具体的には外用局所投与の(例えば、アトピー性皮膚炎に対する)ための例示的組合せとしては、例えば式(I)の化合物または薬剤として許容できるその塩を、免疫抑制剤、例えばピメクロリムスやタクロリムスなどのカルシニューリン阻害剤と共に含む組合せがある。免疫抑制剤は、具体的には、ピメクロリムス(例えば、クリームなどの局所組成物中、約1%(w/w)濃度のピメクロリムス、および/または例えばElidel(商標))、またはタクロリムス(例えば、軟膏などの局所組成物中、約0.03%~約0.1%(w/w)濃度のタクロリムス、お

50

よび/または例えばProtopic(商標))など、外用局所投与できる免疫抑制剤とすることができる。外用局所投与できる免疫抑制剤は、本発明の化合物または塩とは別に、外用局所組成物で投与することができ、または投与することが可能となり得、あるいは、式(I)の化合物または薬剤として許容できる塩と共に、組み合わせた外用局所投与できる組成物中に含有することができる。

【0221】

例えばアトピー性皮膚炎に対する外用局所投与については、本発明の化合物または塩と抗感染剤との組合せは、ムピリシンまたはその塩(例えば、カルシウム塩)(例えば、Bactroban(商標))などの外用局所投与できる抗菌剤、または外用局所投与できるプレウロムチリン抗菌剤を含有することができる。あるいはまたはさらに、外用局所投与では、クロロトリマゾール、クロトリマゾール、またはケトコナゾールなどの外用局所投与できる抗真菌剤を使用することができる。

【0222】

例えばアトピー性皮膚炎に対する外用局所投与については、抗掻痒化合物との組合せを、場合によっては使用することができる。

【0223】

式(I)の化合物または薬剤として許容できるその塩を、抗炎症性コルチコステロイド(例えば、喘息、COPD、またはアレルギー性鼻炎の治療および/または予防のためとすることができる)と共に含む組合せでは、好ましくは、抗炎症性コルチコステロイドは、プロピオン酸フルチカゾン(例えば、米国特許第4,335,121号を参照のこと)、17-プロピオン酸ベクロメタゾンエステル、17,21-ジプロピオン酸ベクロメタゾンエステル、デキサメタゾンもしくはそのエステル、モメタゾンまたはそのエステル(例えば、フロ酸モメタゾン)、シクレソニド、ブデソニド、フルニソリド、または国際公開第02/12266A1号に記載されたような(例えば、その中の請求項1~22のいずれかで特許請求されたような)化合物、または上記のいずれかの薬剤として許容できる塩である。抗炎症性コルチコステロイドが国際公開第02/12266A1号に記載のような化合物である場合、好ましくはその中の実施例1{6 α , 9 α -ジフルオロ-17 α -[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11 β -ヒドロキシ-16 α -メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17 β -カルボチオ酸S-フロオロメチルエステルである}、またはその中の実施例41{6 α , 9 α -ジフルオロ-11 β -ヒドロキシ-16 α -メチル-17 α -[(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 β -カルボチオ酸S-フロオロメチルエステルである}、または薬剤として許容できるその塩である。抗炎症性コルチコステロイドは、例えば外用局所、鼻腔内、または吸入投与のためのものとしてすることができる。プロピオン酸フルチカゾンは好ましく、かつ好ましくは(a)1日1回、250マイクログラムの投与量、または(b)1日2回、50~250マイクログラムの投与量でヒトに吸入投与するためのものである。

【0224】

例えば国際公開第03/030939A1号に記載のような、式(I)の化合物または薬剤として許容できるその塩を、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニストおよび抗炎症性コルチコステロイドと共に含む組合せも提供される。好ましくは、この組合せは、喘息、COPD、またはアレルギー性鼻炎の治療および/または予防のためのものである。 β_2 -アドレナリン受容体アゴニストおよび/または抗炎症性コルチコステロイドは、上記に記載のような、かつ/または国際公開第03/030939A1号に記載のようなものとしてすることができる。最も好ましくは、この「3種」の組合せでは、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニストは、サルメテロールまたは薬剤として許容できるその塩(例えば、キシナホ酸サルメテロール)であり、かつおよび抗炎症性コルチコステロイドはプロピオン酸フルチカゾンである。

【0225】

上記で述べた組合せを、薬剤組成物の形での使用のために提示する場合があり、したがって1つまたは複数の薬剤として許容できる担体および/または賦形剤を共に有する上記に定義するような組合せを含む薬剤組成物は、本発明の別の態様を表す。

【0226】

このような組合せの個別の化合物を、別々のまたは組み合わせた薬剤組成物で逐次的にまたは同時に投与することができる。

【0227】

一実施形態では、本明細書に定義するような組合せは、同時吸入投与のためのものとしてことができ、かつ組合せ吸入装置に配置される。このような組合せ吸入装置は、本発明の別の態様である。このような組合せ吸入装置は、同時吸入投与用の組み合わせた薬剤組成物(例えば、乾燥粉末組成物)を含むことができ、組成物は、組合せの個々の化合物をすべて含み、かつ組成物は、吸入装置の内部に細片またはリボンで縦方向に搭載された複数のシール投与容器に組み入れられており、容器は、要求に応じて裂開可能またはピールオープン可能である。例えば、このような吸入装置は、実質的に英国特許出願公開第2,242,134A号に記載されているような(DISKUS(商標))、かつ/または上記に記載のようなものとしてすることができる。あるいは、組合せ吸入装置は、例えば2003年1月22日に出願され、国際公開第03/061743号として公開された国際出願第PCT/EP03/00598号に記載のような(例えば、その特許請求項、例えば請求項1に記載のような)、組合せの個々の化合物を同時に投与できるが、例えば別々の薬剤組成物中に別々に貯蔵(または、3種の組合せの場合、全部または一部を別々に貯蔵)するようなものとしてすることができる。

【0228】

本発明は、本明細書に定義するような組合せの調製方法であって、

(a) 組合せの個々の化合物を逐次的にまたは同時に投与するための別々の薬剤組成物を調製するステップ、または

(b) 組合せの個別の化合物を同時に投与するための組み合わせた薬剤組成物を調製するステップを含み、

薬剤組成物が1つまたは複数の薬剤として許容できる担体および/または賦形剤を共に有する組合せを含む方法も提供する。

【0229】

本発明は、本明細書に定義するような方法によって調製された本明細書に定義するような組合せも提供する。

【0230】

生物学的試験方法

【0231】

PDE3、PDE4B、PDE4D、PDE5、PDE6主要アッセイ方法

【0232】

本発明の化合物または塩の活性は、下記に示すアッセイ方法で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PDE4阻害剤である。すなわち、これらは、(このような選択性が本発明にとって不可欠なものではないが)、PDE3を阻害するより、かつ/またはPDE5を阻害するより、かつ/またはPDE6を阻害するより強くPDE4(例えば、PDE4Bおよび/またはPDE4D、好ましくはPDE4B)を阻害する。

【0233】

考え得るPDE酵素供給源および参考文献

ヒト組換えPDE4B、具体的にはその2Bスプライスバリエント(HSPDE4B2B)は、国際公開第94/20079号、さらにM.M.McLaughlinら、「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PDE4Bが、例えば150uM CuSO₄の添加による誘導後、PDE欠損酵母サッカロミセスセレビシエ(Saccharomyces cerevisiae)株GL62中で発現されることが記述され、酵母細胞可溶化物の100,000xg上清画分が、PDE4B酵素の収獲に使用するために記述されている。

【0234】

ヒト組換えPDE4D(HSPDE4D3A)は、P.A.Baeckerら、「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。

【0235】

ヒト組換えPDE5は、K.Loughneyら、「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。

【0236】

PDE3は、例えばH.Costeおよび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。

10

【0237】

PDE6は、例えばP.CattyおよびP.Deterre、「Activation and solubilization of the retinal cGMP-specific phosphodiesterase by limited proteolysis」、Eur.J.Biochem.,1991,199,263-269;A.Tarら、「Purification of bovine retinal cGMP phosphodiesterase」、Methods in Enzymology,1994,238,3-12;および/またはD.Srivastavaら、「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、ウシ網膜から精製することができる。

【0238】

PDE3、PDE4B、PDE4D、PDE5、またはPDE6活性の阻害:放射性シンチレーション近接アッセイ(SPA)

20

化合物のPDE4Bまたは4D(ヒト組換え)、PDE3(ウシ大動脈から)、PDE5(ヒト組換え)、またはPDE6(ウシ網膜由来)における触媒活性を阻害する能力は、96ウェルフォーマットでシンチレーション近接アッセイ(SPA)によって、場合によっては決定することができる。

【0239】

Wallac Isoplate(コード1450-514)中で、試験化合物(DMSO溶液、好ましくは約2マイクロリットル(μ l)体積のDMSO溶液)を、周囲温度(室温、例えば19~23°C)で、50mMトリス-HCl緩衝剤(pH7.5)、8.3mM MgCl₂、1.7mM EGTA、0.05%(w/v)ウシ血清アルブミン中でPDE酵素と10~30分間(通常は、30分間)プレインキュベートする。酵素濃度は、化合物を含まない対照ウェルで、インキュベーション中、下記に定義する基質の加水分解が20%以下しか生じないように調整する。PDE3、PDE4B、およびPDE4Dアッセイについては、[5',8-³H]アデノシン3',5'-環状リン酸エステル(Amersham Pharmacia Biotech、コードTRK.559;またはAmersham Biosciences UK Ltd、英国バッキンガムシャー州HP8 4SP、チャルフォントセントジャイルズ、ポラズウッド(Pollards Wood, Chalfont St Giles, Buckinghamshire HP8 4SP, UK))を添加して、0.05uCi/ウェルおよび最終濃度約10nMを得る。PDE5およびPDE6アッセイについては、[8-³H]グアノシン3',5'-環状リン酸エステル(Amersham Pharmacia Biotech、コードTRK.392)を添加して、0.05uCi/ウェルおよび最終濃度約36nMを得る。アッセイ混合物、好ましくは約100ul体積のアッセイ混合物を含むプレートオービタルシェーカー上で5分間混合し、周囲温度で1時間インキュベートする。ホスホジエステラーゼSPAビーズ(Amersham Pharmacia Biotech、コードRPNQ 0150)(約1mg/ウェル)を添加して、アッセイを終結する。プレートをシールし、振盪し、周囲温度で35分間~1時間(好ましくは、35分間)放置して、ビーズを沈降させる。WALLAC TRILUX 1450 Microbetaシンチレーションカウンターを使用して、結合した放射性生成物を測定する。阻害曲線については、化合物をそれぞれ10個の濃度(例えば、1.5nM~30uM)でアッセイする。ActivityBaseおよびXLfit(ID Business Solutions Limited、英国サリー州GU2 7QB、ギルフォード、サリーリサーチパーク、オーシャンコート2(2 Ocean Court, Surrey Research Park, Guildford, Surrey GU2 7QB, United Kingdom))を使用して、曲線を分析する。結果をpIC₅₀値で表す。

30

40

【0240】

上記の放射性SPAアッセイに代わるものでは、PDE4BまたはPDE4D阻害を下記の蛍光偏光(FP)アッセイで測定することができる。

50

【0241】

PDE4BまたはPDE4D活性の阻害:蛍光偏光(FP)アッセイ

化合物のPDE4B(ヒト組換え)またはPDE4D(ヒト組換え)における触媒活性を阻害する能力は、384ウェルフォーマットでIMAP蛍光偏光(FP)アッセイ(IMAP Explorerキット、Molecular Devices Corporation、米国カリフォルニア州サニーデール(Sunnydale, CA, USA)から入手可能;Molecular Devicesコード:R8062)によって、場合によっては決定することができる。

【0242】

IMAP FPアッセイによって、PDE活性を均質な非放射性アッセイフォーマットで測定することができる。FPアッセイは、ナノ粒子(小ビーズ)上に被覆され固定化された3価金属カチオンの、フルオレセイン標識(FI)環状アデノシンモノリン酸エステル(FI-cAMP)から非環状FI-AMPの形への加水分解時に生成されるFI-AMPのリン酸エステル基を結合させる能力を利用する。FI-cAMPは実質的に結合しない。FI-AMP生成物が(固定化された3価カチオンで被覆された)ビーズに結合することにより、結合したFI-AMPの回転が減速し、かつ平行光と垂直光の蛍光偏光比の増大がもたらされる。PDEの阻害により、この顕著な増大が低減/抑制される。

10

【0243】

黒の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)中で、試験化合物(小体積、例えば約0.5~1マイクロリットル(μ l)、好ましくは約0.5 μ lのDMSO溶液)を、周囲温度(室温、例えば、19~23°C)で、10mM トリス-HCl緩衝剤(pH7.2)、10mM $MgCl_2$ 、0.1%(w/v)ウシ血清アルブミン、および0.05% NaN_3 中でPDE酵素と10~30分間プレインキュベートする。酵素レベルは、反応がインキュベーションの全体にわたって線形であるように、実験によって設定する。フルオレセインアデノシン3',5'-環状ホスファート(Molecular Devices Corporationから、Molecular Devicesコード:R7091)を添加して、約40nM最終濃度(最終アッセイ体積、通常は約20~40 μ l、好ましくは約20 μ l)を得る。プレートをオービタルシェーカー上で10秒間混合し、周囲温度で40分間インキュベートする。IMAP結合試薬(上記に記載するように、Molecular Devices Corporationから、Molecular Devicesコード:R7207)を添加して(キット保存溶液の結合緩衝液での1/400の希釈液60 μ l)、アッセイを終結する。プレートを周囲温度で1時間放置する。Analyst(商標)プレートリーダー(Molecular Devices Corporationから)を使用して、平行光と垂直光の蛍光偏光(FP)比を測定する。阻害曲線については、化合物をそれぞれ10個の濃度(例えば、1.5nM~30 μ M)をアッセイする。ActivityBaseおよびXLfit(ID Business Solutions Limited、英国サリー州GU2 7QB、ギルフォード、サリーリサーチパーク、オーシャンコート2(2 Ocean Court, Surrey Research Park, Guildford, Surrey GU2 7QB, United Kingdom))を使用して、曲線を分析する。結果を pIC_{50} 値で表す。

20

30

【0244】

FPアッセイでは、試薬はすべて、一般にMultidrop(商標)(Thermo LabSystems Oyから入手可能、フィンランド、バンター01620、私書箱100号、ラタスティ2(Ratastie 2, PO Box 100, Vantaa 01620, Finland))を使用して分配する。

【0245】

所与のPDE4阻害剤について、SPAおよびFPアッセイを使用して測定されたPDE4B(またはPDE4D)阻害値はわずかに異なる恐れがある。しかし、100個の試験化合物(必ずしも本発明の化合物ではない)の回帰分析では、SPAおよびFPアッセイを使用して測定された pIC_{50} 阻害値は、PDE4BおよびPDE4Dのそれぞれについて、一般に約0.5対数単位内で符号することが判明した(線形回帰係数、PDE4Bの場合0.966およびPDE4Dの場合0.971;David R. Mobbsら、2003年10月2日の2003 Molecular Devices UK & Europe User Meetingで提示されたポスター「Comparison of the IMAP Fluorescence Polarisation Assay with the Scintillation Proximity Assay for Phosphodiesterase Activity」、英国エセックス州ハーロー、ダウンホール(Down Hall, Harlow, Essex, United Kingdom))。

40

【0246】

50

実施例のいくつかについて、この測定方法のみに基づいて、かつ上記のまたは同様なまたは類似のアッセイ方法を使用して得られた生物学的データ(PDE4B阻害活性、1個の示度($n=1$)として、または2個以上の示度の平均($n=2$ 以上)として)は、以下の通りである。SPAおよびFPアッセイのそれぞれにおいて、測定 of 絶対精度は可能でなく、示された示度は、読み取り、かつ平均した示度の数に応じて、一般に対数単位のわずかに約 ± 0.5 までの精度である：

【表 1】

実施例番号	PDE4B pIC_{50} ($\pm$ 約0.5)
1、2	9.1~9.2
3、4、5、8	8.5~9.0
9、46	6.7~6.8
10~22、24、26	8.6~9.9
23、25、27~32、34~44	8.2~9.6
45、47	8.3~8.9
48~68	7.9~8.95
69、70	約8.0
71、72	7.0~7.5

10

20

【0247】

嘔吐：知られているPDE4阻害剤は、例えば全身曝露の後、多かれ少なかれ嘔吐および/または悪心を引き起こす恐れがある(例えば、Z.Huangら、Current Opinion in Chemical Biology, 2001, 5:432-438を参照のこと。特に433~434頁およびその中に引用された参考文献を参照のこと)。したがって、本発明のPDE4阻害性化合物または塩が、例えば外用局所、経口、または非経口投与の後、限定されたまたは管理しやすい嘔吐の副作用しか引き起こさなければ好ましいはずであるが、本質的ではない。フェレットに投与した場合、例えば化合物または塩の嘔吐活性によって、嘔吐の副作用を測定することができる；例えば、化合物または塩の経口または非経口投与の後、フェレットにおいて嘔吐、吐気、および/または苦悶の発症までの時間、程度、頻度、および/または期間を測定することができる。フェレットにおける抗炎症作用、嘔吐の副作用、および治療係数(TI)のための測定方法については、例えば本明細書の下記のIn vivoアッセイ4を参照のこと。例えば、A.Robichaudら、「Emesis induced by inhibitors of [PDE IV] in the ferret」、Neuropharmacology, 1999, 38, 289-297、正誤表、Neuropharmacology, 2001, 40, 465-465も参照のこと。しかし、場合によっては、ラットにおいて経口投与後の嘔吐の副作用および治療係数(TI)は、本発明の化合物または塩の投与後、ラットの異食行動を監視することによって好都合に測定することができる(下記 In Vivoアッセイ2を参照のこと)。

30

40

【0248】

他の副作用：知られているPDE4阻害剤は、頭痛など他の副作用、および中枢神経系(CNS-)によって媒介される他の副作用；および/または胃腸(GI)管障害を引き起こす恐れがある。したがって、本発明の特定のPDE4阻害性化合物または塩が、これらの副作用カテゴリーのうちの1つまたは複数において、限定されたまたは管理しやすい副作用しか引き起こさなければ、好ましいはずであるが、必須ではない。

【0249】

In Vivo生物学的アッセイ

上記に記載するin vitro酵素的PDE4B阻害アッセイまたは概して同様なアッセイは、生

50

物活性の主要試験であると見なされるはずである。しかし、オプションであり、活性、有効性、または副作用の必須の尺度ではなく、かつ必ずしも実施されていない、追加の *in vivo* 生物学的試験を下記に記載する。

【0250】

In VivoアッセイA:

アトピー性皮膚炎ブタモデルにおいて局所塗布した化合物の活性:ブタにおけるジニトロフルオロベンゼン(DNFB)誘導性遅延型過敏(DTH)反応に及ぼす、皮膚局所投与によって塗布された化合物の効果

【0251】

一般的な研究設計:

接触過敏症のブタDTH(遅延型過敏症)モデルは、ブタの皮膚においてTh2によって媒介された炎症反応を利用して、ヒトにおけるアトピー性皮膚炎の病態を模倣する。モデルは、ヨークシャー種去勢オスブタにおける急性DTH(遅延型過敏)反応に及ぼす、皮膚に局所塗布した化合物の潜在的抗炎症作用を測定する。

【0252】

一般にアッセイでは、まずDMSO:アセトン:オリーブ油(約1:5:3)に溶解した約10%(w/v)ジニトロフルオロベンゼン(DNFB)(約40mgのDNFB、全量400マイクロリットル溶液)を耳(外側)および鼠径部(内側)に局所塗布することによって、ブタ(国産のヨークシャー種去勢オスブタ、感作時15~18kg)を感作させる。次いで、12日後に、ブタの剪毛した背部のランダム化部位に約0.6%(w/v)DNFBを塗布して、ブタに投与する(約90マイクログラム/部位;部位は、マーキングペンで作成された格子によって特定し、番号を付ける)。

【0253】

投与日に、投与の、約2時間前および約6時間後(薬物への曝露を最大限にするための、PDE4阻害剤を含有するDMSO/アセトン溶液/懸濁液の場合)に、または投与の約30分後および約6時間後(より臨床的に関連する治療プロトコルを表す、PDE4阻害剤を含有する局所軟膏またはクリームの場合)に、投与部位で治療を行う。

【0254】

投与して1日(約24時間)後、かつ場合によってはさらに投与して約48時間後に、その最も幅の広い点における反応の直径を測定し、かつ紅斑強度および紅斑範囲のそれぞれについて0~4のスコアを割り当てることによって、試験部位を、紅斑強度および範囲について目視評価する。硬結(腫脹の尺度)も0~4のスコアを付ける。紅斑強度、紅斑範囲、および硬結についてのスコアは、下記の基準に従って割り当てる:紅斑の強度:0=正常、1=最小、かろうじて目に見える、2=軽度、3=中等度、4=重度。紅斑範囲(隆起でない):0=浮腫なし、1=ピンヘッドサイズの斑、2=レンチルサイズの斑、3=集密的な斑、4=部位全体にわたって拡散。硬結(触知可能):0=正常、1=ピンヘッドサイズの小結節、2=パン生地サイズのレンチルサイズの小結節、3=集密的な堅い小結節、4=広汎な硬質病変。約24時間後の視覚によるスコアの合計は、紅斑強度、紅斑範囲、および硬結についての個々のスコアを含み、したがって各部位についての最大合計スコアは、12になるはずである。高いスコア合計は、一般に高炎症反応を示唆している場合がある。視覚によるスコアは、一部不正確/誤りがある。

【0255】

格子上の隣接する対照(プラセボ)と治療部位の合計スコアの差分を計算する。次いで、この差分値を使用して、対照(プラセボ)部位についての合計スコアに比較した阻害パーセントを決定する。差分値がマイナスになれば、計算した阻害は大きくなる。平均合計スコアの阻害パーセント(平均合計スコアに比較した阻害パーセント)を計算することができる。

【0256】

投与して約24時間後、病変領域について、治療部位を場合によっては目視評価することもできる。

【0257】

具体的な研究設計および結果：

ヨークシャー種去勢オスブタにおける急性DTH反応に及ぼす、皮膚に局所塗布した化合物4-[[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド(「実施例2または2A化合物」)の抗炎症作用を、別のPDE4阻害剤シバムフィリン(BRL-61063)および局所免疫調節剤ピメクロリムスのそれと比較する。

【0258】

上記のアッセイでは、実施例2または2A化合物を、(A)約10% DMSO/90%アセトン溶液中、約2.5%(w/v)濃度(約50マイクロリットルまたは約1.5mg/部位)で、DNFB投与の、約2時間前および約6時間後に、あるいは(B)プロピレングリコール(PG)*を含有する軟膏(約25mgの製剤/部位)中、約0.5%(w/w)濃度で、DNFB投与の約30分間後および約6時間後に局所投与する(*一般に、実施例2または2A化合物と共に使用するまたは使用できるPG軟膏は、とりわけほぼ下記の構成成分[単位%(w/w)]:約69~70%白色ワセリン、約5%鉱物油、約5%ポリオキシルステアリルエーテル(例えば、Volpo S2)および約20%プロピレングリコールを含有する。例えば、適切な軟膏製剤については、本明細書の下記の組成物例C1を参照のこと)。

【0259】

PG軟膏中、約0.5%(w/w)の実施例2または2A化合物は、プラセボPG軟膏に比べて、平均合計スコアを約13~14%抑制する($p<0.05$ 、ANOVAによる)。DMSO/アセトン溶液中、約2.5%(w/v)で投与された実施例2または2A化合物は、ビヒクル単独に比べて、平均合計スコアの約21%の低下をもたらす($p<0.05$ 、ANOVAによる)。比較して、DMSO/アセトン中、約2.5%(w/v)のシバムフィリン、および軟膏中、約0.25%(w/w)のシバムフィリンは、合計スコアをそれぞれ約8%および約6~7%低下させるが(統計的に有意ではない効果)、1%(w/w)クリーム製剤で塗布されたピメクロリムスは、合計スコアを約29%抑制する($p<0.05$ 、ANOVAによる)。

【0260】

さらに、実施例2または2A化合物の皮膚投与は、DMSO/アセトンまたはPG軟膏で添加した場合、病変領域を低減させるようである(結果は、一部不正確/誤りがあることがある)。

【0261】

これらの結果から、化合物を適切な製剤で皮膚に局所投与した場合、急性ブタDTH(遅延型過敏症)モデルにおいて、実施例2または2A化合物(「遊離塩基」形)の潜在的抗炎症活性が実証されているようである。

【0262】

In Vivoアッセイ1.ラットにおけるLPS誘導性肺好中球増多:経口投与されたPDE4阻害剤の効果

肺好中球流入は、慢性気管支炎および/または肺気腫を伴う恐れがある慢性閉塞性肺疾患(COPD)のような肺疾患のファミリーに重要な要素であると思われる(G.F.Filley, Chest. 2000;117(5);251s-260s)。この好中球増多モデルの目的は、COPDの好中球炎症要素のモデルを作製して、エアロゾル化リポ多糖(LPS)の吸入によって誘導される好中球増多に及ぼす、経口投与されたPDE4阻害剤の潜在的な抗炎症作用をin vivoで研究することである。科学的背景については、下記の文献セクションを参照のこと。

【0263】

体重約300~400グラムのオスLewisラット(Charles River、米国ノースカロライナ州ローリー(Raleigh, NC, USA))を、(a)例えば水中約0.5%メチルセルロース(Sigma-Aldrichから得ることが可能、米国ミズーリ州セントルイス(St Louis, MO, USA))に懸濁した試験化合物、または(b)約10ml/kgの用量(体積)で経口送達されたビヒクル単独で前処理する。一般的には、例えば下記の近似用量のPDE4阻害剤:2.0、0.4、0.08、0.016、および0.0032mg/kgを使用して、用量反応曲線を作成することができる。前処理して約30分後、ラットを、約100 μ g/ml LPS溶液(約100 μ g/ml)を含有するネブライザーにより生成させたエアロゾル化LPS(トリクロロ酢酸抽出によって調製された血清型E.Coli 026:B6、Sigma-Aldrichから得ることが可能、米国ミズーリ州セントルイス(St Louis, MO, USA))に曝露する。ラットを、約4L/分の速度のLPSエアゾールに約20分間曝露する。LPS曝露は、内部寸法がおよそ長さ4

5cm×幅24cm×高さ20cmの閉じたチャンバ内で実施する。ネブライザーおよび曝露チャンバを、認証された換気フード内に収容する。LPS曝露して約4時間後に、約90mg/kgのペントバルビタールの腹腔内過量投与によって、ラットを安楽死させる。曝露された気管に、14ゲージのブランク針を介して気管支肺胞洗浄(BAL)を行う。5mlでの洗浄を5回行い、合計25mlのBAL液を収集する。肺に流入した好中球を計算するために、BAL液について、全細胞計数および白血球鑑別を行う。各用量での好中球阻害パーセント(ビヒクルとの比較)を計算し、通常はPrism Graph-Padを使用して、可変勾配のS字状用量反応曲線を作成する。用量反応曲線を使用して、LPS誘導性好中球増多に対するPDE4阻害剤による阻害についてのED50値(単位、mg/体重1kg)を計算する。

【0264】

10

代替方法:手順のより簡易な代替実施形態では、ラットに、PDE4阻害剤(またはビヒクル)を単回経口用量10mg/kg、またはより一般的には1.0mg/kgもしくは0.3mg/kgで投与し、その具体的用量について、好中球阻害パーセントを計算し、報告する。

【0265】

文献:

Filley G.F. 「Comparison of the structural and inflammatory features of COPD and asthma」 Chest.2000;117(5):251s-260s.

Howell RE、Jenkins LP、Fielding LE、およびGrimes D. 「Inhibition of antigen-induced pulmonary eosinophilia and neutrophilia by selective inhibitors of phosphodiesterase types 3 and 4 in brown Norway rats」 Pulmonary Pharmacology.1995;8:83-89. 20

Spond J、Chapman R、Fine J、Jones H、Kreutner W、Kung TT、Minnicozzi M. 「Comparison of PDE 4 inhibitors,Rolipram and SB 207499(Ariflo(商標)),in a rat model of pulmonary neutrophilia」 Pulmonary Pharmacology and Therapeutics.2001;14:157-164 .

Underwood DC、Osborn RR、Bochnowicz S、Webb EF、Rieman DJ、Lee JC、Romanic AM、Adams JL、Hay DWP、およびGriswold DE. 「SB 239063,a p38 MAPK inhibitor, reduces neutrophilia,inflammatory cytokines,MMP-9,and fibrosis in lung」 Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.2000;279:L895-L902.

【0266】

30

In Vivoアッセイ2.嘔吐のラット異食モデル

背景:選択的PDE4阻害剤は、多数の免疫細胞(例えば、リンパ球、単球)の細胞内cAMPレベルを増大させることによって、様々なin vitroおよびin vivoモデルにおいて炎症を阻害すると思われる。しかし、いくつかの種において、PDE4阻害剤の副作用は嘔吐である。炎症のラットモデルの多くは、よく特徴付けられているので、手順で使用して(例えば、上記のIn Vivoアッセイ1を参照のこと)、PDE4阻害剤の有益な抗炎症作用を示すことができる。しかし、ラットには嘔吐反応がなく(嘔吐反射がなく)、したがってPDE4阻害剤の有益な抗炎症作用と嘔吐の関係を、ラットにおいて直接研究することは困難である。

【0267】

しかし、1991年に、Takedaら(下記の文献セクションを参照のこと)は、ラットにおいて異食反応は嘔吐と類似していることを実証した。異食は、ラットにおいて疾患に対する行動反応であり、ラットは、毒素の吸収を助ける恐れのある土などの非栄養物質、または具体的には粘土(例えば、カオリン)を摂食する。異食は、運動および化学薬品(特に、ヒトにおいて潜在的に嘔吐性の性である化学薬品)によって誘導される恐れがあり、ヒトにおける嘔吐を抑制する薬物で薬理的に抑制することができる。(別の1組の)ラット(例えば、上記のIn Vivoアッセイ1)におけるin vivo抗炎症性アッセイに平行して、In Vivoアッセイ2のラット異食モデルにより、薬理的に重要な用量でのPDE4阻害に対するラットの異食反応のレベルを決定することができる。 40

【0268】

抗炎症性および異食について同じ種と一緒にアッセイすることにより、ラットにおける 50

本発明の化合物/塩の「治療係数」(TI)に関するデータを得ることができる。ラットTIは、例えばa)アッセイ2からの、潜在的に嘔吐性の異食反応ED50用量とb)ラット抗炎症性ED50用量(例えば、例えばIn Vivoアッセイ1においてラット好中球増多阻害によって測定される)との比として算出することができ、TI比が大きくなれば、多数の抗炎症剤用量で嘔吐が少なくなることがおそらく示唆される。これによって、抗炎症作用を有する本発明の化合物または塩について非催吐性または低催吐性の薬剤用量の選択が可能になるかもしれない。しかし、低催吐性PDE4阻害化合物を実現することは、本発明にとって必須ではないと認識される。

【0269】

手順:実験の第1日目に、ベッディングまたは「エンリッチメント」なしのケージに、ラットを個別に収容する。ワイヤスクリーンによって、ラットをケージ床から離しておく。標準的ラット用飼料および粘土ペレットを含む、予め計量した飼料用カップをケージ内に配置する。米国カリフォルニア州シティオブインダストリー(City of Industry, CA, USA)のLanguna Clay Coから得ることが可能な粘土ペレットは、飼料用ペレットと同じサイズおよび形状である。ラットを粘土に72時間順化させ、その間に、ケージ内のカップおよび飼料および粘土残骸を、0.1グラムの最も近くまで測定することができる電子天秤で毎日計量する。72時間の順化期間の終わりには、ラットは、一般に粘土ペレットに対する興味を示さない。

【0270】

72時間の終わりに、ラットを清浄なケージに入れ、飼料用カップを計量する。依然として粘土を定期的に消費しているラットを、研究から除去する。暗周期(動物が活動的で、摂食するはずの時間)の直前に、動物を処置群に分け、所定用量の本発明の化合物または塩(異なる処置群に対して異なる用量)、または約2ml/kgの用量(体積)のビヒクル単独を経口投与する。この経口投与の際に、化合物/塩は、例えば約0.5%メチルセルロース(Sigma-Aldrichから得ることが可能、米国ミズーリ州セントルイス(St Louis, MO, USA))水溶液中の懸濁液の形とすることができる。飼料および粘土用のカップ、ならびにケージ残骸を翌日に計量し、その夜に各個体動物によって消費された粘土および飼料の総量を計算する。

【0271】

まず、データを動物が異食反応に対してポジティブまたはネガティブである計数反応に変換することによって、用量反応を計算する。ラットがその対照群の平均を超える0.3グラム以上の粘土を消費する場合、「異食ポジティブ」である。通常は、Statisticaソフトウェア統計パッケージで実行されるロジスティック回帰を使用して、D50値を計算する。次いで、異食反応ED50値(単位mg/体重1kg)を計算することができる。

【0272】

異食反応ED50値は、ラットに経口投与された同じ化合物についての好中球増多阻害ED50値(上記のIn Vivoアッセイ1で測定可能)に比較することができ、したがって、ラットにおける治療係数(TI)を下記のように計算することができる:

ラット治療係数(TI)(50/50)=(異食反応ED50値)/(ラット好中球増多阻害ED50値)

【0273】

一般に、このように計算された治療係数(TI)は、フェレットにおいて計算されたTI(D20/D50)と実質的に異なることが多く、例えばそれより実質的に高い場合が多い(下記のIn vivoアッセイ4を参照のこと)。

【0274】

あるいは、例えばより簡易な試験では、In Vivoアッセイ2(異食)は、単回経口用量の試験化合物(例えば、10mg/kg経口)しか使用しない場合がある。

【0275】

文献:

Beavo JA, Contini, M., Heaslip, R.J. 「Multiple cyclic nucleotide phosphodiesterases」 Mol Pharmacol.1994;46:399-405.

Spond J, Chapman R, Fine J, Jones H, Kreutner W, Kung TT, Minnicozzi M. 「Compar

10

20

30

40

50

ison of PDE 4 inhibitors, Rolipram and SB 207499 (Ariflo(商標)), in a rat model of pulmonary neutrophilia」 Pulmonary Pharmacology and Therapeutics. 2001;14:157-164

Takeda N、Hasegawa S、Morita M、および Matsunaga T. 「Pica in rats is analogous to emesis: an animal model in emesis research」 Pharmacology, Biochemistry and Behavior. 1991;45:817-821.

Takeda N、Hasegawa S、Morita M、Horii A、Uno A、Yamatodani A、および Matsunaga T. 「Neuropharmacological mechanisms of emesis. I. Effects of antiemetic drugs on motion- and apomorphine-induced pica in rats」 Meth Find Exp Clin Pharmacol. 1995;17(9):589-596.

Takeda N、Hasegawa S、Morita M、Horii A、Uno A、Yamatodani A、および Matsunaga T. 「Neuropharmacological mechanisms of emesis. II. Effects of antiemetic drugs on cisplatin-induced pica in rats」 Meth Find Exp Clin Pharmacol. 1995;17(9):647-652

【0276】

In Vivo アッセイ 3. ラットにおける LPS 誘導性肺好中球増多: 気管内投与された PDE4 阻害剤の効果

このアッセイは、動物モデルの肺の炎症、具体的にはリポ多糖 (LPS) によって誘導された好中球増多であり、気管内 (i.t.) 投与された PDE4 阻害剤によるこのような好中球増多 (抗炎症作用) の推定阻害の研究を可能にする。PDE4 阻害剤は、好ましくは乾燥粉末または湿潤懸濁液の形である。I.t. 投与は、肺への局所送達を可能にする吸入投与の 1 モデルである。

【0277】

動物: Charles River、米国ノースカロライナ州ローリー (Raleigh, NC, USA) または Charles River、英国 (United Kingdom) から供給されたオス CD (Sprague Dawley 由来) ラットを、ラット 5 匹/ケージの群で収容し、輸送後、ベッディング/ネスティング材料を定期的に取り替えて、少なくとも 5 日間順化させ、自由に与えられる SDS 食餌 R1 ペレット化飼料を摂食させ、低温殺菌された動物用グレードの飲料水を毎日取り替えて供給する。

【0278】

乾燥粉末投与用の装置: 投与用針と注射器の間の使い捨て三方活栓。気管内投与用装置 (無菌三方活栓、Vycon 876.00; または Penn Century 乾燥粉末インサフレーター、DP-4) を計量し、次いで薬物ブレンドまたは吸入グレードのラクトース (ビヒクル対照) を活栓に添加し、活栓を閉じて薬物の損失を防ぎ、活栓を再計量して活栓中の薬物の重量を決定する。投与した後、活栓を再び計量して、活栓から出ていった薬物の重量を決定する。ルアーハブ付き Sigma Z21934-7 注射器用針 (19 ゲージ、長さ 152 mm (6 インチ)) の針を、エンジニアリングによって約 132 mm (5.2 インチ) に切断し、ブラントエンドを作製してラットの気管を損傷するのを防ぎ、薬物送達の前後に針を計量して、投与した後、薬物が針中に保持されていないことを確認する。

【0279】

湿潤懸濁液投与用の装置: これは、上記と同様であるが、前方エンドが針軸にわずかに傾斜している投与用ブラント針に、軟質プラスチック製ポーテックスカニューレを挿入して使用する。

【0280】

薬物および材料: リポ多糖 (LPS) (血清型: 0127:B8) を、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) に溶解する。PDE4 阻害剤は、好ましくは例えば本明細書に挙げられた微粒子化例に従ってサイズが低減された (例えば、微粉化された) 形で使用する。

【0281】

薬物の乾燥粉末投与では、薬物および吸入グレードのラクトースを含む、本明細書に挙げられた乾燥粉末製剤例を、場合によっては使用することができる。使用することができる 1 つの適切な吸入グレードのラクトースは、10% 細粒子である (Malvern 粒径で測定して 15

10

20

30

40

50

um(15ミクロン)粒径未満の材料が10%)。

【0282】

薬物の湿潤懸濁液(水性)は、必要とされた体積のビヒクルを薬物に添加することによって調製することができる;使用するビヒクルは、例えば生理食塩水単独、または生理食塩水/Tweenの混合物(例えば、0.2% Tween 80)とすることができる。湿潤懸濁液を、通常は使用する前に約10分間音波処理する。

【0283】

調製、およびPDE4阻害剤の投与:シールしたPerspex製チャンバ内に動物を配置し、イソフルラン(4.5%)、亜酸化窒素(3リットル・分⁻¹)、および酸素(1リットル・分⁻¹)のガス混合物に曝露することによって、ラットに麻酔をかける。麻酔をかけたら、動物をステンレス鋼製i.t.投与用支持台上に配置する。それらを約35°の角度に仰向けに置く。光を喉の外側に対してある角度に曲げて、気管をハイライトする。口を開け、上気道の開口部を可視化する。手順は、PDE4阻害剤の湿潤懸濁液および乾燥粉末投与について下記の通り異なる:

【0284】

湿潤懸濁液の投与:ラット気管に慎重に挿入された投与用ブラント金属針を経由して、ポーテックスカニニューレを導入する。投与用針を経由して、動物に、ビヒクルまたはPDE4阻害剤を気管内投与し、異なる薬物群それぞれのために、新しい内部カニニューレを使用する。製剤は、投与用針に接続させた注射器を使用して、気管に徐々に(約10秒)投与する。

【0285】

乾燥粉末の投与:気管内投与用装置(無菌三方活栓装置、Vycon 876.00;またはPenn Century乾燥粉末インサフレーター、DP-4)および針を、ラット気管に、一次分岐の約1cm上に配置されるように確立した所定の点まで挿入する。別のオペレーターは、指定した位置に針を保持し、その間に(三方活栓装置を使用して)活栓から全薬物量を追い出すように注射器を押し下げる(理想的には、動物の吸気と同時に起こる)ことによって、三方活栓を経由して2回×4mlの空気を送達する。(あるいは、Penn Century乾燥粉末インサフレーター装置を使用して、2回×3mlの空気を送達する)。投与した後、針および活栓または装置を気道から取り外し、活栓を止めて、保持されている薬物が活栓から出ていくのを防ぐ。

【0286】

湿潤懸濁液または乾燥粉末を投与した後、次いで動物を台から取り外し、麻酔の影響から回復するまで絶えず観察する。動物を収容ケージに戻し、飼料および水に自由にアクセスさせる。それらを観察し、異常な行動変化を記述する。

【0287】

LPSへの曝露:ビヒクル対照またはPDE4阻害剤をi.t.投与して約2時間後、ラットを、シールしたPerspex製容器に入れ、LPSのエアゾール(ネブライザー濃度約150 μg・ml⁻¹=150ug/ml)に約15分間曝露する。LPSのエアゾールをネブライザー(DeVilbiss、米国(USA))によって発生させ、これをPerspex製曝露チャンバに向ける。15分間のLPS曝露期間の後、動物を収容ケージに戻し、飼料と水の両方に自由にアクセスさせる。

【0288】

[一代替実施形態では、i.t.投与して2時間未満(例えば、約30分)後、ラットをLPSに曝露することができる。別の代替実施例では、ビヒクルまたはPDE4阻害剤によるi.t.投与して2時間超(例えば、約4~約24時間)後、ラットをLPSに曝露して、PDE4阻害剤が長期の作用(必須ではない)を有するか否かを試験する。]

【0289】

気管支肺胞洗浄:LPSに曝露して約4時間後、動物を過量のペントバルビタールナトリウム(腹腔内)によって屠殺する。気管をポリプロピレン管でカニニューレ処置し、3回×5mlのヘパリン化(25単位・ml⁻¹)リン酸緩衝生理食塩水(PBS)で肺を灌注(洗浄)する。

【0290】

好中球細胞計数:気管支肺胞洗浄(BAL)試料を、約1300rpmで約7分間遠心する。上澄みを除去し、得られた細胞ペレットを約1ml PBSに再懸濁する。約100 μl(約100ul)の再懸濁BA

L液をサイトスピンホルダーに入れることによって、再懸濁液の細胞スライドを調製し、次いで約5000rpmで約5分間回転させる。スライドを放置して風乾し、次いでLeishmans染色液で染色して(約20分)、細胞鑑別計数を可能にする。全細胞も再懸濁液から計数する。これらの2つの計数から、BAL中の好中球の全数を決定する。好中球増多に対する、PDE4阻害剤によって誘導される阻害の尺度として、ビヒクルで処置されたラットとPDE4阻害剤で処置されたラットで好中球数の比較を実施する。

【0291】

投与ステップで使用するPDE4阻害剤の用量を変更(例えば、体重1kg当たりPDE4阻害剤0.2または0.1mgから例えば0.01mg/kgまで)することによって、用量反応曲線を作成することができる。

10

【0292】

In Vivoアッセイ4.覚醒フェレットにおける経口投与されたPDE4阻害剤の治療係数の評価

【0293】

1.1 材料

これらの研究に、下記の材料を使用することができる：

PDE4阻害剤を、一定体積(約1ml)のアセトンに溶解し、次いでクレモフォルを最終体積の約20%になるまで添加することによって、経口(p.o.)投与用に調製する。溶液に窒素ガス流を向けることによって、アセトンを蒸発させる。アセトンを除去すると、溶液に蒸留水を加えて最終体積とする。

LPSをリン酸緩衝生理食塩水に溶解する。

20

【0294】

1.2 動物

オスフェレット(*Mustela putorius furo*、体重1~2kg)を輸送し、7日以上順化させる。食餌は、自由に与えられるSDS食餌Cペレット化飼料を、3回/週で与えられるWhiskers(商標)ネコ飼料と共に含む。動物には、低温殺菌された動物用グレードの飲料水を毎日取り替えて供給する。

【0295】

1.3 実験プロトコル

1.3.1 PDE4阻害剤の投与

PDE4阻害剤を、約1ml/kgの用量(体積)を使用して経口(p.o.)投与する。

30

フェレットを終夜断食させるが、水には自由にアクセスさせる。喉後部を食道まで下行する約15cmの投与用針を使用して、ビヒクルまたはPDE4阻害剤を動物に経口投与する。投与した後、観察が可能になるようにパースペックス製扉を装備した収容ケージに動物を戻し、水に自由にアクセスさせる。動物を絶えず観察し、嘔吐症状の発現(吐気および嘔吐)または行動変化を記録する。動物に経口投与して約60~90分後に、飼料にアクセスさせる。

【0296】

1.3.2 LPSへの曝露

化合物またはビヒクル対照を経口投与して約30分後、フェレットを、シールしたパースペックス製容器に入れ、LPSのエアゾール(約30 µg/ml=約30ug/ml)に約10分間曝露する。LPSのエアゾールをネブライザー(DeVilbiss、米国(USA))によって発生させ、これをパースペックス製曝露チャンバに向ける。10分間の曝露期間の後、動物を収容ケージに戻し、水、さらに後の段階で飼料に自由にアクセスさせる。動物の一般的な観察を、経口投与後少なくとも2.5時間の期間継続する。嘔吐症状の発現および行動変化をすべて記録する。

40

【0297】

1.3.3 気管支肺胞洗浄および細胞計数

LPSに曝露して約6時間後、動物に過量のペントバルビタールナトリウムを腹腔内投与することによって屠殺する。次いで、気管をポリプロピレン管でカニューレ処置し、肺を、約20mlのヘパリン化(10単位/ml)リン酸緩衝生理食塩水(PBS)で2回灌注する。気管支肺胞洗浄(BAL)試料を、約1300rpmで約7分間遠心する。上澄みを除去し、得られた細胞ペレッ

50

トを約1ml PBSに再懸濁する。再懸濁液の細胞塗抹標本を調製し、Leishmans染色液で染色して、細胞鑑別計数を可能にする。残留している再懸濁試料を使用して、全細胞計数を行う。これにより、BAL試料中の好中球の全数を決定する。

【0298】

1.3.4 薬力学に関する読取り

下記のパラメータを記録する：

a) 50%阻害(D50)を与えるPDE4阻害剤の用量を決定するための、LPS誘導性肺好中球増多の阻害(%)。

b) 嘔吐の発現率20%(D20)を与えるPDE4阻害剤の用量を決定するための、嘔吐症状の発現-嘔吐および吐気の数进行数する。

c) 次いで、このアッセイを使用して、各PDE4阻害剤について、下記の数式を用いて治療係数(TI)を計算する：

フェレット治療係数(TI)(D20/D50) = (フェレットにおける嘔吐の発現率D20) / (フェレットにおける好中球増多の阻害D50)

【0299】

このin vivoアッセイ4を使用して計算されたフェレット治療係数(TI)(D20/D50)は、ラットの経口による炎症および異食アッセイ1+2を使用して計算されたラットTI(50/50)と実質的に異なることが多く、例えばそれより実質的に低い場合が多いことに留意されたい。

【0300】

特許および特許出願が含まれるがこれらに限定されない、この明細書に引用されているすべての刊行物は、個々の刊行物がそれぞれ、参照により本明細書に完全に記載されているかのように組み込まれていることを具体的かつ個別に示唆するかのように参照により本明細書に組み込まれる。

【実施例】

【0301】

次に、本発明の様々な態様を、下記の実施例に即して説明する。これらの実施例は、例示的なものに過ぎず、本発明の範囲を限定するものと解釈するべきでない。このセクションでは、「中間体」は、「実施例」の合成に使用するための中間体化合物の合成を表す。

「実施例」は、一般に本発明の例示的化合物または塩、例えば式(I)の化合物またはその塩である。「組成物例」は、本発明の薬剤組成物の非限定的例である。

【0302】

本明細書に使用する略語：

DCM	ジクロロメタン
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン(ⁱ PR ₂ NEt)
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EDC	1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
h	時間
HATU	0-(7-アザベンゾトリアゾル-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
HCl	塩化水素または塩酸
HOBT	ヒドロキシベンゾトリアゾール=1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
M	モル濃度、またはモル/リットル
MeCN	アセトニトリル
MeOH	メタノール
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム
NaOH	水酸化ナトリウム
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム

KOH	水酸化カリウム	
THF	テトラヒドロフラン	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
SPE	固相抽出	
NMR	核磁気共鳴 (この場合:s=シングレット、d=ダブレット、t=トリプレット、q=カルテット、dd=ダブレットのダブレット、m=マルチプレット、H=プロトン数)	
LCMS	液体クロマトグラフィー/質量分光法	
TLC	薄層クロマトグラフィー	
h	時間	
T _{RET}	保持時間 (一般に、LCMSによる)	10
室温 (周囲温度)	これは、通常は約20～約25℃の範囲である。	

【0303】

一般的実験の詳細

【0304】

本明細書で一般に使用する機器方法:

LCMS(液体クロマトグラフィー/質量分光法)

正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100～1000amu.

UV波長:215～330nm

カラム:3.3cm×4.6mm ID、3μm ABZ+PLUS

流量:3ml/分

注入量:5μl

溶媒A:95%アセトニトリル+0.05%ギ酸

溶媒B:0.1%ギ酸+10mモル酢酸アンモニウム

グラジエント:0% A/0.7分、0-100% A/3.5分、100% A/1.1分、100-0% A/0.2分

本明細書で引用される保持時間(T_{RET})は、試料を別のWatersの機器で実施すると、同じタイプのカラムおよび同一の流量、注入量、溶媒、およびグラジエントを使用した場合でさえ、わずかに(+/-0.1分)異なる可能性があることに留意されたい。

【0305】

LCMS(液体クロマトグラフィー/質量分光法)

(中間体2A、3A、4A、および5A、ならびに実施例2Bのみの場合)

正イオンエレクトロスプレーモードで動作するAgilent 1100質量分析計、質量範囲100～700amu.

UV波長:214～254nm

カラム:2.1cm×50mm ID、5μm Zorbax

流量:1ml/分

注入量:1μl

溶媒A:水+0.02%トリフルオロ酢酸

溶媒B:アセトニトリル+0.018%トリフルオロ酢酸

グラジエント:10-80% A/3.0分、80% A/1.2分、80-10% A/1.0分

【0306】

質量分析計直結型自動分取HPLC

プレップカラム:Supelcosil ABZplus(10cm×2.12cm)

(通常は、10cm×2.12cm×5μm).

UV波長:200-320nm

流量:20ml/分

注入量:1ml、またはより好ましくは0.5ml

溶媒A:0.1%ギ酸

溶媒B:95%アセトニトリル+5%ギ酸;またはより一般的には99.95%アセトニトリル+0.05%ギ酸

グラジエント:100% A/1分、100-80% A/9分、80-1% A/3.5分、1% A/1.4分、1-100%A/0.1分

【0307】

Autoprep Gilson逆相HPLC(実施例2Bの場合)

プレッパカラム:YMC ODS-A(50mm×50mm)

UV波長:215~254nm

流量:70ml/分

注入量:3ml

溶媒A:水

溶媒B:アセトニトリル

グラジエント:35-95% B/5分

10

【0308】

クロマトグラフィー精製のキラルカラム

ChiralPak ASカラムを得ることができる:

Chiral Technologies Europe Sarl、フランス、イルキルシュ(Illkirch,France)(電話:0033(0)388795200;(cte@chiral.fr;www.chiral.fr).

【0309】

中間体および実施例

下記の文章中に詳述されていない試薬は、通常は化学品供給業者、例えばSigma-Aldrichなど既存の供給業者から市販されている。下記の間体および実施例、または上記のアクセスに記載の出発材料のいくつかに関する供給業者、あるいは一般化学品の供給業者の住所および/またはコンタクトの詳細は、下記の通りである:

20

- Aldrich(カタログ名)、Sigma-Aldrich Company Ltd.、英国ドーセット(Dorset,United Kingdom)、電話:+44 1202 733114;Fax:+44 1202 715460;ukcustsv@eurnotes.sial.com;または

- Aldrich(カタログ名)、Sigma-Aldrich Corp.、米国ミズーリ州セントルイス(P.O.Box 14508,St.Louis,MO 63178-9916,USA);電話:314-771-5765;ファックス:314-771-5757;custserv@sial.com;または

- Aldrich(カタログ名)、Sigma-Aldrich Chemie GmbH、ドイツ、ミュンヘン(Munich,Germany);電話:+49 89 6513 0;Fax:+49 89 6513 1169;deorders@eurnotes.sial.com.

30

- Apin Chemicals Ltd;英国オックスフォードシャー州アビンドン3D(Milton Park,Abingdon,Oxon,OX14 4RU,United Kingdom)

- AstaTech Inc.、米国ペンシルベニア州フィラデルフィア(8301 Torresdale Ave.,19 C,Philadelphia,PA 19136,USA)

- Fluka Chemie AG、スイス、ブックス(Industriestrasse 25,P.O.Box 260,CH-9471 Buchs,Switzerland)

- Interchim Intermediates(カタログ名)、Interchim、フランス、セデ(213 Avenue Kennedy,BP 1140,Montlucon,Cedex,03103,France)

- Lancaster Synthesis Ltd.、英国ランカシャー(Newgate,White Lund,Morecambe,Lancashire LA3 3DY,United Kingdom)

40

- Matrix Scientific、米国サウスカロライナ州コロンビア(P.O.Box 25067,Columbia,SC 29224-5067,USA)

- Maybridge Chemical Company Ltd.、英国コーンウォール(Trevillet, Tintagel, Cornwall PL34 0HW,United Kingdom)

- Trans World Chemicals,Inc.、米国メリーランド州ロックビル(14674 Southlawn Lane,Rockville,MD 20850,USA)

【0310】

中間体の表

【表 2】

中間体 番号	名称
1	エチル4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート
2	エチル4-[(1-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-4-ピペリジニル)アミノ]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート
3	エチル1-エチル-4-(4-ピペリジニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート塩酸塩
4	エチル4-[[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート
5	4-[[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸
6	4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸
7	4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニルクロライド
8	4-クロロ-N-[(2,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
9	4-クロロ-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
10	4-クロロ-1-エチル-N-[[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
11	1,1-ジメチルエチル[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]カルバメート
12	4-アミノ-1-ピペリジンカルボキサミド塩酸塩
13	1,1-ジメチルエチル[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]カルバメート
15	4-アミノシクロヘキサンカルボキサミド塩酸塩
17	1,1-ジメチルエチル[<i>cis</i> -4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]-カルバメート
18	1,1-ジメチルエチル[<i>trans</i> -4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]-カルバメート
19	<i>cis</i> -4-アミノシクロヘキサンカルボキサミド塩酸塩
20	<i>trans</i> -4-アミノシクロヘキサンカルボキサミド塩酸塩
21	エチル4-[[<i>cis</i> -4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート
22	エチル4-[[<i>trans</i> -4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート
23	4-[[<i>cis</i> -4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸

10

20

30

40

24	4-{{trans-4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル}アミノ}-1-エチル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-5-カルボン酸
25	エチル4-[[{(3 <i>S</i>)-1-{{(1,1-ジメチルエチル)オキシ}カルボニル}-3-ピロリジニル)アミノ]-1-エチル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-5-カルボキシレート
26	エチル4-[[{(3 <i>R</i>)-1-{{(1,1-ジメチルエチル)オキシ}カルボニル}-3-ピロリジニル)アミノ]-1-エチル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-5-カルボキシレート
27	エチル1-エチル-4-[(3 <i>S</i>)-3-ピロリジニルアミノ]-1 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-5-カルボキシレート塩酸塩
28	エチル1-エチル-4-[(3 <i>R</i>)-3-ピロリジニルアミノ]-1 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-5-カルボキシレート塩酸塩
29	エチル4-[[{(3 <i>S</i>)-1-(アミノカルボニル)-3-ピロリジニル]アミノ}-1-エチル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-5-カルボキシレート
30	エチル4-[[{(3 <i>R</i>)-1-(アミノカルボニル)-3-ピロリジニル]アミノ}-1-エチル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-5-カルボキシレート
31	4-[[{(3 <i>S</i>)-1-(アミノカルボニル)-3-ピロリジニル]アミノ}-1-エチル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-5-カルボン酸
32	4-[[{(3 <i>R</i>)-1-(アミノカルボニル)-3-ピロリジニル]アミノ}-1-エチル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-5-カルボン酸
33	4-[[1-{{(1,1-ジメチルエチル)オキシ}カルボニル}-4-ピペリジニル)アミノ]-1-エチル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-5-カルボン酸
34	4-[[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ]- <i>N</i> -[(2-ブロモフェニル)メチル]-1-エチル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-5-カルボキサミド
35	4-[[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ]- <i>N</i> -[(2-ブロモ-4-メチルフェニル)メチル]-1-エチル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-5-カルボキサミド

10

20

30

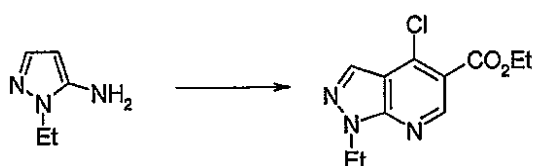
40

【0311】

中間体1: 4-クロロ-1-エチル-1*H*-ピラゾロ[3,4-*b*]ピリジン-5-カルボン酸エチル

中間体1は、G. Yuらによって、J. Med. Chem., 2001, 44, 1025-1027に記載されているように、市販の5-アミノ-1-エチルピラゾールから調製することができると考えられる:

【化38】



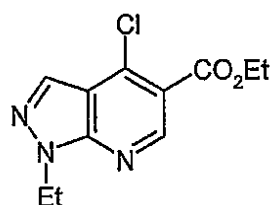
【0312】

中間体1を調製する特有の一方法は、下記の通りである:

【0313】

50

中間体1:4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル
【化39】



【0314】

Dean-Stark装置を備えた5リットルのフラスコで、5-アミノ-1-エチルピラゾール(806g)(例えば、Aldrichから市販されている)およびエトキシメチレンマロン酸ジエチル(1621ml)(例えば、Aldrichから市販されている)の混合物を攪拌し、窒素下160℃で1.5時間加熱した。反応混合物(320ml)から留出したエタノールを、Dean-Stark装置で収集した。反応混合物を攪拌し、窒素下160℃でさらに6時間加熱し、室温に冷却し、2つのバッチ(1200ml+1000ml:「バッチ1」および「バッチ2」)に分割した。第1(1200ml)バッチ(「バッチ1」)を概ね等しい2つのポーションに分割した。オキシ塩化リン(1.85リットル)を各ポーションに添加した。次いで、2つの5lのフラスコ中で、反応混合物を13時間加熱還流した。両方のフラスコから、過剰のオキシ塩化リンを減圧蒸留した。残渣を室温に冷却し、次いで両方のフラスコの内容物を、砕氷の一部分(10kg)上にゆっくりと注いだ。混合物を15分間攪拌し、次いでジエチルエーテル(3回×2.5リットル)で抽出した。合わせた有機物を水(2リットル)および塩水(2回×2リットル)で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させると、粗中間体1が茶色オイル(865g)として得られ、冷却すると直ちに凝固した。同一の手順を使用して、「バッチ2」から、3.1リットルのオキシ塩化リンを使用して、さらに710gの粗中間体1を固体として調製した。すなわち、合計1575gの粗中間体1を固体として単離した。この固体(430g)を、攪拌しながら50℃に加熱することによってヘキサン(4.3リットル、すなわち10倍体積)に溶解した。活性炭(64.5g)を添加した。混合物を50℃で1.0時間攪拌し、次いでセライト床で濾過した。セライト床はヘキサン(2回×430ml)で洗浄した。合わせた濾液と洗液を約950mlに濃縮し、10~15℃に終夜放置した。得られた懸濁液を濾過した。残留した固体を冷ヘキサンで洗浄(3回×215ml、スラリー洗浄、さらに2回×400ml、置換洗浄)し、乾燥して、中間体1(280g)を浅黄色固体として得た。合わせた母液および洗液を約300mlに濃縮し、次いで冷却し、10~15℃で終夜放置して、さらに30gの中間体1を得た。LCMSは、MH⁺=254;T_{RET}=3.09分を示した。

10

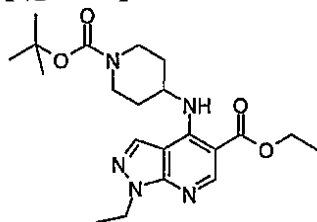
20

30

【0315】

中間体2:4-[(1-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-4-ピペリジニル)アミノ]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル

【化40】



40

【0316】

中間体1(0.5g、2mmol)、4-アミノ-1-ピペリジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(0.59g、2.9mmol)(例えば、AstaTechから入手可能)、およびDIPEA(0.87ml、5mmol、2.5当量)のMeCN(15ml)溶液を18時間加熱還流した。反応混合物を冷却した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をDCM(50ml)と飽和NaHCO₃溶液(40ml)に分配した。疎水性フリットに通して有機分画を収集し、減圧下で濃縮した。シクロヘキサン中EtOAcの0%から100%のグラジエントを溶

50

離液として、100gのシリカカートリッジを通過させることによって、残渣を精製し、生成物を含む分画を減圧下で濃縮して、中間体2を固体(0.74g)として得た。LCMSは、 $MH^+=418$; $T_{RET}=3.43$ 分を示した。

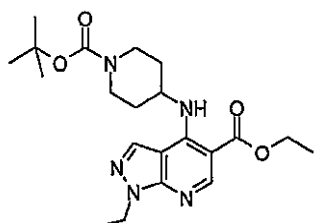
【0317】

オブションの代替合成:中間体1(2.3g)および4-アミノ-1-ピペリジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(2g)のMeCN(50ml)溶液、ならびにDIPEA(8.6ml)(場合によっては、約1.5~2mlのEtOHも含む)を、例えば85℃または90℃で16時間加熱する。溶媒を減圧下で除去し、残渣をDCM(例えば、約65ml)と水(例えば、約30ml)に分配する。疎水性フリットに通して、有機分画を収集し、溶媒を減圧下で除去して、中間体2を得る。

【0318】

中間体2A:4-[(1-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-4-ピペリジニル)アミノ]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル

【化41】



【0319】

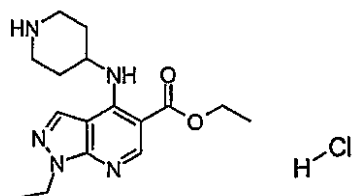
中間体1(25g)のMeCN(565ml)溶液を、固体の4-アミノ-1-ピペリジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(21.7g)およびDIPEA(93.4ml, 69.3g)で処理した。反応混合物を90℃で16時間加熱した。反応混合物を冷却した後、溶媒を減圧下で除去し、残渣をDCM(1100ml)と水(800ml)に分配した。有機分画を乾燥し($MgSO_4$)、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(3:1 ヘキサン/EtOAc)にかけて、中間体2Aを黄色固体(39.54g)として得た。LCMSは、 $MH^+=418$; $T_{RET}=3.13$ 分を示した。

^1H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ ppm 9.44(d, $J=7.83$ Hz, 1H)、8.89(s, 1H)、7.94(s, 1H)、4.49(q, $J=7.33$ Hz, 2H)、4.35(q, $J=7.16$ Hz, 2H)、3.95~4.11(m, 3H)、3.18(t, $J=10.86$ Hz, 2H)、2.10~2.20(br d, 2H)、1.62~1.73(m, 2H)、1.47~1.53(m, 12H)、1.41(t, $J=7.07$ Hz, 3H)。

【0320】

中間体3:1-エチル-4-(4-ピペリジニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル塩酸塩

【化42】



【0321】

中間体2(4.1g)を、1,4-ジオキサン(30ml)中4.0M塩化水素で処理し、反応混合物を22℃で1時間攪拌した。溶媒を除去して、中間体3を白色固体(4.0g)として得た。LCMSは、 $MH^+=318$; $T_{RET}=2.1$ 分を示した。

【0322】

中間体3A:1-エチル-4-(4-ピペリジニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル塩酸塩

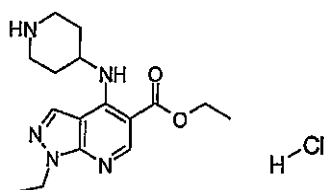
10

20

30

40

【化 4 3】



【0 3 2 3】

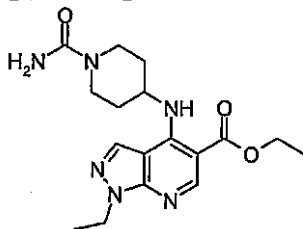
中間体2A(39.54g)を、1,4-ジオキサン(300ml)中4M HClで処理し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を終夜真空にかけて、中間体3Aを白色固体として得た(34.21g、ジオキサンが依然として存在;NMRから、ジオキサンを除いて、理論的に33.5g存在)。LCMSは、 $MH^+=318$; $T_{RET}=1.90$ 分を示した。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.33(d, $J=8.08$ Hz, 1H)、9.21(br s, 1H)、9.10(br s, 1H)、8.74(s, 1H)、8.44(s, 1H)、4.43(q, $J=7.20$ Hz, 2H)、4.32(q, $J=7.09$ Hz, 2H)、3.20~3.35(m, 4H)、2.23(d, $J=11.62$ Hz, 2H)、1.76~1.87(m, 2H)、1.38(q, $J=7.20$ Hz, 3H)、1.34(q, $J=7.09$ Hz, 3H)。

【0 3 2 4】

中間体4:4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル

【化 4 4】



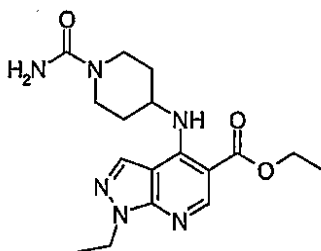
【0 3 2 5】

中間体3(4g)のTHF(100ml)懸濁液を、DIPEA(2.6ml)と、その後続くトリメチルシリルイソシアナート(1.99ml、1.7g)で処理し、溶液を22°Cで2時間攪拌した。揮発性溶媒を減圧下で除去し、残渣を、DCM(例えば、50ml)と水(例えば、25ml)に分配した。有機層および水層を分液した。水相を、DCM(例えば、50ml)で抽出した。有機層を合わせて、疎水性フリットに通すことによって水から分離し、減圧下で濃縮して、中間体4を固体(4g)として得た。LCMSは、 $MH^+=361$; $T_{RET}=2.45$ 分を示した。

【0 3 2 6】

中間体4A:4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル

【化 4 5】



【0 3 2 7】

中間体3A(存在しているジオキサンを除いて、理論的に33.5g)のTHF(880ml)懸濁液を、トリメチルシリルイソシアナート(17.5ml、14.9g)と、その後続くDIPEA(22.6ml、16.8g)で処理し、溶液を室温で5時間攪拌した。LCMSから、少量の生成物しか形成していないこ

とが示唆され、したがってより多くのDIPEA(22.6ml)を添加し、混合物をさらに24時間攪拌した。THFを減圧下で除去した。残渣をDCM(1000ml)で溶解/希釈し、塩水(200ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、減圧下で蒸発させて、残渣を得た。これは、LCMSから、少量の生成物を含んでいるようであった。

【0328】

残渣をDCM(1000ml)に溶解し、トリメチルシリルイソシアナート(17.5ml)と、その後に続くDIPEA(22.6ml)で処理し、溶液を室温で48時間攪拌した。トリメチルシリルイソシアナート(17.5ml、14.9g)と、その後に続くDIPEA(22.6ml、16.8g)を再び添加し、溶液を室温でさらに48時間攪拌した。揮発性溶媒を減圧下で除去し、残渣をDCM(600ml)に溶解し、塩水(2回×200ml)で洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。固体残渣を、ジエチルエーテル(1000ml)中で粉碎されるまで2時間攪拌し、濾過によって収集して、中間体4Aを明黄色固体(24.56g)として得た。LCMSは、MH⁺=361;T_{RET}=2.19分を示した。m.p.=126~127°C。

10

【0329】

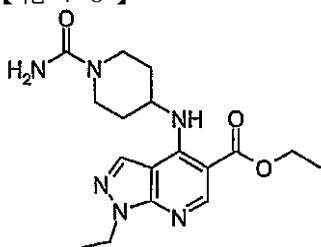
¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ ppm 9.48(d, J=7.83Hz, 1H)、8.90(s, 1H)、7.95(s, 1H)、4.65(s, 2H)、4.50(q, J=7.24Hz, 2H)、4.35(q, J=7.12Hz, 2H)、4.1~4.2(m, 1H)、3.87~3.93(m, 2H)、3.26(ddd, J=13.58, 10.17, 3.03Hz, 2H)、2.16~2.23(m, 2H)、1.70~1.80(m, 2H)、1.51(t, J=7.24Hz, 3H)、1.41(t, J=7.12Hz, 3H)。

【0330】

中間体4B:4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル

20

【化46】



【0331】

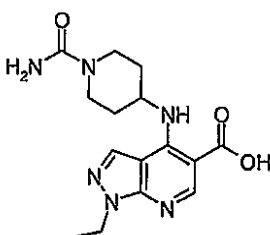
1-エチル-4-(4-ピペリジニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル塩酸塩(13g、36.77mmol)(例えば、中間体3)のDCM(300ml)懸濁液を、トリメチルシリルイソシアナート(5g)と、その後に続くDIPEA(10ml)で処理し、22°Cで3時間攪拌した。混合物を水で希釈し、有機層を疎水性フリットに通すことによって水層から分離し、有機層から溶媒を除去して、中間体4B(10g)を得た。LCMSは、MH⁺=361;T_{RET}=2.6分を示した。

30

【0332】

中間体5:4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸

【化47】



40

【0333】

中間体4(4g)のEtOH(50ml)溶液をNaOH(1.77g)の水(20ml)溶液で処理し、反応混合物を60°Cで5時間加熱した。溶媒を除去し、残渣を水(約8ml)に溶解し、pHを3に調整し(2M HCl)

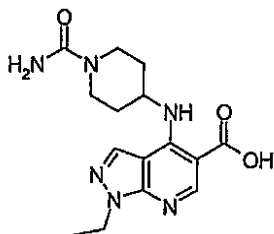
50

、得られた沈殿物を濾過によって収集し、真空下60℃で乾燥した。LCMSから、尿素部分の部分加水分解が生じたことが示唆された。したがって、反応による沈殿物をEtOH(100ml)に溶解し、溶液を、トリメチルシリルイソシアナート(3ml)およびDIPEA(10ml)で処理し、次いで室温で終夜攪拌した。溶媒を除去し、水を残渣に添加し、pHを3に調整し(2M HCl)、混合物を0℃に30分間冷却し、得られた沈殿物を濾過によって収集し、乾燥して、中間体5を白色固体(2.66g)として得た。LCMSは、 $MH^+=333$; $T_{RET}=2.0$ 分を示した。

【0334】

中間体5A:4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸

【化48】



10

【0335】

EtOH(360ml)および水(120ml)中、中間体4A(24.26g)の溶液を、水酸化リチウム一水和物(11g)で処理し、反応混合物を室温で終夜攪拌した。EtOHを減圧下で除去した。1N HCl水溶液(300ml)を残渣に添加し、得られた沈殿物を氷浴中で1時間冷却し、濾過によって収集し、冷水で洗浄し、真空デシケータ中で終夜乾燥し、次いでさらに、真空オーブン中で、減圧下60℃で終夜乾燥して、中間体5Aを白色固体(22.4g)として得た。LCMSは、 $MH^+=333$; $T_{RET}=1.23$ 分を示した。m.p.=204~206℃。

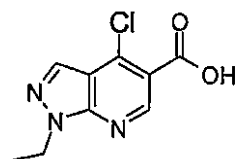
20

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.50(d, $J=8.08$ Hz, 1H)、8.69(s, 1H)、8.25(s, 1H)、6.04(br s, 2H)、4.37(q, $J=7.20$ Hz, 2H)、4.14~4.24(m, 1H)、3.80(d, $J=13.64$ Hz, 2H)、3.15(t, $J=10.86$ Hz, 2H)、1.96~2.03(m, 2H)、1.39~1.47(m, 2H)、1.37(t, $J=7.20$ Hz, 3H)。

【0336】

中間体6:4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸

【化49】



30

【0337】

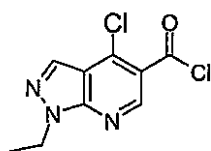
中間体1(20g、78.8mmol)の1,4-ジオキサン(100ml)溶液を、KOH(18gのペレット)の水(30ml)溶液で処理し、反応混合物を室温で24時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をpH3に酸性化した(2M塩酸)。得られた白色沈殿物を濾過によって収集し、終夜真空乾燥して、中間体6を白色固体(16.9g)として得た。LCMSは、 $MH^+=226$; $T_{RET}=2.61$ 分を示した。

40

【0338】

中間体7:4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニルクロリド

【化50】



【0339】

中間体6(17.8g、78.8mmol)の塩化チオニル($SOCl_2$ 、100ml)溶液を窒素下で3.5時間加熱

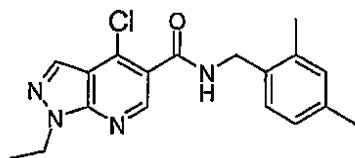
50

還流した。溶液を室温まで終夜放冷した。塩化チオニルを真空中で除去し、残留している塩化チオニルを、トルエン(約30ml)との共沸蒸留によって真空中で除去し、これを繰り返して、塩化チオニルを除去して、中間体7をベージュ色固体(16.86g)を得た。LCMS(MeOH中、したがってメチルエステル)は、 $MH^+=240$ (メチルエステルの MH^+); $T_{RET}=2.88$ 分を示した。

【0340】

中間体8:4-クロロ-N-[(2,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化51】



10

【0341】

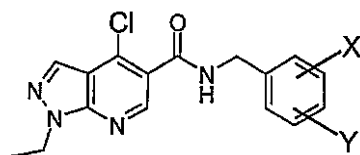
中間体7(6g、24.6mmol)およびDIPEA(3.17g、24.6mmol)のTHF(60ml)溶液を20分間攪拌した。得られた溶液の1/3分量(20ml)を、2,4-ジメチル-ベンジルアミン(1.11g、8.2mmol)(例えば、Trans World Chemicalsから入手可能)に添加した。反応混合物を、窒素下、室温で24時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をDCM(50ml)と5%クエン酸溶液(50ml)に分配した。疎水性フリットを使用して有機層を分液し、0.5M $NaHCO_3$ 溶液(50ml)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、真空中で濃縮して、中間体8を白色粉末(1.61g)として得た。LCMSは、 $MH^+=343$; $T_{RET}=3.22$ 分を示した。

20

【0342】

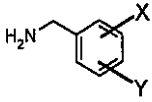
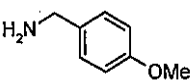
同様な方式で、下記の間mediate 10を中間体7および適切なアミン試薬から調製することができる:

【化52】



30

【表3】

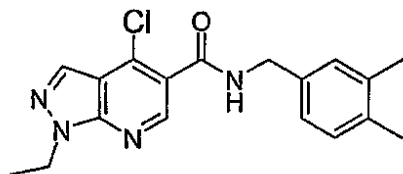
	アミン試薬: 	アミン試薬の 考え得る供給源	MH^+ イオン	T_{RET} (分)
中間体10		Aldrich	345	2.9

40

【0343】

中間体9:4-クロロ-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化 5 3】



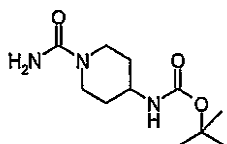
【0 3 4 4】

中間体7(6g)およびDIPEA(3.17g)のTHF(60ml)溶液を20分間攪拌した。得られた溶液の1/3分量(20ml)を、3,4-ジメチル-ベンジルアミン(1.11g)(例えば、Trans World Chemicals から入手可能)に添加した。反応混合物を、窒素下、室温で24時間攪拌し、さらにTHF(20ml)を添加して、反応物質が溶解するのを助ける。溶媒を真空中で除去し、残渣をDCM(50ml)と5%クエン酸溶液(50ml)に分配した。疎水性フリットを使用して、有機層を分離し、0.5 M NaHCO₃溶液(50ml)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮して、中間体8を白色粉末(2.39g)として得た。LCMSは、MH⁺=343;T_{RET}=3.34分を示した。

【0 3 4 5】

中間体11:[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]カルバミン酸1,1-ジメチルエチル

【化 5 4】



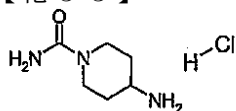
【0 3 4 6】

4-ピペリジニルカルバミン酸1,1-ジメチルエチル(0.35g)(例えば、AstaTechおよび/またはAldrich)のDCM(10ml)溶液を、トリメチルシリルイソシアナート(1.1ml、0.86g)で処理した。反応混合物を、室温で8時間攪拌し、次いで室温で週末にわたって放置した。混合物をDCM(10ml)で希釈し、飽和NaHCO₃溶液(20ml)で洗浄した。有機相を分離し、疎水性フリットに通して収集した。水相をDCMで抽出した。有機を合わせ、蒸発乾固して、中間体11を白色フォーム(0.29g)として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃中、27°C、δ ppm)4.45(br.s, 3H)、3.90(d, 2H)、3.65(br.m, 1H)、2.9~3.0(dt, 2H)、1.95~2.0(br.dd, 2H)、1.45(s, 9H)、1.3~1.4(dq, 2H)。

【0 3 4 7】

中間体12:4-アミノ-1-ピペリジンカルボキサミド塩酸塩

【化 5 5】



【0 3 4 8】

中間体11(0.29g)を、4M塩化水素の1,4-ジオキサン(5ml)溶液で処理し、室温で4時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固し、DCMと共蒸発させて、白色フォームを得た。これを、ジエチルエーテルおよび少量(数滴)のMeOHで粉碎し、得られた白色固体を濾別し、吸引乾燥して、中間体12を白色固体(0.27g、不純物が存在)として得た。¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO中、27°C、δ ppm)8.1(br.s, 2H)、3.95(d, 2H)、3.15(m, 1H)、2.7(dt, 2H)、1.85(dd, 2H)、1.35(m, 2H);不純物が存在する。

【0 3 4 9】

中間体13:[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]カルバミン酸1,1-ジメチルエチル

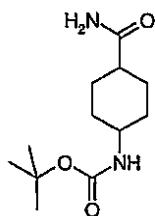
10

20

30

40

【化 5 6】



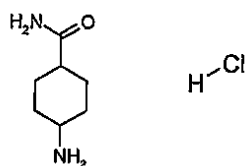
【0 3 5 0】

4-({[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}アミノ)シクロヘキサンカルボン酸(例えば、Fluka、1g)のDMF(30ml)溶液を、HATU(1.72g)およびDIPEA(5.4ml)で処理した。反応混合物を室温で10分間攪拌した。0.5Mアンモニアの1,4-ジオキサン(40ml)溶液を添加し、反応混合物を室温で72時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗混合物を50gのアミノプロピルSPEカートリッジにロードし、EtOAc(100ml)、次いでMeOH(100ml)で溶離することによって残渣を精製した。中間体13を(MeOH分画の蒸発によって)黄色オイル(0.99g)として単離した。LCMSは、 $MH^+ = 242$; $T_{RET} = 2.2$ 分を示した。

【0 3 5 1】

中間体15:4-アミノシクロヘキサンカルボキサミド塩酸塩

【化 5 7】



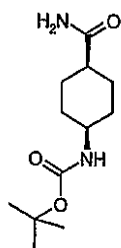
【0 3 5 2】

1,4-ジオキサン(14ml)中4.0M塩化水素を、中間体13(0.99g)に添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌した。溶媒を蒸発させて、中間体15を黄色ゴム(1.03g)を得た。 ^1H NMR(400MHz、 d_6 -DMSO中、27°C、 δ ppm)7.9(br.s, 2H)、3.9(br.s, 2H)、3.10(m, 1H)、1.92(m, 2H)、1.68(m, 4H)、1.50(m, 2H)。

【0 3 5 3】

中間体17:[シス-4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]-カルバミン酸1,1-ジメチルエチル

【化 5 8】



【0 3 5 4】

シス-4-({[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}アミノ)シクロヘキサン-カルボン酸(5.0g)(例えば、Flukaから入手可能)、EDC(5.9g)、およびHOBt(4.17g)の溶液を20分間攪拌した。アンモニア溶液(比重=0.88; 8ml)を添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、真空中で濃縮し、DCMと飽和重炭酸ナトリウム溶液に分配した。水相を分離し、DCMで洗浄した。合わせた有機物を $MgSO_4$ で乾燥し、真空中で濃縮して、中間体17(4.84g)を白色固体として得た。LCMSは、 $MH^+ = 243$; $T_{RET} = 2.3$ 分を示した。

【0 3 5 5】

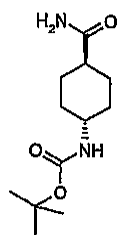
同様な方式で、下記の間mediate 18をトランス-4-({[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボ

ニル}アミノ)シクロヘキサンカルボン酸(例えば、Flukaから入手可能)から調製した:

【0356】

中間体18:[トランス-4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]-カルバミン酸1,1-ジメチルエチル

【化59】



10

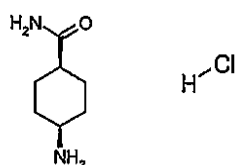
【0357】

LCMSは、 MNH_4^+ =260; T_{RET} =2.24分を示した。

【0358】

中間体19:シス-4-アミノシクロヘキサンカルボキサミド塩酸塩

【化60】



20

【0359】

ジオキサン(50ml)中4.0M塩化水素を、攪拌した中間体17(4.84g)のジオキサン(100ml)溶液に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで0℃で3日間静置した。反応混合物を真空中で濃縮して、中間体19(4.1g)を白色固体として得た。LCMSは、 MH^+ =143; T_{RET} =0.31分を示した。

【0360】

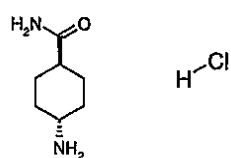
同様な方式で、下記の間体20を中間体18から調製した:

30

【0361】

中間体20:トランス-4-アミノシクロヘキサンカルボキサミド塩酸塩

【化61】



【0362】

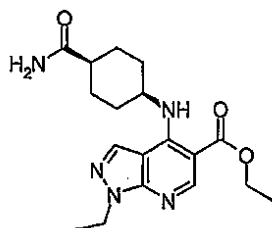
LCMSは、 MH^+ =143; T_{RET} =0.30分間を示した。

40

【0363】

中間体21:4-{[シス-4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル

【化 6 2】



【0 3 6 4】

中間体1(2.0g)、中間体19(1.55g)、およびDIPEA(6.9ml)のEtOH(140ml)溶液を攪拌し、終夜加熱還流した。さらに中間体19(420mg)およびDIPEA(3.5ml)を添加した。反応混合物を攪拌し、終夜加熱還流し、冷却し、真空中で濃縮した。残渣をDCMと飽和重炭酸ナトリウム溶液に分配した。有機相を真空中で濃縮した。残渣をDCMとシクロヘキサンの混合物で粉砕して、固体を得た。固体を濾別し、乾燥して、中間体21(2.16g)を黄色固体として得た。LCMSは、 $MH^+ = 360$; $T_{RET} = 2.56$ 分を示した。

10

【0 3 6 5】

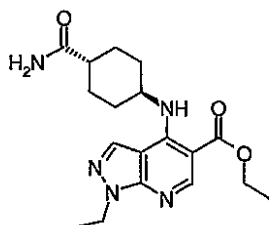
同様な方式で、下記の間mediate 22を中間体1および中間体20から調製した：

【0 3 6 6】

中間体22: 4-{[トランス-4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル

20

【化 6 3】



【0 3 6 7】

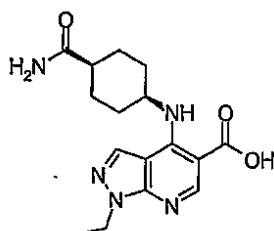
LCMSは、 $MH^+ = 360$; $T_{RET} = 2.84$ 分を示した。

30

【0 3 6 8】

中間体23: 4-{[シス-4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸

【化 6 4】



40

【0 3 6 9】

中間体21(1.54g)および水酸化ナトリウム(0.68g)の95%水性EtOH(5%水含有しているEtOH)(60ml)混合物を攪拌し、50°Cで終夜加熱した。溶媒を真空中で除去した。残渣を水に溶解した。溶液を攪拌しながら0~5°Cに冷却し、2M HClで酸性化した。得られた懸濁液を3日間冷蔵し、次いで吸引濾過した。残渣を、真空中で乾燥して、中間体23(1.58g)を黄色固体として得た。LCMSは、 $MH^+ = 332$; $T_{RET} = 2.06$ 分を示した。

【0 3 7 0】

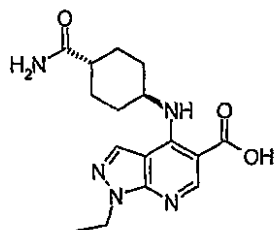
類似の方式で、下記の間mediate 24を中間体1および中間体22から調製した：

【0 3 7 1】

50

中間体24:4-[[トランス-4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸

【化65】



10

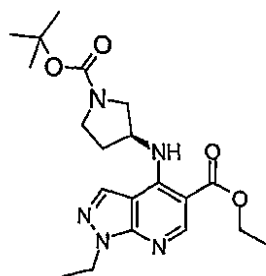
【0372】

LCMSは、 MH^+ =332; T_{RET} =2.06分を示した。

【0373】

中間体25:4-[[((3S)-1-[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-3-ピロリジニル)アミノ]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル

【化66】



20

【0374】

中間体1(680mg)、DIPEA(2.3ml)、および(3S)-3-アミノ-1-ピロリジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(500mg)(例えば、Aldrichから入手可能)のMeCN(15ml)溶液を攪拌し、16時間加熱還流した。溶媒を蒸発させ、残渣をDCMと水に分配した。有機相を疎水性フリットに通すことによって単離した。溶媒を蒸発させ、EtOAcとシクロヘキサンの混合物を溶離液として使用して、100gの「フラッシュマスター」カートリッジ(例えば、Jones Chromatography Ltd.から入手可能、英国(United Kingdom))で残渣を精製して、中間体25(720mg)を固体として得た。LCMSは、 MH^+ =404; T_{RET} =3.20分を示した。

30

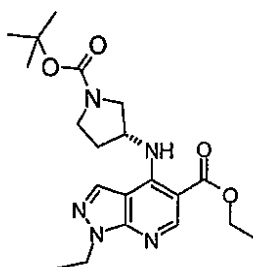
【0375】

同様な方式で、下記の間mediate 26を中間体1および(3R)-3-アミノ-1-ピロリジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(例えば、Aldrichから入手可能)から調製した:

【0376】

中間体26:4-[[((3R)-1-[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-3-ピロリジニル)アミノ]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル

【化67】



40

【0377】

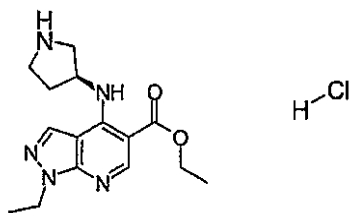
LCMSは、 MH^+ =404; T_{RET} =3.20分を示した。

【0378】

50

中間体27:1-エチル-4-[(3S)-3-ピロリジニルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル塩酸塩

【化68】



10

【0379】

4.0M塩化水素のジオキサン(30ml)溶液中、中間体25(720mg)を室温で3時間攪拌した。溶媒を蒸発させて、中間体27(606mg)を白色固体として得た。LCMSは、 MH^+ =304; T_{RET} =2.00分を示した。

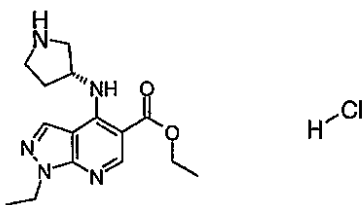
【0380】

同様な方式で、下記の間mediate 28を中間体26から調製した:

【0381】

中間体28:1-エチル-4-[(3R)-3-ピロリジニルアミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル塩酸塩

【化69】



20

【0382】

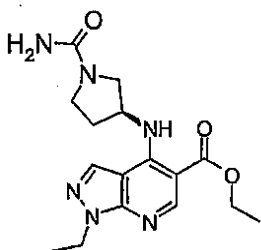
LCMSは、 MH^+ =304; T_{RET} =2.00分を示した。

【0383】

中間体29:4-{[(3S)-1-(アミノカルボニル)-3-ピロリジニル]アミノ}-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル

30

【化70】



40

【0384】

中間体27(606mg)のDCM(30ml)溶液を攪拌し、DIPEA(1.15ml)と、その後続くトリメチルシリルイソシアナート(1.03ml)で処理した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。溶液を水で洗浄した。水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機を疎水性フリットに通して、次いで濃縮して、中間体29(660mg)を固体として得た。LCMSは、 MH^+ =347; T_{RET} =2.40分を示した。

【0385】

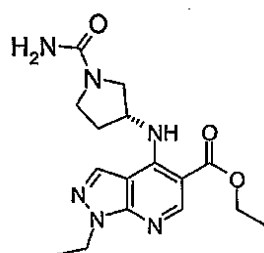
同様な方式で、下記の間mediate 30を中間体28から調製した:

【0386】

中間体30:4-{[(3R)-1-(アミノカルボニル)-3-ピロリジニル]アミノ}-1-エチル-1H-ピラゾ

50

ロ [3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル
【化 7 1】



10

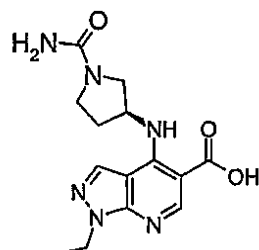
【0 3 8 7】

LCMSは、 MH^+ =347; T_{RET} =2.40分を示した。

【0 3 8 8】

中間体31:4-{[(3S)-1-(アミノカルボニル)-3-ピロリジニル]アミノ}-1-エチル-1H-ピラゾロ [3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸

【化 7 2】



20

【0 3 8 9】

EtOH(15ml)および水(8ml)中、中間体29(660mg)および水酸化ナトリウム(300mg)の混合物を攪拌し、60℃で2時間加熱した。溶媒を真空中で除去した。水(8ml)を残渣に添加し、得られた溶液を2M HClで酸性化した。得られた懸濁液を吸引濾過した。残渣を真空中で乾燥して、中間体31(270mg)を固体として得た。LCMSは、 MH^+ =319; T_{RET} =1.90分を示した。

【0 3 9 0】

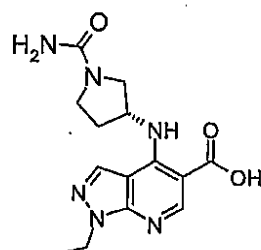
30

同様な方式で、下記の間mediate 32を中間体30から調製した:

【0 3 9 1】

中間体32:4-{[(3R)-1-(アミノカルボニル)-3-ピロリジニル]アミノ}-1-エチル-1H-ピラゾロ [3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸

【化 7 3】



40

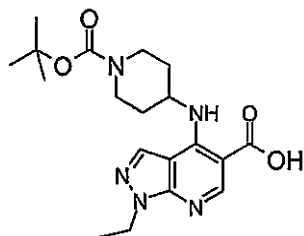
【0 3 9 2】

LCMSは、 MH^+ =319; T_{RET} =1.90分を示した。

【0 3 9 3】

中間体33:4-[(1-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-4-ピペリジニル)アミノ]-1-エチル-1H-ピラゾロ [3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸

【化 7 4】



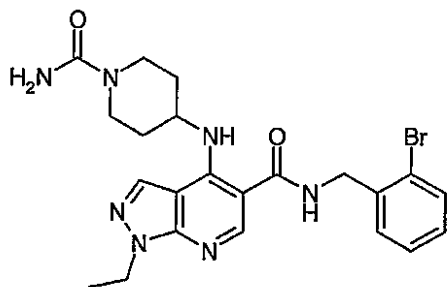
【0 3 9 4】

EtOH(20ml)および水(5ml)中、中間体2(750mg)および水酸化ナトリウム(290mg)の混合物を攪拌し、50℃で2.5時間加熱し、次いで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣の水(20ml)溶液を、攪拌しながら0～5℃に冷却し、2M HCl溶液でpH=5に酸性化した。得られた固体懸濁液を濾過した。固体残渣を水で洗浄し、乾燥して、中間体33(575mg)を白色固体として得た。LCMSは、 MH^+ =390; T_{RET} =2.86分を示した。

【0 3 9 5】

中間体34:4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(2-ブロモフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化 7 5】



【0 3 9 6】

中間体5(0.5g)、EDC(0.32g)、HOBT(0.22g)、およびDIPEA(0.65ml)のDMF(10ml)溶液を室温で10分間静置し、次いで2-ブロモベンジルアミン塩酸塩(0.40g)(例えば、Aldrich)に添加した。反応混合物を室温で20時間静置した。溶媒を蒸発させた。残渣をDCM(50ml)と飽和NaHCO₃溶液に分配した。有機相を疎水性フリットに通すことによって分離し、蒸発させた。残留した固体をメタノールとエーテルの混合物で粉砕した。懸濁液を濾過し、残渣を乾燥して、中間体34(0.52g)を白色固体として得た。LCMSは、 MH^+ =500+502; T_{RET} =2.70分を示した。

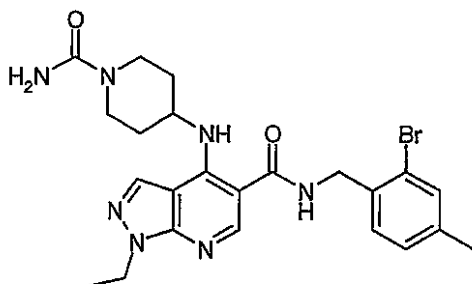
【0 3 9 7】

同様な方式で、下記の間mediate 35を中間体5および2-ブロモ-4-メチルベンジルアミンから調製した:

【0 3 9 8】

中間体35:4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(2-ブロモ-4-メチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化 7 6】



【0399】

LCMSは、 $MH^+ = 514 + 516$; $T_{RET} = 2.82$ 分を示した。

【0400】

実施例の表

【表 4】

実施例 番号	実施例名	
1	4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-N-[(2,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
2、2A	4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
2B	4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-5-{{(3,4-ジメチルフェニル)メチル}アミノカルボニル}-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (実施例2、2Aと同じ化合物の別名称)	10
2C	4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-5-{{(3,4-ジメチルフェニル)メチル}アミノカルボニル}-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン 塩酸塩	
3	4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-1-エチル-N-{{4-(メチルオキシ)フェニル}メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
4	4-{{4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル}アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	20
5	4-{{4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル}アミノ}-N-[(2,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
8	4-{{cis-4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル}アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
9	4-{{trans-4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル}アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
10	4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-N-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
11	4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-1-エチル-N-{{4-(トリフルオロメチル)フェニル}メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	30
12	4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-1-エチル-N-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
13	4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-1-エチル-N-(フェニルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
14	4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-1-エチル-N-{{2-(メチルスルホニル)フェニル}メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
15	4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-1-エチル-N-[(3-ヒドロキシフェニル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	40
16	4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-N-[(2,3-ジクロロフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
17	4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-N-[(2,3-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
18	4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-N-(2-ビフェニリルメチル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	

-
- 19 4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-N-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
- 20 4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-N-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イルメチル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
- 21 4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-N-({4-[(ジフルオロメチル)オキシ]フェニル}メチル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
- 22 4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-N-[(4-クロロ-2-メチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
- 23 4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-N-[(4'-クロロ-4-ビフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
- 24 4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-1-エチル-N-{{4-(メチルスルホニル)フェニル}メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
- 25 4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-1-エチル-N-{{4'-(トリフルオロメチル)-2-ビフェニル}メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
- 26 4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-N-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
- 27 4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-N-(4-ビフェニルメチル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
- 28 4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-1-エチル-N-{{4'-(エチルオキシ)-4-ビフェニル}メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
- 29 4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-N-(3-ビフェニルメチル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
- 30 4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-1-エチル-N-{{4'-(トリフルオロメチル)-4-ビフェニル}メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
- 31 4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-1-エチル-N-[(3'-メチル-2-ビフェニル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
- 32 4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-1-エチル-N-{{3'-(メチルオキシ)-2-ビフェニル}メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
- 33 4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-N-[(3'-クロロ-2-ビフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
- 34 4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-N-[(4'-クロロ-2-ビフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
-

10

20

30

40

35	4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-[(4'-メチル-2-ビフェニル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
36	4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-{[4'-(メチルオキシ)-2-ビフェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
37	4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-{[2-(3-フラニル)フェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
38	4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-{2-[6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]フェニル}メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	10
39	4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-{[2-(3-チエニル)フェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
40	4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-{[2-(4-メチル-3-チエニル)フェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
41	4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-[(5-メチル-2-ビフェニル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
42	4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-{[4-メチル-2-(3-チエニル)フェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	20
43	4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-{[2-(3-フラニル)-4-メチルフェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
44	4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3'-クロロ-5-メチル-2-ビフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
45	4-{[<i>cis</i> -4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(2,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	30
46	4-{[<i>trans</i> -4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(2,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
47	4-{[<i>cis</i> -4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-1-エチル-N-{[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
48	4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-1-エチル-N-{[4-(メチルスルホニル)フェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
49	4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(2,3-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	40
50	4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-(2-ビフェニルメチル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
51	4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
52	4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(2,3-ジクロロフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	

53	4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-1-エチル-N-{[2-(メチルスルホニル)フェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
54	4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
55	4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-1-エチル-N-{[4-(メチロキシ)フェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
56	4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-(4-ビフェニリルメチル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	10
57	4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-1-エチル-N-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
58	4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-1-エチル-N-(フェニルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
59	4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
60	4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(4-[(ジフルオロメチル)オキシ]フェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	20
61	4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イルメチル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
62	4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-(3-ビフェニリルメチル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
63	4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-1-エチル-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
64	4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(4-クロロ-2-メチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	30
65	4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(4'-クロロ-4-ビフェニリル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
66	4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-{[2,3-ジクロロ-6-(ヒドロキシメチル)フェニル]メチル}-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
67	4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-1-エチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフタレニルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	40
68	4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-{[3,4-ビス(メチロキシ)フェニル]メチル}-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	
69	4-{[(3S)-1-(アミノカルボニル)-3-ピロリジニル]アミノ}-N-[(2,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド	

- | | |
|----|--|
| 70 | 4-{[(3S)-1-(アミノカルボニル)-3-ピロリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド |
| 71 | 4-{[(3R)-1-(アミノカルボニル)-3-ピロリジニル]アミノ}-N-[(2,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド |
| 72 | 4-{[(3R)-1-(アミノカルボニル)-3-ピロリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド |

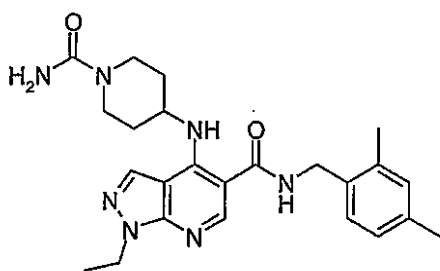
【0401】

10

(実施例1)

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(2,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化77】



20

【0402】

中間体5(0.066mmol)のDMF(1ml)溶液を、EDC(0.066mmol)、HOBT(0.066mmol)、およびDIP EA(0.151mmol)と、その後続いて2,4-ジメチルベンジルアミン(0.066mmol)(例えば、Trans World Chemicals Inc.)と混合した。反応混合物を室温で終夜(例えば、16時間)放置した。DMFを、蒸発させ、残渣をDCM(5ml)と飽和NaHCO₃水溶液(2ml)に分配した。有機層を疎水性フリットに通して収集し、蒸発させた。残渣を質量分析計直結型自動分取HPLCによって精製して、表題化合物実施例1をゴム(7.9mg)として得た。LCMSは、MH⁺=450;T_{RET}=2.8分を示した。

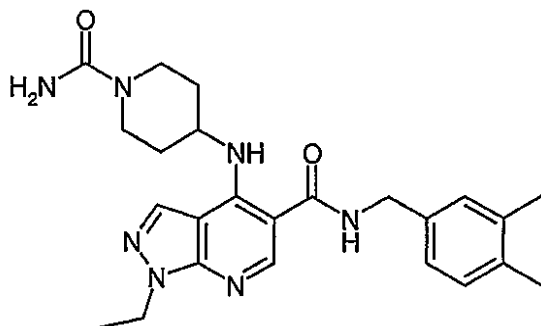
30

【0403】

(実施例2)

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化78】



40

【0404】

中間体5(100mg、0.3mmol)の乾燥DMF(例えば、約1mlとすることができる)溶液を、EDC(63mg、0.33mmol)、HOBT(45mg、0.33mmol)、およびDIPEA(0.13ml、0.75mmol)で処理した。10分後、3,4-ジメチル-ベンジルアミン(47マイクロリットル、0.33mmol)(例えば、Trans World Chemicals Inc.から入手可能)を添加し、得られた溶液を室温で終夜放置した。DMFを蒸発によって除去し、残渣をDCMと飽和NaHCO₃水溶液に分配した。有機層を疎水性フリ

50

ットに通して収集し、真空中で濃縮乾固した。溶離液として、最初にEtOAcとシクロヘキサンのグラジエント(EtOAc濃度を増大させる)、次いでEtOAcとメタノールのステップグラジエントを使用して、20gのシリカSPEカートリッジに通すことによって、残渣を精製した。生成物は、4:1 EtOAc:MeOHを含む分画に溶離された。溶媒を真空中で除去して、白色固体(101mg)を得た。NMRは、EtOAcおよびDCMの存在を示し、固体を真空中、40℃で乾燥して、実施例2(80mg)を得た。LCMSは、 MH^+ =450; T_{RET} =2.80分を示した。

【0405】

^1H NMR(400MHz、 d_6 -DMSO中、27℃、 δ ppm) 9.9(d, 1H)、8.93(t, 1H)、8.61(s, 1H)、8.19(s, 1H)、約7.08(s, 1H)、7.07(d, 1H)、7.02(d, 1H)、5.98(s, 2H)、4.33~4.39(m, 4H)、4.08~4.18(br m, 1H)、3.75(dt, 2H)、3.13(td, 3H)、2.19(s, 3H)、2.18(s, 3H)、1.92~2.00(m, 2H)、1.33~1.42(m, 5H)。さらに、他のいくつかのピーク:おそらく溶媒。

【0406】

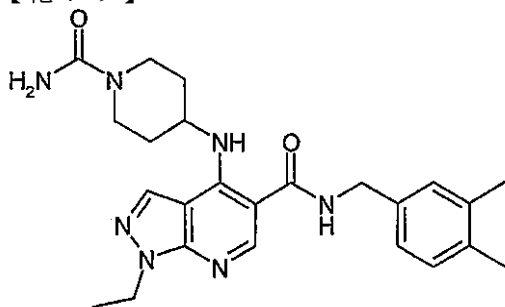
同様な代替方法は、次の通りである: 中間体5(0.066mmol)のDMF(1ml)溶液を、EDC(0.066mmol)、HOBT(0.066mmol)、およびDIPEA(0.151mmol)と、その後が続いて3,4-ジメチルベンジルアミン(0.066mmol)で処理する。反応混合物を22℃で16時間放置する。DMFを蒸発させ、残渣をDCM(5ml)と飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(2ml)に分配する。有機層を疎水性フリットに通して収集し、蒸発させる。残渣を質量分析計直結型自動分取HPLCによって精製して、表題化合物を得る。

【0407】

(実施例2A)

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化79】



【0408】

中間体9(27mg、0.08mmol)、中間体12(16mg、0.088mmol)、およびDIPEA(35マイクロリットル、0.2mmol)のMeCN(2ml)混合物を18時間加熱還流した。中間体12(0.5モル当量、約0.04mmol、約7mg)をさらに添加した。反応混合物をさらに24時間加熱還流し、室温に冷却し、溶媒を真空中で除去した。残渣をDCMと水に分配した。有機相を疎水性フリットに通して収集し、蒸発乾固した。LCMSから、同じ分子量の生成物が2つあることが示唆された。

【0409】

したがって、残渣を質量分析計直結型自動分取HPLCによって精製して、実施例2Aとして表題化合物(4.4mg)を得た。LCMSは、 MH^+ =450および T_{RET} =2.79分を示した。

【0410】

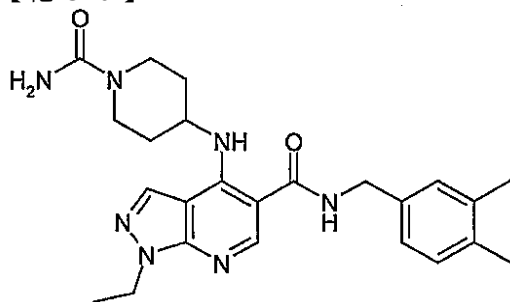
実施例2Aと同じ分子量を有する他の望ましくない生成物も、質量分析計直結型自動分取HPLC(0.6mg)によって単離した。さらにこの化合物について、LCMSは、 MH^+ =450および T_{RET} =2.69分を示した。

【0411】

(実施例2B)

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-5-{[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]アミノカルボニル}-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

【化 8 0】



【0 4 1 2】

10

中間体5A(21.6g)のDMF(300ml)溶液を、3,4-ジメチルベンジルアミン(9.71ml、9.23g)、HOBt(9.66g)、およびDIPEA(25ml、18.5g)と、その後が続いてEDC(14.1g)で処理した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。DMFを減圧下40℃で蒸発させ、残渣をEtOAc(300ml)と水(200ml)に分配した。有機層を分離し、水相をEtOAc(2回×100ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水(200ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、減圧下で蒸発させた。

【0 4 1 3】

95:5 DCM/MeOHを溶離溶媒として使用して、シリカゲル(1500ml)を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、残渣を精製した。最も純度の高い分画を収集し、減圧下で蒸発させた。残渣をEtOAc(500ml)に溶解し、1N NaOH溶液(100ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、蒸発させ、残渣を、真空オーブン中、60℃で終夜乾燥して、表題化合物

20

【0 4 1 4】

フラッシュカラムクロマトグラフィーから残留分画を収集し、自動分取HPLC(Gilson逆相HPLC、溶媒A 水、溶媒B アセトニトリル、詳細については上記を参照のこと)によって精製した。生成物を含む水-アセトニトリル分画(UV検出)を合わせて、アセトニトリル溶媒を減圧下で除去した。残留水を残渣からデカンテーションで取り除き、残渣を蒸発乾固した。固体を収集し、エーテルで洗浄して、表題化合物を浅黄色固体(6g)として得た。

【0 4 1 5】

2バッチの生成物を合わせて、MeOHに溶解し、減圧下で蒸発させて、表題化合物実施例2Bを浅黄色固体として得た。

30

【0 4 1 6】

LCMSは、MH⁺=450;T_{RET}=2.45分を示した。m.p.=152~154℃。

【0 4 1 7】

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 10.01(d,J=7.83Hz,1H)、8.97(t,J=5.81Hz,1H)、8.63(s,1H)、8.21(s,1H)、7.02~7.10(m,3H)、6.01(br s,2H)、4.34~4.42(m,4H)、4.10~4.20(m,1H)、3.71~3.81(m,2H)、3.14(t,J=10.74Hz,2H)、2.20(s,3H)、2.18(s,3H)、1.92~2.02(m,2H)、1.35~1.45(m,5H)。さらに、エーテルによるピーク。

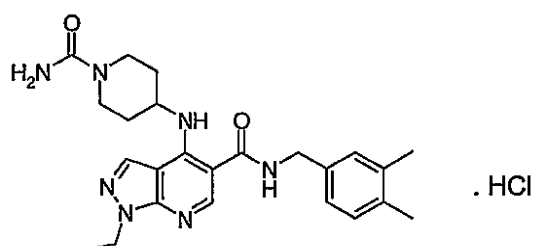
【0 4 1 8】

(実施例 2 C)

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-5-{[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]アミノカルボニル}-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン塩酸塩

40

【化 8 1】



【0 4 1 9】

50

実施例2B(15mg)のMeOH(0.5ml)の溶液を、1N塩化水素のエーテル(10ml)溶液で処理した。混合物を蒸発させて、表題化合物(実施例2C)を白色固体(16mg)として得た。m.p.=217~218°C(分解)。

【0420】

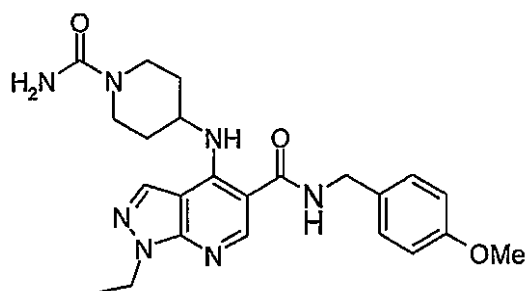
¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.84(s, 1H)、9.48(s, 1H)、8.77(s, 1H)、8.46(s, 1H)、7.05~7.14(m, 3H)、約6.0~6.6(br s, 2H)、4.53(q, J=7.12Hz, 2H)、4.40(d, J=5.56Hz, 2H)、4.27(br s, 1H)、3.76(d, J=13.64Hz, 2H)、3.13~3.23(t, J=10.95Hz, 2H)、2.21(s, 3H)、2.19(s, 3H)、1.94~2.03(m, 2H)、1.44~1.53(m, 2H)、1.40(t, J=7.17Hz, 3H)。

【0421】

(実施例3)

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-{[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化82】



【0422】

中間体10(27mg、0.08mmol)、中間体12(16mg、0.088mmol)、およびDIPEA(35マイクロリットル、0.2mmol)のMeCN(2ml)混合物を、18時間加熱還流した。さらに中間体12(0.5モル当量、約0.04mmol、約7mg)を添加した。反応混合物をさらに24時間加熱還流し、室温に冷却し、溶媒を真空中で除去した。残渣をDCMと水に分配した。有機相を疎水性フリットに通して収集し、蒸発乾固した。LCMSから、同じ分子量の生成物が2つあることが示唆された。

【0423】

したがって、残渣を質量分析計直結型自動分取HPLCによって精製して、実施例3として表題化合物(4.2mg)を得た。LCMSは、MH⁺=452およびT_{RET}=2.57分を示した。

【0424】

実施例3と同じ分子量を有する他の生成物も、質量分析計直結型自動分取HPLC(1.4mg)によって単離した。さらにこの化合物について、LCMSは、MH⁺=452およびT_{RET}=2.37分を示した。

【0425】

代替合成: 中間体10(27mg)および中間体12(16mg)のMeCN(2ml)混合物をDIPEA(35μL=35マイクロリットル)で処理する。反応混合物を72時間加熱還流する。溶媒を蒸発させ、残渣をDCM(5ml)と飽和NaHCO₃水溶液(2ml)に分配する。有機層を疎水性フリットに通して収集し、蒸発させる。残渣を質量分析計直結型自動分取HPLCによって精製して、実施例3を得る。実施例1および2も、同様な手順を使用する場合によっては調製することができる(例えば、実施例2Aを参照のこと)。

【0426】

(実施例4)

4-{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

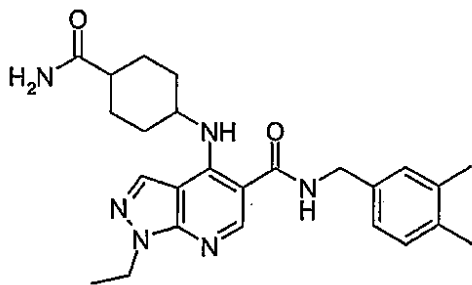
10

20

30

40

【化 8 3】



【 0 4 2 7 】

10

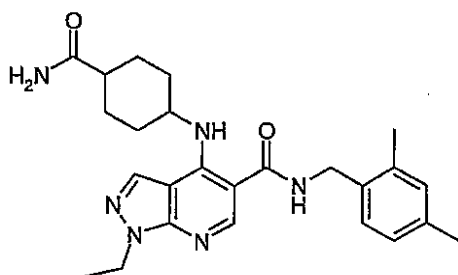
中間体9(0.08mmol)のMeCN(1ml)溶液を、中間体15(0.088mmol)およびDIPEA(0.2mmol)と反応させた。反応混合物を20時間加熱還流した。溶媒を蒸発させ、残渣をDCM(5ml)と水(2ml)に分配した。有機相を疎水性フリットに通して収集し、蒸発させた。残渣を質量分析計直結型自動分取HPLCによって精製して、実施例4を白色固体(23mg)として得た。LCMSは、 $MH^+ = 449$; $T_{RET} = 2.8$ 分を示した。

【 0 4 2 8 】

同様な手順を使用して、下記の実施例5を中間体8および15から調製した：

【化 8 4】

20



【表 5】

実施例番号	投入された 塩化アリール	投入された シクロヘキシルアミン	MH^+ イオン	LC-MS 保持時間
5	中間体8	中間体15	449	2.9

30

【 0 4 2 9 】

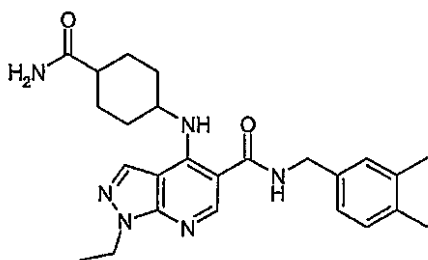
実施例4の代替調製、ならびにシスおよびトランス異性体への分離(実施例8および9)

【 0 4 3 0 】

4-{{[4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]}-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化 8 5】

40



【 0 4 3 1 】

中間体9(75mg)のMeCN(5ml)溶液を、中間体15(42mg)およびDIPEA(200 μ L)と反応させた。反応混合物を16時間加熱還流した。溶媒を蒸発させ、残渣をDCM(10ml)と水(5ml)に分配した。有機分画を疎水性フリットに通して収集し、蒸発させた。25cmのChiralpak ASカラ

50

ムを使用し、40%EtOH:60%ヘプタンの混合物で溶離して、残渣をそのシスおよびトランスの異性体に分離して、異性体を得た。

【0432】

(実施例8)

4-{[シス-4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

溶離する第1の異性体:白色固体(7.4mg)として単離される。LCMSは、 $MH^+=449$; $T_{RET}=2.8$ 分を示した。シクロヘキサン環の置換基間がシス関係であるという確認は、NMRで実証した(1D TOCSY実験)。

【0433】

(実施例9)

4-{[トランス-4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

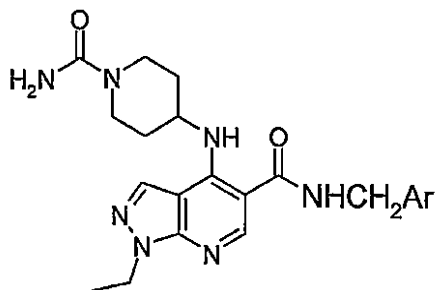
溶離する第2の異性体:白色固体(7.8mg)として単離される。LCMSは、 $MH^+=449$; $T_{RET}=2.8$ 分を示した。シクロヘキサン環の置換基間がトランス関係であるという確認は、NMRで実証した(1D TOCSY実験)。

【0434】

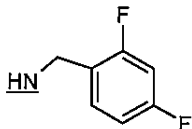
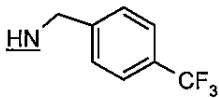
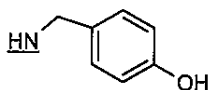
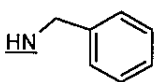
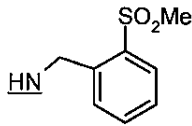
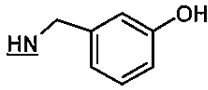
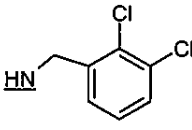
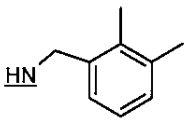
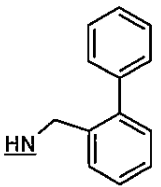
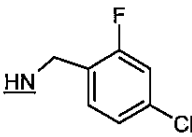
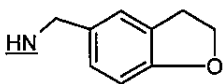
(実施例10~26)

実施例1または実施例2で使用するものと同様な手順を使用して、下記の実施例10~26を中間体5および適切なアミン試薬 $Ar-CH_2NH_2$ から調製した:

【化86】



【表 6】

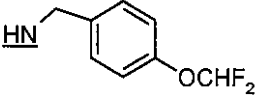
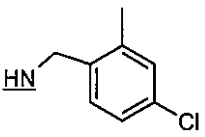
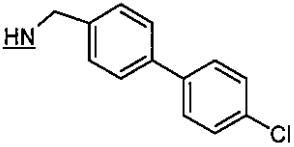
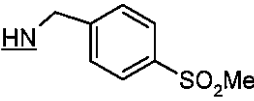
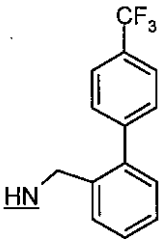
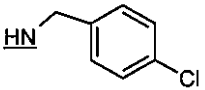
実施例番号	<u>NHCH₂Ar</u> (下線を引いた窒素が接続)	アミン試薬の 考え得る一供給源 H ₂ NCH ₂ Ar	MH ⁺ イオン	LC-MS 保持時間
10		Aldrich	458	2.7
11		Aldrich	490	2.9
12		Apin	438	2.4
13		Aldrich	422	2.43
14		国際公開 第2002/030930A2号 (2002)	500	2.49
15		Apin	438	2.43
16		Aldrich	490	2.95
17		Trans World	450	2.83
18		Trans World	498	2.99
19		Lancaster	474	2.85
20		Maybridge International	464	2.6

10

20

30

40

21		Aldrich	488	2.78
22		Trans World	470	2.93
23		Interchim S.A.	532	3.26
24		Matrix	500	2.4
25		不明	566	3.21
26		Aldrich	456	2.81

10

20

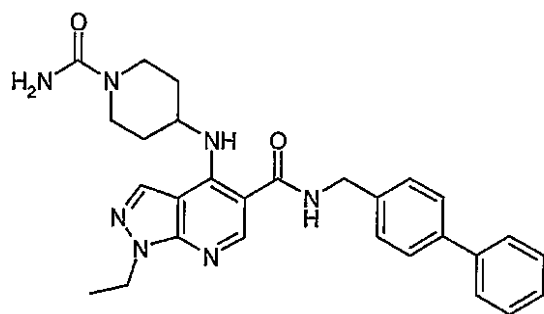
【0435】

(実施例27)

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-(4-ビフェニルイルメチル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

30

【化87】



40

【0436】

中間体5(25mg)、EDC(16mg)、HOBt(11mg)、およびDIPEA(33ul)のDMF(1ml)の溶液を10分間静置し、次いで(4-ビフェニルイルメチル)アミンアセタート(Aldrich、22mg)に添加した。反応混合物を室温で4日間放置した。溶媒を蒸発させた。残渣をDCM(2ml)と飽和NaHCO₃溶液に分配した。有機相を疎水性フリットに通し、濃縮した。残渣を質量分析計直結型自動分取HPLCによって精製して、実施例27(12mg)を白色固体として得た。LCMSは、MH⁺=498;T_{RET}=3.08分を示した。

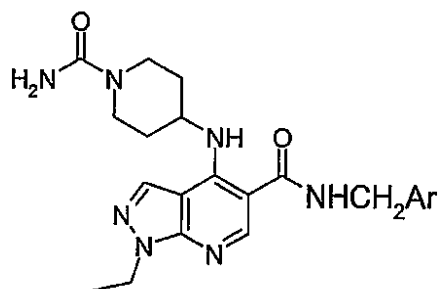
【0437】

(実施例28～30)

50

実施例27の上記の手順または同様な手順を使用して、下記の実施例28～30を中間体5および適切なアミン試薬Ar-CH₂NH₂から調製した：

【化88】



10

【表7】

実施例番号	<u>NHCH₂Ar</u> (下線を引いた窒素が接続)	アミン試薬の考え得る一供給源 H ₂ NCH ₂ Ar	MH ⁺ イオン	LC-MS保持時間
28			542	3.20
29		Trans World	498	3.06
30		Interchim S.A.	566	3.33

20

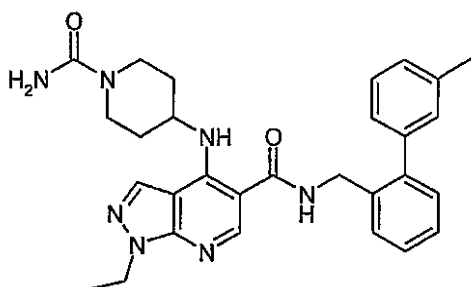
30

【0438】

(実施例31)

4-{{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-N-[(3'-メチル-2-ピフェニル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化89】



40

【0439】

DMFと水(1ml)の(3:1)混合物中、中間体34(50mg)、(3-メチルフェニル)ボロン酸(20mg)(例えば、Aldrich)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(6mg)、および炭酸ナトリウム(32mg)の溶液を、シールした容器中マイクロ波反応器で、150°で10分間加熱

50

した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を蒸発させた。残渣をDCM(2ml)と水(2ml)に分配した。有機相を疎水性フリットに通すことによって分離して、実施例31[ピペリジニル-NC(ONH₂)]および[ピペリジニル-NH]付加物の混合物を含む溶液を得た。溶液をDIPEA(26ul)およびトリメチルシリルイソシアナート(15ul)で処理した。溶液を室温で終夜放置した。溶媒を除去し、残渣を質量分析計直結型自動分取HPLCによって精製して、実施例31(35mg)を白色固体として得た。LCMSは、MH⁺=512;T_{RET}=3.02分を示した。

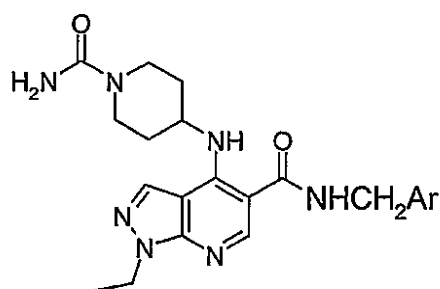
【0440】

(実施例32～44)

上記の(実施例31)手順または同様な手順を使用して、下記の実施例32～44を中間体34(実施例32～40)または中間体35(実施例41～44)、および適切なボロン酸ArB(OH)₂から調製した。

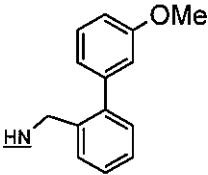
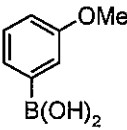
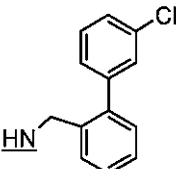
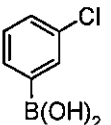
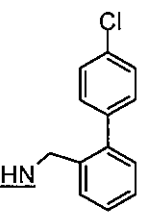
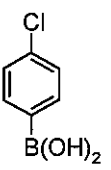
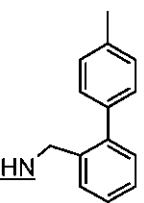
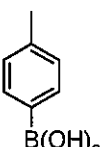
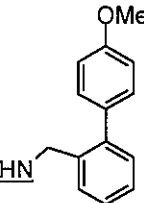
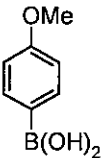
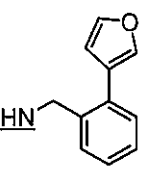
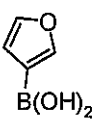
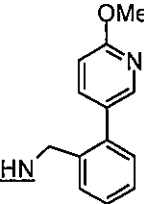
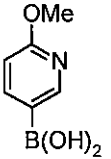
10

【化90】



20

【表 8】

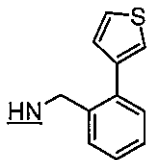
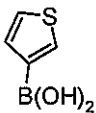
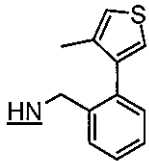
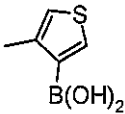
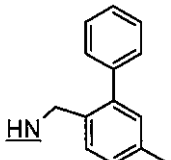
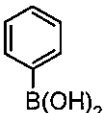
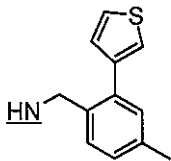
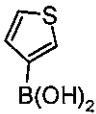
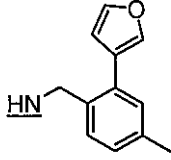
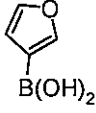
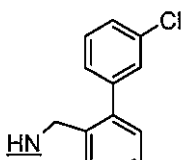
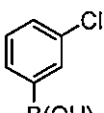
実施例番号	<u>HNCH₂Ar</u> (下線を引いた窒素が接続)	ボロン酸試薬 ArB(OH) ₂ (考え得る一供給源)	MH ⁺ イオン	LC-MS 保持時間
32		 Aldrich	528	2.9
33		 Aldrich	532	3.04
34		 Aldrich	532	3.06
35		 Aldrich	512	3.03
36		 Aldrich	528	2.91
37		 Aldrich	488	2.88
38		 Matrix	529	2.82

10

20

30

40

39		 Aldrich	504	2.97
40		 Aldrich	518	2.91
41		 Aldrich	512	2.97
42		 Aldrich	518	2.93
43		 Aldrich	502	2.85
44		 Aldrich	546	3.11

10

20

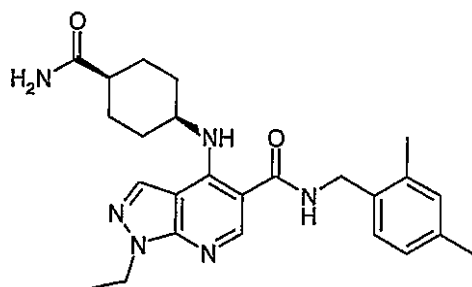
30

【0441】

(実施例45)

4-{{[シス-4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(2,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化91】



40

【0442】

中間体23(30mg)、EDC(19mg)、HOBt(13.5mg)、およびDIPEA(39ul)のDMF(1ml)溶液を0.5時間攪拌し、次いで2,4-ジメチルベンジルアミン(例えば、Trans World Chemicals, Inc.、16mg)に添加した。反応混合物を室温で終夜放置した。溶媒を除去し、残渣をジクロロメタンと1.0M重炭酸ナトリウム溶液に分配した。有機相を乾燥し、濃縮した。残渣を質量

50

分析計直結型自動分取HPLCによって精製して、実施例45(3.6mg)を得た。LCMSは、 $MH^+=449$; $T_{RET}=2.78$ 分を示した。

【0443】

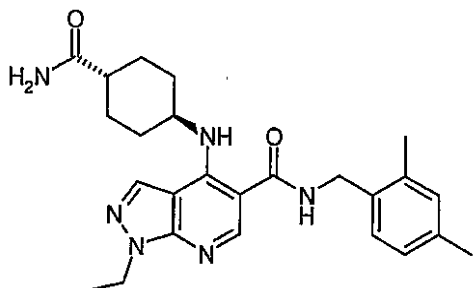
同様な方式で、下記の実施例46および47をそれぞれ中間体24および23から調製した：

【0444】

(実施例46)

4-{[トランス-4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-N-[(2,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化92】



10

【0445】

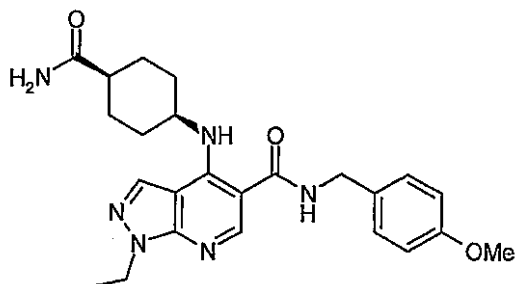
中間体24および2,4-ジメチルベンジルアミン(例えば、Trans World Chemicals, Inc.)から。LCMSは、 $MH^+=449$; $T_{RET}=2.82$ 分を示した。

【0446】

(実施例47)

4-{[シス-4-(アミノカルボニル)シクロヘキシル]アミノ}-1-エチル-N-{[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化93】



30

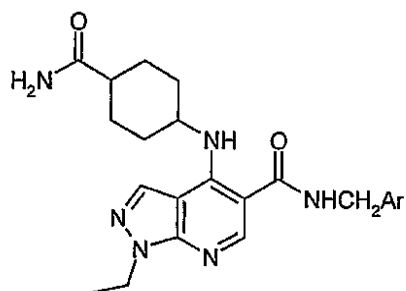
【0447】

中間体23および4-メトキシベンジルアミン(例えば、Aldrich)から。LCMSは、 $MH^+=451$; $T_{RET}=2.55$ 分を示した。

【0448】

(実施例48～68)

【化94】



50

【0449】

一般的手順:

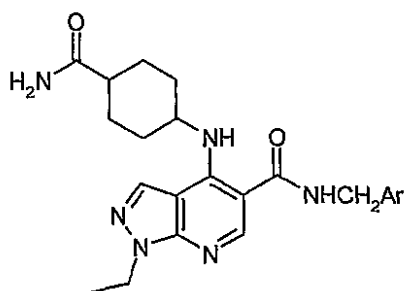
中間体23(0.1mmol)、HATU(0.1mmol)、およびDIPEA(0.4mmol)のDMF(0.4ml)混合物を室温で10分間振盪した。次いで、アミン試薬 ArCH_2NH_2 (0.1mmol)のDMF(0.2ml)溶液を添加し、混合物を数分攪拌して、溶液を生成した。溶液を室温で16~64時間貯蔵し、次いで真空中で濃縮した。残渣をクロロホルム(0.5ml)に溶解し、SPEカートリッジ(アミノプロピル、0.5g)に加えた。カートリッジを、クロロホルム(1.5ml)、EtOAc(1.5ml)、およびEtOAc:MeOH(9:1、1.5ml)で連続的に溶離した。所望の生成物を含む分画を真空中で濃縮し、残渣を質量分析計直結型自動分取HPLCによって精製した。

【0450】

10

このまたは同様な手順を使用して、下記の実施例48~68を中間体23および適切なアミン試薬 ArCH_2NH_2 から調製した。実施例は、シクロヘキサン環におけるシスおよびトランスの異性体の混合物として単離されられると思われ、シス異性体が優勢であると思われる。

【化95】

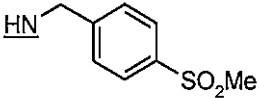
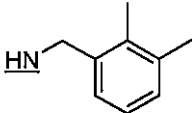
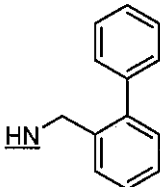
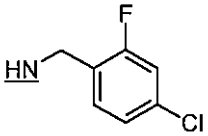
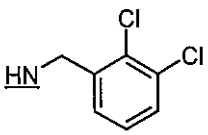
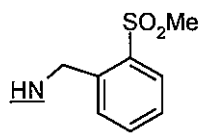
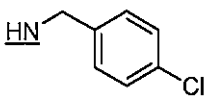
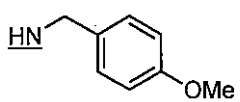
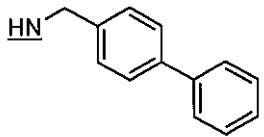
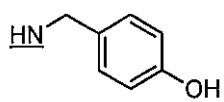


20

【0451】

(シクロヘキサン環におけるシスおよびトランスの異性体の混合物であると思われ、シス異性体が優勢であると思われる)

【表 9】

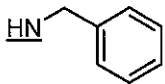
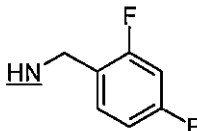
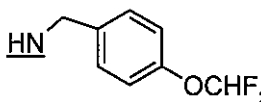
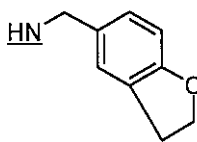
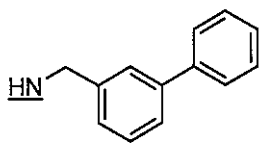
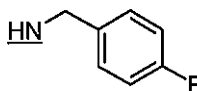
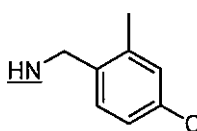
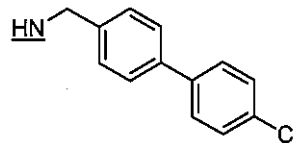
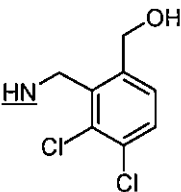
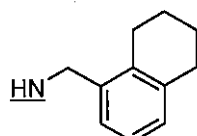
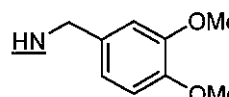
実施例番号	<u>HNCH₂Ar</u> (下線を引いた窒素が接続)	アミン試薬の 考え得る一供給源 H ₂ NCH ₂ Ar	MH ⁺ イオン	LC-MS 保持時間
48		Matrix	499	2.52
49		Trans World	449	2.93
50		Trans World	497	3.1
51		Lancaster	473	2.95
52		Aldrich	489	3.04
53		国際公開 第2002/030930A2号 (2002)	499	2.61
54		Aldrich	455	2.92
55		Aldrich	451	2.71
56		Aldrich	497	3.18
57		Apin	437	2.5

10

20

30

40

58		Aldrich	421	2.71
59		Aldrich	457	2.81
60		Aldrich	487	2.89
61		Maybridge International	463	2.71
62		Trans World	497	3.17
63		Aldrich	439	2.77
64		Trans World	469	3.03
65		Interchim S A	531	3.38
66			519	2.88
67		特開平05194108A2号 (1993)	475	3.11
68		Aldrich	481	2.6

10

20

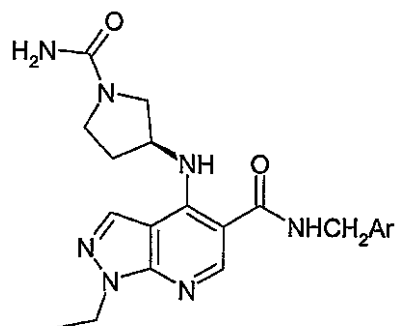
30

40

【 0 4 5 2 】

(実施例 6 9 および 7 0)

【化 9 6】



10

【 0 4 5 3】

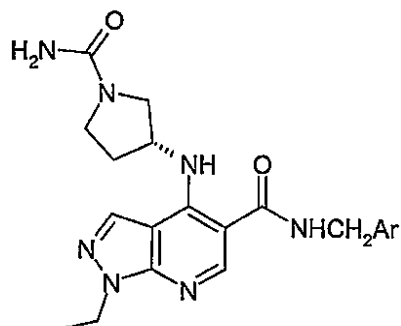
一般的手順:

中間体31(30mg)、HATU(120mg)、およびDIPEA(0.09ml)のアセトニトリル(2ml)混合物を、アミン ArCH_2NH_2 (0.09mmol)に添加した。混合物を室温で16時間静置した。溶媒を蒸発させた。残渣をDCMと飽和重炭酸ナトリウム溶液に分配した。有機相を分離し、蒸発させた。残渣を質量分析計直結型自動分取HPLCによって精製して、所望の生成物を得た。

【 0 4 5 4】

(実施例 7 1 および 7 2)

【化 9 7】



20

30

【 0 4 5 5】

一般的手順:

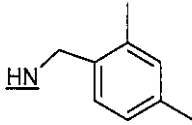
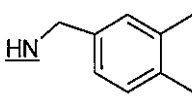
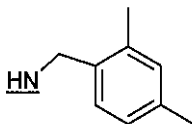
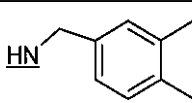
中間体32(30mg)、HATU(120mg)、およびDIPEA(0.09ml)のアセトニトリル(2ml)混合物を、アミン ArCH_2NH_2 (0.09mmol)に添加した。混合物を室温で16時間静置した。溶媒を蒸発させた。残渣をDCMと飽和重炭酸ナトリウム溶液に分配した。有機相を分離し、蒸発させた。残渣を質量分析計直結型自動分取HPLCによって精製して、所望の生成物を得た。

【 0 4 5 6】

下記の表にまとめた実施例69および70(中間体31および適切なアミン試薬 ArCH_2NH_2 から調製)ならびに実施例71および72(中間体32および適切なアミン試薬 ArCH_2NH_2 から調製)を、関連する実施例番号で上記に記載した手順を使用して合成した:

40

【表 10】

実施例番号	<u>HN</u> CH ₂ Ar (下線を引いた窒素が接続)	アミン試薬の考え得る一供給源 H ₂ NCH ₂ Ar	MH ⁺ イオン	LC-MS 保持時間
69		Trans World	436	2.65
70		Trans World	436	2.64
71		Trans World	436	2.6
72		Trans World	436	2.66

10

20

【0457】

薬剤組成物例および微粒子化例

【0458】

外用局所投与に適した薬剤組成物の実施例

下記に開示する組成物例C1、C1A、C1B、C2、C2A、C3、C3A、C4、およびC5～C11ではそれぞれ、外用局所投与用の組成物中の式(I)の化合物(「薬物」)は、例えば4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド、例えば実施例2、2A、または2B(「遊離塩基」形)化合物とすることができる。

30

【0459】

組成物例C1、C1A、およびC1B(軟膏)

外用局所投与に適した軟膏である例示的薬剤組成物は、下記の通りである：

【表 1 1】

材料 (+好ましい規格*)	機能	実施例C1: 成分濃度 (% w/w)	実施例C1A: 成分濃度 (% w/w)	代替実施例C1B: 濃度範囲(% w/w)	
式(I)の化合物 (「薬物」) (遊離塩基として)	活性剤PDE4 阻害剤	0.5	0.5	0.1~3% (例えば、0.2~1.5%)	
白色ワセリン (白色軟質 パラフィン) (例えば、USP)	ワックス/ 軟膏ベース	69.65	69.16	25~75% (例えば、45~75%)	10
鉱物油 (例えば、USP またはBP)	可溶化剤/軟化剤	4.975	5	2.5~15% (例えば、4~12%)	
ポリオキシシル ステアシル エーテル (例えば、Volpo S-2 (商標))	界面活性剤	4.975	5	0.5~10% (例えば、3~10%)	20
プロピレン グリコール (例えば、USP)	可溶化剤/ 浸透促進剤	19.90	20	0.5~50% (例えば、5~50% または7~30%)	
ブチル化 ヒドロキシ アニソール (例えば、 NF or BP)	酸化防止剤	0	0.20	0%、 または0.001~2% (例えば、0.02~2%)	30
メチルパラベン (例えばNF)	防腐剤	0	0.11	0%、 または0.05~2%	
プロピルパラベン (例えばNF)	防腐剤	0	0.03	0%、 または0.01~2%	
合計		100	100		

* NF=国民医薬品集;USP=米国薬局方;BP=英国薬局方

【0460】

組成物例C1は、下記の方法によって調製することができる：

40

【0461】

白色ワセリン(白色軟質パラフィン)(140g)、鉱物油(10g)、およびポリオキシシルステア
リルエーテル(例えば、Volpo S-2(商標))(10g)と一緒に混合し、湯浴を使用して、材料が
すべて溶解して、油相を形成するまで溶融する。油相を約65~70℃に加熱する。湯浴を使
用して、プロピレングリコール(40g)を約65~70℃の温度まで加熱し、次いで低均質化攪
拌条件下で(Polytron大型シャフト)、油相に徐々に添加する。次いで、均質化を上げ、混
合物を10分間均質化する。次いで、冷却を容易にするために冷水浴を使用して、得られた
配合物を室温に冷却して、軟膏配合物(約200g)を得る。

【0462】

バイアルに入れた約5gの軟膏配合物を湯浴で、軟膏が約40~45℃の温度に到達するまで

50

徐々に加熱する。式(I)の化合物(「薬物」、遊離塩基の形で、25.3mg)をバイアルに徐々に添加し、次いでマイクロホモジナイザを使用して、得られた混合物を約10分間均質化して、薬物を含む軟膏(組成物例C1)を得る。薬物は、軟膏中で、例えば少なくとも部分懸濁状態であり得る。

【0463】

組成物例C1A(および/または代替組成物例C1B)は、下記の方法によって調製することができる:

【0464】

まずプロピレングリコール相を調製することによって、軟膏配合物を製造する。プロピレングリコールおよび適切な量の薬物を低せん断プロペラミキサで攪拌しながら混合して、初期溶液を得る。酸化防止剤および防腐剤も、プロピレングリコール溶液に含まれている。プロピレングリコール溶液の温度を約55~65℃に維持する。同時に、油相(白色ワセリン、ポリオキシシルステアリルエーテル、および鉱物油)の成分をすべて、別の容器に添加し、約75~85℃に加熱して、成分を溶解し、混合する。

10

【0465】

次いで、温度を70℃超(例えば、70℃超~90℃、例えば約75~85℃)に維持し、かつ高せん断ホモジナイザで、最低15分間(例えば、15~60分または15~30分)混合しながら、プロピレングリコール相を油相に添加する。乳化プロセスは、KettleやMalt-Matなど、相を乳化しながら、材料を容器の側面から掻き取ることを可能にする通常の局所薬剤製造装置で実施することができる。

20

【0466】

少なくとも15分の乳化時間の後、生成物を約30℃に冷却して、軟膏乳濁液を形成(半固化)する。この冷却時間の間は、ホモジナイザ速度を下げ、低攪拌を使用する。生成物が冷却し、軟膏が(組成物例C1AまたはC1B)生成した後、製造容器から保持容器に分配する。次いで、必要なら、チューブ、サッシュェ、または他の適切なパッケージング要素に充填することができる。

【0467】

組成物例C2およびC2A(油中水型クリーム乳濁液)

油中水型クリーム乳濁液である例示的外用局所薬剤組成物は、下記の通りである:

【表 1 2】

材料 (+好ましい規格: NF=国民医薬品集、 USP=米国薬局方など)	機能	実施例C2: 成分濃度 (% w/w)	代替実施例C2A: 濃度範囲(% w/w)
式(I)の化合物(遊離塩基として) (「薬物」)	活性	0.5	0.1~3% (例えば、0.2~1.5%)
白色ワセリン(例えば、USP)	ワックス/ 軟膏ベース	41.34	25~75% (例えば、30~65%)
鉱物油(例えば、USPまたはBP)	可溶化剤/ 軟化剤	10	2.5 to 15% (例えば、4~12%)
ポリオキシシルステアリルエーテル	界面活性剤	8	0.5~12% (例えば、3~10%)
プロピレングリコールUSP	可溶化剤/ 促進剤	20	0.5~50% (例えば、5~50%)
ブチル化ヒドロキシアニソール (例えば、NFまたはBP)	酸化防止剤	0.02	0.001~2% (例えば、0.02~2%)
メチルパラベン(例えば、NF)	防腐剤	0.11	0.05~2%
プロピルパラベン(例えば、NF)	防腐剤	0.03	0.01~2%
純水(例えば、USP)	ビヒクル	十分量 (20%)	2~30% (例えば、5~25%)
合計		100	

10

20

【0468】

30

組成物例C2(および/または代替実施形態である実施例C2A)は、例えば組成物例C1のために記述されているものと同様なプロセスを使用して調製することができる。

【0469】

例えば、プロセスの一実施形態では、水およびプロピレングリコールと一緒に(場合によっては、界面活性剤、酸化防止剤、および防腐剤と共に、かつ場合によっては薬物と共に)混合して、水相を形成することができる。白色ワセリンおよび鉱物油を含む油相を、別の容器で調製する。水相と油相の温度を約55~90℃、または好ましくは[70超~90]℃などの高温に維持し、油相は、油相を溶融するのに十分高い温度であり、かつ熱いうちに、一方の相を他方の相に、高せん断ミキサを使用して混合しながら添加して、好ましくは温度を70超~90℃などの70℃超に維持して乳化を行う。攪拌をより低速で継続しながら、最終乳濁液を例えば約30℃などの約18~35℃に放冷する。次いで、軟膏を製造容器から分配し、一次パッケージング、例えばチューブまたはサッシュェに充填することができる。

40

【0470】

組成物例C3およびC3A(水中油型クリーム乳濁液)

水中油型クリーム乳濁液であり、かつ高閉塞組成物であることを目的とする例示的外用局所薬剤組成物は、下記の通りである：

【表 1 3】

成分 (+オプションの規格)	機能	実施例C3: 成分濃度 (% w/w)	代替実施例C3A: 濃度範囲(% w/w)
式(I)の化合物(遊離塩基として) (「薬物」)	活性	0.5	0.1~3% (例えば、0.2~1.5%)
鉱物油(例えば、USP)	可溶化剤/ 軟化剤	32.5	15~50% (例えば、20~45%)
ジメチコン(シリコーン流体360) (例えば、NF)	軟化剤	2.5	0.5~20% (例えば、1~5%)
ミリスチン酸イソプロピル (例えば、NF)	可溶化剤	7.5	0.5~20% (例えば、3~12%)
モノステアリン酸グリセロール (例えば、Arlacel 165(商標))	界面活性剤	2	0.5~10%
ソルビタンモノステアレート (例えば、Span 60(商標))	界面活性剤	1	0.05~10%
セトステアリルアルコール (例えば、NF)	界面活性剤	2	0.1~15% (例えば、1~10%)
微結晶性ワックス(Ross) (例えば、NF)	軟化剤/ ベース	10	5~25% (例えば、8~15%)
プロピレングリコール (例えば、USP)	可溶化剤/ 促進剤	10	0.5%~50% (例えば、7%~25%)
クエン酸,含水顆粒 (例えば、USP)	緩衝剤	0.05	0.05~5%
リン酸ナトリウム、二塩基性 (例えば、USP)	緩衝剤	0.06	0.05~5%
イミド尿素(Germall 115(商標)) (例えば、NF)	防腐剤	0.20	0.05~2%
純水(例えば、USP)	ビヒクル	32	15~60% (例えば、20~50%)

10

20

30

【0471】

組成物例C3(および/または代替実施形態である実施例C3A)は、例えば、上記の組成物例C2に記載されたものと概して類似したプロセスを使用して調製することができる。

40

【0472】

組成物例C4(クリーム乳濁液)

【表 1 4】

成分	成分の濃度(% w/w)	成分のオプションの重量(g)
油相		
鉱物油	29.86	29.90
ステアレス2	2	2.05
セトステアリルアルコール	2	2.01
Arlacel 165(商標) (モノステアリン酸グリセロール)	2	2.10
微結晶性ワックス	10	10.12
ミリスチン酸イソプロピル(IPM)	7.5	7.87
ジメチコン	2.5	2.65
水相		
プロピレングリコール	22	22.09
純水	22	22.34
メチルパラベン	0.11	0.1142
プロピルパラベン	0.03	0.0354

(オプションのバッチサイズ:約100g)。

10

20

30

40

【0 4 7 3】

手順

薬物を含まないクリームベース:油相の材料を合わせて、湯浴中で約60～70℃の温度に溶融する。水相の材料も合わせて、湯浴中で約60～70℃の温度に加熱する。次いで、水相を、低均質化条件下で、油相に徐々に添加し、次いで水浴中、低熱下で、より高速で約10分間均質化する。加熱を取り外しながら、次いで配合物を、スパチュラを用いて手動で攪拌し、室温に達して、クリーム乳濁液が得られるまで放冷する。

【0 4 7 4】

薬物を含むクリーム:上記の手順の修正形態として、水相を約60～70℃の温度に加熱した後で、かつ油相に添加する前に、予備形成した温水相に、式(I)の化合物を0.1%～3%(w/w)または0.2%～1.5%(w/w)(例えば、0.5%(w/w))で添加する。次いで、水相を、低均質化条件下で、油相に徐々に添加し、次いで水浴中、低熱下でより高速で約10分間均質化する。加熱を取り外しながら、次いで配合物を(例えば、スパチュラを用いて手動で)攪拌し、約18～35℃または約18～30℃(例えば、30℃または室温)に達して、クリーム乳濁液(組成物例C4)が得られるまで放冷する。

【0 4 7 5】

組成物例C5、C6、C7、C8、C9、C10、およびC11(軟膏組成物)

例示的軟膏は、下記の通りとすることができる:

【表 1 5】

実施例C5 成分	成分 % w/w	オプション の成分重量(g)	実施例C6 成分	成分 % w/w	オプション の成分重量(g)
油相			油相		
白色ワセリン	60	60.82	白色ワセリン	65	67.87
鉱物油	5	5.04	鉱物油	5	5.12
ステアレス-2	5	5.09	ステアレス-2	5	5.04
蜜ろう代用物	10	10.02	蜜ろう代用物	5	5.05
親水性相			親水性相		
プロピレン グリコール	20	20.32	プロピレング リコール	20	20.35
オプションのバッチサイズ約100g			オプションのバッチサイズ約100g		

10

20

【表 1 6】

実施例C7 成分	成分 % w/w	オプションの 成分重量(g)	実施例C8 成分	成分 % w/w	オプションの 成分重量(g)
油相			油相		
白色ワセリン	60	60.45	白色ワセリン	60	60.22
鉱物油	10	10.04	鉱物油	10	10.11
ステアレス-2	5	5.03	セトステアリル アルコール	5	5.08
蜜ろう代用物	5	5.07	蜜ろう代用物	5	5.09
親水性相			親水性相		
プロピレング リコール	20	20.28	プロピレン グリコール	20	20.29
オプションのバッチサイズ約100g			オプションのバッチサイズ約100g		

30

40

【表 1 7】

実施例C9 成分	成分 % w/w	オプションの 成分重量(g)	実施例C10 成分	成分 % w/w	オプションの 成分重量(g)
油相			油相		
白色ワセリン	55	55.70	白色ワセリン	63	63.23
鉱物油	15	15.11	鉱物油	10	10.09
セトステアリル アルコール	5	5.02	ステアレス-2	5	5.03
蜜ろう代用物	5	5.07	蜜ろう代用物	2	2.03
親水性相			親水性相		
プロピレン グリコール	20	20.08	プロピレン グリコール	20	20.18
オプションのバッチサイズ約100g			オプションのバッチサイズ約100g		

10

20

【表 1 8】

実施例C11 成分	成分 % w/w	オプションの 成分重量(g)
油相		
白色ワセリン	58	58.50
鉱物油	15	15.12
セトステアリル アルコール	5	5.01
蜜ろう代用物	2	2.00
親水性相		
プロピレン グリコール	20	20.29
オプションのバッチサイズ約100g		

30

【0 4 7 6】

40

組成物例C5、C6、C7、C8、C9、C10、およびC11(軟膏ベース)の場合の手順:油相を、湯浴中で約60~70℃の温度に溶融する。親水性(プロピレングリコール)相も、湯浴中で約60~70℃の温度に加熱する。親水性相を、低均質化条件下で、油相に徐々に添加し、次いで水浴中、低熱下でより高速で約10分間均質化する。加熱を取り外しながら、次いで配合物を、スパチュラを用いて手動で攪拌し、室温に達して、軟膏が得られるまで放冷する。

【0 4 7 7】

組成物例C5、C6、C7、C8、C9、C10、およびC11(薬物を含む軟膏)の場合の手順:上記の手順の修正形態として、親水性(プロピレングリコール)相を約60~70℃の温度に加熱した後で、かつ油相に添加する前に、予備形成した温親水性相に、式(I)の化合物を0.1%~3%(w/w)または0.2%~1.5%(w/w)(例えば、0.5%(w/w))で添加する。次いで、親水性相を、低均

50

質化条件下で、油相に徐々に添加し、次いで水浴中、低熱下でより高速で約10分間均質化する。加熱を取り外しながら、次いで配合物を(例えば、スパチュラを用いて手動で)攪拌し、約15～35℃または約18～30℃に(例えば、約30℃または室温に)放冷して、軟膏(組成物例C5、C6、C7、C8、C9、C10、およびC11)を得る。

【0478】

微粒子化例:

目的:Jetpharma MC1マイクロナイザを使用して、例えばその約600～1000mgの量の式(I)の化合物または薬剤として許容できるその塩を微粒子化すること。

【0479】

親(未微粒子化)材料および微粒子化材料は、粒径をレーザー回折で、結晶化度をPXRDで分析する。

【表19】

装置および材料

装置/材料	説明および仕様
Jetpharma MC1マイクロナイザ	窒素供給:耐圧275psiの管を備えた空気タンク
化学天秤	Sartorius Analytical
トップロード型天秤	Mettler PM400
デジタルカリパス	VWR電子カリパス
微粒子化対象の材料	式(I)の化合物

10

20

【0480】

Jetpharma MC1マイクロナイザは、横型円盤状粉碎ハウジングを含み、粉碎ハウジングは、気流中、未微粒子化の式(I)の化合物または塩の懸濁液を入れるための化合物管状注入口(例えば、水平面と約30度をなす)、ガスを入れるための別のガス注入口、ガスを排出するためのガス排出口、および微粒子化材料を回収するための回収容器(マイクロナイザ容器)を有する。粉碎ハウジングは、2つのチャンバ:(a)加圧ガス(例えば、空気または窒素)を受け入れるための、ガス注入口と気体接続された外部環状チャンバ、および(b)投入された化合物/塩を微粒子化するための、外部チャンバ内のまたはそれと同軸の円盤状内部粉碎チャンバを有し、2つのチャンバは、環状壁で隔てられている。環状壁(環R)は、内部および外部のチャンバと連結し、環状壁の周りに円周に沿って間隔をおいて配置されている複数の細穿孔を有する。内部チャンバに開口している穿孔は、ある角度に向けられて(半径方向と接線方向の間の途中に向けられて)おり、使用時には、加圧ガスを高速で外部チャンバから内部チャンバに、内部チャンバ(サイクロン)の周りに内向きの螺旋経路(渦)で方向付けるノズルとして働く。化合物注入口は、環状壁/環R内およびその近くで、接線上で内部チャンバに向いているノズルを経由して内部チャンバに気体連結されている。内部粉碎チャンバの中心軸における上部および下部の広い直径の出口ベントは、(a)(下部出口)空気排出口のない回収容器、および(b)(上部出口)ガス排出口に接続している。ガスが入るためのベンチュリ注入口(V)が、化合物管状注入口の内側およびそれと同軸に、かつその内部で縦方向に移動可能に配置されている。化合物注入口は、材料を入れるための上

30

40

【0481】

使用時に、ベンチュリ注入口(V)の狭い頭部は、好ましくはベンチュリが加圧ガス(例えば、空気または窒素)を輸送する場合に、フィード材料が化合物注入口を通して材料注入口ポートからガス流に吸引され、接線上で、亜音速で内部粉碎チャンバに加速されるように、材料注入口ポートの下方でかつわずかに前方に配置されている。粉碎チャンバの内側で、材料は粉碎チャンバの環(R)(環状壁)の周りの穿孔/ノズル系によって、さらに超音速に加速される。ノズルは、材料の加速パターンが内向きの渦またはサイクロンの形になるように、わずかに角度をなしている。粉碎チャンバ内部の材料が急速に循環し、このプロセスの間に粒子衝突が起こり、より大きい粒子は破碎されて、より小さい粒子になる。渦

50

の「遠心」加速度によって、より大きい粒子は内部チャンバの周辺に残存するようになるが、漸進的により小さい粒子は、一般に下部出口を通して低圧および低速で粉碎チャンバを出るまで、中心により近づく。粉碎チャンバを出る粒子は空気より重く、下部出口を通して下方に回収容器(マイクロナイザ容器)に下降するが、排気ガスは上昇し(微量の微粒子化材料の小粒子と共に)、低圧および低速で大気中に出ていく。

【0482】

手順:

マイクロナイザを組み立てる。ベンチュリ注入口の狭い頭部を、材料注入口ポートの下でかつわずかに前方に配置し、正しく挿入されていることを確認するためにマイクロカリパスで測定する。環(R)およびベンチュリ(V)の圧力を、実験的設計で指定された値に従って(例えば、下記の実験セクションを参照のこと)、マイクロナイザの圧力ゲージの弁を調整することによって調整する。圧力ゲージの読取りに変動があるかどうか観察することによって、漏れについて設定をチェックする。

10

【0483】

材料が例えば材料注入口ポートから外向きに逆流することを防止するために、ベンチュリ(V)圧力を環(R)圧力より少なくとも2バール高く維持することに留意されたい。

【0484】

天秤の性能を較正用分銅でチェックする。親材料の指定量を、スパチュラを使用して、マイクロナイザの投入用容器に加える。投入用容器と材料を計量する。微量量子化プロセスの最中、装置圧力を監視する。

20

【0485】

微量量子化実施の終了時に、窒素供給を止め、微量量子化材料をマイクロナイザ容器に移動させる。マイクロナイザ容器(回収容器)およびサイクロン(回収容器の上方)内の微量量子化粉末と一緒に、予め計量しラベル付けした回収バイアルに回収する。微量量子化材料の重量を記録する。差異によって材料の投入量を計算するために、投入用容器を再計量する。マイクロナイザを分解し、マイクロナイザ内部表面に残留しているPDE4化合物を70/30イソプロピルアルコール/水ですすぎ、フラスコに収集する。次いで、マイクロナイザをLance r洗浄機器で完全に清浄し、次の実施を行う前に乾燥する。

【0486】

オプションの実験パラメータ

30

親(未微粒子化)材料(手順1):式(I)の化合物または薬剤として許容できるその塩

天秤:Sartorius Analytical

【表20】

手順 番号	材料 投入量(g)	ベンチュリ 圧力(V)/環(R) 圧力(バール)	意図した フィード速度	材料をフィード するのに必要 とされた時間 (分+秒)	実際の フィード 速度(g/分)
1	約0.9g	V=8~10バール R=5.5~6バール	180~200mg/分		実施されな い手順

40

【0487】

上記のオプションのパラメータは、当業者の知識を利用して変更することができる。

【0488】

収率%=[(容器からの材料+サイクロンからの材料)/材料投入量]×100

【0489】

手順1は、考え得るパラメータおよび条件を含むものであり、実施していない。

【0490】

吸入可能な組成物例:乾燥粉末製剤例-乾燥粉末ラクトースブレンド調製

乾燥粉末ブレンドは、粒径が低減された、例えば微粉化された(例えば、場合によって

50

は上記の微粒子化例で調製するような)形の式(I)の化合物またはその塩を使用して、各ブレンド濃度で、必要量の化合物/塩(例えば、10mg、1%(w/w))を、10%細粒子を含有する吸入グレードのラクトース(例えば、990mg、99%(w/w))と、Mikro-ディスマンプレートボールミル(しかし、ボールベアリングを用いない)中のテフロン(Teflon(商標))((ポリテトラフルオロエテン)ポット中で、3/4の速度(約2000~2500rpm)で約4時間混合することによって調製する。Mikro-ディスマンプレート(B.Braun Biotech Internationalから入手可能、ドイツ、メルズンゲン(Schwarzenberger Weg 73-79, D-34212 Melsungen, Germany; www.bbraunbiotech.com))は、テフロン((Teflon(商標))ポットに取り付けられた、上向きに突出し横向きに振動可能なアームを供えたベースを含む。アームの振動によって、ブレンディングが実現される。

10

【0491】

他のブレンド:10%(w/w)化合物/塩(50mg)+90%(w/w)ラクトース(450mg、10%細粒子を含む吸入グレードのラクトース)。

【0492】

1%(w/w)ブレンドの連続希釈によって、例えば0.1%および0.3%(w/w)のブレンドが実現可能である。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Application No PCT/GB2005/000987												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D487/04 A61K31/437 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) IPC 7 C07D														
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, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, WPI Data														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>HÖHN H ET AL: "Potential Antidiabetic Agents. Pyrazolo[3,4-b]pyridines" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 16, no. 12, 1973, pages 1340-1346, XP002097814 ISSN: 0022-2623 page 1343; compound 37</td> <td>1-32</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 3 925 388 A (HOEHN ET AL) 9 December 1975 (1975-12-09) cited in the application column 13; examples 30,33</td> <td>1-32</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">-/--</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	HÖHN H ET AL: "Potential Antidiabetic Agents. Pyrazolo[3,4-b]pyridines" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 16, no. 12, 1973, pages 1340-1346, XP002097814 ISSN: 0022-2623 page 1343; compound 37	1-32	A	US 3 925 388 A (HOEHN ET AL) 9 December 1975 (1975-12-09) cited in the application column 13; examples 30,33	1-32	-/--		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
A	HÖHN H ET AL: "Potential Antidiabetic Agents. Pyrazolo[3,4-b]pyridines" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 16, no. 12, 1973, pages 1340-1346, XP002097814 ISSN: 0022-2623 page 1343; compound 37	1-32												
A	US 3 925 388 A (HOEHN ET AL) 9 December 1975 (1975-12-09) cited in the application column 13; examples 30,33	1-32												
-/--														
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ 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 28 July 2005		Date of mailing of the international search report 04/08/2005												
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 Steendijk, M												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No

PCT/GB2005/000987

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2002, no. 05, 3 May 2002 (2002-05-03) -& JP 2002 020386 A (ONO PHARMACEUT CO LTD), 23 January 2002 (2002-01-23) cited in the application abstract	1-32
P,X	WO 2004/024728 A (GLAXO GROUP LIMITED; ALLEN, DAVID, GEORGE; COE, DIANE, MARY; COOK, CAR) 25 March 2004 (2004-03-25) claims	1-32
P,X	WO 2004/056823 A (GLAXO GROUP LIMITED; ALLEN, DAVID, GEORGE; COE, DIANE, MARY; COOK, CAR) 8 July 2004 (2004-07-08) claims	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No

PCT/GB2005/000987

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3925388	A	09-12-1975	AR 199280 A1	23-08-1974
			AR 199294 A1	23-08-1974
			AU 462839 B2	10-07-1975
			AU 4514672 A	07-02-1974
			BE 787249 A1	05-02-1973
			CA 997350 A1	21-09-1976
			CA 997352 A2	21-09-1976
			CH 553800 A	13-09-1974
			CH 549590 A	31-05-1974
			CH 553798 A	13-09-1974
			DE 2237765 A1	08-02-1973
			ES 405553 A1	01-07-1975
			ES 413941 A1	01-06-1976
			FR 2150737 A1	13-04-1973
			GB 1402172 A	06-08-1975
			HU 164519 B	28-02-1974
			IE 36600 B1	08-12-1976
			JP 48026796 A	09-04-1973
			JP 56037237 B	29-08-1981
			JP 1152313 C	30-06-1983
			JP 56022784 A	03-03-1981
			JP 57045440 B	28-09-1982
			JP 1246878 C	16-01-1985
			JP 56022768 A	03-03-1981
			JP 59007703 B	20-02-1984
			NL 7210701 A ,B,	07-02-1973
			PH 10047 A	27-07-1976
			PH 13781 A	26-09-1980
			US 3833594 A	03-09-1974
			US 3856799 A	24-12-1974
			US 3755340 A	28-08-1973
			YU 202072 A ,B	15-03-1980
			ZA 7204745 A	25-04-1973
JP 2002020386	A	23-01-2002	NONE	
WO 2004024728	A	25-03-2004	AU 2003285300 A1	30-04-2004
			BR 0314392 A	12-07-2005
			CA 2497550 A1	25-03-2004
			WO 2004024728 A2	25-03-2004
			EP 1539753 A2	15-06-2005
			AU 2003293999 A1	14-07-2004
			WO 2004056823 A1	08-07-2004
WO 2004056823	A	08-07-2004	AU 2003285300 A1	30-04-2004
			AU 2003293999 A1	14-07-2004
			BR 0314392 A	12-07-2005
			CA 2497550 A1	25-03-2004
			WO 2004024728 A2	25-03-2004
			WO 2004056823 A1	08-07-2004
			EP 1539753 A2	15-06-2005

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 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
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 19/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
	A 6 1 P 13/12	
	A 6 1 P 25/00	

(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, 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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, 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 クック, キャロライン, メアリー

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 ドウレ, マイケル, デニス

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 エドリン, クリストファー, 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 ジョンソン, マーティン, レッドパス

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 ジョーンズ, ポール, スペンサー

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 リンドヴァール, ミカ, クリスチャン

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 トリヴェディ, ナイミシャ

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 レッドグレーヴ, アリソン, ジュディス

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

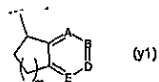
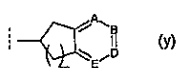
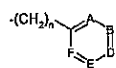
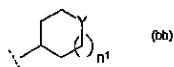
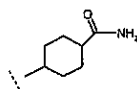
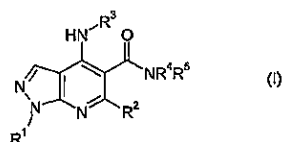
Fターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC07 EE03 FF03 GG04 HH02 HH03 HH04

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA12 ZA15

ZA33 ZA34 ZA36 ZA59 ZA68 ZA81 ZA89 ZA96 ZB11 ZB13

ZB15 ZB26 ZB35

【要約の続き】



【選択図】 なし