

(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2007-524683

(P2007-524683A)

(43) 公表日 平成19年8月30日(2007.8.30)

(51) Int.C1.	F 1		テーマコード (参考)
C07C 291/04 (2006.01)	C07C 291/04	C S P	4 C031
C07C 311/16 (2006.01)	C07C 311/16		4 C055
C07C 311/21 (2006.01)	C07C 311/21		4 C086
C07C 317/32 (2006.01)	C07C 317/32		4 C206
C07D 295/22 (2006.01)	C07D 295/22	A	4 H006
		審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 115 頁)	最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-553227 (P2006-553227)	(71) 出願人	506037962 レノビス、インコーポレーテッド
(86) (22) 出願日	平成17年2月11日 (2005.2.11)		アメリカ合衆国 94080-7047
(85) 翻訳文提出日	平成18年10月3日 (2006.10.3)		カリフォルニア州、サウス サンフランシ
(86) 國際出願番号	PCT/US2005/004236		スコ、ツー コーポレイイト ドライブ
(87) 國際公開番号	W02005/079270	(74) 代理人	100091096 弁理士 平木 祐輔
(87) 國際公開日	平成17年9月1日 (2005.9.1)	(74) 代理人	100096183 弁理士 石井 貞次
(31) 優先権主張番号	60/544,764	(74) 代理人	100118773 弁理士 藤田 節
(32) 優先日	平成16年2月13日 (2004.2.13)	(72) 発明者	ケリー、マイケル、ジー。 アメリカ合衆国 91360 カリフォル
(33) 優先権主張国	米国(US)		ニア州、サウザンド オークス、サン ド
(31) 優先権主張番号	60/544,765		バル プレイス 790
(32) 優先日	平成16年2月13日 (2004.2.13)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	60/544,766		
(32) 優先日	平成16年2月13日 (2004.2.13)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

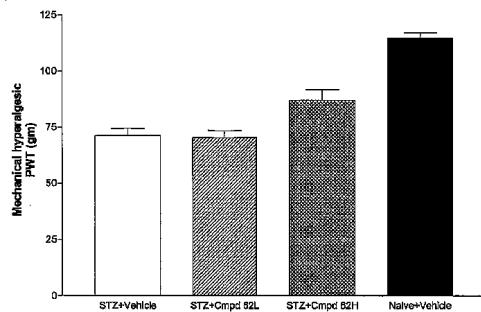
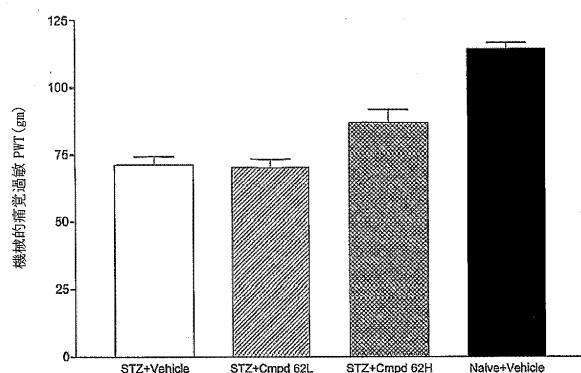
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2位置換および4位置換アリールニトロン化合物

(57) 【要約】

ラットにおける化合物62による機械的痛覚過敏の抑制

Reversal of mechanical hyperalgesia by Compound 62 in rat



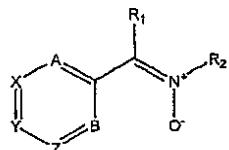
本発明は、アリールニトロン、それを含んでなる組成物ならびに酸化、虚血性、虚血／再灌流関連およびケモカイン媒介疾患の治療または予防のためのその使用方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(1)：

【化1】



(1)

10

[式中：

 R^1 はH、低級アルキルおよびアルキルから選択され； R^2 は低級アルキル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよびシクロヘテロアルキルから選択され；AおよびBの少なくとも1つは $C - R^3$ であり、他方は $C - R^3$ およびNから選択され；少なくとも1つの R^3 は $SO_2 R^5$ 、 $CO_2 R^5$ 、 $CONR^5 R^6$ またはテトラゾールであり、その他の R^3 は独立して R^4 、H、低級アルキル、アルケニル、アルキル、ハロゲン、アリール、 $SO_2 R^5$ 、 $SO_2 NR^5 R^6$ 、 $CO_2 H$ 、 $CONR^5 R^6$ およびテトラゾールから選択され；X、YおよびZはそれぞれ独立して $C - R^4$ およびNから選択され；各 R^4 は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アシリアルミノ、置換アシリアルミノ、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アルキルアリールアミノ、置換アルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換アリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホン、置換スルホン、スルファンイル、置換スルファンイル、アミノスルホニル、置換アミノスルホニル、アリールスルホニル、置換アリールスルホニル、硫酸、硫酸エステル、ジヒドロキシホスホリル、置換ジヒドロキシホスホリル、アミノヒドロキシホスホリル、置換アミノヒドロキシホスホリル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、置換カルバモイル、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ジアルキルアミノ、置換ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヒドロキシル、ニトロまたはチオから選択され；そして R^5 および R^6 はそれぞれ独立してH、低級アルキル、アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、あるいは一緒にになって NR^1 、OおよびSから選択されるゼロ以上のヘテロ原子を有する4～8原子を含有する飽和または不飽和のシクロヘテロアルキル環を形成し、

ここで、該化合物は - 2 - カルボキシ - フェニル - N - t - プチル - ニトロン、 - 2 - カルボキシ - フェニル - N - フェニル - ニトロン、 - 2 - カルボキシ - フェニル - N - 3、4 - ジメチル - フェニル - ニトロン、または - 2 - カルボキシ - 3,4 - ジメトキシ - フェニル - N - メチル - ニトロンではない]

の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

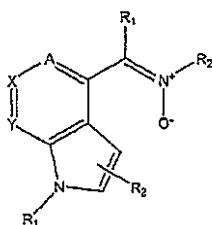
【請求項 2】

式(2)、(3)または(4)：

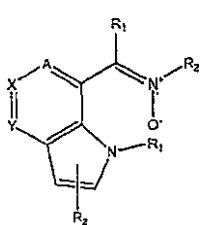
30

40

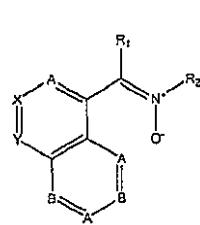
【化2】



(2)



(3)



(4)

10

[式中：

R¹ は H、低級アルキルおよびアルキルから選択され；R² は低級アルキル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよびシクロヘテロアルキルから選択され；A および B は独立して C - R³ および N から選択され；各 R³ は独立して R⁴、H、低級アルキル、アルケニル、アルキル、ハロゲン、アリール、SO₂NR⁵R⁶、SO₂R⁵、CO₂H、CONR⁵R⁶ およびテトラゾールから選択され；X、Y および Z はそれぞれ独立して C - R⁴ および N から選択され；各 R⁴ は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アシルアミノ、置換アシルアミノ、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキカルボニル、置換アルコキカルボニル、アルキルアリールアミノ、置換アルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換アリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホン、置換スルホン、スルファンイル、置換スルファンイル、アミノスルホニル、置換アミノスルホニル、アリールスルホニル、置換アリールスルホニル、硫酸、硫酸エステル、ジヒドロキシホスホリル、置換ジヒドロキシホスホリル、アミノヒドロキシホスホリル、置換アミノヒドロキシホスホリル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、置換カルバモイル、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ジアルキルアミノ、置換ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヒドロキシル、ニトロまたはチオから選択され；そしてR⁵ および R⁶ はそれぞれ独立して H、低級アルキル、アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、あるいは一緒に N R¹、O および S から選択されるゼロ以上のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 原子を含有する飽和または不飽和のシクロヘテロアルキル環を形成し；ここでニトロン基に隣接した A は SO₂R⁵、CO₂R⁵、CONR⁵R⁶ またはテトラゾールである]

に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項3】

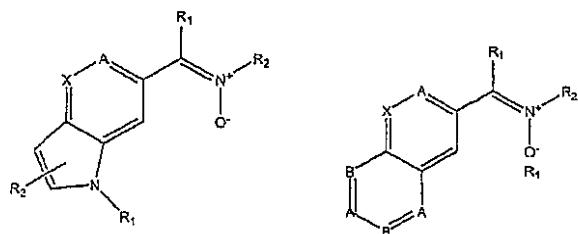
式(5)または(6)：

20

30

40

【化3】



10

(5)

(6)

[式中：

 R^1 は H、低級アルキルおよびアルキルから選択され； R^2 は低級アルキル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよびシクロヘテロアルキルから選択され；A および B は独立して C - R^3 および N から選択され；各 R^3 は独立して R^4 、H、低級アルキル、アルケニル、アルキル、ハロゲン、アリール、 $S O_2 N R^5 R^6$ 、 $S O_2 R^5$ 、 $C O_2 H$ 、 $C O N R^5 R^6$ およびテトラゾールから選択され；X、Y および Z はそれぞれ独立して C - R^4 および N から選択され；各 R^4 は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アシリルアミノ、置換アシリルアミノ、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アルキルアリールアミノ、置換アルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換アリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホン、置換スルホン、スルファン、置換スルファン、アミノスルホニル、置換アミノスルホニル、アリールスルホニル、置換アリールスルホニル、硫酸、硫酸エステル、ジヒドロキシホスホリル、置換ジヒドロキシホスホリル、アミノヒドロキシホスホリル、置換アミノヒドロキシホスホリル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、置換カルバモイル、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ジアルキルアミノ、置換ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヒドロキシル、ニトロまたはチオから選択され；そして R^5 および R^6 はそれぞれ独立して H、低級アルキル、アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、あるいは一緒にになって $N R^1$ 、O および S から選択されるゼロ以上のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 原子を含有する飽和または不飽和のシクロヘテロアルキル環を形成し；ここでニトロン基に隣接した A は $S O_2 R^5$ 、 $C O_2 R^5$ 、 $C O N R^5 R^6$ またはテトラゾールである]

に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

20

【請求項4】

各 R^4 が独立して H、低級アルキル、アルキル、アルケニル、ハロゲン、アリール、アリールオキシ、 $S O_2 N R^5 R^6$ 、 $S O_2 R^5$ 、 $C O_2 H$ 、 $C O N R^5 R^6$ およびテトラゾールから選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれかの化合物。

30

【請求項5】

ニトロンに隣接した少なくとも 1 つの A または B が $C - S O_2 R^5$ である、請求項 1 ~ 3 のいずれかの化合物。

40

【請求項6】

ニトロンに隣接した A または B の少なくとも 1 つが $C - C O_2 R^5$ である、請求項 1 ~ 3 のいずれかの化合物。

50

【請求項 7】

ニトロンに隣接したAまたはBの少なくとも1つがC-CO₂Hである、請求項1～3のいずれかの化合物。

【請求項 8】

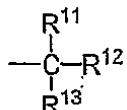
ニトロンに隣接したAまたはBの少なくとも1つがC-C(OR⁵)R⁶である、請求項1～3のいずれかの化合物。

【請求項 9】

ニトロンに隣接したAまたはBの少なくとも1つがC-テトラゾールである、請求項1～3のいずれかの化合物。

【請求項 10】

R²が：

【化4】

(式中各R¹¹、R¹²およびR¹³は独立して水素、低級アルキル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよびシクロヘテロアルキルから選択される)である、請求項1～9のいずれかの化合物。

10

20

【請求項 11】

各R¹¹、R¹²およびR¹³が独立してアルキルまたは置換アルキルである、請求項10の化合物。

【請求項 12】

各R¹¹、R¹²およびR¹³が独立して非置換アルキルである、請求項10の化合物。

【請求項 13】

各R¹¹、R¹²およびR¹³が独立して非置換低級アルキルである、請求項10の化合物。

【請求項 14】

30

R¹¹、R¹²およびR¹³の1つがメチルである、請求項10の化合物。

【請求項 15】

R¹¹、R¹²およびR¹³の2つがメチルである、請求項10の化合物。

【請求項 16】

R¹¹、R¹²およびR¹³のそれぞれがメチルである、請求項10の化合物。

【請求項 17】

請求項1～3のいずれかに記載の化合物および薬学的に許容される担体、賦形剤または希釈剤を含んでなる医薬組成物。

【請求項 18】

約10、25、50、100、500、1000、2000または2500mgの化合物を含んでなる、請求項17の組成物の単位製剤。

40

【請求項 19】

虚血性または虚血／再灌流関連疾患の治療または予防方法であって、前記治療または予防を必要とする対象に請求項1～3のいずれかに記載の化合物の有効量を投与する工程を含んでなる前記方法。

【請求項 20】

ケモカイン媒介疾患の治療または予防方法であって、前記治療または予防を必要とする対象に請求項1～3のいずれかに記載の化合物の有効量を投与する工程を含んでなる前記方法。

【請求項 21】

50

対象が哺乳動物である、請求項 1 9 の方法。

【請求項 2 2】

対象がヒトである、請求項 1 9 の方法。

【請求項 2 3】

化合物が経口投与される、請求項 1 9 の方法。

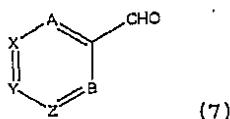
【請求項 2 4】

虚血性もしくは虚血／再灌流関連疾患またはケモカイン媒介疾患の治療または予防を必要とする対象における前記治療または予防のためのキットであって、医薬組成物（請求項 1～3 のいずれかに記載の化合物を含んでなる前記組成物）の有効量、および疾患の治療または予防のための組成物を使用するための使用説明書のついた付票またはラベルを含んでなる前記キット。10

【請求項 2 5】

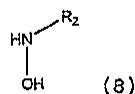
式(7)記載のアルデヒド

【化 5】



と式(8)記載のヒドロキシルアミン20

【化 6】

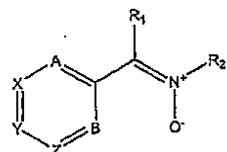


とを反応させて式(1)記載のアリールニトロンを得る工程を含んでなる、請求項 1 記載のアリールニトロンの製造方法。

【請求項 2 6】

式(11)：

【化 7】



(11)

[式中：

R¹ は H、低級アルキルおよびアルキルから選択され；40

R² は低級アルキル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよびシクロヘテロアルキルから選択され；

A および B の少なくとも 1 つは C - R³ であり、他方は C - R³ および N から選択され；少なくとも 1 つの R³ は SO₂ NR⁵ R⁶ であり、他の R³ は独立して R⁴、H、低級アルキル、アルケニル、アルキル、ハロゲン、アリール、SO₂ NR⁵ R⁶、SO₂ R⁵、CO₂ H、CONR⁵ R⁶ およびテトラゾールから選択され；

X、Y および Z はそれぞれ独立して C - R⁴ および N から選択され；

各 R⁴ は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アシルアミノ、置換アシルアミノ、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル50

、アルキルアリールアミノ、置換アルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換アリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホン、置換スルホン、スルファンイル、置換スルファンイル、アミノスルホニル、置換アミノスルホニル、アリールスルホニル、置換アリールスルホニル、硫酸、硫酸エステル、ジヒドロキシホスホリル、置換ジヒドロキシホスホリル、アミノヒドロキシホスホリル、置換アミノヒドロキシホスホリル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、置換カルバモイル、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ジアルキルアミノ、置換ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヒドロキシル、ニトロまたはチオから選択され；そして

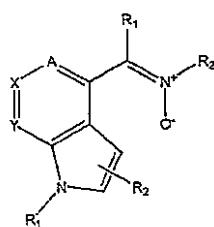
R^5 および R^6 はそれぞれ独立して H、低級アルキル、アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、あるいは一緒にになって NR^1 、O および S から選択されるゼロ以上のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 原子を含有する飽和または不飽和のシクロヘテロアルキル環を形成する]

の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

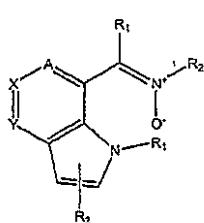
【請求項 27】

式(12)、(13)または(14)に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：

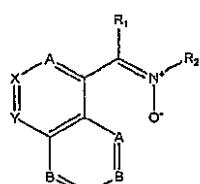
【化 8】



(12)



(13)



(14)

10

20

30

[式中：

R^1 は H、低級アルキルおよびアルキルから選択され；

R^2 は低級アルキル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよびシクロヘテロアルキルから選択され；

A および B は独立して C - R^3 および N から選択され；

各 R^3 は独立して R^4 、H、低級アルキル、アルケニル、アルキル、ハロゲン、アリール、 $SO_2NR^5R^6$ 、 SO_2R^5 、 CO_2H 、 $C_6H_5CONR^5R^6$ およびテトラゾールから選択され；

X、Y および Z はそれぞれ独立して C - R^4 および N から選択され；

各 R^4 は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アシルアミノ、置換アシルアミノ、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アルキルアリールアミノ、置換アルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換アリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホン、置換スルホン、スルファンイル、置換スルファンイル、アミノスルホニル、置換アミノスルホニル、アリールスルホニル、置換アリールスルホニル、硫酸、硫酸エステル、ジヒドロキシホスホリル、置換ジヒドロキシホスホリル、アミノヒドロキシホスホリル、置換アミノヒドロキシホスホリル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、置換カルバモイル、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、

40

50

ジアルキルアミノ、置換ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヒドロキシリ、ニトロまたはチオから選択され；そして

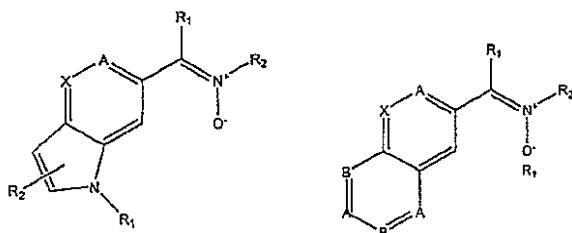
R^5 および R^6 はそれぞれ独立して H、低級アルキル、アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、あるいは一緒になって $N R^1$ 、O および S から選択されるゼロ以上のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 原子を含有する飽和または不飽和のシクロヘテロアルキル環を形成し；

ここでニトロン基に隣接した A は $C - SO_2 NR^5 R^6$ である]。

【請求項 28】

式(15)または(16)：

【化 9】



(15)

(16)

10

20

[式中：

R^1 は H、低級アルキルおよびアルキルから選択され；

R^2 は低級アルキル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよびシクロヘテロアルキルから選択され；

A および B は独立して $C - R^3$ および N から選択され；

各 R^3 は独立して R^4 、H、低級アルキル、アルケニル、アルキル、ハロゲン、アリール、 $SO_2 NR^5 R^6$ 、 $SO_2 R^5$ 、 $CO_2 H$ 、 $CONR^5 R^6$ およびテトラゾールから選択され；

X、Y および Z はそれぞれ独立して $C - R^4$ および N から選択され；

30

各 R^4 は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アシルアミノ、置換アシルアミノ、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アルキルアリールアミノ、置換アルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換アリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホン、置換スルホン、スルファン、置換スルファン、アミノスルホニル、置換アミノスルホニル、アリールスルホニル、置換アリールスルホニル、硫酸、硫酸エステル、ジヒドロキシホスホリル、置換ジヒドロキシホスホリル、アミノヒドロキシホスホリル、置換アミノヒドロキシホスホリル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、置換カルバモイル、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ジアルキルアミノ、置換ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヒドロキシリ、ニトロまたはチオから選択され；そして

40

R^5 および R^6 はそれぞれ独立して H、低級アルキル、アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、あるいは一緒になって $N R^1$ 、O および S から選択されるゼロ以上のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 原子を含有する飽和または不飽和のシクロヘテロアルキル環を形成し；

ここでニトロン基に隣接した A は $C - SO_2 NR^5 R^6$ である]

に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

50

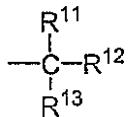
【請求項 29】

R^4 が H、低級アルキル、アルキル、アルケニル、ハロゲン、アリール、アリールオキシ、 $S O_2 N R^5 R^6$ 、 $C O_2 H$ 、 $C O N R^5 R^6$ およびテトラゾールから選択される、請求項 26～28 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 30】

R^2 が：

【化 10】



10

(式中、各 $R^{1\sim 3}$ は独立して水素、低級アルキル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよびシクロヘテロアルキルから選択される) である、請求項 26～29 のいずれかの医薬組成物。

【請求項 31】

各 $R^{1\sim 3}$ が独立してアルキルまたは置換アルキルである、請求項 30 の化合物。

【請求項 32】

各 $R^{1\sim 3}$ が独立して非置換アルキルである、請求項 30 の化合物 20
。

【請求項 33】

各 $R^{1\sim 3}$ が独立して非置換低級アルキルである、請求項 30 の化合物。

【請求項 34】

$R^{1\sim 3}$ の 1 つがメチルである、請求項 30 の化合物。

【請求項 35】

$R^{1\sim 3}$ の 2 つがメチルである、請求項 30 の化合物。

【請求項 36】

$R^{1\sim 3}$ のそれぞれがメチルである、請求項 30 の化合物。 30

【請求項 37】

請求項 26～28 のいずれかに記載の化合物、および薬学的に許容される担体、賦形剤または希釈剤を含んでなる医薬組成物。

【請求項 38】

約 10、25、50、100、500、1000、2000 または 2500 mg の化合物を含んでなる請求項 37 の組成物の単位製剤。

【請求項 39】

虚血性または虚血／再灌流関連疾患の治療または予防方法であって、前記治療または予防を必要とする対象に、請求項 26～28 のいずれかに記載の化合物の有効量を投与する工程を含んでなる前記方法。 40

【請求項 40】

ケモカイン媒介疾患の治療または予防方法であって、前記治療または予防を必要とする対象に請求項 26～28 のいずれかに記載の化合物の有効量を投与する工程を含んでなる前記方法。

【請求項 41】

対象が哺乳動物である、請求項 39 の方法。

【請求項 42】

対象がヒトである、請求項 39 の方法。

【請求項 43】

化合物が経口投与される、請求項 39 の方法。 50

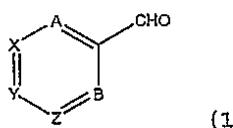
【請求項 4 4】

虚血性もしくは虚血／再灌流関連疾患またはケモカイン媒介疾患の治療または予防を必要とする対象における前記治療または予防のためのキットであって、医薬組成物（請求項 26～28 のいずれかに記載の化合物を含んでなる前記組成物）の有効量、および疾患の治療または予防のための組成物を使用するための使用説明書のついた付票またはラベルを含んでなる前記キット。

【請求項 4 5】

式（17）記載のアルデヒド

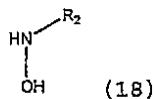
【化 1 1】



10

と式（18）記載のヒドロキシルアミン

【化 1 2】



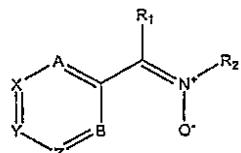
20

とを反応させて式（11）記載のアリールニトロンを得る工程を含んでなる、請求項 26 記載のアリールニトロンの製造方法。

【請求項 4 6】

式（21）：

【化 1 3】



30

(21)

[式中：

R¹ は H、低級アルキルおよびアルキルから選択され；

R² は低級アルキル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよびシクロヘテロアルキルから選択され；

Y は C - R⁹ であり、R⁹ は SO₂ NR⁵ R⁶、SO₂ R⁵、CO₂ R⁵、CONR⁵ R⁶ およびテトラゾールから選択され；

A、B、X および Z はそれぞれ独立して C - R⁴ および N から選択され；

各 R⁴ は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アシルアミノ、置換アシルアミノ、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アルキルアリールアミノ、置換アルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換アリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホン、置換スルホン、スルファン、置換スルファン、アミノスルホニル、置換アミノスルホニル、アリールスルホニル、置換アリールスルホニル、硫酸、硫酸エステル、ジヒドロキシホスホリル、置換ジヒドロキシホスホリル、アミノヒドロキシホスホリル、置換アミノヒドロキシホスホリル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、置換カルバモイル、カルボキシル、シアノ、シク

40

50

ロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ジアルキルアミノ、置換ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヒドロキシリ、ニトロまたはチオから選択され；そして

R^5 および R^6 はそれぞれ独立して H、低級アルキル、アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、あるいは一緒になって NR^1 、O および S から選択されるゼロ以上のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 原子を含有する飽和または不飽和のシクロヘテロアルキル環を形成し、

ここで該化合物は化合物 401 ~ 426 のいずれでもない】

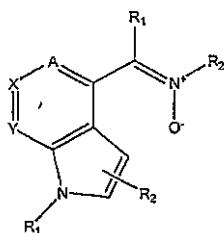
の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

10

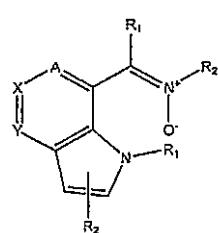
【請求項 47】

式(22)、(23)または(24)：

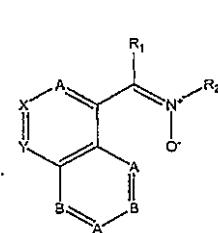
【化 14】



(22)



(23)



(24)

20

[式中：

R^1 は H、低級アルキルおよびアルキルから選択され；

R^2 は低級アルキル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよびシクロヘテロアルキルから選択され；

Y は C - R^9 であり、 R^9 は $SO_2NR^5R^6$ 、 SO_2R^5 、 CO_2R^5 、 CNR^5R^6 およびテトラゾールから選択され；

A、B、X および Z はそれぞれ独立して C - R^4 および N から選択され；

30

各 R^4 は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アシルアミノ、置換アシルアミノ、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アルキルアリールアミノ、置換アルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換アリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホン、置換スルホン、スルファン、置換スルファン、アミノスルホニル、置換アミノスルホニル、アリールスルホニル、置換アリールスルホニル、硫酸、硫酸エステル、ジヒドロキシホスホリル、置換ジヒドロキシホスホリル、アミノヒドロキシホスホリル、置換アミノヒドロキシホスホリル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、置換カルバモイル、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ジアルキルアミノ、置換ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヒドロキシリ、ニトロまたはチオから選択され；そして

R^5 および R^6 はそれぞれ独立して H、低級アルキル、アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、あるいは一緒になって NR^1 、O および S から選択されるゼロ以上のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 原子を含有する飽和または不飽和のシクロヘテロアルキル環を形成する】

に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

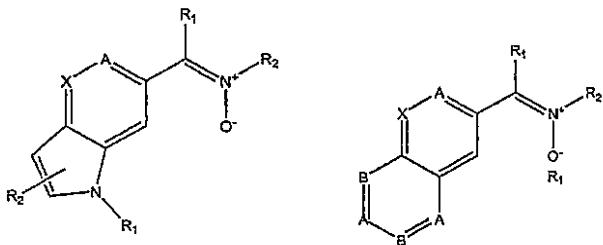
【請求項 48】

40

50

式(25)または(26)：

【化15】



(25)

(26)

10

[式中：

R¹はH、低級アルキルおよびアルキルから選択され；

R²は低級アルキル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよびシクロヘテロアルキルから選択され；

YはC-R⁹であり、R⁹はSO₂NR⁵R⁶、SO₂R⁵、CO₂R⁵、CONR⁵R⁶およびテトラゾールから選択され；

A、B、XおよびZはそれぞれ独立してC-R⁴およびNから選択され；

各R⁴は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アシルアミノ、置換アシルアミノ、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキカルボニル、置換アルコキカルボニル、アルキルアリールアミノ、置換アルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換アリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホン、置換スルホン、スルファンイル、置換スルファンイル、アミノスルホニル、置換アミノスルホニル、アリールスルホニル、置換アリールスルホニル、硫酸、硫酸エステル、ジヒドロキシホスホリル、置換ジヒドロキシホスホリル、アミノヒドロキシホスホリル、置換アミノヒドロキシホスホリル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、置換カルバモイル、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ジアルキルアミノ、置換ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヒドロキシル、ニトロまたはチオから選択され；そして

R⁵およびR⁶はそれぞれ独立してH、低級アルキル、アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、あるいは一緒にN R¹、OおよびSから選択されるゼロ以上のヘテロ原子を有する4~8原子を含有する飽和または不飽和のシクロヘテロアルキル環を形成する]

に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項49】

YがC-SO₂NR⁵R⁶である、請求項46~48のいずれかの化合物。

【請求項50】

YがC-SO₂R⁵である、請求項46~48のいずれかの化合物。

【請求項51】

YがC-CO₂R⁵である、請求項46~48のいずれかの化合物。

【請求項52】

YがC-CO₂Hである、請求項46~48のいずれかの化合物。

【請求項53】

YがC-CO₂N⁺R⁵R⁶である、請求項46~48のいずれかの化合物。

【請求項54】

20

30

40

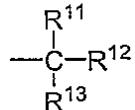
50

YがC-テトラゾールである、請求項46～48のいずれかの化合物。

【請求項55】

R²が：

【化16】



(式中、各R¹¹、R¹²およびR¹³は独立して水素、低級アルキル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよびシクロヘテロアルキルから選択される)である、請求項46～54のいずれかの化合物。 10

【請求項56】

各R¹¹、R¹²およびR¹³が独立してアルキルまたは置換アルキルである、請求項55の化合物。

【請求項57】

各R¹¹、R¹²およびR¹³が独立して非置換アルキルである、請求項55の化合物。

【請求項58】

各R¹¹、R¹²およびR¹³が独立して非置換低級アルキルである、請求項55の化合物。 20

【請求項59】

R¹¹、R¹²およびR¹³の1つがメチルである、請求項55の化合物。

【請求項60】

R¹¹、R¹²およびR¹³の2つがメチルである、請求項55の化合物。

【請求項61】

R¹¹、R¹²およびR¹³のそれぞれがメチルである、請求項55の化合物。

【請求項62】

請求項46～48のいずれかに記載の化合物、および薬学的に許容される担体、賦形剤または希釈剤を含んでなる医薬組成物。 30

【請求項63】

約10、25、50、100、500、1000、2000または2500mgの化合物を含んでなる請求項62の組成物の単位製剤。

【請求項64】

虚血性または虚血／再灌流関連疾患の治療または予防方法であって、前記治療または予防を必要とする対象に請求項46～48のいずれかに記載の化合物の有効量を投与する工程を含んでなる前記方法。

【請求項65】

ケモカイン媒介疾患の治療または予防方法であって、前記治療または予防を必要とする対象に請求項46～48のいずれかに記載の化合物の有効量を投与する工程を含んでなる前記方法。 40

【請求項66】

対象が哺乳動物である、請求項64の方法。

【請求項67】

対象がヒトである、請求項64の方法。

【請求項68】

化合物が経口投与される、請求項64の方法。

【請求項69】

虚血性もしくは虚血再灌流関連疾患またはケモカイン媒介疾患の治療または予防を必要

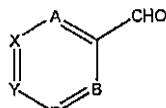
50

とする対象における前記治療または予防のためのキットであって、医薬組成物（請求項46～48のいずれかに記載の化合物を含んでなる前記組成物）の有効量、および疾患の治療または予防のための組成物を使用するための使用説明書のついた付票またはラベルを含んでなる前記キット。

【請求項70】

式(27)記載のアルデヒド

【化17】



(27)

10

と式(28)記載のヒドロキシルアミン

【化18】



(28)

20

とを反応させて式(21)記載のアリールニトロンを得る工程を含んでなる、請求項46記載のアリールニトロンの製造方法。

【請求項71】

化合物1～81、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなるグループから選択される化合物。

【請求項72】

請求項71記載の化合物、および薬学的に許容される担体、賦形剤または希釈剤を含んでなる医薬組成物。

【請求項73】

約10、25、50、100、500、1000、2000または2500mgの化合物を含んでなる、請求項72の組成物の単位製剤。

【請求項74】

虚血性または虚血／再灌流関連疾患の治療または予防方法であって、前記治療または予防を必要とする対象に請求項71記載の化合物の有効量を投与する工程を含んでなる前記方法。

30

【請求項75】

ケモカイン媒介疾患の治療または予防方法であって、前記治療または予防を必要とする対象に請求項71記載の化合物の有効量を投与する工程を含んでなる前記方法。

【請求項76】

対象が哺乳動物である、請求項74の方法。

【請求項77】

対象がヒトである、請求項74の方法。

【請求項78】

化合物が経口投与される、請求項74の方法。

40

【請求項79】

虚血性もしくは虚血再灌流関連疾患またはケモカイン媒介疾患の治療または予防を必要とする対象における前記治療または予防のためのキットであって、医薬組成物（請求項71に記載の化合物を含んでなる前記組成物）の有効量、および疾患の治療または予防のための組成物を使用するための使用説明書のついた付票またはラベルを含んでなる前記キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

関連出願との関係

本出願は、米国仮出願第60/544,764号、第60/544,765号、第60/544,766号、第60/545,616号および第60/562,509号に基づく優先権を主張する（その全内容を本願に引用して援用する）。

【0002】

発明の属する技術分野

本発明は、フリーラジカル媒介疾患、虚血性疾患および虚血／再灌流関連疾患、ならびにケモカイン媒介疾患の治療および予防に有用である経口で有効なニトロン化合物を提供する。

【背景技術】

【0003】

ヒト対象を苦しめる疾患の多くは酸化および／またはフリーラジカルメカニズムにより媒介される。かかる疾患は、限定するものではないが、神経、神経変性、炎症性、自己免疫および疼痛疾患を含む。著明な例は、脳卒中、動脈硬化症および他の心血管疾患、心筋梗塞および機能障害、多発性硬化症、頭部外傷および外傷性脳損傷、神経損傷および神経障害、疼痛（急性および慢性または神経障害性）、関節炎および他の自己免疫疾患、ならびに喘息およびアレルギー反応を含む。これらの疾患のための化合物、医薬組成物および治療方法の開発の必要性が引き続き存在する。

【0004】

ニトロンはフリーラジカルと安定な付加体（すなわち、スピントラップ剤）を形成するその能力に基づく抗酸化作用を有すると考えられる化合物の一種を構成する。酸化性物質および／またはフリーラジカルは、細胞成分（例えば、タンパク質および脂質）に、病理学的結果をもたらす原因となる酸化損傷を与えることができるため、ニトロンの抗酸化作用は、少なくとも部分的にその治療の可能性の基礎となることが報告されている。従って、抗酸化療法に感受性を有するかまたはフリーラジカルの生成が関与すると報告されている疾患は、ニトロンの抗酸化作用に基づいて、ニトロン治療に感受性を有する可能性がある。

【0005】

C - (フェニル) - N - (tert - ブチル) ニトロン (PBN) およびその誘導体などの芳香族ニトロン化合物は、酸化損傷または酸化ストレスを原因または特徴とするさまざまな病状の治療のための候補薬剤として報告されている。PBNと比較して改善された抗酸化作用を示すニトロン化合物は、PBNよりも優れた治療の可能性を有する可能性がある。N - アルキルヒドロキシルアミン、N - アルキルヒドロニトロキシドまたは硝酸オキシドなどの芳香族ニトロン破壊、代謝または分解生成物はまた、芳香族ニトロンの抗酸化作用に寄与することができ、炎症のシグナル伝達経路のその妨害に寄与することができる。ニトロンの1つである、C - (2,4 - ジスルホ - フェニル) - N - (tert - ブチル) ニトロンニナトリウム塩 (Cerovive (登録商標)) は、現在、急性虚血性脳卒中の治療のための第I-II相臨床試験において評価中である。米国特許第5,475,032号を参照のこと。

【0006】

低毒性、溶解性の増加、細胞および血液脳関門透過性の改善、ならびに経口での生物学的利用率の改善などの改善された性質を有する新しい種類の芳香族ニトロン誘導体の必要性が存在する。

【発明の開示】

【0007】

発明の概要

本発明は、経口での驚くほどに高い生物学的利用率および驚くほどに低い毒性を有する、2位置換および4位置換アリールニトロンを提供する。以下の実施例に記載の本発明のアリールニトロンは、経口での高い生物学的利用率および高いin vivoでの半減期を示すことができる。かかる優れた生物学的利用率を有するため、本発明の化合物は、対象にお

10

20

30

40

50

ける酸化、虚血性、虚血／再灌流関連およびケモカイン媒介疾患などの疾患の治療および予防のための経口治療剤として有用である。

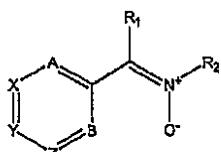
【0008】

第1の側面において、本発明は、特定の実施形態において、経口での高い生物学的利用率を示す2位置換アリールニトロンを提供する。該化合物は、ニトロン基の炭素原子に結合するアリール基またはヘテロアリール基を含む。該ニトロン炭素はさらに水素、低級アルキルまたはアルキルに結合することができ、該ニトロン窒素は低級アルキル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはシクロヘテロアルキルに結合することができる。該アリール基またはヘテロアリール基は、当業者に公知のいずれのアリールまたはヘテロアリールであることもできる。好みのアリールまたはヘテロアリール基はニトロンに結合する6員環を含む。重要な点は、本発明のこれらのアリールニトロンにおいて、該アリールまたはヘテロアリール基はスルホン、カルボキシル、アミノカルボニルおよびテトラゾールからなるグループから選択される1以上の置換基で置換されており、これらの置換基の少なくとも1つはニトロン基に対してアリール環のオルトまたは2位に位置することである。好みの実施形態において、該化合物は、下記に示した化合物201～204の1つではない。

【0009】

特定の実施形態において、本発明は式I記載の2位置換アリールニトロンまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：

【化1】



(I):

【0010】

[式中：

R¹はH、低級アルキルおよびアルキルから選択され；

R²は低級アルキル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよびシクロヘテロアルキルから選択され；

AおよびBの少なくとも1つはC-R³であり、他方はC-R³およびNから選択され；少なくとも1つのR³はSO₂R⁵、CO₂R⁵、CONR⁵R⁶またはテトラゾールであり、その他のR³は独立してR⁴、H、低級アルキル、アルケニル、アルキル、ハロゲン、アリール、SO₂R⁵、SO₂NR⁵R⁶、CO₂H、CONR⁵R⁶およびテトラゾールから選択され；

X、YおよびZはそれぞれ独立してC-R⁴およびNから選択され；

各R⁴は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アシルアミノ、置換アシルアミノ、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アルキルアリールアミノ、置換アルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換アリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホン、置換スルホン、スルファン、置換スルファン、アミノスルホニル、置換アミノスルホニル、アリールスルホニル、置換アリールスルホニル、硫酸、硫酸エステル、ジヒドロキシホスホリル、置換ジヒドロキシホスホリル、アミノヒドロキシホスホリル、置換アミノヒドロキシホスホリル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、置換カルバモイル、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ジアルキルアミノ、置換ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロア

10

20

30

40

50

リールオキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヒドロキシリ、ニトロまたはチオから選択され；そして

R⁵ および R⁶ はそれぞれ独立して H、低級アルキル、アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、可能な場合一緒に N R¹、O または S のリストから選択される 1 以上のヘテロ原子を所望により有する 4 ~ 8 原子を含有する飽和または不飽和のシクロヘテロアルキル環を形成することもできる] を提供する。

【0011】

さらなる実施形態において、本発明は下記の化合物 201 ~ 204 をいずれも含まない、式(1)記載の化合物を提供する。

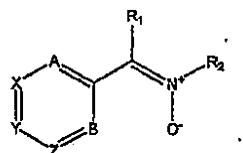
【0012】

第 2 の側面において、本発明は、特定の実施形態において経口での高い生物学的利用率を示すアリールニトロンを提供する。該化合物はニトロン基の炭素原子に結合するアリール基またはヘテロアリール基を含む。該ニトロン炭素はさらに水素、低級アルキルまたはアルキルに結合することができ、該ニトロン窒素は低級アルキル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはシクロヘテロアルキルに結合することができる。該アリール基またはヘテロアリール基は当業者に公知のいずれのアリールまたはヘテロアリールであることもできる。好ましいアリールまたはヘテロアリール基はニトロンに結合した 6 員環を含む。重要な点は、本発明のこれらのアリールニトロンにおいて、アリールまたはヘテロアリール基は 1 以上のスルホンアミドにより置換されており、これらのスルホンアミドの少なくとも 1 つは、ニトロン基に対してアリール環のオルト位または 2 位に位置することである。

【0013】

特定の実施形態において、本発明は式 II 記載の 2 - スルホンアミジルアリールニトロンまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：

【化 2】



(II)

【0014】

[式中：

R¹ は H、低級アルキルおよびアルキルから選択され；

R² は低級アルキル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよびシクロヘテロアルキルから選択され；

A および B の少なくとも 1 つは C - R³ であり、他方は C - R³ および N から選択され；少なくとも 1 つの R³ は SO₂ NR⁵ R⁶ であり、その他の R³ は独立して R⁴、H、低級アルキル、アルケニル、アルキル、ハロゲン、アリール、SO₂ NR⁵ R⁶、SO₂ R⁵、CO₂ H、CONR⁵ R⁶ およびテトラゾールから選択され；

X、Y および Z はそれぞれ独立して C - R⁴ および N から選択され；

各 R⁴ は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アシルアミノ、置換アシルアミノ、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アルキルアリールアミノ、置換アルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換アリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホン、置換スルホン、スルファン、置換スルファン、アミノスルホニル、置換アミノスルホニル、アリールスルホニル、置換アリールスルホニル、硫酸、硫酸エステル、ジヒドロキシホスホリル、置換ジ

10

20

30

40

50

ヒドロキシホスホリル、アミノヒドロキシホスホリル、置換アミノヒドロキシホスホリル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、置換カルバモイル、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ジアルキルアミノ、置換ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヒドロキシル、ニトロまたはチオから選択され；そして

R^5 および R^6 はそれぞれ独立して H、低級アルキル、アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、可能な場合一緒に N R^1 、O または S のリストから選択される 1 以上のヘテロ原子を所望により有する 4 ~ 8 原子を含有する飽和または不飽和のシクロヘテロアルキル環を形成することもできる] を提供する。

10

【0015】

第 3 の側面において、本発明は、特定の実施形態において経口での高い生物学的利用率を示す 4 位置換アリールニトロンを提供する。該化合物はニトロン基の炭素原子に結合するアリール基またはヘテロアリール基を含む。該ニトロン炭素はさらに水素、低級アルキルまたはアルキルに結合することができ、該ニトロン窒素は低級アルキル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはシクロヘテロアルキルに結合することができる。該アリール基またはヘテロアリール基は当業者に公知のいずれのアリールまたはヘテロアリールであることもできる。好ましいアリールまたはヘテロアリール基はニトロンに結合する 6 員環を含む。重要な点は、本発明のこれらのアリールニトロンにおいて、アリールまたはヘテロアリール基はスルホンアミド、スルホン、カルボキシル、アミノカルボニルおよびテトラゾールからなるグループから選択される 1 以上の置換基で置換されており、これらの置換基の少なくとも 1 つはニトロン基に対してアリール環のパラ位または 4 位に位置することである。好ましい実施形態において、該化合物は下記の化合物 401 ~ 426 の 1 つではない。好ましい化合物は 4 - スルホンアミド置換化合物および 4 - スルホニル化合物を含む。

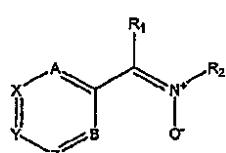
20

【0016】

他の側面において、本発明は、式 I II 記載の 4 位置換アリールニトロンまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：

【化 3】

30



(III)

【0017】

[式中： R^1 は H、低級アルキルおよびアルキルから選択され；

R^2 は低級アルキル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよびシクロヘテロアルキルから選択され；

Y は $C - R^9$ であり、 R^9 は $SO_2NR^5R^6$ 、 SO_2R^5 、 CO_2R^5 、 $CONR^5R^6$ およびテトラゾールから選択され；

40

A、B、X および Z はそれぞれ独立して C - R^4 および N から選択され；

各 R^4 は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アシルアミノ、置換アシルアミノ、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アルキルアリールアミノ、置換アルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換アリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホン、置換スルホン、スルフ

50

アニル、置換スルファニル、アミノスルホニル、置換アミノスルホニル、アリールスルホニル、置換アリールスルホニル、硫酸、硫酸エステル、ジヒドロキシホスホリル、置換ジヒドロキシホスホリル、アミノヒドロキシホスホリル、置換アミノヒドロキシホスホリル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、置換カルバモイル、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ジアルキルアミノ、置換ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヒドロキシル、ニトロまたはチオから選択され；そして

R⁵ および R⁶ はそれぞれ独立して H、低級アルキル、アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、可能な場合一緒に N R¹、O または S のリストから選択される 1 以上のヘテロ原子を所望により有する 4 ~ 8 原子を含有する飽和または不飽和のシクロヘテロアルキル環を形成することもできる] を提供する。

【 0 0 1 8 】

他の側面において、本発明は、本発明のアリールニトロンを含んでなる医薬組成物を提供する。本発明の医薬組成物は、対象における酸化、虚血性、虚血／再灌流関連またはケモカイン媒介疾患の治療または予防に有効な量のアリールニトロンを含む。本組成物は、例えは経口および非経口を含む種々の経路により投与できる。好都合な実施形態において、本化合物は経口投与のために製剤化できる。

【 0 0 1 9 】

さらなる側面において、本発明は対象における酸化、虚血性、虚血／再灌流関連またはケモカイン媒介疾患の治療または予防のための本発明のアリールニトロンの単位製剤を提供する。特定の実施形態において、該単位製剤は対象における酸化、虚血性、虚血／再灌流関連またはケモカイン媒介疾患の治療または予防に有効な量のアリールニトロンの医薬組成物を含む。

【 0 0 2 0 】

治療または予防方法の側面において、本発明は、酸化、虚血性または虚血／再灌流関連疾患に罹患しやすいまたは苦しんでいる哺乳動物の治療または予防方法を提供する。典型的な疾患は、限定するものではないが、神経、心血管および臓器移植片関連疾患を含む。該方法は前述のアリールニトロンまたは医薬組成物の 1 以上の有効量を投与することを含む。本化合物は当業者に公知のいずれの技術によっても投与できる。好都合な実施形態において、本化合物は経口投与される。

【 0 0 2 1 】

さらなる治療または予防方法の側面において、本発明はケモカイン機能または活性によりモジュレートされる疾患に罹患しやすいまたは苦しんでいる哺乳動物の治療または予防方法を提供する。かかる疾患は、限定するものではないが、神経変性疾患、末梢神経障害、感染症、感染症の後遺症および自己免疫疾患を含む。該方法は前述のアリールニトロンまたは医薬組成物の 1 以上の有効量を投与することを含む。

【 0 0 2 2 】

さらなる側面において、本発明は本発明のアリールニトロンの合成方法を提供する。

【 0 0 2 3 】

発明の詳細な説明

本発明の一部は、本発明のアリールニトロンが、特定の実施形態において、経口での驚くほどの生物学的利用率および驚くほど低い毒性を発揮するという発見に基づく。従って、本発明は、酸化、虚血性、虚血／再灌流関連またはケモカイン媒介疾患を治療または予防または治療するための、アリールニトロン、アリールニトロンを含んでなる組成物およびそれらの使用方法を提供する。

【 0 0 2 4 】

定義

本発明のアリールニトロン、医薬組成物および方法を説明する場合、以下の用語は特記しない限り以下の意味を有する。

10

20

30

40

50

【0025】

”アシル”は、Rが水素、アルキル、アリールまたはシクロアルキルである基-C(O)Rを指す。

【0026】

”アシルアミノ”は、各Rが独立して水素、アルキル、アリールまたはシクロアルキルである基-NRC(O)Rを指す。

【0027】

”アシルオキシ”は、Rが水素、アルキル、アリールまたはシクロアルキルである基-O-C(O)Rを指す。

【0028】

”アルケニル”は、好ましくは2～10炭素原子、さらに好ましくは2～8炭素原子を有し、少なくとも1、好ましくは1～2の炭素-炭素二重結合不飽和部位を有する、一価の分枝または非分枝不飽和炭化水素基を指す。好ましいアルケニル基はエテニル(-CH=CH₂)、n-プロペニル(-CH₂CH=CH₂)、イソプロペニル(-C(CH₃)=CH₂)などを含む。

【0029】

”置換アルケニル”は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)₂-およびアリール-S(O)₂-からなるグループから選択される1以上の置換基、例えば1～5置換基、好ましくは1～3置換基を有するアルケニル基を指す。

【0030】

”アルコキシ”はRがアルキルである基-O-Rを指す。好ましいアルコキシ基は、例として、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、sec-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキソキシ、1、2-ジメチルブトキシなどを含む。

【0031】

”置換アルコキシ”は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)₂-およびアリール-S(O)₂-からなるグループから選択される1以上の置換基、例えば1～5置換基、好ましくは1～3置換基を有するアルコキシ基を指す。

【0032】

”アルコキシカルボニル”はRがアルキルまたはシクロアルキルである基-C(O)ORを指す。

【0033】

”アルコキシカルボニルアミノ”はRが水素、アルキル、アリールまたはシクロアルキルであり、R'がアルキルまたはシクロアルキルである基-NRC(O)OR'を指す。

【0034】

”アルキル”は、好ましくは1～約11炭素原子、さらに好ましくは1～8炭素原子、そしてよりさらに好ましくは1～6炭素原子を有する一価の分枝または非分枝飽和炭化水素基を指す。この用語は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ヘキシル、n-オクチル、tert-オクチルなどの基により例示される。”低級アルキル”という用語は1～11炭素原子を有するアルキ

10

20

30

40

50

ル基を指す。

【0035】

”置換アルキル”は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(0)-、アリール-S(0)-、アルキル-S(0)₂-およびアリール-S(0)₂-からなるグループから選択される1以上の置換基、例えば1～5置換基、好ましくは1～3置換基を有するアルキル基を指す。 10

【0036】

”アルキレン”は好ましくは1～10炭素原子、さらに好ましくは1～6炭素原子を有する二価の分枝または非分枝飽和炭化水素基を指す。この用語はメチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂CH₂-)、プロピレン異性体(例えば、CH₂CH₂CH₂-および-CH(CH₃)CH₂-)などの基により例示される。

【0037】

”置換アルキレン”は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(0)-、アリール-S(0)-、アルキル-S(0)₂-およびアリール-S(0)₂-からなるグループから選択される1以上の置換基、例えば1～5置換基、好ましくは1～3置換基を有するアルキレン基を指す。 20

【0038】

”アルキニル”は、好ましくは2～10炭素原子、さらに好ましくは2～6炭素原子を有し、少なくとも1、好ましくは1～2の炭素-炭素三重結合不飽和部位を有する、一価の分枝または非分枝不飽和炭化水素基を指す。好ましいアルキニル基はエチニル(-CCH)、プロパルギル(-CH₂C H)などを含む。

【0039】

”置換アルキニル”はアシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(0)-、アリール-S(0)-、アルキル-S(0)₂-およびアリール-S(0)₂-からなるグループから選択される1以上の置換基、例えば1～5置換基、好ましくは1～3置換基を有するアルキニル基を指す。 30

【0040】

”アミノ”は基-NH₂を指す。 40

【0041】

”置換アミノ”は、各Rが独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキルからなるグループから選択され、そして両方のR基が結合している場合アルキレン基を形成する基-N(R)_₂を指す。両方のR基が水素の場合、-N(R)_₂はアミノ基である。

【0042】

”アルキルアミノ”は、R'が水素およびアルキルから選択される基アルキル-NR'、-を指す。

【0043】

10

20

30

40

50

”アリールアミノ”は、R'が水素、アリールおよびヘテロアリールから選択される基アリール-NR'-を指す。

【0044】

”アルコキシアミノ”は、Rが水素、アルキルおよびアリールから選択され、R'が本明細書で定義したアルキルまたはシクロアルキル基を表す基-N(R)OR'を指す。

【0045】

”アルキルアリールアミノ”は、Rがアルキルまたはシクロアルキル基を表し、R'が本明細書で定義したアリールである基-NRR'を指す。

【0046】

”アミノカルボニル”は、各Rが独立して水素、アルキル、アリールおよびシクロアルキルであるか、あるいはR基が一緒になってアルキレン基を形成する基-C(O)NRR'を指す。 10

【0047】

”アミノカルボニルアミノ”は、各Rが独立して水素、アルキル、アリールまたはシクロアルキルであるか、あるいは2つのR基が一緒になってアルキレン基を形成する基-NRC(O)NRR'を指す。

【0048】

”アミノカルボニルオキシ”は、各Rが独立して水素、アルキル、アリールまたはシクロアルキルであるか、あるいはR基が一緒になってアルキレン基を形成する基-OOC(O)NRR'を指す。 20

【0049】

”アリール”は、単環式環（例えば、フェニル）または多縮合環（例えば、ナフチルまたはアントリル）を有する6～14炭素原子の不飽和芳香族炭素環式基を指す。好ましいアリールはフェニル、ビフェニル、ナフチルなどを含む。個々の定義により特に制約を受けない限り、アリール基などの置換基は、所望により、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、置換アルキル、アルキニル、置換アルキニル、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオール、アルキル-S(0)-、アリール-S(0)-、アルキル-S(0)₂-およびアリール-S(0)₂-からなるグループから選択される1以上の置換基、例えば1～5置換基、好ましくは1～3置換基により置換されていることができる。 30

【0050】

”アラルキル”または”アリールアルキル”は、上記で定義した1以上のアリール基で置換された、上記で定義したアルキル基を指す。

【0051】

”アリールオキシ”は、Rがアリールである基-ORを指す。

【0052】

”シクロアルキル”は、1～3アルキル基により置換されていてもよい、単環式環または多縮合環または架橋環を有する3～10炭素原子の環式アルキル基を指す。かかるシクロアルキル基は、例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチル、1-メチルシクロプロピル、2-メチルシクロペンチル、2-メチルシクロオクチルなどの単環構造またはアダマンタニルなどの多縮合環または架橋環構造を含む。”低級シクロアルキル”という用語は、3～6炭素原子を有するシクロアルキル基を指す。 40

【0053】

”置換シクロアルキル”は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、 50

ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(0)-、アリール-S(0)-、アルキル-S(0)₂-およびアリール-S(0)₂-からなるグループから選択される1以上の置換基、例えば1~5置換基、好ましくは1~3置換基を有するシクロアルキル基を指す。

【0054】

”シクロアルコキシ”は、Rがシクロアルキルである基-O-Rを指す。かかるシクロアルコキシ基は、例として、シクロペントキシ、シクロヘキソキシなどを含む。

【0055】

”シクロアルケニル”は、1~3アルキル基により置換されていてもよい、単環式環および少なくとも1つの内部不飽和部位を有する4~10炭素原子の環式アルケニル基を指す。適切なシクロアルケニル基の例は、例えば、シクロペント-3-エニル、シクロヘキサ-2-エニル、シクロオクト-3-エニルなどを含む。

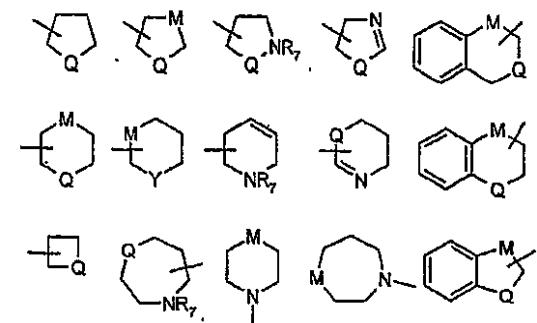
【0056】

”置換シクロアルケニル”は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(0)-、アリール-S(0)-、アルキル-S(0)₂-およびアリール-S(0)₂-からなるグループから選択される1以上の置換基、例えば1~5置換基、好ましくは1~3置換基を有するシクロアルケニル基を指す。

【0057】

本明細書においては、”シクロヘテロアルキル”という用語は、独立してN、OおよびSから選択される1以上のヘテロ原子を含有する安定な複素非芳香環および縮合環を指す。縮合複素環系は、ひとつの複素環を含むだけを必要とする炭素環式環を含む。複素環の例は限定するものではないが、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペリジニルおよびモルホリニルを含み、以下の具体例：

【化4】



【0058】

(アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(0)-、アリール-S(0)-、アルキル-S(0)₂-およびアリール-S(0)₂-からなるグループから選択される1以上の基により置換されていてもよい)で示される。置換基は、ラクタムおよび尿素誘導体などを与えるカルボニルまたはチオカルボニルを含む。例えば、MはCR⁷、NR₂、O、またはSであり；QはO

10

20

20

30

40

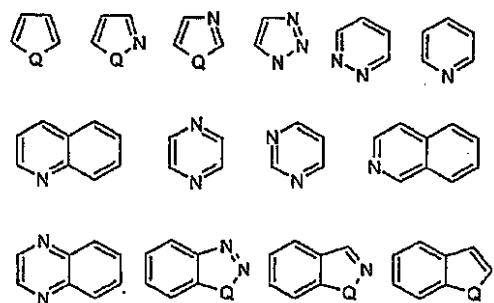
50

、 NR_2 または S である。 R^7 および R^8 は独立してアシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル- S(O) -、アリール- S(O) -、アルキル- S(O)_2 -およびアリール- S(O)_2 -からなるグループから選択される。

【0059】

本明細書においては、"ヘテロアリール"という用語は、ヘテロ芳香族環系中に環原子として1~4ヘテロ原子を有し、該原子の残りの部分が炭素原子であるアリール環系を指す。適切なヘテロ原子は酸素、硫黄および窒素を含む。好ましくは、複素環系は単環式または二環式である。限定するものではないが、例は、以下(1以上の R^7 により置換されていてもよい)を含む：

【化5】



【0060】

[式中、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して水素、低級アルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロヘテロアルキル、アルカノール、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、 $\text{NR}^{11}\text{COR}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{SO}_m\text{R}^{12}$ ($m = 1$ または 2 である)、 COO アルキル、 C_2O_4 アリール、 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 S(O)_n -アルキルまたは S(O)_n -アリール(n は0、1または2である)から選択され； R^7 および R^8 は結合してN、OまたはSのグループから選択される1以上のヘテロ原子を所望により含有する5~8原子の環式環(飽和または不飽和の)を形成することもでき；そして R^{11} 、 R^{12} 、および R^{12} は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペーフルオロアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである]。

【0061】

"ハロ"または"ハロゲン"は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを指す。好ましいハロ基はフルオロまたはクロロのいずれかである。

【0062】

"ヒドロキシル"は、基- OH を指す。

【0063】

"ケト"または"オキソ"は、基- $=\text{O}$ を指す。

【0064】

"ニトロ"は、基- NO_2 を指す。

【0065】

"チオアルコキシ"は、Rがアルキルである基- SR を指す。

【0066】

"置換チオアルコキシ"は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換

10

20

30

40

50

アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(0)-、アリール-S(0)-、アルキル-S(0)₂-およびアリール-S(0)₂-からなるグループから選択される1以上の置換基、例えば1~5置換基、好ましくは1~3置換基を有するチオアルコキシ基を指す。

【0067】

”スルファニル”は基HS-を指す。”置換スルファニル”は、Rが本明細書に記載のいずれかの置換基であるRS-などの基を指す。特定の実施形態において、”置換スルファニル”は、Rが、本明細書で定義したように置換されていてもよい、本明細書で定義したアルキルまたはシクロアルキル基である基-SRを指す。代表例は、限定するものではないが、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、などを含む。

【0068】

”スルフィニル”は、基-S(0)Hを指す。”置換スルフィニル”は、Rが本明細書に記載のいずれかの置換基であるS(0)-Rなどの基を指す。

【0069】

”スルホニル”は、二価の基-S(0₂)-を指す。”置換スルホニル”は、Rが本明細書に記載のいずれかの置換基である-S(0₂)-Rなどの基を指す。”アミノスルホニル”または”スルホンアミド”は、基H₂N(0₂)S-を指し、”置換アミノスルホニル””置換スルホンアミド”は、各Rが独立して本明細書に記載のいずれかの置換基であるR₂N(0₂)S-などの基を指す。特定の実施形態において、RはH、低級アルキル、アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択される。

【0070】

”チオアリールオキシ”は、Rがアリールである基-SRを指す。

【0071】

”チオケト”は、基=SRを指す。

【0072】

”チオール”は、基-SHを指す。

【0073】

”対象”という用語は、限定するものではないが、靈長類（例えば、ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなどを含む哺乳動物などの動物を指す。好ましい実施形態において、対象はヒトである。

【0074】

”治療”、“処置”または”治療処置”という用語は、本明細書においては、疾患および/またはその付随する症状を軽減または排除する方法を指す。”予防”、“防御”または”予防処置”という用語は、本明細書においては、疾患および/またはその付随する症状を対象が引き起こすことを妨げる方法を指す。特定の実施形態において、”予防”、“防御”、または”防御処置”という用語は、疾患および/またはその付隨する症状を引き起こすリスクを減少させる方法を指す。

【0075】

”薬学的に許容される塩”は、その生物学的性質を維持し、生物学的または他の点で望ましくない点を有さない、本発明の化合物のいずれかの塩を指す。かかる塩は、当業者に公知の種々の有機および無機対イオンから誘導されることができ、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなどを含み、該分子が塩基性官能基を含有する場合、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシレート、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩などの有機または無機酸の塩を含む。”薬学的に許容されるカチオン”という用語は、酸性官能基の薬学的に許容されるカチオン性対イオンを指す。かかるカチオンの例には、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシ

10

20

30

40

50

ウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムカチオンなどがある。

【0076】

”溶媒和物”は、非共有結合性分子間力により結合している化学量論量または非化学量論量の溶媒を追加的に含む、本発明またはその塩の化合物を指す。溶媒が水の場合、溶媒和物は水和物である。

【0077】

本発明の治療方法および医薬組成物は、活性成分として1以上のアリールニトロンを用いる。本発明の目的のために、式Iのニトロンは通常のニトロン命名法を用いて命名される。すなわち、炭素-窒素二重結合(C=N)の炭素原子を1位と呼び、炭素-窒素二重結合の窒素原子上の置換基には、接頭辞N-を付ける。

10

【0078】

場合によっては、本発明のアリールニトロンは1以上のキラル中心を有することができる。一般的に、かかる化合物はラセミ混合物として製造される。しかしながら、かかる化合物は必要に応じて、純粋な立体異性体、すなわちエナンチオマーまたはジアステレオマー、あるいは立体異性体過剰混合物として製造または単離できる。式Iのアリールニトロンの全てのかかる立体異性体(および過剰混合物)は、本発明の範囲に含まれる。純粋な立体異性体(または過剰混合物)は、例えば当業者に公知の光学活性出発物質または立体選択的試薬を用いて製造できる。あるいはまた、かかる化合物のラセミ混合物は、例えばキラルカラムクロマトグラフィー、キラル分割剤などを用いて分離することができる。

20

【0079】

さらに、式Iのニトロン化合物の全ての幾何異性体は、例えばニトロン官能基の炭素-窒素二重結合の全ての異性体(すなわちEおよびZ異性体)も含め、本発明の範囲に含まれる。

【0080】

本明細書においては、”約”という用語は、当業者に許容されると知られている上下の許容量の範囲を指す。例えば、約1000mgの投与量とは、一般的に、1000mgの投与量が指示されている場合に、医師の指図の下に投与される投与量を指す。特定の実施形態において、”約”という用語は±10%または±5%を指す。

30

【0081】

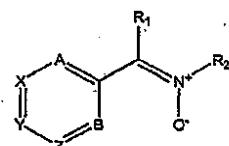
本発明の2位置換アリールニトロン

本発明は、哺乳動物における酸化疾患、虚血性疾患および虚血/再灌流関連またはケモカイン媒介疾患に関連する疾病・疾患の予防および/または治療に有用な2位置換アリールニトロンを提供する。

【0082】

特定の実施形態において、本発明は式(2.1)記載のアリールニトロン:

【化6】



40

(2.1)

【0083】

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0084】

式(2.1)において、R¹は水素、低級アルキルおよびアルキルから選択される。例えば、R¹は水素、メチル、エチル、プロピル、ブチルなどであることができる。特定の

50

実施形態において、R¹は水素である。

【0085】

R²は低級アルキル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよびシクロヘテロアルキルから選択される。特定の実施形態において、R²はアルキル、アリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールから選択される。さらなる実施形態において、R²はフェニル、ベンジルまたはtert-ブチルから選択される。好ましい化合物はtert-ブチルおよびベンジル化合物を含む。

【0086】

AおよびBの少なくとも1つはC-R³であり、他方はC-R³およびNから選択される。
10 少なくとも1つのR³はSO₂R⁵、CO₂R⁵、CONR⁵R⁶またはテトラゾールであり、その他のR³は独立してH、低級アルキル、アルケニル、アルキル、ハロゲン、アリール、SO₂R⁵、SO₂NR⁵R⁶、CO₂H、CONR⁵R⁶およびテトラゾールから選択される。特定の実施形態において、AおよびBのそれぞれは独立してC-R³である。

【0087】

特定の実施形態において、AおよびBの少なくとも1つはC-CO₂R⁵である。さらなる実施形態において、AおよびBの少なくとも1つはC-CO₂R⁵である。特定の実施形態において、AおよびBの少なくとも1つはC-CO₂Hである。さらなる実施形態において、AおよびBの少なくとも1つはC-CONR⁵R⁶である。さらなる実施形態において、AおよびBの少なくとも1つはC-テトラゾールである。
20

【0088】

X、YおよびZはそれぞれ独立してC-R⁴およびNから選択される。

【0089】

特定の実施形態において、A、B、X、YおよびZのいずれもNではない。さらなる実施形態において、A、B、X、YおよびZの1つはNである。さらなる実施形態において、A、B、X、YおよびZの2つはNである。よりさらなる実施形態において、A、B、X、YおよびZの3つはNである。よりさらなる実施形態において、A、B、X、YおよびZの4つはNである。

【0090】

各R⁴は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アシルアミノ、置換アシルアミノ、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アルキルアリールアミノ、置換アルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換アリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホン、置換スルホン、スルファンイル、置換スルファンイル、アミノスルホニル、置換アミノスルホニル、アリールスルホニル、置換アリールスルホニル、硫酸、硫酸エステル、ジヒドロキシホスホリル、置換ジヒドロキシホスホリル、アミノヒドロキシホスホリル、置換アミノヒドロキシホスホリル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、置換カルバモイル、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ジアルキルアミノ、置換ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヒドロキシル、ニトロまたはチオから選択される。特定の実施形態において、各R⁴は独立してH、低級アルキル、アルキル、アルケニル、ハロゲン、アリール、アリールオキシ、SO₂NR⁵R⁶、SO₂R⁵、CO₂H、CONR⁵R⁶およびテトラゾールから選択される。
30 40

【0091】

R⁵およびR⁶はそれぞれ独立してH、低級アルキル、アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、可能な場合、一緒になって、NR¹、OおよびSから選択され
50

る1以上のヘテロ原子を所望により有する4~8原子を含有する飽和または不飽和のシクロヘテロアルキル環を形成することができる。

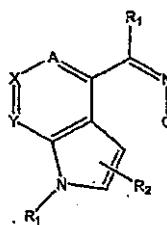
【0092】

好みの実施形態において、R³またはR⁴がSO₂R⁵の場合、R⁵は水素ではない。

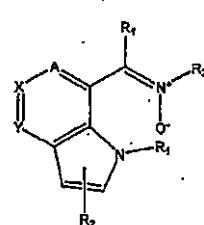
【0093】

本発明のさらなる側面において、R³は隣接のR⁴と結合して、N、OまたはSのリストから選択される1以上のヘテロ原子を所望により有する4~8原子を含有する飽和または不飽和環式環を形成することができる。従って、この実施形態において、式(2.2)~(2.4)の化合物：

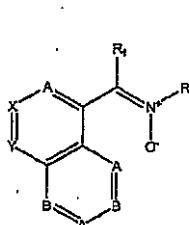
【化7】



(2.2)



(2.3)



(2.4)

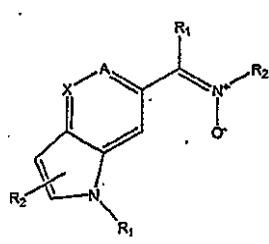
【0094】

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、A、B、X、YおよびZという用語は上記で定義したものである)が提供される。特定の実施形態において、アリールニトロン化合物は、ニトロン基を有する芳香環上のAがSO₂R⁵、CO₂R⁵、CONR⁵R⁶またはテトラゾールである式(2.4)に記載の化合物である。

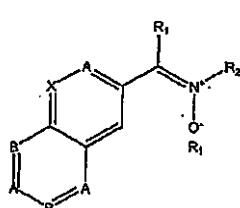
【0095】

本発明のさらなる側面において、2つの隣接するR⁴が結合して、N、OまたはSのリストから選択される1以上のヘテロ原子を所望により有する4~8原子を含有する飽和または不飽和環式環を形成することができる。従って、この実施形態において、式(2.5)~(2.6)の化合物：

【化8】



(2.5)



(2.6)

【0096】

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、A、B、X、YおよびZという用語は上記で定義したものである)が提供される。特定の実施形態において、アリールニトロン化合物は、ニトロン基を有する芳香環上のAがSO₂R⁵、CO₂R⁵、CONR⁵R⁶またはテトラゾールである式(2.6)に記載の化合物である。

【0097】

好みの実施形態において、本発明は下記の化合物201~204：

201. -2-カルボキシ-フェニル-N-t-ブチル-ニトロン

202. -2-カルボキシ-フェニル-N-フェニル-ニトロン

203. - 2 - カルボキシ - フェニル - N - 3 , 4 - ジメチル - フェニル - ニトロン
 204. - 2 - カルボキシ - 3 , 4 - ジメトキシ - フェニル - N - メチル - ニトロン
 を含まない式(2.1)記載の化合物を提供する。特定の実施形態において、本発明は、化合物201～204、下記の化合物2.10～2.210、および/または下記の化合物1～81(例えば、化合物1～12、14～16、62～66、68、69および72～79)のいずれでもない、式(2.1)～(2.6)のいずれか記載の化合物を提供する。特定の実施形態において、本発明は下記の化合物201～204または14または15のいずれでもない式(2.1)～(2.6)のいずれか記載の化合物を提供する。

【0098】

さらなる実施形態において、本発明は、下記のセクションに詳細に記載されているように、化合物201～204、2.10～2.210および化合物1～81のそれぞれ(例えば、化合物1～12、14～16、62～66、68、69および72～79)、これらの化合物の薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、これらの化合物を含んでなる医薬組成物、これらの化合物の使用方法およびこれらの化合物の製造方法を提供する。

【0099】

式(2.1)～(2.6)の化合物の好ましい実施形態において:

R¹はHおよびアルキルから選択され、

R²はアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルから選択され、

A、BおよびR³は前述のとおりであり、

X、YおよびZは独立してCR⁴またはNから選択され、

各R⁴は独立してH、低級アルキル、アルキル、ハロゲン、アリール、アリールオキシ、SO₂NR⁵R⁶、SO₂R⁵、CO₂H、CONR⁵R⁶、テトラゾールから選択され、

R⁵およびR⁶はそれぞれ独立してH、低級アルキル、アルキル、アリール、ヘテロアリールから選択され、可能な場合、一緒になって、NR¹、OまたはSのリストから選択される1以上のヘテロ原子を所望により有する4～8原子を含有する飽和または不飽和のシクロヘテロアルキル環を形成することができる。

【0100】

式(2.1)～(2.6)の化合物のよりさらに好ましい実施形態において:

R¹はHおよびアルキルから選択され、

R²はアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールから選択され、

A、BおよびR³は前述のとおりであり、

X、YおよびZは独立してCR⁴またはNから選択され、

各R⁴は独立してH、低級アルキル、アルキル、ハロゲン、アリール、アリールオキシ、SO₂NR⁵R⁶、SO₂R⁵、CONR⁵R⁶、テトラゾールから選択され、

R⁵およびR⁶はそれぞれ独立してH、低級アルキル、アルキル、アリール、ヘテロアリールから選択され、可能な場合、一緒になって、NR¹、OまたはSのリストから選択される1以上のヘテロ原子を所望により有する4～8原子を含有する飽和または不飽和のシクロヘテロアルキル環を形成することができる。

【0101】

式(2.1)～(2.6)の化合物の特定の実施形態において:

R¹はHであり；R²はアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールから選択され；少なくとも1つのR³はSO₂R⁵、CO₂R⁵、CONR⁵R⁶またはテトラゾールであり；X、YおよびZは独立してCR⁴またはNから選択され；各R⁴は独立してH、低級アルキル、アルキル、ハロゲン、アリール、アリールオキシ、SO₂NR⁵R⁶、SO₂R⁵、CONR⁵R⁶、テトラゾールから選択され；R⁵およびR⁶はそれぞれ独立してH、低級アルキル、アルキル、アリール、ヘテロアリールから選択され、可能な場合、一緒になって、NR¹、OまたはSのリストから選択される1以上のヘテロ原子を所望により有する4～8原子を含有する飽和または不飽和のシクロヘテロアルキル環を

10

20

30

40

50

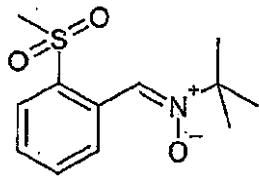
形成する。このパラグラフ記載の特定の実施形態において、R²はアルキルおよびアリールアルキルから選択される。このパラグラフ記載のさらなる実施形態において、少なくとも1つのR³はSO₂R⁵である。このパラグラフ記載のさらなる実施形態において、少なくとも1つのR³はCO₂R⁵である。このパラグラフ記載のさらなる実施形態において、少なくとも1つのR³はCONR⁵R⁶である。このパラグラフ記載のさらなる実施形態において、少なくとも1つのR³はテトラゾールである。特定の実施形態において、R⁵およびR⁶はそれぞれ独立してHまたはアルキルであり、より具体的にはHまたは低級アルキルである。

【0102】

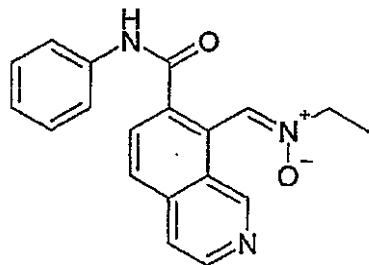
特定の典型的な実施形態において、本発明は実施例および下記に提供される化合物から選択される化合物を提供する。 10

【化9】

2.10



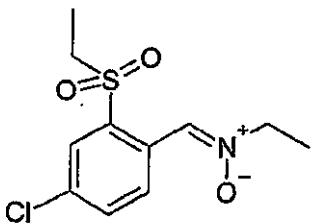
2.120



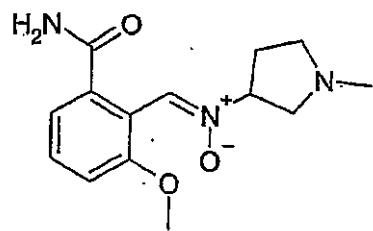
20

【0103】

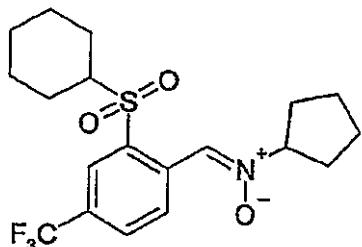
2.20



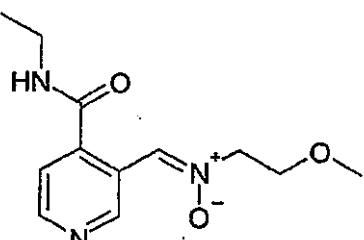
2.130



2.30

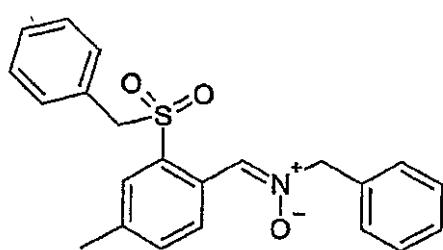


2.140

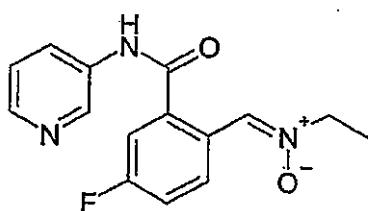


10

2.40

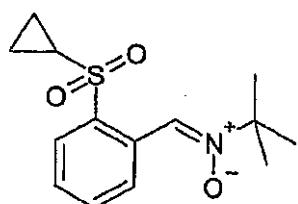


2.150

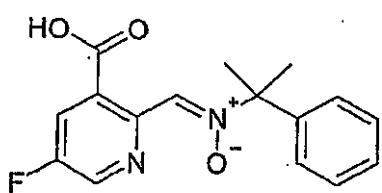


20

2.50

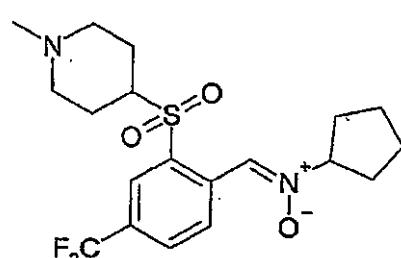


2.160

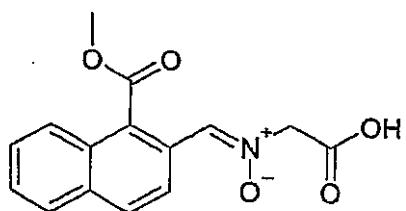


30

2.60

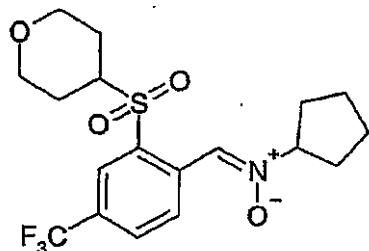


2.170

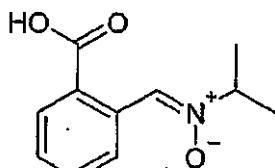


40

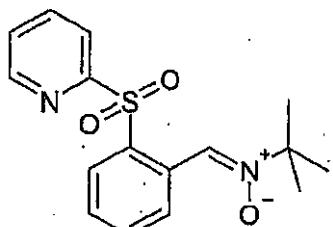
2.70



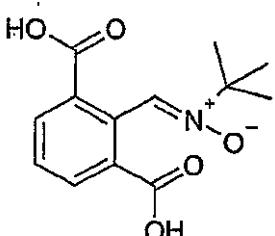
2.180



2.80

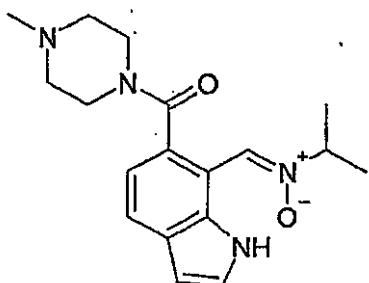


2.190

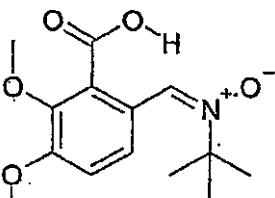


10

2.90

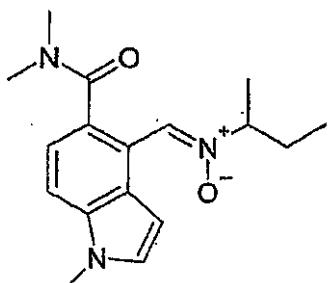


2.200

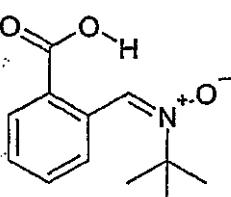


20

2.100



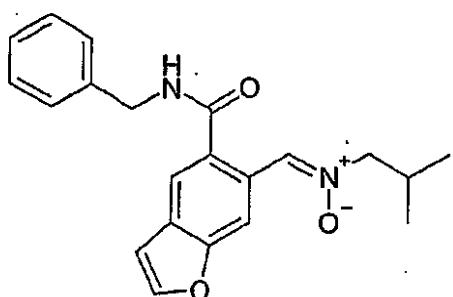
2.210



30

【 0 1 0 5 】

2.110



40

【 0 1 0 6 】

50

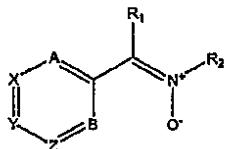
本発明の2 - スルホンアミジルアリールニトロン

本発明は、哺乳動物における酸化疾患、虚血性疾患および虚血／再灌流関連またはケモカイン媒介疾患に関連する疾病・疾患の予防および／または治療に有用な2-スルホニアミジニルアリールニトロンを提供する。

〔 0 1 0 7 〕

特定の実施形態において、本発明は式(3.1)記載のアリールニトロン：

【化 1 0】



10

(3.1)

[0 1 0 8]

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【 0 1 0 9 】

式(3.1)において、 R^1 は水素、低級アルキルおよびアルキルから選択される。例えば、 R^1 は水素、メチル、エチル、プロピル、ブチルなどであることができる。特定の実施形態において、 R^1 は水素である。

【 0 1 1 0 】

R^2 は低級アルキル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよびシクロヘテロアルキルから選択される。特定の実施形態において、 R^2 はアルキル、アリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールから選択される。さらなる実施形態において、 R^2 はフェニル、ベンジルまたは tert - プチルから選択される。好ましい化合物は tert - プチルおよびベンジル化合物を含む。

(0 1 1 1)

A および B の少なくとも 1 つは C - R³ であり、他方は C - R³ および N から選択される。少なくとも 1 つの R³ は SO₂NR⁵R⁶ であり、その他の R³ は独立して R⁴、H、低級アルキル、アルケニル、アルキル、ハロゲン、アリール、SO₂NR⁵R⁶、SO₂R⁵、CO₂H、CONR⁵R⁶ およびテトラゾールから選択される。特定の実施形態において、A および B のそれぞれは独立して C - R³ である。特定の実施形態において、A および B のそれぞれは独立して C - R³ であり、各 R³ は独立して SO₂NR⁵R⁶ である。

【 0 1 1 2 】

X、YおよびZはそれぞれ独立してC-R⁴およびNから選択される。

【 0 1 1 3 】

特定の実施形態において、A、B、X、YおよびZのいずれもNではない。さらなる実施形態において、A、B、X、YおよびZの1つはNである。さらなる実施形態において、A、B、X、YおよびZの2つはNである。よりさらなる実施形態において、A、B、X、YおよびZの3つはNである。よりさらなる実施形態において、A、B、X、YおよびZの4つはNである。

(0 1 1 4)

各 R⁴ は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アシルアミノ、置換アシルアミノ、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アルキルアリールアミノ、置換アルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換アリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置

換アリールアルキル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホン、置換スルホン、スルファニル、置換スルファニル、アミノスルホニル、置換アミノスルホニル、アリールスルホニル、置換アリールスルホニル、硫酸、硫酸エステル、ジヒドロキシホスホリル、置換ジヒドロキシホスホリル、アミノヒドロキシホスホリル、置換アミノヒドロキシホスホリル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、置換カルバモイル、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ジアルキルアミノ、置換ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヒドロキシル、ニトロまたはチオから選択される。特定の実施形態において、各 R⁴ は独立して H、低級アルキル、アルキル、アルケニル、ハロゲン、アリール、アリールオキシ、SO₂NR⁵R⁶、SO₂R⁵、CO₂H、CONR⁵R⁶ およびテトラゾールから選択される。

10

【0115】

R⁵ および R⁶ はそれぞれ独立して H、低級アルキル、アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、可能な場合、一緒になって、NR¹、O および S から選択される 1 以上のヘテロ原子を所望により有する 4 ~ 8 原子を含有する飽和または不飽和のシクロヘテロアルキル環を形成することができる。

20

【0116】

好みの実施形態において、R³ または R⁴ が SO₂R⁵ である場合、R⁵ は水素ではない。

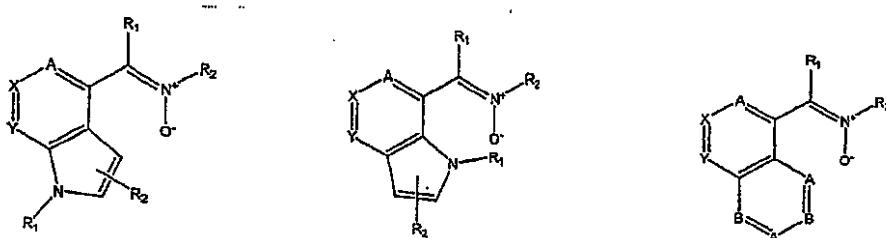
20

【0117】

本発明のさらなる側面において、R³ は隣接の R⁴ と結合して、N、O または S のリストから選択される 1 以上のヘテロ原子を所望により有する 4 ~ 8 原子を含有する飽和または不飽和環式環を形成することができる。従って、この実施形態において、式(3.2) ~ (3.4) の化合物：

30

【化11】



(3.2)

(3.3)

(3.4)

【0118】

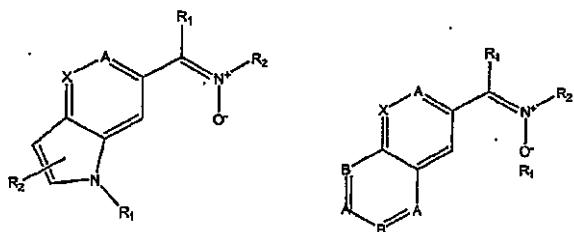
(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、A、B、X、Y および Z という用語は上記で定義したものである) が提供される。特定の実施形態において、アリールニトロン化合物はニトロン基を有する芳香環上の A が C-SO₂NR⁵R⁶ である式(3.4)に記載の化合物である。

40

【0119】

本発明のさらなる側面において、2つの隣接する R⁴ 基が一緒になって、N、O または S のリストから選択される 1 以上のヘテロ原子を所望により有する 4 ~ 8 原子を含有する飽和または不飽和環式環を形成することができる、化合物のサブセットが提供される。従って、この実施形態において、式(3.5) ~ (3.6) の化合物：

【化12】



(3.5)

(3.6)

10

【0120】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、A、B、X、YおよびZという用語は上記で定義したものである)が提供される。特定の実施形態において、アリールニトロン化合物はニトロン基を有する芳香環上のAが $C - SO_2 NR^5 R^6$ である式(3.6)に記載の化合物である。

【0121】

特定の実施形態において、本発明は下記の化合物3.10~3.200および/または下記の化合物1~81(例えば化合物13、18~26、28~29、50~61、63~65、67、70、71、80および81)のいずれでもない式(3.1)~(3.6)のいずれか記載の化合物を提供する。

【0122】

さらなる実施形態において、下記のセクションに詳細に記載されているように、本発明は、化合物3.10~3.200および化合物1~81(例えば化合物13、18~26、28~29、50~61、63~65、67、70、71、80および81)のそれれ、これらの化合物の薬学的に許容される塩または溶媒和物、これらの化合物を含んでなる医薬組成物、これらの化合物の使用方法およびこれらの化合物の製造方法を提供する。

【0123】

(3.1)~(3.6)の化合物の好ましい実施形態において:

R^1 はHおよびアルキルから選択され、

R^2 はアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルから選択され、

A、Bおよび R^3 は前述のとおりであり、

X、YおよびZは独立してCR⁴またはNから選択され、

各 R^4 は独立してH、低級アルキル、アルキル、ハロゲン、アリール、アリールオキシ、 $SO_2 NR^5 R^6$ 、 $SO_2 R^5$ 、 $CO_2 H$ 、 $CONR^5 R^6$ 、テトラゾールから選択され、

R^5 および R^6 はそれぞれ独立してH、低級アルキル、アルキル、アリール、ヘテロアリールから選択され、可能な場合、一緒になって、NR¹、OまたはSのリストから選択される1以上のヘテロ原子を所望により有する4~8原子を含有する飽和または不飽和のシクロヘテロアルキル環を形成することができる。

【0124】

式(3.1)~(3.6)の化合物のよりさらに好ましい実施形態において: R^1 はHおよびアルキルから選択され、

R^2 はアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールから選択され、

A、Bおよび R^3 は前述のとおりであり、

X、YおよびZは独立してCR⁴またはNから選択され、

各 R^4 は独立してH、低級アルキル、アルキル、ハロゲン、アリール、アリールオキシ、 $SO_2 NR^5 R^6$ 、 $SO_2 R^5$ 、 $CONR^5 R^6$ 、テトラゾールから選択され、

R^5 および R^6 はそれぞれ独立してH、低級アルキル、アルキル、アリール、ヘテロアリ

30

40

40

50

ールから選択され、可能な場合、一緒になって、N R¹、OまたはSのリストから選択される1以上のヘテロ原子を所望により有する4~8原子を含有する飽和または不飽和のシクロヘテロアルキル環を形成することができる。

【0125】

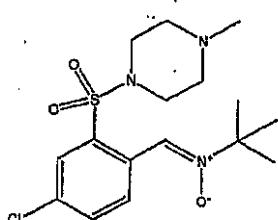
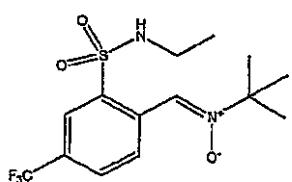
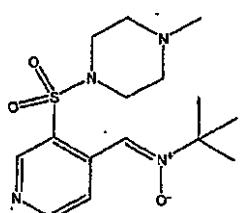
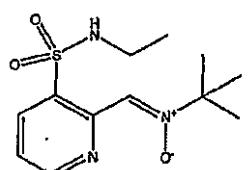
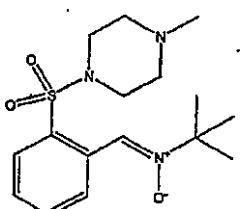
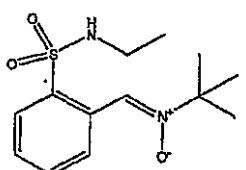
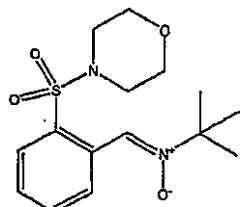
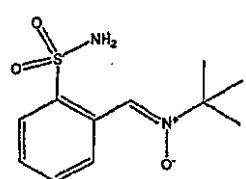
式(3.1)~(3.6)の化合物の特定の実施形態において：

R¹はHであり；R²はアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールから選択され；少なくとも1つのR³はSO₂NR⁵R⁶であり；X、YおよびZは独立してCR⁴またはNから選択され；各R⁴は独立してH、低級アルキル、アルキル、ハロゲン、アリール、アリールオキシ、SO₂NR⁵R⁶、SO₂R⁵、CONR⁵R⁶、テトラゾールから選択され；R⁵およびR⁶はそれぞれ独立してH、低級アルキル、アルキル、アリール、ヘテロアリールから選択され、可能な場合、一緒になって、N R¹、OまたはSのリストから選択される1以上のヘテロ原子を所望により有する4~8原子を含有する飽和または不飽和のシクロヘテロアルキル環を形成することができる。このパラグラフ記載の特定の実施形態において、R²はアルキルおよびアリールアルキルから選択される。特定の実施形態において、R⁵およびR⁶はそれぞれ独立してHまたはアルキルであり、より具体的にはHまたは低級アルキルである。10

【0126】

特定の典型的な実施形態において、本発明は以下から選択される化合物を提供する：

【化13】

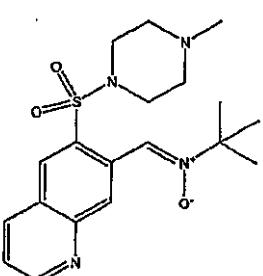
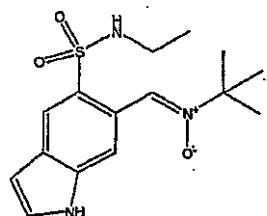
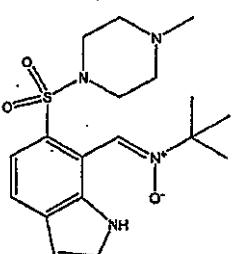
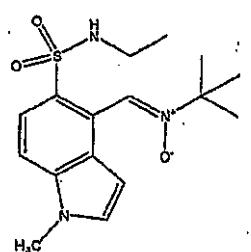
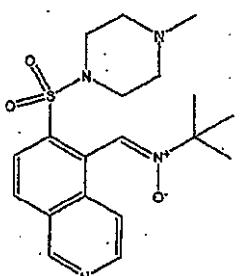
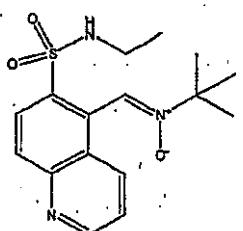
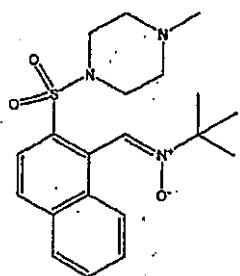
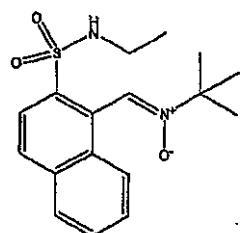


10

20

30

【0127】



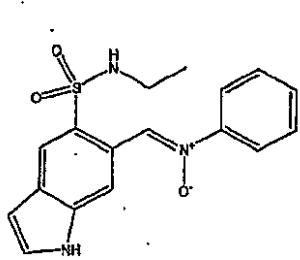
10

20

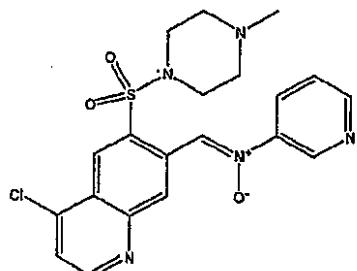
30

40

【 0 1 2 8 】



3.190



3.200

10

【0129】

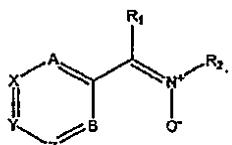
本発明の4位置換アリールニトロン

本発明は、哺乳動物における酸化疾患、虚血性疾患および虚血／再灌流関連またはケモカイン媒介疾患に関連する疾病・疾患の予防および／または治療に有用な4位置換アリールニトロンを提供する。

【0130】

特定の実施形態において、本発明は式(4.1)記載のアリールニトロンまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：

【化14】



20

(4.1)

【0131】

を提供する。式(4.1)において、R¹は水素、低級アルキルおよびアルキルから選択される。例えば、R¹は水素、メチル、エチル、プロピル、ブチルなどであることができる。特定の実施形態において、R¹は水素である。

30

【0132】

R²は低級アルキル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよびシクロヘテロアルキルから選択される。特定の実施形態において、R²はアルキル、アリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールから選択される。さらなる実施形態において、R²はフェニル、ベンジルまたはtert-ブチルから選択される。好ましい化合物はtert-ブチルおよびベンジル化合物を含む。

【0133】

YはC-R⁹であり、R⁹はSO₂NR⁵R⁶、SO₂R⁵、CO₂R⁵、CONR⁵R⁶およびテトラゾールから選択される。特定の実施形態において、YはC-SO₂R⁵。さらなる実施形態において、YはC-CO₂R⁵である。特定の実施形態において、YはC-CO₂Hである。さらなる実施形態において、YはC-CO₂NR⁵R⁶である。さらなる実施形態において、YはC-テトラゾールである。好ましい実施形態において、YはC-SO₂NR⁵R⁶である。

40

【0134】

A、B、XおよびZはそれぞれ独立してC-R⁴およびNから選択される。

【0135】

特定の実施形態において、A、B、X、YおよびZのいずれもNではない。さらなる実施形態において、A、B、X、YおよびZの1つはNである。さらなる実施形態において

50

、A、B、X、YおよびZの二つはNである。よりさらなる実施形態において、A、B、X、YおよびZの3つはNである。よりさらなる実施形態において、A、B、X、YおよびZの4つはNである。

【0136】

各R⁴は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アシルアミノ、置換アシルアミノ、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アルキルアリールアミノ、置換アルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換アリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホン、置換スルホン、スルファンイル、置換スルファンイル、アミノスルホニル、置換アミノスルホニル、アリールスルホニル、置換アリールスルホニル、硫酸、硫酸エステル、ジヒドロキシホスホリル、置換ジヒドロキシホスホリル、アミノヒドロキシホスホリル、置換アミノヒドロキシホスホリル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、置換カルバモイル、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ジアルキルアミノ、置換ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヒドロキシル、ニトロまたはチオから選択される。特定の実施形態において、各R⁴は独立してH、低級アルキル、アルキル、アルケニル、ハロゲン、アリール、アリールオキシ、SO₂NR⁵R⁶、SO₂R⁵、CO₂H、CONR⁵R⁶およびテトラゾールから選択される。
10 20

【0137】

R⁵およびR⁶はそれぞれ独立してH、低級アルキル、アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、可能な場合、一緒になって、NR¹、OおよびSから選択される1以上のヘテロ原子を所望により有する4~8原子を含有する飽和または不飽和のシクロヘテロアルキル環を形成することができる。

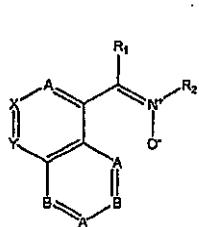
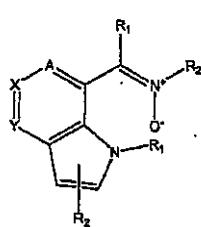
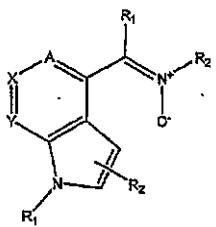
【0138】

好みの実施形態において、R³またはR⁴がSO₂R⁵の場合、R⁵は水素ではない。

【0139】

本発明のさらなる側面において、R³は隣接のR⁴と一緒にになってN、OまたはSのリストから選択される1以上のヘテロ原子を所望により有する4~8原子を含有する飽和または不飽和環式環を形成することができる。従ってこの実施形態において、式(4.2)~(4.4)の化合物：

【化15】



(4.2)

(4.3)

(4.4)

【0140】

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、A、B、X、YおよびZという用語は上記で定義したものである)が提供される。

10

20

30

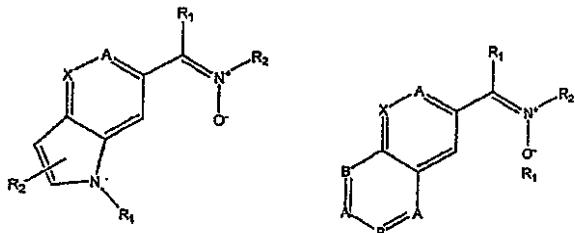
40

50

【0141】

本発明のさらなる側面において、2つの隣接のR⁴基が一緒になって、N、OまたはSのリストから選択される1以上のヘテロ原子を所望により有する4~8原子を含有する飽和または不飽和環式環を形成することができる化合物のサブセットが提供される。従って、この実施形態において、式(4.5)~(4.6)の化合物：

【化16】



(4.5)

(4.6)

10

20

30

40

50

【0142】

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、A、B、X、YおよびZという用語は上記で定義したものである)。

【0143】

好ましい実施形態において、本発明は、下記の化合物401~426を含まない式(4.1)~(4.6)のいずれか記載の化合物を提供する：

401. N - [[4 - (メチルスルホニル)フェニル] メチレン] - ベンゼンアミン N - オキシド

402. 4 - ブロモ - N - [[4 - (メチルスルホニル)フェニル] メチレン] - ベンゼンアミン N - オキシド

403. 4 - クロロ - N - [[4 - (メチルスルホニル)フェニル] メチレン] - ベンゼンアミン N - オキシド

404. N - [[4 - (メチルスルホニル)フェニル] メチレン] - 4 - ニトロ - ベンゼンアミン N - オキシド

405. N - [[4 - (メチルスルホニル)フェニル] メチレン] - 4 - (フェニルチオ) - ベンゼンアミン N - オキシド

406. N - [[4 - (メチルスルホニル)フェニル] メチレン] - 2 - (フェニルチオ) - ベンゼンアミン N - オキシド

407. 4 - メトキシ - N - [[4 - (メチルスルホニル)フェニル] メチレン] - ベンゼンアミン N - オキシド

408. 4 - [[[4 - (メチルスルホニル)フェニル] メチレン] オキシドアミノ] - フェノール

409. N - [4 - [[[4 - (メチルスルホニル)フェニル] メチレン] - オキシドアミノ] フェニル] - アセトアミド

410. 4 - メチル - N - [[4 - (メチルスルホニル)フェニル] メチレン] - ベンゼンアミン N - オキシド

411. 4 - [[(1, 1 - ジメチルエチル)オキシドイミノ] メチル] - 安息香酸 (9CI)

412. 4 - [[[1, 1 - ジメチル - 2 - (オクチルチオ)エチル] オキシドイミノ] メチル] - 安息香酸

413. 4 - [(オキシドフェニルイミノ)メチル] - 安息香酸 (式中、フェニル基は18炭素原子までを含有するアルキル、アルコキシまたはアシリルオキシ基でパラ置換されたものであることができる)

414. 4 - [[オキシド (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメ

チル - 2 - ナフタレンイル) イミノ] メチル] - 安息香酸

415.4 - [[(4 - エトキシフェニル) オキシドイミノ] メチル] - 安息香酸

416.4 - [[(1,1 - ジメチルエチル) オキシドイミノ] メチル] - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸

417.4 - [[オキシド(ペントメチルフェニル)イミノ] メチル] - 安息香酸(式中、ペントメチルフェニル基のオルト位およびパラ位のメチルは、アルキルまたは水素により置換されていることができる)

418.N - (1 - メチルエチル) - 4 - [[オキシド(フェニルメチレン)アミノ] メチル] - ベンズアミド

419.4 - [[[4 - [[ビス(2,2,6,6 - テトラメチル - 4 - ピペリジニル)アミノ] カルボニル] フェニル] メチレン] オキシドアミノ] メチル] - N, N - ビス(2,2,6,6 - テトラメチル - 4 - ピペリジニル) - ベンズアミド 10

420.4 - [[(1,1 - ジメチルエチル) オキシドイミノ] メチル] - ベンゼンスルホンアミド

421.N - メチル - 4 - [[オキシド(3,4,4 - トリメチル - 2 - チオキソ - 5 - チアゾリジニル)イミノ] メチル] - ベンゼンスルホンアミド

422.4 - [[(5,5 - ジメチル - 3 - フェニル - 2 - チオキソ - 4 - チアゾリジニル) オキシドイミノ] メチル] - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド

423.N - メチル - 4 - [[オキシド(3,5,5 - トリメチル - 2 - チオキソ - 4 - チアゾリジニル)イミノ] メチル] - ベンゼンスルホンアミド 20

424.4 - [[(3 - プチル - 5,5 - ジメチル - 2 - チオキソ - 4 - チアゾリジニル) オキシドイミノ] メチル] - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド

425.4 - [[(3 - プロピル - 5,5 - ジメチル - 2 - チオキソ - 4 - チアゾリジニル) オキシドイミノ] メチル] - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド

426.4 - [[(3 - フェニルメチル - 5,5 - ジメチル - 2 - チオキソ - 4 - チアゾリジニル) オキシドイミノ] メチル] - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド

特定の実施形態において、本発明は、化合物401～426、下記の化合物4.30～4.280、および/または下記の化合物1～81(例えば、化合物27および30～49)のいずれでもない式(4.1)～(4.6)いずれか記載の化合物を提供する。特定の実施形態において、本発明は、化合物401～426または下記の4.240～4.280または13、18、19、20、21もしくは62のいずれでもない式(4.1)～(4.6)のいずれか記載の化合物を提供する。 30

【0144】

さらなる実施形態において、本発明は、下記のセクションに詳細に記載されているよう、化合物401～426、4.30～4.280および化合物1～81(例えば、化合物27および30～49)のそれぞれ、これらの化合物の薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、これらの化合物を含んでなる医薬組成物、これらの化合物の使用方法およびこれらの化合物の製造方法を提供する。

【0145】

式(4.1)～(4.6)の化合物の好みの実施形態において：

R¹はHおよびアルキルから選択され、

R²はアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルから選択され、

Y、A、BおよびR³は前述のとおりであり、

XおよびZは独立してCR⁴またはNから選択され、

各R⁴は独立してH、低級アルキル、アルキル、ハロゲン、アリール、アリールオキシ、SO₂NR⁵R⁶、SO₂R⁵、CO₂H、CONR⁵R⁶、テトラゾールから選択され、

R⁵およびR⁶はそれぞれ独立してH、低級アルキル、アルキル、アリール、ヘテロアリールから選択され、可能な場合、一緒になって、NR¹、OまたはSのリストから選択さ 50

れる1以上のヘテロ原子を所望により有する4~8原子を含有する飽和または不飽和のシクロヘテロアルキル環を形成することができる。

【0146】

式(4.1)~(4.6)の化合物のよりさらに好ましい実施形態において：

R^1 はHおよびアルキルから選択され、

R^2 はアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールから選択され、

Y、A、Bおよび R^3 は前述のとおりであり、

XおよびZは独立してCR⁴またはNから選択され、

各R⁴は独立してH、低級アルキル、アルキル、ハロゲン、アリール、アリールオキシ、SO₂NR⁵R⁶、SO₂R⁵、CONR⁵R⁶、テトラゾールから選択され、

10 R⁵およびR⁶はそれぞれ独立してH、低級アルキル、アルキル、アリール、ヘテロアリールから選択され、可能な場合、一緒になって、NR¹、OまたはSのリストから選択され、

れる1以上のヘテロ原子を所望により有する4~8原子を含有する飽和または不飽和のシクロヘテロアルキル環を形成することができる。

【0147】

式(4.1)~(4.6)の化合物の特定の実施形態において：

R^1 はHであり； R^2 はアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールから選択され； R^9 はSO₂NR⁵R⁶、SO₂R⁵、CO₂R⁵、CONR⁵R⁶およびテトラゾールから選択され；X、YおよびZは独立してCR⁴またはNから選択され；各R⁴

20 は独立してH、低級アルキル、アルキル、ハロゲン、アリール、アリールオキシ、SO₂NR⁵R⁶、SO₂R⁵、CONR⁵R⁶、テトラゾールから選択され；R⁵およびR⁶

はそれぞれ独立してH、低級アルキル、アルキル、アリール、ヘテロアリールから選択され、可能な場合、一緒になって、NR¹、OまたはSのリストから選択される1以上のヘ

テロ原子を所望により有する4~8原子を含有する飽和または不飽和のシクロヘテロアルキル環を形成することができる。このパラグラフ記載の特定の実施形態において、R²はアルキルおよびアリールアルキルから選択される。さらなる実施形態において、このパラグラフ記載のR⁹はSO₂NR⁵R⁶である。このパラグラフ記載のさらなる実施形態において、R⁹はSO₂R⁵である。このパラグラフ記載のさらなる実施形態において、R⁹はCO₂R⁵である。このパラグラフ記載のさらなる実施形態において、R⁹はCONR⁵R⁶である。このパラグラフ記載のさらなる実施形態において、R⁹はテトラゾールである。特定の実施形態において、R⁵およびR⁶はそれぞれ独立してHまたはアルキルで

あり、より具体的にはHまたは低級アルキルである。

【0148】

このセクションのさらなる実施形態において、AおよびBの少なくとも1つは独立してCR⁹である。すなわち、AおよびBの少なくとも1つはSO₂NR⁵R⁶、SO₂R⁵、CO₂R⁵、CONR⁵R⁶およびテトラゾールから選択される基で置換されている。特定の実施形態において、AおよびBの少なくとも1つはSO₂NR⁵R⁶により置換されている。さらなる特定の実施形態において、AおよびBの少なくとも1つはSO₂R⁵で置換されている。このパラグラフのさらなる実施形態において、AおよびBの少なくとも1つは、R⁹がYにおけるR⁹と同じであるC-R⁹である。

【0149】

特定の典型的な実施形態において、本発明は以下の化合物または以下の実施例において提供される化合物から選択される化合物を提供する。

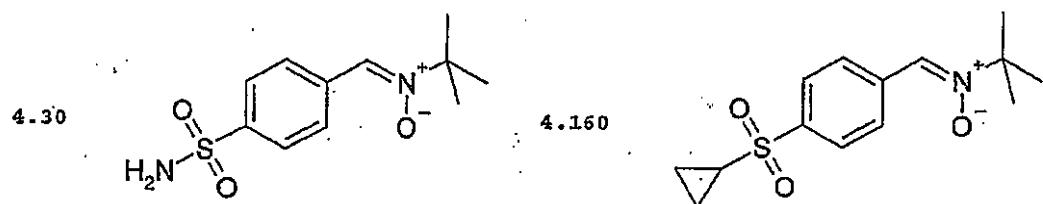
10

20

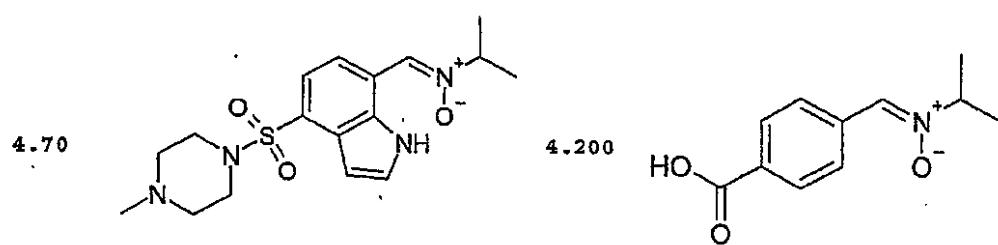
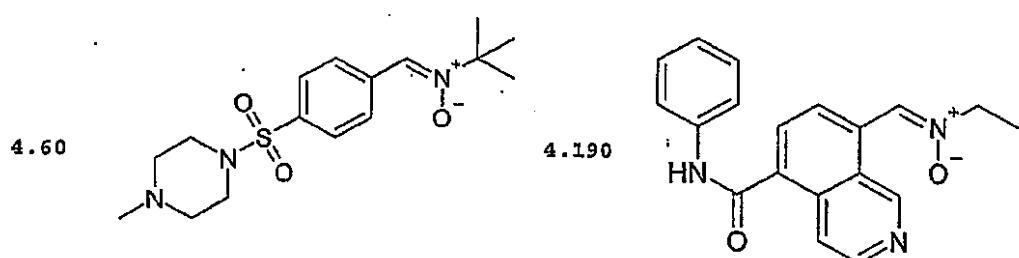
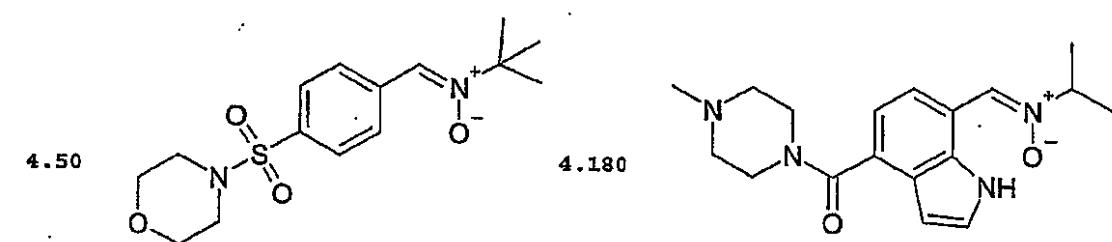
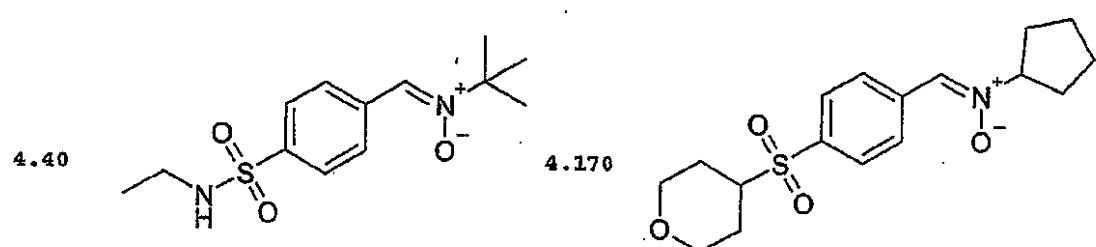
30

40

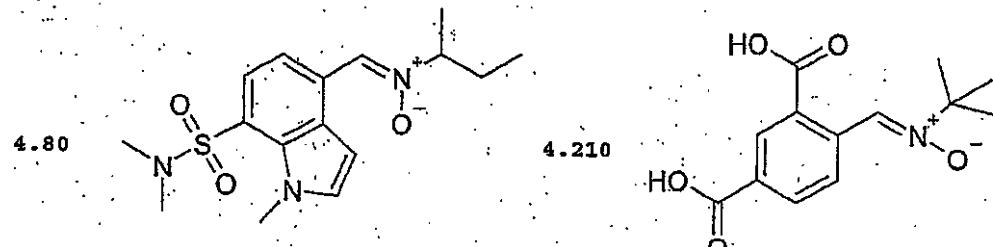
【化17】



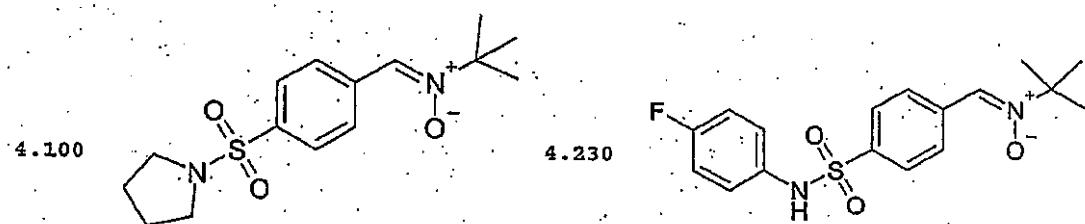
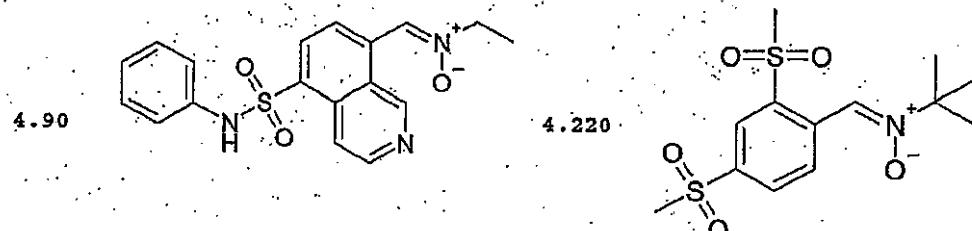
【0150】



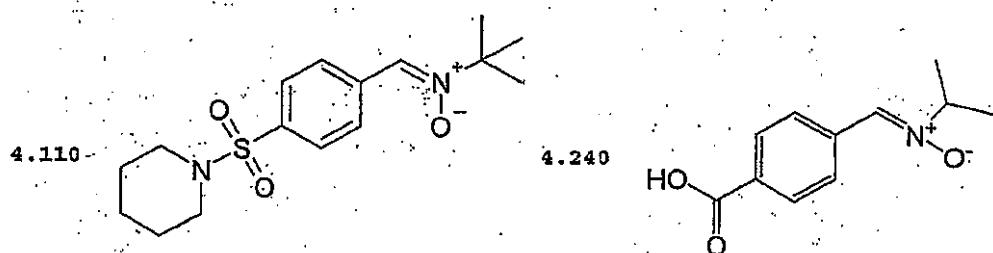
【0151】



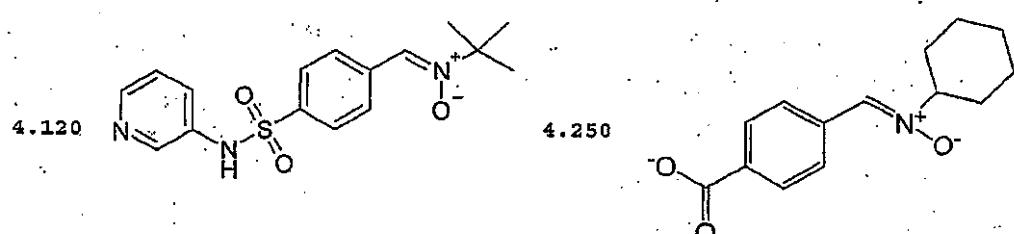
10



20

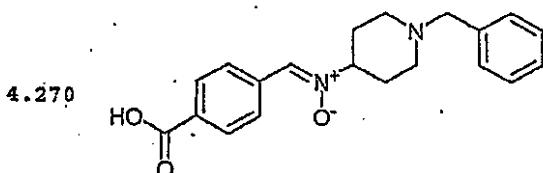
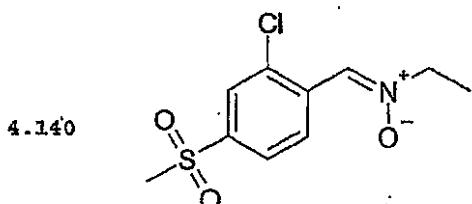
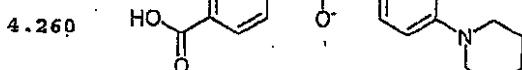
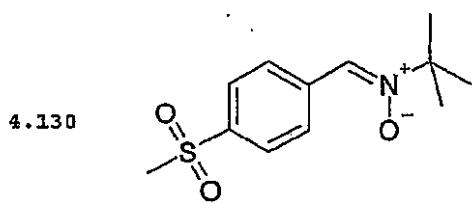


30

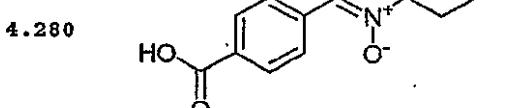
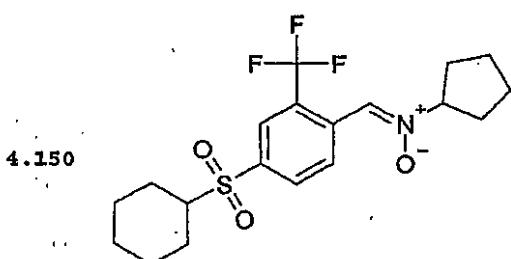


40

[0 1 5 2]



10



20

30

40

【0153】

ニトロン化合物の置換基

特定の動作理論にとらわれるわけではないが、本発明は、部分的に、A、Bおよび/またはYの部位における特定の置換基が、以下の実施例に示すように、有望な医薬特性を示すアリールニトロン化合物をもたらすという発見に基づく。一部の実施形態において、(2.1)~(2.6)または(3.1)~(3.6)または(4.1)~(4.6)によれば、AまたはBはC-R³であり、あるいはYはC-R⁹であり、ここでR³またはR⁹は-SO₂R⁵、-SO₂NR⁵R⁶、-CO₂R⁵、-CONR⁵R⁶またはテトラゾールである。特定の実施形態において、R³またはR⁹は-SO₂R⁵および-SO₂NR⁵R⁶から選択されることがある。さらなる実施形態において、R³またはR⁹は-SO₂R⁵である。さらなる実施形態において、R³またはR⁹は-SO₂NR⁷R⁸である。

30

40

【0154】

特定の実施形態において、上記パラグラフのさらなる置換基は、前記パラグラフにおけるR⁴のために記載した置換基から選択される。特定の実施形態において、さらなる置換基は水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アミノ、置換アミノ、スルホニル、置換スルホニル、スルファニル、置換スルファニル、アミノスルホニル、置換アミノスルホニル、カルボキシ、置換カルボキシ(すなわち、エステル)、カルバモイル、置換カルバモイル、ハロ、ヒドロキシルおよびテトラゾールからなるグループから選択される。さらに特定の実施形態において、さらなる置換基(R⁴を含む)は、水素、低級アルキル、アルキル、アルケニル、ハロゲン、アリール、アリールオキシ、-SO₂NR⁷R⁸、-SO₃R⁹、CO₂H、-CO₂R⁹、-CONR⁷R⁸およびテトラゾールからなるグループから選択される。

40

【0155】

式(2.1)~(2.6)または(3.1)~(3.6)または(4.1)~(4.6)において、R²は置換もしくは非置換の脂肪族、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族、

50

置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、および置換もしくは非置換のヘテロアラルキルから選択される。特定の実施形態において、R²はアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルである。さらに特定の実施形態において、R²はアルキルまたはアリールアルキルである。

【0156】

式(2.1)～(2.6)または(3.1)～(3.6)または(4.1)～(4.6)において、R¹は水素、置換もしくは非置換の(C₁-C₆)アルキル、置換もしくは非置換の(C₁-C₆)シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、および置換もしくは非置換のアラルキルから選択される。特定の実施形態において、R¹は水素または低級アルキルである。さらに特定の実施形態において、R¹は水素である。10

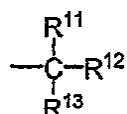
【0157】

式(2.1)～(2.6)または(3.1)～(3.6)または(4.1)～(4.6)において、各R⁵およびR⁶は独立して水素、置換もしくは非置換の脂肪族、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアラルキルから選択され、隣接のR⁵およびR⁶はいずれも、一緒になって、4～7原子の置換もしくは非置換のヘテロアリール環または飽和もしくは不飽和の置換もしくは非置換のシクロヘテロアルキル環を形成することができる。特定の実施形態において、各R⁵およびR⁶は独立して水素、置換もしくは非置換の脂肪族、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキルから選択され、そして一緒になった場合、4～7原子のシクロアルキル環を形成する。特定の実施形態において、各R⁵およびR⁶は独立して水素、アルキルから選択され、そして一緒になった場合、4～7原子シクロヘテロアルキル環を形成する。特定の実施形態において、R⁵およびR⁶はそれぞれ独立してHまたはアルキルであり、より具体的にはHまたは低級アルキルである。20

【0158】

本発明の好ましい実施形態において、R²は置換炭素である。例えば、特定の実施形態において、R²は：30

【化18】



【0159】

[式中、各R^{1.1}、R^{1.2}およびR^{1.3}は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アシリル、置換アシリル、アシリルアミノ、置換アシリルアミノ、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アルキルアリールアミノ、置換アルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換アリールアルキルオキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホニル、置換スルホニル、スルファンイル、置換スルファンイル、アミノスルホニル、置換アミノスルホニル、アリールスルホニル、置換アリールスルホニル、硫酸、硫酸エステル、ジヒドロキシホスホリル、置換ジヒドロキシホスホリル、アミノヒドロキシホスホリル、置換アミノヒドロキシホスホリル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、置換カルバモイル、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ジアルキルアミノ、置換ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、置換40

10

20

30

40

50

ヘテロアリール、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヒドロキシル、ニトロおよびチオから選択される]である。

【0160】

特定の実施形態において、 $R^{1\ 1}$ 、 $R^{1\ 2}$ および $R^{1\ 3}$ の少なくとも 2 つは水素以外である。さらなる実施形態において、 $R^{1\ 1}$ 、 $R^{1\ 2}$ および $R^{1\ 3}$ の 3 つは全て水素以外である。

【0161】

特定の実施形態において、各 $R^{1\ 1}$ 、 $R^{1\ 2}$ および $R^{1\ 3}$ は独立して低級アルキル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよびシクロヘテロアルキルから選択される。さらなる実施形態において、各 $R^{1\ 1}$ 、 $R^{1\ 2}$ および $R^{1\ 3}$ は独立してアルキルまたは置換アルキルである。よりさらなる実施形態において、各 $R^{1\ 1}$ 、 $R^{1\ 2}$ および $R^{1\ 3}$ は独立して非置換アルキルである。よりさらなる実施形態において、各 $R^{1\ 1}$ 、 $R^{1\ 2}$ および $R^{1\ 3}$ は独立して非置換低級アルキルである。

【0162】

例えば、特定の実施形態において、 $R^{1\ 1}$ 、 $R^{1\ 2}$ および $R^{1\ 3}$ の 1 つはメチルである。さらなる実施形態において、 $R^{1\ 1}$ 、 $R^{1\ 2}$ および $R^{1\ 3}$ の 2 つはメチルである。よりさらなる実施形態において、 $R^{1\ 1}$ 、 $R^{1\ 2}$ および $R^{1\ 3}$ のそれぞれはメチルである。

【0163】

特定の実施形態において、 R^2 はメチル、エチル、プロピルまたはブチルである。例えば、特定の実施形態において、 R^2 はイソプロピルまたは *t e r t -* ブチルである。

【0164】

本発明はまた、前述の実施形態、好ましい実施形態および特定の実施形態のいずれかの組み合わせ記載の化合物を提供する。

【0165】

本発明のアリールニトロン化合物の他の誘導体は、その酸および酸誘導体の両方において活性を有する。酸に敏感な化合物は、哺乳動物において、しばしば、溶解性、組織適合性または遅延放出の利点を提供する(H. Bundgard, 1985, Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam, pp. 7~9, 21~24 を参照のこと)。プロドラッグは、例えば、元の酸と適切なアルコールとの反応により製造されるエステル、元の酸化合物と置換もしくは非置換のアミンとの反応により製造されるアミド、酸無水物および混合無水物などの、当業者に公知の酸誘導体を含む。本発明の化合物上の酸性基ペンドントから誘導される簡単な脂肪族または芳香族エステル、アミドおよび無水物は好ましいプロドラッグである。(アシリオキシ)アルキルエステルまたは((アルコキシカルボニル)オキシ)アルキルエステルなどの二重エステル型プロドラッグを製造することが所望される場合もある。本発明の化合物の $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、アリール、 $C_7 - C_{12}$ 置換アリールおよび $C_7 - C_{12}$ アリールアルキルエステルが好ましい。

【0166】

医薬組成物

医薬として使用される場合、本発明のアリールニトロンは一般的に医薬組成物の形で投与される。かかる組成物は医薬品業界に公知の方法で製造でき、少なくとも 1 つの活性化合物を含む。好ましい実施形態において、活性化合物は精製物である。

【0167】

一般に、本発明の化合物は薬学的に有効な量で投与される。実際に投与される化合物の量は、一般的に、治療される疾患、選択された投与経路、投与される実際の化合物、年齢、体重、各患者の反応、患者の症状の重篤度などを含む関連環境を考慮して医師が決定する。

【0168】

本発明の医薬組成物は、経口、直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、および経鼻を含む種々の経路により投与できる。目的とする送達経路に応じて、本発明の化合物は、好まし

10

20

30

40

50

くは、注射用もしくは経口用組成物または経皮投与用軟膏、ローションもしくはパッチとして製剤化される。

【0169】

経口投与用組成物は、バルク液体溶液もしくはサスペンション、またはバルク粉末という形をとることができる。しかしながら、より一般的には、正確な投与を容易にするための単位製剤で組成物が提供される。“単位製剤”という用語は、適切な医薬賦形剤を加えた、所望の治療効果を生むために算出された活性物質の所定量を各単位が含有する、ヒト対象および他の哺乳動物のための単位投与量として適切な物理的に分離した単位を指す。典型的な単位製剤は、充填し、計量された液体組成物アンプルもしくはシリンジまたは固体組成物におけるピル、錠剤、カプセルなどを含む。かかる組成物において、活性成分は通常は少量成分（約0.1～約50重量%あるいは好ましくは約1～約40重量%）であり、残りの部分は所望の投与製剤を製造するために有用な種々のビヒクルまたは担体および加工助剤である。

【0170】

経口投与に適した液体製剤は、緩衝液、懸濁化剤、ディスペンシング剤、着色剤、風味剤などを含有する適切な水性または非水性ビヒクルを含むことができる。固体製剤は、例えば、以下の成分または同様な性質の化合物のいずれか：微結晶セルロース、トラガントガムまたはゼラチンなどの結合剤；デンプンまたはラクトースなどの賦形剤；アルギン酸、Primogel、またはコーンスターーチなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤；コロイド状二酸化珪素などの流動促進剤；ショ糖またはサッカリンなどの甘味剤；またはペパーミント、サリチル酸メチル、もしくはオレンジ風味剤などの風味剤を含むことができる。

【0171】

注射用組成物は、一般的に、注射用滅菌生理食塩水もしくはリン酸緩衝生理食塩水または当該技術分野で公知の他の注射用担体を用いて調製する。前述同様に、かかる組成物中の活性化合物は一般的に少量成分（多くの場合約0.05～1.0重量%）であり、残りの部分は注射用担体などである。

【0172】

一般的に、経皮用組成物は、一般に約0.01～約2.0重量%、好ましくは約0.1～約2.0重量%、好ましくは約0.1～約1.0重量%、そしてさらに好ましくは約0.5～約1.5重量%の範囲の量で活性成分（単数または複数）を含有する局所軟膏またはクリームとして製剤化される。軟膏として製剤化される場合、一般的に活性成分はパラフィン系または水混和性軟膏基剤のいずれかと混合される。あるいはまた、活性成分は、例えば水中油型クリーム基剤を用いるクリームで製剤化できる。経皮製剤は当該技術分野で公知であり、一般に、活性成分または製剤の皮膚浸透性および安定性を高めるためのさらなる成分を含む。全てのかかる公知の経皮製剤および成分は本発明の範囲内である。

【0173】

本発明の化合物はまた、経皮デバイスにより投与することもできる。従って、経皮投与はリザーバー型、多孔質膜型または固体マトリックス型のいずれかのパッチを用いて実施できる。

【0174】

経口投与用、注射用または局所投与用組成物のための上記の成分は単に典型例として示したものである。他の物質および加工技術などは、Part 8 of Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvaniaに記載されている（これを本願に引用して援用する）。

【0175】

本発明の化合物はまた、持続放出製剤または持続放出ドラッグデリバリーシステムを用いて投与することもできる。代表的な持続放出用材料についての説明は、Remington's Pharmaceutical Sciencesにおいて見いだすことができる。

【0176】

10

20

30

40

50

他の実施形態において、医薬組成物は投薬単位もしくは使用単位製剤またはパッケージであることができる。当業者に公知のように、投薬単位製剤またはパッケージは、医療従事者により直接配布されるためにラベルが貼られた便利で規定サイズの患者に重宝な単位である。使用単位製剤は、所定の適応のための典型的な治療間隔および期間に必要な量で医薬組成物を含む。

【0177】

単位製剤は、組成物の単回投与に必要な量の医薬組成物を含む。本発明は、対象に約0.1～125mg/kgのアリールニトロンの投与量を送達するための量の医薬組成物の単位製剤を提供する。対象は、例えば、約80kgの平均体重を有するヒト対象であることができる。特定の実施形態において、本発明は約10、25、50、100、500、1000、2000または2500mgのアリールニトロンを含む単位製剤を提供する。
特定の実施形態において、単位製剤は、本質的にこれらの量のアリールニトロンからなる。すなわち、単位製剤はさらに、薬学的に許容される担体、賦形剤もしくは希釈剤、バイアル、シリンジ、またはパッチあるいはアリールニトロン投与のために当業者に公知の他の成分などのアリールニトロンの投与のための他の成分を含むことができる。

【0178】

典型的な単位製剤は、充填し、計量された注射用組成物のアンプルもしくはシリンジまたは固体経口用組成物における投薬単位包装の錠剤またはカプセルを含む。単位製剤は、例えば、単回使用バイアル、プレフィルドシリンジ、単回経皮パッチなどであることができる。

【0179】

当業者に公知ののように、投薬単位製剤またはパッケージは、医療従事者により直接配布されるためにラベルが貼られた便利で規定サイズの患者に重宝な単位である。使用単位製剤は、所定の適応のための典型的な治療間隔および期間に必要な量の医薬組成物を含有する。本発明の方法は、例えば、平均サイズの成人男性または女性を経口で約10、25、50、100、500、1000、2000または2500mgあるいは週3回1ヶ月間皮下で10、25、50、500、1000、2000または2500mgの、治療するために十分な量のアリールニトロンを含んでなる医薬組成物の使用単位パッケージを提供する。従って、前述の使用単位パッケージは、それぞれが10、25、50、500、1000、2000または2500mgのアリールニトロン医薬組成物を含有する12(週3回4週間)の充填シリンジを有する。

【0180】

医薬組成物は、入っている組成物および、投与量、投与間隔、期間、適応、禁忌、警告、予防措置、取り扱いおよび保存説明書の使用説明書などを含む前述の疾患および/または障害において医療従事者および対象に有用な他の情報を特定するために、ラベルをはりあるいは付随するラベルを有することができる。

【0181】

以下の製剤例は、本発明の代表的な医薬組成物を示す。しかしながら、本発明は以下の医薬組成物に限定されるものではない。

【0182】

製剤1 錠剤

式I、IIまたはIIIの化合物を、およそ1:2の重量比で乾燥ゼラチンバインダーと混合してドライパウダーを作る。少量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。混合物を打錠機で240～270mgの錠剤(活性アミド化合物80～90mg/錠剤)に成形する。

【0183】

製剤2 カプセル

式I、IIまたはIIIの化合物を、およそ1:1の重量比でデンプン希釈剤と混合してドライパウダーを作る。混合物を250mgカプセル(活性アミド化合物125mg/カプセル)に充填する。

10

20

30

40

50

【0184】

製剤3 液剤

式I、IIまたはIIIの化合物(125mg)、ショ糖(1.75g)およびキサンタンガム(4mg)を混合し、10番ふるい(米国規格)でふるい、ついで前もって調整しておいた微結晶セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウム(11:89, 50mg)の水溶液と混合する。安息香酸ナトリウム(10mg)、風味剤、および色素を水で希釈し、攪拌しながら加える。ついで必要な水を加えて総量5mLにする。

【0185】

製剤4 錠剤

式I、IIまたはIIIの化合物を、およそ1:2の重量比で乾燥ゼラチンバインダーと混合してドライパウダーを作る。少量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。混合物を打錠機で450~900mgの錠剤(活性アミド化合物150~300mg/錠剤)に成形する。

【0186】

製剤5 注射剤

式I、IIまたはIIIの化合物を、滅菌生理食塩緩衝液注射用水性媒体におよそ5mg/mlの濃度で溶解または懸濁化する。

【0187】

製剤6 局所剤

ステアリルアルコール(250g)および白色ワセリン(250g)を約75で融解し、ついで水(約370g)に溶解した式I、IIまたはIIIの化合物(50g)メチルパラベン(0.25g)、プロピルパラベン(0.15g)、ラウリル硫酸ナトリウム(10g)、およびプロピレングリコール(120g)の混合物を得られた混合物に加え、凝固するまで攪拌する。

【0188】

治療および予防方法

本アリールニトロンは哺乳動物における疾患のための治療剤として使用される。従って、本発明の化合物および医薬組成物はヒトを含む哺乳動物における酸化、虚血性、虚血/再灌流関連およびケモカイン媒介疾患を予防および/または治療するための治療剤として用途を有する。虚血および虚血/再灌流関連疾患は下記のように神経疾患および心血管疾患を含む。

【0189】

治療または予防方法の側面において、本発明は、脳卒中、多発梗塞性認知症、外傷性脳損傷、脊髄損傷、糖尿病性神経障害または外科手術の神経後遺症などの神経疾患に罹患しやすいまたは苦しんでいる哺乳動物の治療または予防方法であって、本明細書に記載の医薬組成物の1以上の有効量を投与することを含んでなる前記方法を提供する。外科手術の神経後遺症は、人工心肺装置を用いる手術に続く神経後遺症などの当業者に公知の外科手術の後遺症を含む。特定の実施形態において、本発明は本発明の化合物のいずれかを用いる脳卒中の治療または予防方法を提供する。

【0190】

さらに他の治療または予防方法の側面において、本発明は心血管疾患などの心筋梗塞、狭心症または虚血後の非神経臓器・組織損傷に罹患しやすいまたは苦しんでいる哺乳動物の治療または予防方法であって、本明細書に記載の医薬組成物の1以上の有効量を投与することを含んでなる前記方法を提供する。虚血後の非神経臓器・組織損傷は、腎虚血、筋虚血などの虚血に続く血流または再灌流減少に続く当業者に公知の疾患を含む。

【0191】

さらなる治療または予防方法の側面において、本発明は、神経変性疾患、末梢神経障害、感染、感染の後遺症、または自己免疫疾患などの、ケモカイン機能に関連する疾患に罹患しやすいまたは苦しんでいる哺乳動物の治療または予防方法であって、本明細書に記載の医薬組成物の1以上の有効量を投与することを含んでなる前記方法を提供する。

10

20

30

40

50

【0192】

ケモカイン活性または機能を阻害する化合物は、限定するものではないが、喘息、アレルギー性鼻炎、過敏症肺疾患、過敏症肺炎、好酸球性肺炎、遅延型過敏症、間質性肺疾患（ILD）などの炎症性またはアレルギー疾患（例えば、特発性肺線維症もしくはリウマチ様関節炎を伴うILD、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、全身性硬化症、シェーグレン症候群、多発性筋炎または皮膚筋炎）；全身性過敏症または過敏症反応、薬剤アレルギー、虫さされアレルギー；リウマチ様関節炎、乾癬性関節炎、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、若年型糖尿病などの自己免疫疾患；糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、円形脱毛症、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群、自己免疫性アジソン病、自己免疫性溶血性貧血症、自己免疫性肝炎、ベーチェット病、類天疱瘡、心筋症、セリアックスブルー皮膚炎、慢性疲労免疫不全症候群（CFIDS）、慢性炎症性脱髓性多発ニューロパシー、瘢痕性類天疱瘡、クレスト症候群、寒冷凝集素病、クローン病、円板状エリテマトーデス、本態性混合クリオグロブリン血症、線維筋痛症・線維筋炎、グレーブズ病、ギラン・バレー、橋本甲状腺炎、特発性肺線維症、特発性血小板減少紫斑病、IgA腎症、インスリン依存性糖尿病、若年性関節炎、扁平苔癬、狼瘡、メニエール病、混合性結合組織病、多発性硬化症、重症筋無力症、尋常性天疱瘡、悪性貧血、結節性多発動脈炎、多発性軟骨炎、多腺性症候群、リウマチ性多発筋痛、多発性筋炎および皮膚筋炎、原発性無ガンマグロブリン血症、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、レイノー現象、ライター症候群、リウマチ熱、リウマチ様関節炎、サルコイドーシス、強皮症、シェーグレン症候群、スティフマン症候群、高安動脈炎、側頭動脈炎／巨細胞性動脈炎、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、血管炎、尋常性白斑、ウェゲナー肉芽腫症、チャーグ・ストラウス症候群、アトピー性アレルギー、自己免疫性萎縮性胃炎、無酸自己免疫、クッシング症候群、皮膚筋炎、エリテマトーデス、グッドパスチャー症候群、特発性副腎萎縮、ランバート・イートン症候群、ルポイド肝炎、リンパ球減少、水晶体起因性ブドウ膜炎、原発性硬化性胆管炎、シュミット症候群症候群、交感性眼炎、全身性エリテマトーデス、甲状腺中毒症、B型インスリン抵抗性、自己免疫性ブドウ膜炎、自己免疫性卵巣炎および精巣炎、疱疹状皮膚炎、同種移植片拒絶もしくは移植片対宿主疾患を含む移植片拒絶；クローン病および潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患；脊椎関節症；強皮症；皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、じんま疹などの乾癬（T細胞媒介性乾癬を含む）および炎症性皮膚疾患；血管炎（例えば、壊死性、皮膚、および過敏症血管炎）；好酸球性筋炎および好酸球性筋膜炎；ならびに癌を含む、炎症に伴う疾患の治療に使用できる。

【0193】

さらに、ケモカイン受容体機能を活性化または促進する化合物は、受容体機能の先天性欠損もしくは他の原因、およびネマトーダ（回虫）；鞭虫症、蟻虫症、回虫症、鉤虫症、糞線虫症、旋毛虫症、フィラリア症；黒班症；内臓虫、内臓幼虫移行症（例えばトキソカラ属）、好酸球性胃腸炎（例えば、アニサキス種、フォカネマ（Phocanema）種）、皮膚幼虫移行症（ブラジル鉤虫、イヌ鉤虫）；マラリアを引き起こす三日熱マラリア原虫などの蠕虫感染症を限定せずに含む寄生虫症、ヒトサイトメガロウイルス、ヘルペス・サイミリウイルス、およびヒトヘルペスウイルス8としても知られるカポジ肉腫ヘルペスウイルスならびにボックスウイルス伝染性軟属腫などの感染症による免疫抑制の原因となる、化学療法、放射線治療、創傷治癒およびやけど治療促進、自己免疫疾患の治療もしくは他の薬物療法（例えば、コルチコステロイド療法）または自己免疫疾患および移植片／移植拒絶反応の治療に使用される通常の薬剤の組み合わせを受けている患者などの免疫抑制に関連する疾患の治療に使用することができる。

【0194】

特定の実施形態において、本発明は医薬の製造における使用のためのいずれかの本発明の化合物を提供する。さらなる実施形態において、本発明は本明細書に記載のいずれかの疾患の治療または予防のための医薬の製造における使用のためのいずれかの本発明の化合物を提供する。例えば、本発明はヒトを含む哺乳動物における酸化、虚血性、および虚血／再灌流関連ならびにケモカイン媒介疾患の治療および／または予防のための製造におけ

10

20

30

40

50

る使用のためのいずれかの本発明の化合物を提供する。かかる疾患は、本明細書に詳細に記載されている。

【0195】

本発明の化合物は、その他の活性成分または医薬組成物との組み合わせがケモカイン受容体活性をモジュレートするために有用であり、それにより炎症性および免疫調節性疾患が予防および治療される組み合わせ治療に使用できる。

【0196】

注射用量レベルは、約0.1mg/kg/時間～少なくとも15mg/kg/時間の範囲であり、全部で約1～約120時間であり、特に24～96時間である。約0.1mg/kg～約10mg/kg以上の前負荷ボーラスもまた、適切な定常状態レベルに達するために投与することができる。最大総量は40～80kgのヒト患者に対して約25g/日を超えないことが望まれる。本発明は、80kgのヒト患者に対して約0.1mg～約25g/日の投与量を提供する。特定の実施形態において、本発明は約0.1mg～約20g/day、約0.1mg～約10g/day、約0.1mg～約5g/day、約0.1mg～約1g/day、および約0.1mg～約0.5g/dayの投与量を提供する。虚血性疾患のための好ましい投与量は約0.1mg～約10g/day、約50mg～約10g/day、約100mg～約10g/day、および約100mg～約1g/dayを含む。ケモカイン媒介疾患のための好ましい投与量は約0.1mg～約10g/day、約10mg～約1000mg/day、および約100mg～約1000mg/dayを含む。

【0197】

神経変性および自己免疫疾患などの長期疾患の予防および/または治療のためには、治療のためのレジメンは通常多年月にわたるため、患者の利便性と認容性のために経口投与が好ましい。経口投与に関しては、1日あたり1～5回、特に2～4回、そして一般的に3回の経口投与が代表的なレジメンである。これらの投与パターンを用いる場合、それぞれの投与により約0.01～約65mg/kg、好ましい投与量では約0.1～約20mg/kg、約0.1～約10mg/kg、そして特別には約1～約5mg/kgのアリールニトロンが提供される。

【0198】

経皮投与は、一般に、注射投与を用いて得られる血中濃度よりも同じかまたは低い血中濃度を得るために選択される。

【0199】

神経変性、自己免疫または炎症性疾患の発症の予防に用いる場合、本発明のアリールニトロンは、一般的に医師の忠告と監督の下に前述の投与量レベルで疾患を発症するリスクのある患者に投与される。特定の疾患を発症するリスク患者は、一般に疾患の家族歴を有するか、あるいは特に特定の疾患を発症しやすいと遺伝子検査またはスクリーニングにより特定されているものを含む。

【0200】

本発明の化合物は単一の活性成分として投与できるが、他の活性アリールニトロンを含む他の薬剤と組み合わせて投与することもできる。

【0201】

アリールニトロンの製造方法

本発明のアリールニトロンは、以下の一般的方法および手順を用いて容易に入手できる出発物質から製造できる。典型的なあるいは好ましいプロセス条件(すなわち、反応剤の反応温度、時間、モル比、溶媒、圧力など)が示される場合、特記しない限り他のプロセス条件もまた使用できることが認識されなければならない。最適な反応条件は使用される特定の反応剤または溶媒によって異なりうるが、かかる条件は通常の最適化手順により当業者が決定できる。

【0202】

さらに、当業者に明らかなように、特定の官能基が望ましくない反応をするのを防ぐために通常の保護基が必要な場合がある。特定の官能基のための適切な保護基ならびに保護

10

20

30

40

50

および脱保護のための適切な条件は、当業者に公知である。例えば、多くの保護基とその導入および除去については、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991 およびその引用文献に説明されている。

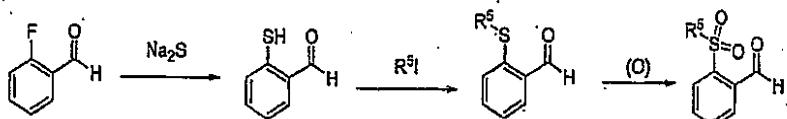
【0203】

本発明のアリールニトロンは、例えば適切に置換されたカルボキシアルデヒド誘導体と適切に置換されたヒドロキシリルアミンとを反応させ、公知の標準手順で生成物を精製することにより製造できる。かかる手順は、限定するものではないが、再結晶、カラムクロマトグラフィーおよびHPLCを含む。

【0204】

有用な出発物質は、販売元から入手するか、あるいは文献記載の標準的な合成プロトコルにより製造するかのいずれかにより入手できる。例えば、2-ホルミルフェニルスルホンは、適切に置換された2-ハロ芳香族アルデヒドから出発し、ナトリウムスルフィドでハロゲンを置換し、ついで得られたチオールのアルキル化により中間体チオエーテルを得ることにより製造できる。チオエーテルの制御された酸化により所望のスルホンを得ることができる。

【化19】



10

20

【0205】

あるいはまた、2-ハロ置換芳香族アルデヒドから出発し、適切に置換されたナトリウムチオラートにより求核置換反応し、ついで酸化することによりスルホンを得ることができる。

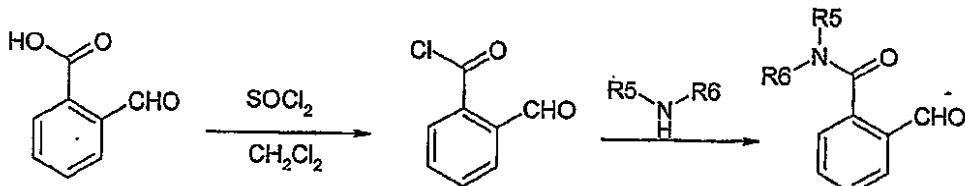
【化20】



30

2-ホルミルカルボキサミドは、適切に置換された2-ホルミルカルボン酸から出発し、塩化チオニルまたはPOCl₃のいずれかで酸基を活性化し、ついで適切に置換されたアミンと反応させることにより製造できる。

【化21】

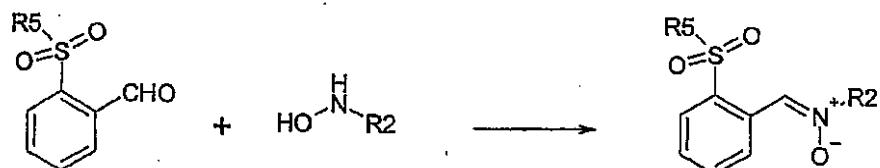


40

【0206】

メタノール、ジクロロメタン、ベンゼン、トルエンまたはテトラヒドロフランなどの有機溶媒中における芳香族アルデヒド誘導体と置換ヒドロキシリルアミンとの反応は、本発明のアリールニトロンなどの芳香族ニトロン誘導体の製造に使用できる。この反応は、加熱（還流）で進行させることができ、触媒としての有機または無機酸の有無にかかわらず進行させることができる。この縮合反応はまた、マイクロ波照射による合成を用いても達成できるが、一般的に密閉管中、160°で5分間加熱するなどの条件を用いる。

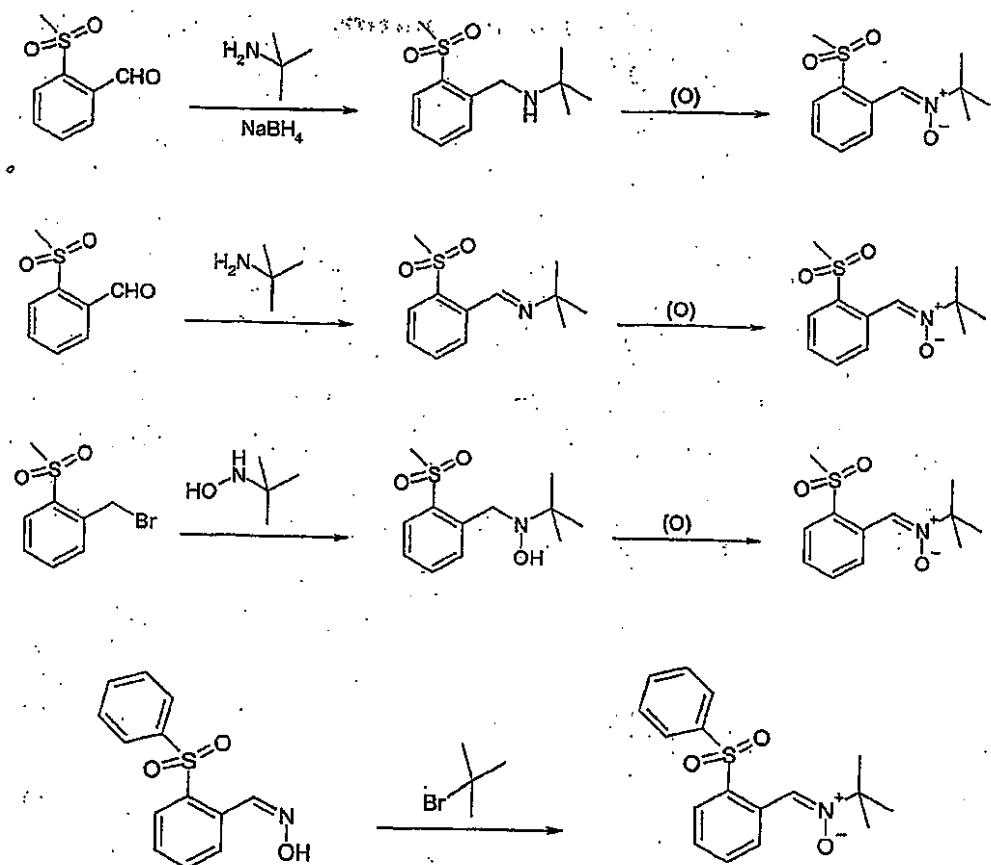
【化22】



【0207】

式(2.1)のアリールニトロンはまた、下記のスキームに示す、当業者に公知の、アミン、イミン、ヒドロキシルアミンの酸化およびオキシムのN-アルキル化などの、文献による十分な裏づけのある代替方法によっても製造できる。
10

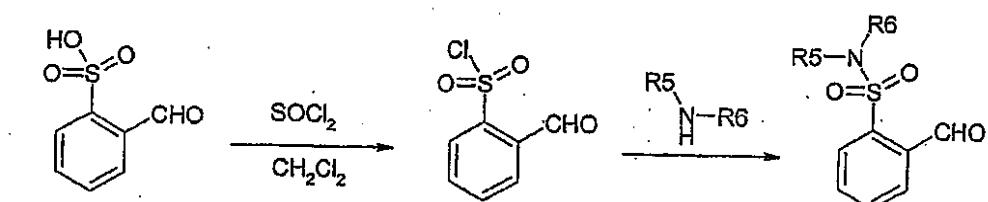
【化23】



【0208】

さらに、2-ホルミルスルホンアミドは、適切に置換された2-ホルミルスルホン酸から発し、塩化チオニルまたはPOCl₃のいずれかでスルホン酸基を活性化し、ついで適切に置換されたアミンと反応させることにより製造できる。

【化24】

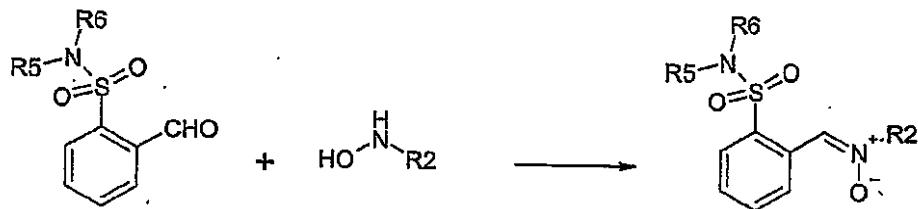


【0209】

メタノール、ジクロロメタン、ベンゼン、トルエンまたはテトラヒドロフランなどの有機溶媒中における芳香族アルデヒド誘導体と置換ヒドロキシルアミンとの反応は、本発明
50

のアリールニトロンなどの芳香族ニトロン誘導体の製造に使用できる。この反応は加熱(還流)により進行させることができ、触媒としての有機または無機酸の有無にかかわらず進行させることができる。この縮合反応はまた、マイクロ波照射による合成を用いても実施できるが、一般的に密閉管中、160°で5分間加熱するなどの条件を用いる。

【化25】

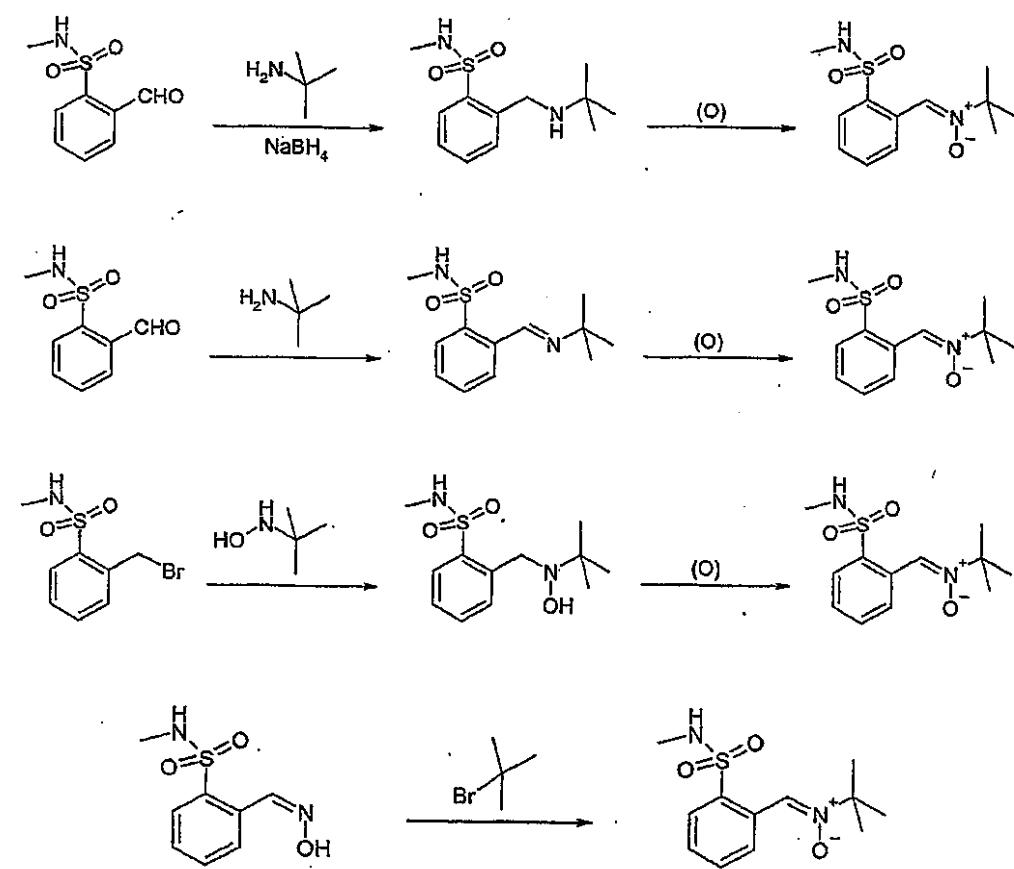


10

【0210】

式(3.1)のアリールニトロンはまた、下記の典型的なスキームに示す、当業者に公知の、アミン、イミン、ヒドロキシルアミンの酸化およびオキシムのN-アルキル化などの文献による十分な裏づけのある代替方法によっても製造できる。

【化26】



20

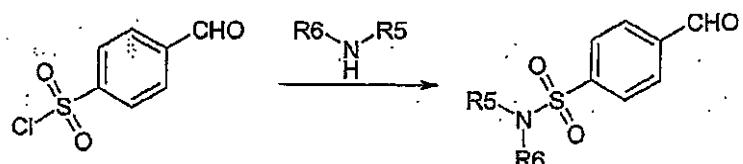
30

40

【0211】

さらに、4-ホルミルスルホンアミドは、適切に置換された塩化4-ホルミルスルホニルから出発し、適切に置換されたアミンと反応させることより製造できる。

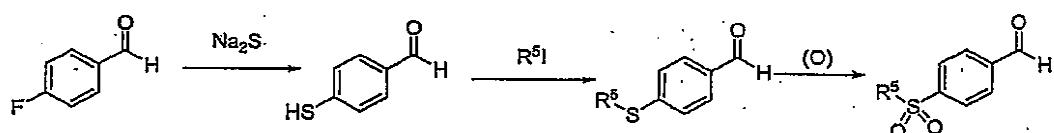
【化27】



【0212】

4-ホルミルフェニルスルホンは、適切に置換された4-ハロ芳香族アルデヒドから出発し、ナトリウムスルフィドによりハロゲンと置換し、ついで得られたチオールをアルキル化して中間体チオエーテルを得ることにより製造できる。チオエーテルの制御された酸化により所望のスルホンを得る。
10

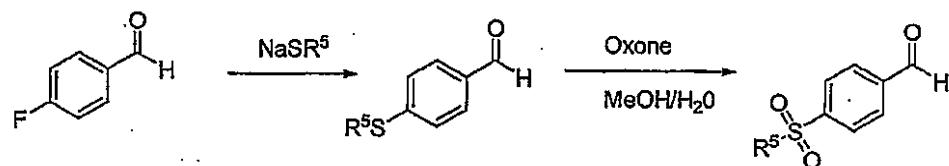
【化28】



【0213】

あるいはまた、スルホンは、4-ハロ置換芳香族アルデヒドから出発し、適切に置換されたナトリウムチオラートにより求核置換反応を行い、ついで酸化することにより製造できる。
20

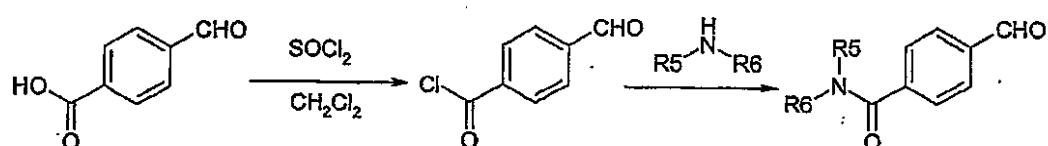
【化29】



【0214】

4-ホルミルカルボキサミドは、適切に置換された4-ホルミルカルボン酸から出発し、塩化チオニルまたはPOCl₃のいずれかで酸基を活性化し、ついで適切に置換されたアミンと反応させることにより製造できる。
30

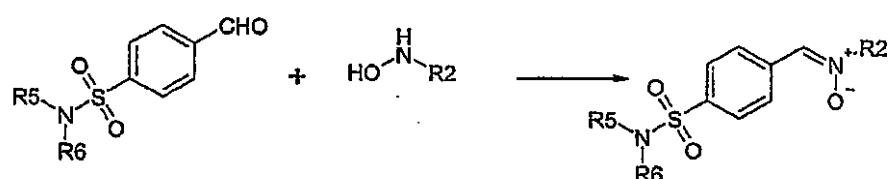
【化30】



【0215】

メタノール、ジクロロメタン、ベンゼン、トルエンまたはテトラヒドロフランなどの有機溶媒中における芳香族アルデヒド誘導体と置換ヒドロキシリルアミンとの反応は、本発明のアリールニトロンなどの芳香族ニトロン誘導体の製造に使用できる。この反応は加熱(還流)により進行させることができ、触媒としての有機または無機酸の有無にかかわらず進行させることができる。この縮合反応は、マイクロ波照射による合成を用いても実施できるが、一般的に、密閉管中、160°で5分間加熱するなどの条件を用いる。
40

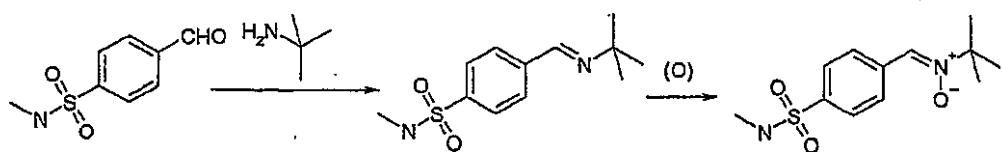
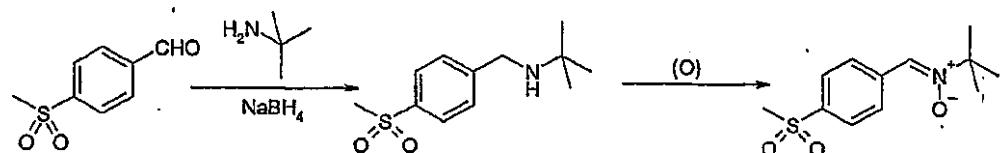
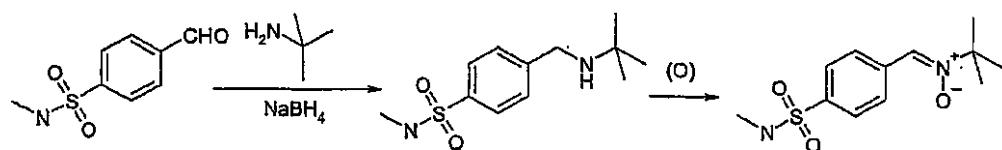
【化31】



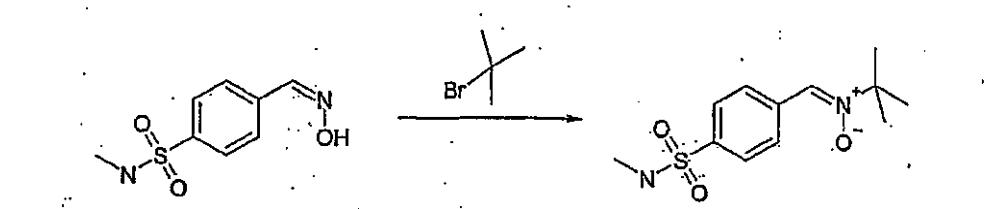
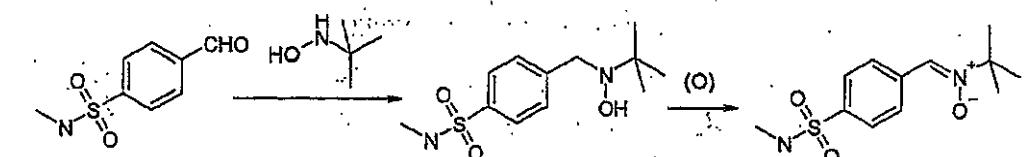
【0216】

式(4.1)のアリールニトロンはまた、下記のスキームに示す、当業者に公知の、アミン、イミン、ヒドロキシルアミンの酸化およびオキシムのN-アルキル化などの文献による十分な裏づけのある代替方法によっても製造できる。
10

【化32】



【0217】



【実施例】

【0218】

本発明の説明をするために以下に合成的および生物学的実施例を示すが、決して、本発明の範囲を限定するものと解釈してはならない。

【0219】

(実施例)

下記の実施例において、特記しない限り、温度は全て摂氏温度で示してある。実施例 1 50

～81で、実施された、あるいは実施可能な本発明の種々のアリール、ヘテロ芳香族および二環式アリールニトロンの合成を説明する。本明細書に記載の全てのニトロン化合物の図形描写は、ニトロン基のC=N二重結合の実際の(E)-または(Z)立体化学構造を示すことを意図したものではない。本発明は、下記の化合物のそれぞれの立体異性体を提供する。

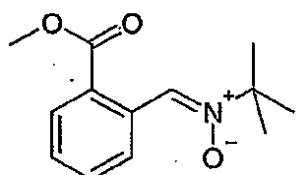
【0220】

NMRスペクトルは、重クロロホルムまたは重DMSOのいずれかを溶媒とし、TMSを内部標準として用いて、400MHzでJEOL ECX-400スペクトロメータにより測定した。化学シフト値は百万文率(ppm)で示し、結合定数(J)はヘルツ(Hz)で示した。FIDをPCに移し、Acorn NMR, Inc.製のNUTS NORプロセシングソフトウェアを用いて処理した。10

【0221】

実施例1：N-(tert-ブチル)-C-[2-(メトキシカルボニル)フェニル]ニトロン(1)

【化33】



20

【0222】

市販の2-ホルミル安息香酸メチルエステル(100mg, 0.61mmol)、N-(tert-ブチル)ヒドロキシリアルアミン塩酸塩(109mg, 0.732mmol)およびメタノール(5mL)の混合物を周囲温度で24時間攪拌した。ついで混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を酢酸エチル(15mL)に溶解し、水(2×20mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィーにより化合物1(10mg, 20%)を得た。MS: m/z 236 (MH⁺)。

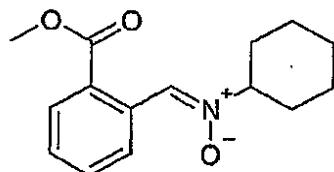
【0223】

実施例1に記載の手順またはそれに少し修飾を加えた手順、および当業者に公知の手順に従い、適切な芳香族アルデヒドと適切なヒドロキシリアルアミンまたはその塩とを縮合させて、実施例2～15の化合物を製造した。30

【0224】

実施例2：N-シクロヘキシリル-C-[2-(メトキシカルボニル)フェニル]ニトロン(2)

【化34】



40

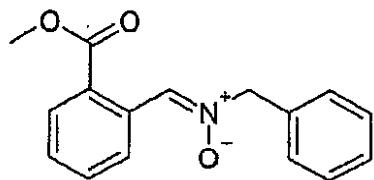
【0225】

実施例1の手順に従い、N-シクロヘキシリルヒドロキシリアルアミン塩酸塩および2-ホルミル安息香酸メチルから出発して、化合物2を製造した。MS: m/z 262 (MH⁺)。

【0226】

実施例3：N-ベンジル-C-[2-(メトキシカルボニル)フェニル]ニトロン(3)

【化35】



【0227】

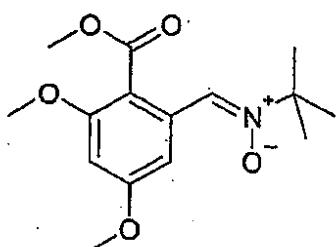
実施例1の手順に従い、N-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩および2-ホルミル安息香酸メチルから出発して、化合物3を製造した。MS: m/z 270 (MH⁺)。

10

【0228】

実施例4：N-(tert-ブチル)-C-[2-(メトキシカルボニル)-3,5-ジメトキシフェニル]-ニトロン(4)

【化36】



20

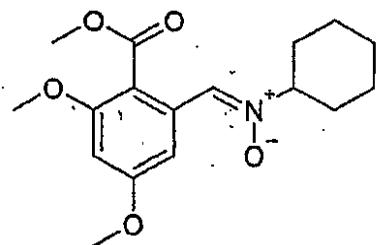
【0229】

実施例1の手順に従い、N-(tert-ブチル)ヒドロキシルアミン塩酸塩および2-ホルミル-4,6-ジメトキシ安息香酸メチルから出発して、化合物4を製造した。MS: m/z 296 (MH⁺)。

【0230】

実施例5：N-シクロヘキシリ-C-[2-(メトキシカルボニル)-3,5-ジメトキシフェニル]-ニトロン(5)

【化37】



30

【0231】

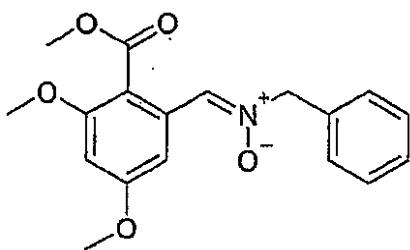
実施例1の手順に従い、N-シクロヘキシリヒドロキシルアミン塩酸塩および2-ホルミル-4,6-ジメトキシ安息香酸メチルから出発して、化合物5を製造した。MS: m/z 322 (MH⁺)。

40

【0232】

実施例6：N-ベンジル-C-[2-(メトキシカルボニル)-3,5-ジメトキシフェニル]-ニトロン(6)

【化38】



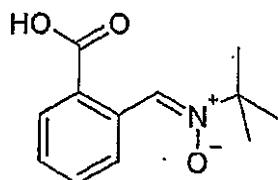
【0233】

実施例1の手順に従い、N-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩および2-ホルミル-4,6-ジメトキシ安息香酸メチルから出発して、化合物6を製造した。MS: m/z 330 (M⁺)。

【0234】

実施例7：N-(tert-ブチル)-C-(2-カルボキシフェニル)ニトロン(7)

【化39】



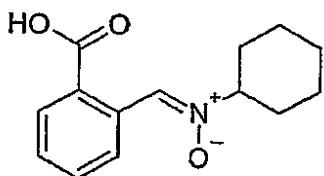
【0235】

実施例1の手順に従い、N-(tert-ブチル)ヒドロキシルアミン塩酸塩および2-ホルミル安息香酸から出発して、化合物7を製造した。MS: m/z 222 (MH⁺)。

【0236】

実施例8：N-シクロヘキシル-C-(2-カルボキシフェニル)ニトロン(8)

【化40】



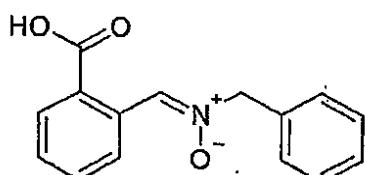
【0237】

実施例1の手順に従い、N-シクロヘキシルヒドロキシルアミン塩酸塩および2-ホルミル安息香酸から出発して、化合物8を製造した。MS: m/z 248 (MH⁺)。

【0238】

実施例9：N-ベンジル-C-(2-カルボキシフェニル)ニトロン(9)

【化41】



【0239】

実施例1の手順に従い、N-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩および2-ホルミル安息香酸から出発して、化合物9を製造した。MS: m/z 256 (MH⁺)。

【0240】

10

20

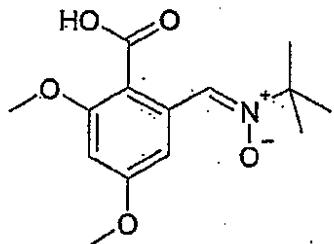
30

40

50

実施例 10 : N - (t e r t - ブチル) - C - (2 - カルボキシ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) ニトロン (10)

【化 4 2】



10

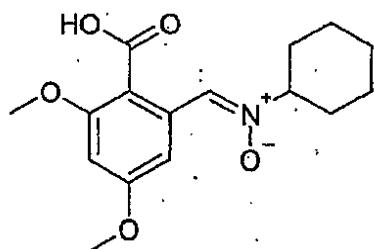
【0241】

実施例 1 の手順に従い、N - (t e r t - ブチル) ヒドロキシリルアミン塩酸塩および 2 - ホルミル - 4 , 6 - ジメトキシ安息香酸から出発して、化合物 10 を製造した。MS: m/z 282 (MH⁺)。

【0242】

実施例 11 : N - シクロヘキシリル - C - (2 - カルボキシ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) ニトロン (11)

【化 4 3】



20

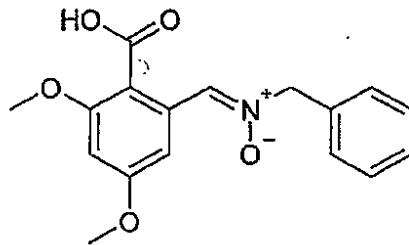
【0243】

実施例 1 の手順に従い、N - シクロヘキシリルヒドロキシリルアミン塩酸塩および 2 - ホルミル - 4 , 6 - ジメトキシ安息香酸から出発して化合物 11 を製造した。MS: m/z 308 (M + H⁺)。

【0244】

実施例 12 : N - ベンジル - C - (2 - カルボキシ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) ニトロン (12)

【化 4 4】



40

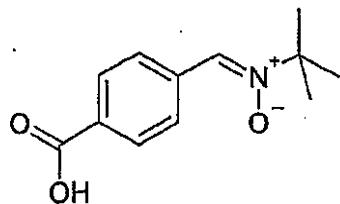
【0245】

実施例 1 の手順に従い、N - ベンジルヒドロキシリルアミン塩酸塩および 2 - ホルミル - 4 , 6 - ジメトキシ安息香酸から出発して、化合物 12 を製造した。MS: m/z 316 (MH⁺)。

【0246】

実施例 13 : N - t e r t - ブチル - C - (4 - カルボキシ - フェニル) ニトロン (13)

【化45】



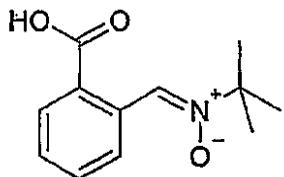
【0247】

実施例1の手順に従い、N-tert-butyl-N-(2-(4-carboxyphenyl)ethyl)-N-oxide および 4-hexylbenzoic acid から出発して、化合物13を製造した。MS: m/z 222 (MH⁺)。 10

【0248】

実施例14: N-tert-butyl-N-(2-(2-carboxyphenyl)ethyl)-N-oxide (14)

【化46】



20

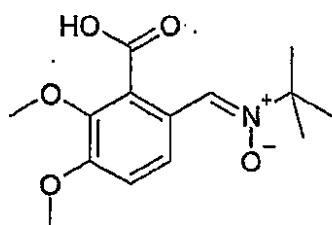
【0249】

実施例1の手順に従い、N-tert-butyl-N-(2-(2-carboxyphenyl)ethyl)-N-oxide および 2-hexylbenzoic acid から出発して、化合物14を製造した。MS: m/z 222 (MH⁺)。

【0250】

実施例15: N-tert-butyl-N-(2-(2-carboxyphenyl)ethyl)-N-oxide (15)

【化47】



30

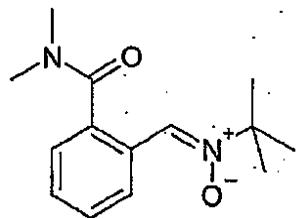
【0251】

実施例1の手順に従い、N-tert-butyl-N-(2-(2-carboxyphenyl)ethyl)-N-oxide および 6-hexyl-2,3-dimethoxybenzoic acid から出発して、化合物15を製造した。MS: m/z 282 (MH⁺)。 40

【0252】

実施例16: N-tert-butyl-N-(2-(2-(N,N-dimethylcarbamoyl)phenyl)ethyl)-N-oxide (16)

【化48】



【0253】

(a) 2-ホルミル-N,N-ジメチルベンズアミド

2-カルボキシベンズアルデヒド(500mg, 3.33mmol)のCH₂Cl₂(25ml)懸濁液に塩化チオニル(1.98g, 16.65mmol)を加え、混合物を1時間還流した。ついで得られた溶液を減圧下で濃縮し、THFに溶解し、氷冷温度で、N,N-ジメチルアミン(1M THF溶液3.9ml, 18.0mg, 4.0mmol)で処理した。混合物を周囲温度までゆっくり加温し、周囲温度で2時間攪拌した。ついで混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけて2-ホルミル-N,N-ジメチルベンズアミド(100mg, 15%)を得た。MS: m/z 178 (MH⁺)。

【0254】

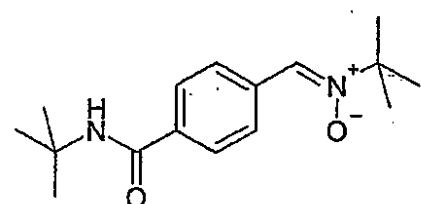
(b) N-(tert-ブチル)-C-[2-(N,N-ジメチルカルバモイル)フェニル]ニトロン(16)

実施例1の手順に従い、2-ホルミル-N,N-ジメチルベンズアミドとN-(tert-ブチル)ヒドロキシリルアミン塩酸塩とを縮合させて、化合物16を製造した。MS: m/z 249 (MH⁺)。

【0255】

実施例18: N-(tert-ブチル)-C-[4-(N-tert-ブチルカルバモイル)フェニル]ニトロン(18)

【化49】



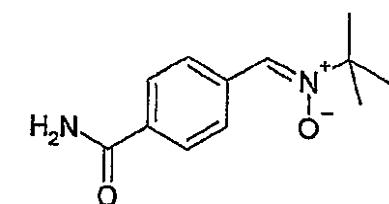
【0256】

実施例16の手順に従い、N-tert-ブチルヒドロキシリルアミン塩酸塩および4-ホルミル安息香酸から出発して、化合物18を製造した。MS: m/z 277 (MH⁺)。

【0257】

実施例19: N-(tert-ブチル)-C-[4-(アミノカルバモイル)フェニル]ニトロン(19)

【化50】



【0258】

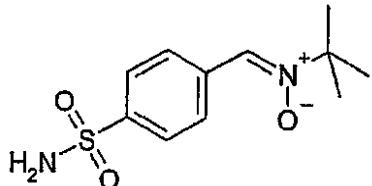
実施例16の手順に従い、N-tert-ブチルヒドロキシリルアミン塩酸塩および4-

ホルミル安息香酸から出発して、化合物 19 を製造した。MS: m/z 221 (MH⁺)。

【0259】

実施例 20 : N - (t e r t - プチル) - C - [4 - (スルファモイル) フェニル] ニトロン (20)

【化 5 1】



10

【0260】

4 - ホルミルベンゼンスルホン酸ナトリウム塩 (1 . 0 g , 4 . 7 8 mM) と過剰の塩化チオニル (15 mL) の懸濁液を 30 分間加熱還流した。ついで混合物を濃縮乾固し、無水 THF (20 mL) に溶解した。混合物を冷却 (氷浴) し、これに過剰のアンモニア (5 mL , 1 . 0 M THF 溶液) を加え、懸濁液を周囲温度で 3 時間攪拌した。反応物を氷水でクエンチし、これによりアミドが析出した。これを濾過し、水で洗浄し、減圧下で終夜乾燥した。アミドは精製せず、次の反応にそのまま用いた。

【0261】

粗製アミドをメタノール (20 mL) に溶解し、還流温度条件で 6 時間、 N - t e r t - プチルヒドロキシリルアミン塩酸塩 (0 . 7 2 g , 5 . 7 4 mM) と縮合させた。混合物を濃縮し、ついでシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけて、表題化合物を白色固体で得た。MS: m/z 257 (MH⁺) ¹H NMR 1. 51 (s, 9H); 7.39 (brs, 2H); 7.83 (d, J=8.8Hz, 2H); 7.99 (s, 1H); 8.49 (d, J=8.8Hz, 2H)。

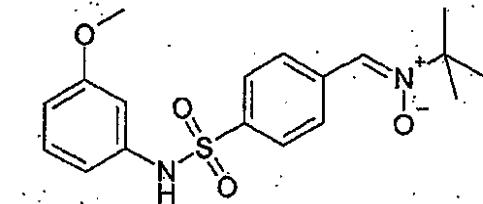
【0262】

実施例 20 に記載の手順またはそれを少し修飾した手順、および当業者に公知の手順に従い、適切な芳香族アルデヒドと適切なヒドロキシリルアミンまたはその塩との縮合により実施例 21 ~ 61 の化合物を製造した。

【0263】

実施例 21 : N - (t e r t - プチル) - C - [4 - (3 - メトキシ - フェニルスルファモイル) フェニル] ニトロン (21)

【化 5 2】



30

【0264】

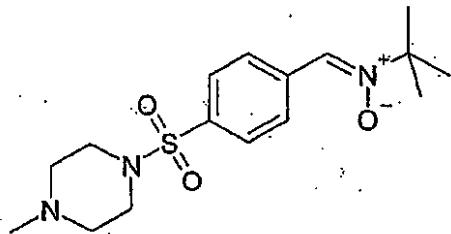
実施例 20 の手順に従い、 N - t e r t - プチルヒドロキシリルアミン塩酸塩および 4 - (3 - メトキシフェニルスルファモイル) ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。MS: m/z 363 (MH⁺)。

【0265】

実施例 22 : N - (t e r t - プチル) - C - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - スルホニル) フェニル] ニトロン (22)

40

【化53】



【0266】

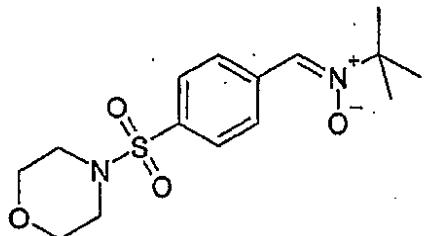
10

実施例20の手順に従い、N-tert-ブチルヒドロキシリアルミン塩酸塩および4-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。MS: m/z 340 (MH⁺)。

【0267】

実施例23: N-(tert-ブチル)-C-[4-(モルホリン-4-スルホニル)フェニル]ニトロン(23)

【化54】



20

【0268】

a) 4-(モルホリン-4-スルホニル)-ベンズアルデヒド:

塩化4-ホルミルベンゼンスルホニル(10.0 g, 48.87 mM; 1.0当量)の冷却(0)溶液にモルホリン(8.94 g, 102.62 mM; 2.1当量)をゆっくり滴下し、混合物を周囲温度までゆっくり加温した。TLCは最初の塩化スルホニルが完全に消失したことを示した。ついで混合物を氷水中にあけ、固体を濾過し、水で洗浄し、減圧乾燥して表題のスルホンアミドをオフホワイト固体(11.5 g, 92%)で得た。LC/MSにより純度は98%であった。

30

【0269】

b) N-(tert-ブチル)-C-[4-(モルホリン-4-スルホニル)フェニル]ニトロン(23)

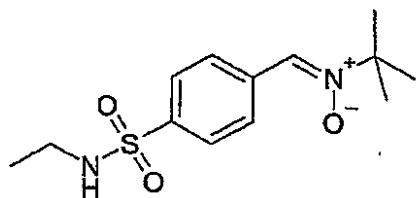
4-(モルホリン-4-スルホニル)-ベンズアルデヒド(11.5 g, 45.05 mM; 1.0当量)、tert-ブチルヒドロキシリアルミン酢酸塩(8.07 g, 54.06 mM; 1.2当量)およびメタノールの混合物を数時間還流した(TLCにより出発アルデヒドの消失が認められた)。ついで混合物を濃縮し、EtOAcに溶解し、水で洗浄(ヒドロキシリアルミン酢酸塩を除去するため)し、乾燥し濃縮した。粗生成物をEtOAc/ヘキサンから結晶化し、表題のニトロン(11.0 g, 75%)をオフホワイト固体で得た。MS: m/z 327 (MH⁺). ¹H NMR 1.52 (s, 9H); 2.86 (t, J=4.6 Hz, 4H); 3.62 (t, J=4.6 Hz, 4H); 7.76 (d, J=8.8 Hz, 2H); 8.08 (s, 1H); 8.59 (d, J=8.8 Hz, 2H)。

40

【0270】

実施例24: N-(tert-ブチル)-C-[4-(エチルスルファモイル)フェニル]ニトロン(24)

【化55】



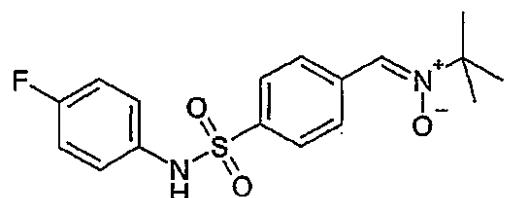
【0271】

実施例23の手順に従い、N-tert-butylidene-4-(ethylsulfonylphenyl)benzaldehydeから出発して表題化合物を製造した。MS: m/z 285 (MH⁺)。

【0272】

実施例25: N-(tert-butylidene)-[4-(4-fluorophenyl)benzyl]nitronium (25)

【化56】



20

【0273】

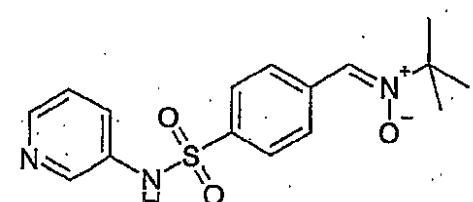
実施例23の手順に従い、N-tert-butylidene-4-(4-fluorophenyl)benzaldehydeから出発して表題化合物を製造した。MS: m/z 351 (MH⁺)。

【0274】

実施例26: N-(tert-butylidene)-[4-(pyridin-3-ylsulfonylphenyl)benzyl]nitronium (26)

【化57】

30



40

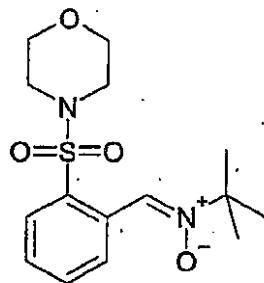
【0275】

実施例23の手順に従い、N-tert-butylidene-4-(pyridin-3-ylsulfonylphenyl)benzaldehydeから出発して表題化合物を製造した。MS: m/z 334 (MH⁺)。

【0276】

実施例27: N-(tert-butylidene)-[4-(methylsulfonylphenyl)benzyl]nitronium (27)

【化58】



10

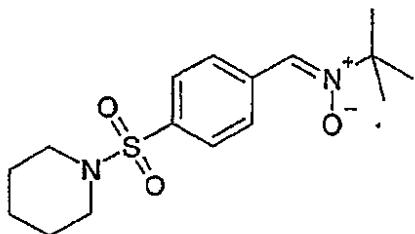
【0277】

実施例23の手順に従い、N-tert-ブチルヒドロキシルアミン塩酸塩および2-(モルホリン-4-スルホニル)ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。
MS: m/z 327 (MH⁺)。

【0278】

実施例28: N-(tert-ブチル)-C-[4-(ピペリジン-1-スルホニル)フェニル]ニトロン(28)

【化59】



20

【0279】

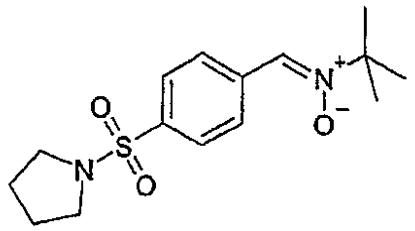
実施例23の手順に従い、N-tert-ブチルヒドロキシルアミン塩酸塩および4-(ピペリジン-1-スルホニル)ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。
MS: m/z 325 (MH⁺)。

30

【0280】

実施例29: N-(tert-ブチル)-C-[4-(ピロリジン-1-スルホニル)フェニル]ニトロン(29)

【化60】



40

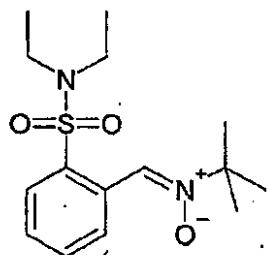
【0281】

実施例23の手順に従い、N-tert-ブチルヒドロキシルアミン塩酸塩および4-(ピロリジン-1-スルホニル)ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。
MS: m/z 311 (MH⁺)。

【0282】

実施例30: N-tert-ブチル-C-(2-ジエチルスルファモイルフェニル)ニトロン(30)

【化61】



【0283】

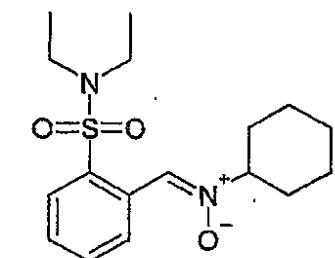
10

実施例23の手順に従い、N-tert-butylsulfamoyl-2-(ジエチルスルファモイル)ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。MS: m/z 313 (MH⁺)。

【0284】

実施例31: N-シクロヘキシリル-C-(2-ジエチルスルファモイルフェニル)ニトロン(31)

【化62】



20

【0285】

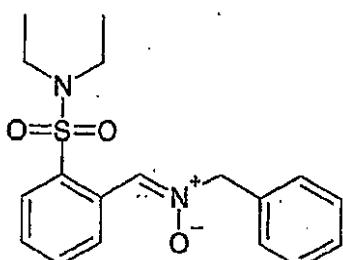
実施例23の手順に従い、N-シクロヘキシリルヒドロキシリルアミン塩酸塩および2-(ジエチルスルファモイル)ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。MS: m/z 339 (MH⁺)。

【0286】

30

実施例32: N-ベンジル-C-(2-ジエチルスルファモイルフェニル)ニトロン(32)

【化63】



40

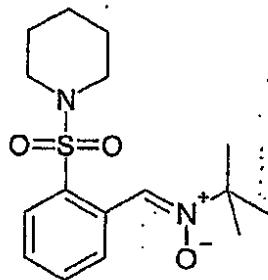
【0287】

実施例23の手順に従い、N-ベンジルヒドロキシリルアミン塩酸塩および2-(ジエチルスルファモイル)ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。MS: m/z 347 (MH⁺)。

【0288】

実施例33: N-tert-butyl-C-[2-(ピペリジン-1-スルホニル)フェニル]ニトロン(33)

【化64】



10

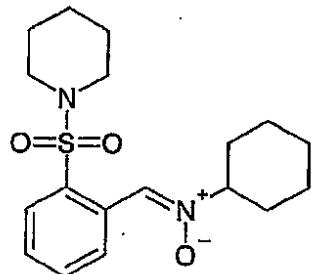
【0289】

実施例23の手順に従い、N-tert-ブチルヒドロキシルアミン塩酸塩および2-(ピペリジン-1-スルホニル)ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。
MS: m/z 325 (MH⁺)。

【0290】

実施例34: N-シクロヘキシリル-C-[2-(ピペリジン-1-スルホニル)フェニル]ニトロン(34)

【化65】



20

【0291】

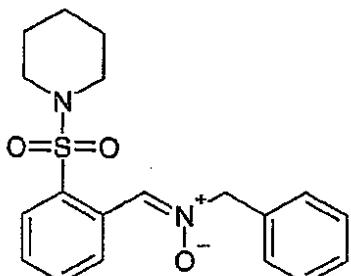
実施例23の手順に従い、N-シクロヘキシリルヒドロキシルアミン塩酸塩および2-(ピペリジン-1-スルホニル)ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。MS: m/z 351 (MH⁺)。

30

【0292】

実施例35: N-ベンジル-C-[2-(ピペリジン-1-スルホニル)フェニル]ニトロン(35)

【化66】



40

【0293】

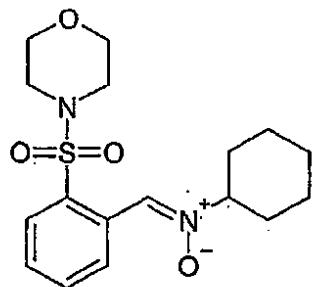
実施例23の手順に従い、N-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩および2-(ピペリジン-1-スルホニル)ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。MS: m/z 359 (MH⁺)。

【0294】

実施例36: N-シクロヘキシリル-C-[2-(モルホリン-4-スルホニル)フェニル]ニトロン(36)

50

【化67】



10

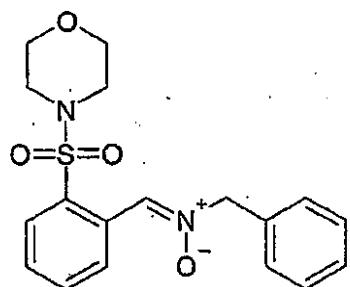
【0295】

実施例23の手順に従い、N-シクロヘキシリドロキシリルアミン塩酸塩および2-(モルホリン-4-スルホニル)ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。MS: m/z 353 (MH⁺)。

【0296】

実施例37: N-ベンジル-C-[2-(モルホリン-4-スルホニル)フェニル]ニトロン(37)

【化68】



20

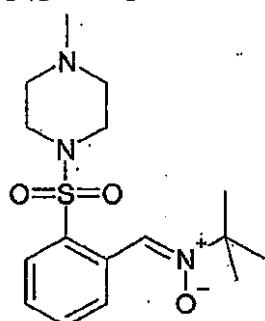
【0297】

実施例23の手順に従い、N-ベンジルヒドロキシリルアミン塩酸塩および2-(モルホリン-4-スルホニル)ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。MS: m/z 361 (MH⁺)。

【0298】

実施例38: N-tert-ブチル-C-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)フェニル]ニトロン(38)

【化69】



40

【0299】

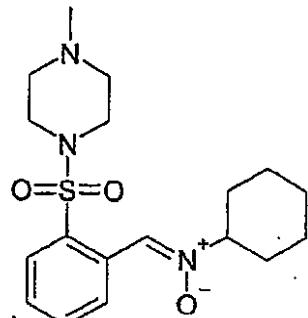
実施例23の手順に従い、N-tert-ブチルヒドロキシリルアミン塩酸塩および2-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。MS: m/z 340 (MH⁺). ¹H NMR 1.51 (s, 9H); 2.13 (s, 3H); 2.32 (t, J=4.7Hz, 4H); 2.94 (t, J=4.7Hz, 4H); 7.63 (dt, J=7.7Hz, 1.4Hz, 1H); 7.76 (dt, J=7.50

7Hz, 1.0Hz, 1H) ; 8.20 (dd, J=7.9Hz, 1.4Hz, 1H) ; 8.46 (s, 1H) ; 9.16 (dd, J=7.9Hz, 1.0Hz, 1H)。

【0300】

実施例39：N-シクロヘキシリル-C-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)フェニル]ニトロン(39)

【化70】



10

【0301】

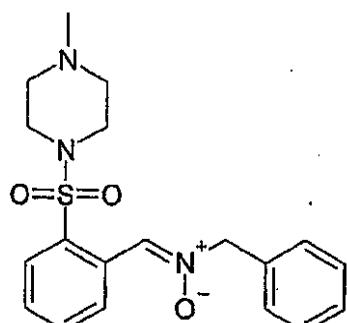
実施例23の手順に従い、N-シクロヘキシリルヒドロキシリルアミン塩酸塩および2-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。MS: m/z 366 (MH⁺)。

20

【0302】

実施例40：N-ベンジル-C-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)フェニル]ニトロン(40)

【化71】



30

【0303】

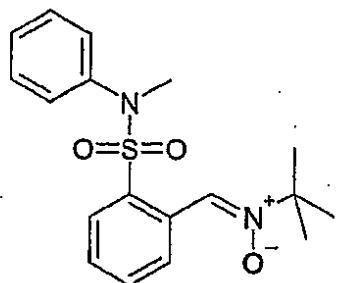
実施例23の手順に従い、N-ベンジルヒドロキシリルアミン塩酸塩および2-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。MS: m/z 374 (MH⁺)。¹H NMR 1.23 (s, 9H); 3.12 (s, 3H); 7.10-7.14 (m, 2H); 7.29-7.40 (m, 3H); 7.61 (dt, J=7.8Hz, 1.4Hz, 1H); 7.75 (dt, J=7.8Hz, 1.4Hz, 1H); 7.91 (dd, J=8.1Hz, 1.4Hz, 1H); 8.01 (s, 1H); 9.39 (dd, J=8.1Hz, 1H)。

40

【0304】

実施例41：N-tert-ブチル-C-[4-(2-メチル-フェニル-スルファモイル)フェニル]ニトロン(41)

【化72】



10

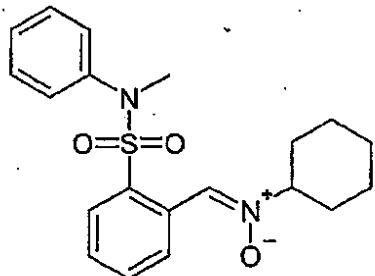
【0305】

実施例23の手順に従い、N-tert-ブチルヒドロキシルアミン塩酸塩および2-(2-メチル-フェニル-スルファモイル)ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。MS: m/z 347 (MH⁺)。

【0306】

実施例42: N-シクロヘキシリル-C-[4-(2-メチル-フェニル-スルファモイル)フェニル]ニトロン(42)

【化73】



20

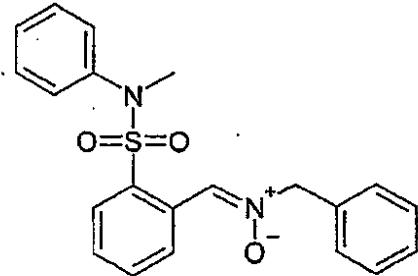
【0307】

実施例23の手順に従い、N-シクロヘキシリルヒドロキシルアミン塩酸塩および2-(2-メチル-フェニル-スルファモイル)ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。MS: m/z 373 (MH⁺)。

【0308】

実施例43: N-ベンジル-C-[4-(2-メチル-フェニル-スルファモイル)フェニル]ニトロン(43)

【化74】



40

【0309】

実施例23の手順に従い、N-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩および2-(2-メチル-フェニル-スルファモイル)ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。MS: m/z 381 (MH⁺)。

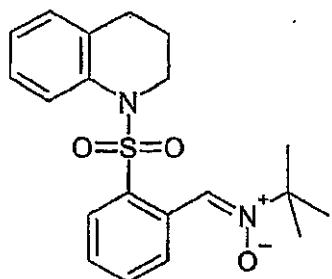
【0310】

実施例44: N-tert-ブチル-C-[2-(3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-

50

1 - スルホニル) フェニル] ニトロン (4 4)

【化75】



10

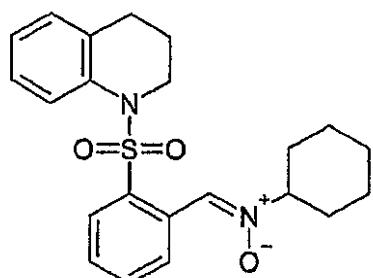
【0311】

実施例23の手順に従い、N - ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩および2 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - スルホニル) ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。MS: m/z 373 (MH⁺)。

【0312】

実施例45 : N - シクロヘキシル - C - [2 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - スルホニル) フェニル] ニトロン (4 5)

【化76】



20

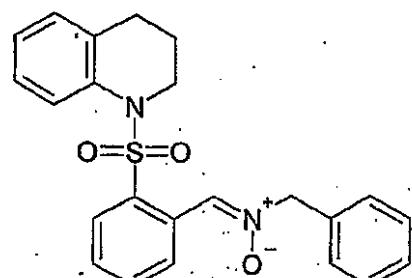
【0313】

実施例23の手順に従い、N - シクロヘキシルヒドロキシルアミン塩酸塩および2 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - スルホニル) ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。MS: m/z 399 (MH⁺)。

【0314】

実施例46 : N - ベンジル - C - [2 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - スルホニル) フェニル] ニトロン (4 6)

【化77】



40

【0315】

実施例23の手順に従い、N - ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩および2 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - スルホニル) ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。MS : m/z 407 (MH⁺)。

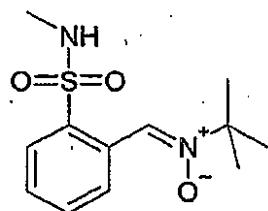
【0316】

実施例47 : N - t e r t - ブチル - C - (2 - メチルスルファモイル - フェニル) ニト

50

ロン(47)

【化78】



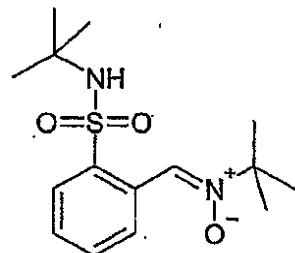
【0317】

実施例23の手順に従い、N-tert-ブチルヒドロキシリアルミン塩酸塩および2-(2-メチルスルファモイル)ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。MS: m/z 271 (MH⁺)。

【0318】

実施例48: N-tert-ブチル-C-(2-tert-ブチルスルファモイル-フェニル)ニトロン(48)

【化79】



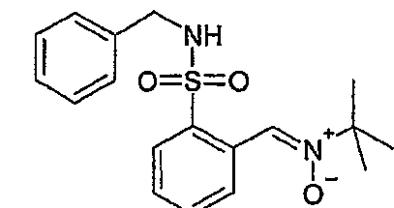
【0319】

実施例23の手順に従い、N-tert-ブチルヒドロキシリアルミン塩酸塩および2-(2-tert-ブチルスルファモイル)ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。MS: m/z 313 (MH⁺)。

【0320】

実施例49: N-tert-ブチル-C-(2-ベンジルスルファモイル-フェニル)ニトロン(49)

【化80】



【0321】

実施例23の手順に従い、N-tert-ブチルヒドロキシリアルミン塩酸塩および2-(2-ベンジルスルファモイル)ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。MS: m/z 347 (MH⁺)。

【0322】

実施例50: N-tert-ブチル-C-(4-ジエチルスルファモイルフェニル)ニトロン(50)

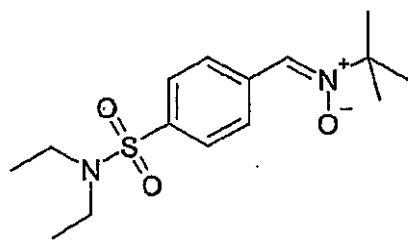
10

20

30

40

【化81】



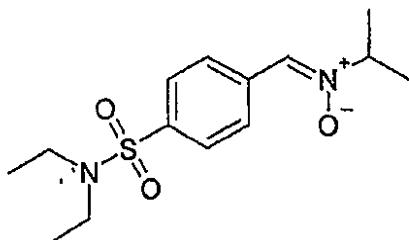
【0323】

実施例23の手順に従い、N-tert-ブチルヒドロキシルアミン塩酸塩および4-(ジエチルスルファモイル)ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。MS: m/z 313 (MH⁺)。 10

【0324】

実施例51: N-イソプロピル-C-(4-ジエチルスルファモイルフェニル)ニトロン(51)

【化82】



20

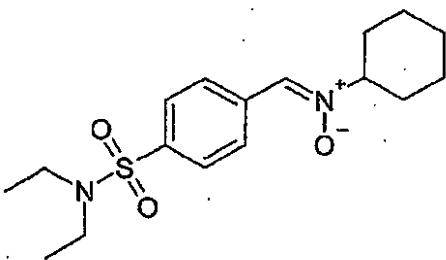
【0325】

実施例23の手順に従い、N-イソプロピルヒドロキシルアミン塩酸塩および4-(ジエチルスルファモイル)ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。MS: m/z 299 (MH⁺)。 20

【0326】

実施例52: N-シクロヘキシリ-C-(4-ジエチルスルファモイルフェニル)ニトロン(52) 30

【化83】



40

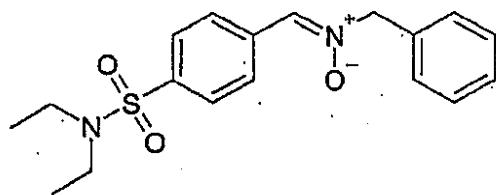
【0327】

実施例23の手順に従い、N-シクロヘキシリヒドロキシルアミン塩酸塩および4-(ジエチルスルファモイル)ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。MS: m/z 339 (MH⁺)。

【0328】

実施例53: N-ベンジル-C-(4-ジエチルスルファモイルフェニル)ニトロン(53)

【化84】



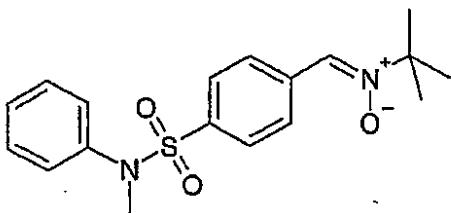
【0329】

実施例23の手順に従い、N-ベンジルヒドロキシリルアミン塩酸塩および4-(ジエチルスルファモイル)ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。MS: m/z 347 (MH⁺)。

【0330】

実施例54: N-tert-ブチル-C-[4-(メチル-フェニル-スルファモイル)フェニル]ニトロン(54)

【化85】



10

20

【0331】

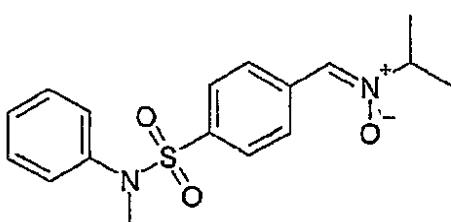
実施例23の手順に従い、N-tert-ブチルヒドロキシリルアミン塩酸塩および4-(メチル-フェニル-スルファモイル)ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。MS: m/z 347 (MH⁺)。¹H NMR 1.51 (s, 9H); 3.14 (s, 3H); 7.06-7.12 (m, 2H); 7.26-7.36 (m, 3H); 7.51 (d, J=8.8Hz, 2H); 8.03 (s, 1H); 8.49 (d, J=8.8Hz, 2H)。

【0332】

実施例55: N-イソプロピル-C-[4-(メチル-フェニル-スルファモイル)フェニル]ニトロン(55)

30

【化86】



【0333】

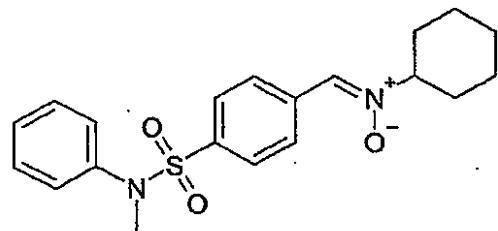
実施例23の手順に従い、N-イソプロピルヒドロキシリルアミン塩酸塩および4-(メチル-フェニル-スルファモイル)ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。MS: m/z 333 (MH⁺)。

40

【0334】

実施例56: N-シクロヘキシリル-C-[4-(メチル-フェニル-スルファモイル)フェニル]ニトロン(56)

【化87】



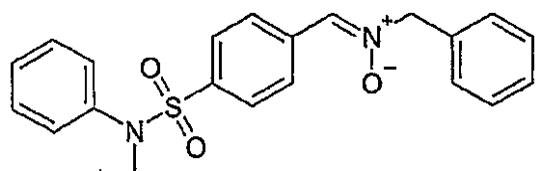
【0335】

実施例23の手順に従い、N-シクロヘキシリドロキシリルアミン塩酸塩および4-(メチル-フェニル-スルファモイル)ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。MS: m/z 373 (MH⁺)。

【0336】

実施例57: N-ベンジル-C-[4-(メチル-フェニル-スルファモイル)フェニル]ニトロン(57)

【化88】



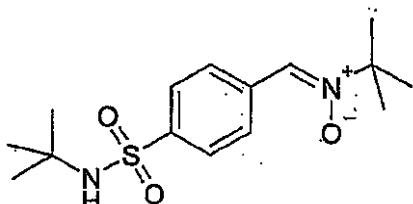
【0337】

実施例23の手順に従い、N-ベンジルヒドロキシリルアミン塩酸塩および4-(メチル-フェニル-スルファモイル)ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。MS: m/z 381 (MH⁺)。

【0338】

実施例58: N-tert-ブチル-C-[4-(tert-ブチルスルファモイル)フェニル]ニトロン(58)

【化89】



【0339】

実施例23の手順に従い、N-tert-ブチルヒドロキシリルアミン塩酸塩および4-(tert-ブチルスルファモイル)ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。MS: m/z 313 (MH⁺) ¹H NMR 1.08 (s, 9H); 1.56 (s, 9H); 7.56 (s, 1H); 7.83 (d, J=8.8Hz, 2H); 8.0 (s, 1H); 8.49 (d, J=8.8Hz, 2H)。

【0340】

実施例59: N-イソプロピル-C-[4-(tert-ブチルスルファモイル)フェニル]ニトロン(59)

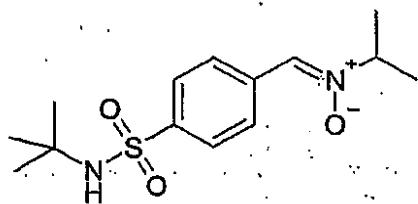
10

20

30

40

【化90】



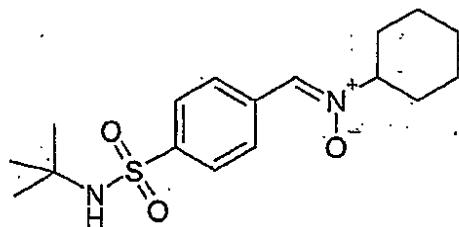
【0341】

実施例23の手順に従い、N-イソプロピルヒドロキシルアミン塩酸塩および4-(tert-ブチルスルファモイル)ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。
MS: m/z 299 (MH⁺)。

【0342】

実施例60: N-シクロヘキシリル-C-[4-(tert-ブチルスルファモイル)フェニル]ニトロン(60)

【化91】



20

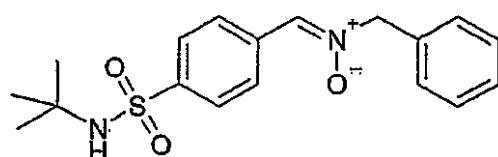
【0343】

実施例23の手順に従い、N-シクロヘキシリルヒドロキシルアミン塩酸塩および4-(tert-ブチルスルファモイル)ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。
MS: m/z 339 (MH⁺)。

【0344】

実施例61: N-ベンジル-C-[4-(tert-ブチルスルファモイル)フェニル]ニトロン(61)

【化92】



30

【0345】

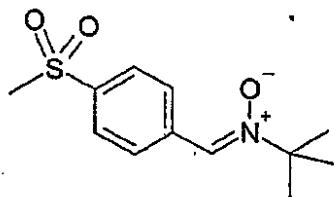
実施例23の手順に従い、N-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩および4-(tert-ブチルスルファモイル)ベンズアルデヒドから出発して表題化合物を製造した。MS: m/z 347 (MH⁺)。

【0346】

実施例62: N-tert-ブチル-C-[4-(メタンスルホニル)フェニル]ニトロン(62)

40

【化93】



【0347】

a) N-tert-butyl-C-[4-(methylsulfonyl)phenyl]nitronium methanesulfonate

4-メチルスルファニルベンズアルデヒド(47.0g, 0.315M)、tert-¹⁰
ブチルヒドロキシリルアミン酢酸塩(40.0g, 0.263M)およびメタノール(30
0ml)の混合物を終夜還流した。全てのアルデヒドが完全に消失(TLCでモニター)
した後、混合物を濃縮乾固した。粗生成物をEtOAcに溶解し、飽和NaHCO₃溶液
、水で順次洗浄し、有機層を乾燥し濃縮して表題化合物をオイル(51.0g, 87%)
で得た。測定された純度は>95%であり、これをさらに精製せずに酸化に用いた。

【0348】

b) N-tert-butyl-C-[4-(methylsulfonyl)phenyl]nitronium methanesulfonate (62)

ニトロン(51.0g, 0.228M)およびNaHCO₃(110.0g, 1.31
M)をアセトン(150ml)および水(150ml)混合物中に懸濁し、オキソソルブリッジ(1
60.0g, 0.26M)のEDTA(4×10^{-4} 水溶液400ml)溶液を0で1
5分間ゆっくりと加えた。混合物を同一温度でさらに2時間攪拌し、ついでEtOAcお
よび水間で分配した。有機層を分離し、水で洗浄し、乾燥し濃縮した。粗生成物をシリカ
ゲルクロマトグラフィーにかけ、表題化合物(25.0g, 43%)を白色固体で得た。
MS: m/z 256 (MH⁺). ¹H NMR 1.52 (s, 9H); 3.22 (s, 3H); 7.95 (d, J=8.8Hz, 2H);
8.06 (s, 1H); 8.57 (d, J=8.8Hz, 2H).

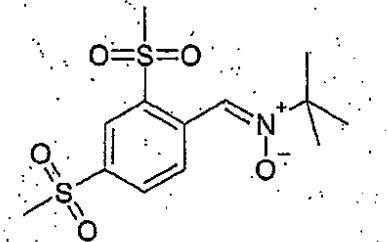
【0349】

実施例62に記載の手順またはそれを少し修飾した手順、および当業者に公知の手順に従い、適切な芳香族アルデヒドと適切なヒドロキシリルアミンまたはその塩との縮合により実施例63~76の化合物を製造した。

【0350】

実施例63: N-tert-butyl-C-(2,4-bis-methylsulfonylphenyl)nitronium methanesulfonate (63)

【化94】



【0351】

a) 2,4-bis-methylsulfonylphenylbenzaldehyde

ナトリウムチオメトキシド(12g, 171mmol)をDMF(80mL)中に懸濁した。この混合物に0で2,4-ジフルオロベンズアルデヒド(8.9mL, 82mmol)⁴⁰のDMF(20mL)溶液を滴下した。ついで混合物を室温で3時間攪拌した。H₂Oを加えると、溶液から黄色結晶が析出した。結晶を濾過により回収し、H₂Oで洗浄し、減圧下乾燥して表題化合物(収量: 13.9g, 黄色結晶)を得た。

【0352】

10

20

30

40

50

b) N - t e r t - ブチル - C - (2 , 4 - ビス - メタンスルファニルフェニル) ニトロ
ン

2 , 4 - ビス - メチルスルファニルベンズアルデヒド (1 8 . 0 g , 9 0 . 3 1 m M) 、 t e r t - ブチルヒドロキシリアルミニン酢酸塩 (1 6 . 2 5 g , 1 0 8 . 9 2 m M) およびメタノール (2 0 0 m l) の混合物を終夜還流した。全ての出発アルデヒドが消失 (T L C によりモニター) した後、混合物を濃縮乾固した。粗生成物を E t O A c に溶解し、飽和 Na H C O 3 溶液、水で順次洗浄し、有機層を乾燥し、濃縮してシリカゲルクロマトグラフにかけ、表題化合物 (2 4 . 0 g) をオイルで得た。

【 0 3 5 3 】

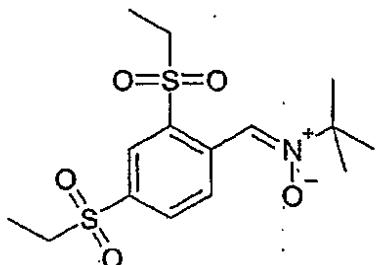
c) N - t e r t - ブチル - C - (2 , 4 - ビス - メタンスルホニルフェニル) ニトロン
(6 3)

上記スルファニルニトロン (1 2 . 0 7 g , 4 4 . 8 m M ; 1 . 0 当量) および Na H C O 3 (9 0 . 3 g , 1 . 0 8 M ; 2 2 . 5 当量) をアセトン (1 0 0 m l) および水 (1 0 0 m l) 混合物に懸濁し、 0 °C で 1 5 分間、オキソ (1 4 9 . 0 g , 1 4 2 m M ; 5 . 4 当量) の E D T A (4 × 1 0 - 4 水溶液 2 0 0 m l) 溶液をゆっくり加えた。混合物を同一温度でさらに 2 時間攪拌し、 E t O A c および水間で分配した。有機層を分離し、水で洗浄し、乾燥し濃縮した。粗生成物を E t O A C / ヘキサンから結晶化し、表題のスルホニル生成物 (1 0 . 0 g , 6 8 %) を白色固体で得た。MS: m/z 334 (M H +). ¹ H N M R : 1.55 (s , 9H) ; 3.33 (s , 6H) ; 8.33 (dd , J=8. 5 Hz , 1.8 Hz , 1H) ; 8.45 (d , J=1.8 Hz , 1H) ; 8.67 (s , 1H) ; 9.46 (d , J=8. 5 Hz , 1H) 。

【 0 3 5 4 】

実施例 6 4 : N - t e r t - ブチル - C - (2 , 4 - ビス - エタンスルホニルフェニル)
ニトロン (6 4)

【 化 9 5 】



30

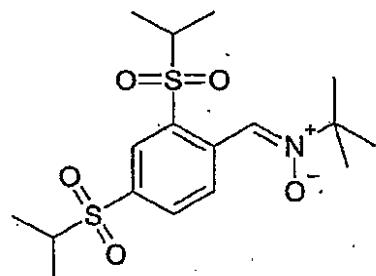
【 0 3 5 5 】

実施例 6 3 の手順に従い、 N - t e r t - ブチルヒドロキシリアルミニン塩酸塩と 2 , 4 - (ビス - エタンスルファニル) ベンズアルデヒドを縮合させ、ついでオキソで酸化することにより、表題化合物を製造した。MS: m/z 362 (M H +)。

【 0 3 5 6 】

実施例 6 5 : N - t e r t - ブチル - C - (2 , 4 - ビス - 2 - プロパンスルホニルフェニル) ニトロン (6 5)

【 化 9 6 】



40

【 0 3 5 7 】

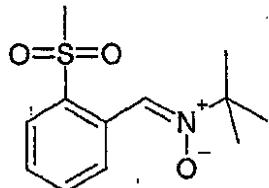
50

実施例 6 3 の手順に従い、N - t e r t - ブチルヒドロキシルアミン塩酸塩と 2 , 4 - (ビス - 2 - プロパンスルファニル) ベンズアルデヒドとを縮合させ、ついでオキソンで酸化することにより表題化合物を製造した。MS: m/z 390 (MH⁺)。

【0358】

実施例 6 6 : N - t e r t - ブチル - C - (2 - メタンスルホニルフェニル) ニトロン (6 6)

【化97】



10

【0359】

a) 2 - メタンスルファニルベンズアルデヒド

実施例 6 3 a に記載の手順に従って表題化合物を製造した。

【0360】

b) N - t e r t - ブチル - C - (2 - メタンスルファニルフェニル) ニトロン

実施例 6 3 b に記載の手順に従って表題化合物を製造した。

20

【0361】

c) N - t e r t - ブチル - C - (2 - メタンスルホニルフェニル) ニトロン (6 6)

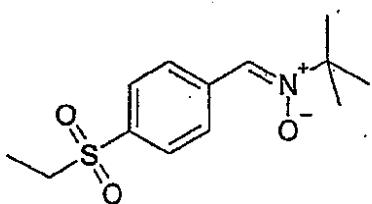
上記スルファニルニトロン (1 . 0 g , 4 . 4 8 mM ; 1 . 0 当量) および NaHCO₃ (3 . 0 1 g , 3 5 . 8 4 mM ; 8 . 0 当量) をアセトン (1 0 mL) および水 (1 0 mL) 混合物中に懸濁し、オキソン (7 . 4 5 g , 1 2 . 1 mM ; 2 . 7 当量) の EDTA (4 × 1 0⁻⁴ 水溶液 2 0 mL) 溶液を 0 度で 1 5 分間ゆっくり加えた。混合物を同一温度でさらに 2 時間攪拌し、EtOAc および水間で分配した。有機層を分離し、水で洗浄し、乾燥し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフにかけ、表題化合物 (9 0 0 mg , 8 7 %) をオイルで得、これは長時間放置すると固化した。MS: m/z 256 (MH⁺) . ¹H NMR 1.53 (s, 9H); 3.28 (s, 3H); 7.66 (dt, J=7.6Hz, 1.4Hz, 1H); 7.79 (dt, J=7.6Hz, 1.4Hz, 1H); 8.04 (dd, J=8.0Hz, 1.4Hz, 1H); 8.67 (s, 1H); 9.23 (dd, J=8.0Hz, 1.4Hz, 1H)。

30

【0362】

実施例 6 7 : N - t e r t - ブチル - C - (4 - エタンスルホニルフェニル) ニトロン (6 7)

【化98】



40

【0363】

実施例 6 3 の手順に従い、N - t e r t - ブチルヒドロキシルアミン塩酸塩と 4 - (エタンスルファニル) ベンズアルデヒドとを縮合させ、ついでオキソンで酸化して表題化合物を製造した。MS: m/z 270 (MH⁺) . ¹H NMR 1.08 (t, J=7.4Hz, 3H); 1.52 (s, 9H); 3.29 (q, J=7.4Hz, 2H); 7.90 (d, J=8.6Hz, 2H); 8.07 (s, 1H); 8.58 (d, J=8.6Hz, 2H)。

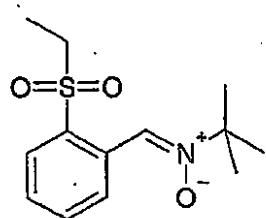
【0364】

実施例 6 8 : N - t e r t - ブチル - C - (2 - エタンスルホニルフェニル) ニトロン (

50

6 8)

【化 9 9】



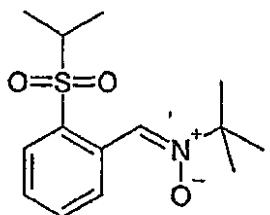
【0 3 6 5】

実施例 6 3 の手順に従い、N - t e r t - ブチルヒドロキシリアルアミン塩酸塩と 2 - (エタンスルファニル) ベンズアルデヒドとを縮合させ、ついでオキソンで酸化して表題化合物を製造した。MS: m/z 270 (MH⁺). ¹H NMR 1.09 (t, J=7.2Hz, 3H); 1.52 (s, 9H); 3.38 (q, J=7.2Hz, 2H); 7.66 (dt, J=7.8Hz, 1.4Hz, 1H); 7.80 (dt, J=7.8Hz, 1.4Hz, 1H); 8.0 (dd, J=7.8Hz, 1.4Hz, 1H); 8.58 (s, 1H); 9.25 (dd, J=8.0Hz, 1.4Hz, 1H)。

【0 3 6 6】

実施例 6 9 : N - t e r t - ブチル - C - [2 - (2 - プロパンスルホニル) フェニル] ニトロン (6 9)

【化 1 0 0】



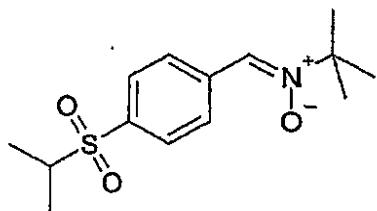
【0 3 6 7】

実施例 6 3 の手順に従い、N - t e r t - ブチルヒドロキシリアルアミン塩酸塩と 2 - (2 - プロパンスルファニル) ベンズアルデヒドとを縮合させ、ついでオキソンで酸化して表題化合物を製造した。MS: m/z 284 (MH⁺). ¹H NMR 1.15 (d, J=6.8Hz, 6H); 1.52 (s, 9H); 3.43 (quintet, J=6.8Hz, 1H); 7.66 (dt, J=7.8Hz, 1.4Hz, 1H); 7.81 (dt, J=7.8Hz, 1.4Hz, 1H); 7.98 (dd, J=7.8Hz, 1.4Hz, 1H); 8.59 (s, 1H); 9.26 (dd, J=8.0Hz, 1.4Hz, 1H)。

【0 3 6 8】

実施例 7 0 : N - t e r t - ブチル - C - [4 - (2 - プロパンスルホニル) フェニル] ニトロン (7 0)

【化 1 0 1】



【0 3 6 9】

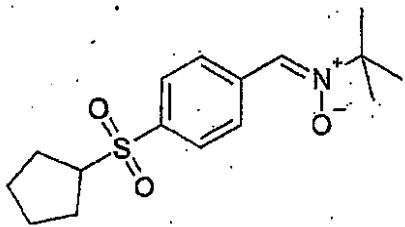
実施例 6 3 の手順に従い、N - t e r t - ブチルヒドロキシリアルアミン塩酸塩と 4 - (2 - プロパンスルファニル) ベンズアルデヒドとを縮合させ、ついでオキソンで酸化して表題化合物を製造した。MS: m/z 284 (MH⁺). ¹H NMR 1.14 (d, 6.8Hz, 6H); 1.52 (s, 9H); 3.41 (quintet, 6.8Hz, 1H); 7.87 (d, 8.6Hz, 2H); 8.08 (s, 1H); 8.58 (d, J=8.50

6Hz, 2H)。

【0370】

実施例71：N-tert-ブチル-C-[4-(シクロペンタソルホニル)フェニル]ニトロン(71)

【化102】



10

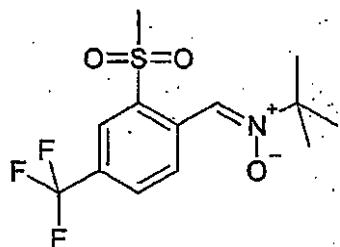
【0371】

実施例63の手順に従い、N-tert-ブチルヒドロキシリアルアミン塩酸塩と4-(シクロペンタソルファニル)ベンズアルデヒドとを縮合させ、ついでオキソンで酸化して表題化合物を製造した。MS: m/z 310 (MH⁺)。

【0372】

実施例72：N-tert-ブチル-C-[2-メタンスルホニル-4-トリフルオロメチルフェニル]ニトロン(72)

【化103】



20

【0373】

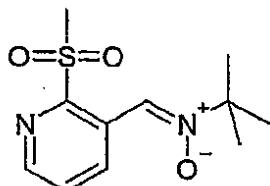
実施例63の手順に従い、N-tert-ブチルヒドロキシリアルアミン塩酸塩と2-メタンスルファニル-4-トリフルオロメチルベンズアルデヒドとを縮合させ、ついでオキソンで酸化して表題化合物を製造した。MS: m/z 324 (MH⁺). ¹H NMR 1.55 (s, 9H); 3.40 (s, 3H); 8.16-8.26 (m, 2H); 8.64 (s, 1H); 9.43 (d, J=8.4Hz, 1H)。

30

【0374】

実施例73：N-tert-ブチル-C-(2-メタンスルホニル-ピリジン-3-イル)ニトロン(73)

【化104】



40

【0375】

実施例63の手順に従い、N-tert-ブチルヒドロキシリアルアミン塩酸塩と2-メタンスルファニル-ピリジン-3-アルデヒドとを縮合させ、ついでオキソンで酸化して表題化合物を製造した。MS: m/z 257 (MH⁺). ¹H NMR 1.52 (s, 9H); 3.46 (s, 3H); 7.79 (dd, J=8.2Hz, 4.6Hz, 1H); 8.65 (dd, J=4.6Hz, 1.6Hz, 1H); 8.67 (s, 1H); 9.65 (dd, J=8.2Hz, 1.6Hz, 1H)。

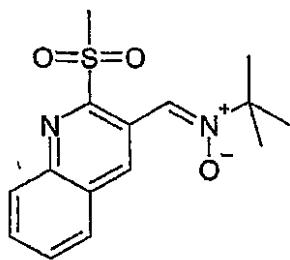
【0376】

実施例74：N-tert-ブチル-C-(2-メタンスルホニル-キノリン-3-イル)

50

) ニトロン (7 4)

【化 1 0 5】



10

【0 3 7 7】

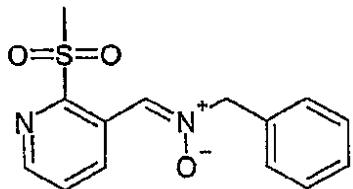
実施例 6 3 の手順に従い、N - t e r t - ブチルヒドロキシルアミン塩酸塩と 2 - メタンスルファニル - キノリン - 3 - アルデヒドとを縮合させ、ついでオキソンで酸化して表題化合物を製造した。MS: m/z 307 (MH⁺) ¹H NMR 1.39 (s, 9H); 2.34 (s, 3H); 7.25 - 7.33 (m, 1H); 7.43 (d, J=8.3Hz, 1H); 7.61 - 7.67 (m, 1H); 7.91 (d, 7.8Hz, 1H); 8.8 (s, 1H); 9.80 (s, 1H)。

【0 3 7 8】

実施例 7 5 : N - ベンジル - C - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イル) ニトロ

ン (7 5)

【化 1 0 6】



20

【0 3 7 9】

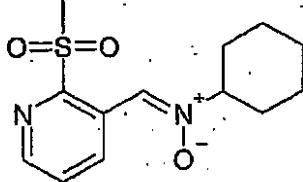
実施例 6 3 の手順に従い、N - ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩と 2 - メタンスルファニル - ピリジン - 3 - アルデヒドとを縮合させ、ついでオキソンで酸化して表題化合物を製造した。MS: m/z 291 (MH⁺)。

【0 3 8 0】

実施例 7 6 : N - シクロヘキシリル - C - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イル)

ニトロン (7 6)

【化 1 0 7】



30

【0 3 8 1】

実施例 6 3 の手順に従い、N - シクロヘキシリルヒドロキシルアミン塩酸塩と 2 - メタンスルファニル - ピリジン - 3 - アルデヒドとを縮合させ、ついでオキソンで酸化して表題化合物を製造した。MS: m/z 283 (MH⁺)。

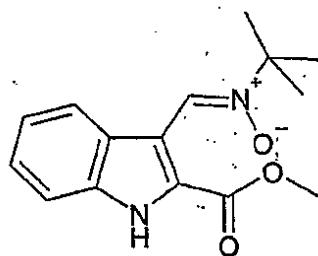
【0 3 8 2】

実施例 7 7 : N (t e r t - ブチル) - C - [2 - (メトキシカルボニル) - 1 H - イン

ドール - 3 - イル] ニトロン (7 7)

40

【化108】



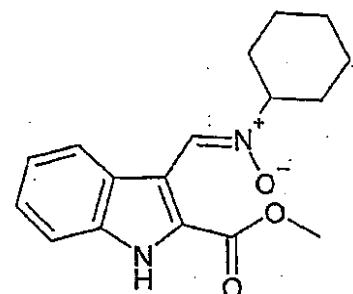
【0383】

実施例1の手順に従い、N-(tert-butyl)ヒドロキシリルアミン塩酸塩および3-ホルミル-2-(メトキシカルボニル)インドールから出発して化合物77を製造した。MS: m/z 275 (MH⁺)。

【0384】

実施例78: N-シクロヘキシリル-C-[2-(メトキシカルボニル)-1H-インドール-3-イル]ニトロン(78)

【化109】



10

20

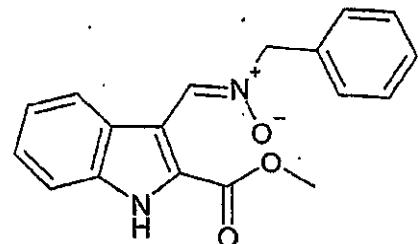
【0385】

実施例1の手順に従い、N-シクロヘキシリルヒドロキシリルアミン塩酸塩および3-ホルミル-2-(メトキシカルボニル)インドールから出発して化合物78を製造した。MS: m/z 301 (MH⁺)。

【0386】

実施例79: N-ベンジル-C-[2-(メトキシカルボニル)-1H-インドール-3-イル]ニトロン(79)

【化110】



30

40

【0387】

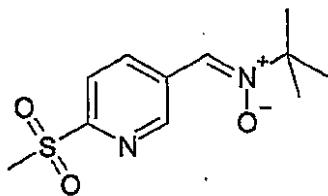
実施例1の手順に従い、N-ベンジルヒドロキシリルアミン塩酸塩および3-ホルミル-2-(メトキシカルボニル)インドールから出発して化合物79を製造した。MS: m/z 309 (MH⁺)。

【0388】

実施例80: N-tert-butyl-C-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イル)ニトロン(80)

50

【化111】



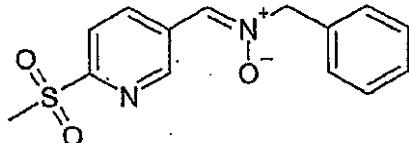
【0389】

実施例63の手順に従い、N-tert-butylideneamino-2-methylsulfonylpyridineと6-メタノンスルファニル-ピリジン-3-アルデヒドとを縮合させ、ついでオキソンで酸化して表題化合物を製造した。MS: m/z 257 (MH⁺). ¹H NMR 1.54 (s, 9H); 3.28 (s, 3H); 8.10 (d, J=8.4Hz, 1H); 8.21 (s, 1H); 9.22 (dd, J=8.4Hz, 1.8Hz, 1H); 9.42 (d, J=1.8Hz, 1H)。

【0390】

実施例81：N-ベンジル-C-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イル)ニトロ
ン(81)

【化112】



【0391】

実施例63の手順に従い、N-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩と6-メタンスルファニル-ピリジン-3-アルデヒドとを縮合させ、ついでオキソンで酸化して表題化合物を製造した。MS: m/z 291 (MH⁺)。

【0392】

実施例82：ニトロン化合物のフリーラジカル消去 / 抗酸化アッセイ

ニトロンはフリーラジカルとの安定な付加体（すなわち、スピントラップ剤）を形成するその能力に起因する抗酸化作用を有する化合物の化学物質分類を構成する（例えば、Janzén, E. G. et al., 1992, Stabilities of Hydroxyl Radical Spin Adducts of PBN-Type Spin Traps, Free Radical Biol. Med., 12(2): 169-73 を参照のこと）。フリーラジカルは、病理学的結果の原因となりうる、細胞成分（例えば、タンパク質および脂質）に対する酸化損傷を起こすことができるので、この化学物質分類の標準的な1員であるC-(フェニル)-N-(tert-ブチル)ニトロン(PBN)を用いた研究において報告されているように、ニトロン化合物の抗酸化作用が少なくとも部分的にその治療の可能性の基礎をなすということが報告されている（例えば、J. M. Carney and R. A. Floyd, 1991, Protection against Oxidative Damage to CNS by -phenyl-tert-butylnitrone (PBN) and Other Spin-Trapping Agents: a Novel Series of Nonlipid Free Radical Scavengers, J Mol. Neurosci., 3 (1) : 47-57, and Thomas, C. E. et al., 1994, Multiple Mechanism for Inhibition of Low Density Lipoprotein Oxidation by Novel Cyclic Nitrone Spin Traps, J Biol Chem., 269 (45): 28055-61 を参照のこと）。

【0393】

従って、PBNよりも改善された抗酸化作用を有するニトロン化合物は、PBNよりも優れた治療の可能性を有する可能性がある。より一般的には、抗酸化療法に感受性が高いと報告されているか、あるいはフリーラジカルの生成が関与する疾患もしくは状態は、ニトロンの抗酸化作用に基づくニトロン治療に感受性が高い可能性がある。酸化損傷または酸化ストレスによって起こる、あるいはそれを特徴とする疾患または状態は、限定するも

10

20

30

40

50

のではないが、神経変性、自己免疫および炎症性疾患または状態を含む。

【0394】

本発明のニトロン化合物について、フリーラジカル生成が関与する疾患のモデルとして当業者に受け入れられている、フリーラジカル消去 / 抗酸化作用のインピトロアッセイを試験した。このアッセイは、フリーラジカルドナーである 2,2-ジフェニル-1-ピクリルヒドラジル (DPPH) とフリーラジカル消去活性が試験されるラジカル消去剤 / 抗酸化剤との間の反応に基づく。仮定上のラジカル消去剤へのフリーラジカル電子の供与により、DPPH (515 ~ 520 nm) の可視吸光度ピークは減少するため、この部分での可視光スペクトルの吸光値の減少は、以下の反応の進行を反映する：

【化113】

10



【0395】

(式中、AHは仮定上のラジカル消去剤 / 抗酸化剤である)。このアッセイは、Brand-Williams, W. et al., 1995, Use of a Free Radical Method to Evaluate Antioxidant Activity, Lebensm. Wiss. Technol., 28: 25-30 に最初記載され、さらに、L. R. Fukumoto and G. Mazza, 2000, Assessing Antioxidant and Prooxidant Activities of Phenolic Compounds, J. Agric. Food Chem., 48: 3597-3604 でさらに変更を加えられたプロトコルに基づく。

20

【0396】

この抗酸化アッセイは、Perkin-Elmer 96 ウェル透明底ブラック壁 (E & K Scientific Productsに発注) およびTecan Safire吸光度プレートリーダーを用いて実施した。陽性対照には、トロロックス (6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸, Sigma-Aldrich)、BHA (2(3)-tert-ブチルヒドロキノンモノメチルエーテル, Sigma-Aldrich)、PBN (C-(フェニル)-N-(tert-ブチル)ニトロン, Sigma-Aldrich) およびS-PBN (C-(2-スルホフェニル)-N-(tert-ブチル)ニトロンナトリウム塩 (例えば Janzen and R. V. Shetty, 1979, Tetrahedron Lett., 35: 3229-32 にしたがって製造した) を用い、陰性対照 (すなわち、ビヒクル) にはDMSOを用いた。要約すれば、まず、同一バッチの各対照または試験ニトロン化合物の所望の最終濃度の $100 \times \text{DMSO}$ 原液 $2 \mu\text{L}$ を個々のウェルに加えた。ついで各ウェルに、多チャンネルピペットを用いて、調製したての $50 \mu\text{M}$ DPPH (Sigma-Aldrich) 80%メタノール溶液を $198 \mu\text{L}$ 加えた。プレートリーダー上、520 nmで吸光度を直ちに読み取り、その後反応がすべて完結 (すなわち定常状態) するまで経時的に反応速度を読み取った。定常状態時点は 24 時間であったため、アッセイ結果は 24 時間時点から示してある。用量反応を算定し、対照および試験化合物の EC₅₀ 値を補間するために、対照およびニトロン化合物の濃度に対して 520 nm (OD) における吸光度をプロットした。

30

【0397】

この抗酸化アッセイにおいて、典型的な本発明の化合物は表1に示すような EC₅₀ 値を示した。

40

【表1】

表1 : DPPHアッセイデータ

化合物	MW	EC50 (μM)
BHA		+++++
PBN		+
SPBN		+
Trolox		+++++
1	235.28	++
2	261.32	+

【0398】

化合物	MW	EC50 (μ M)
3	269.30	++
4	295.33	+++
5	321.37	+++
6	329.35	+++
7	221.25	+++
8	247.29	++++
9	255.27	++++
10	281.31	++
11	307.34	++++
12	315.32	++++
16	248.32	+++
20	256.32	+
22	339.46	+
23	326.41	+
24	284.38	+
25	350.41	+
26	333.41	+
28	324.44	+
29	310.42	+
30	312.43	+
31	338.47	+
32	346.45	+
33	324.44	+
34	350.48	+
35	358.46	+
36	352.45	+
37	360.43	+++
38	339.46	+
39	365.50	+
40	373.47	+
41	346.45	+
42	372.49	+

10

20

30

【 0 3 9 9 】

化合物	MW	EC50 (μM)	
43	380.47	+	
44	372.49	+	
45	398.52	+	
46	406.50	+	
47	270.35	+	
48	312.43	+	
49	346.45	+	
50	312.43	+	10
51	298.40	+	
54	346.45	+	
56	372.49	+	
57	380.47	+	
58	312.43	+	
59	298.40	+	
60	338.47	+	
61	346.45	+	
62	255.34	++	
63	333.43	++	20
64	361.48	++	
65	389.53	++	
66	255.34	++	
67	269.36	+	
68	269.36	++	
69	283.39	+	
70	283.39	+	
71	309.43	+	
72	323.33	+	
73	256.32	+	30
74	306.38	+	
75	290.34	+	
76	282.36	+	
77	274.32	+	

【 0 4 0 0 】

化合物	MW	EC50 (μM)	
78	314.38	+	
79	308.34	+	40

* EC₅₀は、520 nmにおけるDPPHの吸光度ピークを50%減少させる化合物の濃度である。

++++ EC₅₀<10 μM
 +++ 100 μM>EC₅₀>10 μM
 ++ 500 μM>EC₅₀>100 μM
 + 1000 μM>EC₅₀>500 μM
 - EC₅₀>1000 μM

【 0 4 0 1 】

表1から解るように、本発明のニトロン化合物は、顕著な、あるいは強力なフリーラジカル消去 / 抗酸化作用を有する。実際、本発明のニトロン化合物の多くはPBNと同等以

上の抗酸化作用を示す。従って、本発明のアリール、ヘテロ芳香族および二環式アリールニトロン化合物は、抗酸化療法に感受性が高いかまたはフリーラジカル生成が関与すると報告されている疾患または状態の治療および/または予防に有用な、強力な治療剤である。かかる疾患または状態は、限定するものではないが、疼痛疾患、自己免疫疾患もしくは状態、炎症性疾患もしくは状態、および神経もしくは神経変性疾患もしくは状態を含む。

【0402】

酸化損傷または酸化ストレスが原因または特徴である疼痛疾患の例には、限定するものではないが：偏頭痛(例えば、Ciancarelli, I. et al., 2003, Urinary Nitric Oxide Metabolites and Lipid Peroxidation By-Products in Migraine, Cephalgia, 23 (1) : 39-42 を参照のこと)；急性、慢性および神経障害性の、痛み症候群および神経痛(例えば、De las Heras Castano, G. et al., 2000, Use of Antioxidants to Treat Pain in Chronic Pancreatitis, Rev. Esp. Enferm. Dig., 92 (6): 375-85 を参照のこと)；過敏性腸症候群；ならびに糖尿病性神経障害を含む神経損傷および神経障害(例えば、Gray, C. et al., 2003, Neuroprotective Effects of Nitrone Radical Scavenger S-PBN on Reperfusion Nerve Injury in Rats, Brain Res., 982 (2): 179-85, and Strokov, I. A. et al., 2000, The Function of Endogenous Protective Systems in Patients with Insulin-Dependent Diabetes and Polyneuropathy: Effect of Antioxidant Therapy, Bull. Exp. Biol. Med., 130 (10): 986-90 を参照のこと)がある。酸化損傷または酸化ストレスが原因または特徴である自己免疫疾患もしくは状態の例には、限定するものではないが：多発性硬化症(例えば、Liu, Y. et al., 2003, Bilirubin as a Potent Antioxidant Suppresses Experimental Autoimmune Encephalomyelitis: Implications for the Role of Oxidative Stress in the Development of Multiple Sclerosis, J. Neuroimmunol., 139 (1-2): 27-35 を参照のこと)；関節炎；糖尿病および関連合併症(例えば、Tabatabaie, T. et al., 1997, Spin Trapping Agent Phenyl-N-tert- butylnitronone Protects against the Onset of Drug-Induced Insulin-Dependent Diabetes, FEBS Lett., 407(2): 148-52 を参照のこと)；ならびにグレーブス病および他の甲状腺疾患(例えば、Vraca, V. B. et al., 2004, Supplementation with Antioxidants in the Treatment of Graves' Disease: the Effect on Glutathione Peroxidase Activity and Concentration of Selenium, Clin. Chim. Acta., 341 (1-2) : 55-63 を参照のこと)がある。

【0403】

酸化損傷または酸化ストレスが原因または特徴である炎症性疾患または状態の例には、限定するものではないが：心筋梗塞および機能障害(例えば、Vergely, C. et al., 2003, Effect of Two New PBN-Derived Phosphorylated Nitrone against Postischaemic Ventricular Dysrhythmias, Fuldam. Clin. Pharmacol., 17 (4): 433-42 を参照のこと)；動脈硬化症および他の血管疾患(例えば、Micheletta, F. et al., 2004, Bitamine E Supplementation in Patients with Carotid Atherosclerosis: Reversal of Altered Oxidative Stress Status in Plasma But Not in Plaque, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 24 (1) : 136-40 を参照のこと)；喘息、気道過敏症およびアレルギー(例えば、Nadeem, A. et al., 2003, Increased Oxidative Stress and Altered Levels of Antioxidants in Asthma, J Allergy Clin. Immunol., 111 (1) : 72-8 を参照のこと)；移植片および移植不全または拒絶(例えば、Connor, H. D. et al., 1992, Evidence that Free Radicals Are Involved in Graft Failure following Orthotopic Liver Transplantation in the Rats-an Electron Paramagnetic Resonance Spin Trapping Study, Transplantation, 54 (2): 199-204 を参照のこと)；肺損傷および障害(例えば、Murphy, P. G. et al., 1991, Direct Detection of Free Radical Generation in an in vivo Model of Acute Lung Injury, Radical Res. Commun., 15 (3): 167-76 を参照のこと)；肝炎および黄疸により誘発される肝臓疾患(例えば、Yamashita, T. et al., 1996, The Effects of -Phenyl-tert- butylnitronone(PBN) on Copper-Induced Rats Fulminant Hepatitis with Jaundice, Free Radical Biol. Med., 21 (6): 7

10

20

30

40

50

55-61 を参照のこと) ; 膵炎および他の膵臓疾患(例えば、Koiwai, T. et al., 1989, The Role of Oxygen Free Radical in Experimental Acute Pancreatitis in the Rat, *Iract. J. Pancreatol.*, 5 (2): 135-43 を参照のこと) ; クローン病および消化管の他の疾患を含む炎症性腸疾患(例えば、Reimund, J. M. et al., 1998, Antioxidants Inhibit the in vitro Production of Inflammatory Cytolcines in Crohn's disease and Ulcerative Colitis, *Eur. J. Clin. Invest.*, 28 (2): 145-50 を参照のこと) ; 黄斑変性ならびに網膜および目の他の変性または炎症性疾患を含む網膜虚血および障害(例えば、F. Block and M. Schwarz, 1997, Effects of Antioxidants on Ischemic Retinal Dysfunction, *Exp. Eye Res.*, 64 (4): 559-64 を参照のこと) ; 腎虚血および腎臓疾患(例えば、Kadkhodaei, M. et al., 1996, Detection of Hydroxyl and Carbon-Centered Radical by EPR Spectroscopy after Ischaemia and Reperfusion of the Rat Kidney, *Free Radical Res.*, 25 (1) : 31-42 を参照のこと) ; ならびに内毒素血症(例えば、Harkins, J. D. et al., 1997, Effect of -Phenyl-tert-butyl nitrone on Endotoxine Toxemia in Horses, *Vet. Hum. Toxicol.*, 39 (5): 268-71 を参照のこと)がある。

【0404】

酸化損傷または酸化ストレスが原因または特徴である神経もしくは神経変性疾患もしくは状態の例には、限定するものではないが：脳卒中(例えば、Marshall, J. W. et al., 2001, NXY-059, a Free Radical-Trapping Agent, Substantially Lessens the Functional Disability Resulting from Cerebral Ischemia in a Primate Species, *Stroke*, 32 (1) : 190-98, and Ginsberg, M. D. et al., 2003, Stilbazulenyl Nitorne, a Novel Antioxidant, Is Highly Neuroprotective in Focal Ischemia, *Ann. Neuro.*, 54 (3): 330-42 を参照のこと) ; 精神分裂病および他の認知障害(例えば、Dakhale, G. et al., 2004, Oxidative Damage and Schizophrenia: the Potential Benefit by Atypical Antipsychotics, *Neuropsychobiol.*, 49 (4): 205-09 を参照のこと) ; 気分障害および他の情動障害(例えば、Ranjekar, P. K. et al., 2003, Decreased Antioxidant Enzyme and Membrane Essential Polyunsaturated Fatty acids in Schizophrenic and Bipolar Mood Disorder Patients, *Psychiatry Res.*, 121 (2): 109-22 を参照のこと) ; てんかん(例えば、Gupta, M. et al., 2004, Add-on Melatonin Improves Quality of Life in Epileptic Children on Valproate Monotherapy: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, *Epilepsy Behav.*, 5 (3): 316-21 を参照のこと) ; 加齢および老化(例えば、Carney, J. M. et al., 1991, Reversal of Age-Related Increase in Brain Protein Oxidation, Decrease in Enzyme Activity, and Loss in Temporal and Spatial Memory by Chronic Administration of the Spin-Trapping Compound N-tert-Butyl-Phenylnitrene, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88 (9): 3633-6 を参照のこと) ; パーキンソン病(例えば、Fredriksson, A. et al., 1997, MPTP-Induced Deficits in Motor Activity : Neuroprotective Effects of the Spin-Trapping Agent, -Phenyl-tert-butyl Nitrene (PBN), *J. Neural. Transm.*, 104 (6-7): 579-92 を参照のこと) ; アルツハイマー病(例えば、Butterfield, D. A. et al., 1996, A (25-35) Peptide Displays H₂O₂-Like Reactivity towards Aqueous Fe²⁺, Nitroxide Spin Probes, and Synaptosomal Membrane Proteins, *Life Sci.*, 58 (3): 217-28 を参照のこと) ; ハンチントン病(例えば、Nakao, N. et al., 1996, Antioxidant Treatment Protects Striatal Neurons against Excitotoxic Insults, *Neuroscience*, 73(1) : 185-200 を参照のこと) ; 筋萎縮性側索硬化症(例えば、Desnuelle, C. et al., 2001, A Double Blind, Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial of -Tocopherol (Vitamine E) in the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis, *Amyotrophic Lateral Scler. Other Motor Neuron Disorders*, 2 (1) : 9-18 を参照のこと) ; ならびに頭部外傷および外傷性脳損傷(例えば、Sen, S. et al., 1994, -Phenyl-tert-butylnitrene Inhibits Free Radical Release in Brain Concussion, *Free Radical Biol. Med.*, 16(6): 685-91, and Marklund, N. et al., 2001, Effects of the Nitrone Radical Scavengers PBN and S-PBN on in vivo

10

20

30

40

50

o Trapping of Reactive Oxygene after Traumatic Brain Injury in Rats, J Cereb. Blood Metab., 21(11); 1259-67 を参照のこと) がある。

【0405】

実施例83：ラットにおける静脈内および経口投与後の本発明のアリールニトロン化合物の薬物動態学的評価

実験開始前に、雄のスプラーグ・ドーリー・ラットを少なくとも24時間環境順化させた。環境順化期間中、すべてのラットに水と飼料を自由に摂取させた。しかしながら、飼料（水ではない）は、実験開始前12時間までラットのケージから除いておいた。実験の最初の4時間に、ラットに水のみを自由に摂取させた。2~3匹のラットをi.v.投与で試験し、3匹のラットを経口投与で試験した。i.v.製剤用に、本発明のニトロン化合物を5%ジメチルアセトアミド(v/v)、0~4%ツイーン80(v/v)、10~40%PEG400(v/v)および残りのパーセンテージの水(v/v)の混合物中に溶解(1mg/ml)した。経口製剤用に、本発明のニトロン化合物を4%の10%ツイーン水溶液および96%の0.5%カルボキシメチルセルロース(中粘度)水溶液；または4%の10%ツイーン水溶液、48%の0.5%カルボキシメチルセルロース(中粘度)水溶液、および48%の0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース/0.2%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液の混合物に溶解(2mg/ml)した。これらの製剤を実験に使うまで5で保存した。ついで製剤を、投与前に少なくとも半時間攪拌混合した。それぞれの残った製剤を正確に200μL用いて濃度分析のためにCH₃CN/H₂Oで希釈した。投与前にラットの体重を測定した。各ラットに対して正確な投与量を算出するために体重を用いた：

I.V.投与：投与容量(ml)=1.0ml/kg

静脈内投与は、頸静脈カテーテルまたは尾静脈を介して1分以内に投与した。

【0406】

P.O.投与：投与容量(ml)=2.5ml/kg

経口投与は、強制経口投与により投与した。

【0407】

I.V.投与に関しては、投与後、t=2、5、15、30、60、120、180、360および480分の時点で頸動脈または頸静脈カテーテルにより血液サンプルを採取(ヘパリン処理済みシリンドリを用いて)した。P.O.投与に関しては、投与前ならびに投与後t=5、15、30、60、120、180、360および480分の時点で、頸動脈または頸静脈カテーテルにより、血液サンプルを採取(ヘパリン処理済みシリンドリを用いて)した。一部のニトロン化合物については、I.V.およびP.O.投与の両方に関して1440分(24時間)サンプルもまた採取した。それぞれの時点でラットから約250μLの血液を得た。脱水症を防ぐために、等量の0.9%生理食塩水で置換した。遠心分離を行うまで、全血液サンプルを氷上に保存した。ついで血液サンプルを4で10分間14,000rpmで遠心分離し、上部の血漿層を清潔なバイアルに移し、-80で保存した。ついで、標準方法を用いる質量分析法により、得られた血漿サンプルを分析した。

【0408】

実施例84：ラット血漿中の本発明のアリールニトロン化合物の分析のためのLC/MS/MS法

上記アッセイからの全てのサンプルは、ターボイオンスプレーイオン源を有するPE-Sciex API 3000 トリプル四重極で分析した。Thermo BDS Hypersil CIS(100×4.6mm, 5μ粒子, 120Å孔径)などのC18カラムを用いる直線勾配逆相クロマトグラフィーにより、マトリックスから本発明のニトロン化合物を分離した。移動相には以下を用いた：

A: CH₃CN 200mL, H₂O 1800mL, NH₄OAc 1.54g、およびギ酸2mL

B: CH₃CN 1800mL, H₂O 200mL, NH₄OAc 1.54g、およびギ酸2mL

陽イオンマルチプルリアクションモニタリングモードにより、質量分析計を用いてニトロン化合物を検出した。定量分析に関しては、定量曲線範囲を得るために、ニトロン化合物

の原液を適切なマトリックスに加えてサンプルと同様に標準品を分析し、標準曲線を作成した。

【0409】

アリールニトロン化合物の薬物動態学的パラメーターは、WinNonlin-Pro (Version 4.1, Pharsight Corporation)を用いて、包括的解析により決定した。パラメーターの平均および標準偏差値は、マイクロソフトの標準公式を用いて算出した。薬物動態学的パラメーターを表2に示す。

【表2】

表2：ニトロン化合物の薬物動態学的データ

10

化合物	MW	F (%)	T _{1/2} (hr)	Cl (L/h/kg)	Vd (L/Kg)	C _{max} (PO) (ng/mL)	T _{max} (PO) (hr)
13	221.26	64.7	0.37	0.77	0.41	5580	0.33
18	276.38	75.1	0.33	1.29	0.62	2237	0.42
19	220.27	39.5	3.64	0.14	0.74	2997	0.33
20	256.32	55.4	3.67	0.77	4.08	796	0.37
22	339.46	15.6	0.57	2.21	1.83	703	0.24
23	326.41	65.3	1.58	1.68	3.78	1125	0.42
24	284.38	7.19	0.52	3.54	2.58	198	0.20

20

【0410】

化合物	MW	F (%)	T _{1/2} (hr)	Cl (L/h/kg)	Vd (L/kg)	C _{max} (PO) (ng/mL)	T _{max} (PO) (hr)
25	350.41	0.85	0.43	1.76	1.12	10	0.25
26	333.41	43.4	4.37	0.01	0.09	27333	0.42
27	326.41	18.1	0.38	4.73	2.62	423	0.084
28	324.44	13.8	13.03	1.14	19.85	134	1.08
29	310.42	4.3	0.29	2.28	0.97	114	0.19
30	312.43	1.7	0.51	5.63	4.15	40	0.083
33	324.44	0.1	0.54	2.17	1.66	10	0.083
48	312.43	55.3	0.49	1.97	1.39	862	0.25
54	346.45	13.2	1.03	2.15	3.21	180	0.25
60	338.47	0.4	0.51	3.8	2.84	1.59	0.14
62	255.34	63.4	5.82	0.06	0.53	4633	0.41
63	333.43	95.9	1.66	0.19	0.45	4130	0.75
64	361.48	91.3	0.55	0.83	0.67	2493	0.66
65	389.53	13.7	0.35	1.89	0.98	339	0.24
66	255.34	70.3	2.39	0.18	0.63	4733	1.00
67	269.36	46.4	4.43	0.07	0.42	4763	1.33
68	269.36	36.4	0.93	0.47	0.63	2107	0.99
69	283.39	54.9	0.64	0.84	0.76	1837	0.19
70	283.39	52.2	0.62	1.2	1.07	1273	0.49
71	309.43	5.87	0.76	1.86	1.66	108	0.28
72	323.33	59.8	2.82	0.66	2.69	1523	0.32
73	256.32	72.2	2.76	0.2	0.8	4167	1.42
74	306.38	9.4	0.32	22.57	10.68	12	0.19
75	290.34	50.2	0.57	1.31	1.07	1031	0.19
80	256.33	54.7	1.71	0.21	0.52	3943	0.5

MW : ニトロン化合物の分子量。

F (%) : 経口投与による血漿暴露を静脈内投与による血漿暴露で割ることにより算出される経口での生物学的利用率（それぞれの投与量に対して正規化する）。

T_{1/2} : ニトロン化合物の消失半減期。

C_l : 静脈内投与によって得られるニトロン化合物のクリアランス。

Vd : 静脈内投与によって得られるニトロン化合物の分布容積。

C_{max} : 経口投与後に検出されるニトロン化合物の最大血漿中濃度。

T_{max} : 経口投与後にニトロン化合物が最大血漿中濃度に達するまでにかかる時間。

10

20

30

40

50

【 0 4 1 1 】

本発明のアリールニトロン化合物は、好ましい薬物動態学的性質を有する。大部分の化合物は、低から中程度のクリアランスを示した。一連の分布容積（低から高まで）が観察されたが、化合物の半分以上が、組織分布を示唆する、ラット体内水分量よりも大きい分布容積を示した。経口投与の場合、短いT_{max}（化合物の大部分について0.5時間未満）により示されるように、ニトロン化合物は急速に吸収された。経口暴露は一般に高く、化合物の60%以上が経口での生物学的利用率30%以上を示した。

【 0 4 1 2 】

実施例85：本発明のアリールニトロン化合物の血漿タンパク結合

本発明のニトロン化合物をそれぞれDMSOに溶解して、1mg/mLの原液を調製した。この化合物を血漿中に混合し、1μg/mLの最終濃度にした。混合した血漿とリン酸緩衝液(0.1M, pH 7.4)（それぞれ200μl）を96ウェル平衡透析器中の膜の反対側に加えた。ついで透析器プレートを覆い、オービタルシェーカー上37で終夜平衡化した。血漿および緩衝液区画からアリコートを採取し、緩衝液区画からのサンプルにブランク血漿を加え、血漿区画からのサンプルに薬剤を含まないリン酸緩衝液を加えて、マトリックス効果を除去した。CH₃CNを加えることによるタンパク質沈殿法を用

いてサンプルを抽出した。LC / MS / MS 法を用いてサンプルを分析した。遊離および結合ニトロン化合物のパーセンテージは、以下の式に従って算出した：

$$\begin{aligned}\text{遊離 \%} &= [\text{遊離薬剤} / \text{全薬剤}] * 100 \\ &= [(\text{ピーク面積})_{\text{緩衝液}} / (\text{ピーク面積})_{\text{血清}}] * 100 \\ \text{結合 \%} &= 100 - \text{遊離 \%}\end{aligned}$$

【表3】

表3：ニトロン化合物の血漿タンパク結合

化合物	MW	血漿タンパク結合		10
		結合% (ラット)	結合% (ヒト)	
20	256.32	2.41	0	
<hr/>				
化合物	MW	血漿タンパク結合		20
		結合% (ラット)	結合% (ヒト)	
23	326.41	21.8	20	
26	333.41	99	76.2	
62	255.34	0.06	17.4	
63	333.43	25.9	13.3	
64	361.48	18.9	30.3	
66	255.34	10.2	27.4	30
67	269.36	22	13.6	
68	269.36	21.7	21.9	
69	283.39	24.5	46.8	
70	283.39	28.2	20.4	
71	309.43	51.6	45.6	
72	323.33	68.1	63.3	40

【0413】

本発明のアリールニトロン化合物は、低い血漿 - タンパク結合を示した。化合物の大部分（13のうち10）は30%未満の結合値を示した。従って、本アリールニトロン化合物はin vivoの標的に到達し、その薬理効果を発揮する潜在能力を有する。

【0414】

実施例86：本発明のアリールニトロン化合物の脳移行性

本発明のニトロン化合物をそれぞれサスペンションとして製剤化し、強制経口投与（化 50

化合物 26 は 5 mg / kg で、化合物 62 は 15 mg / kg で、化合物 20、63 および 66 は 50 mg / kg で) により、スプラーグ・ドーリー・ラットに単回投与した。各化合物の所定の投与量で予測される T_{max} 付近で血漿サンプルを採取し、二酸化炭素を用いてラットを安樂死させた。安樂死の直後に、環椎後頭膜の大槽穿刺により、大槽から吸い出して脳脊髄液 (CSF) を採取した。脳は、最初に心臓内に ~ 150 mL の氷冷した 0.1 M リン酸緩衝化生理食塩水 (PBS) (pH 7.4) をかん流させた。硬膜の除去後、脳の重量を測定した。ついで脳を小片に切り裂き、~ 10 mL の PBS で 2 度洗浄した。脳、CSF、血漿サンプルをドライアイスで氷結し、分析まで -80° で保存した。CSF および血漿サンプルは LC/MS/MS 分析の前にタンパク質沈殿法を行った。プランクのラット血漿および CSF は必要に応じてサンプルを希釈するために用いた。定量曲線範囲を得るためにプランクのラット血漿または CSF にニトロン化合物の原液を混合し、サンプルと同様に標準品を分析して生物分析標準曲線を作成した。2 mL の水中で脳サンプルをホモジナイズし、酢酸エチルで 3 回液液抽出を行った。各サンプルの合わせた有機層を 40°、窒素気流下で留去し、残渣を適切な量の移動層 B (LC/MS/MS 法のセクションで言及) で再構成した。脳分析のための生物分析標準曲線は、Pelfreez から購入したスライスしたプランクラット脳に直接 100 / μl の原液を混合することにより作成した。ついで混合した脳に投与サンプルと同様な処理手順を行った。

10

20

【0415】

再構成サンプルをボルテックスし、インキュベートして、分析対象物質を完全に溶解させた。サンプルを遠心分離し、ついでさらに、LC/MS/MS 分析の前に必要に応じて移動層 B で希釈した。脳におけるニトロン化合物レベルを測定濃度、再構成容量および脳重量に基づいて算出し、脳 1 gあたりの化合物の ng 単位を得た。脳 / 血漿比 (w/v) の算出のために、1 g の脳組織はおよそ 1 mL の容量を有すると仮定した。

20

30

40

50

化合物	MW	脳移行性 (ラット)	
		CSF/血漿 (%)	脳/血漿 (%)
20	256.32	14.4	22.9
26	333.41	0.12	0.56
62	255.34	78.6	62.5
63	333.43	33.6	18.9
66	255.34	93.6	22.4

【0417】

実施例 87 : pH 7.4 におけるニトロン化合物溶解性測定

本発明のニトロン化合物 (> 3 mg) を pH 7.4 でリン酸緩衝液と混合し、> 0.3 mg / mL の混合物を作成した。混合物を 2 時間以上ボルテックスし、室温で 12 時間以上平衡化させた。平衡化混合物を、0.45 μm Tuffryn シリンジフィルターを飽和させるために用いた。飽和後、混合物の残りの部分を飽和フィルターで濾過した。濾

液を1、10、100、および1000倍希釈し、1~1000ng/mLの範囲の標準曲線を用いるLC/MS/MS法により分析した。

【表5】

表5：ニトロン化合物の溶解性

化合物	MW	溶解性@pH 7.4 ($\mu\text{g/mL}$)	溶解性@pH 7.4 (μM)
13	221.26	2000	9039
18	276.38	376	1360
19	220.27	3130	14210
30	312.43	791	2532
31	338.47	978	2889
33	324.44	>1080	>3329
34	350.48	500	1425
35	358.46	38.4	1.07
36	352.45	206	584
37	360.43	1810	5022
38	339.46	> 632	>1862
39	365.5	> 962	>2632
40	373.47	> 851	>2279
41	346.45	143	413
42	372.49	25.8	69.2
43	380.47	66	173
44	372.49	58.1	156
45	398.52	1.42	3.5
46	406.5	2.14	5.26
73	256.32	>2900	>11314
74	306.38	29.4	96
75	290.34	848	2921
76	282.36	> 1150	>4072

【0418】

表5に示すように、本発明のアリールニトロン化合物はpH 7.4で高い水溶性を示した。42のうち38の試験化合物は10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ より高い溶解性を示した。26の化合物は100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ より高い溶解性を示し、6の化合物は1mg/mLより高い溶解性

を示した。好ましい水溶性は、これらの化合物の経口での高い生物学的利用率に寄与する。

【0419】

実施例88：本発明のアリールニトロン化合物のミクロソームにおける安定性

冷凍したスプラーグ・ドーリー・ラット肝ミクロソーム（RLM）を氷上で解凍し、使用前にゆっくり混合した。最終反応混合物は、本発明のニトロン化合物（～500ng/m1）、1mM NADPH、およびRLMタンパク質の0.1M PBS（pH 7.4）0.5mg/m1溶液で構成された（有機溶媒濃度は1%（v/v）を超えない）。インキュベーションの1セットあたりひとつの陽性対照化合物を含ませた。最初にNADPH無しで、混合物を37、3～5分プレインキュベートし、ついでNADPHを加えて反応を開始させ、37で30分までインキュベートした。反応混合物のアリコートを、反応の開始時点および反応開始後の計画した時点でサンプリングした。採取したサンプルをアセトニトリルでクエンチし、試験化合物の検出を直線範囲内に収めるために移動層で希釈し、LC/MS/MSで分析した。残存するニトロン化合物の半減期またはパーセンテージを標準法を用いて算出した。同様な方法またはそれを少し変えた方法を、ヒト肝ミクロソーム（HLM）中でのニトロンの安定性を試験するために用いた。

【表6】

表6：ニトロン化合物の安定性

化合物	MW	30分時点で残存しているニトロンの% (ヒト)	30分時点で残存しているニトロンの% (ラット)
13	221.26	NT	100
18	276.38	NT	100
19	220.27	NT	100
30	312.43	NT	7.4
31	338.47	NT	0
32	346.45	NT	0
33	324.44	NT	0.3
34	350.48	NT	0
35	358.46	NT	0
36	352.45	24.2	NT
37	360.43	65.4	NT
38	339.46	76.6	NT

【0420】

化合物	MW	30分時点で残存しているニトロンの% (ヒト)	30分時点で残存しているニトロンの% (ラット)	
39	365.50	41.9	NT	
40	373.47	27.9	NT	
41	346.45	0	NT	
42	372.49	0	NT	
43	380.47	0	NT	
44	372.49	0	NT	
45	398.52	0	NT	10
46	406.50	0	NT	
47	270.35	100	NT	
48	312.43	100	NT	
49	346.45	0	NT	
50	312.43	36	NT	
51	298.40	94	NT	
52	338.47	64	NT	
53	346.45	65	NT	
54	346.45	62	NT	
55	332.42	82	NT	20
56	372.49	33	NT	
57	380.47	14	NT	
58	312.43	100	NT	
59	298.40	100	NT	
60	338.47	100	NT	
61	346.45	95	NT	
62	255.34	100	100	
63	333.43	99	97	
64	361.48	100	100	
65	389.53	94	78	30
73	256.32	100	NT	
74	306.38	75.7	NT	
75	290.34	95.1	NT	
76	282.36	90.5	NT	

【0421】

化合物	MW	30分時点で残存しているニトロンの% (ヒト)	30分時点で残存しているニトロンの% (ラット)	
80	256.33	94.5	NT	40
81	290.34	90.5	NT	

【0422】

本発明のニトロン化合物は、一般に、ヒトまたはラット肝ミクロソーム中で安定である。45の試験化合物中、NADPHを添加してラットまたはヒト肝ミクロソームで30分間インキュベーションした後化合物の75%以上が残存している化合物が23あった。こ 50

の高い安定性は、肝臓によるこれらの化合物の酸化的代謝の速度が遅かったことを示し、言い換れば、より低いクリアランスと経口での高い生物学的利用率が得られたことを示した。このミクロソームにおける安定性データは、薬物動態学的結果と一致する。

【0423】

実施例89：化合物62は糖尿病性神経障害（機械的痛覚過敏）に対してin vivoで有効である

この実施例において、ストレプトゾトシン（STZ）誘発糖尿病ラットモデルにおける神経障害の病状を保護あるいは抑制することによる有益な効果を生む化合物62の能力が示された。化合物62を用いる慢性期治療が糖尿病ラットの神経障害発症を保護するかどうか評価するために、ラットに機械的痛覚過敏反応の試験を行った。

10

【0424】

250～300gの体重の成体雄スプーラー・ドーリー（SD）ラット(Charles River Laboratories, San Diego, CA)を用いた。動物室は12時間の明暗サイクル(7:00 A.M. ~ 7:00 P.M.)で人工的に照明し、水および飼料は自由に摂取させた。ラットは無作為にグループに割り付けた。行動テストの49日前に、ラットにSTZのボーラス注射(75mg/kg, 静脈内)を受けさせた。STZは、75mg/mlの濃度で、0.1Mクエン酸ナトリウム緩衝液(pH 4.5溶液)に溶解した。高血糖の発症を確認するために、血糖計(Accuchecce, Roche Diagnostics, Palo Alto, CA)を用いて、週に一回、尾静脈から採取した全血の非空腹時グルコースレベルを測定した。高血糖障害（すなわち、全血糖 > 120 mg/dL）を示さないラットは研究から除外した。STZ注射の日から始めて、糖尿病ラットに化合物62(5mg/kgまたは25mg/kg、共に1日2回)またはビヒクル(1ml/kg、1日2回)を経口投与した。化合物62はビヒクル(96%の0.5%CMCおよび4%の10%ツイーン80からなる)中に溶解した。対照として、未処理ラットのグループに化合物62(25mg/kg, 1日2回)またはビヒクル(1ml/kg, 1日2回)を経口投与した。各グループには13以上のラットを用いた。STZ糖尿病ラット(化合物62対ビヒクル)の時間効果曲線をお互いに比較し、未処理ラット(化合物62対ビヒクル)の曲線をお互いに比較した。二元配置(グループ×時間)繰り返し測定分散分析法(ANOVA)を用いて比較を行い、ついでFisherの事後比較テストを行った。p < 0.05の確率値を統計的に有意とみなした。

20

30

【0425】

実験の前に、これらのラットに、Basile Analgesymeter (Ugo Basile, Biological Research Apparatus, Comerio VA, Italy)を用い、ラット後足の裏に直線的に増加する機械力を加える、足引っ込み反射テストでトレーニングを行った。軽度に拘束したラットに、5分間隔で1日1時間を5日間、機械的組織損傷性屈曲反射反応のトレーニングを行った。実験の日に、足引っ込み閾値(PWT)（すなわち、刺激に対してラットが足を引っ込めるようになる機械力）を、5分間隔で1時間測定した。終わりの6回のPWT読み取り値の平均から、平均値を得た。データは平均±SEM(平均の標準誤差)で示してある。平均の複数の対間の有意差を決定するために一元配置分散分析法を用いた。p < 0.05の確率値を統計的に有意であるとみなした。

40

【0426】

下記の図1および表7に示すように、高用量の化合物62(25mg/kg, 経口, 1日2回×49d[STZ+Cmpd 62H, クロス斜線棒グラフ])は、ビヒクル投与STZ糖尿病ラット(STZ+ビヒクル, 白抜き棒グラフ)と比較してSTZ-糖尿病ラットにおける機械的痛覚過敏を有意に抑制したが、低用量の化合物62(5mg/kg, 経口, 1日2回×49d[STZ+Cmpd 62L, 斜線棒グラフ])ではそうではなかった。未処理ラット(未処理+ビヒクル, 黒塗り棒グラフ)において、機械的痛覚過敏は見られなかった。

【表7】

表7：化合物62による機械的痛覚過敏の抑制

グループ	PWT (グラム)	
STZ+VEHICLE	71.29 ± 3.09	
STZ+CMPPD 62L	70.29 ± 3.18	10
STZ+CMPPD 62H	86.86 ± 4.79	
NAIVE+VEHICLE	114.00 ± 2.34	

【0427】

実施例90：化合物62は糖尿病性神経障害（機械的アロディニア）に対してin vivoで有効である

この実施例において、ストレプトゾトシン(STZ)誘発ラット糖尿病モデルにおける神経障害の病状を保護および／または抑制する有益な効果を発揮する化合物62の能力が示された。糖尿病ラットの神経障害の発症を化合物62を用いる慢性期治療で保護できるかどうか評価するために、ラットに機械的アロディニア反応試験（すなわち、痛くない触覚刺激に対する増幅した反応）を行った。

【0428】

この実験において、各ラットをプラスチックの箱(10×10×18cm)に覆われた金属メッシュ床上に置き、慣らすために1～2時間そのままにしておいた。一式の目盛付きvon Freyフィラメント(North Coast Medical Inc., Morgan Hill, CA)をラットの各後足の足裏表面に使用して触覚刺激（すなわち、痛くない機械刺激）を引き起こした。疼痛を避けるためにラットに足を引っ込めさせる原因となる、von Freyフィラメントを曲げさせる力の強度により機械刺激を適格とした。各実験は、4秒毎のvon Freyフィラメントの使用を4回適用することで構成された。von Freyフィラメント刺激に反応して、4回の適用中少なくとも2回元気の良い足の引っ込み（すなわち、PWT）が認められた場合、反応陽性とみなした。閾値力を決定するために、最初の反応に応じて力の漸増または漸減のいずれかで、後のフィラメント適用を行った。(Tal, M. & Bennett, G. J.: Extra-terminal pain in rats with a peripheral mononeuropathy: mechano-hyperalgesia and mechano-allodynia in the territory of an uninjured nerve. Pain, 57 : 275-382, 1994; Mao, J., Price, D. D., Zhu, J., Lu, J. & Mayer, D. J.: The inhibition of nitric oxide-activated poly(ADP-ribose) synthetase attenuates transsynaptic alteration of spinal cord dorsal neurons and neuropathic pain in the rat. Pain, 72 : 355-366, 1997)。データは平均±SEMで示した。対応のない両側スチュードントt検定を行い、種々のグループのラットから得られた結果を比較した。p<0.05の確率値を統計的に有意とみなした。

【0429】

下記の図2および表8に示すように、化合物62(25mg/kg, 経口, 1日2回×49d(クロス斜線棒グラフ))の投与は、PWTを有意に増加させたが、ビヒクル(白抜き棒グラフ)では増加させなかった。PWTの増加はアロディニアの抑制を表す。

【表8】

表8：化合物62によるPWTの増加

グループ	PWT (グラム)
STZ+VEHICLE	3.30 ± 0.56
STZ+CMPD 62	6.08 ± 0.94

10

20

30

40

【0430】

実施例91：単神経障害性疼痛ラットモデルにおける機械的アロディニアに対する本発明のアリールニトロン化合物の効果

この実施例において、神経障害性の痛みの病状を保護および／または抑制する有益な効果を発揮する本発明の化合物の能力について、単神経障害性疼痛のモデルで化合物を試験した。

【0431】

250～300 g mの体重の成体雄SDラット(Charles River Laboratories, San Diego, CA)を使用した。12時間の明暗サイクル(7:00 A.M. ~ 7:00 P.M.)で人工的に動物室を照明し、水および飼料は自由に摂取させた。ラットは無作為にグループに割り付けた。単神経障害性疼痛疾患モデルが確立する7日前に、なれさせるために、1日1～2時間、プラスチックの箱(10×10×18 cm)で覆った金属メッシュ床でラットをトレーニングした。ならし期間中、実施例2に記載されているようにして、メッシュ床を通して一式の目盛付きvon Freyフィラメントで各後足の足裏表面に痛くない触覚刺激を与えた。

【0432】

7日間のトレーニング期間後に、ペントバルビタールナトリウム(65 mg/kg, Abbott Lab, Chicago, IL)の腹腔内注射によりラットを麻酔した。無菌操作で左腿の皮膚を～2 cm切り開いた。筋肉の鈍的分離後に大腿中央部の坐骨神経を露出した。4-0縫合(2)および4-0腸線縫合糸(1)(共にEthicon, Somerville, NJ 製)で神経を1～1.5 mm間隔でゆるく結索した。ついで創傷クリップで皮膚の外傷を閉じた。右側(すなわち、対側)は手術で損傷させなかった。手術から回復後、術後神経障害を示すか、身づくろい動作が不十分なラットは実験から除外した。単神経障害性疼痛疾患モデルを確立するこの外科的処置(すなわち、慢性狭窄性損傷、CCI、またはBennettモデル)は、他に記載されている(Bennett, G. J. and Xie, Y. K.: A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. Pain, 33 : 87-107, 1988)。

【0433】

術後、1、3、4、7、9、11、および14日目に、前記のようにvon Freyフィラメントを用いてラットを機械的アロディニアに関して試験した。術後14日目付近で同側の後足が5グラムを感じ、アロディニアの徴候が機械的アロディニア(すなわち、von Freyフィラメントによる痛くない触覚刺激に対する増幅した反応)を示し始めた。対側の後足は5グラム以上のレベルを維持していた(すなわち、アロディニアの徴候なし)。

【0434】

このアロディニアの症状発現後、化合物62(50 mg / kg, 経口)、化合物63(50 mg / kg, 経口)、化合物66(50 mg / kg, 経口)、化合物23(50 mg

50

/ kg, 経口)、4-ヒドロキシ-tempol (TEMPOL, 50 mg/kg, 経口)、またはピロキシカム (COX1阻害剤, 50 mg/kg, 経口)を無作為に割り付けたラットに投与した。同側の後足における機械的アロディニアの変化を、24時間までの過程中のいくつかの時点で記録した。ピロキシカムの単回投与により、長く続く抗アロディニア作用 (データは示さず) を引き起こした。

【0435】

下記の図3および表9に示すように、化合物62(黒丸)の単回投与は、急速な作用開始と、5-グラムアロディニアレベルから離れてPWTを劇的に高く変化させることによる、短時間続く抗アロディニア作用をもたらしたが、ビヒクル(白丸)はもたらさなかった。データは平均±SEMで示してある。CCIラットの同側の後足における時間内のアロディニアレベル間の差異(化合物62対ビヒクル)は、二元配置(グループ×時間)繰り返し測定分散分析法(ANOVA)とそれに続くFisher事後比較テストにより有意であることが見いだされた。p<0.05の確率値を統計的に有意であるとみなした。

【表9】

表9：ラットにおける化合物62による抗アロディニア効果

投与後の時間(分)	ビヒクル	化合物62	
-15	3.20±0.68 gm	3.17±1.10 gm	20
5	3.59±0.85 gm	2.86±0.94 gm	
120	6.00±0.44 gm	16.71±3.44 gm	
240	4.86±1.22 gm	15.14±3.90 gm	
360	5.34±0.79 gm	5.46±1.46 gm	
1440	4.51±1.22 gm	3.43±1.02 gm	

【0436】

表10に示すように、化合物63の単回投与は、化合物63と同様なパターン(すなわち、急速な作用開始と短い持続時間)で同側の後足に抗アロディニア作用をもたらしたが、ビヒクルの単回投与ではそうではなかった。データは平均±SEMで示してある。CCIラットの同側の後足における時間を通してのアロディニアレベル間の差異(化合物63グループ対ビヒクルグループ)は、化合物62で行ったと同じ分析で有意であることが見いだされた。

【表10】

表10：ラットにおける化合物63による抗アロディニア効果

投与後の時間(分)	ビヒクル	化合物63	
-15	3.20±0.97 gm	3.88±0.97 gm	
30	2.68±0.84 gm	18.4±10.42 gm	
60	3.80±0.80 gm	18.8±11.29 gm	10
300	4.52±1.23 gm	5.20±1.63 gm	
1440	4.28±1.23 gm	3.60±1.30 gm	

【0437】

表11に示すように、化合物66単回投与は、ビヒクルの単回投与と比較して有意な抗アロディニア作用を示さなかった。データは平均±SEMで示してある。上記の化合物に関して統計分析を行った。

【表11】

表11：ラットにおける化合物66による抗アロディニア効果の欠如

20

投与後の時間(分)	ビヒクル	化合物66	
-15	3.20±0.97 gm	1.97±0.84 gm	
30	2.68±0.84 gm	5.33±0.42 gm	
60	3.80±0.80 gm	4.12±0.91 gm	
300	4.52±1.23 gm	5.33±1.12 gm	30
1440	4.28±1.23 gm	1.57±0.23 gm	

【0438】

表12に示すように、化合物23の単回投与は、同側の後足に統計的に有意な抗アロディニア作用を示したが、ビヒクルは示さなかった。データは平均±SEMで示してある。上記の化合物に関して統計分析を行った。

【表12】

表12：ラットにおける化合物23による抗アロディニア効果

投与後の時間(分)	ビヒクル	化合物23
-15	3.20±0.97 gm	2.43±0.54 gm
30	2.68±0.84 gm	7.67±0.80 gm
60	3.80±0.80 gm	8.17±1.52 gm
300	4.52±1.23 gm	4.43±1.35 gm
1440	4.28±1.23 gm	4.67±0.84 gm

【0439】

表13に示すように、化合物TEMPOLの単回投与は、ビヒクルの単回投与と比較して有意な抗アロディニア作用を示さなかった。データは平均±SEMで示してある。上記の化合物に関して統計分析を行った。

【表13】

表13：ラットにおけるTEMPOLによる抗アロディニア効果の欠如

投与後の時間(分)	ビヒクル	TEMPOL
-15	3.20±0.97 gm	4.00±0.89 gm
30	2.68±0.84 gm	4.80±0.49 gm
60	3.80±0.80 gm	4.80±0.49 gm
300	4.52±1.23 gm	5.48±1.09 gm
1440	4.28±1.23 gm	4.80±1.02 gm

【0440】

実施例92：ラットにおいてカラゲニンにより引き起こされる急性炎症における熱性痛覚過敏を本発明のアリールニトロン化合物は抑制する

この実施例において、急性炎症性疾患における熱性痛覚過敏を抑制する本発明の化合物の能力を明らかにする。ラットのカラゲニン誘発炎症性モデルを用い、Hargreavesテストを用いて熱痛に対する反応への化合物の効果を試験した。

【0441】

この実験において、ラットを試験環境に2日間順化させた。プラスチックの箱(10×10×18 cm)で覆った透明なパープレックス・グラス床上にそれぞれを置いた。環境順化期間後に、透明なパープレックス・グラス表面を通して集束映写用電球から生成される輻射熱光線にラット後足の足裏表面をさらして、基礎熱的足引っ込み潜伏期間(PWL, 热刺激と足引っ込みの間の時間間隔)を測定した(Hargreaves test; Hargreaves, K. R., Dubner, R., Brown, F., Flores, C. & Joris, J.: A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. Pain, 32: 77-88, 1988)。2分間の間隔を離した少なくとも2回の試験からのPWLを平均化した。足引っ込み潜伏期間を測定するためにタイマーを用い、組織損傷を防ぐためにカットオフ時間20

10

20

30

40

50

秒を用いた。S T Z - 糖尿病ラットに関する試験の前に、放射熱強度を、未処理ラットがその足をおよそ10秒で引っ込めるようなレベルに調節した。

【0442】

安定な基礎PWLが得られた後、ラットをイソフルラン（効果を生じるために2~5%）で麻酔した。このラットの後足の一方にカラゲニン（2mg/100マイクロリットル滅菌生理食塩水，Sigma, St. Louis, MO）の足底内注射を行った。対側の方は注射を行わず、対象内の対照として用いた。ついでラットを元のケージに戻し、カラゲニン注射の2.5時間後に熱性痛覚過敏試験のために各テストチャンバーに移した。カラゲニン注射の3時間後に、両方の後足（すなわち同側および対側の）のPWLをカラゲニン注射後のかつての時点（15分~24時間）で測定した。抗痛覚過敏介入がない場合、同側の後足のPWLは、24時間時点で自然回復するまで注射していない対側の後足よりも有意に低かった（データは示さず）。

10

20

【0443】

化合物試験のためにラットをグループに無作為に入れ、3時間後のカラゲニンPWLが得られた直後に、化合物62（50mg/kg）、化合物63（50mg/kg）、ビヒクル（1ml/kg）、またはインドメタシン（30mg/kg）の経口投与を受けさせた。化合物62および化合物63はビヒクル（96%の0.5%CMCおよび4%の10%ツイーン80）の懸濁液として調製し、インドメタシンは30mg/mlの生理食塩水溶液として調製した。経口投与したインドメタシンは、有意にカラゲニン誘発熱的痛覚過敏（データは示さず）を抑制した。

【0444】

表14に示すように、化合物62はビヒクル投与カラゲニン足と比較して統計的に有意な効果を示した。表14において、データは平均±SEMで示してある。この研究に用いる統計比較法には、二元配置繰り返し測定ANOVAとそれに続くFisher事後比較テストを用いた。p<0.05の確率値を統計的に有意とみなした。

【表14】

表14：ラットにおける化合物62によるカラゲニン誘発熱的痛覚過敏の抑制

グループ	投与後の時間（分）				
	0	15	120	240	1400
ビヒクルのPWL (秒)	3.29±0.70	3.15±0.77	3.08±0.81	3.61±0.90	5.60±0.70
化合物62のPWL (秒)	4.65±0.63	7.33±1.43	7.55±1.08	5.38±1.11	5.33±1.09

30

【0445】

表15に示すように、化合物63もまたビヒクル投与カラゲニン足と比較して統計的に有意な効果を示した。表15において、データは平均±SEMで示した。上記と同様な統計的方法を用いた。

40

【表15】

表15：ラットにおける化合物63によるカラゲニン誘発熱的痛覚過敏の抑制

グループ	投与後の時間(分)					
	0	15	60	180	240	1400
ビヒクルの PWL(秒)	3.29±0.70	3.15±0.77	not collected	3.43±0.51	3.61±0.90	5.60±0.70
化合物62の PWL(秒)	4.98±0.85	4.93±1.22	4.15±1.04	3.65±0.64	not collected	5.70±0.71

10

20

30

40

50

【0446】

実施例93：腎虚血-再灌流障害モデルにおいて腎機能障害を軽減する化合物62

この実施例において、腎臓の虚血-再灌流(I/R)損傷によって引き起こされる障害を保護または抑制する化合物62の能力を明らかにする。1腎臓1クリップ(すなわち、1K1C)I/Rモデルを用いた。

【0447】

尿から糞便を分離するために高くしたメッシュ底を備えた改良ケージ中にそれぞれのラットを収容した。試験前に、ラットには終夜水および飼料を与えないでおいた。試験日の朝、50mg/kgで強制経口投与により生理食塩水(すなわち、0.9%塩化ナトリウム)を投与した(Lipschitz, W. L. Hadidian, Z. & Kerpcar, A.: Bioassay of diuretic s., J. Pharmacol. Exp. Ther., 79: 97-110, 1943)。血液および尿のサンプルは、生理食塩水摂取後1および/または5時間の時点でラットから採取(標準手順)し、遠心分離し、腎機能を反映する因子を分析するまで4で保存した。ナトリウムおよびクレアチニンレベルはQuality Clinical Labs, Inc. (Mountain View, CA)が測定した。ナトリウム濃度はイオン選択電極(標準手順)で測定した。クレアチニンレベルは、Liobat-Estelles, M., Sevillano-Cabeja, A. & Campines-Falco, P.: Kinetic chemometric studies of the determination of creatinine using the Jaffe reaction. Part I : kinetics of the reaction ; analytical conclusion. Analyst, 11: 597-602, 1989に記載の方法に従ってアルカリ性ピクリン酸(Jaffe)反応により測定した。腎臓によるイオン処理のパラメーターである、ナトリウム排泄率(FENa+)は、以下の式を用いて算出した:

$$= U_{Na} \times P_{Cr} / P_{Na} \times U_{Cr}$$
 (式中、 U_{Na} は尿中のナトリウム濃度であり; P_{Cr} はクレアチニンの血漿中濃度であり; P_{Na} はナトリウムの尿中濃度であり; U_{Cr} は尿中のクレアチニン濃度である)。

【0448】

FENa+の基礎レベルの算出のためのデータを採取後(表16)、ラットをペントバルビタール(65mg/kg, 腹腔内)で麻酔した。腹部の毛を安全かみそりでそり、ポビドンヨウ素溶液で殺菌した。正中切開を行い、右腎を露出した。右腎茎および右尿道は共に4-0縫合糸で2度結紮し、結紮間で切断した。ついで右腎を除去した。7日後、もう一度終夜飼料および水を与えないでおき、これらのラットを3つのグループに無作為に割り付け、腎虚血を引き起こす1時間前に、化合物62(50mg/kg, 容量1ml/kg, 経口)またはそのビヒクル(すなわち、9.6%の0.5%CMCおよび4%の20%ツイーン80, 容量1ml/kg, 経口)のいずれかを経口投与した。虚血の2時間前に、ケルセチン(30mg/kg, 腹腔内)を用いて陽性対照を行った(Kahraman, A., Erkasap, N., Serteser, M. & Koken, T.: Protective effect of quercetin on renal ischemia/reperfusion injury in rats. J. Nephrol., 16: 219-224, 2003)。ついでラットを麻酔し、その腹腔を切開後、左腎を露出した。非傷害的血管鉗子を左腎茎にかけ(虚血相)、これを45分後にはずした(再灌流相)。ついでイオン処理能力を測定するため

にLipschitzテストを行った。血管鉗子をはずしてすぐ生理食塩水を50mg/kg投与した。再灌流後、60分および300分で血漿および尿サンプルを採取した。

【0449】

ビヒクル投与グループと比較して、急性投与した化合物62は、再灌流5時間後の FE_{Na^+} を有意に高め、このグループ(すなわち、化合物62処理1K1Cラット)におけるレベルは、1K1Cモデリング前の同じラットから得たレベルよりも有意に高かった(表17)。化合物62の効果はケルセチンの効果と同様であったが、後者よりも少なかった。データは平均±SEMで示してある。データは二元配置繰り返し測定ANOVAとそれに続くFisher事後比較テストで処理した。 $p < 0.05$ の確率値を統計的に有意であるとみなした。

10

【表16】

表16：ラットにおける FE_{Na^+} 術前レベルに対する化合物62の効果の欠如

グループ	FE_{Na^+} (%)
ビヒクル	1.49±0.10
化合物62	1.71±0.36
ケルセチン	1.60±0.15

20

【表17】

表17：腎虚血後のラットにおける FE_{Na^+} レベルに対する化合物62の効果

グループ	虚血後1時間の FE_{Na^+} (%)	虚血後5時間の FE_{Na^+} (%)
ビヒクル	0.30±0.10	1.20±0.22
化合物62	0.52±0.29	2.52±0.5
ケルセチン	0.54±0.02*	5.23±4.43

30

【0450】

実施例94：ラットにおける脳卒中からの傷害を軽減する化合物の効果

この実施例において、in vivoでの脳卒中モデルにおける梗塞体積を減少させる本発明の化合物の能力を明らかにする。局所虚血のラットモデルである、一過性中大脳動脈閉塞症(tMCAO)を用いた。MCA閉塞症はBedersonら(Rat Middle Cerebral Artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination. Stroke Vol 17 (3) (1986) pp. 472-476)記載の、管腔内フィラメント法により誘発した。雄のスプラーグ・ドーリー・ラット(270~300g)を2.5%イソフルランで麻酔した。手順中、直腸温度計および温度コントローラを取り付けた加熱パッドで深部体温をおよそ37℃に維持した。ラットの頸部の毛をそり、ベタジンおよびアルコールで消毒した。下顎のすぐ下を、尾に向かっておおよそ1~2cm切開した。鈍的切開を行って気管を露出させ、筋肉を収縮させて右頸動脈を見つけた。同様に、外頸動脈(ECA)および内頸動脈(ICA)の分岐部も露出した。絹製縫合糸をECАの周囲に頭部に巻き、ついで第二の縫合糸を第一の縫合糸に続けた。ついで両方の縫合糸を縛ってとじ、縫合糸間で動脈を隔てた。擬似手術ラットにはさらに手術を施さなかった。切開部位は縫い合わせ、元のケージに戻す前に下記のように回復させた。

40

50

【0451】

MCAOを120分間受けさせたラットについて、ECAの近位部の縫合糸を尾のほうに引っ張り、分枝部でECAおよびICAが直線を形成するようにした。分枝部の真上のECAにもう一箇所一時的に縛り、所定の位置にモノフィラメントを保持した。湾曲した血管鉗子を用いて、総頸動脈(CCA)およびICAを介する血流を一時的に止めた。一時結びの上部および外頸動脈の断端の永久結びの真下で虹彩切除はさみを用いて小さな穴を作った。焼灼器で先端を燃え立たせる前処理をした3-0モノフィラメントナイロン縫合糸を一時結びの先のECA断端に置き、ついで失血を防ぐためにこれを少し締めた。ついで血管鉗子をはなし、ICAの内腔に縫合糸を進めた。CCA/ECA/ICA分枝部の一時クリップを取り外し、モノフィラメントを適切な抵抗にあうまでICA中に進めた。この時点で、MCAOが仮定され、虚血性侵襲(120分間)の持続期間中この位置にフィラメントをとどめた。ECA上の縫合糸を締め、結んでない端を切り落とすことにより縫合糸をその場にとどめた。全体の部位を生理食塩水で洗浄し、外科用ステープルを用いて切開を閉じた。

【0452】

閉塞期間の終了時に、ラットをイソフルラン麻酔下に置き、外科用ステープルを取り除き、モノフィラメントを頸動脈から引き出した。ECA上の一時縫合糸を失血を防ぐために取り外せないように縛った。ICAへの還流を確立し、全体の部位を生理食塩水で洗浄し、Ethilon No. 5などでラットの切開を閉じた。MCAOの2日後にラットを殺し、標準方法を用いて調製した2mm厚さの切片についてテトラゾリウム(TTC)染色を行い、ついで梗塞体積(すなわち壊死組織部位)を定量するためのコンピュータ画像解析を行って、脳損傷範囲を評価した。特定の化合物投与グループとビヒクル投与対照とを比較するために、Wilcoxon Rank Sumテスト(一元配置分散分析に従うように前もって指定したように)を用いた。

【0453】

3つの研究を行った。全ての研究は前述の2時間tMCAOモデルを用い、いずれも同じ用法・用量で、12時間ごとに、閉塞の前48時間から始めて閉塞後48時間で殺すまで1日2回薬剤を投与した。ラットには合計8回投与を受けさせ、5回目の投与の1時間後にMCAOを行った。

【0454】

第一の研究により、化合物62(50mg/kg)、化合物63(50mg/kg)、および化合物20(50mg/kg)の効果をビヒクル投与対照に対する効果と比較した。閉塞の15分前に1回、ついで48時間時点で殺すまで1日2回(12時間毎)腹腔内(i.p.)に投与したフェニル-N-ブチル-ニトロン(PBN, 100mg/kg)を陽性対照として用いた。各実験グループにはおよそ15のラットを用いた。図4において、データをグラフで表し、各グループの中央値をバーで示した。統計分析の結果により、いくつかの化合物の統計的に有意な効果が示された(化合物62投与グループ対ビヒクル(p=0.01); 化合物63投与グループ対ビヒクル(p=0.05); 化合物20投与グループ対ビヒクル(p=0.54); PBN投与グループ対ビヒクル(p=0.28))。

【0455】

第二の研究により、梗塞体積に対する化合物62投与の用量反応関係を調べた。この実験において、3つの投与量(MCAOの48時間前から開始して研究終了時点のMCAO後48時間までの強制経口投与による1日2回、3、10、および30mg/kgの投与)を用いた。図5において、データをグラフで表し、各グループの中央値をバーで示した。統計分析の結果により、化合物62の統計的に有意な効果が示された(30mg/kg投与量グループ対ビヒクル(p=0.03))。

【0456】

第3の研究により、梗塞体積に対する化合物63投与の用量反応関係を調べた。この実験において、化合物63の3つの投与量(MCAOの48時間前から開始して研究終了時

10

20

30

40

50

点のMCAO後48時間までの強制経口投与による1日2回、15、50、および100mg/kgの投与)を用いた。4-ヒドロキシ-TEMPO(100mg/kg)を陽性対照として用い、同一の用法・用量を用いて投与した。図6において、データをグラフで表し、各グループの中央値をバーで示した。統計分析の結果により、化合物63(50mg/kg)の見込みのある効果が示された(50mg/kg投与グループ対ビヒクル(p=0.07))。

【0457】

本明細書に引用した全ての特許公開、特許および特許出願は、それぞれの特許公開、特許および特許出願が個別具体的に本明細書に取り入れられるように、本明細書に引用して援用する。本発明の理解を明確にするために説明および実施例により前述の発明をある程度詳しく説明してきたが、本発明の教えるところにより、添付の特許請求の範囲の精神あるいは範囲から離れることなく特定の変更および修飾がなされうることは当業者には明白であろう。全てのかかる変更および修飾は本明細書に含まれる。

【図面の簡単な説明】

【0458】

【図1】図1は、ラットにおける化合物62による機械的痛覚過敏の抑制を示す。

【図2】図2は、ラットにおける化合物62によるアロディニアの抑制を示す。

【図3】図3は、ラットにおける化合物62の抗アロディニア作用を示す。

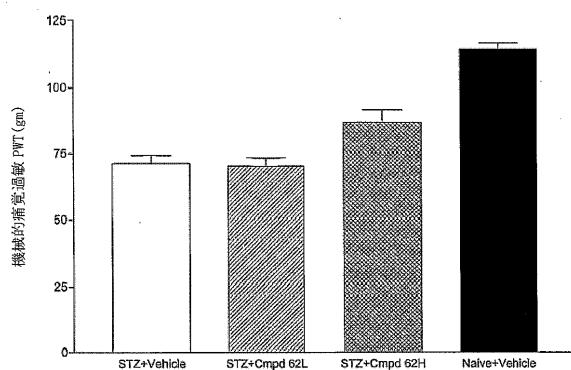
【図4】図4は、化合物62、20および63を投与したラットの48時間における総梗塞体積を示す。

【図5】図5は、化合物62を投与したラットの48時間における総梗塞体積を示す。

【図6】図6は、化合物63を投与したラットの48時間における総梗塞体積を示す。

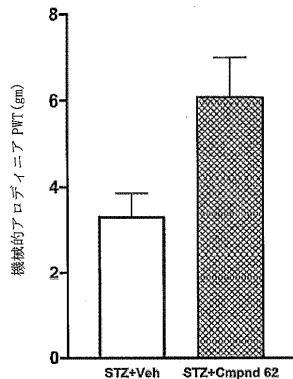
【図1】

ラットにおける化合物62による機械的痛覚過敏の抑制



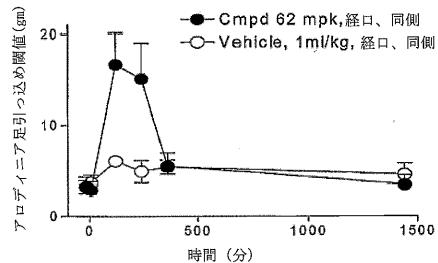
【図2】

ラットにおける化合物62によるアロディニアの抑制



【図3】

ラットにおける化合物62の抗アロディニア効果

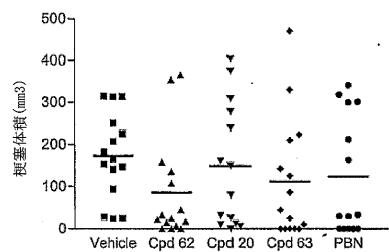


10

20

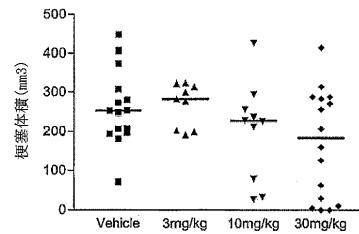
【図4】

50 mg/kg (1日2回)で試験化合物を投与した各ラットのMCAO後48時間における総梗塞体積



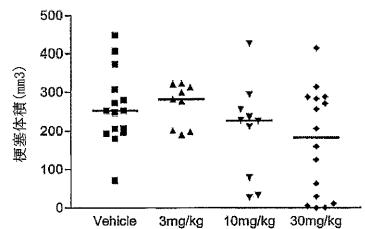
【図6】

15、50、または100 mg/kg (1日2回)で化合物を投与した各ラットのMCAO後48時間における総梗塞体積



【図5】

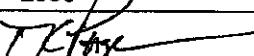
3、10または30 mg/kg (1日2回)で化合物62を投与した各ラットのMCAO後48時間における総梗塞体積



【国際調査報告】

60700030042



INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US05/04236												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: C07C 261/00 (2006.01); A61K 31/15 (2006.01)														
USPC: 560/30,514/640 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) U.S. : 560/30, 514/640														
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 practicable, search terms used) EAST AND CAS ONLINE														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category *</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 2002078670 A1 (NEURON THERAPEUTICS, INC., USA) 10 October 2002, see page 4-6</td> <td style="padding: 2px;">1, 4-26, 29-46, 49-79</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 01/80851 A1 (UNITED STATES ARMY MEDICAL RESEARCH) 01 November 2001, see Examples 17.</td> <td style="padding: 2px;">1, 4-26, 29-46, 49-79</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 6,258,852 B1 (FLITTER ET AL) 10 July 2001, see col. 6-7.</td> <td style="padding: 2px;">1, 4-26, 29-46, 49-79</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 2002078670 A1 (NEURON THERAPEUTICS, INC., USA) 10 October 2002, see page 4-6	1, 4-26, 29-46, 49-79	X	WO 01/80851 A1 (UNITED STATES ARMY MEDICAL RESEARCH) 01 November 2001, see Examples 17.	1, 4-26, 29-46, 49-79	X	US 6,258,852 B1 (FLITTER ET AL) 10 July 2001, see col. 6-7.	1, 4-26, 29-46, 49-79
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	WO 2002078670 A1 (NEURON THERAPEUTICS, INC., USA) 10 October 2002, see page 4-6	1, 4-26, 29-46, 49-79												
X	WO 01/80851 A1 (UNITED STATES ARMY MEDICAL RESEARCH) 01 November 2001, see Examples 17.	1, 4-26, 29-46, 49-79												
X	US 6,258,852 B1 (FLITTER ET AL) 10 July 2001, see col. 6-7.	1, 4-26, 29-46, 49-79												
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.														
Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *B* earlier application or patent published on or after the international filing date *U* document which may throw doubt 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														
Date of the actual completion of the international search 17 September 2006 (17.09.2006)		Date of mailing of the international search report 09 NOV 2006												
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer THURMAN PAGE  Telephone No. 571-272-6000												

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

24. 1. 2007

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 213/76 (2006.01)	C 0 7 D 213/76	
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	A 6 1 K 31/495	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/08 (2006.01)	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 K 31/5375 (2006.01)	A 6 1 K 31/5375	
A 6 1 K 31/4406 (2006.01)	A 6 1 K 31/4406	
A 6 1 K 31/4453 (2006.01)	A 6 1 K 31/4453	
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	C 0 7 D 295/22	Z
A 6 1 K 31/235 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/235	
A 6 1 K 31/166 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	
A 6 1 K 31/18 (2006.01)	A 6 1 K 31/166	
C 0 7 D 215/58 (2006.01)	A 6 1 K 31/18	
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	C 0 7 D 215/58	
	A 6 1 K 31/47	

(31)優先権主張番号 60/545,616

(32)優先日 平成16年2月17日(2004.2.17)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 60/562,509

(32)優先日 平成16年4月14日(2004.4.14)

(33)優先権主張国 米国(US)

(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,L,U,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,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW)

(72)発明者 ジャナガニ , サチャナラヤナ

アメリカ合衆国 9 5 0 5 0 カリフォルニア州 , サンタ クララ , スコット ブルーバード 1
8 7 7 , ナンバー 1 0 6

(72)発明者 キンカイド , ジヨン

アメリカ合衆国 9 4 4 0 4 カリフォルニア州 , フォスター シティ , マーティン アヴェニュ
- 7 4 0 , アパートメント 3

F ターム(参考) 4C031 QA01

4C055 AA01 BA01 CA02 CA50 CB16 DA01 FA01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC07 BC17 BC21 BC28 BC50 BC73
MA01 MA04 ZA36 ZA39 ZA40
4C206 AA01 AA02 AA03 AA04 HA40 JA13 MA01 MA04 NA14 ZA36
ZA39 ZA40
4H006 AA01 AA02 AB20 AC59 BE90 TA02