

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4291576号
(P4291576)

(45) 発行日 平成21年7月8日 (2009.7.8)

(24) 登録日 平成21年4月10日 (2009.4.10)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 215/48 (2006.01)

C O 7 D 215/48

A 6 1 K 31/357 (2006.01)

A 6 1 K 31/357

A 6 1 K 31/41 (2006.01)

A 6 1 K 31/41

A 6 1 K 31/427 (2006.01)

A 6 1 K 31/427

A 6 1 K 31/4433 (2006.01)

A 6 1 K 31/4433

請求項の数 19 (全 63 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-569829 (P2002-569829)
 (86) (22) 出願日 平成14年2月28日 (2002.2.28)
 (65) 公表番号 特表2004-527503 (P2004-527503A)
 (43) 公表日 平成16年9月9日 (2004.9.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/006256
 (87) 国際公開番号 W02002/070509
 (87) 国際公開日 平成14年9月12日 (2002.9.12)
 審査請求日 平成17年2月23日 (2005.2.23)
 (31) 優先権主張番号 60/272,792
 (32) 優先日 平成13年3月1日 (2001.3.1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 593182956
 テリック, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国94304カリフォルニア
 州パロ・アルト、ポーター・ドライブ31
 65番
 (73) 特許権者 000144577
 株式会社三和化学研究所
 愛知県名古屋市中区東外堀町35番地
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100087114
 弁理士 齋藤 みの里

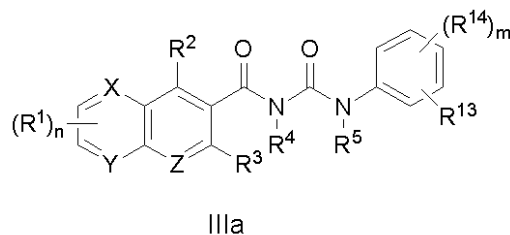
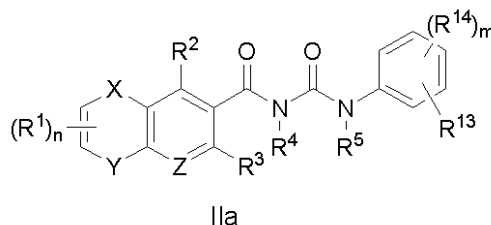
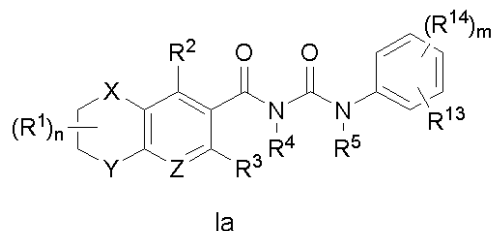
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 MCP-1 機能のアンタゴニストおよびその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

単一の立体異性体または立体異性体混合物としての、式 (Ia)、式 (IIa) または式 (IIIa) :



[式中、

mは、0、1、2、3または4；

式 (Ia) におけるnは、0、1、2、3または4であり、式 (IIa) および式 (IIIa) におけ

るnは、0、1または2；

式(1a)および式(IIa)におけるXおよびYは独立して、OまたはN-R⁷であり、および式(IIIa)におけるXおよびYは独立して、NまたはC-R⁸；

ただし、XおよびYの少なくとも1つは、非炭素環原子；

Zは、C-R⁸；

各R¹は、低級アルキルであるか、または式(1a)におけるnが2である場合、2つのR¹は一緒になって、=Oを形成する；

R²およびR³は独立して、水素、ハロゲンまたは低級アルキル；

R⁴、R⁵およびR⁷は独立して、水素または低級アルキル；

R⁸は、水素；

R¹³は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C₁-₆アルキル、-CF₃、エチニル、C₁-₆アルコキシ、-OCF₃、フェニル、フェノキシ、チエニル、フルフリル、ピリジル、チアゾリル、テトラゾリル、-OCH₂C(=O)OR¹⁵、-C(=O)OR¹⁶、-C(=O)R¹⁷または-OC(=O)R¹⁷；

各R¹⁴は独立して、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C₁-₆アルキル、-CF₃、エチニル、C₁-₆アルコキシ、-OCF₃、フェニル、フェノキシ、チエニル、フルフリル、ピリジル、チアゾリル、テトラゾリル、-OCH₂C(=O)OR¹⁵、-C(=O)OR¹⁶、-C(=O)R¹⁷または-OC(=O)R¹⁷から選ばれる；

R¹⁵は、水素、C₁-₆アルキルまたはベンジル；

R¹⁶は、水素またはC₁-₆アルキル；および

R¹⁷は、C₁-₆アルキル、-CH₂C(=O)OR¹⁶またはフェニルである]
の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 2】

化合物が、単一の立体異性体または立体異性体混合物としての、式(1a)の化合物またはその医薬的に許容しうる塩である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

XおよびYの両方が、Oである請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

XがOであり、YがN-R⁷である請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

XがN-R⁷であり、YがOである請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

XおよびYの両方が、N-R⁷である請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

化合物が、単一の立体異性体または立体異性体混合物としての、式(IIa)の化合物またはその医薬的に許容しうる塩である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

化合物が、単一の立体異性体または立体異性体混合物としての、式(IIIa)の化合物またはその医薬的に許容しうる塩である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

XおよびYの両方が、Nである請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

nが0である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

R¹³が水素でない場合、mが1または2である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

mが1である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

化合物が、

2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキササン-6-イル-N-{[(3-クロロフェニル)アミノ]カル

10

20

30

40

50

ボニル} - カルボキサミド ;

2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イル - N - {[(3,4 - ジクロロフェニル) アミノ]
カルボニル} - カルボキサミド ;

2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イル - N - {[(3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) アミノ] - カルボニル}カルボキサミド ;

2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イル - N - ([(4 - (トリフルオロメチル) フェニル) アミノ] - カルボニル)カルボキサミド ;

2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イル - N - {[(4 - クロロフェニル) アミノ]カルボニル} - カルボキサミド ;

2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イル - N - {[(3 - ブロモフェニル) アミノ]カルボニル} - カルボキサミド ;

2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イル - N - {[(3 - シアノフェニル) アミノ]カルボニル} - カルボキサミド ;

2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イル - N - {[(2,4 - ジクロロフェニル) アミノ]カルボニル} - カルボキサミド ;

2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イル - N - {[(4 - ヨードフェニル) アミノ]カルボニル} - カルボキサミド ;

2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イル - N - {[(3 - ヨードフェニル) アミノ]カルボニル} - カルボキサミド ;

2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イル - N - ([(3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) アミノ] - カルボニル)カルボキサミド ;

2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イル - N - ([(3 - (メチル) フェニル) アミノ]カルボニル) - カルボキサミド ;

2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イル - N - {[(3 - メチルフェニル) アミノ]カルボニル} - カルボキサミド ;

2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イル - N - {[(2 - ヨードフェニル) アミノ]カルボニル} - カルボキサミド ;

2H,3H - ベンゾ[3,4 - e]1,4 - ジオキシシ - 6 - イル - N - ([(3 - (トリフルオロメチル) フェニル) アミノ] - カルボニル)カルボキサミド ;

2H,3H - ベンゾ[3,4 - e]1,4 - ジオキシシ - 6 - イル - N - ([(3 - (トリフルオロメチルチオ) フェニル) アミノ] - カルボニル)カルボキサミド ;

2H,3H - ベンゾ[3,4 - e]1,4 - ジオキシシ - 6 - イル - N - {[(3 - エチルフェニル) アミノ]カルボニル} - カルボキサミド ;

2H,3H - ベンゾ[3,4 - e]1,4 - ジオキシシ - 6 - イル - N - {[(3 - エトキシフェニル) アミノ]カルボニル} - カルボキサミド ;

2H,3H - ベンゾ[3,4 - e]1,4 - ジオキシシ - 6 - イル - N - ([(3 - (メチルエトキシ) フェニル) アミノ] - カルボニル)カルボキサミド ;

2H,3H - ベンゾ[3,4 - e]1,4 - ジオキシシ - 6 - イル - N - {[(3 - フェニルフェニル) アミノ]カルボニル} - カルボキサミド ;

2H,3H - ベンゾ[3,4 - e]1,4 - ジオキシシ - 6 - イル - N - ([(3 - (tert - ブチル) フェニル) アミノ]カルボニル) - カルボキサミド ;

2H,3H - ベンゾ[3,4 - e]1,4 - ジオキシシ - 6 - イル - N - {[(3 - クロロ - 4 - メチルフェニル) アミノ] - カルボニル}カルボキサミド ;

2H,3H - ベンゾ[3,4 - e]1,4 - ジオキシシ - 6 - イル - N - {[(3 - ヨード - 4 - メチルフェニル) アミノ] - カルボニル}カルボキサミド ;

2H,3H - ベンゾ[3,4 - e]1,4 - ジオキシシ - 6 - イル - N - ([(4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - フェニル) アミノ]カルボニル)カルボキサミド ;

2H,3H - ベンゾ[3,4 - e]1,4 - ジオキシシ - 6 - イル - N - ([(4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) - フェニル) アミノ]カルボニル)カルボキサミド ;

2H,3H - ベンゾ[3,4 - e]1,4 - ジオキシシ - 6 - イル - N - ([(3,4 - ビス(トリフルオロメ

10

20

30

40

50

- チル)フェニル] - アミノ}カルボニル)カルボキサミド ;
 2H,3H - ベンゾ[3,4 - e]1,4 - ジオキシン - 6 - イル - N - ({[3,5 - ビス(トリフルオロメ
 チル)フェニル] - アミノ}カルボニル)カルボキサミド ;
 2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イル - N - ({[4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメ
 チル) - フェニル]アミノ}カルボニル)カルボキサミド ;
 2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イル - N - {[(3 - フェノキシフェニル)アミノ]
 カルボニル} - カルボキサミド ;
 2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イル - N - {[(3 - ニトロフェニル)アミノ]カル
 ボニル} - カルボキサミド ;
 2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イル - N - {[(3,5 - ジクロロフェニル)アミノ] 10
 カルボニル} - カルボキサミド ;
 2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イル - N - {[(3 - アセチルフェニル)アミノ]カ
 ルボニル} - カルボキサミド ;
 3 - {[(2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イルカルボニルアミノ)カルボニル]アミ
 ノ} - 安息香酸メチル ;
 2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イル - N - {[(3 - (1H - 1,2,3,4 - テトラゾール
 - 5 - イル)フェニル) - アミノ]カルボニル}カルボキサミド ;
 2H,3H - ベンゾ[3,4 - e]1,4 - ジオキシン - 6 - イル - N - {[(3 - エチニルフェニル)アミ
 ノ]カルボニル} - カルボキサミド ;
 2H,3H - ベンゾ[3,4 - e]1,4 - ジオキシン - 6 - イル - N - {[(3 - クロロ - 2 - メチルフェ 20
 ニル)アミノ] - カルボニル}カルボキサミド ;
 2H,3H - ベンゾ[3,4 - e]1,4 - ジオキシン - 6 - イル - N - {[(5 - クロロ - 2 - メチルフェ
 ニル)アミノ] - カルボニル}カルボキサミド ;
 2H,3H - ベンゾ[3,4 - e]1,4 - ジオキシン - 6 - イル - N - {[(5 - ヨード - 2 - メチルフェ
 ニル)アミノ] - カルボニル}カルボキサミド ;
 2H,3H - ベンゾ[3,4 - e]1,4 - ジオキシン - 6 - イル - N - {[(5 - クロロ - 2 - メトキシフ
 ェニル)アミノ] - カルボニル}カルボキサミド ;
 2H,3H - ベンゾ[3,4 - e]1,4 - ジオキシン - 6 - イル - N - {[(3 - クロロ - 2,6 - ジエチル
 フェニル)アミノ] - カルボニル}カルボキサミド ;
 2H,3H - ベンゾ[3,4 - e]1,4 - ジオキシン - 6 - イル - N - {[(3 - (1,3 - チアゾール - 2 - 30
 イル)フェニル)アミノ] - カルボニル}カルボキサミド ;
 2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イル - N - {[(3 - (2 - チエニル)フェニル)アミ
 ノ]カルボニル} - カルボキサミド ;
 2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イル - N - {[(3 - (3 - チエニル)フェニル)アミ
 ノ]カルボニル} - カルボキサミド ;
 2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イル - N - {[(3 - (2 - フリル)フェニル)アミノ]
 カルボニル} - カルボキサミド ;
 2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イル - N - {[(3 - (2 - ピリジル)フェニル)アミ
 ノ]カルボニル} - カルボキサミド ;
 2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イル - N - {[(4 - (1H - 1,2,3,4 - テトラゾール 40
 - 5 - イル)フェニル) - アミノ]カルボニル}カルボキサミド ;
 5 - {[(2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イルカルボニルアミノ)カルボニル]アミ
 ノ} - 2 - ブロモ安息香酸メチル ;
 3 - {[(2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イルカルボニルアミノ)カルボニル]アミ
 ノ} - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸 ;
 2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イル - N - ({[3 - ヒドロキシ - 5 - (トリフルオ
 ロメチル) - フェニル]アミノ}カルボニル)カルボキサミド ;
 5 - {[(2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イルカルボニルアミノ)カルボニル]アミ
 ノ} - 2 - ブロモ安息香酸 ;
 4 - {[(2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イルカルボニルアミノ)カルボニル]アミ 50

- ノ} - 2 - クロロフェニルアセテート ;
- 4 - {[(2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イルカルボニルアミノ)カルボニル]アミノ} - 2 - クロロフェニル メチルプロパン - 1,3 - 二酸 ;
- 2 - [(4 - {[(2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イルカルボニルアミノ)カルボニル]アミノ} - 2 - クロロフェニル)オキシカルボニル]酢酸 ;
- 2 - (4 - {[(2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イルカルボニルアミノ)カルボニル] - アミノ} - 2 - クロロフェノキシ)酢酸メチル ;
- 2 - (4 - {[(2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イルカルボニルアミノ)カルボニル]アミノ} - 2 - クロロフェノキシ)酢酸 ;
- 2 - (4 - {[(2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イルカルボニルアミノ) - カルボニル]アミノ} - 2 - クロロフェノキシ)酢酸フェニルメチル ;
- 4 - {[(2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - ジオキサン - 6 - イルカルボニルアミノ)カルボニル]アミノ} - 2 - クロロ安息香酸 ;
- 5 - {[(2H,3H - ベンゾ[3,4 - e]1,4 - ジオキシシン - 6 - イルカルボニルアミノ)カルボニル]アミノ} - 2 - クロロ安息香酸 ;
- 4 - {[(2H,3H - ベンゾ[3,4 - e]1,4 - ジオキシシン - 6 - イルカルボニルアミノ)カルボニル]アミノ} - 安息香酸 ;
- 3 - {[(2H,3H - ベンゾ[3,4 - e]1,4 - ジオキシシン - 6 - イルカルボニルアミノ)カルボニル]アミノ} - 安息香酸 ;
- 2H,3H - ベンゾ[3,4 - e]1,4 - ジオキシシン - 6 - イル - N - {[(3 - クロロフェニル)(メトキシメチル) - アミノ]カルボニル} - N - (メトキシメチル)カルボキサミド ;
- 2H,3H - ベンゾ[3,4 - e]1,4 - ジオキシシン - 6 - イル - N - {[(3 - クロロフェニル)アミノ]カルボニル} - N - [(2 - メトキシエトキシ)メチル]カルボキサミド ;
- N - {[(3 - クロロフェニル)アミノ]カルボニル}キノキサリン - 6 - イルカルボキサミド ;
- N - {[(3 - ブロモフェニル)アミノ]カルボニル}キノキサリン - 6 - イルカルボキサミド ;
- キノキサリン - 6 - イル - N - ([4 - (トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)カルボニル)カルボキサミド ;
- キノキサリン - 6 - イル - N - ([3 - (トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)カルボニル)カルボキサミド ;
- キノキサリン - 6 - イル - N - ([3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ)カルボニル) - カルボキサミド ;
- N - ([3 - (メチルエチル)フェニル]アミノ)カルボニル)キノキサリン - 6 - イルカルボキサミド ;
- N - ([3 - (メチルエトキシ)フェニル]アミノ)カルボニル)キノキサリン - 6 - イルカルボキサミド ;
- N - ([4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)カルボニル)キノキサリン - 6 - イルカルボキサミド ;
- N - {[(3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル)アミノ]カルボニル}キノキサリン - 6 - イルカルボキサミド ;
- N - ([4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)カルボニル)キノキサリン - 6 - イルカルボキサミド ;
- N - {[(3 - シアノフェニル)アミノ]カルボニル}キノキサリン - 6 - イルカルボキサミド ;
- N - [(2,4 - ジクロロフェニル)アミノ]カルボニル}キノキサリン - 6 - イルカルボキサミド ;
- N - {[(3 - フェニルフェニル)アミノ]カルボニル}キノキサリン - 6 - イルカルボキサミド ;
- N - ([3 - (メチルエトキシ)フェニル]アミノ)カルボニル)キノキサリン - 6 - イルカル

ボキサミド；

N - {[(3 - フェノキシフェニル) アミノ] カルボニル } キノキサリン - 6 - イルカルボキサミド；

N - ([(3,5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル) アミノ] カルボニル) キノキサリン - 6 - イルカルボキサミド；

N - {[(3,4 - ジクロロフェニル) アミノ] カルボニル } キノキサリン - 6 - イルカルボキサミド；

2 - クロロ - 5 - {[(キノキサリン - 6 - イルカルボニルアミノ) カルボニル] アミノ } 安息香酸メチル；

2 - クロロ - 5 - {[(キノキサリン - 6 - イルカルボニルアミノ) カルボニル] アミノ } 安息香酸エチル； 10

2 - クロロ - 5 - {[(キノキサリン - 6 - イルカルボニルアミノ) カルボニル] アミノ } 安息香酸；

4 - {[(キノキサリン - 6 - イルカルボニルアミノ) カルボニル] アミノ } 安息香酸；

2 - (2 - クロロ - 4 - {[(キノキサリン - 6 - イルカルボニルアミノ) カルボニル] アミノ } - フェノキシ) 酢酸エチル；

2 - (2 - クロロ - 4 - {[(キノキサリン - 6 - イルカルボニルアミノ) カルボニル] アミノ } フェノキシ) - 酢酸；

3 - {[(キノキサリン - 6 - イルカルボニルアミノ) カルボニル] アミノ } 安息香酸；

6 - クロロ - 2 - {[(キノキサリン - 6 - イルカルボニルアミノ) カルボニル] アミノ } 安息香酸； 20

2 - (メチルエトキシ) - 4 - {[(キノキサリン - 6 - イルカルボニルアミノ) カルボニル] アミノ } 安息香酸；

3 - {[(キノキサリン - 6 - イルカルボニルアミノ) カルボニル] アミノ } - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸；

2 - クロロ - 4 - {[(キノキサリン - 6 - イルカルボニルアミノ) カルボニル] アミノ } 安息香酸；

2 - ヒドロキシ - 4 - {[(キノキサリン - 6 - イルカルボニルアミノ) カルボニル] アミノ } 安息香酸；

2 - ヒドロキシ - 4 - {[(キノキサリン - 6 - イルカルボニルアミノ) カルボニル] アミノ } 安息香酸； 30

キノキサリン - 6 - イル - N - {[(3 - (1,3 - チアゾール - 2 - イル)フェニル) アミノ] カルボニル } カルボキサミド；

N - {[(3 - (2 - フリル)フェニル) アミノ] カルボニル } キノキサリン - 6 - イルカルボキサミド；

2 - クロロ - 4 - {[(キノキサリン - 6 - イルカルボニルアミノ) カルボニル] アミノ } 安息香酸；

N - {[(3 - (2 - ピリジル)フェニル) アミノ] カルボニル } キノキサリン - 6 - イルカルボキサミド；

キノキサリン - 6 - イル - N - {[(3 - (2 - チエニル)フェニル) アミノ] カルボニル } カルボキサミド； 40

2 - フェノキシ - 4 - {[(キノキサリン - 6 - イルカルボニルアミノ) カルボニル] アミノ } 安息香酸；

N - ([(3 - (フェニルカルボニル)フェニル) アミノ] カルボニル) キノキサリン - 6 - イルカルボキサミド；

2 - クロロ - 5 - {[(キノキサリン - 6 - イルカルボニルアミノ) カルボニル] アミノ } - 安息香酸メチルエチル；

5 - クロロ - 2 - {[(キノキサリン - 6 - イルカルボニルアミノ) カルボニル] アミノ } 安息香酸；

4 - {[(キノキサリン - 6 - イルカルボニルアミノ) カルボニル] アミノ } - 2 - 50

(トリフルオロメチル)安息香酸メチル；

2 - ヒドロキシ - 4 - {[(キノキサリン - 6 - イルカルボニルアミノ)カルボニル]アミノ}安息香酸メチル；

2 - (2 - クロロ - 4 - {[(キノキサリン - 6 - イルカルボニルアミノ)カルボニル]アミノ} - フェノキシ)酢酸フェニルメチル；

2 - (2 - クロロ - 4 - {[(キノキサリン - 6 - イルカルボニルアミノ)カルボニル]アミノ}フェノキシ) - 酢酸；

2,3 - ジメチルキノキサリン - 6 - イル) - N - {[(3 - クロロフェニル)アミノ]カルボニル} - カルボキサミド；

(2,3 - ジメチルキノキサリン - 6 - イル) - N - {[(3 - ブロモフェニル)アミノ]カルボニル} - カルボキサミド； 10

(2,3 - ジメチルキノキサリン - 6 - イル) - N - ([(3 - (トリフルオロメチル)フェニル]アミノ) - カルボニル) - カルボキサミド；

N - {[(3,4 - ジクロロフェニル)アミノ]カルボニル}(2,3 - ジメチルキノキサリン - 6 - イル) - カルボキサミド；

(2,3 - ジメチルキノキサリン - 6 - イル) - N - {[(3 - シアノフェニル)アミノ]カルボニル} - カルボキサミド；

1,2,3,4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル - N - ([(4 - (トリフルオロメチル)フェニル]アミノ) - カルボニル)カルボキサミド；

N - {[(3 - クロロフェニル)アミノ]カルボニル} - 1,2,3,4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イルカルボキサミド； 20

N - {[(3 - ブロモフェニル)アミノ]カルボニル} - 1,2,3,4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イルカルボキサミド；

1,2,3,4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル - N - ([(3 - (トリフルオロメチル)フェニル]アミノ) - カルボニル)カルボキサミド；

(1,4 - ジエチル(1,2,3,4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル)) - N - ([(3 - (トリフルオロメチル) - フェニル]アミノ)カルボニル)カルボキサミド；

1,2,3,4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル - N - ([(3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ) - カルボニル)カルボキサミド；

N - ([(3 - (メチルエチル)フェニル]アミノ)カルボニル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イルカルボキサミド； 30

N - {[(3 - ヨードフェニル)アミノ]カルボニル} - 1,2,3,4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イルカルボキサミド；

N - ([(4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)カルボニル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イルカルボキサミド；

(1,4 - ジメチル(1,2,3,4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル)) - N - ([(3 - (トリフルオロメチル) - フェニル]アミノ)カルボニル)カルボキサミド；

N - ([(4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)カルボニル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イルカルボキサミド；

N - {[(3 - シアノフェニル)アミノ]カルボニル} - 1,2,3,4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イルカルボキサミド； 40

N - {[(3 - フェニルフェニル)アミノ]カルボニル} - 1,2,3,4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イルカルボキサミド；

N - ([(3 - (メチルエトキシ)フェニル]アミノ)カルボニル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イルカルボキサミド；

N - {[(3 - フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル} - 1,2,3,4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イルカルボキサミド；

N - ([(3,5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)カルボニル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イルカルボキサミド；

N - {[(3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル)アミノ]カルボニル} - 1,2,3,4 - テトラヒド 50

ロキノキサリン - 6 - イルカルボキサミド ;

[1,4 - ビス(2 - ヒドロキシエチル)(1,2,3,4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル)] - N - ({[3 - (トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)カルボキサミド ;

[4 - (2 - ヒドロキシエチル)(1,2,3,4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル)] - N - ({[3 - (トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)カルボキサミド ;

2 - (2 - クロロ - 4 - {[(1,2,3,4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イルカルボニルアミノ) - カルボニル]アミノ}フェノキシ)酢酸エチル ;

2 - クロロ - 5 - {[(1,2,3,4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イルカルボニルアミノ)カルボニル] - アミノ}安息香酸エチル ;

2 - クロロ - 5 - {[(1,2,3,4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イルカルボニルアミノ)カルボニル]アミノ - 安息香酸 ; 10

(3 - オキソ(2H,4H - ベンゾ[3,4 - e]1,4 - オキサザペルヒドロイン - 6 - イル)) - N - ({[3 - (トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)カルボキサミド ;

N - {[(3 - クロロフェニル)アミノ]カルボニル}(3 - オキソ(2H,4H - ベンゾ[3,4 - e]1,4 - オキサザペルヒドロイン - 6 - イル))カルボキサミド ;

N - {[(3 - クロロフェニル)アミノ]カルボニル}(4 - メチル(2H,3H - ベンゾ[3,4 - e]1,4 - オキサザペルヒドロイン - 6 - イル))カルボキサミド ;

(4 - メチル(2H,3H - ベンゾ[3,4 - e]1,4 - オキサザペルヒドロイン - 6 - イル)) - N - ({[3 - (トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)カルボキサミド ;

N - {[(3 - ブロモフェニル)アミノ]カルボニル}(4 - メチル(2H,3H - ベンゾ[3,4 - e]1,4 - オキサザペルヒドロイン - 6 - イル))カルボキサミド ; 20

N - {[(3,4 - ジクロロフェニル)アミノ]カルボニル}(4 - メチル(2H,3H - ベンゾ[3,4 - e]1,4 - オキサザペルヒドロイン - 6 - イル))カルボキサミド ;

(4 - メチル(2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - オキサジン - 7 - イル)) - N - ({[3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - アミノ}カルボニル)カルボキサミド ;

N - {[(3 - クロロフェニル)アミノ]カルボニル}(4 - メチル(2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - オキサジン - 7 - イル))カルボキサミド ;

N - {[(3 - ブロモフェニル)アミノ]カルボニル}(4 - メチル(2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - オキサジン - 7 - イル))カルボキサミド ;

N - {[(3,4 - ジクロロフェニル)アミノ]カルボニル}(4 - メチル(2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - オキサジン - 7 - イル))カルボキサミド ; 30

N - {[(3,4 - ジクロロフェニル)アミノ]カルボニル}(4 - メチル(2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - オキサジン - 7 - イル))カルボキサミド ;

N - {[(3 - シアノフェニル)アミノ]カルボニル}(4 - メチル(2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - オキサジン - 7 - イル))カルボキサミド ;

N - ({[4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)(4 - メチル(2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - オキサジン - 7 - イル))カルボキサミド ;

N - {[(3 - クロロフェニル)アミノ]カルボニル} - 6 - キノリルカルボキサミド ;

N - {[(3 - ブロモフェニル)アミノ]カルボニル} - 6 - キノリルカルボキサミド ;

6 - キノリル - N - ({[3 - (トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)カルボキサミド ; および 40

N - {[(3,4 - ジクロロフェニル)アミノ]カルボニル} - 6 - キノリルカルボキサミド ;

である請求項 1 に記載の化合物またはこれらの化合物のいずれかの医薬的に許容しうる塩。

【請求項 1 4】

(a) 治療有効量の請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 つに記載の化合物 ; および

(b) 医薬的に許容しうる賦形剤 ; を含む医薬組成物。

【請求項 1 5】

アレルギー、炎症および自己免疫障害または疾患を治療するための請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

アレルギー、炎症および自己免疫障害または疾患が、喘息、アテローム性動脈硬化症、糸球体腎炎、膵炎、再狭窄、慢性関節リウマチ、糖尿病性腎障害、肺線維症、炎症性腸疾患、クローン病、多発性硬化症および移植片拒絶反応から選ばれる請求項 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

アレルギー、炎症および自己免疫障害または疾患の治療用医薬の製造における請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

【請求項 1 8】

アレルギー、炎症および自己免疫障害または疾患が、喘息、アテローム性動脈硬化症、糸球体腎炎、膵炎、再狭窄、慢性関節リウマチ、糖尿病性腎障害、肺線維症、炎症性腸疾患、クローン病、多発性硬化症および移植片拒絶反応から選ばれる請求項 1 7 に記載の使用。

10

【請求項 1 9】

アレルギー、炎症および自己免疫障害または疾患が、リンパ球および/または単球の蓄積に関連する請求項 1 7 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、化学化合物、該化合物を含む医薬組成物、該化合物および組成物の使用、該化合物および組成物を用いる治療方法ならびに該化合物の製造方法に関する。詳しくは、本発明は、M C P - 1 機能のアンタゴニストであり、慢性もしくは急性炎症または自己免疫疾患、特に、関節炎、喘息、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性腎障害、炎症性腸疾患、クローン病、多発性硬化症、腎炎、膵炎、肺線維症、乾癬、再狭窄および移植片拒絶反応といったような異常リンパ球または単球蓄積に関連する疾患の予防または治療に有用である新規化合物に関する。さらに詳しくは、本発明は、これらの化合物を含む医薬組成物ならびにこのような疾患の予防または治療における、これらの化合物および組成物の使用に関する。

20

【背景技術】

【0 0 0 2】

ケモカイン：構造および機能

血管から疾患組織への白血球の遊走は、免疫系へのある刺激または傷害に対する通常の炎症反応の開始において重要なプロセスである。しかし、このプロセスは、生命にかかわる炎症および自己免疫疾患の発症や進行にも関与する；したがって、これらの疾患状態における白血球の補充を遮断することは、効果的な治療方策でありうる。

白血球が血流を離れ、炎症部位で蓄積するメカニズムは、3つの異なるステップ：(1) ローリング、(2) 停止および固着、次いで(3) 経内皮遊走を含む[Springer、Nature 346: 425 - 433(1990); LawrenceおよびSpringer、Cell 65:859 - 873(1991); Butcher、Cell 67:1033 - 1036(1991)]。第2のステップは、傷害または感染部位において炎症誘発細胞によって分泌される化学遊走物質サイトカインを結合する白血球の表面にある化学遊走物質受容体によって分子レベルで仲介される。受容体の結合は、白血球を活性化し、内皮へのそれらの付着性を増加し、患部組織へのそれらの遊出を促進し、そこで白血球は、内皮下マトリックスとして作動する炎症性および化学遊走物質サイトカインならびに分解性プロテアーゼを分泌し、傷害部位へのさらなる白血球の遊走を促進する。

30

40

【0 0 0 3】

化学遊走物質サイトカイン(集合的にケモカインとして知られる)は、方向をもった細胞の遊走(走化性)を刺激する能力をもつ低分子量(8 ~ 1 0 k D)タンパク質の大きなファミリーである[Schall、Cytokine 3:165 - 183(1991); Murphy、Rev Immun 12:593 - 633(1994)]。

ケモカインは、4つの保存されたシステイン残基の存在を特徴とし、2つのアミノ末端

50

システインが、1つのアミノ酸によって分離されているか(CXCサブファミリー、 γ -ケモカインともいう)、あるいは互いに直接隣接しているか(CCファミリー、 β -ケモカインともいう)に基いて、2つの主なサブファミリーに分類される[Baggioliniら、Adv Immunol 55:97 - 179(1994); Baggioliniら、Annu Rev Immunol 15:675 - 705(1997); Dengら、Nature 381:661 - 666(1996); Luster、New Engl J Med 338:436445(1998); SaundersおよびTarby、Drug Discovery Today 4:80 - 92(1999)]。

【0004】

IL-8を代表とするCXCサブファミリーのケモカインは、広範な細胞で産生され、急性炎症のメディエーター(介在因子)として主として好中球で作動する。MCP-1、RANTES、MIP-1 およびMIP-1 などのCCケモカインもまた、種々の細胞によって産生されるが、これらの分子は、慢性炎症において主として単球およびリンパ球で作動する。

多くのサイトカインおよび成長因子のように、ケモカインは、最大限の生物活性を引き出すために、高および低親和性相互作用の両方を利用する。標識リガンドを用いて行われた研究により、500 pM ~ 10 nMの範囲において親和性をもつ好中球、単球、T細胞および好酸球の表面にあるケモカイン結合部位(受容体)が同定されている[Kelvinら、J Leukoc Biol 54:604 - 612(1993); Murphy、Annu Rev Immunol 12:593 - 633(1994); Raportら、J Leukoc Biol 59:18 - 23(1996); PremackおよびSchall、Nature Med 2:1174 - 1178(1996)]。これらの受容体のクローニングにより、細胞表面の高親和性ケモカイン受容体が7回膜貫通(蛇行)Gタンパク質共役型受容体(GPCR)スーパーファミリーに属することが明らかにされている。

【0005】

ケモカイン受容体は、非白血球細胞などの種々のタイプの細胞に発現する。幾つかの受容体は、特定の細胞(たとえば、CCR1受容体は、主として好中球に限定される)に限定されるが、他のものは、比較的広い範囲で発現する(たとえば、CCR2受容体は、単球、T細胞、ナチュラルキラー細胞、樹状細胞および好塩基球に発現する)。

これまでに多くのケモカインについて、受容体があることが、少なくとも2回報告されていることを考えれば、リガンドには高度の重複性があり、当然のことながら、大部分のケモカイン受容体がそれらの結合パートナーに関してかなり乱雑である。たとえば、MIP-1 とRANTESの両方が、CCR1およびCCR4受容体に結合するが、MCP-1はCCR2およびCCR4受容体に結合する。大部分のケモカイン受容体は、1つ以上のケモカインに結合するが、CC受容体は、CCケモカインのみを結合し、CXC受容体は、CXCケモカインのみを結合する。このリガンド-受容体限定は、CCおよびCXCケモカインの間の構造的差異に関連し、これらのケモカインは、類似した1次、2次および3次構造をもつが、4次構造は異なっている[Lodiら、Science 263:1762 - 1767(1994)]。

【0006】

ケモカインの蛇行受容体へのケモカインの結合は、cAMP合成の阻害、細胞質ゾルのカルシウム流入の刺激、付着タンパク質のアップレギュレーションまたは活性化、受容体脱感作および内部移行、ならびに走化性をもたらす細胞骨格再構成などの種々の生化学的および生理学的変化に変換される[Vaddiら、J Immunol 153:4721 - 4732(1994); Szaboら、Eur J Immunol 27:1061 - 1068(1997); Campbellら、Science 279:381 - 384(1998); Aragayら、Proc Natl Acad Sci USA 95:2985 - 2990(1998); Franciら、J Immunol 157:5606 - 5612(1996); Aramoriら、EMBO J 16:4606 - 4616(1997); Haribabuら、J Biol Chem 272:28726 - 28731(1997); Newtonら、Methods Enzymol 287:174 - 186(1997)]。マクロファージおよび好中球の場合、ケモカインの結合は、細胞活性化も誘発し、リソソーム酵素放出および呼吸バーストからの毒性産物の生成が生じる[Newtonら、Methods Enzymol 287:174 - 186(1997); Zachariaeら、J Exp Med 171:2177 - 2182(1990); Vaddiら、J Leukocyte Biol 55:756 - 762(1994)]。シグナルトランスダクションを誘発する原因であるケモカイン-受容体相互作用の分子的詳細ならびに上述の生理学的変化への結合をつなぐ特異的経

路は、いまだ解明されていない。これらのイベントの複雑さにかかわらず、MCP-1 / CCR2 相互作用の場合、MCP-1 の特定の分子的特徴が、別の受容体後の経路につながるCCR2 における異なるコンホメーションを引き起こしうることが明らかにされている[Jarnaginら、Biochemistry 38:16167 - 16177(1999)]。したがって、他のシグナリングイベントに影響を及ぼすことなく走化性を阻害するリガンドを同定することができるはずである。

【0007】

高親和性7回膜貫通GPCRに加えて、両方のサブファミリーのケモカインは、ミドルナノモル～ミリモル範囲の親和性で、グリコサミノグリカン(GAG)ヘパリン、コンドロイチン硫酸、ヘパリン硫酸およびデルマタン硫酸などの種々の細胞外マトリックスに結合する。これらの低親和性ケモカイン-GAG相互作用は、リガンドのコンホメーション的活性化およびそれらの高親和性蛇行受容体への提示にとってばかりでなく、走触性(すなわち、内皮細胞の表面に付着されるか、または細胞外基質に固定されるリガンド勾配にตอบสนองした特異的細胞サブタイプの遊走)を刺激するように機能する安定なケモカイン勾配の誘発にとっても重大であると考えられる[WittおよびLander、Curr Biol 4:394 - 400(1994); Rot、Eur J Immunol 23:303 - 306(1993); Webbら、Proc Natl Acad Sci USA 90:7158 - 7162(1993); Tanakaら、Nature 361:79 - 82(1993); Gilatら、J Immunol 153:4899 - 4906(1994)]。類似のリガンド-GAG相互作用が、FGFファミリーの種々のメンバー、肝細胞成長因子、IL-3およびIL-7、GM-CSFならびにVEGFなどの種々のサイトカインおよび成長因子について記載されている[Robertsら、Nature 332:376 - 378(1988); Gilatら、Immunol Today 17:16 - 20(1996); Clarkeら、Cytokine 7:325 - 330(1995); Miaoら、J Biol Chem 271:4879 - 4886(1996); Vlodavskyら、Cancer Metastasis Rev 15:177 - 186(1996)]。

【0008】

MCP-1 および疾患

ケモカインは、アレルギー、炎症および自己免疫障害ならびに喘息、アテローム性動脈硬化症、糸球体腎炎、膵炎、再狭窄、慢性関節リウマチ、糖尿病性腎障害、肺線維症、および移植片拒絶反応などの疾患重要なメディエーターとして関与している。したがって、ケモカイン機能のアンタゴニストが、これらの障害および疾患の進行の逆転または停止を補助することができるということが推論されている。

特に、慢性関節リウマチ[Robinsonら、Clin Exp Immunol 101:398 - 407(1995); Hosakaら、ibid. 97:451 - 457(1994); Kochら、J Clin Invest 90:772 - 779(1992); Villigerら、J Immunol 149:722 - 727(1992)]、喘息[Hsiehら、J Allergy Clin Immunol 98:580 - 587(1996); Alamら、Am J Respir Crit Care Med 153:1398 - 1404(1996); Kurashimaら、J Leukocyte Biol 59:313 - 316(1996); Sugiyamaら、Eur Respir J 8:1084 - 1090(1995)]およびアテローム性動脈硬化症[Yla-Herttualaら、Proc Natl Acad Sci USA 88:5252 - 5256(1991); Nelkenら、J Clin Invest 88:1121 - 1127(1991)]などの多くの慢性炎症性疾患[Proostら、Int J Clin Lab Res 26:211 - 223(1996); Taub、D.D. Cytokine Growth Factor Rev 7:355 - 376(1996)]において、MCP-1 の発現の増加が観察されている。

【0009】

MCP-1 は、マスト細胞の活性化および気道へのLTC4 の放出を誘発して、AHR(気道過敏性)を直接誘発するその能力ゆえに、アレルギー反応の早期段階中に重要な役割を演じると思われる[Campbellら、J Immunol 163:2160 - 2167(1999)]。

MCP-1 は、特発性肺線維症患者の肺の中に見出されており、単核食細胞の流入および間葉細胞を刺激し、続いて線維症を引き起こす成長因子の産生を招くと考えられる[Antoniadesら、Proc Natl Acad Sci USA 89:5371 - 5375(1992)]。さらに、MCP-1 は、結核菌感染および悪性腫瘍に伴う胸水中の単球の蓄積にも関与している[Strieterら、J Lab Clin Med 123:183 - 197(1994)]。

【0010】

MCP-1 は、慢性関節リウマチ患者由来の滑膜線維芽細胞によって常時発現され、そ

のレベルは、正常な関節または他の関節疾患と比較して、慢性関節リウマチの関節において、より高いこととも明らかにされている[Kochら、J Clin Invest 90:772 - 779(1992)]。おそらく、これらのMCP-1レベルの上昇が、滑膜組織への単球浸潤の原因である。滑膜MIP-1 およびRANTESのレベルの上昇もまた、慢性関節リウマチ患者において検出されている[Kundelら、J Leukocyte Biol 59:6 - 12(1996)]。

【0011】

MCP-1は、アテローム性動脈硬化症の開始および進行においても重大な役割を演じる。マクロファージリッチな動脈壁の免疫組織化学[Yla-Herttualaら、Proc Natl Acad Sci USA 88:5252 - 5256(1991); Nelkenら、J Clin Invest 88:1121 - 1127(1991)]および抗MCP-1抗体検出[Takeyaら、Human Pathol 24:534 - 539(1993)]によって明らかにされるように、MCP-1は、アテローム性動脈硬化領域への単球の補充を招く。LDL受容体/MCP-1不全およびアポBトランスジェニック/MCP-1不全マウスは、野生型MCP-1株と比較して、大動脈における脂質沈着およびマクロファージ蓄積の低さを有意に示す[Alcamiら、J Immunol 160:624 - 633(1998); Goslingら、J Clin Invest 103:773 - 778(1999); Guら、Mol. Cell. 2:275 - 281(1998); Boringら、Nature 394:894 - 897(1998)]。

特定部位のMCP-1の上昇を特徴とする他の炎症性疾患として、多発性硬化症(MS)、糸球体腎炎および卒中が挙げられる。

これらの知見から、MCP-1活性を遮断する化合物の発見が、炎症性疾患の治療において有益であることが示唆される。

【0012】

ケモカイン機能のアンタゴニスト

これまでに報告されたほとんどのケモカインアンタゴニストは、特定のケモカインに対する中和抗体であるかまたは受容体-リガンドアンタゴニスト、すなわち、同族の蛇行受容体への結合について特定のケモカインと競合するが、そのケモカイン自体とは異なって、機能的応答を引き出す方向にこれらの受容体を活性化しない作用剤のいずれかである[Howardら、Trend Biotechnol 14:46 - 51(1996)]。

特異的抗ケモカイン抗体の使用が、多くの動物モデルにおいて炎症を縮減することが明らかにされている(たとえば、ブレオマイシン誘発肺線維症における抗MIP-1 [Smithら、Leukocyte Biol 57:782 - 787(1994)]; 再還流傷害における抗IL-8 [Sekidoら、Nature 365:654 - 657(1995)]および糸球体腎炎のラットモデルにおける抗MCP-1 [Wadaら、FASEB J 10:1418 - 1425(1996)]。MRL-lprマウス関節炎モデルにおいて、MCP-1アンタゴニストを投与すると、該疾患の早期開始後の全般的な組織病理学的スコアを有意に減少した[Gongら、J Exp Med 186:131 - 137(1997)]。

【0013】

ケモカイン機能に拮抗する抗体の使用にともなう主な問題は、慢性のヒト疾患において使用する前に該抗体をヒト化しなければならないことである。さらに、病理学的状態を完全に遮断または予防するために、単一の受容体を結合し、活性化する多数のケモカインの能力は、多数抗体方策の発達または交差反応性抗体の使用を推し進める。

幾つかのケモカイン受容体機能の小分子アンタゴニストが、科学文献および特許文献に報告されている[White、J. Biol Chem 273:10095 - 10098(1998); Hesselgesser、J. Biol Chem 273:15687 - 15692(1998); Brightら、Bioorg Med Chem Lett 8:771 - 774(1998); Lapierre、26th Natl Med Chem Symposium、June 14 - 18、Richmond(VA)、USA(1998); Forbesら、Bioorg Med Chem Lett 10:1803 - 1806(2000); Katoら、WO Patent 97/24325; Shiotaら、国際公開 97/44329; Nayaら、国際公開 98/04554; Takeda Industries、JP Patent 0955572(1998); Schwenderら、国際公開 98/02151; Hagmannら、国際公開 98/27815; Connorら、国際公開 98/06703; Wellingtonら、US Patent 6,288,103 B1(2001)]。

【0014】

しかし、ケモカイン受容体アンタゴニストの特異性から、多数性または重複性のケモカイン発現プロファイルを特徴とする炎症性疾患が、これらの作用剤による治療に対して相

10

20

30

40

50

対的に難治性が大きいことが示唆される。

標的ケモカイン機能に対する異なるアプローチには、ケモカイン - G A G 相互作用を妨害する化合物の使用が関与する。潜在的な治療適用性をもつこのような作用剤の 1 つのクラスは、ケモカイン低親和性 G A G 結合ドメインに結合する小さい有機分子からなる。

このクラスの化合物は、ケモカインの高親和性受容体それ自体への結合を阻害することはできないが、細胞外マトリックス内でのケモカインの局在化を妨害し、組織内での方向性をもった白血球 - 走性に対する有効な遮断を提供する。この方策の利点は、ほとんどの C C および C X C ケモカインが、G A G 結合部位を決定する類似の C 末端タンパク質折り畳みドメインをもち、したがってこのような化合物が、多数性の機能的重複性ケモカインによって誘発される炎症性疾患の治療にとってより有用であるという事実である [McFadden および Kelvin、Biochem Pharmacol 54:1271 - 1280(1997)]。

10

【 0 0 1 5 】

ケモカインリガンドに結合し、細胞外 G A G との相互作用を妨害する小分子薬の使用が、F G F 依存性血管形成について報告されている [Folkman および Shing、Adv Exp Med Biol 313:355 - 364(1992)]。たとえば、ヘパリノイドスラミンおよびペントサンポリスルフェートは両方ともが、ヘパリンが効果がないか、あるいは刺激性であるかのいずれかの条件下で血管形成を阻害する [Wellstein および Czubayko、Breast Cancer Res Treat 38:109 - 119(1996)]。スラミンの場合、この薬剤の抗血管形成能力が、F G F のようにケモカインの結合ドメインに類似したヘパリン結合ドメインをもつ V E G F を標的としていることも示されている [Waltenberger ら、J Mol Cell Cardiol 28:1523 - 1529(1996)]。ヘパリンまたはヘパリン硫酸が、インビトロにおいて M I P - 1 によって介在される T 細胞付着にとって重大な G A G 相互作用に対して直接競合することも示されている [Tanaka ら、Nature 361:79 - 82(1993)]。

20

【 発明の概要 】

【 0 0 1 6 】

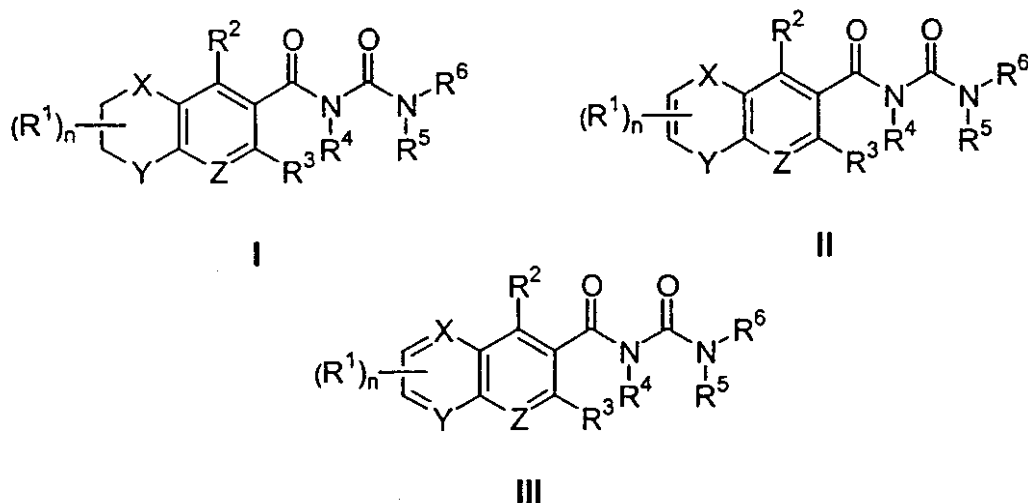
本発明は、インビトロおよびインビボの両方において、ヒト単球細胞の M C P - 1 誘発走化性を阻害する化合物に関する。これらの新規 M C P - 1 アンタゴニストは、炎症性疾患、特に、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性腎障害、炎症性腸疾患、クローン病、多発性硬化症、腎炎、膵炎、肺線維症、乾癬、再狭窄、慢性関節リウマチおよび他の慢性または急性自己免疫疾患などのリンパ球および / または単球の蓄積を伴う疾患の治療に有用である。さらに、これらの化合物は、好塩基球および好酸球の補充を特徴とする喘息およびアレルギー性鼻炎などのアレルギー性過敏症疾患の治療に用いることができる。

30

【 0 0 1 7 】

本発明の第 1 の態様は、単一の立体異性体または立体異性体混合物の形態であってもよい、式 (I)、式 (II) および式 (III) :

【 化 1 】



40

50

[式中、式(I)におけるnは、0～4の整数であり、式(II)および式(III)におけるnは、0～2の整数；

式(I)および式(II)におけるXおよびYは独立して、O、S、CH-R⁸またはN-R⁷であり、式(III)におけるXおよびYは独立して、NおよびC-R⁸；

Zは、NまたはC-R⁸；

ただし、X、YおよびZの少なくとも1つは、非炭素環原子；

各R¹は独立して、置換されてもよい低級アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいアリール(低級アルキル)、ハロ(低級アルキル)、-CF₃、ハロゲン、ニトロ、-CN、-OR⁹、-SR⁹、-NR⁹R¹⁰、-NR⁹(カルボキシ(低級アルキル))、-C(=O)R⁹、-C(=O)OR⁹、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-OC(=O)R⁹、-SO₂R⁹、-OSO₂R⁹、-SO₂NR⁹R¹⁰、-NR⁹SO₂R¹⁰または-NR⁹C(=O)R¹⁰(ここで、R⁹およびR¹⁰は独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、低級アルキル-N(C₁₋₂アルキル)₂、低級アルキル(置換されてもよいヘテロシクロアルキル)、アルケニル、アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、置換されてもよいヘテロシクロアルキル(低級アルキル)、アリール(低級アルキル)、置換されてもよいアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール(低級アルキル)、またはR⁹およびR¹⁰は一緒になって、1つのO、S、NH、N-(アリール)、N-(アリール(低級アルキル))、-N-(CH₂)₁₋₆C(=O)OR¹⁰またはN-(置換されてもよいC₁₋₂アルキル)基で中断されてもよい-(CH₂)₄₋₆-)、もしくは式(I)において、n=2である場合、2つのR¹は一緒になって、=Oを形成する；

R²、R³およびR⁸は独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいアリール(低級アルキル)、ハロ(低級アルキル)、-CF₃、ハロゲン、ニトロ、-CN、-OR⁹、-SR⁹、-NR⁹R¹⁰、-NR⁹N-(CH₂)₁₋₆C(=O)OR¹⁰、-C(=O)R⁹、-C(=O)OR⁹、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-OC(=O)R⁹、-SO₂R⁹、-OSO₂R⁹、-SO₂NR⁹R¹⁰、-NR⁹SO₂R¹⁰または-NR⁹C(=O)R¹⁰(ここで、R⁹およびR¹⁰は独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、低級アルキル-N(C₁₋₂アルキル)₂、低級アルキル(置換されてもよいヘテロシクロアルキル)、アルケニル、アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、置換されてもよいヘテロシクロアルキル(低級アルキル)、アリール(低級アルキル)、置換されてもよいアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール(低級アルキル)、またはR⁹およびR¹⁰は一緒になって、1つのO、S、NH、N-(アリール)、N-(アリール(低級アルキル))、N-(カルボキシ(低級アルキル))またはN-(置換されてもよいC₁₋₂アルキル)基で中断されてもよい-(CH₂)₄₋₆-)；

各R⁷は独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、アリール、置換アリール、アリール(低級アルキル)、置換アリール(低級アルキル)、ハロ(低級アルキル)、-C(=O)R⁹、-C(=O)OR⁹、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-SO₂R⁹、-SO₂NR⁹R¹⁰(ここで、R⁹およびR¹⁰は独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、低級アルキル-N(C₁₋₂アルキル)₂、低級アルキル(置換されてもよいヘテロシクロアルキル)、アルケニル、アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、置換されてもよいヘテロシクロアルキル(低級アルキル)、アリール(低級アルキル)、置換されてもよいアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール(低級アルキル)、またはR⁹およびR¹⁰は一緒になって、1つのO、S、NH、N-(アリール)、N-(アリール(低級アルキル))、-N-(CH₂)₁₋₆C(=O)OR¹⁰またはN-(置換されてもよいC₁₋₂アルキル)基で中断されてもよい-(CH₂)₄₋₆-)；

R⁴およびR⁵は独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、置換されてもよい

10

20

30

40

50

R^{11} は、水素、置換されてもよい低級アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいアリール(低級アルキル)、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいヘテロアリール(低級アルキル)、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-SO_2R^{11}$ または $-SO_2NR^{11}R^{12}$ (ここで、 R^{11} および R^{12} は独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、置換されてもよいアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール(低級アルキル)、または R^{11} および R^{12} は一緒になって、 $-(CH_2)_{4-6}-$ である)]

【 0 0 1 8 】

【 0 0 1 9 】

【化 2】



ただし、X、YおよびZの少なくとも1つは、非炭素環原子；

各 R^1 は独立して、置換されてもよい低級アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいアリール(低級アルキル)、ハロ(低級アルキル)、 $-CF_3$ 、ハロゲン、ニトロ、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9$ (カルボキシ(低級アルキル))、 $-C(=O)R^9$ 、 $-C(=O)OR^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-OSO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ または $-NR^9C(=O)R^{10}$ (ここで、 R^9 および R^{10} は独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、低級アルキル $-N(C_{1-2}アルキル)_2$ 、低級アルキル(置換されてもよいヘテロシクロアルキル)、アルケニル、アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、置換されてもよいヘテロシクロアルキル(低級アルキル)、アリール(低級アルキル)、置換されてもよいアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール(低級アルキル)、または R^9 および R^{10} は一緒になって、1つのO、S、NH、N-(アリール)、N-(アリール(低級アルキル))、 $-N-(CH_2)_{1-6}C(=O)OR^{10}$ または $N-(置換されてもよいC_{1-2}アルキル)基で中断されてもよい-(CH_2)_{4-6}-$)、もしくは式(I)において、 $n=2$ である場合、2つの R^1 は一緒になって、 $=O$ を形成する；

R^2 、 R^3 および R^8 は独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいアリール(低級アルキル)、ハロ(低級アルキル)、 $-CF_3$ 、ハロゲン、ニトロ、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9N-(CH_2)_{1-6}C(=O)OR^{10}$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-C(=O)OR^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-OSO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ または $-NR^9C(=O)R^{10}$ (ここで、 R^9 および R^{10} は独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、低級アルキル $-N(C_{1-2}アルキル)_2$ 、低級アルキル(置換されてもよいヘテロシクロアルキル)、アルケニル、アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、置換されてもよいヘテロシクロアルキル(低級アルキル)、アリール(低級アルキル)、置換されてもよいアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール(低級アルキル)、または R^9 および R^{10} は一緒になって、1つのO、S、NH、N-(アリール)、N-(アリール(低級アルキル))、N-(カルボキシ(低級アルキル))または $N-(置換されてもよいC_{1-2}アルキル)基で中断されてもよい-(CH_2)_{4-6}-$)；

各 R^7 は独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、アリール、置換アリール、アリール(低級アルキル)、置換アリール(低級アルキル)、ハロ(低級アルキル)、 $-C(=O)R^9$ 、 $-C(=O)OR^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 および R^{10} は独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、低級アルキル $-N(C_{1-2}アルキル)_2$ 、低級アルキル(置換されてもよいヘテロシクロアルキル)、アルケニル、アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、置換されてもよいヘテロシクロアルキル(低級アルキル)、アリール(低級アルキル)、置換されてもよいアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール(低級アルキル)、または R^9 および R^{10} は一緒になって、1つのO、S、NH、N-(アリール)、N-(アリール(低級アルキル))、 $-N-(CH_2)_{1-6}C(=O)OR^{10}$ または $N-(置換されてもよいC_{1-2}アルキル)基で中断されてもよい-(CH_2)_{4-6}-$)；

R^4 および R^5 は独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、置換されてもよいアリールまたは置換されてもよいアリール(低級アルキル)、または一緒になって、 $-(CH_2)_{2-4}-$ ；

R^{13} は独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいアリール(低級アルキル)、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいヘテロアリール(低級アルキル)、ハロ(低級アルキル)、 $-CF_3$

10

20

30

40

50

、ハロゲン、ニトロ、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{15}$ 、 $-C(=O)OR^{15}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{15}SO_2R^{16}$ または $-NR^{15}C(=O)R^{16}$ (ここで、 R^{15} および R^{16} は独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-CF_3$ 、シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいヘテロアリール(低級アルキル)、または一緒になって、1つのO、S、NHまたはN-(C₁₋₂アルキル)基で中断されてもよい $-(CH_2)_{4-6}$);および

各 R^{14} は独立して、置換されてもよい低級アルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OR^{17}$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-C(=O)R^{17}$ 、 $-C(=O)OR^{17}$ 、 $-C(=O)NR^{17}R^{18}$ (ここで、 R^{17} および R^{18} は独立して、水素、低級アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-CF_3$ 、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、置換されてもよいアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール(低級アルキル)、または一緒になって、1つのO、S、NHまたはN-(C₁₋₂アルキル)基で中断されてもよい $-(CH_2)_{4-6}$)から選ばれる]

の化合物またはその医薬的に許容しうる塩を提供する。

【0020】

第2の態様の好ましい化合物は、以下のものである：

1. XおよびYがO、ZがC-Hならびに $N=O$ である式(I a)の化合物。
2. XおよびYがO、ZがC-Hならびに各 R^1 が低級アルキルである式(I a)の化合物。
3. XがO、YがN- R^7 (ここで、 R^7 は水素または低級アルキル)、ZがC-Hおよび各 R^1 が低級アルキルである式(I a)の化合物。
4. XがN- R^7 (ここで、 R^7 は水素または低級アルキル)、YがO、ZがC-Hおよび各 R^1 が低級アルキルである式(I a)の化合物。
5. XおよびYがそれぞれN- R^7 (ここで、 R^7 は水素、低級アルキル、置換低級アルキルまたは置換されてもよいアリール(低級アルキル))、ZがC-Hならびに各 R^1 が低級アルキルである式(I a)の化合物。
6. XおよびYがN、ZがC-Hならびに $n=0$ である式(III a)の化合物。
7. XおよびYがN、ZがC-Hならびに各 R^1 が低級アルキルである式(III a)の化合物。

8. R^2 および R^3 が独立して、水素、低級アルキルまたはハロゲンから選ばれる第2の態様の化合物。

9. R^4 および R^5 が独立して、水素または低級アルキルから選ばれる第2の態様の化合物。

10. R^{13} が独立して、アリール、置換アリール、ヘテロアリールもしくは置換されてもよいヘテロアリール、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ または $-CO_2R^{15}$ (ここで、 R^{15} は水素、低級アルキルまたは置換されてもよいアリール)から選ばれる第2の態様の化合物。

11. 各 R^{14} が独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OR^{17}$ 、 $-CO_2R^{17}$ もしくは $-OCH_2CO_2R^{17}$ (ここで、 R^{17} は水素、低級アルキルまたは置換されてもよいアリール)から選ばれる第2の態様の化合物。

【0021】

本発明の第3の態様は、医薬的に許容しうる賦形剤および治療有効量の少なくとも1つの本発明化合物を含む医薬組成物を提供する。

本発明の第4の態様は、治療有効量の少なくとも1つの本発明化合物もしくはその医薬的に許容しうる塩または該化合物を含む医薬組成物を投与することを含む、治療を必要とする哺乳動物における慢性もしくは急性炎症または喘息、アテローム性動脈硬化症、糖尿

10

20

30

40

50

病性腎障害、糸球体腎炎、炎症性腸疾患、クローン病、多発性硬化症、膵炎、肺線維症、乾癬、再狭窄、慢性関節リウマチもしくは移植片拒絶反応といったような自己免疫疾患の治療方法を提供する。

本発明の第5の態様は、慢性もしくは急性炎症または喘息、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性腎障害、糸球体腎炎、炎症性腸疾患、クローン病、多発性硬化症、膵炎、肺線維症、乾癬、再狭窄、慢性関節リウマチもしくは移植片拒絶反応といったような自己免疫疾患の治療用医薬の製造における本発明化合物の使用を提供する。

本発明の第6の態様は、本発明化合物またはその医薬的に許容しうる塩の製造方法を提供する。

【発明の詳細な記載】

10

【0022】

定義および一般的パラメーター

本発明化合物の説明に、以下の定義を適用する。

「アルキル」は、1～20個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素基である。アルキル基の例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、プロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、ドデシルなどである。

「低級アルキル」、「低級アルコキシ」、「シクロアルキル(低級アルキル)」、「アリール(低級アルキル)」または「ヘテロアリール(低級アルキル)」における「低級アルキル」は、 C_{1-10} アルキル基を意味する。好ましい低級アルキル基は、炭素原子数1～6個の基である。

20

「アルケニル」は、2～20個の炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分枝鎖炭化水素基である。アルケニル基の例は、ビニル、1-プロペニル、イソブテニルなどである。

「アルキニル」は、2～20個の炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する直鎖または分枝鎖炭化水素基である。アルキニル基の例は、プロパルギル、1-ブチニルなどである。

【0023】

「シクロアルキル」は、3～12個の炭素原子を有する一価の環式炭化水素基である。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどである。

30

「置換シクロアルキル」は、3～12個の炭素原子を有する、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CF_3$ 、ニトロ、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NRR'$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-C(=O)OR$ 、 $-SO_2OR$ 、 $-OSO_2R$ 、 $-SO_2NRR'$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-C(=O)NRR'$ 、 $-NRC(=O)R'$ または $-PO_3HR$ (ここで、RおよびR'は独立して、水素、低級アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アリール(低級アルキル)、置換アリール(低級アルキル)、ヘテロアリールまたはヘテロアリール(低級アルキル))からそれぞれ独立して選ばれる1、2または3個の置換基で置換される一価の環式炭化水素基および3～12個の炭素原子を有し、そのうちの1～5個が独立して、N、OまたはSから選ばれるヘテロ原子である一価の環式炭化水素基であり、単環式、縮合ヘテロ環式および縮合炭素環式およびヘテロ環式環(たとえば、ピペリジル、4-モルホルル、4-ピペラジニル、ピロリジニル、ペルヒドロピロリジニル、1,4-ジアザベルヒドロエピニルなど)が含まれる。

40

【0024】

「シクロアルキル(低級アルキル)」は、前記と同意義のシクロアルキルで置換される低級アルキル基である。シクロアルキル(低級アルキル)基の例は、シクロプロピルメチル、シクロブチレニル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなどである。

「ヘテロシクロアルキル」は、3～12個の炭素原子を有し、そのうちの1～5個が独立して、N、OまたはSから選ばれるヘテロ原子である一価の環式炭化水素基であり、単環式、縮合ヘテロ環式および縮合炭素環式およびヘテロ環式環(たとえば、ピペリジル、4

50

- モルホリル、4 - ピペラジニル、ピロリジニル、ペルヒドロピロリジニル、1,4 - ジアザペルヒドロエピニルなど)が含まれる。

「置換ヘテロシクロアルキル」は、3 ~ 12 個の炭素原子を有する、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CF_3$ 、ニトロ、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NRR'$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-C(=O)OR$ 、 $-SO_2OR$ 、 $-OSO_2R$ 、 $-SO_2NRR'$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-C(=O)NRR'$ 、 $-NRC(=O)R'$ または $-PO_3HR$ (ここで、RおよびR'は独立して、水素、低級アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アリール(低級アルキル)、置換アリール(低級アルキル)、ヘテロアリールまたはヘテロアリール(低級アルキル))からそれぞれ独立して選ばれる1、2または3個の置換基で置換される一価の環式炭化水素基および3 ~ 12 個の炭素原子を有し、そのうちの1 ~ 5 個が独立して、N、OまたはSから選ばれるヘテロ原子である一価の環式炭化水素基であり、単環式、縮合ヘテロ環式および縮合炭素環式およびヘテロ環式環(たとえば、ピペリジル、4 - モルホリル、4 - ピペラジニル、ピロリジニル、ペルヒドロピロリジニル、1,4 - ジアザペルヒドロエピニルなど)が含まれる。

【0025】

「置換ヘテロシクロアルキル(低級アルキル)」は、3 ~ 12 個の炭素原子を有する、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CF_3$ 、ニトロ、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NRR'$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-C(=O)OR$ 、 $-SO_2OR$ 、 $-OSO_2R$ 、 $-SO_2NRR'$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-C(=O)NRR'$ 、 $-NRC(=O)R'$ または $-PO_3HR$ (ここで、RおよびR'は独立して、水素、低級アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アリール(低級アルキル)、置換アリール(低級アルキル)、ヘテロアリールまたはヘテロアリール(低級アルキル))からそれぞれ独立して選ばれる1、2または3個の置換基で置換される一価の環式炭化水素基および3 ~ 12 個の炭素原子を有し、そのうちの1 ~ 5 個が独立して、N、OまたはSから選ばれるヘテロ原子である一価の環式炭化水素基であり、単環式、縮合ヘテロ環式および縮合炭素環式およびヘテロ環式環(たとえば、ピペリジル、4 - モルホリル、4 - ピペラジニル、ピロリジニル、ペルヒドロピロリジニル、1,4 - ジアザペルヒドロエピニルなど)が含まれる基で置換される低級アルキル基である。

【0026】

「置換アルキル」または「置換低級アルキル」はそれぞれ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CF_3$ 、ニトロ、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NRR'$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-C(=O)OR$ 、 $-SO_2OR$ 、 $-OSO_2R$ 、 $-SO_2NRR'$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-C(=O)NRR'$ 、 $-NRC(=O)R'$ または $-PO_3HR$ (ここで、RおよびR'は独立して、水素、低級アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アリール(低級アルキル)、置換アリール(低級アルキル)、ヘテロアリールまたはヘテロアリール(低級アルキル))からそれぞれ独立して選ばれる1、2または3個の置換基で置換されるアルキルまたは低級アルキル基である。

「ハロ(低級アルキル)」は、少なくとも1つのハロゲン置換基を含む低級アルキルから誘導される基である。ハロ(低級アルキル)基の非限定的な例として、 $-CF_3$ 、 C_2F_5 などが挙げられる。

「アリール」、「アリールオキシ」および「アリール(低級アルキル)」における「アリール」は、単環(たとえば、フェニル)、または2またはそれ以上の縮合環、好ましくは2 ~ 3 個の縮合環(たとえば、ナフチル)、または単結合によって結合される2またはそれ以上の芳香環、好ましくは2 ~ 3 個の芳香環(たとえば、ビフェニル)を有する6 ~ 16 個の環炭素原子を含む芳香族炭化水素から誘導される基である。好ましいアリール基は、6 ~ 14 個の炭素原子を含む基である。

【0027】

「置換アリール」は、アルキル、置換アルキル、ハロ(低級アルキル)、ハロゲン、ニトロ、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NRR'$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-C(=O)OR$ 、 $-SO_2OR$ 、 $-OSO_2R$ 、 $-SO_2NRR'$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-NRSO_2R$

、 $-C(=O)NRR'$ または $-NRC(=O)R'$ (ここで、 R および R' は独立して、水素、低級アルキル、置換低級アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、置換されてもよいアリール(低級アルキル)、ヘテロアリールまたはヘテロアリール(低級アルキル))からそれぞれ独立して選ばれる1、2または3個の置換基で置換されるアリール基である。好ましい置換アリール基は、低級アルキル、ハロゲン、 $-CF_3$ 、ニトロ、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-NRR'$ 、 $-C(=O)NRR'$ 、 $-SO_2OR$ 、 $-SO_2NRR'$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-NRSO_2R'$ または $-NRC(=O)R'$ からそれぞれ独立して選ばれる1、2または3個の置換基で置換される基である。

【0028】

「ヘテロアリール」および「ヘテロアリール(低級)アルキル」における「ヘテロアリール」は、5～14個の環原子を含み、そのうちの1～5個が、 N 、 O または S から独立して選ばれるヘテロ原子である芳香族炭化水素から誘導される基であり、単環、縮合ヘテロ環および縮合炭素環およびヘテロ芳香族環が(たとえば、チエニル、フリル、ピロリル、ピリミジニル、イソキサゾリル、オキサゾリル、インドリル、イソベンゾフラニル、プリニル、イソキノリル、プテリジニル、イミダゾリル、ピリジル、ピラゾリル、ピラジニル、キノリルなど)含まれる。

【0029】

「置換ヘテロアリール」は、アルキル、置換アルキル、ハロゲン、 CF_3 、ニトロ、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NRR'$ 、 $-C(=O)R$ 、 $OC(=O)R$ 、 $-C(=O)OR$ 、 $-SO_2OR$ 、 $-OSO_2R$ 、 $-SO_2NRR'$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-C(=O)NRR'$ または $-NRC(=O)R'$ (ここで、 R および R' は独立して、水素、低級アルキル、置換低級アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アリール(低級アルキル)、置換アリール(低級アルキル)、ヘテロアリールまたはヘテロアリール(低級アルキル))からそれぞれ独立して選ばれる1、2または3個の置換基で置換されるヘテロアリール基である。置換ヘテロアリールにおける特に好ましい置換基には、低級アルキル、置換低級アルキル、ハロ(低級アルキル)、ハロゲン、ニトロ、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ および $-NRR'$ が含まれる。

【0030】

「アリール(低級アルキル)」は、前記と同意義のアリールで置換される低級アルキル基である。

「置換アリール(低級アルキル)」は、基のアリールおよびアルキル部分のいずれかもしくは両方に1～3個の置換基を有するアリール(低級アルキル)基である。

「ヘテロアリール(低級アルキル)」は、前記と同意義のヘテロアリールで置換される低級アルキル基である。

「置換ヘテロアリール(低級アルキル)」は、基のヘテロアリール部分またはアルキル部分もしくは両方に1～3個の置換基を有するヘテロアリール(低級アルキル)基である。

「低級アルコキシ」は、 R が低級アルキルまたはシクロアルキルである $-OR$ 基である。

「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。

【0031】

「互変異性体」は、 および 結合の互換された位置によって互いに相異なる異性体化合物である。該化合物は、互いに平衡状態にある。それらは、水素原子が結合する位置においても互いに相異なる。

「分子内塩」または「両性イオン」は、化合物内におけるアミンおよび酸基などの陽または陰の基が等しくイオン化される化合物である。化合物は、代表的には、アミンおよび酸基を含む化合物における、酸性部位から塩基性部位へのプロトンの転移に起因する電荷分離した化学種である。

【0032】

「医薬的に許容しうる賦形剤」は、一般的に安全で、毒性のない、望ましい医薬組成物の製造に有用な賦形剤を意味し、獣医学的使用ならびにヒトの医薬的使用に許容しうる賦

10

20

30

40

50

形剤が含まれる。このような賦形剤は、固体、液体、半固体またはエアロゾル組成物の場合に気体であってよい。

【 0 0 3 3 】

「医薬的に許容しうる塩およびエステル」は、医薬的に許容しうるものであり、所望の薬理学的特性をもつ塩およびエステルのいずれをも意味する。このような塩には、無機もしくは有機酸または無機もしくは有機塩基(アミノ酸も含まれる)から誘導される塩が含まれ、いずれにせよ毒性がないか、あるいは望ましくないものがない塩である。適当な無機塩として、たとえば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属、マグネシウム、カルシウムおよびアルミニウムと形成される塩が挙げられる。適当な有機塩として、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N - メチルグルカミンといったようなアミン塩基などの有機塩基と形成される塩が挙げられる。このような塩として、無機酸(たとえば、塩酸および臭化水素酸)および有機酸(たとえば、酢酸、クエン酸、マレイン酸およびアルカンならびにマタンスルホン酸およびベンゼンスルホン酸などのアレンスルホン酸)と形成される酸付加塩も挙げられる。医薬的に許容しうるエステルは、たとえば、C 1 - 6 アルキルエステルなどの化合物中に存在するカルボキシ、スルホニルオキシおよびホスホンオキシ基から形成されるエステルが含まれる。2つの酸性基が存在する場合、医薬的に許容しうる塩もしくはエステルは、モノ酸 - モノ塩もしくはエステルまたはジ塩もしくはエステルでありうる；同様に、2つ以上の酸性基が存在する場合、このような基の幾つかあるいはすべてを加塩またはエステル化することができる。

【 0 0 3 4 】

「治療有効量」は、疾患を処置するために哺乳類へ投与する場合、その量が、その疾患に対するそのような処置を達成するのに十分であることを意味する。

【 0 0 3 5 】

哺乳類において疾患を「治療すること」または疾患の「治療」には、以下のものが含まれる：

- (1) その疾患になりやすいが、まだその疾患を経験していないかまたはその疾患の症状が表れていない哺乳類において、その疾患の発生を阻止すること；
- (2) その疾患を阻害すること、すなわち、その疾患の進行を制止すること；または
- (3) その疾患を軽減すること、すなわち、その疾患の後退をもたらすこと。

【 0 0 3 6 】

「疾患」は、喘息、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性腎障害、糸球体腎炎、炎症性腸疾患、クローン病、多発性硬化症、膵炎、肺線維症、乾癬、再狭窄、慢性関節リウマチ、免疫障害もしくは移植片拒絶反応といったような様々な形態の炎症性疾病または疾患などの動物(ヒトおよびヒトではない哺乳動物)の不健康な状態のいずれをも含む。

【 0 0 3 7 】

本発明化合物は、1つまたはそれ以上のキラル中心を有し、したがって、出発物質として個々の立体異性体を用いたか、立体異性体の混合物を用いたかに応じて、個々の立体異性体または立体異性体の混合物として製造することができる。他に特記しない限り、化合物または化合物群についての記載または名称は、個々の異性体または立体異性体の混合物(ラセミまたはその他のもの)およびその互変異性体の両方を含むことを意図するものである。立体化学の決定方法および立体異性体の分離方法は、当業者に周知である(March J.: Advanced Organic Chemistry, 4th ed. John WileyおよびSons, New York, NY, 1992のChapter 4中の論考を参照)。

【 0 0 3 8 】

化合物およびその医薬的に許容しうる塩

本発明の第1の態様は、式(I)、式(II)または式(III)：

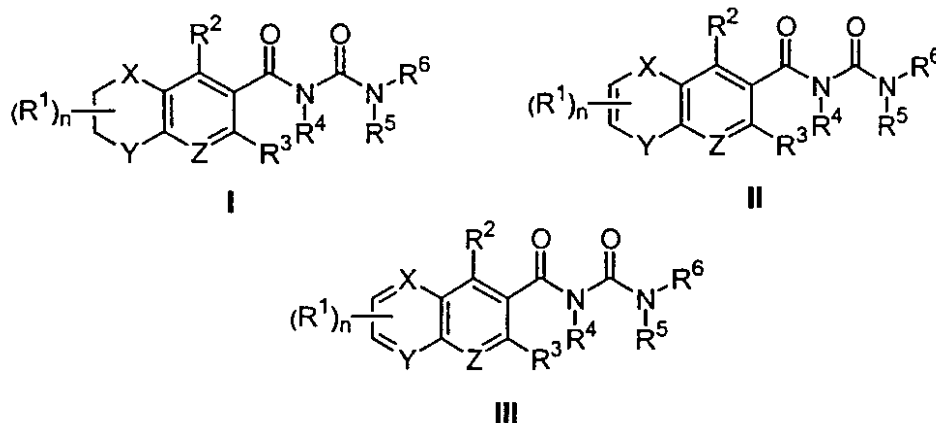
10

20

30

40

【化3】



10

【式中、 n 、 X 、 Y 、 Z および $R^1 - R^8$ は、前記と同意義である】
の化合物を提供する。

【0039】

R^9 および R^{10} が一緒になって、1つのO、S、NH、N-(アリール)、N-(アリール(低級アルキル))、N-(カルボキシ(低級アルキル))またはN-(置換されてもよい C_{1-2} アルキル)基で中断されてもよい $-(CH_2)_{4-6}-$ である場合、例として、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、4-モルホリルおよびヘキサヒドロピリミジルが挙げられる。

20

式(I)および式(II)において、 X および Y が独立して、OまたはN- R^7 であるのが好ましい。

R^1 が、置換されてもよい低級アルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいアリール(低級アルキル)、ハロゲン、 $-OR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)OR^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ または $-NR^9C(=O)R^{10}$ (ここで、 R^9 および R^{10} は独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、低級アルキル-N(C_{1-2} アルキル)₂、低級アルキル(置換されてもよいヘテロシクロアルキル)、アリール(低級アルキル)、置換されてもよいアリール、ヘテロアリールまたはヘテロアリール(低級アルキル))であるのが好ましい。

30

n が0であるのがより好ましい。

【0040】

R^2 が、水素、置換されてもよい低級アルキル、シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいアリール(低級アルキル)、ハロゲン、 $-OR^9$ 、 $-NR^9(CH_2)_{1-6}C(=O)OR^{10}$ 、 $-C(=O)OR^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ または $-NR^9C(=O)R^{10}$ (ここで、 R^9 および R^{10} は独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、低級アルキル-N(C_{1-2} アルキル)₂、低級アルキル(置換されてもよいヘテロシクロアルキル)、置換されてもよいシクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、置換されてもよいアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール(低級アルキル)、または R^9 および R^{10} は一緒になって、1つのO、S、NH、N-(アリール)、N-(アリール(低級アルキル))、 $-N-(CH_2)_{1-6}C(=O)OR^{10}$ またはN-(置換されてもよい C_{1-2} アルキル)基で中断されてもよい $-(CH_2)_{4-6}-$)であるのが好ましい。

40

【0041】

R^2 が、置換されてもよい低級アルキル、シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいアリール(低級アルキル)、ハロゲン、 $-OR^9$ 、 $-NR^9(CH_2)_{1-6}C(=O)OR^{10}$ 、 $-C(=O)OR^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ または-

50

$\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$ (ここで、 R^9 および R^{10} は独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、低級アルキル - $\text{N}(\text{C}_{1-2}\text{アルキル})_2$ 、低級アルキル(置換されてもよいヘテロシクロアルキル)、置換されてもよいシクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、置換されてもよいアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール(低級アルキル)、または R^9 および R^{10} は一緒になって、1つのO、S、NH、N - (アリール)、N - (アリール(低級アルキル))、 $-\text{N}-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ または N - (置換されてもよい C_{1-2} アルキル)基で中断されてもよい $-(\text{CH}_2)_{4-6}-$)であるのがより好ましい。

【0042】

R^3 が、水素、置換されてもよい低級アルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいアリール(低級アルキル)、ハロ(低級アルキル)、ハロゲン、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ または $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ (ここで、 R^9 および R^{10} は独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、低級アルキル - $\text{N}(\text{C}_{1-2}\text{アルキル})_2$ 、低級アルキル(置換されてもよいヘテロシクロアルキル)、置換されてもよいシクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、置換されてもよいアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール(低級アルキル)、または R^9 および R^{10} は一緒になって、1つのO、S、NH、N - (アリール)、N - (アリール(低級アルキル))、 $-\text{N}-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ または N - (置換されてもよい C_{1-2} アルキル)基で中断されてもよい $-(\text{CH}_2)_{4-6}-$)であるのが好ましい。

【0043】

R^3 が、置換されてもよい低級アルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいアリール(低級アルキル)、ハロ(低級アルキル)、ハロゲン、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ または $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ (ここで、 R^9 および R^{10} は独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、低級アルキル - $\text{N}(\text{C}_{1-2}\text{アルキル})_2$ 、低級アルキル(置換されてもよいヘテロシクロアルキル)、置換されてもよいシクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、置換されてもよいアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール(低級アルキル)、または R^9 および R^{10} は一緒になって、1つのO、S、NH、N - (アリール)、N - (アリール(低級アルキル))、 $-\text{N}-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ または N - (置換されてもよい C_{1-2} アルキル)基で中断されてもよい $-(\text{CH}_2)_{4-6}-$)であるのがより好ましい。

【0044】

各 R^7 が独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいアリール(低級アルキル)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^9$ または $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ (ここで、 R^9 および R^{10} は独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、低級アルキル - $\text{N}(\text{C}_{1-2}\text{アルキル})_2$ 、アルケニル、アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、置換されてもよいアリール、ヘテロアリールまたはテロアリール(低級アルキル))であるのが好ましい。

【0045】

R^8 が、水素、置換されてもよい低級アルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいアリール(低級アルキル)、ハロ(低級アルキル)、 $-\text{CF}_3$ 、ハロゲン、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$ または $-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$ (ここで、 R^9 および R^{10} は独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、低級アルキル - $\text{N}(\text{C}_{1-2}\text{アルキル})_2$ 、置換されてもよいシクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、置換されてもよいアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール(低級アルキル)、または R^9 および R^{10} は一緒になって、1つのO、S、NH、N - (アリ

10

20

30

40

50

ール)、N - (アリール(低級アルキル))、- N - (CH₂)₁₋₆C(=O)OR¹⁰またはN - (置換されてもよいC₁₋₂アルキル)基で中断されてもよい - (CH₂)₄₋₆ -)であるのが好ましい。

【0046】

R⁴およびR⁵が独立して、水素または低級アルキル、または一緒になって、- (CH₂)₂₋₄ - であるのが好ましい。R⁴およびR⁵が独立して、水素または低級アルキルであるのがより好ましい。

R⁶が、水素、置換されてもよい低級アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいアリール(低級アルキル)、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいヘテロアリール(低級アルキル)、- C(=O)R¹¹、- C(=O)OR¹¹、- C(=O)NR¹¹R¹²、- SO₂R¹¹または- SO₂NR¹¹R¹²(ここで、R¹¹およびR¹²は独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール(低級アルキル)、またはR¹¹およびR¹²は一緒になって、- (CH₂)₄₋₆ -)であるのが好ましい。

特に好ましい「置換アリール」は、R¹³で置換されたフェニル基であり、および4個までのR¹⁴で置換されてもよい(ここで、R¹³およびR¹⁴は、式(I a)、(II a)および(III a)と同意義である)。

【0047】

上記列挙した好ましい例は、下記の式(I a)、(II a)および(III a)の化合物についても同様に適用される。

本発明の第1の態様のより好ましい形態は、

式(I)および(II)について、YがN - R⁷およびZがC - R⁸；

R¹が、低級アルキル；

R⁴およびR⁵が、水素；および

R⁶が、水素、置換されてもよい低級アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、アリール(低級アルキル)、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいヘテロアリール(低級アルキル)、ハロ(低級アルキル)、- C(=O)R¹¹、- C(=O)OR¹¹、- C(=O)NR¹¹R¹²、- SO₂R¹¹または- SO₂NR¹¹R¹²(ここで、R¹¹およびR¹²は独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール(低級アルキル)、またはR¹¹およびR¹²は一緒になって、- (CH₂)₄₋₆ -)である、

単一の立体異性体または立体異性体混合物の形態であってもよい化合物またはその医薬的に許容しうる塩である。

【0048】

R²が、- NR⁹R¹⁰(ここで、R⁹およびR¹⁰は独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、低級アルキル - N(C₁₋₂アルキル)₂、低級アルキル(置換されてもよいヘテロシクロアルキル)、アルケニル、アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、ベンジル、置換されてもよいアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール(低級アルキル)、またはR⁹およびR¹⁰は一緒になって、1つのO、S、NH、N - (アリール)、N - (アリール(低級アルキル))、- N - (CH₂)₁₋₆C(=O)OR¹⁰またはN - (置換されてもよいC₁₋₂アルキル)基で中断されてもよい - (CH₂)₄₋₆ -)であるのがさらに好ましい。

【0049】

本発明の第1の態様の別のより好ましい形態は、

式(I)および(II)について、YがN - R⁷およびZがC - R⁸；

R¹およびR⁸が、低級アルキル；

R^2 が、 $-NR^9R^{10}$;

R^4 および R^5 が、水素 ; および

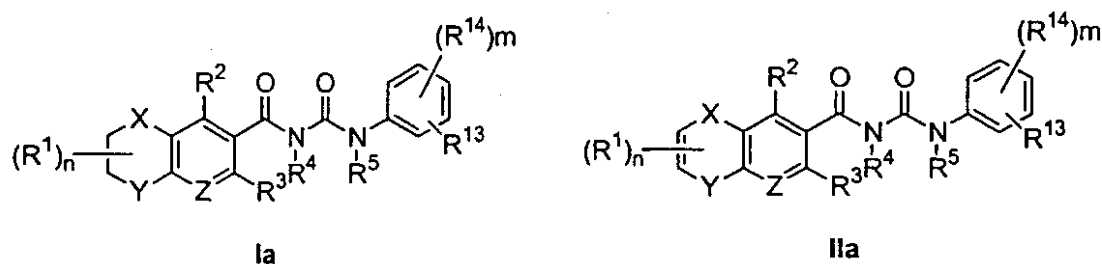
R^6 が水素、置換されてもよい低級アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、アリール(低級アルキル)、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいヘテロアリール(低級アルキル)、ハロ(低級アルキル)、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-SO_2R^{11}$ または $-SO_2NR^{11}R^{12}$ (ここで、 R^{11} および R^{12} は独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール(低級アルキル)、または R^{11} および R^{12} は一緒になって、 $-(CH_2)_{4-6}-$)である、

単一の立体異性体または立体異性体混合物の形態であってもよい化合物またはその医薬的に許容しうる塩である。

【0050】

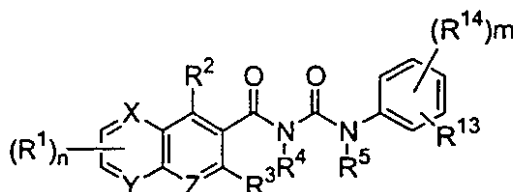
本発明の第2の態様は、単一の立体異性体または立体異性体混合物の形態であってもよい、式(I a)、(II a)または(III a) :

【化4】



Ia

IIa



IIIa

[式中、式(I a)および式(II a)におけるYは、O、SまたはN - R^7 ;

式(III a)におけるXおよびYは独立して、NおよびC - R^8 ;

Zは、NまたはC - R^8 ;

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 および R^8 は、第1の態様と同意義 ;

R^{13} は、水素、置換されてもよい低級アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいアリール(低級アルキル)、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいヘテロアリール(低級アルキル)、ハロ(低級アルキル)、 $-CF_3$ 、ハロゲン、ニトロ、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{15}$ 、 $-C(=O)OR^{15}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{15}SO_2R^{16}$ または $-NR^{15}C(=O)R^{16}$ (ここで、 R^{15} および R^{16} は独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-CF_3$ 、シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいヘテロアリール(低級アルキル)、または一緒になって、1つのO、S、NHまたはN - $(C_{1-2}$ アルキル)基で中断されてもよい $-(CH_2)_{4-6}-$) ; および

各 R^{14} は独立して、置換されてもよい低級アルキル、置換されてもよいアリール、置

換されてもよいヘテロアリール、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OR^{17}$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-C(=O)R^{17}$ 、 $-C(=O)OR^{17}$ 、 $-C(=O)NR^{17}R^{18}$ から選ばれる(ここで、 R^{17} および R^{18} は独立して、水素、低級アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-CF_3$ 、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、置換されてもよいアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール(低級アルキル)、または一緒になって、1つのO、S、NHまたはN-(C_{1-2} アルキル)基で中断されてもよい $-(CH_2)_{4-6}$ から選ばれる]

の化合物またはその医薬的に許容しうる塩を提供する。

【0051】

R^{13} が、 $-OR^{15}$ であり、 R^{15} が、置換されてもよい低級アルキルである場合、たとえば、 $-C(=O)OR^{19}$ (ここで、 R^{19} は、水素または低級アルキル)で置換されてもよい。

10

R^9 および R^{10} が一緒になって、1つのO、S、NHまたはN-(C_{1-2} アルキル)基で中断されてもよい $-(CH_2)_{4-6}$ である場合、たとえば、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、モルホリルおよびヘキサヒドロピリミジルが含まれる。

nは、0~4の立体適合性整数である。用語「立体適合性」は、特に、置換基の空間要求条件にしたがって、有効原子価によって許容しうる置換基の数を限定する。

【0052】

R^{13} が、水素、置換されてもよい低級アルキル、アルケニル、ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいアリール(低級アルキル)、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいヘテロアリール(低級アルキル)、ハロ(低級アルキル)、 $-CF_3$ 、ハロゲン、ニトロ、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{15}$ 、 $-C(=O)OR^{15}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ または $-NR^{15}C(=O)R^{16}$ (ここで、 R^{15} および R^{16} は独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、アルケニル、シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいヘテロアリール(低級アルキル)、または一緒になって、1つのO、S、NHまたはN-(C_{1-2} アルキル)基で中断されてもよい $-(CH_2)_{4-6}$ であるのが好ましい。

20

【0053】

R^{13} が、置換されてもよい低級アルキル、アルケニル、ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいアリール(低級アルキル)、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいヘテロアリール(低級アルキル)、ハロ(低級アルキル)、 $-CF_3$ 、ハロゲン、ニトロ、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{15}$ 、 $-C(=O)OR^{15}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ または $-NR^{15}C(=O)R^{16}$ (ここで、 R^{15} および R^{16} は独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、アルケニル、シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいヘテロアリール(低級アルキル)、または一緒になって、1つのO、S、NHまたはN-(C_{1-2} アルキル)基で中断されてもよい $-(CH_2)_{4-6}$ であるのがより好ましい。

30

40

【0054】

R^{14} が独立して、置換されてもよい低級アルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OR^{17}$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-C(=O)R^{17}$ 、 $-C(=O)OR^{17}$ 、 $-C(=O)NR^{17}R^{18}$ (ここで、 R^{17} および R^{18} は独立して、水素、低級アルキル、アルケニルまたは置換されてもよいアリール)から選ばれるのが好ましい。

R^{13} が水素でない場合、nが1~2の整数であるのが好ましい。 R^{13} が水素でない場合、nが1であるのがより好ましい。

【0055】

50

本発明の第2の態様の別のより好ましい形態においては、

式(I)および(II)について、YがN-R⁷およびZがC-R⁸；

R¹が、低級アルキル；

R²が、-NR⁹R¹⁰(ここで、R⁹およびR¹⁰は独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、低級アルキル-N(C₁₋₂アルキル)₂、低級アルキル(置換されてもよいヘテロシクロアルキル)、アルケニル、アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、ベンジル、置換されてもよいアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール(低級アルキル)、またはR⁹およびR¹⁰は一緒になって、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、4-モルホルル、ヘキサヒドロピリミジルなどの1つのO、S、NH、N-(アリール)、N-(アリール(低級アルキル))、-N-(CH₂)₁₋₆C(=O)OR¹⁰またはN-(置換されてもよいC₁₋₂アルキル)基で中断されてもよい-(CH₂)₄₋₆-；および

R¹³が、水素、置換されてもよい低級アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、アリール(低級アルキル)、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいヘテロアリール(低級アルキル)、ハロ(低級アルキル)、-CF₃、ハロゲン、ニトロ、-CN、-OR¹⁵、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁵、-C(=O)OR¹⁵、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-OC(=O)R¹⁵、-SO₂R¹⁵、-SO₂NR¹⁵R¹⁶、-NR¹⁵SO₂R¹⁶または-NR¹⁵C(=O)R¹⁶(ここで、R¹⁵およびR¹⁶は独立して、水素、低級アルキル、アルケニル、アルキニル、-CF₃、シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいヘテロアリール(低級アルキル)、またはR¹⁵およびR¹⁶は一緒になって、1つのO、S、NHまたはN-(C₁₋₂アルキル)基で中断されてもよい-(CH₂)₄₋₆-)である。

R⁴およびR⁵が水素であるのがさらに好ましい。

【0056】

特に好ましい「置換アリール」は、R¹³で置換されたフェニル基であり、および4個までのR¹⁴で置換されてもよい(ここで、R¹³およびR¹⁴は、式(Ia)、(IIa)および(IIIa)と同意義である)。

R¹³が、-OR¹⁵であり、R¹⁵が、置換されてもよい低級アルキルである場合、たとえば、-C(=O)OR¹⁹(ここで、R¹⁹は、水素または低級アルキル)で置換されてもよい。

R⁹およびR¹⁰が一緒になって、1つのO、S、NHまたはN-(C₁₋₂アルキル)基で中断されてもよい-(CH₂)₄₋₆-である場合、たとえば、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、モルホルルおよびヘキサヒドロピリミジルが含まれる。

mは、0~4の立体適合性整数である。用語「立体適合性」は、特に、置換基の空間要求条件にしたがって、有効原子価によって許容しうる置換基の数を限定する。

【0057】

R¹³が、水素、置換されてもよい低級アルキル、アルケニル、ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいアリール(低級アルキル)、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいヘテロアリール(低級アルキル)、ハロ(低級アルキル)、-CF₃、ハロゲン、ニトロ、-CN、-OR¹⁵、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁵、-C(=O)OR¹⁵、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-OC(=O)R¹⁵、-SO₂R¹⁵、-SO₂NR¹⁵R¹⁶または-NR¹⁵C(=O)R¹⁶(ここで、R¹⁵およびR¹⁶は独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、アルケニル、シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいヘテロアリール(低級アルキル)、または一緒になって、1つのO、S、NHまたはN-(C₁₋₂アルキル)基で中断されてもよい-(CH₂)₄₋₆-)であるのが好ましい。

【0058】

R^{13} が、置換されてもよい低級アルキル、アルケニル、ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいアリール(低級アルキル)、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいヘテロアリール(低級アルキル)、ハロ(低級アルキル)、 $-CF_3$ 、ハロゲン、ニトロ、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{15}$ 、 $-C(=O)OR^{15}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ または $-NR^{15}C(=O)R^{16}$ (ここで、 R^{15} および R^{16} は独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、アルケニル、シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいヘテロアリール(低級アルキル)、または一緒に、1つのO、S、NHまたはN-(C_{1-2} アルキル)基で中断されてもよい-(CH_2)₄₋₆-)であるのがより好ましい。

10

【0059】

R^{14} が独立して、置換されてもよい低級アルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OR^{17}$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-C(=O)R^{17}$ 、 $-C(=O)OR^{17}$ 、 $-C(=O)NR^{17}R^{18}$ (ここで、 R^{17} および R^{18} は独立して、水素、低級アルキル、アルケニルまたは置換されてもよいアリール)から選ばれるのが好ましい。

R^{13} が水素でない場合、mが1~2の整数であるのが好ましい。 R^{13} が水素でない場合、mが1であるのがより好ましい。

【0060】

20

本発明の第2の態様の別のより好ましい形態においては、

ZがC- R^8 ;

R^1 が、低級アルキル;

R^2 が、 $-NR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 および R^{10} は独立して、水素、置換されてもよい低級アルキル、低級アルキル-N(C_{1-2} アルキル)₂、低級アルキル(置換されてもよいヘテロシクロアルキル)、アルケニル、アルキニル、置換されてもよいシクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、ベンジル、置換されてもよいアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール(低級アルキル)、または R^9 および R^{10} は一緒に、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、4-モルホリル、ヘキサヒドロピリミジルの1つのO、S、NH、N-(アリール)、N-(アリール(低級アルキル))、 $-N-(CH_2)_{1-6}C(=O)OR^{10}$ または N-(置換されてもよい C_{1-2} アルキル)基で中断されてもよい-(CH_2)₄₋₆-; および

30

R^{13} が、水素、置換されてもよい低級アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、ヘテロシクロアルキル、置換されてもよいアリール、アリール(低級アルキル)、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいヘテロアリール(低級アルキル)、ハロ(低級アルキル)、 $-CF_3$ 、ハロゲン、ニトロ、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{15}$ 、 $-C(=O)OR^{15}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{15}SO_2R^{16}$ または $-NR^{15}C(=O)R^{16}$ (ここで、 R^{15} および R^{16} は独立して、水素、低級アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-CF_3$ 、シクロアルキル、置換されてもよいヘテロシクロアルキル、シクロアルキル(低級アルキル)、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいヘテロアリール(低級アルキル)、または R^{15} および R^{16} は一緒に、1つのO、S、NHまたはN-(C_{1-2} アルキル)基で中断されてもよい-(CH_2)₄₋₆-)である。

40

式(I)、(II)および(III)の化合物について、上記列挙した好ましい例は、式(Ia)、(IIa)および(IIIa)の化合物についても同様に適用される。

【0061】

さらに、本発明のある特定の化合物は、1つまたはそれ以上のキラル中心を含んでもよい。そのような場合、すべての立体異性体もまた本発明の範囲に含まれる。本発明化合物は、種々の互変異性体においても存在し、本発明の化合物には、個々に単離された立

50

体異性体ならびにそのような立体異性体の混合物が含まれる。

【 0 0 6 2 】

式(I)、式(II)および式(III)の化合物には、さらに医薬的に許容しうる塩およびエステルを形成する能力があるものもある。これらの形体のすべてが、本発明の範囲に含まれる。

式(I)式(II)および式(III)の化合物の医薬的に許容しうる塩基付加塩には、親化合物に存在する酸性プロトンが、無機または有機塩基と反応する能力がある場合に形成される塩が含まれる。典型的には、親化合物を、過剰のアルカリ試薬、たとえば、適当なカチオンを含む、水酸化物、カーボネートまたはアルコキシドなどで処理する。 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} および NH_4^+ などのカチオンが、医薬的に許容しうる塩に存在するカチオンの例である。 Na^+ 塩が特に有用である。したがって、許容しうる無機塩基として、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムおよび水酸化ナトリウムが挙げられる。塩は、コリン、ジシクロヘキシルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、プロカイン、N-メチルグルカミンなどの有機塩基を用いて調製することもできる[非排他的リストとして、Berge, 「Pharmaceutical Salts,」 J. Pharma. Sci. 66:1(1977)を参照]。従来の方法において、塩基付加塩を酸と接触させ、次いで、遊離酸を単離することによって、遊離酸体を再生することができる。遊離酸体は、極性溶媒への溶解度などの特定の物理的特性において、それぞれの塩体と幾らか異なることができる。

【 0 0 6 3 】

式(I)、式(II)および式(III)の化合物の医薬的に許容しうる酸付加塩には、親化合物が、塩基性基を含む場合に形成される塩が含まれる。該化合物の酸付加塩は、適当な溶媒中、親化合物と、塩酸、臭化水素酸、硫酸(硫酸塩および重硫酸塩を生じる)、硝酸、リン酸などの過剰量の毒性のない無機酸、または酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、サリチル酸、p-トルエンスルホン酸、ヘキサ酸、ヘプタン酸、シクロペンタンプロピオン酸、乳酸、o-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、ショウノウスルホン酸、4-メチル-ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)-2-エノ-1-カルボン酸、グルコヘプタン酸、グルコン酸、4,4'-メチレンビス(3-ヒドロキシ-2-ナフトエ)酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、tert-ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルクロン酸、グルタミン酸、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ステアリン酸、ムコン酸などの過剰量の毒性のない有機酸から調製される。従来の方法において、酸付加塩を塩基と接触させ、次いで、遊離塩基を単離することによって、遊離塩基体を再生することができる。遊離塩基体は、極性溶媒への溶解度などの特定の物理的特性において、それぞれの塩体と幾らか異なることができる。

【 0 0 6 4 】

アルギン酸塩などのアミノ酸の塩、グルコン酸塩およびカラクツロン酸塩もまた本発明の態様に含まれる[Berge、上記(1977)を参照]。

本発明化合物には、分子内塩または両性イオンを形成するものもある。

特定の本発明化合物は、水和物を含めて、非溶媒和物ならびに溶媒和物で存在することができ、本発明の範囲に含まれることを企図される。

特定の本発明化合物は、1つまたはそれ以上の固相または結晶相または多形体で存在することもでき、そのような多形体またはそのような多形体の混合物の変動する生物活性もまた、本発明の範囲に含まれる。

幾つかの好ましい本発明化合物をテーブル11に列挙する。

【 0 0 6 5 】

医薬組成物

本発明の第3の態様は、医薬的に許容しうる賦形剤および治療有効量の少なくとも1つ

10

20

30

40

50

の本発明化合物を含む医薬組成物を提供する。

本発明化合物またはその誘導体の医薬組成物は、非経口投与用の溶液剤または凍結乾燥散剤として製剤化することができる。散剤は使用前に適当な希釈剤または他の医薬的に許容しうる担体を加えることによって再組成することができる。液状製剤は一般に、緩衝化された等張性水溶液である。適当な希釈剤の例は、正常等張性塩類溶液、5%デキストロース水溶液または緩衝化酢酸ナトリウムまたは酢酸アンモニウム溶液である。このような製剤は非経口投与用に特に適当であるが、経口投与用に用いることもできる。ポリビニルピロリジノン、ゼラチン、ヒドロキシセルロース、アカシア、ポリエチレングリコール、マンニトール、塩化ナトリウムまたはクエン酸ナトリウムを加えるのが望ましいこともある。

10

【0066】

別法として、これらの化合物を、経口投与用にカプセル化、錠剤化、あるいはエマルジョンまたはシロップ中で調製することができる。医薬的に許容しうる固体または液体の担体を加えて、組成物を強めるか、あるいは安定化するか、あるいは組成物の調製を容易にすることができる。液体担体には、シロップ、ラッカセイ油、オリーブ油、グリセリン、塩類溶液、アルコールまたは水が含まれる。固体担体には、デンプン、ラクトース、硫酸カルシウム、二水和物、白土、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸、タルク、ペクチン、アカシア、寒天またはゼラチンが含まれる。担体にはまた、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの持続放出物質を単独で、あるいはワックスとともに含ませてもよい。固体担体の量は変化するが、約20mg～約1g/用量単位の範囲が好ましい。

20

【0067】

医薬調製物は、錠剤用には、必要な場合に、粉碎、混合、顆粒化および圧縮を含み；硬ゼラチンカプセル剤用には粉碎、混合および充填を含む製薬業における慣用技術にしたがって作成する。液体担体を用いる場合、調製物はシロップ、エリキシル、エマルジョンまたは水性もしくは非水性懸濁剤の剤形である。このような液体製剤を直接経口投与するか、あるいは軟ゼラチンカプセルに充填することができる。

適当な医薬組成物の幾つかの特定の例を実施例27～29に記載する。

典型的には、本発明の医薬組成物を、喘息、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性腎障害、糸球体腎炎、炎症性腸疾患、クローン病、多発性硬化症、膵炎、肺線維症、乾癬、再狭窄、慢性関節リウマチおよび移植片拒絶反応などの疾患、または慢性もしくは急性炎症性障害、またはこれらの疾患状態のいあうれかの組合せの治療における医薬組成物の用途を示すラベルを有する容器内にパッケージングする。

30

【0068】

使用方法

本発明の第4の態様は、治療有効量の少なくとも1つの一般式(I)、式(II)および式(III)またはその医薬的に許容しうる塩もしくはエステルを治療を必要とする哺乳動物に投与することを含む、そのような哺乳動物における喘息、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性腎障害、糸球体腎炎、炎症性腸疾患、クローン病、多発性硬化症、膵炎、肺線維症、乾癬、再狭窄、慢性関節リウマチなどの慢性もしくは急性炎症性疾患、または慢性もしくは急性免疫障害、または移植片拒絶反応の治療方法を提供する。

40

【0069】

本発明化合物は、インビトロにおいて、ヒトMCP-1によって誘発されるヒト単球細胞系(THP-1)の走化性を阻害する。この阻害効果は、インビボにおいても観察されている。実際に、マウスのチオグリコレート誘発炎症モデルにおいて、該化合物が単球浸潤を減少させることがわかっている。

幾つかの炎症動物モデルにおいて、本発明化合物が発症を防止するか、または症状を寛解させることが見出されている。たとえば、該化合物は、抗Thy-1誘発腎炎モデルにおいて、糸球体への単球の補充を阻害した；アジュバント関節炎のラットモデルにおいて、足膨潤を軽減させた；再狭窄のラットモデルにおいて、バルーン傷害後の新生内膜過

50

形成を阻害した；およびアテローム性動脈硬化症のアポE欠損マウスモデルにおいて、大動脈洞の損傷の量を減少させた。

【0070】

特定の実施例において説明している、単球の遊走を遮断し、炎症を予防または寛解させる本発明化合物の能力は、異常白血球補充に関連する疾患状態の治療および管理における有用性を示している。

併用療法による炎症および自己免疫疾患の治療のための本発明化合物の使用もまた、通例の抗炎症薬、サイトカインまたは免疫調節薬と組合せた哺乳動物への本発明化合物の投与を含む。

【0071】

したがって、本発明化合物は、このような治療を必要とする患者における白血球の遊走を阻害するのに用いられる。該治療方法は、好ましくは、医薬的担体に分散して、有効量の選択された本発明化合物を経口または経口で投与することを含む。有効成分の用量単位は、一般に0.01~1000mg/kg、好ましくは0.01~100mg/kg、より好ましくは0.1~50mg/kgの範囲から選択されるが、この範囲は、当業者であれば、投与経路、患者の年齢およびコンディションに応じて容易に決定できる。急性または慢性疾患に関して、これらの用量単位を1日当たり1~10回投与することができる。本発明化合物を本発明にしたがって投与する場合、許容できない毒性学的作用は予期されない。

【0072】

本発明化合物は、治療される患者および患者のコンディションの性質に適当な任意の経路で投与することができる。投与経路には、静脈内、腹腔内、筋肉内および皮下注射を含む注射、局所適用、鼻腔スプレー、坐剤などを介する経粘膜または経皮デリバリーによる投与が含まれ、あるいは経口投与してもよいが、これらに限定されるものではない。製剤は、場合により、リポソーム性製剤、エマルジョン、粘膜を通して薬物を投与するように設計された製剤または経皮製剤であってよい。これらの投与方法のそれぞれに関して適当な製剤は、例えば Remington's Pharmaceutical Sciences, latest edition, Mack Publishing Company, Easton, PAに見出すことができる。

【実施例】

【0073】

以下の実施例は、本発明化合物の製造、特性および治療的適用を説明するのに役立つものである。これらの実施例は、本発明の範囲を限定することを意図するものではなく、むしろ、本発明化合物をどのように製造し、使用するかを示すことを意図するものである。

【0074】

本発明化合物の製造：一般的手順

以下の一般的手順を用いて、本発明化合物を製造することができる。

これらの化合物を製造するのに用いる出発物質および試薬は、Aldrich Chemical Company(Milwaukee, WI)、Bachem(Torrance, CA)、Sigma(St. Louis, MO)などから市販品を入手するか、またはFieserおよびFieser's Reagents Organic Synthesis, vols. 1-17, John Wiley and Sons, New York, NY, 1991; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, vols. 1-5およびsupps., Elsevier Science Publishers, 1989; Organic Reactions, vols. 1-40, John Wiley and Sons, New York, NY, 1991; March J.: Advanced Organic Chemistry, 4th ed., John Wiley and Sons, New York, NY;およびLarock: Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, New York, 1989などの参考文献記載の手順にしたがって、当業者に周知の方法によって製造する。

【0075】

保護基を導入し、最終的に除去してもよい場合もある。たとえば、アミノ、ヒドロキシおよびカルボキシ基のための適当な保護基は、Greeneら、Protective Groups in Organic Synthesis, Second Edition, John Wiley and Sons, New York, 1991に記載されている。カルボン酸の活性化は、Larock: Comprehensive Organic Transformations, VCH Publi

10

20

30

40

50

【 0 0 7 6 】

【 0 0 7 7 】

【化 5】



【化 6】



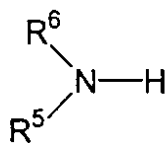
【化 7】



50

および式：

【化 8】



〔式中、R⁵ および R⁶ は、前記と同意義〕

の化合物と接触させること；または

(c) それ自体は周知の方法で、式(I)、(II)または(III)の化合物の置換基を合成すること；または

(d) 式(I)、(II)または(III)の化合物の遊離塩基を酸と反応させて、医薬的に許容しうる付加塩を得ること；または

(e) 式(I)、(II)または(III)の化合物の酸付加塩を塩基と反応させて、対応する遊離塩基を形成すること；または

(f) 式(I)、(II)または(III)の化合物の塩を別の式(I)、(II)または(III)の化合物の医薬的に許容しうる塩に変換すること；または

(g) 式(I)、(II)または(III)の化合物のいくらかの比率のラセミ混合物を分割して、その立体異性体を得ること、を含む。

【0078】

ステップ(a)は、高温にて、有機溶媒または溶媒混合物の存在下で行うことができ、該有機溶媒は、トルエンであってもよく、反応は還流条件下で行ってもよい。

ステップ(b)は、高温にて、有機溶媒または溶媒混合物中で行うことができる。ハロホルミル化試薬は、式：A-(CO)-B〔ここで、AおよびBは独立して、ハロゲン、-COCl、-COBrなどの適当な脱離基〕の化合物であってもよい。ステップ(c)で用いるハロホルミル化試薬および有機溶媒は、それぞれ、塩化オキサリルおよびTHFであってもよく、その次の反応は、50℃以上に加熱してもよい。

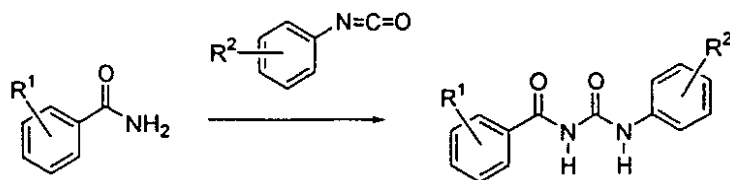
【0079】

本発明化合物は、次の実施例に示すように合成することができる。これらの実施例は、本発明化合物を合成することができる幾つかの方法を単に説明するものであり、これらの実施例に対して種々の変更を行うことができ、この記載に関心をもつ当業者には、そのことが示唆されるであらう。

【0080】

手順 A：

【化 9】



本発明化合物は、カルボキサミドおよびイソシアネートから出発して製造される。カルボキサミドおよびイソシアネート出発物質は、たとえば、Aldrich Chemical Company(前述)などの種々の別の製造業者から購入することができるが、あるいは前記参考文献に記載の手順などのこれらの化合物を製造するための当業界で周知の標準的手順から製造してもよい。イソシアネートを下記の実施例に記載の手順にしたがって製造してもよい。典型的には、有機溶媒または適当な有機溶媒混合物中、カルボキサミドをアリールイソシアネートで処理する。有機溶媒がトルエンであるのが好ましい。カルボキサミドおよびイソシアネートを、選択された溶媒中での化合物の溶解度に応じて、溶液または懸濁液として合わせる。カルボキサミドおよびイソシアネートを化学量論的比率(1:1)で加えるか、あるいはたとえば、1.01倍~2倍過剰などのわずかにイソシアネート過剰で用いるが、典型的には、約1.01~約1.2倍過剰で用いる。典型的には、イソシアネートをトルエン中のカ

10

20

30

40

50

ルボキサミドの懸濁液に加え、反応の完了が決定されるまで、得られる混合物を加熱する。窒素などの不活性雰囲気下、反応混合物を約10 ～ 約150 、好ましくは約40 ～ 約120 にて加熱するか、あるいは反応混合物を混合物の還流温度にて維持する。反応を完了するためには、約10分間～24時間継続して加熱する。反応が完了するまで、約6～24時間にわたって反応物を加熱還流するのが好ましい。

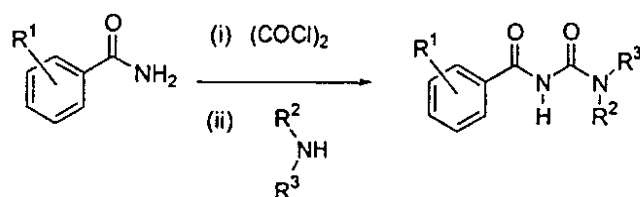
【0081】

反応混合物を冷却した後、得られる生成物を慣用の技術によって単離する。典型的には、生成物を濾過によって単離する。沈澱した固体を濾過し、1つの溶媒または一連の溶媒で洗浄し、さらに精製することなく単離する。好ましくは、沈澱した生成物をトルエン、メタノールの組合せ、次いで、エーテルで洗浄し、生成物を減圧乾燥する。要すれば、当業界で周知の方法を用いる結晶化、クロマトグラフィーなどの慣用の技術を用いて、生成物をさらに精製してもよい。

【0082】

手順B:

【化10】

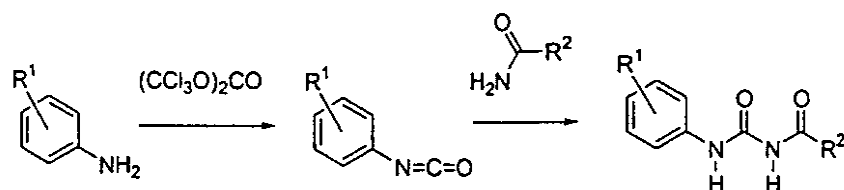


イソシアネートとアミンの縮合から本発明化合物を製造することもできる。イソシアネートは、対応するカルボキサミドから製造するか、あるいは市販のものを入手する。アミンの所望の置換基に応じて、1つの置換された基が、保護基が要すれば次のステップで除去されるようなアミン保護基であるようにアミンを置換してもよい。工程の最初のステップにおいて、適当な非プロトン性溶媒中のカルボキサミドをカルボニル化試薬で処理して、対応するイソシアネート誘導体を形成する。典型的には、非プロトン性溶媒は、ジクロロメタン、トルエン、2-メチルテトラヒドロフランまたはTHFであり、カルボニル化試薬は、塩化オキサリルである。非プロトン性溶媒がジクロロメタンであるのが好ましい。塩化オキサリルが、カルボキサミドより過剰で、たとえば、1.1～3.0当量、典型的には、約1.5当量過剰で存在するのが好ましい。一般に、反応は不活性雰囲気下で行い、混合物を50 ～ 175 にて、15分間～24時間または反応が完了したと思われるまで加熱する。典型的には、窒素下、反応物を2～16時間にわたって加熱還流し、次いで、室温まで冷却する。蒸留によって溶媒を減圧除去し、次いで、得られるイソシアネートを1級アミンまたは2級アミンと縮合する。アミンとの縮合は、不活性雰囲気下、0 ～ 20 、好ましくは、0 ～ 5 の温度にて、THFなどの非プロトン性溶媒中のアミンの溶液を添加することによって行う。カルボニル化およびそれに続く縮合反応を同じ溶媒中で行うならば、溶媒除去ステップを削除することができる。好ましくは、0 ～ 5 にて1～24時間または反応が完了するまで反応を行う。減圧濃縮によって溶媒を除去し、濾過などの慣用の技術によって生成物を単離することができ、粗生成物を溶媒で洗浄し、次いで、減圧乾燥、再結晶する。

【0083】

手順C:

【化11】



10

20

30

40

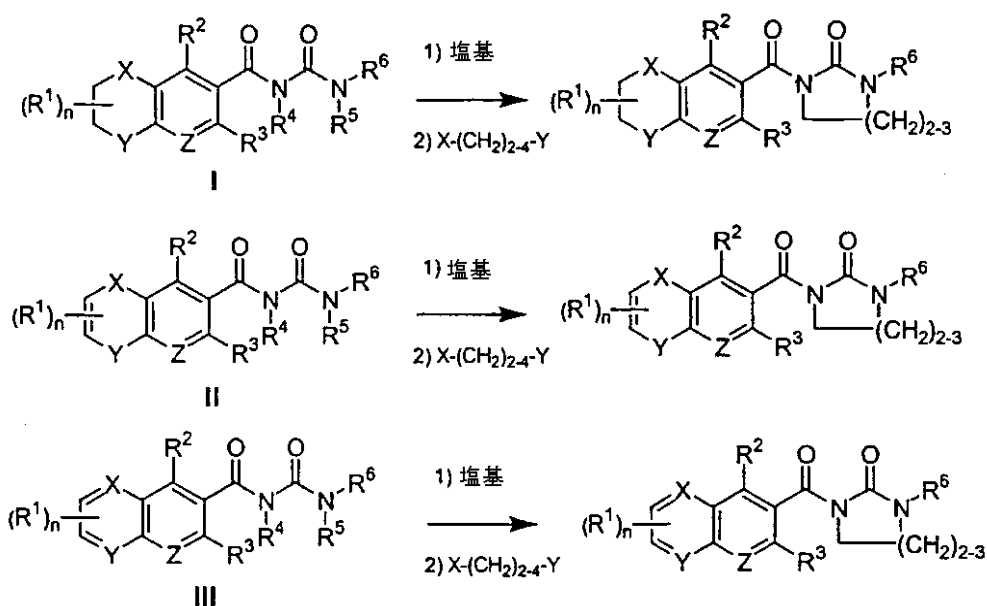
50

本発明化合物の製造は、アミンまたはアニリン誘導体とホスゲン等価物との縮合反応により行い、次いで、得られるイソシアネートとカルボキサミドとの縮合反応行うことから遂行できる。典型的には、テトラクロロエタンまたは他の適当な有機溶媒中のアニリンまたはアニリン誘導体およびトリホスゲンの溶液を合わせ、不活性雰囲気下、25 ~ 80 にて2~12時間または反応混合物のTLCもしくはHPLC分析によって決定される反応の完了まで攪拌する。溶媒を減圧除去し、残渣をトルエンなどの非プロトン性溶媒に溶解し、得られる混合物をカルボキサミドで処理する。混合物を約50 ~ 150 、好ましくは、約75 ~ 115 に加熱する。より好ましくは、反応混合物を2~24時間または反応が完了するまで加熱還流し、室温まで冷却する。沈澱した固体を濾過などの慣用の技術によって単離する。次いで、濾過した固体を適当な溶媒または溶媒混合物で洗浄する。典型的には、固体をトルエン、メタノール次いで、エーテルで洗浄し、洗浄した生成物を減圧乾燥して、生成物を得る。

【0084】

手順D:

【化12】



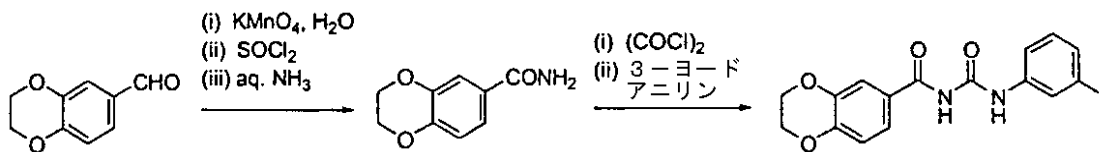
本発明の環式アシルウレアは、当業界で周知の方法にしたがって製造することができる。1つの方法は、一般に前述のX-(CH₂)₂₋₄-Y[ここで、XおよびYは脱離基であり、同一もしくは相異なる]で表わされるアルキル化剤によるアシルウレア窒素のアルキル化を含む。当業界で周知の脱離基として、ハライド、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、p-トルエンスルホネート、p-プロモトルエンスルホネート、p-ニトロベンゼンスルホネートなどが挙げられる。代表的なアルキル化剤として、1,2-ジブロモエタン、1,3-ジブロモエタン、1,3-ジブロモプロパンおよび対応するスルホネートならびに混合ハロスルホネートが挙げられる。典型的には、有機溶媒または溶媒混合物中、アシルウレアを塩基で処理する。好ましくは、塩基は、水素化ナトリウムなどの無機塩基またはジメチルスルホキシドなどの有機塩基である。好ましくは、溶媒は、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、グリコールまたはこのような溶媒の混合物などの極性非プロトン性溶媒である。典型的には、アシルウレアの溶液または懸濁液を約0 ~ 約25 にて有機溶媒中の塩基にゆっくりと加え、得られる混合物を約10分間~約5時間、好ましくは約30分間攪拌する。アルキル化剤を加え、混合物を反応が完了したと思われるまで攪拌する。ウレア窒素の両方のアルキル化は、単一のステップで達成されるか、あるいは部分的にアルキル化された生成物を同一または相異なる塩基に曝露することによる2つのステップの手順で連続的に達成される。次いで、溶媒、好ましくは、水を加えて反応を停止し、混合物を有機溶媒で複数回抽出する。好ましくは、抽出溶媒は、ジクロロメタンである。有機抽出物を合わせ、水で洗浄し、乾燥(無水

硫酸マグネシウム)し、減圧濃縮して、生成物を得、当業界で周知の標準的条件を用いて精製する。精製は、酢酸エチルおよび石油エーテルなどの有機溶媒混合物中のシリカゲルクロマトグラフィーによって行う。

【0085】

実施例1: 2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-ジオキシン-6-イル-N-[(3-ヨードフェニル)アミノ]カルボニル}-カルボキサミド(10)

【化13】



10

水(100 mL)中の過マンガン酸カリウム(3.31 g)の溶液を水(40 mL)中の1,4-ベンゾジオキサン-6-カルボキサリデヒド(2.50 g)の攪拌溶液に90 にて30分にわたって加える。90 にてさらに45分間攪拌を継続し、次いで、混合物を周囲温度に冷却する。混合物を1M KOH水溶液にて塩基性(pH 10)にし、濾過し、濾液を氷浴で冷却し、濃塩酸でpH 3まで酸性化する。沈澱した個体を濾過により集め、水で洗浄し、乾燥する。固体をジクロロメタンに溶解し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)する。溶媒を減圧蒸発して、2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-カルボン酸を白色粉末で得る。混合物の物質の一部(1.05 g)を塩化チオニル(10 mL)に溶解し、混合物を窒素雰囲気下、50 にて7時間加熱する。室温まで冷却した後、過剰の塩化チオニルを減圧除去し、残渣を1時間高真空乾燥する。固体を氷浴で冷却し、水酸化アンモニウム溶液(10 mL、28-30%アンモニア)で処理する。混合物0 にて5分間攪拌し、室温にてさらに1時間攪拌する。生成物を濾過により集め、水で洗浄し、高真空乾燥して、2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-カルボキサミドを白色粉末で得る。この物質の一部(0.90 g)を窒素下、無水ジクロロメタンに懸濁し、塩化オキサリル(3.8 mL、2Mジクロロメタン溶液)で処理する。

20

混合物を15時間加熱還流し、室温まで冷却し、減圧濃縮する。残渣を無水テトラヒドロフラン(10 mL)に溶解し、氷浴で冷却し、3-ヨードアニリン(604 μ L)で処理する。氷浴を除去し、反応混合物を周囲温度で45分間攪拌する。得られる固体を濾過し、ジクロロメタンおよびメタノールで洗浄し、高真空乾燥し、標記化合物を白色粉末で得る。

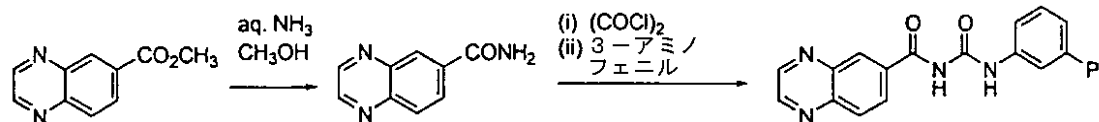
30

¹H NMR(DMSO-d₆) 4.29 - 4.32(m, 4H)、6.90(d, 1H, J=8.3 Hz)、7.14(t, 1H, J=7.9 Hz)、7.45(d, 1H, J=7.9 Hz)、7.50(d, 1H, J=6.8 Hz)、7.58 - 7.61(m, 2H)、8.10(s, 1H)、10.88(s, 2H)。MS(ESI)m/z 423。

【0086】

実施例2: N-[(3-フェニルフェニル)アミノ]カルボニル}キノキサリン-6-イルカルボキサミド(78)

【化14】



40

メタノール(7.0 mL)および28-30%アンモニア(14 mL)中のキノキサリン-6-カルボン酸メチル(2.00 g)の懸濁液を密封管中、室温にて16時間攪拌する。沈澱した固体を濾過し、水で洗浄し、高真空乾燥して、キノキサリン-6-カルボキサミドを白色粉末で得る。この物質の一部(0.10g)を無水ジクロロメタンに懸濁し、窒素雰囲気下、塩化オキサリル(1.0 mL、2Mジクロロメタン溶液)で処理する。混合物を16時間加熱還流し、減圧濃縮する。残渣を無水テトラヒドロフラン(1 mL)に溶解し、無水テトラヒドロフラン(1 mL)中の3-アミノビフェニル(0.98 g)の氷冷溶液に加える。混合物を室温にて2時間攪拌する。溶媒を蒸発し、残渣にメタノールを加え、濾過して、N-[(3-フェニルフェニル)アミノ]カルボニル}キノキサリン-6-イルカルボキサミドを白色粉末で得る。

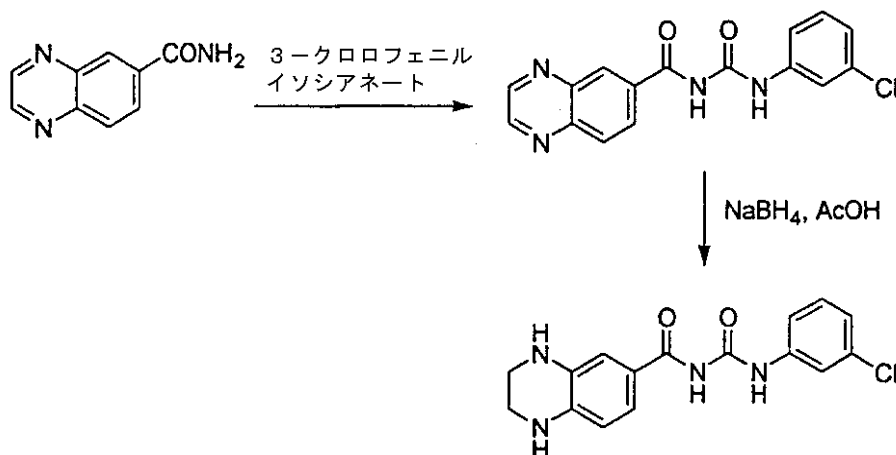
50

¹H NMR(DMSO - d₆) 7.37 - 7.47(m, 3H)、7.50(t, J=7.2 Hz、2H)、7.65(d, J=7.8 Hz、1H)、7.69(d, J=7.2 Hz、2H)7.91(s, 1H)、8.25(d, J=8.8 Hz、1H)、8.37(dd, J=8.8、1.9 Hz、1H)、8.84(d, J=1.9 Hz、1H)、9.09(s, 2H)、10.85(s, 1H)、11.44(s, 1H)。MS(ESI)m/z 369。

【0087】

実施例3： N - {[(3 - クロロフェニル) アミノ] カルボニル } - 1,2,3,4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル - カルボキサミド(115)

【化15】



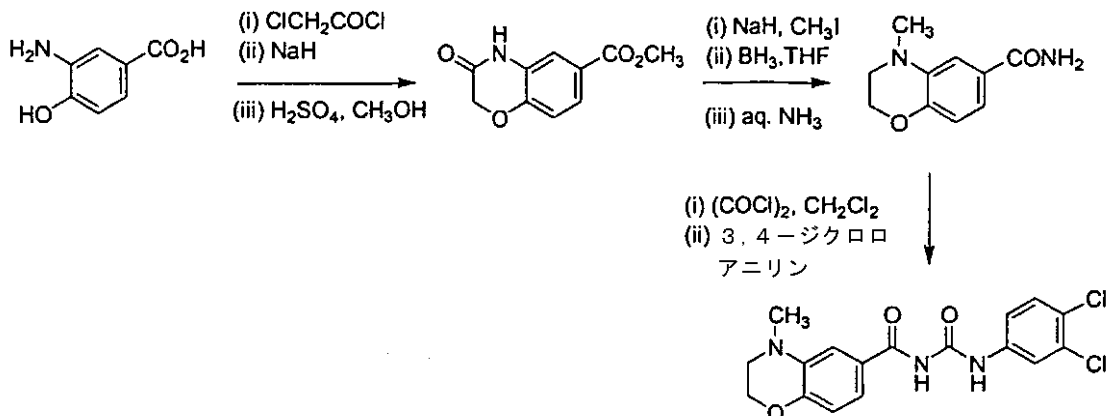
キノキサリン - 6 - カルボキサミド(0.10 g)を熱トルエン(30 mL)に溶解し、1時間共沸する。溶液を室温に冷却し、3 - クロロフェニルイソシアネート(0.133 g)で処理する。混合物を16時間加熱還流し、次いで、室温まで冷却する。沈澱した固体を濾過し、メタノールで洗浄し、高真空乾燥して、N - {[(3 - クロロフェニル) アミノ] カルボニル }キノキサリン - 6 - イル - カルボキサミドを白色固体で得る。この物質の一部(40 mg)を氷水浴中、酢酸(1.5 mL)に懸濁し、懸濁液を水素化ホウ素ナトリウム(9 mg)で処理する。TLCによる出発物質の完全消費が確認された後、溶液に水(20 mL)を注ぐ。沈澱した固体を濾過し、水で洗浄し、高真空乾燥して、N - {[(3 - クロロフェニル) アミノ] カルボニル } - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - キノキサリン - 6 - イルカルボキサミドを黄色固体で得る。

¹H NMR(DMSO - d₆) 3.18(br s、2H)、3.32(br s、2H)、5.56(br s、1H)、6.37(d, J=8.3 Hz、1H)、6.38(br s、1H)、7.09(d, J=1.9 Hz、1H)、7.13(dd, J=7.8、1.9 Hz、1H)、7.26(dd, J=8.3、1.9 Hz、1H)、7.35(t, J=7.8 Hz、1H)、7.41(dd, J=7.8、1.9 Hz、1H)、7.82(t, J=1.9 Hz、1H)、10.39(s, 1H)、11.25(s, 1H)。MS(ESI)m/z 331。

【0088】

実施例4： N - {[(3,4 - ジクロロフェニル) アミノ] カルボニル } (4 - メチル(2H,3H - ベンゾ[3,4 - e] - 1,4 - オキサザペルヒドロイン - 6 - イル))カルボキサミド(141)

【化16】



10

20

30

40

50

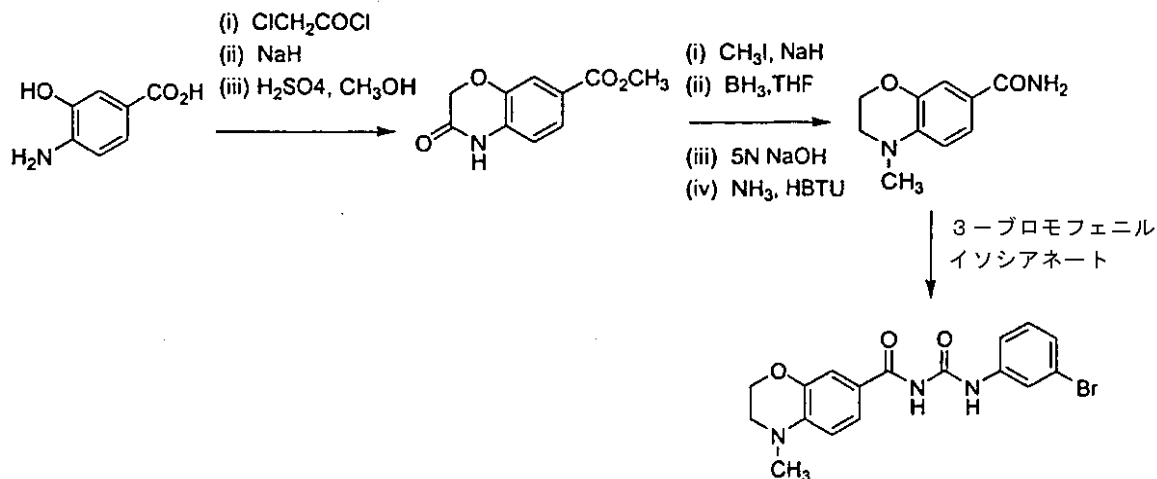
塩化クロロアセチル(2.23 g)を窒素雰囲気下、-60℃に維持しながら、無水ジクロロメタン中の3-アミノ-4-ヒドロキシ安息香酸(3.00g)の攪拌懸濁液に滴下する。冷却浴を除去し、混合物を室温にて16時間攪拌する。ピリジン(9 mL)を加え、沈澱した固体を濾過により集め、メタノールで洗浄し、高真空乾燥する。この物質の一部(3.00 g)を無水テトラヒドロフラン(150 mL)に懸濁し、-60℃に冷却し(ドライアイス/アセトン)、窒素雰囲気下、水素化ナトリウム(2.10 g、60%鉱物油懸濁液)で処理する。冷却浴を除去し、混合物を室温にて16時間攪拌し、メタノールを加えて反応を停止し、減圧濃縮する。残渣を水に溶解し、濃HClでpH1に酸性化する。得られる沈澱を濾過し、水で洗浄し、高真空乾燥して、3-オキソ-2H,4H-ベンゾ[e]1,4-オキサザペルヒドロイン-6-カルボン酸を得る。メタノール(84 mL)中のこの物質(2.80 g)の懸濁液に硫酸(0.5 mL)を加え、混合物を16時間加熱還流する。溶媒を減圧除去し、残渣をメタノールに再懸濁し、濾過して、3-オキソ-2H,4H-ベンゾ[3,4-e]-1,4-オキサザペルヒドロイン-6-カルボン酸メチルを得る。無水テトラヒドロフラン(50 mL)中のこの物質(1.50 g)の懸濁液を0℃に冷却し、水素化ナトリウム(0.87 g、60%鉱物油懸濁液)で処理する。懸濁液を1時間攪拌し、ヨードメタン(3.08 g)で処理する。冷却浴を除去し、混合物を室温にて16時間攪拌し、メタノールを加えて反応を停止する。溶媒を減圧除去し、残渣を水に懸濁し、濾過し、水で洗浄し、高真空乾燥して、4-メチル-3-オキソ-2H-ベンゾ[3,4-e]-1,4-オキサザペルヒドロイン-6-カルボン酸メチルを得る。この物質の一部(1.00 g)を窒素下、無水テトラヒドロフラン(50 mL)に溶解し、ボラン-テトラヒドロフラン複合体(7.5 mL、1M テトラヒドロフラン溶液)で処理する。混合物を1時間加熱還流し、室温まで冷却し、メタノールを加えて反応を停止する。溶媒を減圧蒸発し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム溶液に懸濁し、ジクロロメタンで抽出する。有機抽出物を濃縮して、4-メチル-2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-オキサザペルヒドロイン-6-カルボン酸メチルを黄色油状物で得る。この物質をメタノール(15 mL)に溶解し、28-30%アンモニア(30 mL)で処理する。混合物を室温にて16時間攪拌し、次いで、5N NaOH溶液で処理する。沈澱した固体を濾過により集めて、4-メチル-2H,3H-ベンゾ[e]1,4-オキサザペルヒドロイン-6-カルボキサミドを白色固体で得る。この物質の一部(25 mg)を無水ジクロロメタン(2.5 mL)に懸濁し、塩化オキサリル(0.2 mL、2Mジクロロメタン溶液)で処理する。懸濁液を加熱還流し16時間減圧濃縮する。残渣を無水THF(0.5 mL)に懸濁し、無水テトラヒドロフラン(1 mL)中の3,4-ジクロロアニリン(21 mg)の氷冷溶液に加える。混合物を1時間攪拌し、減圧濃縮する。残渣をメタノールに懸濁し、濾過し、エーテルで洗浄して、N-{[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]カルボニル}(4-メチル-(2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-オキサザペルヒドロイン-6-イル))カルボキサミドを白色粉末で得る。

¹H NMR(DMSO-d₆) 2.91(s, 3H)、3.28(t, J=4.1 Hz, 2H)、4.31(t, J=4.1 Hz, 2H)、6.78(d, J=8.2 Hz, 1H)、7.37(d, J=8.2 Hz, 1H)、7.39(s, 1H)、7.53(dd, J=6.6, 2.2 Hz, 1H)、7.56(d, J=6.6 Hz, 1H)、8.02(d, J=2.2 Hz, 1H)、10.94(s, 1H)、11.13(s, 1H)。MS(ESI)m/z 378。

【0089】

実施例5: N-{[(3-ブロモフェニル)アミノ]カルボニル}(4-メチル(2H,3H-ベンゾ[e]-1,4-オキサザペルヒドロイン-7-イル))カルボキサミド(144)

【化 17】



10

4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ安息香酸 (5.00 g) をジクロロメタン (200 mL) 窒素雰囲気下、に懸濁し、 -60°C に冷却する。塩化クロロアセチル (3.72 g) を滴下し、混合物を室温まで温め、この温度で 16 時間攪拌する。ピリジン (15 mL) を加え、沈殿した固体を濾過し、メタノールで洗浄し、高真空乾燥して、4 - (2 - クロロアセチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ安息香酸ピリジニウムを得る。この物質の一部 (8.00 g) を窒素雰囲気下、無水テトラヒドロフラン (25 mL) に懸濁し、 -60°C に冷却する。水素化ナトリウム (4.15 g、60% 鉱物油懸濁液) を加え、冷却浴を除去し、混合物を室温にて 16 時間攪拌する。次いで、 0°C に冷却し、メタノールを加えて反応を停止し、減圧濃縮する。残渣を水に懸濁し、濃塩酸で pH 1 に酸性化する。沈殿した固体を濾過し、水で洗浄し、高真空乾燥して、3 - オキソ - 2H,4H - ベンゾ[e]1,4 - オキサザペルヒドロイン - 7 - カルボン酸を得る。この物質の一部 (3.50 g) をメタノール (115 mL) に懸濁し、硫酸 (0.887 g) で処理する。混合物を 16 時間加熱還流し、室温まで冷却する。沈殿した固体を濾過し、メタノールで洗浄し、乾燥して、3 - オキソ - 2H,4H - ベンゾ[e]1,4 - オキサザペルヒドロイン - 7 - カルボン酸メチルを得る。この物質の一部 (2.00 g) を無水テトラヒドロフラン (100 mL) に懸濁し、 0°C に冷却し、水素化ナトリウム (0.77 g、60% 鉱物油懸濁液) で処理する。懸濁液を 1 時間攪拌し、ヨードメタン (2.74 g) で処理し、混合物を室温にて 16 時間攪拌する。溶媒を蒸発し、残渣を塩化アンモニウム溶液に懸濁し、濾過し、水で洗浄し、高真空乾燥して、4 - メチル - 3 - オキソ - 2H - ベンゾ[e]1,4 - オキサザペルヒドロイン - 7 - カルボン酸メチルを得る。この物質の一部 (1.89 g) をテトラヒドロフラン (100 mL) に懸濁し、テトラヒドロフラン (14.2 mL) 中のボラン - テトラヒドロフラン複合体の 1M 溶液で処理する。混合物を 4 時間加熱還流し、室温まで冷却する。溶媒を減圧除去し、残渣を n - ヘキサン / 酢酸エチルで溶離するカラムクロマトグラフィーにて精製して、4 - メチル - 2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - オキサザペルヒドロイン - 7 - カルボン酸メチルを黄色固体で得る。この物質の一部 (0.53 g) をメタノール (5 mL) および 5N NaOH 溶液 (2.55 mL) に溶解し、混合物を 4 時間加熱還流する。室温まで冷却した後、混合物を水で希釈し、濃塩酸にて pH 2 まで酸性化する。沈殿した固体を濾過し、水で洗浄し、高真空乾燥して、4 - メチル - 2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - オキサザペルヒドロイン - 7 - カルボン酸を白色固体で得る。この物質の一部 (0.40 g) をジオキサン (10.4 mL) 中のアンモニアの 0.5M 溶液に懸濁し、懸濁液を、オルソ - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (0.86 g) および DMF (5 mL) ジイソプロピルエチルアミン (1.34 g) で処理する。混合物を室温にて 16 時間攪拌する。溶媒を減圧除去し、残渣をジクロロメタン / メタノールで溶離するカラムクロマトグラフィーにて精製して、4 - メチル - 2H,3H - ベンゾ[e]1,4 - オキサザペルヒドロイン - 7 - カルボキサミドを得る。この物質の一部 (0.10 g) を熱トルエン (30 mL) に溶解し、1 時間共沸する。溶液を室温まで冷却し、3 - ブロモフェニルイソシアネート (0.226 g) で処理する。混合物を 16 時間加熱還流し、室温まで冷却し、沈殿した固体を濾過により集め、メタノ

20

30

40

50

ールおよびジクロロメタンで洗浄し、高真空乾燥して、N - {[(3 - ブロモフェニル) アミノ]カルボニル} (4 - メチル (2H, 3H - ベンゾ[e]1,4 - オキサザペルヒドロイン - 7 - イル)) - カルボキサミドを白色固体で得る。

¹H NMR (DMSO - d₆) 2.96 (s, 3H)、3.39 (t, J=4.2 Hz, 2H)、4.22 (m, 2H)、6.73 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.24 - 7.36 (m, 2H)、7.42 (d, J=1.9 Hz, 1H)、7.47 (m, 1H)、7.64 (dd, J=8.6, 1.9 Hz)、7.98 (s, 1H)、10.68 (s, 1H)、11.16 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 388, 390。

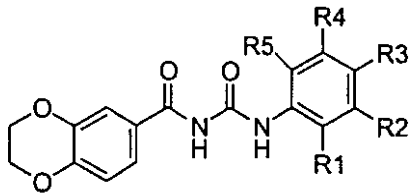
【 0 0 9 0 】

本発明化合物

テーブル 1 ~ 1 0 に示す化合物は、上述の手順または当業者に周知のこれらの手順の変更法のいずれかによって製造される。

テーブル 1

【 化 1 8 】



【表 1】

化合物	R1	R2	R3	R4	R5	分子量	MS (m/z)
1	H	Cl	H	H	H	332.74	331, 333
2	H	Cl	Cl	H	H	367.19	365, 367, 369
3	H	Cl	OH	H	H	348.74	347, 349
4	H	H	CF ₃	H	H	366.29	365
5	H	H	Cl	H	H	332.74	331, 333
6	H	Br	H	H	H	377.19	375, 377
7	H	CN	H	H	H	323.31	322
8	Cl	H	Cl	H	H	367.18	365, 367, 369
9	H	H	I	H	H	424.19	423
10	H	I	H	H	H	424.19	423
11	H	OCF ₃	H	H	H	382.29	381
12	H	i-Pr	H	H	H	340.38	339
13	H	Me	H	H	H	312.32	311
14	I	H	H	H	H	424.19	423
15	H	CF ₃	H	H	H	366.29	365
16	H	SCF ₃	H	H	H	398.36	397
17	H	Et	H	H	H	326.35	325
18	H	OEt	H	H	H	342.35	341
19	H	Oi-Pr	H	H	H	356.38	355
20	H	Ph	H	H	H	374.39	373

10

20

30

40

【表 2】

21	H	t-Bu	H	H	H	354.40	353
22	H	Cl	Me	H	H	346.79	345, 347
23	H	I	Me	H	H	438.21	437
24	H	CF ₃	Me	H	H	380.32	379
25	H	CF ₃	F	H	H	384.28	383
26	H	CF ₃	CF ₃	H	H	434.29	433
27	H	CF ₃	H	CF ₃	H	434.29	433
28	H	CF ₃	Cl	H	H	400.74	399, 401
29	H	OPh	H	H	H	390.39	389
30	H	NO ₂	H	H	H	343.29	342
31	H	Cl	H	Cl	H	367.19	365, 367, 369
32	H	Ac	H	H	H	340.33	339
33	H	CO ₂ Me	H	H	H	356.33	355
34	H	1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル	H	H	H	366.34	365
35	H	エチニル	H	H	H	322.32	321
36	Me	Cl	H	H	H	346.77	345, 347
37	Me	H	H	Cl	H	346.77	345, 347
38	Me	H	H	I	H	438.22	437
39	OMe	H	H	Cl	H	362.77	361, 363
40	Et	Cl	H	H	Et	388.85	387, 389

10

20

30

40

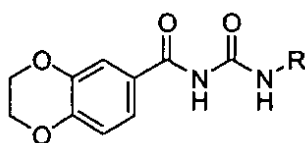
【表 3】

41	H	1,3-チアゾ-ル- 2-イル	H	H	H	381.41	382
42	H	2-チエニル	H	H	H	380.42	381
42	H	3-チエニル	H	H	H	380.42	379
44	H	2-フルフリル	H	H	H	364.56	363
45	H	2-ピリジル	H	H	H	375.38	374
46	H	H	1H-1,2,3,4- テトラゾ-ル-5-イル	H	H	366.34	365
47	H	CO ₂ Me	Br	H	H	435.22	435
48	H	CF ₃	H	CO ₂ H	H	410.30	409
49	H	CF ₃	H	OH	H	382.29	381
50	H	CO ₂ H	Br	H	H	412.20	419
51	H	Cl	OC(O)CH ₃	H	H	390.77	389, 391
52	H	Cl	OC(O)CH ₂ CO ₂ CH ₃	H	H	448.81	447, 449
53	H	Cl	OC(O)CH ₂ CO ₂ H	H	H	434.78	433, 435
54	H	Cl	OCH ₂ CO ₂ CH ₃	H	H	420.80	419, 421
55	H	Cl	OCH ₂ CO ₂ H	H	H	406.77	405
56	H	Cl	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ Ph	H	H	496.90	495, 497
57	H	Cl	CO ₂ Na	H	H	398.03	ND
58	H	CO ₂ H	Cl	H	H	376.75	375, 377
59	H	H	CO ₂ Na	H	H	364.28	ND
60	H	CO ₂ Na	H	H	H	364.28	ND

【 0 0 9 1 】

テーブル 2

【 化 1 9 】



【表 4】

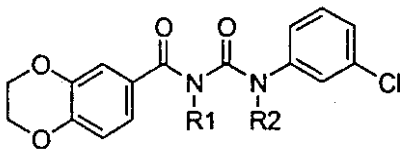
化合物	R	分子量	MS (m/z)
61	2-クロロ-4-(ピリジル)	333.73	333, 334
62	6-クロロ-4-メチルピリミジン-2-イル	348.74	332, 334
63	5-(トリフルオロメチル)(1,3,4-チアジアゾ-ル-2-イル)	374.30	373

10

【 0 0 9 2 】

テーブル 3

【化 2 0】



20

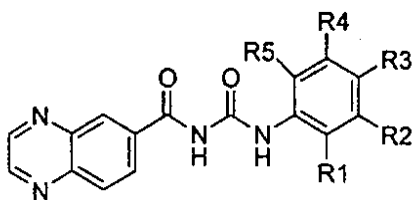
【表 5】

化合物	R1	R2	分子量	MS (m/z)
64	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	420.84	421, 423
65	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	420.84	421, 423

【 0 0 9 3 】

テーブル 4

【化 2 1】



30

【表 6】

化合物	R1	R2	R3	R4	R5	分子量	MS(m/z)
66	H	Cl	H	H	H	326.74	325, 327
67	H	Br	H	H	H	371.19	369, 371
68	H	H	CF ₃	H	H	360.29	359
69	H	CF ₃	H	H	H	360.29	359
70	H	OCF ₃	H	H	H	376.29	375
71	H	i-Pr	H	H	H	334.38	333
72	H	I	H	H	H	418.19	417
73	H	CF ₃	F	H	H	378.28	379
74	H	Cl	OH	H	H	342.74	343, 345
75	H	CF ₃	Cl	H	H	394.74	395
76	H	CN	H	H	H	317.31	318
77	Cl	H	Cl	H	H	361.19	361, 363
78	H	Ph	H	H	H	368.39	369
79	H	Oi-Pr	H	H	H	350.38	351
80	H	OPh	H	H	H	384.39	385
81	H	CF ₃	H	CF ₃	H	428.29	429
82	H	Cl	Cl	H	H	361.87	359, 361, 363
83	H	CO ₂ Me	Cl	H	H	384.78	383, 385
84	H	CO ₂ Et	Cl	H	H	398.80	397
85	H	CO ₂ Na	Cl	H	H	392.73	369, 371
86	H	H	CO ₂ Na	H	H	358.29	335
87	H	Cl	OCH ₂ CO ₂ Et	H	H	428.83	427
88	H	Cl	OCH ₂ CO ₂ Na	H	H	422.76	399, 401
89	H	CO ₂ Na	H	H	H	358.29	335

10

20

30

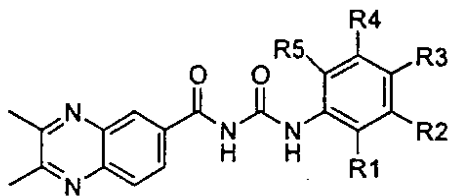
【表 7】

90	CO ₂ Na	Cl	H	H	H	392.73	371
91	H	Oi-Pr	CO ₂ Na	H	H	416.37	393
92	H	CO ₂ Na	H	CF ₃	H	426.29	403
93	OH	Cl	H	H	H	342.74	341, 343
94	H	OH	CO ₂ H	H	H	352.30	351
95	H	3-チエニル	H	H	H	374.42	373
96	H	1,3-チアゾ-ル-2-イル	H	H	H	375.54	374
97	H	2-フルフリル	H	H	H	358.36	357
98	H	Cl	CO ₂ H	H	H	370.75	369
99	H	2-ピリジル	H	H	H	369.38	368
100	H	2-チエニル	H	H	H	374.42	373
101	H	OPh	CO ₂ H	H	H	428.40	427
102	H	ベンゾイル	H	H	H	396.40	395
103	H	CO ₂ i-Pr	Cl	H	H	412.83	411
104	CO ₂ H	H	Cl	H	H	370.75	369
105	H	CF ₃	CO ₂ Me	H	H	418.33	417
106	H	OH	CO ₂ Me	H	H	366.33	365
107	H	Cl	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ Ph	H	H	490.10	489, 491
108	H	Cl	OCH ₂ CO ₂ H	H	H	400.06	399, 401

【 0 0 9 4 】

テーブル 5

【化 2 2】



【表 8】

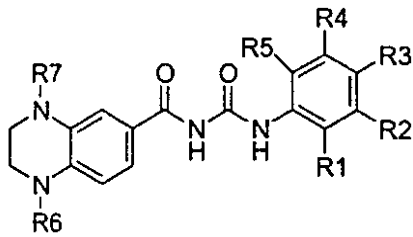
化合物	R1	R2	R3	R4	R5	分子量	MS (m/z)
109	H	Cl	H	H	H	354.8	353, 355
110	H	Br	H	H	H	399.25	397, 399
111	H	CF ₃	H	H	H	388.35	387
112	H	Cl	Cl	H	H	389.24	387, 389, 391
113	H	CN	H	H	H	345.36	344

10

【 0 0 9 5 】

テーブル 6

【化 2 3】



20

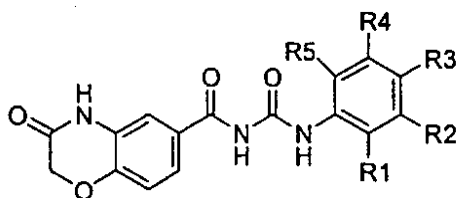
【表 9】

化合物	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	分子量	MS (m/z)
114	H	H	CF ₃	H	H	H	H	364.33	363
115	H	Cl	H	H	H	H	H	330.77	331, 333
116	H	Br	H	H	H	H	H	375.22	375, 377
117	H	CF ₃	H	H	H	H	H	364.33	365
118	H	CF ₃	H	H	H	Et	Et	420.43	421
119	H	OCF ₃	H	H	H	H	H	380.32	381
120	H	i-Pr	H	H	H	H	H	338.41	339
121	H	I	H	H	H	H	H	422.22	423
122	H	CF ₃	F	H	H	H	H	382.32	383
123	H	CF ₃	H	H	H	Me	Me	392.38	393
124	H	CF ₃	Cl	H	H	H	H	398.77	399, 401
125	H	CN	H	H	H	H	H	321.34	322
126	H	Ph	H	H	H	H	H	372.43	373
127	H	Oi-Pr	H	H	H	H	H	354.41	355
128	H	OPh	H	H	H	H	H	388.43	389
129	H	CF ₃	H	CF ₃	H	H	H	432.32	433
130	H	Cl	OH	H	H	H	H	346.77	345
131	H	CF ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	452.43	453
132	H	CF ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	408.38	407
133	H	Cl	OCH ₂ - CO ₂ Et	H	H	H	H	432.86	431
134	H	CO ₂ Et	Cl	H	H	H	H	402.84	401
135	H	CO ₂ Na	Cl	H	H	H	H	396.76	373

【 0 0 9 6 】

テーブル 7

【化 2 4】



【表 1 0】

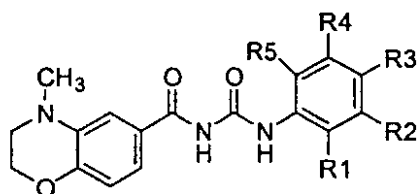
化合物	R1	R2	R3	R4	R5	分子量	MS (m/z)
136	H	CF ₃	H	H	H	379.29	378
137	H	Cl	H	H	H	345.74	344, 346

【 0 0 9 7 】

テーブル 8

【化 2 5】

10



【表 1 1】

化合物	R1	R2	R3	R4	R5	分子量	MS (m/z)
138	H	Cl	H	H	H	345.78	344, 346
139	H	CF ₃	H	H	H	379.37	378
140	H	Br	H	H	H	390.24	389, 391
141	H	Cl	Cl	H	H	380.23	378, 380, 382

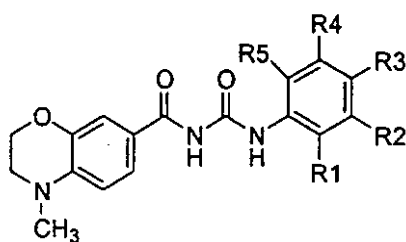
20

【 0 0 9 8 】

テーブル 9

【化 2 6】

30



【表 1 2】

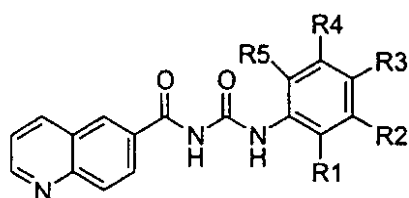
化合物	R1	R2	R3	R4	R5	分子量	MS (m/z)
142	H	CF ₃	H	H	H	379.34	378
143	H	Cl	H	H	H	345.78	344, 346
144	H	Br	H	H	H	390.24	389, 391
145	H	Cl	Cl	H	H	380.23	378, 380, 382
146	H	CF ₃	H	CF ₃	H	447.33	446
147	H	CN	H	H	H	336.35	335
148	H	CF ₃	F	H	H	397.32	396

40

【 0 0 9 9 】

50

テーブル 1 0
【化 2 7】



【表 1 3】

化合物	R1	R2	R3	R4	R5	分子量	MS (m/z)
149	H	Cl	H	H	H	370.20	368
150	H	Br	H	H	H	325.75	324, 326
151	H	CF ₃	H	H	H	359.30	358
152	H	Cl	Cl	H	H	360.20	358, 360, 362

10

【 0 1 0 0】

テーブル 1 ~ 1 0 に示す化合物の名称を、テーブル 1 1 に記載する。これらの名称は、ChemInnovation Software、Inc.(San Diego、CA)のChemistry 4 - D Draw(登録商標)ソフトウェアで作成した。

20

テーブル 1 1

【表 14】

化合物	IUPAC 名
1	2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-[(3-クロロフェニル)アミノ]カルボニルカルボキサミド
2	2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]カルボニルカルボキサミド
3	2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)アミノ]カルボニルカルボキサミド
4	2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-[(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ]カルボニルカルボキサミド
5	2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-[(4-クロロフェニル)アミノ]カルボニルカルボキサミド
6	2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-[(3-ブロモフェニル)アミノ]カルボニルカルボキサミド
7	2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-[(3-シアノフェニル)アミノ]カルボニルカルボキサミド
8	2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-[(2,4-ジクロロフェニル)アミノ]カルボニルカルボキサミド
9	2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-[(4-ヨドフェニル)アミノ]カルボニルカルボキサミド
10	2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-[(3-ヨドフェニル)アミノ]カルボニルカルボキサミド
11	2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-[(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アミノ]カルボニルカルボキサミド
12	2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-[(3-(メチルエチル)フェニル)アミノ]カルボニルカルボキサミド
13	2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-[(3-メチルフェニル)アミノ]カルボニルカルボキサミド
14	2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-[(2-ヨドフェニル)アミノ]カルボニルカルボキサミド
15	2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-[(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ]カルボニルカルボキサミド
16	2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-[(3-(トリフルオロメチルチオ)フェニル)アミノ]カルボニルカルボキサミド
17	2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-[(3-エチルフェニル)アミノ]カルボニルカルボキサミド
18	2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-[(3-エトキシフェニル)アミノ]カルボニルカルボキサミド

10

20

30

【表 15】

19	2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-ジオキシン-6-イル-N-([3-(メチルエトキシ)フェニル]アミノ)カルボニル)カルボキサミド	
20	2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-ジオキシン-6-イル-N-([3-(フェニルフェニル)アミノ]カルボニル)カルボキサミド	
21	2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-ジオキシン-6-イル-N-([3-(tert-ブチル)フェニル]アミノ)カルボニル)カルボキサミド	
22	2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-ジオキシン-6-イル-N-([3-(クロロ-4-メチルフェニル)アミノ]カルボニル)カルボキサミド	
23	2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-ジオキシン-6-イル-N-([3-(3-ヨド-4-メチルフェニル)アミノ]カルボニル)カルボキサミド	10
24	2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-ジオキシン-6-イル-N-([4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)カルボニル)カルボキサミド	
25	2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-ジオキシン-6-イル-N-([4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)カルボニル)カルボキサミド	
26	2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-ジオキシン-6-イル-N-([3,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)カルボニル)カルボキサミド	
27	2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-ジオキシン-6-イル-N-([3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)カルボニル)カルボキサミド	
28	2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-([4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)カルボニル)カルボキサミド	
29	2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-([3-(フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル)カルボキサミド	20
30	2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-([3-(ニトロフェニル)アミノ]カルボニル)カルボキサミド	
31	2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-([3,5-ジクロロフェニル]アミノ)カルボニル)カルボキサミド	
32	2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-([3-(アセチルフェニル)アミノ]カルボニル)カルボキサミド	
33	3-([2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イルカルボニルアミノ)カルボニル)アミノ]安息香酸メチル	
34	2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-([3-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)フェニル]アミノ)カルボニル)カルボキサミド	
35	2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-ジオキシン-6-イル-N-([3-(エチルフェニル)アミノ]カルボニル)カルボキサミド	
36	2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-ジオキシン-6-イル-N-([3-(クロロ-2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル)カルボキサミド	30
37	2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-ジオキシン-6-イル-N-([5-(クロロ-2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル)カルボキサミド	
38	2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-ジオキシン-6-イル-N-([5-(3-ヨド-2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル)カルボキサミド	
39	2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-ジオキシン-6-イル-N-([5-(クロロ-2-メトキシフェニル)アミノ]カルボニル)カルボキサミド	
40	2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-ジオキシン-6-イル-N-([3-(クロロ-2,6-diエチルフェニル)アミノ]カルボニル)カルボキサミド	
41	2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-ジオキシン-6-イル-N-([3-(1,3-チアゾール-2-イル)フェニル]アミノ)カルボニル)カルボキサミド	
42	2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-([3-(2-チエニル)フェニル]アミノ)カルボニル)カルボキサミド	
43	2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-([3-(3-チエニル)フェニル]アミノ)カルボニル)カルボキサミド	40
44	2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-([3-(2-フリル)フェニル]アミノ)カルボニル)カルボキサミド	

【表 16】

45	2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-{{(3-(2-ピリジル)フェニル)アミノ}カルボニル}カルボキサミド	
46	2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-{{(4-(1H-1,2,3,4-テトラゾ-ル-5-イル)フェニル)アミノ}カルボニル}カルボキサミド	
47	5-{{(2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イルカルボニルアミノ)カルボニル}アミノ}-2-プロモ安息香酸メチル	
48	3-{{(2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イルカルボニルアミノ)カルボニル}アミノ}-5-(トリフルオロメチル)安息香酸	
49	2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-{{(3-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ}カルボニル}カルボキサミド	10
50	5-{{(2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イルカルボニルアミノ)カルボニル}アミノ}-2-プロモ安息香酸	
51	4-{{(2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イルカルボニルアミノ)カルボニル}アミノ}-2-クロロフェニル 酢酸	
52	4-{{(2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イルカルボニルアミノ)カルボニル}アミノ}-2-クロロフェニル メチル プロパン-1,3-二酸	
53	2-{{(4-{{(2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イルカルボニルアミノ)カルボニル}アミノ}-2-クロロフェニル)オキシカルボニル}酢酸	
54	2-(4-{{(2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イルカルボニルアミノ)カルボニル}アミノ}-2-クロロフェノキシ)酢酸メチル	
55	2-(4-{{(2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イルカルボニルアミノ)カルボニル}アミノ}-2-クロロフェノキシ)酢酸	20
56	2-(4-{{(2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イルカルボニルアミノ)カルボニル}アミノ}-2-クロロフェノキシ)酢酸フェニルメチル	20
57	4-{{(2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキサン-6-イルカルボニルアミノ)カルボニル}アミノ}-2-クロロ安息香酸ナトリウム	
58	5-{{(2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-ジオキサン-6-イルカルボニルアミノ)カルボニル}アミノ}-2-クロロ安息香酸	
59	4-{{(2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-ジオキサン-6-イルカルボニルアミノ)カルボニル}アミノ}安息香酸ナトリウム	
60	3-{{(2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-ジオキサン-6-イルカルボニルアミノ)カルボニル}アミノ}安息香酸ナトリウム	
61	2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-{{(2-クロロ(4-ピリジル))アミノ}カルボニル}カルボキサミド	
62	2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-{{(6-クロロ-4-メチルピリミジン-2-イル)アミノ}カルボニル}カルボキサミド	30
63	2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-{{(5-(トリフルオロメチル)(1,3,4-チアジアゾ-ル-2-イル))アミノ}カルボニル}カルボキサミド	
64	2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-{{(3-クロロフェニル)(メトキシメチル)アミノ}カルボニル}-N-(メトキシメチル)カルボキサミド	
65	2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-ジオキサン-6-イル-N-{{(3-クロロフェニル)アミノ}カルボニル}-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]カルボキサミド	
66	N-{{(3-クロロフェニル)アミノ}カルボニル}キノキサリン-6-イルカルボキサミド	
67	N-{{(3-プロモフェニル)アミノ}カルボニル}キノキサリン-6-イルカルボキサミド	
68	キノキサリン-6-イル-N-{{(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ}カルボニル}カルボキサミド	
69	キノキサリン-6-イル-N-{{(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ}カルボニル}カルボキサミド	40
70	キノキサリン-6-イル-N-{{(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アミノ}カルボニル}カルボキサミド	

【表 17】

71	N-([3-(メチルエチル)フェニル]アミノ)カルボニルキノキサリン-6-イルカルボキサミド	
72	N-([3-(メチルエトキシ)フェニル]アミノ)カルボニルキノキサリン-6-イルカルボキサミド	
73	N-([4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)カルボニルキノキサリン-6-イルカルボキサミド	
74	N-([3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル]アミノ)カルボニルキノキサリン-6-イルカルボキサミド	
75	N-([4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)カルボニルキノキサリン-6-イルカルボキサミド	10
76	N-([3-シアノフェニル]アミノ)カルボニルキノキサリン-6-イルカルボキサミド	
77	N-([2,4-ジクロロフェニル]アミノ)カルボニルキノキサリン-6-イルカルボキサミド	
78	N-([3-フェニルフェニル]アミノ)カルボニルキノキサリン-6-イルカルボキサミド	
79	N-([3-(メチルエトキシ)フェニル]アミノ)カルボニルキノキサリン-6-イルカルボキサミド	
80	N-([3-フェノキシフェニル]アミノ)カルボニルキノキサリン-6-イルカルボキサミド	
81	N-([3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)カルボニルキノキサリン-6-イルカルボキサミド	
82	N-([3,4-ジクロロフェニル]アミノ)カルボニルキノキサリン-6-イルカルボキサミド	20
83	2-クロロ-5-([(キノキサリン-6-イルカルボニルアミノ)カルボニル]アミノ)安息香酸メチル	
84	2-クロロ-5-([(キノキサリン-6-イルカルボニルアミノ)カルボニル]アミノ)安息香酸エチル	
85	2-クロロ-5-([(キノキサリン-6-イルカルボニルアミノ)カルボニル]アミノ)安息香酸ナトリウム	
86	4-([(キノキサリン-6-イルカルボニルアミノ)カルボニル]アミノ)安息香酸ナトリウム	
87	2-(2-クロロ-4-([(キノキサリン-6-イルカルボニルアミノ)カルボニル]アミノ)フェノキシ)酢酸エチル	
88	2-(2-クロロ-4-([(キノキサリン-6-イルカルボニルアミノ)カルボニル]アミノ)フェノキシ)酢酸ナトリウム	30
89	3-([(キノキサリン-6-イルカルボニルアミノ)カルボニル]アミノ)安息香酸ナトリウム	
90	6-クロロ-2-([(キノキサリン-6-イルカルボニルアミノ)カルボニル]アミノ)安息香酸ナトリウム	
91	2-(メチルエトキシ)-4-([(キノキサリン-6-イルカルボニルアミノ)カルボニル]アミノ)安息香酸ナトリウム	
92	3-([(キノキサリン-6-イルカルボニルアミノ)カルボニル]アミノ)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸ナトリウム	
93	2-クロロ-4-([(キノキサリン-6-イルカルボニルアミノ)カルボニル]アミノ)安息香酸	
94	2-ヒドロキシ-4-([(キノキサリン-6-イルカルボニルアミノ)カルボニル]アミノ)安息香酸	
95	キノキサリン-6-イル-N-([3-(3-チエニル)フェニル]アミノ)カルボニルカルボキサミド	
96	キノキサリン-6-イル-N-([3-(1,3-チアゾ-ル-2-イル)フェニル]アミノ)カルボニルカルボキサミド	40
97	N-([3-(2-フリル)フェニル]アミノ)カルボニルキノキサリン-6-イルカルボキサミド	

【表 18】

98	2-クロロ-4-[[[キノキサリン-6-イルカルボニルアミノ]カルボニル]アミノ]安息香酸	
99	N-[[[3-(2-ピリジル)フェニル]アミノ]カルボニル]キノキサリン-6-イルカルボキサミド	
100	キノキサリン-6-イル-N-[[[3-(2-チエニル)フェニル]アミノ]カルボニル]カルボキサミド	
101	2-フェノキシ-4-[[[キノキサリン-6-イルカルボニルアミノ]カルボニル]アミノ]安息香酸	
102	N-[[[3-(フェニルカルボニル)フェニル]アミノ]カルボニル]キノキサリン-6-イルカルボキサミド	
103	2-クロロ-5-[[[キノキサリン-6-イルカルボニルアミノ]カルボニル]アミノ]安息香酸メチルエチル	10
104	5-クロロ-2-[[[キノキサリン-6-イルカルボニルアミノ]カルボニル]アミノ]安息香酸	
105	4-[[[キノキサリン-6-イルカルボニルアミノ]カルボニル]アミノ]-2-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル	
106	2-ヒドロキシ-4-[[[キノキサリン-6-イルカルボニルアミノ]カルボニル]アミノ]安息香酸メチル	
107	2-(2-クロロ-4-[[[キノキサリン-6-イルカルボニルアミノ]カルボニル]アミノ]フェノキシ)酢酸フェニルメチル	
108	2-(2-クロロ-4-[[[キノキサリン-6-イルカルボニルアミノ]カルボニル]アミノ]フェノキシ)酢酸	
109	2,3-ジメチルキノキサリン-6-イル-N-[[[3-クロロフェニル]アミノ]カルボニル]カルボキサミド	
110	(2,3-ジメチルキノキサリン-6-イル)-N-[[[3-プロモフェニル]アミノ]カルボニル]カルボキサミド	20
111	(2,3-ジメチルキノキサリン-6-イル)-N-[[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]カルボニル]カルボキサミド	
112	N-[[[3,4-ジクロロフェニル]アミノ]カルボニル](2,3-ジメチルキノキサリン-6-イル)カルボキサミド	
113	(2,3-ジメチルキノキサリン-6-イル)-N-[[[3-シアノフェニル]アミノ]カルボニル]カルボキサミド	
114	1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル-N-[[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]カルボニル]カルボキサミド	
115	N-[[[3-クロロフェニル]アミノ]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イルカルボキサミド	
116	N-[[[3-プロモフェニル]アミノ]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イルカルボキサミド	30
117	1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル-N-[[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]カルボニル]カルボキサミド	
118	(1,4-Di エチル(1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル))-N-[[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]カルボニル]カルボキサミド	
119	1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル-N-[[[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]カルボキサミド	
120	N-[[[3-(メチルエチル)フェニル]アミノ]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イルカルボキサミド	
121	N-[[[3-Iodo フェニル]アミノ]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イルカルボキサミド	
122	N-[[[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イルカルボキサミド	
123	(1,4-ジメチル(1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル))-N-[[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]カルボニル]カルボキサミド	40
124	N-[[[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イルカルボキサミド	
125	N-[[[3-シアノフェニル]アミノ]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イルカルボキサミド	

【表 19】

126	N-((3-フェニルフェニル)アミノ)カルボニル}-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イルカルボキサミド	
127	N-((3-(メチルエトキシ)フェニル)アミノ)カルボニル}-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イルカルボキサミド	
128	N-((3-フェノキシフェニル)アミノ)カルボニル}-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イルカルボキサミド	
129	N-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)カルボニル}-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イルカルボキサミド	
130	N-((3-(クロロ-4-ヒドロキシフェニル)アミノ)カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イルカルボキサミド	10
131	[1,4-ビス(2-ヒドロキシエチル)(1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル))-N-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)カルボニル)カルボキサミド	
132	[4-(2-ヒドロキシエチル)(1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル))-N-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)カルボニル)カルボキサミド	
133	2-(2-クロロ-4-((1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イルカルボニルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ酢酸エチル	
134	2-クロロ-5-((1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イルカルボニルアミノ)カルボニル)アミノ)安息香酸エチル	
135	2-クロロ-5-((1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イルカルボニルアミノ)カルボニル)アミノ)安息香酸ナトリウム	
136	(3-オキソ(2H,4H-ベンゾ[3,4-e]1,4-オキサザペルヒドロイン-6-イル))-N-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)カルボニル)カルボキサミド	20
137	N-((3-(クロロフェニル)アミノ)カルボニル)(3-オキソ(2H,4H-ベンゾ[3,4-e]1,4-オキサザペルヒドロイン-6-イル))カルボキサミド	
138	N-((3-(クロロフェニル)アミノ)カルボニル)(4-メチル(2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-オキサザペルヒドロイン-6-イル))カルボキサミド	
139	(4-メチル(2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-オキサザペルヒドロイン-6-イル))-N-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)カルボニル)カルボキサミド	
140	N-((3-(ブロモフェニル)アミノ)カルボニル)(4-メチル(2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-オキサザペルヒドロイン-6-イル))カルボキサミド	
141	N-((3,4-ジクロロフェニル)アミノ)カルボニル)(4-メチル(2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-オキサザペルヒドロイン-6-イル))カルボキサミド	
142	(4-メチル(2H,3H-ベンゾ[e]1,4-オキサジン-7-イル))-N-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)カルボニル)カルボキサミド	
143	N-((3-(クロロフェニル)アミノ)カルボニル)(4-メチル(2H,3H-ベンゾ[e]1,4-オキサジン-7-イル))カルボキサミド	30
144	N-((3-(ブロモフェニル)アミノ)カルボニル)(4-メチル(2H,3H-ベンゾ[e]1,4-オキサジン-7-イル))カルボキサミド	
145	N-((3,4-ジクロロフェニル)アミノ)カルボニル)(4-メチル(2H,3H-ベンゾ[e]1,4-オキサジン-7-イル))カルボキサミド	
146	N-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)カルボニル)(4-メチル(2H,3H-ベンゾ[e]1,4-オキサジン-7-イル))カルボキサミド	
147	N-((3-(シアノフェニル)アミノ)カルボニル)(4-メチル(2H,3H-ベンゾ[e]1,4-オキサジン-7-イル))カルボキサミド	
148	N-((4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)カルボニル)(4-メチル(2H,3H-ベンゾ[e]1,4-オキサジン-7-イル))カルボキサミド	
149	N-((3-(クロロフェニル)アミノ)カルボニル)-6-キノリルカルボキサミド	40
150	N-((3-(ブロモフェニル)アミノ)カルボニル)-6-キノリルカルボキサミド	
151	6-キノリル-N-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)カルボニル)カルボキサミド	
152	N-((3,4-ジクロロフェニル)アミノ)カルボニル)-6-キノリルカルボキサミド	

【0101】

実施例6：MCP-1誘発走化性の阻害

孔サイズ5 μm、PVP被覆ポリカーボネートフィルター膜を備えた96ウエルのマイクロ走化性チャンバー(Neuro Probe Inc.、Cabin John、MD)を用いて試験を行う。化合物は、DMSO中の10 mMストック溶液として調製する。THP-1細胞(2×10⁶細胞/mL)を

、0.1% F127を含む5 μ M Calcein AM(Molecular Probe、Eugene、OR)で37℃にて30分間標識し、次いで、化合物で室温にてさらに30分間前処理する。下部チャンバーに12.5 nM hMCP-1を含む培地を充填する。フィルター膜を下部チャンバーにかぶせ、次いで、シリコンガasketおよび上部チャンバーを置く。前処理したTHP-1細胞(4×10^5 細胞/50 μ LのRPMI 1640培地/ウエル)を上部チャンバーに加え、5% CO₂中、37℃にて2時間インキュベートする。蛍光プレートリーダー(LJL BioSystems、Sunnyvale、CA)で遊走細胞を決定する。テーブル12は、数個の本発明化合物のIC₅₀(対照と比較した場合に細胞の50%の遊走を阻害する化合物の濃度)を示す。

テーブル12：MCP-1誘発走化性における選択された化合物の効果

【表20】

10

化合物	IC ₅₀ (μ M)	化合物	IC ₅₀ (μ M)	化合物	IC ₅₀ (μ M)
1	0.577	3	4.339	5	>50
6	0.875	7	0.891	8	47.885
9	>50	10	0.204	11	10.476
12	0.789	15	3.433	18	2.836
19	0.355	20	1.46	24	0.068
25	0.026	26	4.213	27	0.406
29	0.024	30	2.022	31	1.555
32	0.788	35	0.380	36	0.133
37	8.741	38	8.743	39	8.797
41	0.065	42	0.238	43	0.173
44	1.367	45	0.364	61	3.103
66	3.585	67	7.479	68	2.72
69	0.775	70	1.764	71	0.493
72	3.429	73	0.629	74	1.491
75	0.498	76	0.629	77	0.810
78	0.062	79	0.175	80	0.094
81	0.324	83	0.687	84	0.035
85	>50	86	36.829	88	>50
89	0.741	90	>50	91	0.266
92	>50	113	6.954	115	0.995
117	1.981	121	0.478	123	15.246
131	>50	135	>50	141	22.003
143	1.326	144	6.383	146	9.971
148	16.887	151	40.471		

20

30

40

【0102】

実施例7：チオグリコレート誘発炎症モデル

3% Brewer's チオグリコレートブロス(Difco、Detroit、MI)をICR雄性マウスの腹腔に注射し、次いで、試験化合物を皮下投与する。ブロス注射の0時間、3時間および16時間後に、同じ用量の試験化合物を皮下投与する。96時間後、EPICS XL Beckman Coulterを用いて、腹腔内の総誘発細胞およびMOMA2-ポジティブ細胞の数を分析する。結果をテーブル13に示す。

50

テーブル 1 3 ^a : チオグリコレート誘発炎症モデルにおける選択された化合物の効果
【表 2 1】

化合物	用量 (mg/kg)	総細胞数($\times 10^6$)	MOMA2-陽性細胞 数($\times 10^6$)
非処置	-	$2.1 \pm 0.3^{**}$	$1.2 \pm 0.2^{**}$
コントロール	-	24.4 ± 1.1	18.5 ± 0.9
55	10	$14.1 \pm 1.6^{**}$	$10.1 \pm 1.5^{**}$
59	10	$17.3 \pm 1.7^{**}$	$13.2 \pm 1.4^{**}$
抗-MCP-1 Ab	1	$12.3 \pm 1.8^{**}$	$8.8 \pm 1.2^{**}$

^a 抗 MCP - 1 抗体は、腹腔内注射される。対照群との有意差 : *P < 0.05、**P < 0.01 (ANOVA)。

【 0 1 0 3 】

実施例 8 : アポリポタンパク質 E 欠損マウスモデル

アポリポタンパク質 (アポ E) は、キロミクロン、VLDL および HDL などの幾つかの血漿リポタンパク質の成分である。これらのリポタンパク質粒子の受容体媒介性異化は、アポ E と LDL 受容体 (LDLR) または LDLR 関連タンパク質 (LRP) との相互作用を介して媒介される。アポ E 欠損マウスは、高コレステロール血症を示し、ヒトに見られるものと類似した複合的アテローム病変を発生させる。この動物モデルを用いても本発明化合物の効力を評価する。

雄性、4週齢のアポ E 欠損マウスに高脂肪飼料 (脂肪 15%、コレステロール 1.25%) を給餌する。食物混合物として試験化合物を 8週間投与する。12週齢において、マウスを 4時間絶食させ、次いで、エーテル麻酔下で屠殺する。ヘパリンの存在下で血液を採集し、心臓を PBS (pH 7.4)、次いで、4%パラホルムアルでヒトで 5分間自然位灌流する。

切断面損傷領域を決定するために、心臓を OCT 化合物に固定し、クライオスタットを用いて 10 μ m に切断する。切片をオイルレッド O で染色する。光学顕微鏡に取り付けた RGB カメラからの画像を直接捕捉することによって、オイルレッド O 染色について、大動脈弁の各切片を評価する ; IPAP-WIN ソフトウェア (Sumika Tekuno、日本) を用いて画像分析を行う。各動物について 5 つの切片を検査し、損傷の総計を計算し、総断面壁領域に対するパーセントで現わす。Determiner assay kit (Kyowa medex、日本) を用いて、総コレステロールを決定する。

このアテローム性動脈硬化症の動物モデルにおける代表的試験化合物の効果をテーブル 1 4 に示す。

テーブル 1 4 ^a : アテローム性動脈硬化症のアポ E 欠損マウスモデルにおける選択された化合物の効果

10

20

30

40

【表 2 2】

化合物	用量 (mg/kg)	アテローム性動脈 硬化病変% (平均±SD)
コントロール	-	25.08 ± 6.93
59	50	21.08 ± 6.86
55	50	17.80 ± 3.43*

10

^a対照群との有意差：*P<0.05(t - 検定)。

【0104】

実施例9：セルレイン誘発膵炎モデル

セルレインを6日間1時間毎にICR雄性マウスの腹腔に注射する。セルレイン投与の直後に、試験化合物を経口投与すし、次いで、3時間および6時間後に再投与する。15時間後、マウスを屠殺し、それらの血液を集め、膵炎のマーカーとして血清アミラーゼの活性について分析する。

代表的試験化合物の効果をテーブル15に示す。

20

テーブル15^a：セルレイン誘発膵炎における選択された化合物の効果

【表 2 3】

化合物	用量 (mg/kg)	血清アミラーゼレベル (U, Caraway, 平均±SD)
非処置	-	1079 ± 98
コントロール	-	1531 ± 279
57	20	551 ± 157**
抗-MCP-1	1	1104 ± 222

30

^a対照群との有意差：**P<0.01(LSD)。

【0105】

実施例10：経口医薬組成物調製 - 固形投与製剤

経口投与用医薬組成物を以下の成分：

	重量%
本発明化合物	10.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5
デンプン	2.0
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.0
微結晶セルロース	86.5

40

を調合することによって製造しうる。

混合物は錠剤に圧縮、または硬ゼラチンカプセルに充填することができる。錠剤はフィルム形成剤(たとえば、(ヒドロキシプロピル)メチルセルロース)、色素(例えば、二酸化チタン)および可塑剤(たとえば、フタル酸ジエチル)の懸濁液を散布し、溶媒の蒸発によってフィルムを乾燥させることでコーティングすることができる。フィルムコーティングは錠剤重量の2.0%~6.0%、好ましくは約3.0%であってよい。

50

【 0 1 0 6 】

実施例11：経口医薬組成物調製 - カプセル剤

経口投与に適する本発明化合物の医薬組成物を以下の成分：

	<u>重量%</u>
本発明化合物	20%
ポリエチレングリコール400	80%

を調合することによっても製造しうる。

医薬成分は必要であれば増粘剤を含む液体担体中に分散または溶解する。製剤は適当な技術によって軟ゼラチンカプセル剤に封入する。

【 0 1 0 7 】

実施例12：非経口投与用医薬組成物

非経口投与用医薬組成物は以下の成分：

	<u>好ましいレベル(%)</u>
本発明の化合物	1.0
生理食塩水	99.0

を調合することによって製造しうる。

溶液は滅菌し、滅菌容器に入れ密封する。

【 0 1 0 8 】

上記明細書中において引用する文献の全ては、引例により本明細書中に包含される。本発明の範囲および意図から逸脱することのない、本発明の種々の改良および変法は、当業者には明白であろう。しかし、本発明は特に好ましい態様に関連して記載するものであって、特許請求する本発明がこのような特定の態様に極度に制限されるべきものではないと理解すべきである。本発明を実施するために記載する方法の種々の改良は当業者に明白であり、特許請求の範囲内にあることを意味する。

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/47	(2006.01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 31/498	(2006.01)	A 6 1 K 31/498	
A 6 1 K 31/538	(2006.01)	A 6 1 K 31/538	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/18	(2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
C 0 7 D 241/44	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
C 0 7 D 265/36	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 0 7 D 319/18	(2006.01)	C 0 7 D 241/44	
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 265/36	
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 319/18	
C 0 7 D 407/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 409/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 407/12	
		C 0 7 D 409/12	
		C 0 7 D 417/12	

(72)発明者 エドガート・ラボード

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、ピトケアン・ドライブ 7 9 9 番

(72)発明者 ルイーズ・ロビンソン

アメリカ合衆国 9 4 0 7 0 カリフォルニア州サン・カルロス、ローズウッド・アベニュー 1 3 4 9 番

(72)発明者 ファンイン・メン

アメリカ合衆国 9 4 1 3 4 カリフォルニア州サンフランシスコ、スウィーニー・ストリート 7 8 3 番

(72)発明者 ブライアン・ティ・ピーターソン

アメリカ合衆国 9 4 1 3 1 カリフォルニア州サンフランシスコ、ドーンビュー・ウェイ 8 0 番

(72)発明者 ヒューゴ・オー・ピラー

アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州ラ・ホラ、ソレダッド・マウンテン・ロード 5 5 4 9 番

(72)発明者 スティーブン・イー・アヌスキーウィッツ

アメリカ合衆国 9 4 0 6 6 カリフォルニア州サン・ブルーノ、パロマー・コート 3 3 5 番

(72)発明者 石渡 義郎

愛知県愛知郡長久手町長湫字荒田 1 - 2

(72)発明者 横地 祥司

三重県員弁郡東員町笹尾西 1 - 3 1 - 6

- (72)発明者 松本 幸治
岐阜県岐阜市水主町 2 - 6 1 - 2
- (72)発明者 垣上 卓司
三重県員弁郡北勢町阿下喜 2 7 3 5 - 1
- (72)発明者 稲垣 英晃
愛知県安城市今本町 1 - 4 - 1 9
- (72)発明者 城森 孝仁
愛知県名古屋市名東区大針 3 - 2 2
- (72)発明者 松島 綱治
千葉県松戸市松戸 1 5 9 - 1

審査官 榎本 佳予子

- (56)参考文献 国際公開第 0 2 / 0 6 0 9 0 0 (W O , A 1)
特開昭 5 4 - 1 5 1 9 8 1 (J P , A)
特開昭 5 5 - 1 3 0 9 1 3 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 215/48
A61K 31/357
A61K 31/41
A61K 31/427
A61K 31/4433
A61K 31/47
A61K 31/498
A61K 31/538
A61K 45/00
A61P 1/04
A61P 1/18
A61P 3/10
A61P 9/00
A61P 9/10
A61P 11/00
A61P 11/06
A61P 13/12
A61P 29/00
A61P 37/00
A61P 37/02
A61P 37/08
A61P 43/00
C07D 241/44
C07D 265/36
C07D 319/18
C07D 401/12
C07D 405/12
C07D 407/12
C07D 409/12
C07D 417/12
WPI
CAplus(STN)

REGISTRY(STN)