

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-530937

(P2013-530937A)

(43) 公表日 平成25年8月1日(2013.8.1)

(51) Int.Cl.	F 1	C O 7 C 323/32	C S P	テーマコード (参考)
C07C 323/32 (2006.01)		C O 7 C 323/32	C S P	4 C 086
A61K 31/145 (2006.01)		A 61 K 31/145		4 C 206
A61P 37/06 (2006.01)		A 61 P 37/06		4 H 006
A61K 31/661 (2006.01)		A 61 K 31/661		4 H 050
C07F 9/09 (2006.01)		C O 7 F 9/09	U	

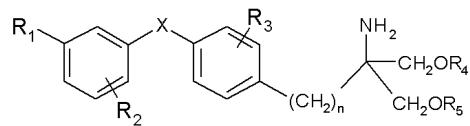
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁)

(21) 出願番号	特願2013-508502 (P2013-508502)	(71) 出願人	504389991 ノバルティス アーゲー
(86) (22) 出願日	平成23年5月5日 (2011.5.5)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ 35
(85) 翻訳文提出日	平成24年11月2日 (2012.11.2)	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 葉
(86) 國際出願番号	PCT/EP2011/057203	(74) 代理人	100101454 弁理士 山田 卓二
(87) 國際公開番号	W02011/138393	(74) 代理人	100106518 弁理士 松谷 道子
(87) 國際公開日	平成23年11月10日 (2011.11.10)	(74) 代理人	100067035 弁理士 岩崎 光隆
(31) 優先権主張番号	10162079.7	(74) 代理人	100156144 弁理士 落合 康
(32) 優先日	平成22年5月6日 (2010.5.6)		
(33) 優先権主張國	歐州特許庁 (EP)		

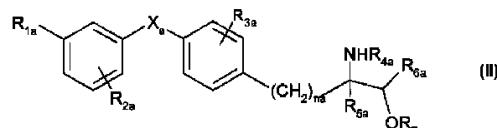
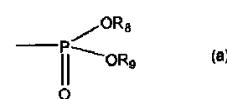
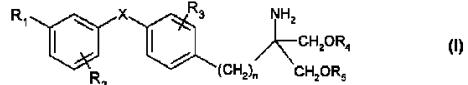
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】自己免疫疾患の処置剤

(57) 【要約】

S C L E および関連する自己免疫疾患皮膚症状の処置
または予防用医薬の製造における式 I :

I



〔式中、

XはO、S、SOまたはSO₂であり；

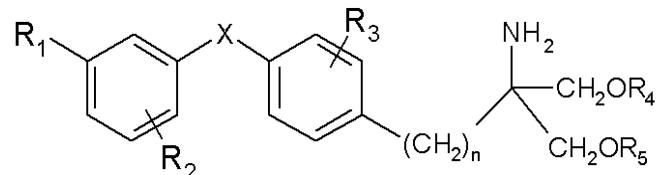
R₁はハロゲン、トリハロメチル、-OH、C₁-₇アルキル、C₁-₄アルコキシ、トリフルオロメトキシ、フェノキシ、シクロヘキシリメチルオキシ、ピリジルメトキシ、シンナミルオキシ、ナフチルメトキシ、フェノキシメチル、-CH₂-OH、-CH₂-CH₂-OH、C₁-₄アルキルチオ、C₁-₄アルキルスルフィニル、C₁-₄アルキルスルホニル、ベンジルチオ、アセチル、ニトロまたはシアノまたはフェニル、フェニルC₁-₄アルキルまたはフェニル-C₁-₄アルコキシ(各フェニル基は場合によりハロゲン、CF₃、C₁-₄

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

s c L E(亜急性皮膚エリテマトーデス)および関連する自己免疫疾患皮膚症状の処置または予防に使用するための、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、異性体またはプロドラッグ：

【化 1】



I

10

〔式中、

 X は O、S、SO または SO_2 であり；

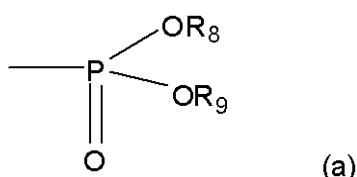
R_1 はハロゲン、トリハロメチル、-OH、 $C_{1\sim 7}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、トリフルオロメトキシ、フェノキシ、シクロヘキシリメチルオキシ、ピリジルメトキシ、シンナミルオキシ、ナフチルメトキシ、フェノキシメチル、-CH₂-OH、-CH₂-C(H₂-OH)、 $C_{1\sim 4}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ アルキルスルホニル、ベンジルチオ、アセチル、ニトロまたはシアノまたはフェニル、フェニル $C_{1\sim 4}$ アルキルまたはフェニル-C $_{1\sim 4}$ アルコキシ(各フェニル基は場合によりハロゲン、CF₃、 $C_{1\sim 4}$ アルキルまたは $C_{1\sim 4}$ アルコキシで置換されていてよい)であり；

R_2 は H、ハロゲン、トリハロメチル、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 7}$ アルキル、フェニルまたはベンジルオキシであり；

R_3 は H、ハロゲン、CF₃、OH、 $C_{1\sim 7}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ベンジルオキシ、フェニルまたは $C_{1\sim 4}$ アルコキシメチルであり；

R_4 および R_5 の各々は独立して H または式(a)

【化 2】



(a)

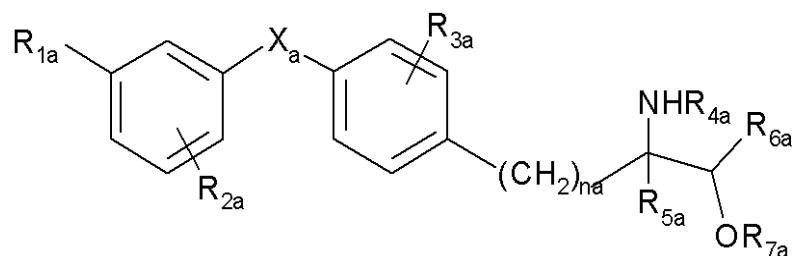
30

の基であり、ここで、 R_8 および R_9 の各々は独立して H または場合によりハロゲンで置換されていてよい $C_{1\sim 4}$ アルキルであり；

n は 1 ~ 4 の整数である。〕

または s c L E および関連する自己免疫疾患皮膚症状の処置または予防に使用するための、式 II の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、異性体またはプロドラッグ：

【化 3】



II

40

〔式中、

R_{1a} はハロゲン、トリハロメチル、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ アルキル-スルホニル、アラル

50

キル、場合により置換されていてよいフェノキシまたはアラルキルオキシであり；

R_{2a} は H、ハロゲン、トリハロメチル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、アラルキルまたはアラルキルオキシであり；

R_{3a} は H、ハロゲン、 C_2F_3 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオまたはベンジルオキシであり；

R_{4a} は H、 C_{1-4} アルキル、フェニル、場合により置換されていてよいベンジルまたはベンゾイルまたは低級脂肪族 C_{1-5} アシルであり；

R_{5a} は H、モノハロメチル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ - メチル、 C_{1-4} アルキル - チオメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、フェニル、アラルキル、 C_{2-4} アルケニルまたは - アルキニルであり；

R_{6a} は H または C_{1-4} アルキルであり；

R_{7a} は H、 C_{1-4} アルキルまたは上に定義した式(a)の基であり、

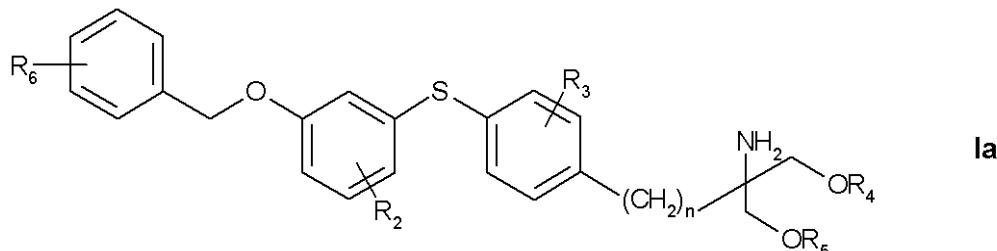
X_a は O、S、SO または SO_2 であり；

n_a は 1 ~ 4 の整数である。】。

【請求項 2】

式 I または II の化合物が、それぞれ、式 Ia

【化 4】



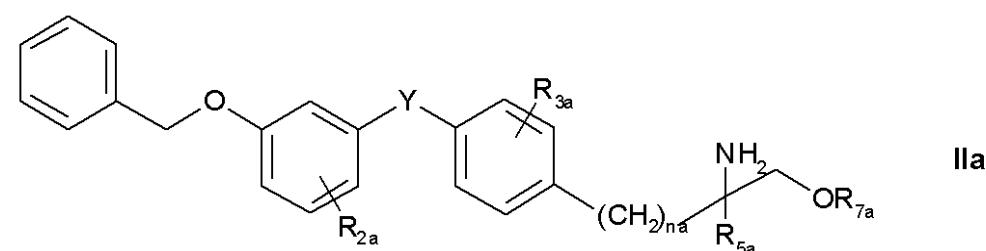
〔式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および n は請求項 1 で定義の通りであり；

R_6 は水素、ハロゲン、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたはトリフルオロメチルである。〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、異性体またはプロドラッグ、

または式 IIa

【化 5】



〔式中、

Y は O または S であり；

R_{2a} 、 R_{3a} 、 R_{5a} 、 R_{7a} および n_a は請求項 1 に定義の通りである。〕

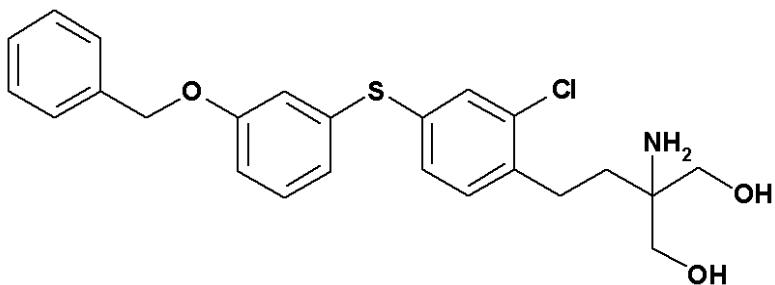
の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、異性体またはプロドラッグである、請求項 1 に従い使用する化合物。

【請求項 3】

式 I の化合物が：

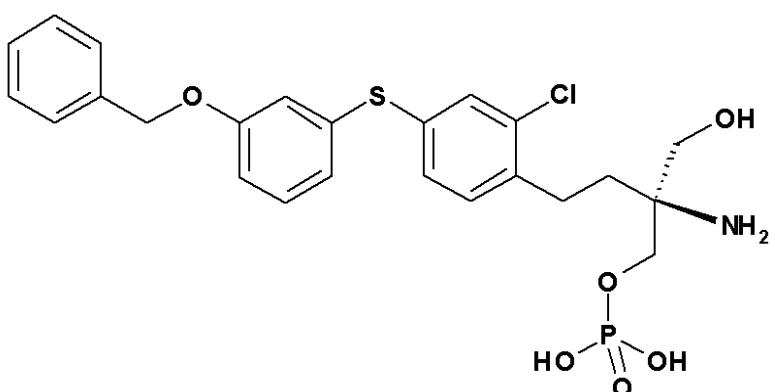
40

【化6】



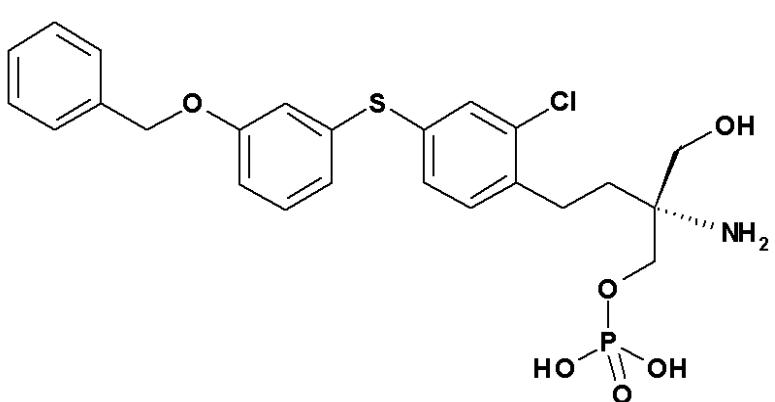
の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、異性体またはプロドラッグ、
およびその対応するホスフェート誘導体：

【化7】



の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、異性体またはプロドラッグ、
または

【化8】



の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、異性体またはプロドラッグから選択される、請求項1または2に従い使用する化合物。

【請求項4】

式Iの化合物が：

2 - アミノ - 2 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] エチル

10

20

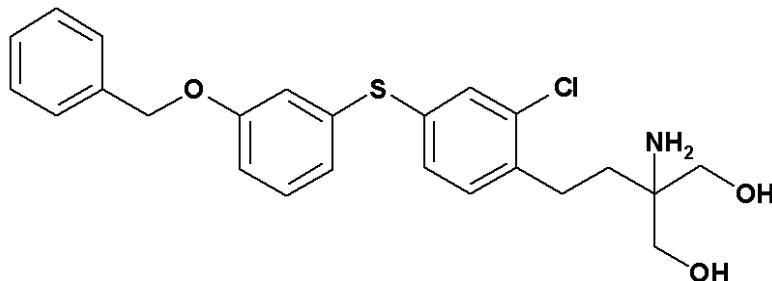
30

40

50

- プロパン - 1 , 3 - ジオール

【化 9】



10

の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、異性体またはプロドラッグから選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれかに従い使用する化合物。

【請求項 5】

該処置または予防が s c L E (亜急性皮膚エリテマトーデス)、急性皮膚エリテマトーデス、水疱型エリテマトーデス、慢性皮膚エリテマトーデス、肥大型エリテマトーデス、エリテマトーデス性脂肪織炎、腫瘍性紅斑性狼瘡および新生児エリテマトーデスから選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれかに従い使用する化合物。

【請求項 6】

s c L E (亜急性皮膚エリテマトーデス)および関連する自己免疫疾患皮膚症状の処置または予防用医薬の製造における、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の式 I または II の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、異性体またはプロドラッグの使用。

20

【請求項 7】

s c L E (亜急性皮膚エリテマトーデス)および関連する自己免疫疾患皮膚症状の処置または予防方法であって、それを必要とする対象に請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の式 I または II の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、異性体またはプロドラッグを投与することを含む、方法。

【請求項 8】

処置または予防を必要とする患者が s c L E および関連する症状の伝統的第一および / または第二選択処置剤に難治性であるまたは有害作用がある、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の使用、化合物または方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

発明の分野

本発明は亜急性皮膚エリテマトーデス (s c L E) および関連する皮膚自己免疫疾患症状の処置に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

発明の背景

S c L E は皮膚に発症する自己免疫疾患症状であり、その症状は対称的、非瘢痕性、紅斑性、丘疹鱗屑性または環状病変を含む。

40

【0 0 0 3】

s c L E および関連する自己免疫疾患の皮膚症状の病理は十分に理解されていない。症状は UV 光への暴露または他の症状のための投薬の副作用として誘発されまたは悪化することがある。s c L E 処置のための慣用の第一選択薬は抗マラリア剤および局所または全身適用のステロイド類を含む。

【0 0 0 4】

しかしながら、上記伝統的処置のいくつかまたは全てに応答しない患者がいる。患者が第一選択処置剤に応答せず、または有害副作用を発現する場合、免疫抑制剤、例えばメト

50

トレキサートまたはアザチオプリンが時に第二選択治療として処方される。代替的第二／第三選択処置はサリドマイドを含む。しかしながら、これらの医薬の使用は必ずしも普遍的に成功せず、しばしば日和見感染の罹患性増進のような副作用を伴う。サリドマイドもまた神経毒性であって、副作用の欠点がある。それ故に、特に伝統的な第一および第二選択処置剤の1種以上に応答せず、またはこれらの処置の有害作用を発現した患者の処置用に、既存の治療の範囲を拡大する、SCLERおよび関連する皮膚自己免疫疾患症状のための改善された処置および／または代替的処置が必要である。

【発明の概要】

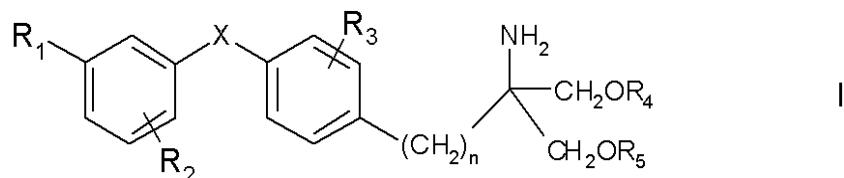
【0005】

発明の簡単な説明

10

本発明は、その一面において、SCLERおよび関連する自己免疫疾患皮膚症状の処置または予防のための医薬の製造における式I：

【化1】



〔式中、

XはO、S、SOまたはSO₂であり；

20

R₁はハロゲン、トリハロメチル、-OH、C₁～₇アルキル、C₁～₄アルコキシ、トリフルオロメトキシ、フェノキシ、シクロヘキシリメチルオキシ、ピリジルメトキシ、シンナミルオキシ、ナフチルメトキシ、フェノキシメチル、-CH₂-OH、-CH₂-C(H₂-OH)、C₁～₄アルキルチオ、C₁～₄アルキルスルフィニル、C₁～₄アルキルスルホニル、ベンジルチオ、アセチル、ニトロまたはシアノまたはフェニル、フェニルC₁～₄アルキルまたはフェニル-C₁～₄アルコキシであって、ここで、各フェニル基は場合によりハロゲン、CF₃、C₁～₄アルキルまたはC₁～₄アルコキシで置換されていてよく；

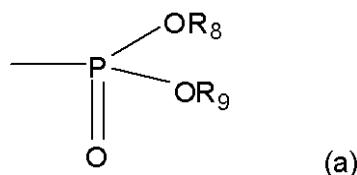
R₂はH、ハロゲン、トリハロメチル、C₁～₄アルコキシ、C₁～₇アルキル、フェニルまたはベンジルオキシであり；

30

R₃はH、ハロゲン、CF₃、OH、C₁～₇アルキル、C₁～₄アルコキシ、ベンジルオキシ、フェニルまたはC₁～₄アルコキシメチルであり；

R₄およびR₅の各々は独立してHまたは式(a)

【化2】



の基であり、ここで、R₈およびR₉の各々は独立してHまたは場合によりハロゲンで置換されていてよいC₁～₄アルキルであり；

40

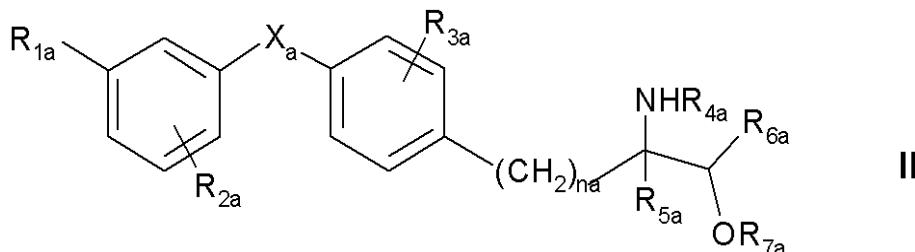
nは1～4の整数である。〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、異性体またはプロドラッグ；

【0006】

あるいは式II

【化3】



〔式中、

R_{1a} はハロゲン、トリハロメチル、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ アルキル・スルホニル、アラルキル、場合により置換されていてよいフェノキシまたはアラルキルオキシであり；

R_{2a} はH、ハロゲン、トリハロメチル、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、アラルキルまたはアラルキルオキシであり；

R_{3a} はH、ハロゲン、 C_F_3 、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルチオまたはベンジルオキシであり；

R_{4a} はH、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、フェニル、場合により置換されていてよいベンジルまたはベンゾイルまたは低級脂肪族 $C_{1\sim 5}$ アシルであり；

R_{5a} はH、モノハロメチル、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ・メチル、 $C_{1\sim 4}$ アルキル・チオメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、フェニル、アラルキル、 $C_{2\sim 4}$ アルケニルまたは-アルキニルであり；

R_{6a} はHまたは $C_{1\sim 4}$ アルキルであり；

R_{7a} はH、 $C_{1\sim 4}$ アルキルまたは上に定義した式(a)の基であり、

X_a はO、S、SOまたは SO_2 であり；

n_a は1~4の整数である。〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、異性体またはプロドラッグの使用を提供する。

【0007】

本発明は、その第二の面において、s c L E および関連する自己免疫疾患皮膚症状の処置または予防に使用するための、上に定義した式IまたはIIの化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、異性体またはプロドラッグを提供する。

【0008】

本発明は、その第三の面において、s c L E および関連する自己免疫疾患皮膚症状の処置または予防のための方法であって、それを必要とする対象に上で定義した式IまたはIIの化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、異性体またはプロドラッグの治療有効量を投与することを含む方法、を提供する。

【0009】

発明の詳細な説明自己免疫疾患皮膚症状

s c L E と関連する自己免疫疾患皮膚症状は急性皮膚エリテマトーデス(a c L E)、水疱型エリテマトーデス(b L E)、慢性皮膚エリテマトーデス(c c L E)、肥大型エリテマトーデス(h L E)、エリテマトーデス性脂肪織炎(L E p)および腫瘍性紅斑性狼瘡(L E t)を含む。

【0010】

患者集団

本発明で使用する化合物は、患者に第一または第二 / 第三選択治療剤として投与してよい。本発明の一面において、本発明の化合物を患者に第一選択治療剤として投与する。本発明のさらなる面において、本発明の化合物を伝統的第一選択処置剤、例えば抗マラリア剤および/または局所または全身適用のステロイド類に抵抗性のまたは副作用のある患者に投与する。本発明の一面において、本発明の化合物を、伝統的第二選択処置剤、例えば

10

20

30

40

50

免疫抑制剤、例えばメトトレキサートまたはアザチオプリンまたは他の第二選択処置剤、例えばサリドマイドに抵抗性のまたは副作用のある患者に投与する。

【0011】

本発明で使用する化合物

式IおよびIIの化合物に関して、用語“ハロゲン”はフッ素、塩素、臭素およびヨウ素を含む。用語“トリハロメチル”はトリフルオロメチルおよびトリクロロメチルを含む。“C₁~₇アルキル”は直鎖または分枝鎖アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシルまたはヘプチルを含む。用語“場合により置換されていてよいフェノキシ”は非置換フェノキシ基およびそのベンゼン環の任意の位置に、ハロゲン原子、例えばフッ素、塩素、臭素およびヨウ素、トリフルオロメチル、C₁~₄アルキルまたはC₁~₄アルコキシを有するフェノキシ基を含む。“アラルキル基”または“アラルキルオキシ基”における用語“アラルキル”はベンジル、ジフェニルメチル、フェネチルおよびフェニルプロピルを含む。例えば“C₁~₄アルコキシ”、“C₁~₄アルキルチオ”、“C₁~₄アルキルスルフィニル”または“C₁~₄アルキルスルホニル”に存在するような全てのC₁~₄アルキル基は直鎖または分枝鎖C₁~₄アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピルまたはブチルを含む。用語“場合により置換されていてよいアラルキル基”は非置換アラルキル基およびそのベンゼン環の任意の位置に、ハロゲン原子、例えばフッ素、塩素、臭素およびヨウ素、トリフルオロメチル、1~4個の炭素原子を有する低級アルキルまたは1~4個の炭素原子を有する低級アルコキシを有するアラルキル基を含む。

10

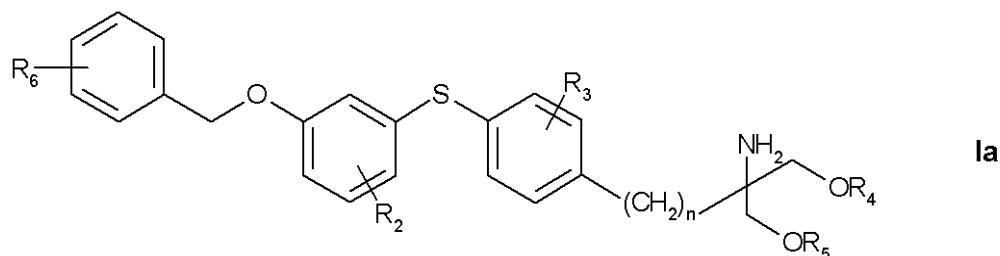
20

30

【0012】

好ましい式Iの化合物は式Ia

【化4】

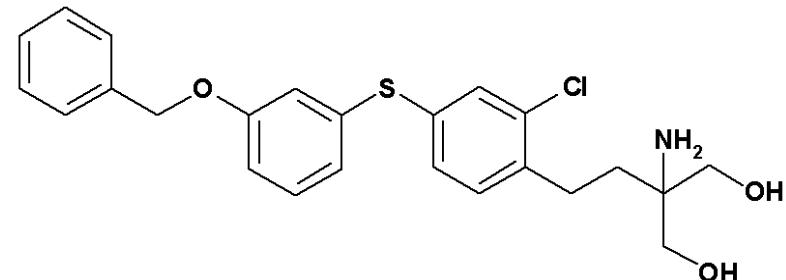


[式中、R₂、R₃、R₄、R₅およびnは上で定義した通りであり；R₆は水素、ハロゲン、C₁~₇アルキル、C₁~₄アルコキシまたはトリフルオロメチルである。]の化合物である。

40

【0013】

さらに好ましい式Iaの化合物は、R₃が塩素であるもの、例えば
【化5】



2-アミノ-2-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]エチル-プロパン-1,3-ジオール

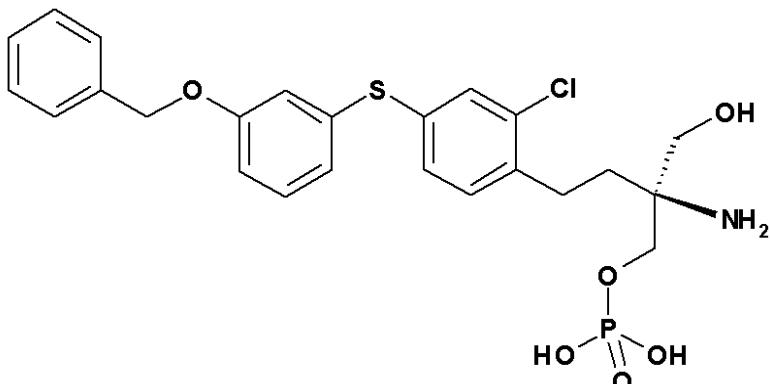
およびその対応するホスフェート誘導体、リン酸モノ-2-アミノ-2-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]エチル-プロピル]エステルである。

50

【0014】

リン酸モノ - 2 - アミノ - 2 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] エチル - プロピル] エステルは、 WO 2005 / 021503 に記載された方法によりエナンチオマー的に純粋に製造でき :

【化6】

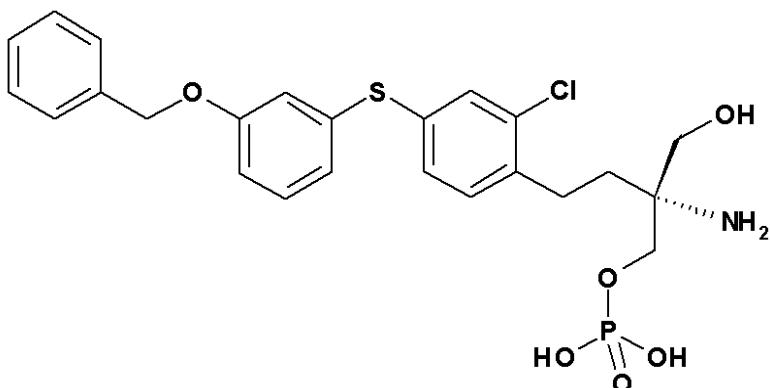


10

リン酸モノ - { (S) - 2 - アミノ - 4 - [4 - (3 - ベンジルオキシ - フェニルスルファニル) - 2 - クロロ - フェニル] - 2 - ヒドロキシメチル - ブチル } エステル

または

【化7】



20

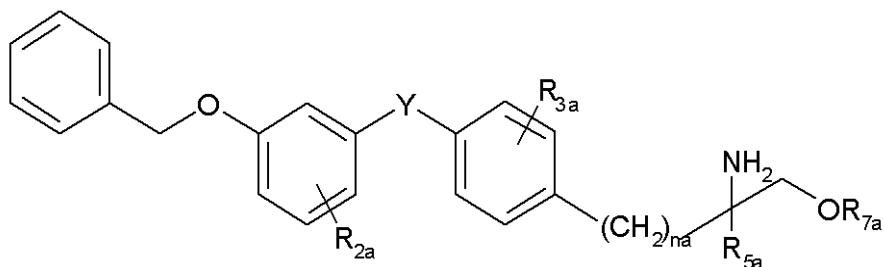
30

リン酸モノ - { (R) - 2 - アミノ - 4 - [4 - (3 - ベンジルオキシ - フェニルスルファニル) - 2 - クロロ - フェニル] - 2 - ヒドロキシメチル - ブチル } エステルとなる。

【0015】

好ましい式IIの化合物は式IIa

【化8】



IIa

40

〔式中、

Y は O または S であり ;

R_{2a}、R_{3a}、R_{5a}、R_{7a} および n_a は上に定義した通りである。〕の化合物である。

【0016】

好ましい式IIaの化合物はR₃が塩素であるもの、例えば、2 - アミノ - 4 - [4 - (3

50

- ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - メチルブタン - 1 - オール ; 対応するリン酸モノ - 2 - アミノ - 4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - メチルブチル]エステル ; 2 - アミノ - 4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - エチルブタン - 1 - オール ; および対応するリン酸モノ - 2 - アミノ - 4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - エチルブチル]エステルである。

【0017】

式IおよびIIの化合物は知られており、例えばそれぞれWO 03 / 029205、WO 03 / 029184およびWO 04 / 026817に開示されており、リン酸化誘導体は例えはWO 04 / 074297に開示されており、これらの内容を引用によりその全体を本明細書に包含させる。式IおよびIIの化合物は上記文献に開示のとおりに製造できる。

10

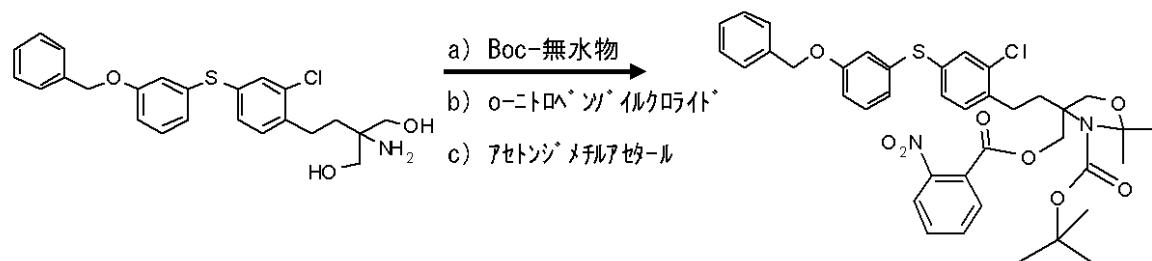
【0018】

式Iの化合物のリン酸化誘導体、例えば、リン酸モノ - 2 - アミノ - 2 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル]エチル - プロピル]エステルは、例えは、WO 2005 / 021503(例えは、11頁および12頁参照)に記載のリン酸化化合物の合成法を使用して製造できる。構造式Iおよびそのリン酸化誘導体、特に式Iaの光学活性化合物は、例えは、Hinterding et al., Synthesis, Vol. 11, pp.1667-1670 (2003)に記載の方法を使用して高純度で製造できる。一例として、構造式Iaであるリン酸モノ - 2 - アミノ - 2 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル]エチル - プロピル]エステルの光学活性化合物を、上記Hinterding et al. (2003)の方法を使用して下記スキームに記載の通り製造できる。

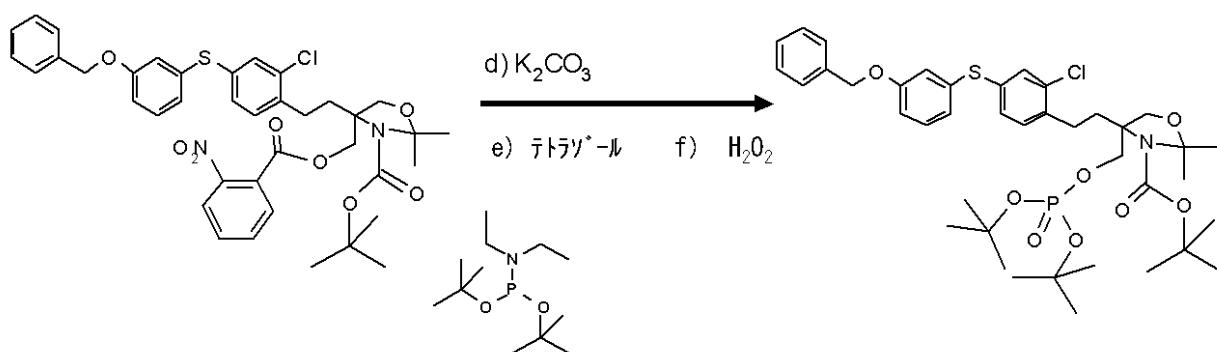
20

【0019】

【化9】



30



40

【0020】

a) 1当量の化合物1および1.2当量のBoc-無水物のジオキサン / アセトニトリルまたはDMF / 水(溶解度による)溶液 + 1.2当量の1M NaOH水溶液(RT、一夜)。

b) 1当量の工程a)、1.5当量の2-ニトロベンズイルクロライドおよび1.6当量のピリジンのCH₂Cl₂溶液(RT、一夜)。

c) 1当量の工程b)、3当量のアセトンジメチルアセタールおよび0.1当量のp-T

50

s O H · H₂ O のトルエン溶液(95%、3時間)。

d) 1当量の工程c)および0.075当量のK₂CO₃(粉末)のMeOH/THF溶液(1/1)(RT、4時間)。

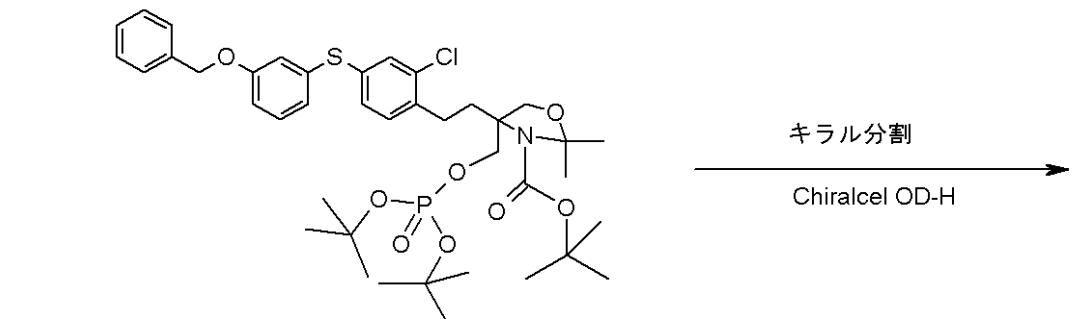
e) 1当量の工程a)、6当量のテトラゾール(トルエンから再結晶または0.45MCH₃CN溶液)および2当量のジ-t-ブチルジエチルホスホロアミデートの乾燥THF溶液(RT、3時間)。

f) 工程e)の反応混合物に直接5当量のH₂O₂(30%)(0%、1時間)。

単離: 反応混合物をチオ硫酸ナトリウム(飽和水溶液)で反応停止させ、酢酸エチル(3×)で抽出。

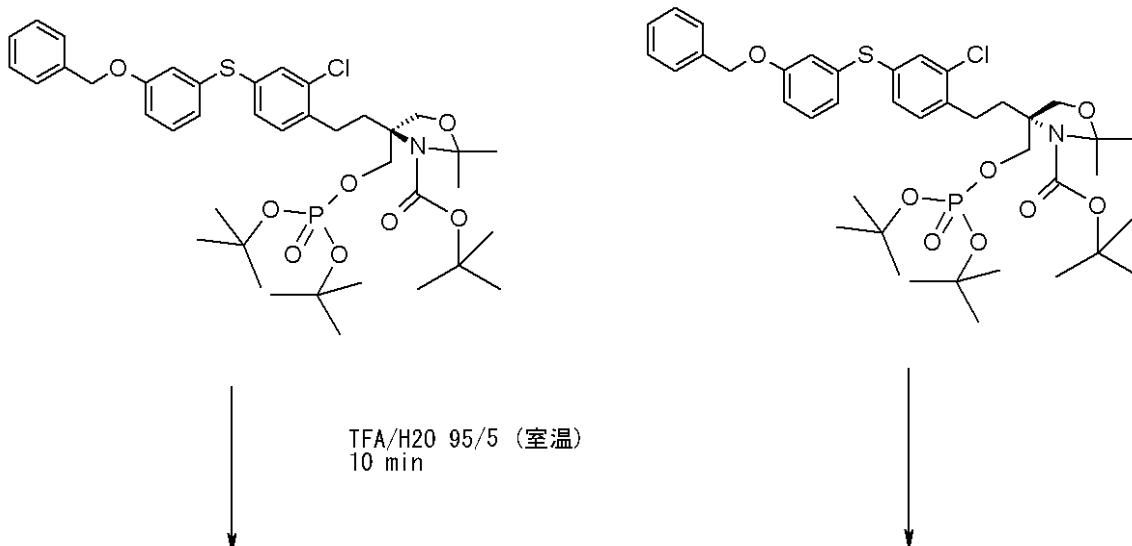
【0021】

【化10】

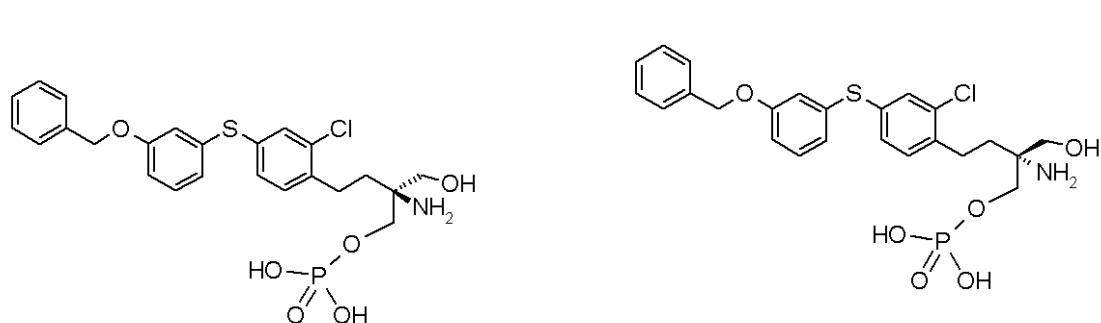


10

20



30



40

リン酸モノ-[(S)-2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルスルファニル)-2-クロロ-フェニル]-2-ヒドロキシメチル-ブチル]エステル

リン酸モノ-[(R)-2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルスルファニル)-2-クロロ-フェニル]-2-ヒドロキシメチル-ブチル]エステル

【0022】

50

式IIおよびIIaの化合物、例えば、2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルブタン-1-オールおよび2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エチルブタン-1-オールは例えば、EP 1548003 A1に記載の方法で製造できる。高光学純度のかかる式IIおよびIIaの化合物は、例えば、上記Hinterding et al. (2003)；およびHinterding et al., Tetra Lett, Vol. 43, No. 45, pp. 8095-8097 (2002)に記載の方法で製造できる。構造式IIおよびIIaの化合物の光学活性ホスフェート誘導体、例えば、リン酸モノ-2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルブチル]エステルおよびリン酸モノ-2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エチルブチル]エステルは、上記Hinterding et al. (2003)に記載の方法で高純度で製造できる。

10

【0023】

式IおよびIIの化合物は遊離形態または塩形態またはプロドラッグ、溶媒和物または水和物として存在できる。

【0024】

式IおよびIIの化合物の薬学的に許容される塩類は、無機酸類との塩類、例えば塩酸塩および臭化水素酸塩および有機酸類との塩類、例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩およびメタンスルホン酸塩を含む。

【0025】

式IおよびIIの化合物が分子内に1個所以上の不斉中心を有するとき、対応する光学異性体が得られる。本発明は、エナンチオマー、ラセミ体、ジアステレオ異性体およびそれらの混合物を含む。さらに、式IおよびIIの化合物が幾何異性体を含むとき、本発明はcis-化合物、trans-化合物およびそれらの混合物を含む。

20

【0026】

本発明は、保護された形で存在するヒドロキシル基またはアミノ基を有する化合物の形態を提供し、これらはプロドラッグとして機能する。プロドラッグは、投与後、1回以上の科学的または生化学的変換を経て活性剤に変換される化合物である。請求する化合物に生理学的条件下に容易に変換する本発明の化合物は、請求する化合物のプロドラッグであり、本発明の範囲内である。プロドラッグの例は、ヒドロキシル基がアシル化されて、相対的に不安定なエステル、例えば酢酸エステルを形成する形態およびアミノ基がグリシンまたはL-アミノ酸、例えばセリンのカルボン酸基でアシル化されて、特に一般的代謝酵素群による加水分解に感受性であるアミド結合を形成する形態を含む。

30

【0027】

用語“有効量”は、患者に投与したとき、s c L Eまたは関連する皮膚自己免疫疾患症状の処置に有効である式IまたはIIの化合物の量を意味する。“処置”は、疾患の症状の軽減および/またはその重症度の軽減を意味する。処置効果は、当業者が知り得る既知指標のいずれかを使用して評価できる(例えばCutaneous LE Disease Area and Severity Index(CLASI)試験値の減少、例えば中程度に活動性の疾患におけるCLASI 50%(またはCLASI 5)の減少(CLASI基準はBonilla-Martinez et al. Arch Dermatol. 2008;144:173に記載))。

40

【0028】

安全性および副作用の評価は当業者が知り得る、例えば、身体的試験、皮膚科学的試験、心電図(ECG)、Mobile Cardiac Outpatient Telemetry(MCOT)、眼科学的試験、バイタルサイン、標準的臨床検査値、血液学、血液化学、尿検査、有害事象および重篤有害事象のモニタリングを含み得る。

“予防”は疾患予防または疾患再発頻度の低下を含む。

【0029】

本発明の方法を実施するのに必要な1日投与量は、例えば、使用する化合物、宿主、投与方式および処置する症状の重症度により変わる。好ましい1日投与範囲は1回投与または分割投与として約0.1～100mgの範囲である。患者に対する適当な1日投与量は例

50

えば0.1～50mg経口投与の範囲である。化合物を任意の慣用の経路で、特に経腸的に、例えば経口で、例えば錠剤、カプセル剤、内服用液剤の形で、経鼻的に、経肺的に(吸入による)または非経腸的に、例えば注射用液剤または懸濁剤の形で投与してよい。経口投与用の適当な単位投与形態は、約0.1～30mg、通常0.25～30mgの有効成分、例えば約0.1～5mgの有効成分を、1種以上の薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含む。

【0030】

式IまたはIIの化合物を任意の慣用の用法で、特に、経腸的に、例えば、経口で、例えば、錠剤またはカプセル剤の形でまたは非経腸的に、例えば、注射用液剤または懸濁剤の形で、局所的に、例えば、ローション剤、ゲル剤、軟膏剤またはクリーム剤の形でまたは経鼻または坐薬形態で投与してよい。式IまたはIIの化合物のホスフェート誘導体は、好みしくは非経腸的に投与する。遊離形態または薬学的に許容される塩の形態のかかる化合物を少なくとも1種の薬学的に許容される担体または希釈剤と共に含む医薬組成物は、慣用の方法で、薬学的に許容される担体または希釈剤との混合により製造できる。

10

【0031】

式IまたはIIの化合物を、例えば、上記のとおり、遊離形態または薬学的に許容される塩またはプロドラッグとして投与してよい。かかる塩類は、慣用の方法で製造でき、遊離化合物と同程度の活性を示す。

20

【0032】

本発明の化合物は、先行技術の処置方法のいくつかまたは全てと比較して顕著な利益を有する。例えば、本化合物は、伝統的第二選択処置剤、例えばメトトレキサートまたはアザチオプリンと同程度の一般的免疫抑制剤活性を示さず、それ故に、処置中の日和見感染のリスクを減らす。さらに、本願発明化合物の使用により、難治性SCL Eの別の第二／第三選択剤であるサリドマイドの比較的多い有害作用である神経毒性がないことが予測される。加えて、本発明の化合物は一般的に患者に十分耐容性であり、先行技術の方法に対して、例えば心安全性(例えば心拍数低下および／またはAVブロックがないか、格別顕著ではない)、腎安全性(例えば肝酵素群の無症候性の上昇により測定して)または肺安全性を含む好みしい安全性プロファイルを示し得る。加えて、本発明の化合物を使用する処置は、先行の方法のいくつかまたは全てと比較して、先行技術の方法で観察される他の副作用(例えばめまい、催奇性、恶心、疲労、貧血、好中球減少症、嘔吐、皮下出血リスクの増加、脱毛、便秘、深部静脈血栓症、無気肺、難治性低血圧、皮膚菲薄化、血管の恒久拡張、皮膚熱傷様痕、肝臓および腎臓損傷および免疫低下)の減少をもたらし得る。

30

【0033】

上に特定した疾患、障害または症状の処置における式IおよびIIの化合物の有用性は、例えば下に記載する方法による臨床試験により証明し得る。

【実施例】

【0034】

臨床試験

試験の詳細

SCL Eおよび関連する皮膚自己免疫疾患症状の処置における式IおよびIIの化合物(例えば2-アミノ-2-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]エチル-プロパン-1,3-ジオール)の有効性を、次の無作為化試験で試験する。

40

24名までの18～75歳の活動性SCL Eの患者を2-アミノ-2-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]エチル-プロパン-1,3-ジオールを使用して処置する。

【0035】

重要組み入れ基準:

- SCL Eの診断(Sontheimer et al, [Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a cutaneous marker for a distinct lupus erythematosus subset. Arch Dermatol 1979; 115:1409 - 15]により定義され、典型的丘疹鱗

50

屑性 / 環状皮膚病変、抗 R o 抗体陽性、光線過敏症、軽度全身合併症(例えば関節痛、関節炎、筋肉痛)、生検陽性)；ステロイド類(局所または全身)または抗マラリア剤での標準治療の少なくとも 1 種に不応；活動性皮膚狼瘡(CLASI 6 として定義)

【0036】

重要除外基準：

- 妊娠または授乳；4週間以内に何らかの全身性免疫抑制性治療；最近2週間以内に皮膚軟化剤の使用を除く何らかの局所投与；顕著な内部臓器損傷(例えば腎炎、CNS合併症)。

【0037】

s c L E のための併用剤：

- 皮膚軟化剤のみ許可。

10

【0038】

主要評価項目

- Cutaneous LE Disease Area and Severity Index(CLASI)の変化、例えば中程度に活動性の疾患で、CLASI 50%(または CLASI 5)の減少(CLASI 基準はBonilla-Martinez et al. Arch Dermatol. 2008;144:173に記載)。

【0039】

副次的評価項目

- ベースラインおよび処置終了時(12週目)の皮膚生検の組織学的分析は、メカニズムの解明として用いるためのリンパ球浸潤の変化を評価する。
- CLASI 測定に基づく結果を確認するための病変浮腫の程度を定量するための比色計(デジタル写真)。
- Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index(SLEDAI)も使用する。

20

【0040】

処置期間：

- 12週間

30

【0041】

投与量：

- 末梢ALCの~70%減少を達成するための1日1回投与

30

【0042】

データ回収

- 臨床スコアおよび検査値データ：スクリーニング時、0週目(ベースライン)、2週目、4週目および8週目および12週目
- 組織検査：ベースラインおよび12週目

【0043】

フォローアップ

- 応答者：12週間および非応答者：4週間

40

【0044】

サンプルサイズ：

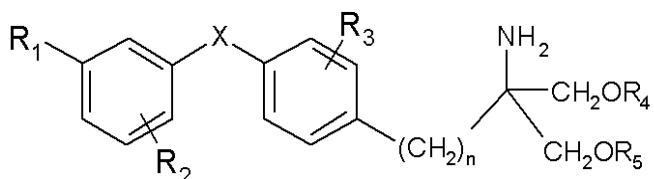
- 最大24名の患者が参加(試験の最後に20名分の解析データを得るために)

【0045】

発明の概要

態様1は、s c L E(亜急性皮膚エリテマトーデス)および関連する自己免疫疾患皮膚症状の処置または予防に使用するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、異性体またはプロドラッグ：

【化11】



I

〔式中、

XはO、S、SOまたはSO₂であり；

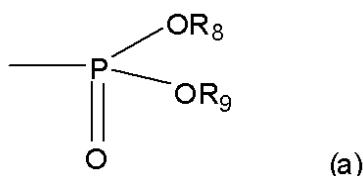
R₁はハロゲン、トリハロメチル、-OH、C₁～₇アルキル、C₁～₄アルコキシ、トリフルオロメトキシ、フェノキシ、シクロヘキシリメチルオキシ、ピリジルメトキシ、シンナミルオキシ、ナフチルメトキシ、フェノキシメチル、-CH₂-OH、-CH₂-C(H₂-OH)、C₁～₄アルキルチオ、C₁～₄アルキルスルフィニル、C₁～₄アルキルスルホニル、ベンジルチオ、アセチル、ニトロまたはシアノまたはフェニル、フェニルC₁～₄アルキルまたはフェニル-C₁～₄アルコキシであって、ここで、各フェニル基は場合によりハロゲン、CF₃、C₁～₄アルキルまたはC₁～₄アルコキシで置換されていてよく；

R₂はH、ハロゲン、トリハロメチル、C₁～₄アルコキシ、C₁～₇アルキル、フェニルまたはベンジルオキシであり；

R₃はH、ハロゲン、CF₃、OH、C₁～₇アルキル、C₁～₄アルコキシ、ベンジルオキシ、フェニルまたはC₁～₄アルコキシメチル；

R₄およびR₅の各々は独立してHまたは式(a)

【化12】



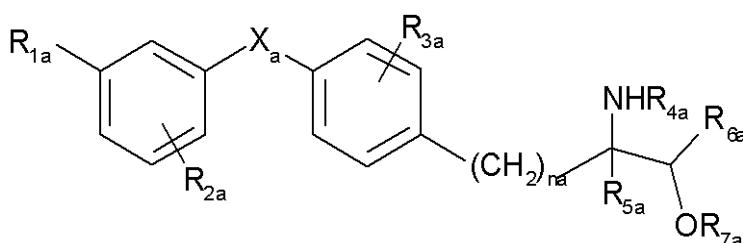
の基であり、ここで、R₈およびR₉の各々は独立してHまたは場合によりハロゲンで置換されていてよいC₁～₄アルキルであり；

nは1～4の整数である。】

【0046】

またはSCL Eおよび関連する自己免疫疾患皮膚症状の処置または予防に使用するための、式IIの化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、異性体またはプロドラッグに関する：

【化13】



II

〔式中、

R_{1a}はハロゲン、トリハロメチル、C₁～₄アルキル、C₁～₄アルコキシ、C₁～₄アルキルチオ、C₁～₄アルキルスルフィニル、C₁～₄アルキルスルホニル、アラルキル、場合により置換されていてよいフェノキシまたはアラルキルオキシであり；

R_{2a}はH、ハロゲン、トリハロメチル、C₁～₄アルキル、C₁～₄アルコキシ、アラルキルまたはアラルキルオキシであり；

R_{3a}はH、ハロゲン、CF₃、C₁～₄アルキル、C₁～₄アルコキシ、C₁～₄アル

10

20

30

40

50

キルチオまたはベンジルオキシであり；

R_{4a} は H、 C_{1-4} アルキル、フェニル、場合により置換されていてよいベンジルまたはベンゾイルまたは低級脂肪族 C_{1-5} アシルであり；

R_{5a} は H、モノハロメチル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ - メチル、 C_{1-4} アルキル - チオメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、フェニル、アラルキル、 C_{2-4} アルケニルまたは - アルキニルであり；

R_{6a} は H または C_{1-4} アルキルであり；

R_{7a} は H、 C_{1-4} アルキルまたは上に定義した式(a)の基であり、

X_a は O、S、SO または SO₂ であり；

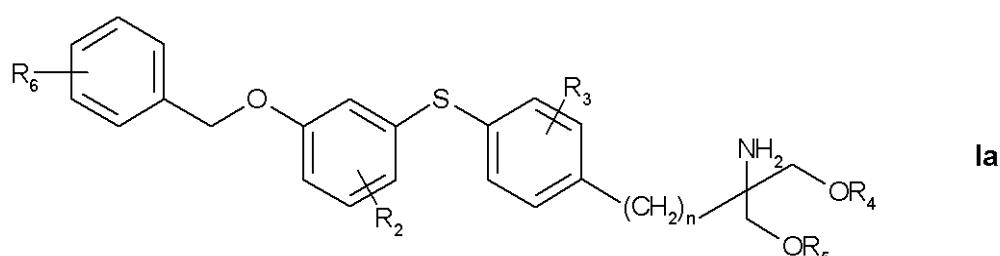
n_a は 1 ~ 4 の整数である。】。

10

【0047】

態様 2 は、態様 1 に従い使用するための化合物に関し、ここで、式 I または II の化合物がそれぞれ式 Ia

【化 14】



20

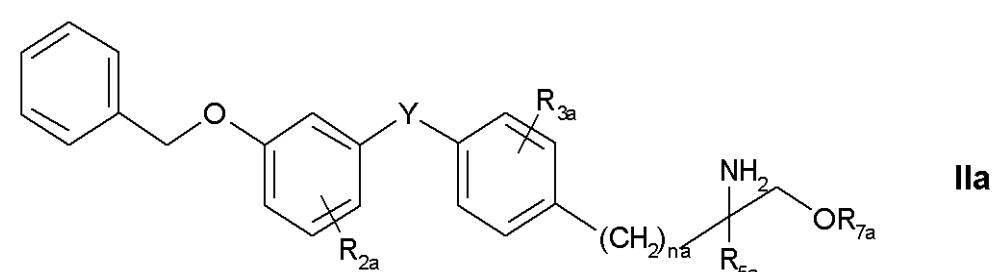
〔式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および n は態様 1 で定義した通りであり；

R_6 は水素、ハロゲン、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたはトリフルオロメチルである。〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、異性体またはプロドラッグ、

または式 IIa

【化 15】



30

〔式中、Y は O または S であり；

R_{2a} 、 R_{3a} 、 R_{5a} 、 R_{7a} および n_a は態様 1 で定義した通りである。〕

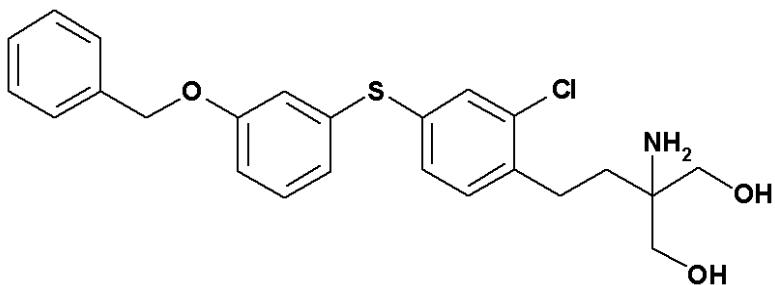
の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、異性体またはプロドラッグである。

【0048】

態様 3 は、態様 1 または態様 2 に従い使用するための化合物に関し、ここで、式 I の化合物が：

40

【化16】

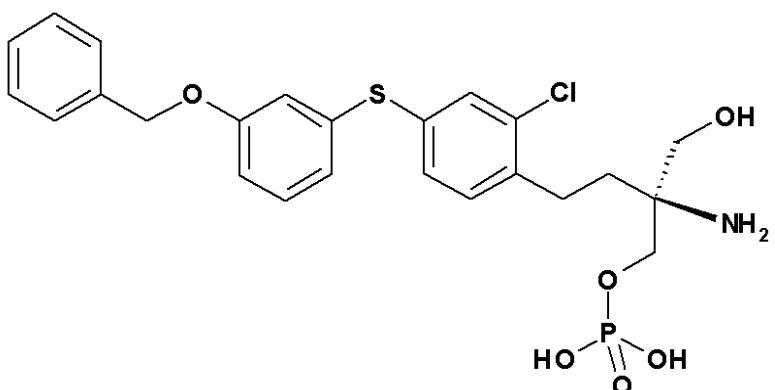


2 - アミノ - 2 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] エチル
- プロパン - 1 , 3 - ジオール 10

の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、異性体またはプロドラッグ、

およびその対応するホスフェート誘導体：

【化17】



20

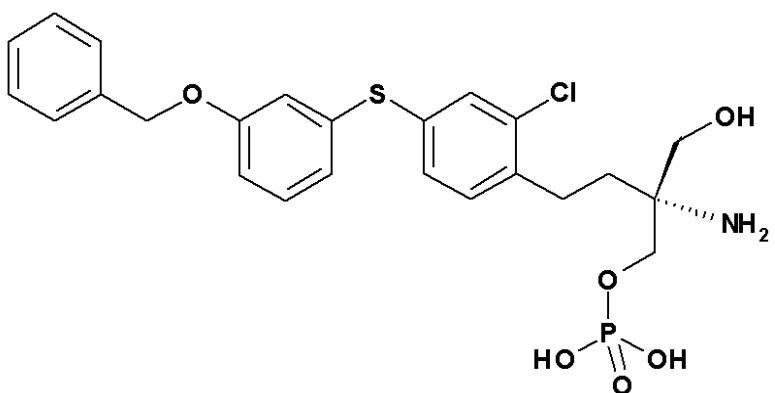
リン酸モノ - { (S) - 2 - アミノ - 4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルスルファニル) - 2 - クロロ - フェニル] - 2 - ヒドロキシメチル - ブチル } エステル、

の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、異性体またはプロドラッグ、

または

30

【化18】



40

リン酸モノ - { (R) - 2 - アミノ - 4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルスルファニル) - 2 - クロロ - フェニル] - 2 - ヒドロキシメチル - ブチル } エステル、

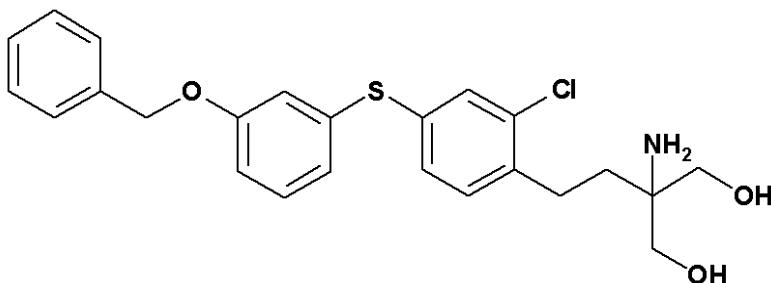
の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、異性体またはプロドラッグから選択される。

【0049】

態様4は、態様1～3のいずれかに従い使用するための化合物に関し、ここで、式Iの化合物が：

50

【化19】



2 - アミノ - 2 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] エチル
- プロパン - 1 , 3 - ジオール 10

の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、異性体またはプロドラッグから選択される。

【0050】

態様5は、態様1～4のいずれかに記載の化合物の使用に関し、ここで、該処置または予防が s c L E (亜急性皮膚エリテマトーデス)、急性皮膚エリテマトーデス、水疱型エリテマトーデス、慢性皮膚エリテマトーデス、肥大型エリテマトーデス、エリテマトーデス性脂肪織炎、腫瘍性紅斑性狼瘡および新生児エリテマトーデスから選択される。

【0051】

態様6は、s c L E (亜急性皮膚エリテマトーデス)および関連する自己免疫疾患皮膚症状の処置または予防用医薬の製造における、態様1～4のいずれかに記載の式IまたはIIの化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、異性体またはプロドラッグの使用に関する。 20

【0052】

態様7は、s c L E (亜急性皮膚エリテマトーデス)および関連する自己免疫疾患皮膚症状の処置または予防方法であって、それを必要とする対象に態様1～4のいずれかに記載の式IまたはIIの化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、異性体またはプロドラッグの治療有効量を投与することを含む、方法に関する。

【0053】

態様8は、態様1～7のいずれかに記載の使用、化合物または方法に関し、ここで、処置または予防を必要とする患者が s c L E および関連する症状の伝統的第一および／または第二選択処置剤に難治性であるまたは有害作用がある。 30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2011/057203

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/00 A61K31/137 A61K31/661 ADD. A61P37/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
--

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BUZARD D J ET AL: "Recent progress in the development of selective S1P1 receptor agonists for the treatment of inflammatory and autoimmune disorders", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, GB, vol. 18, no. 10, 1 October 2008 (2008-10-01), pages 1141-1159, XP002585200, ISSN: 1354-3776, DOI: DOI:10.1517/13543776.18.10.1141 p. 1149, section 2.5. ; p. 1150, compounds 33-35; p. 1150, col. 1; p. 1143, col. 2, 1. 7 ----- -/-	1-8

<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
--	--

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
---	--

27 June 2011	01/07/2011
--------------	------------

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer
--	--------------------

Dahse, Thomas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2011/057203

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WENDERFER S E ET AL: "Increased survival and reduced renal injury in MRL/lpr mice treated with a novel sphingosine-1-phosphate receptor agonist", KIDNEY INTERNATIONAL, NATURE PUBLISHING GROUP, NEW YORK, vol. 74, no. 10, 1 November 2008 (2008-11-01), pages 1319-1326, XP002585201, ISSN: 1523-1755, DOI: DOI:10.1038/KI.2008.396 [retrieved on 2008-09-03] p. 1320 col. 1; p. 1324, col. 1, last -----	1-8
Y	EP 1 431 275 A1 (KYORIN SEIYAKU KK [JP]) 23 June 2004 (2004-06-23) examples 1-3 on p. 56-58; compounds, e.g. 0178; 0185, tables 15 and 16 -----	1-8
Y	EP 1 431 284 A1 (KYORIN SEIYAKU KK [JP]) 23 June 2004 (2004-06-23) examples 1-3 on p. 30-31; compounds, e.g. 106, table 8; 0007 -----	1-8
X	EP 1 602 660 A1 (KYORIN SEIYAKU KK [JP]) 7 December 2005 (2005-12-07) 0001; examples 1-3 on p. 93-95; 0008; compounds, e.g. 0353; 0401, claim 1, 0391, 0377; example compounds 270, 271, 237 -----	1-3,5-8
Y	HERZINGER THOMAS ET AL: "Sphingosine-1-phosphate signaling and the skin", AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL DERMATOLOGY, ADIS, US, vol. 8, no. 6, 1 January 2007 (2007-01-01) , pages 329-336, XP008102278, ISSN: 1175-0561, DOI: DOI:10.2165/00128071-200708060-00002 abstract -----	1-8
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2011/057203

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SHIMIZU H ET AL: "KRP-203, a novel synthetic immunosuppressant, prolongs graft survival and attenuates chronic rejection in rat skin and heart allografts", CIRCULATION, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, US, vol. 111, no. 2, 18 January 2005 (2005-01-18), pages 222-229, XP002585202, ISSN: 0009-7322, DOI: DOI:10.1161/01.CIR.0000152101.41037.AB abstract; results -----	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/057203

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 1431275	A1 23-06-2004	AT 463478 T CA 2460640 A1 WO 03029184 A1 JP 4152884 B2 US 2004242654 A1		15-04-2010 10-04-2003 10-04-2003 17-09-2008 02-12-2004
EP 1431284	A1 23-06-2004	BR 0212894 A CA 2461212 A1 CN 1561331 A DE 60223699 T2 DK 1431284 T3 ES 2292809 T3 WO 03029205 A1 JP 4217620 B2 JP 2009040794 A MX PA04002679 A PT 1431284 E US 2004254222 A1		13-10-2004 10-04-2003 05-01-2005 30-10-2008 18-02-2008 16-03-2008 10-04-2003 04-02-2009 26-02-2009 30-07-2004 21-01-2008 16-12-2004
EP 1602660	A1 07-12-2005	AT 504590 T AU 2004213297 A1 BR P10407658 A CA 2515574 A1 CN 1751054 A DK 1602660 T3 EP 2172472 A2 ES 2360394 T3 WO 2004074297 A1 JP 4564918 B2 KR 20050109069 A MX PA05008760 A US 2008275008 A1 US 2006160771 A1		15-04-2011 02-09-2004 21-02-2006 02-09-2004 22-03-2006 23-05-2011 07-04-2010 03-06-2011 02-09-2004 20-10-2010 17-11-2005 21-03-2006 06-11-2008 20-07-2006

フロントページの続き

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

(72) 発明者 ペーテル・ゲルゲイ

スイス、ツェーハー - 4002バーゼル、ポストファッハ、ノバルティス・ファルマ・アクチエン
ゲゼルシャフト

(72) 発明者 エリク・ヴァルストレム

スイス、ツェーハー - 4002バーゼル、ポストファッハ、ノバルティス・ファルマ・アクチエン
ゲゼルシャフト

F ターム(参考) 4C086 AA01 DA34 MA01 MA04 NA14 NA15 ZB08

4C206 AA01 JA41 MA01 MA04 NA14 NA15 ZB08

4H006 AA01 AB20 TA04

4H050 AA01 AA03 AB20

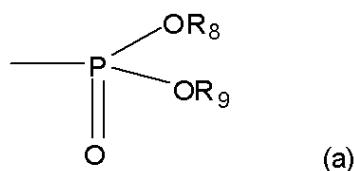
【要約の続き】

アルキルまたはC₁~₄アルコキシで置換されていてよい)であり;

R₂はH、ハロゲン、トリハロメチル、C₁~₄アルコキシ、C₁~₇アルキル、フェニルまたはベンジルオキシであり;

R₃はH、ハロゲン、CF₃、OH、C₁~₇アルキル、C₁~₄アルコキシ、ベンジルオキシ、フェニルまたはC₁~₄アルコキシメチルであり;

R₄およびR₅の各々は独立してHまたは式(a)

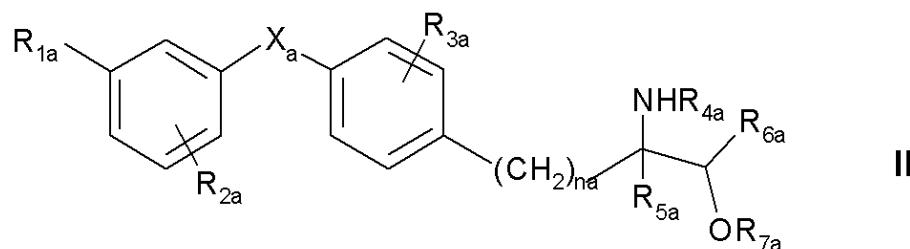


の基であり、ここで、R₈およびR₉の各々は独立してHまたは場合によりハロゲンで置換されていてよいC₁~₄アルキルであり;

nは1~4の整数である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、異性体またはプロドラッグ;

または式II



〔式中、

R_{1a}はハロゲン、トリハロメチル、C₁~₄アルキル、C₁~₄アルコキシ、C₁~₄アルキルチオ、C₁~₄アラカルスルフィニル、C₁~₄アルキル-スルホニル、アラルカル、場合により置換されていてよいフェノキシまた

はアラルキルオキシであり；

R_{2a} はH、ハロゲン、トリハロメチル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、アラルキルまたはアラルキルオキシであり；

R_{3a} はH、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオまたはベンジルオキシであり；

R_{4a} はH、 C_{1-4} アルキル、フェニル、場合により置換されていてよいベンジルまたはベンゾイルまたは低級脂肪族 C_{1-5} アシルであり；

R_{5a} はH、モノハロメチル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ-メチル、 C_{1-4} アルキル-チオメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、フェニル、アラルキル、 C_{2-4} アルケニルまたは-アルキニルであり；

R_{6a} はHまたは C_{1-4} アルキルであり；

R_{7a} はH、 C_{1-4} アルキルまたは上に定義した式(a)の基であり；

X_a はO、S、SOまたは SO_2 であり；

n_a は1～4の整数である。】

の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、異性体またはプロドラッグを開示する。