

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6182595号
(P6182595)

(45) 発行日 平成29年8月16日 (2017. 8. 16)

(24) 登録日 平成29年7月28日 (2017. 7. 28)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 235/46 (2006. 01)

C O 7 C 235/46 C S P

A 6 1 K 31/166 (2006. 01)

A 6 1 K 31/166

A 6 1 K 31/18 (2006. 01)

A 6 1 K 31/18

A 6 1 P 29/00 (2006. 01)

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 1/16 (2006. 01)

A 6 1 P 1/16

請求項の数 19 (全 71 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-509257 (P2015-509257)
 (86) (22) 出願日 平成25年4月5日 (2013. 4. 5)
 (65) 公表番号 特表2015-521167 (P2015-521167A)
 (43) 公表日 平成27年7月27日 (2015. 7. 27)
 (86) 国際出願番号 PCT/AU2013/000356
 (87) 国際公開番号 W02013/163675
 (87) 国際公開日 平成25年11月7日 (2013. 11. 7)
 審査請求日 平成28年4月4日 (2016. 4. 4)
 (31) 優先権主張番号 61/641, 814
 (32) 優先日 平成24年5月2日 (2012. 5. 2)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インター
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
 ハイム アム ライン ビンガー シュト
 ラーセ 1 7 3
 (74) 代理人 100086771
 弁理士 西島 孝喜
 (74) 代理人 100088694
 弁理士 弟子丸 健
 (74) 代理人 100094569
 弁理士 田中 伸一郎
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤

最終頁に続く

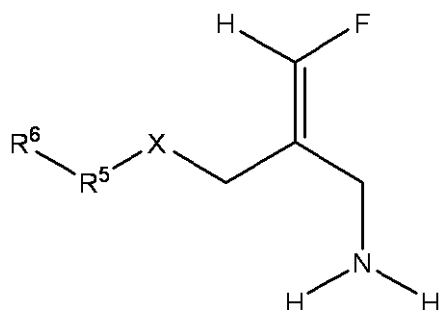
(54) 【発明の名称】 S S A O の置換 3 - ハロアルルアミン阻害剤およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 II :

【化 1】



式II

〔式中、R⁵は

非置換フェニレン基、又は、

アルキル、ハロ、アルコキシおよびハロアルキルから独立して選択される 1 個以上の基
で置換されたフェニレン基であり；R⁶は

【化 2】



から選択され；

R^7 および R^8 は水素、場合により置換されていてよい C_{1-6} アルキルおよび場合により置換されていてよい C_{3-7} シクロアルキルから成る群から独立して選択され；

X は酸素であり；

用語“アルキル”は、1～6個の炭素原子を有する、一価直鎖または分枝鎖飽和炭化水素基を示し、

用語“ハロ”は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を示し、

用語“アルコキシ”は、直鎖または分枝鎖アルキルオキシ基(ここで、アルキルは上に定義したとおりである)を示し、

用語“場合により置換されていてよい”は、本用語が関連している基が非置換でも、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ(C_{1-6})アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C(O)H$ 、 $C(O)OH$ 、 $NHC(O)H$ 、 $NHC(O)C_1 - C_4$ アルキル、 $C(O)C_1 - C_4$ アルキル、 NH_2 、 $NHC_1 - C_4$ アルキル、 $N(C_1 - C_4$ アルキル) $_2$ 、 NO_2 、 OH および CN から成る群から独立して選択される1個以上の基で置換されていてもよいことを意味する。)]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、または多形体。

【請求項 2】

R^5 が、非置換フェニレン基、又は、

メチル、フッ素、塩素、臭素、 OCH_3 、及び CF_3 から独立して選択される1個以上の基で置換されたフェニレン基である、請求項 1 に記載の化合物。

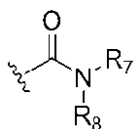
【請求項 3】

R^7 および R^8 が双方水素であるか、 R^7 および R^8 が双方 C_{1-6} アルキルであるか、 R^7 が水素で R^8 が C_{1-6} アルキルである、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^6 が

【化 3】



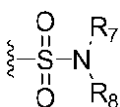
であり、

R^7 および R^8 が請求項 1 又は 3 で定義したとおりである、請求項 1～3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

R^6 が

【化 4】



であり、

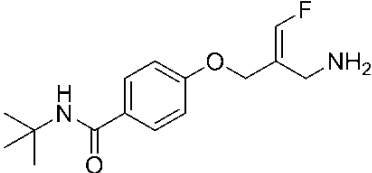
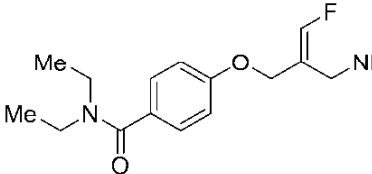
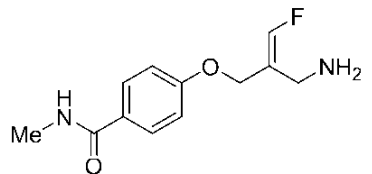
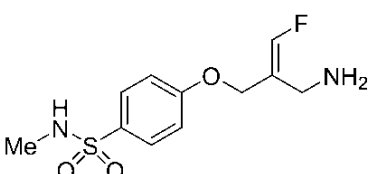
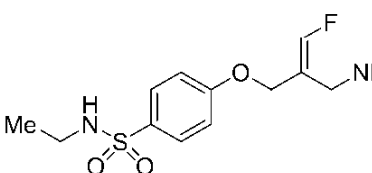
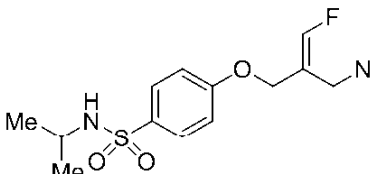
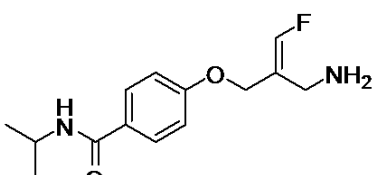
R^7 および R^8 が請求項 1 又は 3 で定義したとおりである、請求項 1～3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

次のものからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩または溶媒和物。

【表 1】

3		(E)-4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロアリルオキシ)ベンズアミド	
11		(E)-4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロアリルオキシ)ベンゼン-スルホンアミド	10
13		(E)-4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロアリルオキシ)-N,N-ジメチルベンズアミド	
14		(E)-4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロアリルオキシ)-N,N-ジメチルベンゼン-スルホンアミド	20
17		(E)-4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロアリルオキシ)-N-tert-ブチルベンゼン-スルホンアミド	
19		(E)-4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロアリルオキシ)-N-tert-ブチル-3-フルオロベンズアミド	30
21		(E)-4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロアリルオキシ)-N-tert-ブチル-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	40

23		(E)-4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロアリルオキシ)-N-tert-ブチルベンズアミド
24		(E)-4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロアリルオキシ)-N,N-ジエチルベンズアミド
25		(E)-4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロアリルオキシ)-N-メチルベンズアミド
28		(E)-4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロアリルオキシ)-N-メチルベンゼンスルホンアミド
30		(E)-4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロアリルオキシ)-N-エチルベンゼンスルホンアミド
32		(E)-4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロアリルオキシ)-N-イソプロピルベンゼンスルホンアミド
39		(E)-4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロアリルオキシ)-N-イソプロピルベンズアミド

【請求項 7】

(E)-4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロアリルオキシ)-N-tert-ブチルベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩または溶媒和物。

【請求項 8】

請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

酸付加塩である、請求項 8 に記載の薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

酸付加塩が、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、

10

20

30

40

50

酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、酪酸塩、吉草酸塩、及びフマル酸塩からなる群から選択される、請求項 9 に記載の薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

酸付加塩が塩酸塩である、請求項 10 に記載の薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

(E)-4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロアリロキシ)-N-tert-ブチルベンズアミド塩酸塩。

【請求項 13】

請求項 1～7 のいずれかに記載の化合物、又は請求項 8～12 のいずれかに記載の薬学的に許容される塩、又はそれらの溶媒和物を含む、組成物。

10

【請求項 14】

SSAO/VAP-1 タンパク質と関連するまたはそれにより調節される疾患の処置用の、請求項 13 に記載の組成物であって、

疾患が、炎症、線維症、糖尿病誘発疾患、神経炎症性疾患、又は癌である、組成物。

【請求項 15】

該炎症が肝疾患、呼吸器疾患、嚢胞性線維症、喘息または慢性閉塞性肺疾患、または、眼疾患と関連する、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 16】

疾患が糖尿病性腎症、糸球体硬化症、糖尿病性網膜症、非アルコール性脂肪肝疾患および脈絡膜新生血管から成る群から選択される糖尿病誘発疾患である、請求項 14 に記載の組成物。

20

【請求項 17】

疾患が嚢胞性線維症、肝線維症、肝硬変、腎線維症、強皮症、特発性肺線維症および放射線誘発線維症から成る群から選択される、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 18】

疾患が肝硬変に至る、非アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、又はアルコール誘発線維症である、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

SSAO/VAP-1 タンパク質と関連するまたはそれにより調節される疾患の処置用医薬の製造のための、請求項 1～7 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩または溶媒和物、または請求項 13 に記載の組成物の使用であって、

30

疾患が、炎症、線維症、糖尿病誘発疾患、神経炎症性疾患、又は癌である、使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

技術分野

本発明は、ある種のアミノキシダーゼ酵素群を阻害できる新規化合物に関する。これらの化合物は、多様な適応症、例えば、ヒト対象ならびに愛玩動物および家畜における炎症および/または線維症の症状の処置、精神疾患(psychological diseases)、神経変性障害などの処置に有用である。さらに、本発明は、これらの化合物を含む医薬組成物、ならびにその多様な使用に関する。

40

【背景技術】

【0002】

背景

セミカルバジド感受性アミノキシダーゼ(SSAO)は、一級アミノキシダーゼ、血漿アミノキシダーゼおよびベンジルアミノキシダーゼとしても知られており、血管接着タンパク質-1(VAP-1)と構造が同一である。以下の記載において、SSAO/VAP-1をこのタンパク質の表記として使用する。このタンパク質の炎症性疾患における役割はレビューされている(例えば、Smith D.J. and Vainio P.J., Targeting Vascular A

50

hesion Protein-1 to Treat Autoimmune and Inflammatory Diseases. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2007, 1110, 382-388; and McDonald I.A. et al., Semicarbazide Sensitive Amine Oxidase and Vascular Adhesion Protein-1: One Protein Being Validated as a Therapeutic Target for Inflammatory Diseases. Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2008, 43, 229-241参照)。

【 0 0 0 3 】

ヒトを含むほとんどの生物において、哺乳動物アミノキシダーゼの2個のファミリーが内因性に産生され、または体外起源から吸収される種々のモノアミン、ジアミンおよびポリアミンを代謝する。これらは、ほとんどの細胞型のミトコンドリアに存在し、補因子として共有結合により結合したフラビンアデニンジヌクレオチド(FAD)を使用するモノアミノキシダーゼ群(MAO-AおよびMAO-B)を含む。ポリアミノキシダーゼは、スベルミンおよびスベルミジンに酸化的脱アミノ化するもう一つのFAD依存性アミノキシダーゼである。SSAO/VAP-1は、銅に依存し、酸化チロシン残基(TPQまたはLTQと略)のようなFADと異なる他の補因子を使用する、第二のファミリーに属する。MAOおよびSSAO/VAP-1は、ドーパミン、チラミンおよびベンジルアミンのようなモノアミンを含むいくつかの共通基質を酸化的脱アミノ化する。SSAO/VAP-1はまた内因性メチルアミンおよびアミノアセトンに酸化する。

【 0 0 0 4 】

これらの酵素群のいくつかは、ある種の化合物がその酵素活性を阻害する能力により元々定義された。例えばMAO-Aはクロルジリンにより、MAO-BはL-デプレニルにより選択的に阻害され、一方クロルジリンもL-デプレニルもSSAO/VAP-1のアミノキシダーゼ活性を阻害できない。SSAO/VAP-1はセミカルバジドにより阻害され得るため、セミカルバジド感受性アミノキシダーゼとされた。

【 0 0 0 5 】

SSAO/VAP-1は、極めて短い細胞質尾、単一膜貫通型ドメインおよびアミノキシダーゼ活性の活性中心を含む大きな、高度にグリコシル化された細胞外ドメインを含むエクトエンザイムである。SSAO/VAP-1はまた、ある動物では血漿中で循環する可溶性形態でも存在できる。この形態は膜結合型SSAO/VAP-1の開裂産物であることが示されている。

【 0 0 0 6 】

SSAO/VAP-1は2個の生理学的機能を有するよう見える。第1は、上記アミノキシダーゼ活性であり、第2は細胞接着活性である。いずれの活性も炎症過程と関連する。SSAO/VAP-1は、炎症性細胞の循環から炎症部位への血管外漏出に重要な役割を有することが示された(Salmi M. and Jalkanen S., VAP-1: an adhesin and an enzyme. Trends Immunol. 2001, 22, 211-216)。VAP-1抗体は、SSAO/VAP-1タンパク質の接着部位の遮断により炎症過程を減弱することが証明されており、インビトロおよびインビボノックアウトの相当数の証拠と合わせて、SSAO/VAP-1が炎症の重要な細胞メディエーターであることが現在明らかとなっている。SSAO/VAP-1を欠くトランスジェニックマウスは、腹膜炎モデルにおける白血球の内皮細胞への接着減少、リンパ球のリンパ節へのホーミング減少および付随する炎症性応答減弱を示す。これらの動物はそれ以外では健康であり、正常に成長し、繁殖可能であり、種々の臓器および組織の試験は正常表現型を示した。さらに、SSAO/VAP-1のアミノキシダーゼ活性の阻害剤は、白血球ローリング、接着および血管外漏出を妨害し、SSAO/VAP-1抗体と同様、抗炎症性特性を示すことが判明している。

【 0 0 0 7 】

炎症は、感染または刺激に対する免疫系の最初の応答である。循環から組織への白血球遊走はこの過程に必須である。不適切な炎症性応答は、他の点では健康な組織の局所炎症を起こし得て、これはリウマチ性関節炎、炎症性腸疾患、多発性硬化症および呼吸器疾患のような障害に至り得る。白血球は最初に接着分子への結合を介して内皮に接着し、その後、それらは血管の壁を通り抜ける過程を開始できる。膜結合SSAO/VAP-1は、

10

20

30

40

50

リンパ臓器の高細静脈内皮細胞(HVE)のような血管内皮細胞で豊富に発現され、肝臓類洞内皮細胞(HSEC)、平滑筋細胞および脂肪細胞でも発現される。内皮細胞の細胞表面上のSSAO/VAP-1発現は嚴重に規制され、炎症中に増加する。SSAO/VAP-1基質(ベンジルアミン)存在下で、NF- κ Bは、インビトロで他の接着分子、E-セレクチンおよびケモカインCXCL8(IL-8)の上方制御と共に、HSECで活性化された。最近の研究は、E-セレクチンおよびP-セレクチンの転写および翻訳がSSAO/VAP-1の酵素活性により誘発されることを(変異原性により)示すことによりこの結果を確認した。これらの結果は、炎症性応答におけるSSAO/VAP-1のアミノオキシダーゼ活性の重要な役割を示唆する。SSAO/VAP-1のオキシダーゼ活性は、内皮E-セレクチンおよびP-セレクチンおよび白血球結合を誘発することが報告されている(Jalkanen, S. et al., The oxidase activity of vascular adhesion protein-1 (VAP-1) induces endothelial E- and P-selectins and leukocyte binding. Blood 2007, 110, 1864-1870)。

10

【0008】

過剰で慢性の炎症性応答は、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、喘息および慢性閉塞性肺疾患(COPD)のような多くの慢性疾患の症状と関連している。アトピー性湿疹または乾癬(いずれも慢性炎症性皮膚障害)を有する患者は、健常対象からの皮膚と比較して、皮膚におけるSSAO/VAP-1陽性細胞のレベルが高い。

【0009】

喘息は、気管支収縮および粘液の過剰産生を起こす気道の慢性炎症が原因の疾患と見なし得る。多くの患者は気管支拡張剤(例えば、 β_2 アゴニスト、ロイコトリエンアンタゴニストおよび吸入ステロイド剤で)で適切に処置できる。しかしながら、患者の最大約20%が重症喘息に苦しみ、これらの処置に十分に応答しない。これらの患者の小集団は吸入ステロイド剤に抵抗性であり、肺液中の好中球数が多い。SSAO/VAP-1は肺で発現され、好中球輸送に役割を有する。

20

【0010】

喘息患者の他の小集団は、気道のウイルス感染に急性的に感受性であり、このような感染は根底の炎症を悪化させ、重症喘息発作を起こし得る。

【0011】

嚢胞性線維症を有する患者が、しばしば、慢性肺感染と無関係であり得る永続性肺炎症を有することが最近認識されている。嚢胞性線維症患者における組織損傷が、好中球により放出されるメディエーターによるものであると主張されている。この炎症が単に感染によるものであるならば、細菌感染を排除するための標準的抗生物質処置が根底の炎症を解消することが予測されるが、最近の研究からのデータは、これが当てはまらず、気道が、細菌感染に対する過剰で長期の炎症性応答が起こる寸前である好中球駆動炎症誘発性状態にあることを証明する。Rao S. and Grigg J., New insights into pulmonary inflammation in cystic fibrosis. Arch Dis Child 2006, 91:786-788参照。

30

【0012】

SSAO/VAP-1はまた脂肪細胞でも高度に発現され、そこで、インスリンの存在と無関係なグルコース輸送に役割を有する。糖尿病を有する患者で血漿SSAO/VAP-1のレベルが上昇することが観察されている。鬱血性心不全および肝硬変のような他の病気を有する患者で血漿SSAO/VAP-1の上昇が見られている。SSAO/VAP-1が、炎症が免疫応答に対する応答であるか血管の閉塞および再灌流のような他の事象に続くものであるかに関わらず、全てではないにしても、ほとんどの、炎症性疾患と関連することが示唆されている。

40

【0013】

最近数年、SSAO/VAP-1が肝臓の類洞内皮細胞で発現され、このタンパク質が肝疾患、特に肝線維症と関連すると考えられることが認識されている(Weston C.J. and Adams D.H., Hepatic consequences of vascular adhesion protein-1 expression, J Neural Transm 2011; 118:1055-1064)。さらに、VAP-1抗体および小分子阻害剤がマウ

50

スにおける四塩化炭素誘発線維症を減弱することが判明している。それゆえに、SSAO/VAP-1阻害剤は、線維性疾患を処置する能力を有する(WO2011/029996)。腫瘍壊死因子存在下でのSSAO/VAP-1によるメチルアミンの酸化が、肝血管におけるMA d C A M-1を誘発し、これが炎症性腸疾患(I B D)の肝合併症と関連することが最近報告されている(Liaskou W. et al., Regulation of Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule 1 Expression in Human and Mice by Vascular Adhesion Protein 1 Amine Oxidase Activity, Hepatology 2011; 53, 661-672)。

【0014】

SSAO/VAP-1阻害剤が血管形成およびリンパ脈管新生を減弱でき、これらの阻害剤が黄斑変性症、角膜血管新生、白内障およびブドウ膜炎のような炎症性状態のような眼疾患を処置する可能性があることが報告されている(US2009/0170770; WO2009/051223; Noda K., et al., Inhibition of vascular adhesion protein-1 suppresses endotoxin-induced uveitis, FASEB J. 2008, 22, 1094-1103)。

【0015】

SSAO/VAP-1のレベル上昇が、肝細胞癌を有する患者の血清で観察された。マウス黒色腫モデルにおいて、小分子SSAO/VAP-1阻害剤は、活性を有しないVAP-1抗体とは対照的に、腫瘍増殖の遅延を示した(Weston C.J. and Adams D.H., Hepatic consequences of vascular adhesion protein-1 expression, J Neural Transm 2011, 118, 1055-1064)。

【0016】

SSAO/VAP-1が癌生物学において重要な役割を有することが報告された(Marttila-Ichihara F. et al. Small-Molecule Inhibitors of Vascular Adhesion Protein-1 Reduce the Accumulation of Myeloid Cells into Tumors and Attenuate Tumor Growth in Mice. The Journal of Immunology, 2010, 184, 3164-3173)。SSAO/VAP-1小分子阻害剤は、黒色腫およびリンパ腫における血管新生促進Gr-1 + CD11b + 骨髓球性細胞の数を減らした。

【0017】

SSAO/VAP-1アミノオキシダーゼ触媒サイクル中、共有結合により結合した補因子であるTPQが最初に還元され、銅の存在下、副産物としての過酸化水素の発生と共に、酸素により再酸化される。過剰な過酸化水素濃度が有害となり得て、種々の炎症性および神経変性過程の病理に寄与し得ると推測されている(Goetz M.E., et al., Oxidative stress: Free radical production in neural degeneration. Pharmacol Ther 1994, 63, 37-122)。

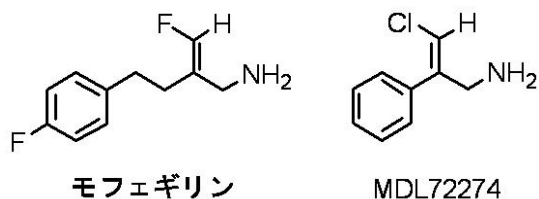
【0018】

炎症は、パーキンソン病、アルツハイマー病および多発性硬化症のような神経変性疾患の重要な特色であり、同様に脳閉塞/再灌流事象後に生じる病態生理の特色であると考えられている(Aktas, O. et al., Neuronal damage in brain inflammation. Arch Neurol 2007, 64, 185-9)。過剰な活性SSAO/VAP-1は、これらの過程に独立して関連付けられている(Xu, H-L., et al., Vascular Adhesion Protein-1 plays an important role in postischemic inflammation and neuropathology in diabetic, estrogen-treated ovariectomized female rats subjected to transient forebrain ischemia. Journal Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2006, 317, 19-26)。

【0019】

いくつかの既知MAO阻害剤は、SSAO/VAP-1も阻害する(例えば、下図MAO-B阻害剤モフェギリン)。モフェギリンは、実験的自己免疫性脳脊髄炎を阻害することが報告されている(US2006/0025438A1)。この阻害剤はMAO阻害剤のハロアリルアミンファミリーのメンバーであり、モフェギリン中のハロゲンがフッ素である。フルオロアリルアミン阻害剤がUS4,454,158に記載されている。クロロアリルアミンであるMDL72274(下図)が、MAO-AおよびMAO-Bと比較してラットSSAO/VAP-1を選択的に阻害するとの報告がある。

【化 1】

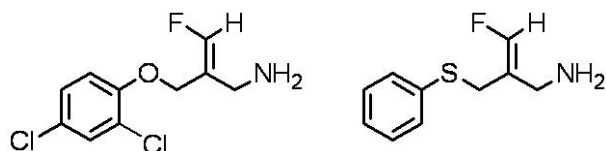


【 0 0 2 0 】

別のフルオロアリルアミン阻害剤が U S 4, 6 9 9, 9 2 8 に記載されており、下図の 2 種の化合物が MAO - B の選択的阻害剤として記載されていた。

10

【化 2】



【 0 0 2 1 】

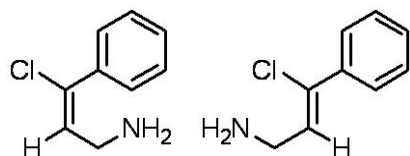
モフェギリンと構造的に関連する他の例は、WO 2 0 0 7 / 1 2 0 5 2 8 に見ることができる。

【 0 0 2 2 】

コア構造がモフェギリンと異なるハロアリルアミン化合物が合成されており、いくつかの種由来の銅依存性アミノキシダーゼ群のアミノキシダーゼ活性を阻害することが示された(Kim J., et al., Inactivation of bovine plasma amine oxidase by haloallyl amines. Bioorg Med Chem 2006, 14, 1444-1453参照)。これらの化合物は特許出願に包含されている(WO 2 0 0 7 / 0 0 5 7 3 7)。

20

【化 3】

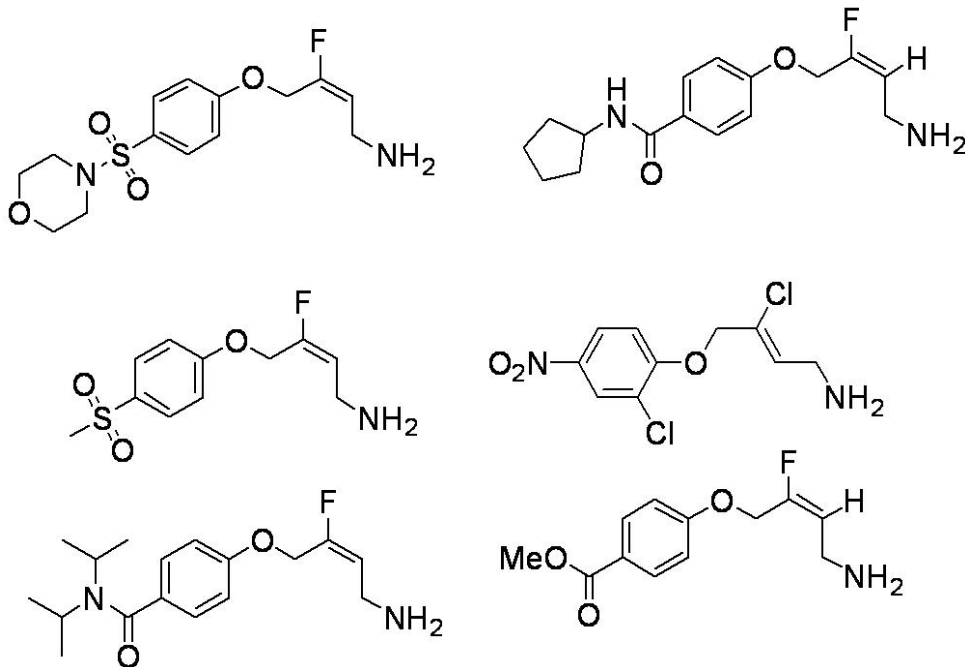


30

【 0 0 2 3 】

WO 2 0 0 9 / 0 6 6 1 5 2 は、SSAO / VAP - 1 の阻害剤であり、炎症性疾患を含む多様な適応症の処置として請求されている、3 - 置換 3 - ハロアリルアミンのファミリーを記載する。次の化合物が具体的に記載されている。

【化 4】



10

【0024】

20

種々の疾患の動物モデルにおけるSSAO/VAP-1阻害剤の効果の言及は、McDonald I.A. et al., Semicarbazide Sensitive Amine Oxidase and Vascular Adhesion Protein-1: One Protein Being Validated as a Therapeutic Target for Inflammatory Diseases. Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2008, 43, 229-241によるレビュー文献ならびに次のO'Rourke A.M. et al., Anti-inflammatory effects of LJP 1586 [Z-3-fluoro-2-(4-methoxybenzyl)allylamine hydrochloride], an amine-based inhibitor of semicarbazide-sensitive amine oxidase activity. J. Pharmacol. Exp. Ther., 2008, 324, 867-875; およびO'Rourke A.M. et al., Benefit of inhibiting SSAO in relapsing experimental encephalomyelitis. J. Neural. Transm., 2007, 114, 845-849.の文献に見ることができる。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0025】

要約

本発明は、SSAO/VAP-1を阻害する置換ハロアリルアミン化合物を提供する。驚くべきことに、先に記載された2-置換-3-ハロアリルアミン構造の修飾が、ヒトSSAO/VAP-1酵素の強力な阻害剤であり、薬理学的特性および安全性特性がはるかに改善された新規化合物の開発をもたらした。これらの化合物は、SSAO/VAP-1に対して極めて強力であり、驚くべきことにモノアミンオキシダーゼA、モノアミンオキシダーゼB、ジアミンオキシダーゼ、リジルオキシダーゼおよびリジル様アミンオキシダーゼ群LOX1-4のような他のファミリーメンバーの極めて弱い阻害剤であることが判明した。

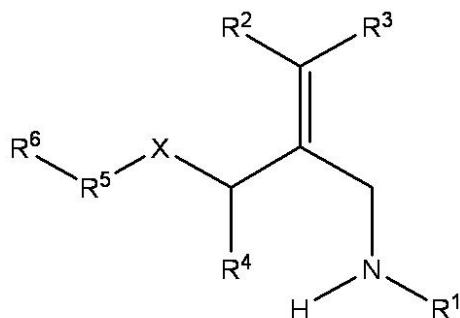
40

【課題を解決するための手段】

【0026】

本発明の第一の面は、式I

【化5】



式I

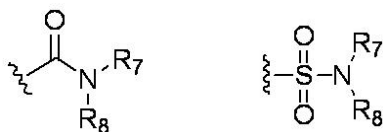
〔式中、 R^1 および R^4 は独立して水素または場合により置換されていてよい C_{1-6} アルキルであり；

R^2 および R^3 は独立して水素、塩素およびフッ素から成る群から選択され；ただし、 R^2 および R^3 は同時に水素ではなく；

R^5 は場合により置換されていてよいアリーレン基であり；

R^6 は

【化6】



から選択され；

R^7 および R^8 は水素、場合により置換されていてよい C_{1-6} アルキルおよび場合により置換されていてよい C_{3-7} シクロアルキルから成る群から独立して選択され；

Xは CH_2 、酸素、硫黄または SO_2 である。〕

の化合物またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0027】

本発明の第二の面は、本発明の第一の面の化合物またはその薬学的に許容される塩または溶媒和物および少なくとも1種の薬学的に許容される添加物、担体または希釈剤を含む、医薬組成物を提供する。

【0028】

本発明の第三の面は、処置を必要とする対象におけるSSAO/VAP-1のアミノキシダーゼ活性の阻害方法を提供し、該方法は、該対象に本発明の第一の面の化合物またはその薬学的に許容される塩または溶媒和物または本発明の第二の面の組成物の有効量を投与することを含む。

【0029】

本発明の第四の面は、SSAO/VAP-1タンパク質と関連するまたはそれにより調節される疾患の処置方法を提供し、該方法は、処置を必要とする対象に本発明の第一の面の化合物またはその薬学的に許容される塩または溶媒和物または本発明の第二の面の組成物の治療有効量を投与することを含む。

【0030】

本発明の第五の面は、SSAO/VAP-1と関連するまたはそれにより調節される疾患の処置方法を提供し、該方法は、処置を必要とする対象に本発明の第一の面の化合物またはその薬学的に許容される塩または溶媒和物または本発明の第二の面の組成物の治療有効量を投与することを含む。

【0031】

本発明の第六の面は、SSAO/VAP-1タンパク質と関連するまたはそれにより調

10

20

30

40

50

節される疾患の処置用医薬の製造のための本発明の第一の面の化合物またはその薬学的に許容される塩または溶媒和物の使用を提供する。

【0032】

本発明の第七の面は、SSAO/VAP-1タンパク質と関連するまたはそれにより調節される疾患の処置に使用するための、本発明の第一の面の化合物またはその薬学的に許容される塩または溶媒和物を提供する。

【0033】

他の面において、本発明は、SSAO/VAP-1のアミノオキシダーゼ活性を阻害する化合物の合成および使用を記載し、そして、炎症性疾患を有する患者を処置するためのこのような阻害剤の使用を記載する。

10

【0034】

本発明の化合物は、ヒト対象ならびに愛玩動物および家畜における炎症および/または線維症の症状の処置に有用である。ここでの処置が考慮されるヒト炎症性疾患は、関節炎、クローン病、過敏性腸疾患、乾癬、好酸球性喘息、重症喘息、ウイルスにより増悪した喘息、慢性肺閉塞性疾患、嚢胞性線維症、気管支拡張症、動脈硬化症、糖尿病による炎症、卒中後の炎症性細胞介在組織破壊などを含む。ここでの処置が考慮されるヒト線維性疾患および障害は、特発性肺線維症または他の間質性肺疾患、肝線維症、腎線維症、他の臓器および組織の線維症、放射線誘発線維症などを含む。

【0035】

本発明の化合物はまた嚢胞性線維症と関連する細菌誘発肺炎症の処置にも有用である。処置は予防および治療的の両者であり得る。さらに、本発明の化合物は、敗血症、急性呼吸器促進症候群(ARDS)、急性肺傷害(ALI)、輸血誘発肺傷害(TRALI)などのような他の細菌誘発肺疾患の処置に有用である。

20

【0036】

本発明の化合物は、ブドウ膜炎および黄斑変性症のような眼疾患の処置にも有用である。

【0037】

本発明の化合物は、癌の処置のための補助治療としても有用である。標準的および新規化学療法剤と組み合わせて、本発明の化合物は、癌を良好に制御でき、転移性二次癌の減少に役立ち得る。

30

【0038】

SSAO/VAP-1小分子阻害剤が肺好中球増加症のリポ多糖(LPS)マウスモデルにおける好中球を活発に減少させるため、このような分子は、ヒト対象におけるステロイド抵抗性喘息を処置する可能性がある。したがって、本発明の一つの面において、好中球レベルを減少させ、重症喘息の症状を処置するための、予防剤または治療剤のいずれかとしてのSSAO/VAP-1阻害剤で患者を処置する方法が提供される。

【0039】

本発明の他の面において、進行中の疾患を処置するための、予防剤または治療剤のいずれかとしてのSSAO/VAP-1阻害剤で患者を処置する方法が提供される。

【0040】

本発明のさらに別の面において、気道の炎症を有する患者における気道の好中球濃度を調節し、炎症の根底原因を処置するための、SSAO/VAP-1阻害剤の使用法を提供する。

40

【0041】

本発明のさらに他の面において、肝線維症を有する患者をSSAO/VAP-1阻害剤で処置する方法が提供される。

【0042】

本発明のさらなる面において、眼疾患を有する患者を、該疾患の症状を処置するためにSSAO/VAP-1阻害剤で処置する方法が提供される。

【0043】

50

SSAO/VAP-1が種々の癌タイプで発現されるため、本発明のさらに他の面において、SSAO/VAP-1を発現する癌を有する患者を処置するための、補助的療法としてのSSAO/VAP-1阻害剤の使用が考慮される。

【0044】

本発明の方法および使用の一つの態様において、疾患は炎症である。他の態様において、炎症は肝疾患と関連する。さらなる態様において、炎症は呼吸器疾患と関連する。さらに別の態様において、炎症は嚢胞性線維症と関連する。他の態様において、炎症は喘息または慢性閉塞性肺疾患と関連する。さらなる態様において、炎症は眼疾患と関連する。

【0045】

本発明の方法および使用の一つの態様において、疾患は糖尿病性腎症、糸球体硬化症、糖尿病性網膜症、非アルコール性脂肪肝疾患および脈絡膜新生血管から成る群から選択される糖尿病誘発疾患である。

10

【0046】

本発明の方法および使用の他の態様において、疾患は神経炎症性疾患である。本発明の方法および使用のさらなる態様において、疾患は肝線維症、肝硬変、腎線維症、特発性肺線維症および放射線誘発線維症から成る群から選択される。本発明の方法および使用のさらに別の態様において、疾患は癌である。

【0047】

定義

次は、本発明の記載の理解を助けるであろういくつかの定義である。これらは一般的定義として意図され、決してこれらの用語だけで本発明の範囲を限定しないが、次の記載の良好な理解のために提示する。

20

【0048】

文脈上他の解釈が必要でない限りまたは反する具体的記載がない限り、ここで、単数の整数、工程または要素として記載されている本発明の整数、工程または要素は、明らかに記載した整数、工程または要素の単数および複数形態のいずれも包含する。

【0049】

本明細書をとおして、文脈上他の解釈が必要ではない限り、用語“含む”または“包含”または“含有”のようなその変形は、記載した工程もしくは要素もしくは整数または工程もしくは要素もしくは整数の群を包含することと意図するが、あらゆる他の工程もしくは要素もしくは整数または工程もしくは要素もしくは整数の群を除外するものではないと理解すべきである。それゆえに、本明細書の文脈において、用語“含む”は、“主に含むが、必ずしも唯一ではない”ことを意味する。

30

【0050】

当業者には当然であるが、ここに記載する本発明は具体的に記載する以外の変化および修飾を受けやすい。本発明は全てのこのような変化および修飾を含むと理解すべきである。本発明はまた本明細書に記載するまたは示す工程、特色、組成物および化合物の全てを、個々にまたは集散的に含み、そして該工程または特色の任意のおよび全ての組み合わせまたは任意の2個以上を含む。

【0051】

40

ここで使用する用語“アルキル”は、その意味の中に、1～6個の炭素原子、例えば、1個、2個、3個、4個、5個または6個の炭素原子を有する、一価(“アルキル”)および二価(“アルキレン”)直鎖または分枝鎖飽和炭化水素基を含む(具体的に定義しない限り)。直鎖または分枝鎖アルキル基は、安定な化合物を生じるための任意の利用可能な点で結合する。多くの態様において、低級アルキルは、1～6個、1～4個または1～2個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖アルキル基である。例えば、用語アルキルは、メチル、エチル、1-プロピル、イソプロピル、1-ブチル、2-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、アミル、1,2-ジメチルプロピル、1,1-ジメチルプロピル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、4-メチルペンチル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、1,2-ジ

50

メチルブチル、1,3-ジメチルブチル、1,2,2-トリメチルプロピル、1,1,2-トリメチルプロピルなどを含むが、これらに限定されない。

【0052】

ここで使用する用語“アルコキシ”は、直鎖または分枝鎖アルキルオキシ(すなわちO-アルキル)基(ここで、アルキルは上に定義したとおりである)をいう。アルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシおよびイソプロポキシを含む。

【0053】

ここで使用する用語“シクロアルキル”は、その意味の中に、一価(“シクロアルキル”)および二価(“シクロアルキレン”)飽和、単環式、二環式、多環式または縮合アナログを含む。本明細書の文脈において、シクロアルキル基は、3~10個または3~7個の炭素原子を有し得る。シクロアルキルの縮合アナログは、アリアル基またはヘテロアリアル基に縮合した単環式環であって、結合点が非芳香族部分上にあるものを意味する。シクロアルキルおよびその縮合アナログの例は、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、シクロヘプチル、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、インダニルなどを含む。

【0054】

ここで使用する用語“アリアル”または“アリーレン”のようなその変形は、6~10個の炭素原子を有する、芳香族炭化水素の一価(“アリアル”)および二価(“アリーレン”)単環、多環、共役および縮合アナログをいう。アリアルの縮合アナログは、単環式シクロアルキル基または単環式ヘテロシクリル基に縮合したアリアル基であって、結合点が芳香族部分上にあるものを意味する。アリアルおよびその縮合アナログの例は、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、テトラヒドロナフチル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾピラニル、1,4-ベンゾジオキサニルなどを含む。アリーレンの例は、フェニレンおよびナフチレンを含む。“置換アリアル”は、安定な化合物を生じるための任意の利用可能な原子に結合した1個以上、好ましくは1個、2個または3個の置換基で独立して置換されているアリアルである。“置換アリーレン”は、安定な化合物を生じるための任意の利用可能な原子に結合した1個以上、好ましくは1個、2個または3個の置換基で独立して置換されているアリーレンである。

【0055】

ここで使用する用語“アルキルアリアル”は、その意味の中に、二価、飽和、直鎖または分枝鎖アルキレン基に結合した、一価(“アリアル”)および二価(“アリーレン”)、単環、多環、共役および縮合芳香族炭化水素基を含む。アルキルアリアル基の例は、ベンジルを含むが、これに限定されない。

【0056】

用語“ヘテロアリアル”は、5個または6個の環原子を含む単環式芳香環構造をいい、ここで、ヘテロアリアルは、O、SおよびNから成る群から独立して選択される1個以上のヘテロ原子を含む。ヘテロアリアルはまたスルフィニル、スルホニルおよび三級環窒素のN-オキシドのような酸化SまたはNを含むことも意図する。炭素原子または窒素原子は、安定な化合物が生じるようなヘテロアリアル環構造の結合点である。ヘテロアリアル基の例は、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、キノキサリル、インドリジニル、ベンゾ[b]チエニル、キナゾリニル、プリニル、インドリル、キノリニル、ピリミジニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサチアジアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、トリアジニル、フラニル、ベンゾフリルおよびインドリルを含むが、これらに限定されない。“含窒素ヘテロアリアル”は、ヘテロ原子のいずれかがNであるヘテロアリアルをいう。“置換ヘテロアリアル”は、安定な化合物を生じるための任意の利用可能な原子に結合した1個以上、好ましくは1個、2個または3個の置換基で独立して置換されているヘテロアリアルである。

【0057】

“ヘテロアリーレン”は、5個または6個の環原子を含む二価、単環式芳香環構造をいい、ここで、ヘテロアリーレンはO、SおよびNから成る群から独立して選択される1個

10

20

30

40

50

以上のヘテロ原子を含む。ヘテロアリーレンはまたスルフィニル、スルホニルおよび三級環窒素のN - オキシドのような酸化SまたはNを含むことも意図する。炭素原子または窒素原子は、安定な化合物が生じるような、ヘテロアリーレン環構造のその上の置換基への結合点である。ヘテロアリール基の例は、ピリジニレン、ピリダジニレン、ピラジニレン、キノキサリレン、インドリジニレン、ベンゾ[b]チエニレン、キナゾリニレン、プリニレン、インドリレン、キノリニレン、ピリミジニレン、ピロリレン、オキサゾリレン、チアゾリレン、チエニレン、イソオキサゾリレン、オキサチアジアゾリレン、イソチアゾリレン、テトラゾリレン、イミダゾリレン、トリアジニレン、フラニレン、ベンゾフリレンおよびインドリレンを含むが、これらに限定されない。“含窒素ヘテロアリーレン”は、ヘテロ原子のいずれかがNであるヘテロアリーレンをいう。“置換ヘテロアリーレン”は、安定な化合物を生じるための任意の利用可能な原子に結合した1個以上、好ましくは1個、2個または3個の置換基で独立して置換されているヘテロアリーレンである。

10

【0058】

ここで使用する用語“ヘテロシクリル”および“ヘテロシクロアルキル”のような変形は、その意味の中に、3～10環原子を有し、1～5個または1～3個の環原子がO、N、NHまたはSから独立して選択されるヘテロ原子であり、結合点は炭素でも窒素でもよい、一価(“ヘテロシクリル”)および二価(“ヘテロシクリレン”)、飽和、単環式、二環式、多環式または縮合炭化水素基を含む。ヘテロシクリルの縮合アナログは、アリール基またはヘテロアリール基に縮合した単環式ヘテロ環を意味し、ここで、結合点是非芳香族部分上にある。ヘテロシクリル基はC₃～₈ヘテロシクリルであり得る。ヘテロシクロアルキル基はC₃～₆ヘテロシクリルであり得る。ヘテロシクリル基はC₃～₅ヘテロシクリルであり得る。ヘテロシクリル基およびその縮合アナログの例は、アジリジニル、ピロリジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、2,3-ジヒドロフロ(2,3-b)ピリジニル、ベンゾオキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロインドリル、キヌクリジニル、アゼチジニル、モルホリニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルなどを含む。本用語はまた、窒素またはN-置換ウラシルを介して結合した2-または4-ピリドンのような、芳香族ではない一部不飽和の単環式環も含む。

20

【0059】

ここで使用する用語“ハロゲン”または“ハライド”もしくは“ハロ”のようなその変形はフッ素、塩素、臭素およびヨウ素をいう。

30

【0060】

ここで使用する用語“ヘテロ原子”または“ヘテロ-”もしくは“ヘテロ基”のようなその変形は、O、N、NHおよびSをいう。

【0061】

一般に、“置換”は、1個以上の含まれる水素原子への結合が、非水素原子または非炭素原子への結合に置き換わったここに記載した有機基(例えば、アルキル基)をいう。置換された基はまた1個以上の炭素原子または水素原子への結合が、ヘテロ原子への二重結合または三重結合を含む1個以上の結合に置き換わった基も含む。それゆえに、置換された基は、特に断らない限り、1個以上の置換基で置換される。ある態様において、置換された基は、1個、2個、3個、4個、5個または6個の置換基で置換される。

40

【0062】

ここで使用する用語“場合により置換されていてよい”は、本用語が関連している基が非置換でも、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルキニル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、チオアルコキシ、アルケニルオキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、NO₂、NH(アルキル)、N(アルキル)₂、ニトロアルキル、ニトロアルケニル、ニトロアルキニル、ニトロヘテロシクリル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミン、アルキニルアミノ、アシル、アルケノイル、アルキノイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、アシルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、ヘテロシクロキ

50

シ、ヘテロシクロアミノ、ハロヘテロシクロアルキル、アルキルスルフェニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルチオ、アシルチオ、ホスホノおよびホスフィニルのようなリン含有基、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アラルキル、アルキルヘテロアリール、シアノ、シアネート、イソシアネート、 CO_2H 、 CO_2 アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (アルキル)および $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ (アルキル) $_2$ から成る群から独立して選択される1個以上の基で置換されていてもよいことを意味する。好ましい置換基はハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルコキシ、ヒドロキシ($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 NH_2 、 $\text{NHC}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_4\text{アルキル})_2$ 、 NO_2 、 OH および CN を含む。特に好ましい置換基は $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルコキシ、ハロゲン、 OH 、ヒドロキシ($\text{C}_1 - \text{C}_3$)アルキル(例えば、 CH_2OH)、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル(例えば $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$)および $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ハロアルキル(例えば CF_3 、 CH_2CF_3)を含む。

【0063】

本発明は、その範囲内に、全てのジアステレオマー異性体、ラセミ体、エナンチオマーおよびその混合物を含む、ここに開示する化合物の全ての立体異性および異性体を含む。本発明の化合物は不斉中心を有する可能性があり、具体的記載があるとき以外、立体異性体の混合物または個々のジアステレオマーまたはエナンチオマーとして存在でき、全ての異性体は本発明に含まれる。式Iの化合物は、*cis*異性体および*trans*異性体としても知られるE異性体およびZ異性体として存在できることは理解すべきである。それゆえに、本開示は、各場合で適宜、例えば、化合物のE、Z、*cis*、*trans*、(R)、(S)、(L)、(D)、(+)および/または(-)形態を含むと理解されるべきである。構造中に特定の立体異性が示されていないとき、任意のおよび全ての可能な異性体が包含されると理解されるべきである。本発明の化合物は全ての配座異性体を包含する。本発明の化合物は、単一互変異性体および互変異性体混合物の両者を含み、1種以上の互変異性形態でも存在できる。また本発明の範囲に包含されるのは、ここに開示する化合物の全ての多形および結晶形態である。

【0064】

本発明は、その範囲内に種々の原子の同位体を含む。特定の同位体として具体的に指定されていないあらゆる原子は、その原子のあらゆる安定な同位体を表すことを意図する。それゆえに、本開示は、水素の重水素およびトリチウム同位体を包含すると理解すべきである。

【0065】

本明細書において引用する全ての文献は、その全体を相互参照により特に包含させる。このような文献のいずれかへの言及は、この文献が一般常識の一部を構成するまたは先行文献であるとの了承として解釈してはならない。

【0066】

本明細書の文脈において用語“投与”および“投与する”を含むその変形は、本発明の化合物または組成物を生物または表面に何らかの適当な手段で接触させ、適用し、送達しまたは提供することを含む。本明細書の文脈において、用語“処置”は、疾患状態または症状を治療する、疾患の確立を阻止する、または形式はどれであれ疾患または他の望ましくない症状の進行を他の点で阻止する、妨害する、遅延させるまたは逆行させる任意のおよび全ての使用をいう。

【0067】

本明細書の文脈において用語“有効量”は、その意味に、望ましい効果を提供するために十分であるが、非毒性である、本発明の化合物または組成物の量を含む。それゆえに、用語“治療有効量”は、その意味に、望ましい治療効果を提供するために十分であるが、非毒性である、本発明の化合物または組成物の量を含む。正確な必要量は、処置する種、対象の性別、年齢および一般的状態、処置する状態の重症度、投与する特定の薬剤、投与方法などの因子によって、対象毎に変わる。それゆえに、正確な“有効量”を特定するこ

10

20

30

40

50

とは不可能である。しかしながら、どんな例についても、適当な“有効量”は、日常的な実験のみを使用して、当業者が決定し得る。

【図面の簡単な説明】

【0068】

【図1】図1A～1Eは、化合物23の1回経口投与後のラットの種々の組織におけるSSAO/VAP-1酵素を阻害する能力を示し、活性は投与24時間後に測定した。

【図2】図2A～2Eは、2mg/kgの化合物23の1回経口投与後のラットの種々の組織におけるSSAO/VAP-1酵素を阻害する能力を示し、活性は投与後種々の時点で測定した。

【図3】図3A～3Eは、化合物23の5日間の反復、連日経口投与後のラットの種々の組織におけるSSAO/VAP-1酵素を阻害する能力を示し、活性は最終用量投与の24時間後に測定した。

【図4】図4A～4Dは、マウスモデルにおける炎症空気嚢への白血球遊走を減少させる化合物23の能力を示す。

【図5】図5Aおよび5Bは、マウス精巣拳筋微小循環にける白血球遊走を減少させる化合物23の能力を示す。

【図6】図6Aおよび6Bは、全身性炎症のマウスモデルにおける肺への白血球遊走減少(6A)および対死保護(6B)における、化合物23の能力を示す。

【図7】図7A～7Fは、神経変性のマウスモデルにおける好中球遊走およびミクログリア活性化を減少させる化合物9の能力を示す。

【図8】図8A～8Cは、急性肺炎症のマウスモデルにおける好中球遊走および活性化を減少させる化合物9の能力を示す。

【図9】図9Aおよび9Bは、アレルギー性喘息のマウスモデルにおける肺への好中球遊走(9A)および気道反応性亢進(9B)を減少させる化合物23の能力を示す。

【図10】図10Aおよび10Bは、細菌肺感染のマウスモデルにおける肺への白血球遊走減少(10A)および対死保護(10B)における、化合物9の能力を示す。

【図11】図11は、COPDのマウスモデルにおける可溶性コラーゲンの量を減少させる、化合物23の能力を示す。

【図12】図12A～12Eは、肝線維症のラットモデルにおける肝臓機能改善(12Aおよび12B)、線維症減少(12Cおよび12E)および炎症減少(12D)における、化合物23の能力を示す。

【図13】図13A～13Dは、脂肪肝疾患のマウスモデルにおける炎症および線維症を減少させる、化合物23の能力を示す。

【図14】図14Aおよび14Bは、ブドウ膜炎のマウスモデルにおける眼への好酸球遊走減少(14B)および臨床スコア低減(14A)における、化合物23の能力を示す。

【発明を実施するための形態】

【0069】

詳細な記載

本発明は、SSAO/VAP-1を阻害し得る置換ハロアリルアミン化合物に関する。

【0070】

本発明によって、構造(式I)

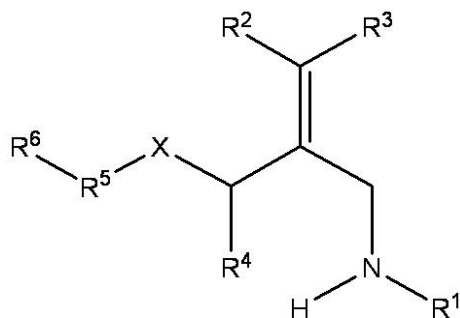
10

20

30

40

【化 7】



式I

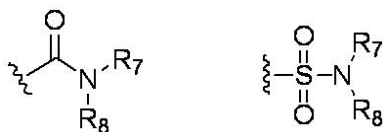
〔式中、 R^1 および R^4 は独立して水素または場合により置換されていてよい C_{1-6} アルキルであり；

R^2 および R^3 は独立して水素、塩素およびフッ素から成る群から選択され；ただし、 R^2 および R^3 は同時に水素ではなく；

R^5 は場合により置換されていてよいアリーレン基であり；

R^6 は

【化 8】



から選択され；

R^7 および R^8 は水素、場合により置換されていてよい C_{1-6} アルキルおよび場合により置換されていてよい C_{3-7} シクロアルキルから成る群から独立して選択され；

X は CH_2 、酸素、硫黄または SO_2 である。〕

の化合物またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物またはプロドラッグが提供される。

【0071】

本発明の化合物の一つの態様において、 R^1 および R^4 はいずれも水素である。本発明の化合物の他の態様において、 R^1 は水素であり、 R^4 は場合により置換されていてよい C_{1-6} アルキルである。本発明の化合物のさらなる態様において、 R^1 は場合により置換されていてよい C_{1-6} アルキルであり、 R^4 は水素である。本発明の化合物の他の態様において、 R^1 は水素であり、 R^4 はメチルである。本発明の化合物のさらなる態様において、 R^1 はメチルであり、 R^4 は水素である。

【0072】

本発明の化合物の一つの態様において、 R^2 および R^3 は独立して水素、塩素およびフッ素から成る群から選択され、ただし、 R^2 および R^3 は同時に水素ではない。本発明の化合物の他の態様において、 R^2 および R^3 は独立して水素またはフッ素であり、ただし、 R^2 および R^3 は同時に水素ではない。本発明の化合物のさらなる態様において、 R^2 および R^3 はいずれもフッ素である。本発明の化合物の他の態様において、 R^2 は水素であり、 R^3 はフッ素である。本発明の化合物のさらなる態様において、 R^2 はフッ素であり、 R^3 は水素である。

【0073】

本発明の化合物の一つの態様において、 R^5 は場合により置換されていてよいアリーレン基である。本発明の化合物の他の態様において、 R^5 は非置換アリーレン基である。本発明の化合物のさらなる態様において、 R^5 は場合により置換されていてよいフェニレン基である。本発明の化合物の他の態様において、 R^5 は非置換フェニレン基である。本発明の化合物の一つの態様において、 R^5 は場合によりアルキル、ハロ、アルコキシおよび

10

20

30

40

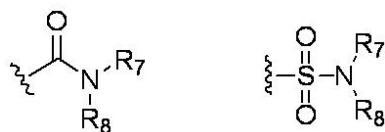
50

ハロアルキルから独立して選択される 1 個以上の基で置換されていてよいフェニレン基である。本発明の化合物の他の態様において、 R^5 は場合によりメチル、フッ素、塩素、臭素、 OC_1H_3 および CF_3 から独立して選択される 1 個以上の基で置換されていてよいフェニレン基である。

【0074】

本発明の化合物の一つの態様において、 R^6 は

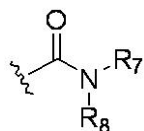
【化9】



10

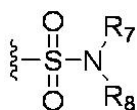
から選択される。本発明の化合物の他の態様において、 R^6 は

【化10】



である。本発明の化合物のさらなる態様において、 R^6 は

【化11】



20

である。

【0075】

本発明の化合物の一つの態様において、 R^7 および R^8 は水素、場合により置換されていてよい C_{1-6} アルキルおよび場合により置換されていてよい C_{3-7} シクロアルキルから成る群から独立して選択される。本発明の化合物の他の態様において、 R^7 および R^8 は水素および場合により置換されていてよい C_{1-6} アルキルから成る群から独立して選択される。本発明の化合物のさらなる態様において、 R^7 および R^8 はいずれも水素である。本発明の化合物の他の態様において、 R^7 および R^8 はいずれも C_{1-6} アルキルである。本発明の化合物のさらなる態様において、 R^7 は水素であり、 R^8 は C_{1-6} アルキルである。さらに別の態様において、 R^7 および R^8 は水素、tert-ブチル、メチル、エチル、イソプロピルおよび 2-ブチルから成る群から独立して選択される。

30

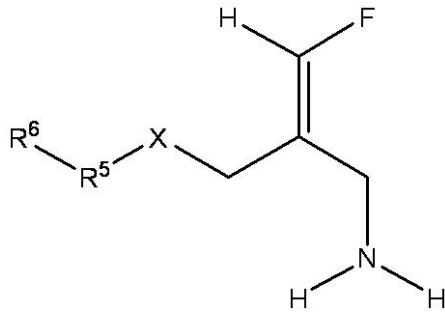
【0076】

本発明の化合物の一つの態様において、Xは CH_2 、酸素、硫黄または SO_2 である。本発明の化合物の他の態様において、Xは CH_2 、酸素または硫黄である。本発明の化合物のさらなる態様において、Xは酸素である。

【0077】

本発明の特定の態様において、次の構造(式II)

【化 1 2】



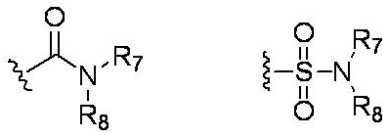
式II

10

〔式中、

R⁵ は場合により置換されていてよいアリーレン基であり；R⁶ は

【化 1 3】



20

から選択され；

R⁷ および R⁸ は水素、場合により置換されていてよい C₁ - 6 アルキルおよび場合により置換されていてよい C₃ - 7 シクロアルキルから成る群から独立して選択され；X は CH₂、酸素、硫黄または SO₂ である。〕

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体またはプロドラッグが提供される。

【0078】

本発明の一つの態様によって、現在好ましい化合物は、R³ がフッ素および X は酸素である式 I および II の化合物を含む。

【0079】

30

式 I または II の化合物は、置換基 R¹ が - C(O) アルキル、- C(O) アリール、- C(O) - アリールアルキル、C(O) ヘテロアリール、- C(O) - ヘテロアリールアルキルなどのような官能基から選択できる、プロドラッグ形態として投与し得る。

【0080】

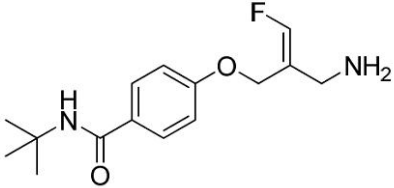
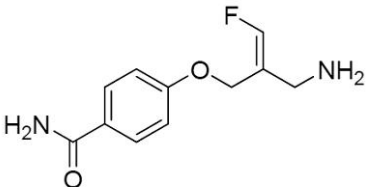
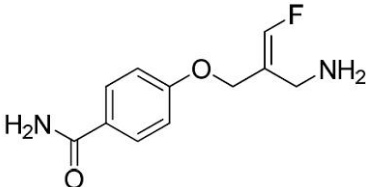
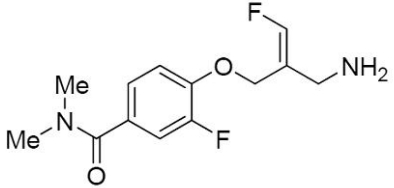
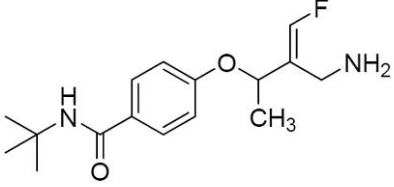
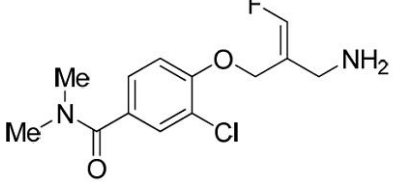
式 I の化合物は、塩基性アミノ基が存在するとき酸付加塩として存在できまたは酸性基が存在するとき金属塩として存在できる。

【0081】

本発明に従う化合物の例は、表 1 に示す化合物またはその薬学的に許容される塩または溶媒和物を含む。

【表 1】

表 1

1		(Z)-4-(2-(アミノメチル)-3-フル オロアリルオキシ)-N-tert-ブチル ベンズアミド
2		(Z)-4-(2-(アミノメチル)-3-フル オロアリルオキシ)ベンズアミド
3		(E)-4-(2-(アミノメチル)-3-フル オロアリルオキシ)ベンズアミド
4		(Z)-4-(2-(アミノメチル)-3-フル オロアリルオキシ)-3-フルオロ-N,N- ジメチルベンズアミド
5		(E)-4-(3-(アミノメチル)-4-フル オロブト-3-エン-2-イルオキシ)-N- tert-ブチルベンズアミド
6		(Z)-4-(2-(アミノメチル)-3-フル オロアリルオキシ)-3-クロロ-N,N-ジ メチルベンズアミド

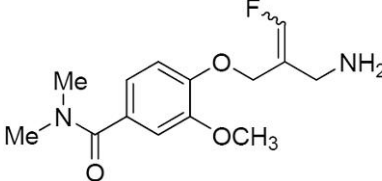
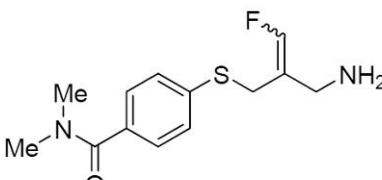
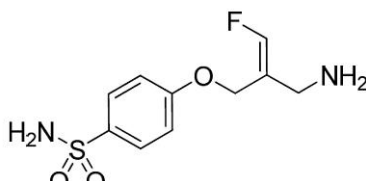
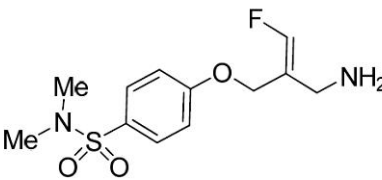
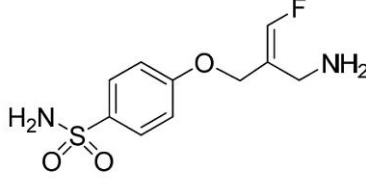
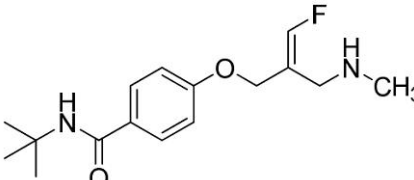
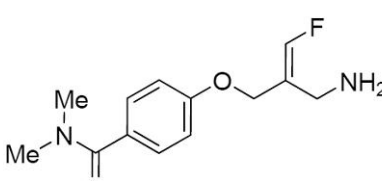
10

20

30

40

【表 2】

7		4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロア リルオキシ)-3-メトキシ-N,N-ジメチ ルベンズアミド
8		4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロア リルチオ)-N,N-ジメチルベンズアミド
9		(Z)-4-(2-(アミノメチル)-3-フル オロアリルオキシ)ベンゼンスルホンアミ ド
10		(Z)-4-(2-(アミノメチル)-3-フル オロアリルオキシ)-N,N-ジメチルベンゼ ンスルホンアミド
11		(E)-4-(2-(アミノメチル)-3-フル オロアリルオキシ)ベンゼンスルホンアミ ド
12		(E)-N-tert-ブチル-4-(3-フル オロ-2-((メチルアミノ)メチル)アリル オキシ)ベンズアミド
13		(E)-4-(2-(アミノメチル)-3-フル オロアリルオキシ)-N,N-ジメチルベンズ アミド

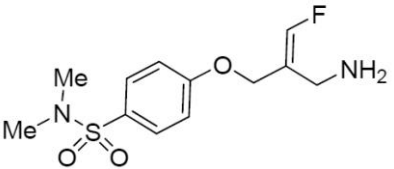
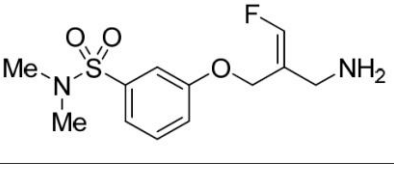
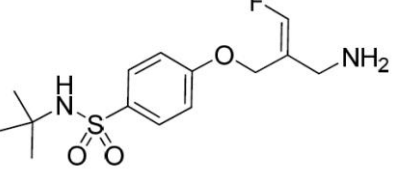
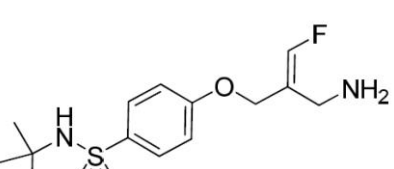
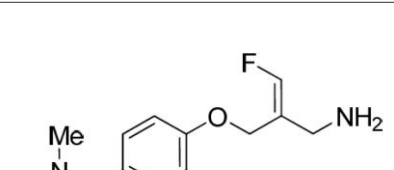
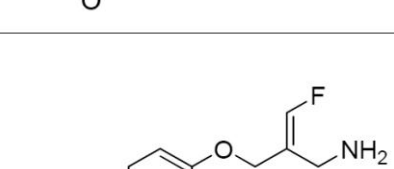
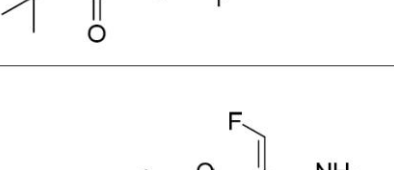
10

20

30

40

【表 3】

14		(E)-4-(2-(アミノメチル)-3-フル オロアリルオキシ)-N,N-ジメチルベンゼ ンスルホンアミド
15		(Z)-3-(2-(アミノメチル)-3-フル オロアリルオキシ)-N,N-ジメチルベンゼ ンスルホンアミド
16		(Z)-4-(2-(アミノメチル)-3-フル オロアリルオキシ)-N-tert-ブチル ベンゼンスルホンアミド
17		(E)-4-(2-(アミノメチル)-3-フル オロアリルオキシ)-N-tert-ブチル ベンゼンスルホンアミド
18		(Z)-4-(2-(アミノメチル)-3-フル オロアリルオキシ)-N,N-ジメチルベンズ アミド
19		(E)-4-(2-(アミノメチル)-3-フル オロアリルオキシ)-N-tert-ブチル -3-フルオロベンズアミド
20		(Z)-4-(2-(アミノメチル)-3-フル オロアリルオキシ)-3-ブロモ-N,N-ジ メチルベンズアミド

10

20

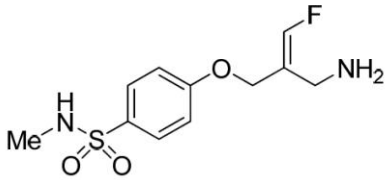
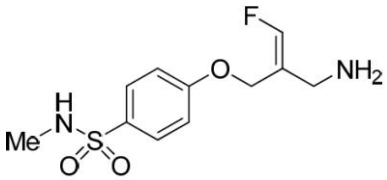
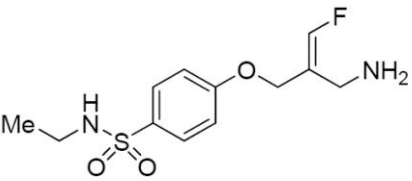
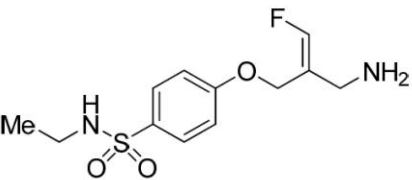
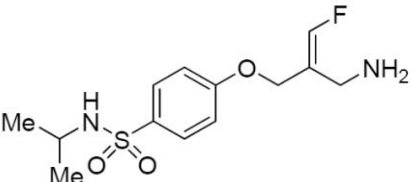
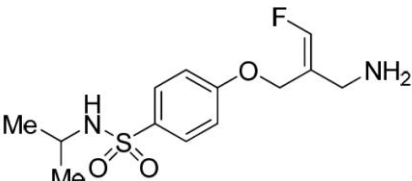
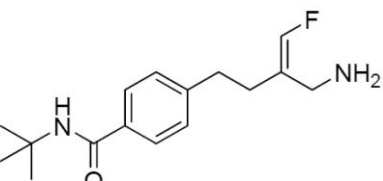
30

40

【表 4】

2 1		(E)-4-(2-(アミノメチル)-3-フル オロアリルオキシ)-N-tert-ブチル -2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
2 2		(E)-4-(2-(アミノメチル)-3-クロ ロアリルオキシ)-N-tert-ブチルベ ンズアミド
2 3		(E)-4-(2-(アミノメチル)-3-フル オロアリルオキシ)-N-tert-ブチル ベンズアミド
2 4		(E)-4-(2-(アミノメチル)-3-フル オロアリルオキシ)-N,N-ジエチルベンズ アミド
2 5		(E)-4-(2-(アミノメチル)-3-フル オロアリルオキシ)-N-メチルベンズアミ ド
2 6		(Z)-4-(2-(アミノメチル)-3-フル オロアリルオキシ)-N,N,2-トリメチル ベンズアミド
2 7		(Z)-4-(2-(アミノメチル)-3-クロ ロアリルオキシ)-N-tert-ブチルベ ンズアミド

【表 5】

28		(E)-4-(2-(アミノメチル)-3-フル オロアリルオキシ)-N-メチルベンゼンス ルホンアミド
29		(Z)-4-(2-(アミノメチル)-3-フル オロアリルオキシ)-N-メチルベンゼンス ルホンアミド
30		(E)-4-(2-(アミノメチル)-3-フル オロアリルオキシ)-N-エチルベンゼンス ルホンアミド
31		(Z)-4-(2-(アミノメチル)-3-フル オロアリルオキシ)-N-エチルベンゼンス ルホンアミド
32		(E)-4-(2-(アミノメチル)-3-フル オロアリルオキシ)-N-イソプロピルベン ゼンスルホンアミド
33		(Z)-4-(2-(アミノメチル)-3-フル オロアリルオキシ)-N-イソプロピルベン ゼンスルホンアミド
34		(Z)-4-(3-(アミノメチル)-4-フル オロブト-3-エニル)-N-tert-ブ チルベンズアミド

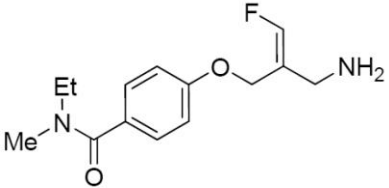
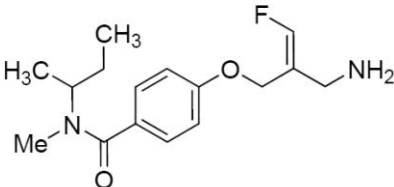
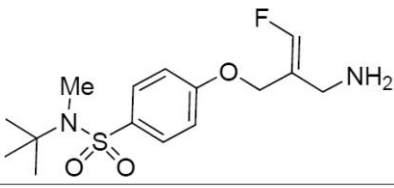
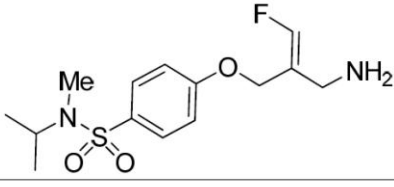
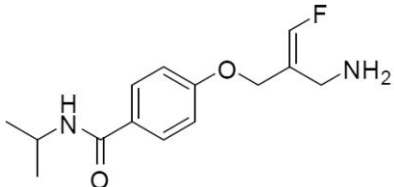
10

20

30

40

【表 6】

35		(Z)-4-(2-(アミノメチル)-3-フル オロアリルオキシ)-N-エチル-N-メチ ルベンズアミド
36		(Z)-4-(2-(アミノメチル)-3-フル オロアリルオキシ)-N-sec-ブチル- N-メチルベンズアミド
37		(Z)-4-(2-(アミノメチル)-3-フル オロアリルオキシ)-N-tert-ブチル -N-メチルベンゼンスルホンアミド
38		(Z)-4-(2-(アミノメチル)-3-フル オロアリルオキシ)-N-イソプロピル-N -メチルベンゼンスルホンアミド
39		(E)-4-(2-(アミノメチル)-3-フル オロアリルオキシ)-N-イソプロピルベン ズアミド

10

20

30

【0084】

式 I の化合物の製造

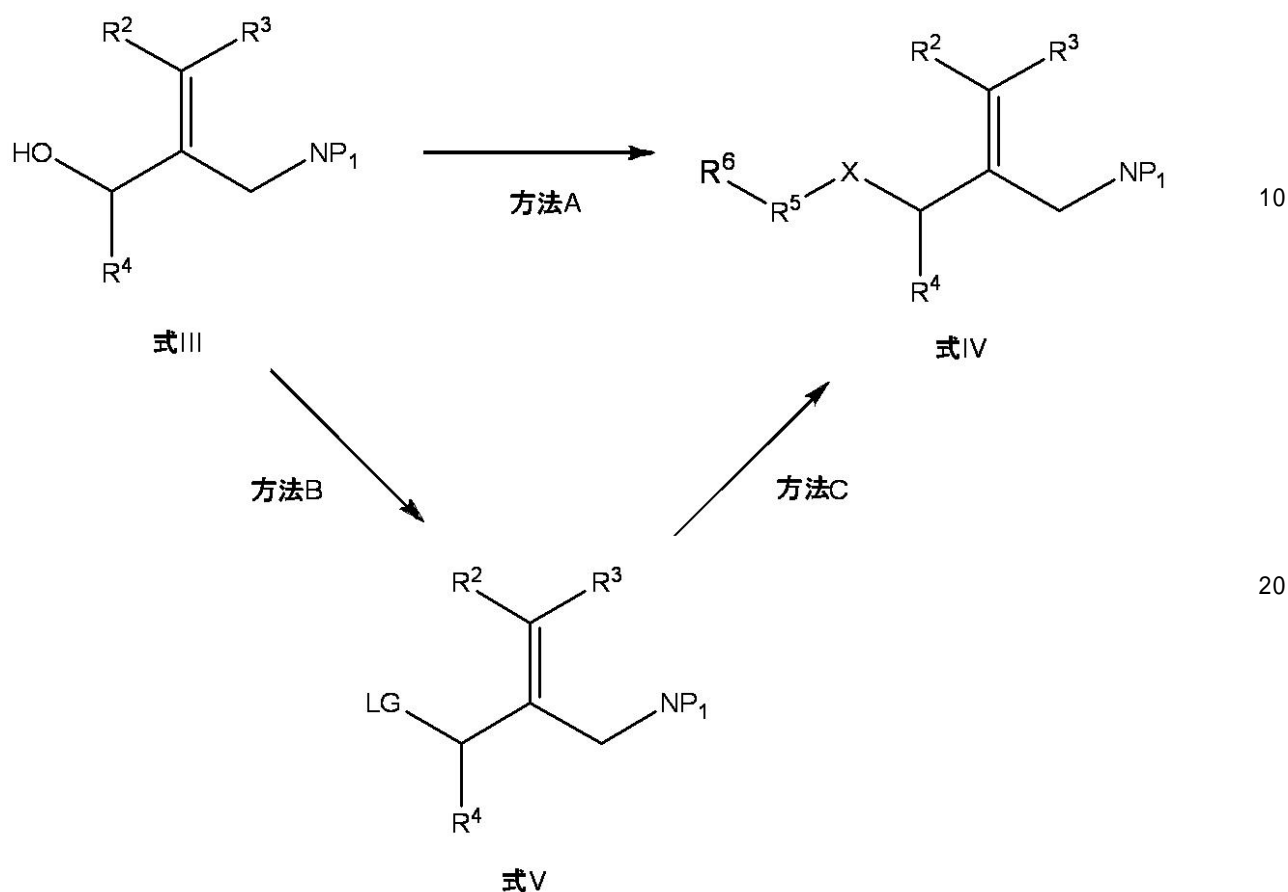
本発明の化合物は、例えば、US 4,454,158; US 4,699,928; および US 4,650,907 に記載された方法のような、いくつかの方法で製造できる。

【0085】

X = O または S である式 I の化合物の製造のための別経路は、下記スキーム 1 の合成プロトコルを用いる。これは WO 2007/120528 に記載された方法に類似する。

40

【化 1 4】

スキーム1

〔式中、 R^2 、 R^3 、 X および R^5 はここで定義したとおりであり； P_1 は窒素官能性を保護するために使用する官能基であり； LG は脱離基である〕。 P_1 の例は、*tert*-ブチルオキシカルボニル(BOC)基、9-フルオレニルメチルオキシ-カルボニル($FMO C$)基およびベンジルオキシカルボニル(CBZ)基のようなカーボネートであり、 LG の例は、プロモ基、クロロ基、ヨード基、トリフラート基、トシレート基、メシレート基およびエステル基である。

【0086】

式IIIの化合物を光延反応のような置換反応(方法A)に直接使用して、式IVの化合物を得るか、または最初に当分野で周知の方法により、ブロマイド、クロライドまたはアイオダイドのような脱離基(LG)を含む式Vの化合物に変換する(方法B)。あるいは、そのアルコールを、トシル保護/活性化基で活性化できる(スキーム2、式VIIIにおける P_2 = トシル；下記参照)。式Vの活性化化合物を、次いで、求核性反応材で処理して、式IVの化合物を得る(方法C)。

【0087】

光延反応条件は科学論文および特許文献に十分記載されており(ワールドワイドウェブ上でen.wikipedia.org/wiki/Mitsunobu_reactionでおよびMitsunobu, O. The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products. Synthesis 1981, 1-28で入手可能)、アルコールと適当に置換されたフェノール基もしくはチオフェノール基または置換フタルイミドを、ジアルキルアゾジカルボキシレートおよびトリフェニルホスフィンの存在下、テトラヒドロフラン(THF)または CH_2Cl_2 (CH_2Cl_2)のような有機溶媒中で接触させることにより進行する。

【0088】

10

20

30

40

50

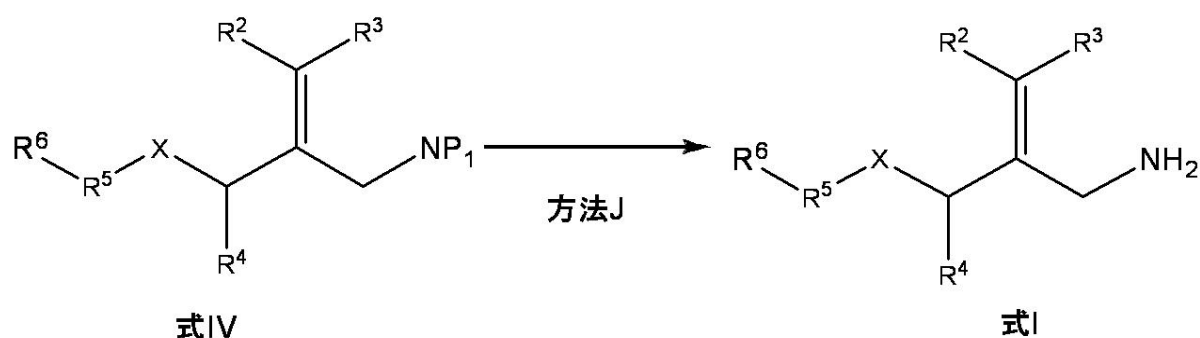
式III中のアルコール基の対応するブロマイド、クロライドまたはアイオダイドへの変換は、 CH_2Cl_2 のような有機溶媒中、トルエンまたは CBr_4 およびトリフェニルホスフィン中での PBr_3 での処理を含む、一般的に使用される多くの処理により達成される(例えば、March J. Advanced Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Third Edition 1985参照)。得られたハライドを、置換アルコール類、フェノール類、アミン類またはチオール類のような求核試薬で処理して、式IVの化合物を得ることができる。

【0089】

式IVの化合物から本発明の式Iの化合物へ脱保護するための、多くの確立された化学工程がある(方法J; スキーム2参照)。例えば P_1 がBOC保護基であるならば、式IVの化合物を、乾燥塩化水素のような酸性物質でジエチルエーテルのような溶媒中処理して、式Iの化合物を塩酸塩として得ることができる。一般に、遊離アミノ化合物を、取り扱いを容易にするためおよび化学安定性を改善するために、酸付加塩に変換する。酸付加塩の例は、塩酸塩、臭化水素酸塩およびメタンスルホン酸塩を含むが、これらに限定されない。

【化15】

スキーム2

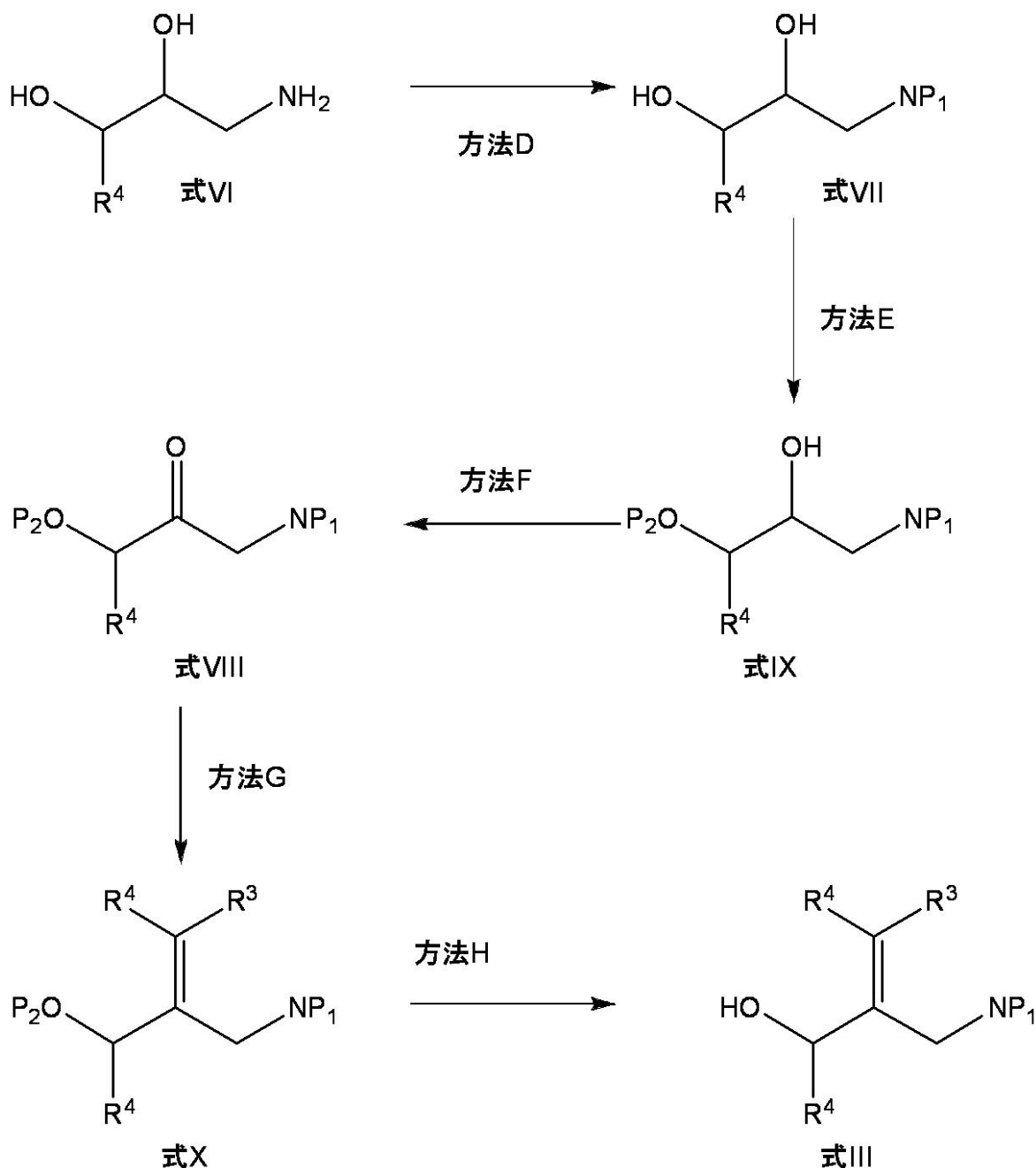


【0090】

式IIIの化合物の製造は、式VIにより表される市販のまたは容易に入手可能なアミノジオールのいずれかから直接的である(スキーム3参照)。

【化 1 6】

スキーム3



【0091】

第1工程は、一級アミンの、好ましくはtert-ブチルカルバメート(BOC)(式VIIにおけるP₁ = BOC)としての選択的保護と、続く一級アルコールの選択的保護であり、式IXのアルコールを得る。選択的保護方法(方法E)は合成化学の分野で周知である。例えば、一級アルコールを、tert-ブチル-(クロロ)ジメチルシランと、イミダゾール存在下に選択的に反応させ、tert-ブチルジメチルシリル保護アルコール(式VII)を得ることができる。二級アルコールの酸化が最良に達成されるのはスワーン酸化条件(方法F)下であり、式VIIIのケトンを生じる。式Xのハロアルケン官能基をウィッティヒまたはホーナー・ワズワース・エモンズ反応により導入する。式Iの構造におけるR²およびR³がFおよびHであるとき、式VIIIのケトンとフルオロメチル(トリフェニル)ホスホニウムテトラフルオロボレートのナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドのような強塩基存在下の反応により、E異性体とZ異性体の混合物としてフルオロアルケンを得る(式

10

20

30

40

50

Xにより示す)。これらの異性体をクロマトグラフィー法により分割して、個々のE異性体およびZ異性体を得ることができる。式Xの化合物の保護基の除去は容易に達成できる(方法H)。脱保護剤の選択は保護基P₁およびP₂の性質による。P₂がtert-ブチルジメチルシリルであり、P₁がBOC基であるとき、P₂の選択的除去は、TBAFで達成でき、式IIIのアルコールを得る。

【0092】

治療的使用および製剤

本発明は、膜結合型SSAO/VAP-1および可溶性SSAO/VAP-1を阻害するための式IおよびIIの化合物の使用を提供する。化合物の相対的阻害能は、多様な方法、例えば、組み換えヒトタンパク質または組み換え非ヒト酵素を用いるインビトロアッセイ、正常齧歯類酵素を発現する細胞アッセイ、ヒトタンパク質を遺伝子導入された細胞アッセイ、齧歯類および他の哺乳動物種でのインビボ試験などにおけるSSAO/VAP-1のアミノオキシダーゼ活性を阻害するのに必要な量により決定できる。

【0093】

本発明はまた炎症性疾患を有する患者におけるSSAO/VAP-1を阻害するための式IおよびIIの化合物の使用および炎症性疾患の処置方法も開示する。ヒト炎症性疾患は、関節炎、クローン病、過敏性腸疾患、乾癬、喘息、慢性肺閉塞性疾患、気管支拡張症、動脈硬化症、糖尿病による炎症および卒中後の炎症性細胞破壊。

【0094】

それゆえに、一つの面において、本発明は、処置を必要とする対象におけるアミノオキシダーゼ酵素を阻害する方法に関し、該方法は該対象に有益な治療応答を起こすために式Iまたは式IIの化合物の有効量を投与することを含む。

【0095】

他の面において、本発明は、アミノオキシダーゼ酵素と関連する疾患の処置方法に関し、該方法は、処置を必要とする対象に式Iまたは式IIの化合物の治療有効量を投与することを含む。

【0096】

さらに別の面において、本発明は、SSAO/VAP-1により調節される疾患の処置方法に関し、該方法は、処置を必要とする対象に式Iまたは式IIの化合物の治療有効量を投与することを含む。

【0097】

疾患が炎症である上記方法は適用可能である。ここで用いる“炎症”は、関節炎(若年性リウマチ性関節炎を含む)、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患(例えば、過敏性腸疾患)、乾癬、喘息、肺炎症、慢性肺閉塞性疾患(COPD)、気管支拡張症、皮膚炎症、眼疾患、接触性皮膚炎、肝臓炎症、自己免疫性肝疾患、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、自己免疫性胆管炎、アルコール性肝疾患、動脈硬化症、慢性心不全、鬱血性心不全、虚血性疾患、卒中およびその合併症、心筋梗塞およびその合併症、卒中後の炎症性細胞破壊、滑膜炎、全身性炎症性敗血症などを含む、広範な適応症を包含する。

【0098】

疾患がI型糖尿病およびその合併症、II型糖尿病およびその合併症などである上記方法はまた適用可能である。

【0099】

疾患が黄斑変性症または他の眼疾患である上記方法はまた適用可能である。

【0100】

疾患が線維症である上記方法はまた適用可能である。ここで用いる“線維症”は、嚢胞性線維症、特発性肺線維症、肝硬変に至る非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)のような非アルコール性脂肪肝疾患およびアルコール誘発線維症を含む肝線維症、腎線維症、強皮症、放射線誘発線維症および過剰な線維症が疾患病理に寄与する他の疾患のような疾患を含む。

【0101】

疾患が神経炎症性疾患である上記方法はまた適用可能である。ここで用いる“神経炎症性疾患”は、卒中、パーキンソン病、アルツハイマー病、血管性認知症、多発性硬化症、慢性多発性硬化症などを含む多様な適応症を含む。

【0102】

疾患が癌である上記方法はまた適用可能である。一つの態様において、癌は肺癌；乳癌；結腸直腸癌；肛門癌；膀胱癌；前立腺癌；卵巣癌；肝癌および胆管癌；食道癌；非ホジキンリンパ腫；膀胱癌；子宮癌；神経膠腫、神経膠芽腫、髄芽腫および脳の他の腫瘍；腎癌；頭頸部癌；胃癌；多発性骨髄腫；精巣癌；生殖細胞腫瘍；神経内分泌腫瘍；子宮頸部癌；消化管、乳房および他の臓器のカルチノイド；印環細胞癌；肉腫、線維肉腫、血管腫、血管腫症、血管外皮腫、偽血管腫様間質過形成、筋線維芽細胞腫、線維腫症、炎症性筋線維芽細胞腫瘍、脂肪腫、血管脂肪腫、顆粒細胞腫瘍、神経線維腫、シュワン腫、血管肉腫、脂肪肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、平滑筋腫または平滑筋肉腫を含む間葉性腫瘍から鳴る群から選択される。

10

【0103】

医薬および/または治療製剤

本発明の他の態様において、式Iまたは式IIの化合物および少なくとも1種の薬学的に許容される添加物、担体または希釈剤を含む組成物が提供される。式Iの化合物は、薬学的に許容される塩を含む適切な塩としても存在し得る。

【0104】

用語“薬学的に許容される担体”は、特定の投与方法に適することが当業者に知られる担体のいずれかをいう。さらに、本化合物を組成物中の唯一の薬学的活性成分として製剤しても、他の活性成分と組み合わせてもよい。

20

【0105】

用語“薬学的に許容される塩”は、薬学的応用における使用に適する何らかの塩調製物をいう。薬学的に許容される塩は、合理的な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー性応答などがなくヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するのに適切であり、合理的利益/危険比に釣り合う塩を意味する。薬学的に許容される塩は当分野で周知であり、酸付加塩および塩基塩を含む。酸および塩基のヘミ塩も形成され得る。薬学的に許容される塩は、鉱酸のアミン塩(例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩など)；および有機酸のアミン塩(例えば、ギ酸塩、酢酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、酪酸塩、吉草酸塩、フマル酸塩など)を含む。

30

【0106】

塩基性部位を有する式Iの化合物について、適切な薬学的に許容される塩は酸付加塩であり得る。例えば、このような化合物の適切な薬学的に許容される塩は、塩酸、硫酸、メタンサルホン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、リン酸、酢酸、シュウ酸、炭酸、酒石酸またはクエン酸のような薬学的に許容される酸と本発明の化合物の混合により製造できる。

【0107】

S. M. Bergeらは薬学的に許容される塩をJ. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66:1-19で詳細に記載する。塩は、本発明の化合物の最終単離中および精製中にインサイチュで製造できまたは別に遊離塩基官能基と適切な有機酸を反応させて製造できる。代表的酸付加塩は、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファールスルホン酸塩、クエン酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペンタプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプトン酸塩、ヘキサン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンサルホン酸塩、2-ナフタレン

40

50

スルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などを含む。適切な塩基塩は、非毒性塩を形成する塩基から形成される。例は、アルミニウム塩、アルギニン塩、ベンザチン塩、カルシウム塩、コリン塩、ジエチルアミン塩、ジオールアミン塩、グリシン塩、リシン塩、マグネシウム塩、メグルミン塩、オラミン塩、カリウム塩、ナトリウム塩、トロメタミン塩および亜鉛塩を含む。代表的アルカリ塩またはアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウムカリウム、カルシウム、マグネシウムなど、ならびに非毒性アンモニウム、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミン、トリエタノールアミンなどを含むが、これらに限定されない4級アンモニウムおよびアミンカチオンを含む。

10

【0108】

式Iの化合物の薬学的に許容される塩は当業者に知られる方法により製造でき、例えば

- i. 式Iの化合物と所望の酸または塩基の反応による；
- ii. 所望の酸または塩基を使用する式Iの化合物の適切な前駆体からの酸または塩基不安定保護基除去または適切な環状前駆体、例えば、ラクタムまたはラクタムの開環による；または
- iii. 適当な酸または塩基との反応または適切なイオン交換カラムの手段により式Iの化合物のある塩を他のものに変えることによる方法を含む。

20

【0109】

上記反応(i)~(iii)は、典型的に溶液中で行う。得られた塩を析出させ、濾過により回収できまたは溶媒の蒸発により回収し得る。得られた塩のイオン化の程度は完全にイオン化からほとんど非イオン化まで変わり得る。

【0110】

それゆえに、例えば、本発明の化合物の適切な薬学的に許容される塩は、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、リン酸、酢酸、シュウ酸、炭酸、酒石酸またはクエン酸のような薬学的に許容される酸と本発明の化合物の混合により製造できる。本発明の化合物の適切な薬学的に許容される塩は、それゆえ、酸付加塩を含む。

30

【0111】

本発明の化合物は溶媒和されていない形態および溶媒和された形態の両方で存在できる。用語「溶媒和物」は、ここでは、本発明の化合物および化学量論量の1個以上の薬学的に許容される溶媒分子、例えば、エタノールを含む、分子複合体をいうために使用する。用語「水和物」は、溶媒が水であるとき使用する。

【0112】

一つの態様において、式Iの化合物は“プロドラッグ”の形態で投与し得る。用語“プロドラッグ”は、インビボ投与により、本化合物の生物学的に、薬学的にまたは治療的に活性な形態に、1個以上の工程または過程により代謝されまたは代謝によらずに変換される、化合物をいう。プロドラッグは、化合物に存在する官能基を、修飾がここに記載する化合物に慣用の操作でまたはインビボで開裂されるように修飾することにより製造できる。例えば、プロドラッグは、ヒドロキシ基、アミノ基またはスルフヒドリル基が、哺乳動物対象に投与したとき、それぞれ遊離ヒドロキシ基、遊離アミノ基または遊離スルフヒドリル基を形成するように開裂できる何らかの基に結合している、本発明の化合物を含む。代表的プロドラッグは、例えば、本発明の化合物におけるアルコール官能基およびアミン官能基のアミド、エステル、エノールエーテル、エノールエステル、アセテート、ホルメート、ベンゾエート誘導体などを含む。インビボでの薬力学的過程および薬物代謝の知識により、当業者は、薬学的活性化合物を知ったら、該化合物のプロドラッグを設計でき

40

50

る(例えば、Nograpy (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, pages 388-392参照)。

【0113】

ここでの組成物は、1種以上のここに提供する化合物を含む。化合物は、一つの態様において、経口投与用の溶液剤、懸濁液剤、錠剤、分散性錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、徐放性製剤またはエリキシル剤または非経腸投与用無菌溶液剤または懸濁液剤ならびに経皮パッチ製剤および乾燥粉末吸入器のような適切な医薬製剤に製剤される。一つの態様において、上記化合物を、当分野で周知の技術および方法を使用して、医薬組成物に製剤する(例えば、Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Fourth Edition 1985, 126参照)。

10

【0114】

組成物において、有効濃度の1種以上の化合物またはその薬学的に許容される誘導体は、適切な医薬担体と混合される。本化合物は、上記のとおり製剤前に対応する塩、エステル、エノールエーテルまたはエステル、アセタール、ケタール、オルトエステル、ヘミアセタール、ヘミケタール、酸、塩基、溶媒和物、水和物またはプロドラッグに誘導体化され得る。組成物中の本化合物の濃度は、投与により、処置する疾患または障害の症状の1種以上の処置、予防または軽減する量の送達のために有効である。

【0115】

一つの態様において、組成物は、1回服用量投与用に製剤される。組成物の製剤のために、化合物の重量分率を選択した担体に、処置される状態が軽減する、予防されるまたは1種以上の症状が軽減するような有効濃度で溶解、懸濁、分散または他の方法で混合する。

20

【0116】

活性化化合物は、薬学的に許容される担体中に、処置する患者に望ましくない副作用を生ずることなく、治療上有効な効果を発揮する量で含まれる。治療有効濃度は、化合物を本明細書およびPCT公開WO 04/018997に記載するインビトロおよびインビボで試験し、当該試験結果から外挿することにより、ヒト投与量を経験的に決定し得る。

【0117】

医薬組成物中の活性化化合物の濃度は活性化化合物の吸収、不活性化および排泄の速度、化合物の物理化学的特徴、投与スケジュールおよび投与量ならびに当業者に知られる他の因子による。

30

【0118】

一つの態様において、治療有効投与量は、活性成分の約0.1 ng/mLないし約50~100 µg/mLの血清濃度を生じるべきである。医薬組成物は、他の態様において、1日あたり体重1 kgあたり約0.001 mg~約2000 mgの化合物の投与量を提供すべきである。投与量単位形態あたり約0.01 mg、0.1 mgまたは1 mg~約500 mg、1000 mgまたは2000 mgおよび一つの態様において約10 mg~約500 mgの活性成分または必須成分の組み合わせを提供するように医薬投与量単位形態を製造する。

【0119】

投薬は分、時間、日、週、月または年単位の間隔をあけてまたはこれらの期間のいずれか一つにわたり連続的に行い得る。適切な投与量は、投与量あたり約0.1 ng/体重kg~1 g/体重kgの範囲に入る。投与量は、好ましくは投与量あたり1 µg~1 g/体重kgの範囲、例えば投与量あたり1 mg~1 g/体重kgの範囲に入る。適切には、投与量は、投与量あたり1 µg~500 µg/体重kg、例えば投与量あたり1 µg~200 mg/体重kgまたは投与量あたり1 µg~100 mg/体重kgの範囲内である。他の適切な投与量は、投与量あたり1 mg~10、20、50または100 mg/体重kgまたは投与量あたり10 µg~100 mg/体重kgを含む、1 mg~250 mg/体重kgの範囲であり得る。

40

【0120】

適切な投与量および投与レジメンは担当医が決定でき、処置する特定の状態、状態の重症度、ならびに対象の一般的健康、年齢および体重に依存し得る。

50

【 0 1 2 1 】

活性成分を一回で投与しても、一定間隔で投与すべき複数の小投与量に分割してもよい。厳密な投与量および処置期間は、処置する疾患によって変化し、知られた試験プロトコルを使用してまたはインビボまたはインビトロ試験データからの外挿により経験的に決定し得ることは理解される。濃度および投与量値はまた軽減すべき状態の重症度により変わり得ることも注意すべきである。特定の対象のいずれについても、特定の投与レジメンは、個々の要求および組成物を投与し、またはこれを監督する責任者の専門的判断により経時的に調節すべきであり、ここで示す濃度範囲は単なる例であり、本発明組成物の範囲または使用を制限するものではないことはさらに理解されるべきである。

【 0 1 2 2 】

化合物の溶解度が不十分であるとき、化合物の可溶化法を使用し得る。このような方法は当業者に知られ、ジメチルスルホキシド(DMSO)のような共溶媒の使用、TWEEN(登録商標)のような界面活性剤の使用、重炭酸ナトリウム水溶液への溶解、目的の化合物のナノ粒子としての製剤などを含むが、これらに限定されない。本化合物のプロドラッグのような本化合物の誘導体も有効な医薬組成物の製剤に使用できる。

【 0 1 2 3 】

化合物の混合または添加により、得られた混合物は溶液、懸濁液、エマルジョンなどであり得る。得られた混合物の形態は、意図する投与方法および選択した担体または媒体への化合物の溶解度を含む多くの因子による。有効濃度処置する疾患、障害または状態の症状の軽減に十分であり、経験的に決定できる。

【 0 1 2 4 】

医薬組成物は、適切な量の本化合物またはその薬学的に許容される誘導体を含む、錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、顆粒剤、無菌非経腸溶液剤または懸濁液剤および経口溶液剤または懸濁液剤および油 - 水エマルジョン剤のような単位投与形態でヒトおよび動物への投与のために提供される。薬学的治療活性化合物およびその誘導体は、一つの態様において、単位投与形態または複数投与形態で製剤および投与される。ここで使用する単位投与形態は、当分野で知られるとおり、ヒトおよび動物対象に適し、個々に包装された物理的に分離された単位である。各単位投与形態は、望ましい治療効果を生じるのに十分な予定した量の治療活性化合物を、必要な医薬担体、媒体または希釈剤と共に含む。単位投与形態の例は、アンプルおよびシリンジおよび個々に包装された錠剤またはカプセル剤である。単位投与形態は、その一部または複数で投与し得る。複数投与形態は、区分された単位投与形態で投与されるべき複数の同一単位投与形態が、一容器中に包装されたものである。複数投与形態の例は、バイアル、錠剤もしくはカプセル剤の瓶またはポイント瓶もしくはガロン瓶を含む。それゆえに、複数投与形態は、包装物中では区分されていない複数の単位投与形態である。

【 0 1 2 5 】

このような投与形態を製造する実際の方法は当業者に知られ、または明白である；例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition, 1975参照。

【 0 1 2 6 】

活性成分を0.005%~100%(wt%)の範囲で含み、残りは非毒性担体から成る投与形態または組成物を製造し得る。これらの組成物の製造方法は当業者に知られる。意図する組成物は、0.001~100%(wt%)、一つの態様において0.1~95%(wt%)、他の態様において75~85%(wt%)の活性成分を含み得る。

【 0 1 2 7 】

投与方法

好都合な投与方法は注射(皮下、静脈内など)、経口投与、吸入、経皮適用、局所クリームまたはゲルまたは粉末、膣または直腸投与を含む。投与経路によって、製剤および/または化合物を、本化合物を、本化合物の治療活性を不活化し得る酵素群、酸および他の自然条件の作用から守るための物質でコーティングしてよい。化合物は非経腸的にまたは腹

10

20

30

40

50

腔内に投与し得る。

【0128】

経口投与用組成物

経口医薬投与形態は、固体、ゲルまたは液体のいずれかである。固体投与形態は、錠剤、カプセル剤、顆粒剤および粉末バルクである。経口錠剤のタイプは、圧縮された、咀嚼可能口ゼンジ剤および錠剤を含み、これらは腸溶性コーティング、糖コーティングまたはフィルムコーティングされていてよい。カプセル剤は硬または軟ゼラチンカプセル剤であってよく、顆粒剤および粉末は当業者に知られる他の成分と組み合わせた非起沸性または起沸性形態で提供され得る。

【0129】

経口投与用固体組成物

ある態様において、製剤は固体投与形態であり、一つの態様において、カプセル剤または錠剤である。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などは、次の成分または類似の性質の化合物の1種以上を含み得る：結合剤；滑沢剤；希釈剤；流動促進剤；崩壊剤；着色剤；甘味剤；風味剤；湿潤剤；腸溶性コーティング(emetic coating)；およびフィルムコーティング。結合剤の例は、微結晶セルロース、トラガカント・ゴム、グルコース溶液、アカシア粘液、ゼラチン溶液、糖蜜、ポリビニルピロリジン、ポビドン、クロスボビドン、スクロースおよびデンプンペーストを含む。滑沢剤は、タルク、デンプン、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸カルシウム、ヒカゲノカズラおよびステアリン酸を含む。希釈剤は、例えば、ラクトース、スクロース、デンプン、カオリン、塩、マンニトールおよびリン酸二カルシウムを含む。流動促進剤は、コロイド状二酸化ケイ素を含むが、これに限定されない。崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、アルギン酸、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、ペントナイト、メチルセルロース、寒天およびカルボキシメチルセルロースを含む。着色剤は、例えば、承認されたあらゆる水可溶性FDおよびC色素、その混合物；およびアルミナ水和物に懸濁させた水不溶性FDおよびC色素を含む。甘味剤は、スクロース、ラクトース、マンニトールおよびサッカリンのような人工甘味剤および任意の数の噴霧乾燥フレーバーを含む。風味剤は、果実のような植物から抽出された天然フレーバーならびにペパーミントおよびサリチル酸メチルのような、しかしこれらに限定されない心地良い感覚を生じる化合物の合成混合物を含む。湿潤剤は、モノステアリン酸プロピレングリコール、モノオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ジエチレングリコールおよびポリオキシエチレンラウリルエーテルを含む。腸溶性コーティングは脂肪酸、脂肪、蠟、シェラック、アンモニア処理シェラックおよび酢酸フタル酸セルロースを含む。フィルムコーティングは、ヒドロキシエチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール4000および酢酸フタル酸セルロースを含む。

【0130】

本化合物またはその薬学的に許容される誘導体は、胃の酸性環境から保護する組成物に提供され得る。例えば、本組成物は、胃でその完全性を維持し、腸で活性化合物を遊離する腸溶性コーティングを施し得る。本組成物はまた制酸剤または他のそのような成分と組み合わせて製剤もし得る。

【0131】

投与量単位形態がカプセル剤であるとき、上記タイプの物質に加えて、脂肪油のような液体担体を含み得る。さらに、投与量単位形態は、投与量単位の物理的形態を修飾する種々の他の物質、例えば、糖および他の腸溶性剤のコーティングを含み得る。本化合物はまたエリキシル剤、懸濁液剤、シロップ剤、ウェーハ剤、散剤、チューインガム剤などの成分としても投与し得る。シロップは、活性化合物に加えて、甘味剤としてのスクロースおよびある種の防腐剤、色素および着色剤および風味剤を含み得る。

【0132】

活性物質は、所望の作用を妨害しない他の活性物質または所望の作用を補う物質、例えば、制酸剤、H₂ブロッカーおよび利尿剤とも混合し得る。活性成分はここに記載する化

10

20

30

40

50

合物またはその薬学的に許容される誘導体である。約 98 重量%までの高濃度の活性成分を含み得る。

【0133】

全ての態様において、錠剤およびカプセル製剤は、活性成分の溶解を修飾または持続させるために、当業者に知られるとおりコーティングし得る。それゆえに、例えば、サリチル酸フェニル、蠟および酢酸フタル酸セルロースのような慣用の腸管で消化可能なコーティングでコーティングし得る。

【0134】

経口投与用液体組成物

液体経口投与形態は、水溶液剤、エマルジョン剤、懸濁液剤、非起沸性顆粒から再構成された溶液剤および/または懸濁液および起沸性顆粒から再構成された起沸性製剤を含む。水溶液剤は、例えば、エリキシル剤およびシロップ剤を含む。エマルジョン剤は水中油型または油中水型である。

【0135】

薬学的に投与可能な液体組成物を、例えば、上に定義した活性化合物および任意の医薬アジュバントを、例えば、水、食塩水、デキストロース水溶液、グリセロール、グリコール、エタノールなどのような担体に溶解し、分散しまたは他の方法で混合し、それにより溶液または懸濁液を形成することにより製造できる。所望により、投与する医薬組成物は、湿潤剤、乳化剤、可溶化剤、pH緩衝剤など、例えば、アセテート、クエン酸ナトリウム、シクロデキストリン誘導体、モノラウリン酸ソルビタン、トリエタノールアミン、酢酸ナトリウム、トリエタノールアミンオレアートおよび他のそのような薬剤のような少量の非毒性補助物質も含み得る。

【0136】

エリキシル剤は、透明で、甘い、含水アルコール製剤である。エリキシル剤に使用する薬学的に許容される担体は溶媒を含む。シロップ剤は、糖、例えば、スクロースの濃水溶液であり、防腐剤を含み得る。エマルジョン剤は、一方の液体が小球の形で他方の液体中に分散している、二相系である。エマルジョン剤に使用される薬学的に許容される担体は非水性液体、乳化剤および防腐剤である。懸濁液剤は、薬学的に許容される懸濁化剤および防腐剤を使用する。液体経口投与量形態に再構成される非起沸性顆粒に使用する薬学的に許容される物質は、希釈剤、甘味剤および湿潤剤を含む。液体経口投与量形態に再構成される薬学的に許容される起沸性顆粒で使用される物質は、有機酸および二酸化炭素源を含む。着色剤および風味剤は上記投与形態の全てで使用される。

【0137】

溶媒は、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコールおよびシロップを含む。防腐剤の例は、グリセリン、メチルパラベンおよびプロピルパラベン、安息香酸、安息香酸ナトリウムおよびアルコールを含む。エマルジョン剤で使用される非水性液体の例は、鉱油および綿実油を含む。乳化剤の例は、ゼラチン、アカシア、トラガカント、ベントナイトおよびポリオキシエチレンモノオレイン酸ソルビタンのような界面活性剤を含む。懸濁化剤は、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ペクチン、トラガカント、Veegumおよびアカシアを含む。甘味剤は、スクロース、シロップ、グリセリンおよびサッカリンのような人工甘味剤を含む。湿潤剤は、モノステアリン酸プロピレングリコール、モノオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ジエチレングリコールおよびポリオキシエチレンラウリルエーテルを含む。有機酸はクエン酸および酒石酸を含む。二酸化炭素源は重炭酸ナトリウムおよび炭酸ナトリウムを含む。着色剤は、承認された全ての水可溶性FDおよびC色素およびその混合物を含む。風味剤は、果実のような植物から抽出された天然フレーバーおよび心地良い感覚を生じる化合物の合成混合物を含む。

【0138】

固体投与量形態について、例えば炭酸プロピレン、植物油またはトリグリセリド中の溶液または懸濁液を、一つの態様においてゼラチンカプセルに封入する。このような溶液ならびにその製剤および充填は、米国特許4,328,245; 4,409,239; および4

10

20

30

40

50

, 4 1 0 , 5 4 5 に記載されている。液体投与量形態について、例えば、ポリエチレングリコール中の溶液を、投与に際して計量を容易にするために十分量の薬学的に許容される液体担体、例えば、水で希釈し得る。

【 0 1 3 9 】

あるいは、液体または半固体経口製剤を、活性化合物または塩を植物油、グリコール、トリグリセリド、プロピレングリコールエステル(例えば、炭酸プロピレン)および他のこのような担体に溶解または分散し、これらの溶液または懸濁液を硬または軟ゼラチンカプセル殻に封入することにより製造し得る。他の有用な製剤は、米国再公表特許 2 8 , 8 1 9 および 4 , 3 5 8 , 6 0 3 に示されるものを含む。要約すれば、このような製剤は、ここに提供する化合物、 1 , 2 - ジメトキシメタン、ジグリム、トリグリム、テトラグリム、
10
ポリエチレングリコール - 3 5 0 - ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール - 5 5 0 - ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール - 7 5 0 - ジメチルエーテル(ここで、 3 5 0 , 5 5 0 および 7 5 0 は、ポリエチレングリコールのおおよその平均分子量をいう)を含むが、これらに限定されないジアルキル化モノ - またはポリ - アルキレングリコールおよび 1 種以上のブチル化ヒドロキシトルエン(B H T)、ブチル化ヒドロキシアニソール(B H A)、没食子酸プロピル、ビタミン、ヒドロキノン、ヒドロキシクマリン、エタノールアミン、レシチン、セファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、リン酸、チオジプロピオン酸およびそのエステルおよびジチオカルバメートのような抗酸化剤を含むが、これらに限定されない。

【 0 1 4 0 】

他の製剤は、薬学的に許容されるアセタールを含むアルコール性水溶液を含むが、これに限定されない。これらの製剤におけるアルコールは、プロピレングリコールおよびエタノールを含むが、これらに限定されない、 1 個以上のヒドロキシル基を有するあらゆる薬学的に許容される水混和性溶媒である。アセタールは、アセトアルデヒドジエチルアセタールのような低級アルキルアルデヒドのジ(低級アルキル)アセタールを含むが、これらに限定されない。

【 0 1 4 1 】

注射剤、溶液およびエマルジョン

皮下、筋肉内または静脈内により特徴付けられる非経腸投与が、一つの態様において、またここで意図される。注射剤は、液体溶液または懸濁液、注射前に液体に溶解または懸濁させるのに適する固体形態またはエマルジョンとして、慣用の形態で製造できる。注射剤、溶液およびエマルジョンはまた 1 種以上の添加物を含む。適切な添加物は、例えば、水、食塩水、デキストロース、グリセロールまたはエタノールである。さらに、所望により、投与する医薬組成物は、例えば、酢酸ナトリウム、モノラウリン酸ソルビタン、トリエタノールアミンオレアートおよびシクロデキストリンのような、湿潤剤または乳化剤、p H 緩衝剤、安定化剤、溶解促進剤および他のそのような薬剤のような少量の非毒性補助物質も含み得る。

【 0 1 4 2 】

一定の投与量が維持されるような遅延放出または持続放出系の注入(例えば、米国特許番号 3 , 7 1 0 , 7 9 5 参照)もここで意図される。要約すれば、ここに提供する化合物を
40
固体内部マトリクス、例えば、ポリメタクリル酸メチル、ポリメタクリル酸ブチル、可塑化または非可塑化ポリ塩化ビニル、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン - 酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコーンカーボネートコポリマー、アクリル酸およびメタクリル酸のエステルのヒドロゲルのような親水性ポリマー、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコールおよび架橋部分的加水分解ポリ酢酸ビニルに分散させ、これが体液に不溶性である外部重合体膜、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン/プロピレンコポリマー、エチレン/アクリル酸エチルコポリマー、エチレン/酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、酢酸ビニルとの塩化ビニルコポ
50

リマー、塩化ビニリデン、エチレンおよびプロピレン、イオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴム、エピクロロヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコールコポリマー、エチレン/酢酸ビニル/ビニルアルコールターポリマーおよびエチレン/ビニルオキシエタノールコポリマーで囲まれている。本化合物は、放出速度制限ステップで、外部重合体膜から拡散される。このような非経腸組成物に含まれる活性化合物のパーセンテージはその特定の性質ならびに化合物の活性および対象の必要性に高度に依存する。

【 0 1 4 3 】

本組成物の非経腸投与は、静脈内投与、皮下投与および筋肉内投与を含む。非経腸投与用製剤は、注射用無菌溶液、皮下組織錠剤を含む使用直前に溶媒と組み合わせることができる凍結乾燥粉末のような無菌乾燥可溶性製品、注射用無菌懸濁液、使用直前に媒体と組み合わせることができる無菌乾燥不溶性製品および無菌エマルジョンを含む。溶液は、水性でも非水性でもよい。

10

【 0 1 4 4 】

静脈内投与するならば、適切な担体は、生理学的食塩水またはリン酸緩衝化食塩水 (P B S) およびグルコース、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールおよびその混合物のような増粘剤および可溶化剤を含む溶液を含む。

【 0 1 4 5 】

非経腸製剤で使用する薬学的に許容される担体は、水性媒体、非水性媒体、抗菌剤、等張化剤、緩衝液、抗酸化剤、局所麻酔剤、懸濁剤および分散剤、乳化剤、封鎖剤またはキレート剤および他の薬学的に許容される物質を含む。

20

【 0 1 4 6 】

水性媒体の例は、塩化ナトリウム注射剤、リンゲル注射剤、等張デキストロース注射剤、無菌水注射剤、デキストロースおよび乳酸リンゲル注射剤を含む。非水性非経腸媒体は、植物起源の固定油、綿実油、トウモロコシ油、ゴマ油およびピーナツ油を含む。静菌または静真菌濃度の抗菌剤を、複数投与量容器に包装した非経腸製剤に添加しなければならず、フェノールまたはクレゾール、水銀剤、ベンジルアルコール、クロロブタノール、メチルおよびプロピル p - ヒドロキシ安息香酸エステル、チメロサル、塩化ベンザルコニウムおよび塩化ベンゼトニウムを含む。等張化剤は塩化ナトリウムおよびデキストロースを含む。緩衝液はリン酸およびクエン酸を含む。抗酸化剤は重硫酸ナトリウムを含む。局所麻酔剤はプロカイン塩酸塩を含む。懸濁剤および分散剤はナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルピロリドンを含む。乳化剤はポリソルベート 8 0 (T W E E N^(登録商標) 8 0) を含む。金属イオンの封鎖剤またはキレート剤は E D T A を含む。医薬担体はまた、水混和性媒体のためのエチルアルコール、ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールおよび pH 調節のための水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸または乳酸を含む。

30

【 0 1 4 7 】

薬学的活性化合物の濃度を、注射が所望の薬理学的効果を生じる有効量を提供するように調節する。正確な投与量は、当分野で知られるとおり、患者または動物の年齢、体重および状態による。

【 0 1 4 8 】

40

単位投与量非経腸製剤をアンプル、バイアルまたは針付きシリンジに包装する。非経腸投与用の全ての製剤は、当分野で知られ、実施されているとおり無菌でなければならない。

【 0 1 4 9 】

実例として、活性化合物を含む無菌水溶液の静脈内または動脈内点滴は、有効な投与方法である。他の態様は、所望の薬理学的効果を得るために必要に応じて注射される活性物質を含む無菌水性または油性溶液または懸濁液である。

【 0 1 5 0 】

注射剤は局所および全身投与のために設計される。一つの態様において、治療有効投与量を、処置組織に少なくとも約 0 . 1 % w / w ないしは最大約 9 0 % w / w 以上、ある態

50

様において 1 % w / w を超える活性化合物の濃度を含むように製剤する。

【 0 1 5 1 】

本化合物を、微粒子化形態または他の適切な形態で懸濁してよくまたはより可溶性の活性生成物を製造するためにまたはプロドラッグを製造するために誘導体化してよい。得られた混合物の形態は、意図する投与方法および選択した担体または媒体への化合物の溶解度を含む多くの因子による。有効濃度は状態の症状を軽減するのに十分であり、経験的に決定できる。

【 0 1 5 2 】

凍結乾燥粉末

ここで興味深いのはまた、溶液、エマルジョンおよび他の混合物として投与のために再構成できる凍結乾燥粉末である。それらはまた再構成し、固体またはゲルとして製剤もできる。

10

【 0 1 5 3 】

無菌の凍結乾燥粉末を、ここに提供する化合物またはその薬学的に許容される誘導体を適切な溶媒に溶解することにより製造する。溶媒は、粉末または粉末から製造した再構成溶液の他の薬理学的成分の安定性を改善する添加物を含み得る。使用し得る添加物は、デキストロース、ソルビタール、フルクトース、トウモロコシシロップ、キシリトール、グリセリン、グルコース、スクロースまたは他の適切な薬剤を含むが、これらに限定されない。溶媒はまた、一つの態様において、ほぼ中性 pH の、クエン酸塩、リン酸ナトリウムまたはリン酸カリウムまたは当業者に知られる他のこのような緩衝液のような緩衝液も含んでよい。その後の、当業者に知られる標準条件下の溶液の無菌濾過と、続く凍結乾燥により、所望の製剤を得る。一つの態様において、得られた溶液を凍結乾燥用バイアルに分注する。各バイアルは、本化合物の 1 回服用量または複数投与量を含む。凍結乾燥粉末を、約 4 ~ 室温のような適当な条件下に保存できる。

20

【 0 1 5 4 】

この凍結乾燥粉末の注射用水での再構成は、非経腸投与で使用するための製剤を提供する。再構成のために、凍結乾燥粉末を無菌水または他の適切な担体に転嫁する。厳密な量は選択した化合物による。このような量は経験的に決定できる。

【 0 1 5 5 】

局所投与

30

局所混合物を、末梢投与および全身投与用に説明したように製造する。得られた混合物は溶液、懸濁液、エマルジョンなどであってよく、クリーム剤、ゲル剤、軟膏剤、エマルジョン剤、溶液剤、エリキシル剤、ローション剤、懸濁液剤、チンキ剤、ペースト剤、フォーム剤、エアロゾル剤、灌注剤、スプレー剤、坐薬、バンデージ剤、皮膚パッチ剤または局所投与に適するあらゆる他の製剤に製剤する。

【 0 1 5 6 】

本化合物またはその薬学的に許容される誘導体を、吸入のような局所適用用のエアロゾル剤に製剤し得る(例えば、炎症性疾患、特に喘息の処置に有用なステロイドの送達用エアロゾル剤を記載する米国特許 4,044,126、4,414,209 および 4,364,923 参照)。これらの呼吸管に投与するための製剤は、単独でまたはラクトースのような不活性担体と組み合わせて、エアロゾルまたはネブライザー用溶液の形または吹き入れ(insufflation)用の超微粒子粉末であり得る。このような場合、製剤の粒子は、一つの態様において、50 ミクロン未満、一つの態様において 10 ミクロン未満の直径を有する。

40

【 0 1 5 7 】

本化合物は、ゲル、クリームおよびローションの形で、皮膚および眼の粘膜への局所適用のためおよび眼への適用のためまたは脳内または脊髄内適用のため、局所適用または外用適用用に製剤し得る。局所投与は、経皮送達および眼または粘膜への投与または吸入投与治療を意図する。単独のまたは他の薬学的に許容される添加物と組み合わせた活性化合物の点鼻液も投与できる。

【 0 1 5 8 】

50

これらの溶液、特に眼への使用が意図されるものは、適当な塩と0.01%～10%(v/v)等張溶液、pH約5～7に製剤し得る。

【0159】

他の投与経路用組成物

イオン泳動的(iontophoretic)および電気泳動的デバイスおよび直腸投与を含む経皮パッチ剤のような他の投与経路もここで意図する。

【0160】

イオン泳動的および電気泳動的デバイスを含む経皮パッチ剤は、当業者に周知である。例えば、このようなパッチ剤は米国特許6,267,983、6,261,595、6,256,533、6,167,301、6,024,975、6,010,715、5,985,317、5,983,134、5,948,433および5,860,957に開示されている。

10

【0161】

例えば、直腸投与用医薬投与形態は、全身作用のための直腸坐薬、カプセル剤および錠剤である。ここで使用する直腸坐薬は、体温で融解または軟化して薬理活性成分にまたは治療活性成分の1種以上を放出する、直腸に挿入するための固形物である。直腸坐薬で使用する薬学的に許容される物質は、基剤または媒体および融点を上げるための薬剤である。基剤の例はカカオバター(カカオ脂)、グリセリン-ゼラチン、カルボワックス(ポリオキシエチレングリコール)および脂肪酸モノグリセリド、ジグリセリドおよびトリグリセリドの適当な混合物を含む。種々の基剤の混合物を使用し得る。坐薬の融点を上げるための薬剤は鯨蝟および蝟を含む。直腸坐薬は、圧縮法または鋳造により製造し得る。直腸坐薬の重量は、一つの態様において、約2～3gmである。

20

【0162】

直腸投与用錠剤およびカプセル剤は、経口投与用製剤と同じ薬学的に許容される物質を使用して、同じ方法により製造する。

【0163】

標的化製剤

ここに提供する化合物またはその薬学的に許容される誘導体はまた、処置する対象の特定の組織、受容体または体の他の領域への標的化のためにも製剤され得る。多くのこのような標的化方法は、当業者に周知である。全てのこのような標的化方法が、本組成物における使用のために、ここで意図される。標的化方法の非限定的例として、例えば、米国特許6,316,652、6,274,552、6,271,359、6,253,872、6,139,865、6,131,570、6,120,751、6,071,495、6,060,082、6,048,736、6,039,975、6,004,534、5,985,307、5,972,366、5,900,252、5,840,674、5,759,542および5,709,874を参照のこと。

30

【0164】

一つの態様において、腫瘍標的化リポソームのような組織標的化リポソームを含むリポソーム懸濁液も、薬学的に許容される担体として適し得る。これらは、当業者に知られる方法に従い製造し得る。例えば、リポソーム製剤は、米国特許番号4,522,811に記載のとおり、製造し得る。要約すれば、多重層膜リポソーム(MLV)のようなリポソームを、卵ホスファチジルコリンおよび脳ホスファチジルセリン(7:3モル比)をフラスコ内で乾燥沈降させる(drying down)ことにより形成させ得る。二価カチオンを欠くリン酸緩衝化食塩水(PBS)中のここに提供する化合物の溶液を添加し、フラスコを脂質薄膜が分散されるまで振盪させる。得られた小胞を洗浄して、封入されていない化合物を除去し、遠心によりペレット化させ、PBSに再懸濁する。

40

【0165】

他の薬物との共投与

本発明の他の面において、ここに記載する化合物を、処置を必要とする対象に、当業者が意図する状態に至らせる現在の標準的治療と見なされる薬物療法と組み合わせて投与することが意図される。このような組み合わせは、対象に1種以上の利点、例えば、同等

50

な目的を達成するための必要投与量の減少、短時間での所望の緩和効果の獲得などを提供する。

【0166】

本発明の化合物を、他の薬物との治療的レジメンの一部として投与し得る。例えば、特定の疾患または状態を処置する目的で、複数活性化合物を投与することが望ましいことがある。したがって、本発明の範囲内で、少なくとも一方が本発明の式Iの化合物を含む2種以上の医薬組成物を、これらの組成物の共投与に適するキットの形態に組み合わせ得る。

【0167】

本発明の方法の一つの態様において、式Iの化合物を第二治療剤と共に投与し得る。一つの態様において、第二治療剤は、抗癌剤、抗炎症剤、抗抗高血圧剤、抗線維化剤、抗血管形成剤、抗糖尿病剤および免疫抑制性剤から成る群から選択される。

10

【0168】

2種以上の活性成分を共投与するとき、活性成分を同時に、逐次的にまたは別々に投与してよい。一つの態様において、式Iの化合物を、第二治療剤と同時に投与する。他の態様において、式Iの化合物および第二治療剤を逐次的に投与する。さらなる態様において、式Iの化合物および第二治療剤を別々に投与する。

【0169】

本発明を、ここで、次の非限定的実施例を引用して、より詳細に記載する。実施例は本発明を説明するために提供するものであり、本明細書全体の開示の一般性を限定するものと解釈してはならない。

20

【実施例】

【0170】

実施例1

シントン(Z)-tert-ブチル2-(ブロモメチル)-3-フルオロアリルカルバメートおよび(E)-tert-ブチル2-(ブロモメチル)-3-フルオロアリルカルバメートの製造

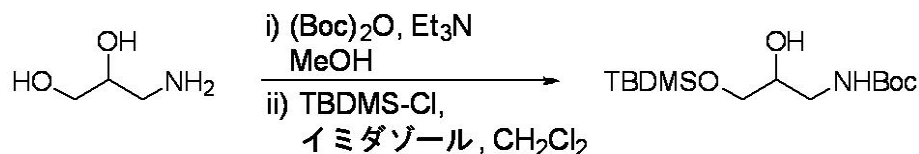
【化17】



30

tert-ブチル3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-ヒドロキシプロピルカルバメートの製造

【化18】



攪拌中の3-アミノ-1,2-プロパンジオール(10.0g、0.11mol)およびトリエチルアミン(23mL、0.17mol)のMeOH(200mL)溶液に、室温で二炭酸ジ-tert-ブチル(26.4g、0.12mol)を添加した。得られた溶液を室温で一夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、MeOHを完全留去するためにトルエンと共蒸発させた。粗製の残渣をCH₂Cl₂に溶解し、0℃に冷却後、イミダゾールおよびtert-ブチル-(クロロ)ジメチルシランを連続的に添加した。得られた混合物をこの温度で2時間攪拌した。反応混合物を水(100mL)とCH₂Cl₂(70mL)に分配し、水層をさらにCH₂Cl₂(2×70mL)で抽出した。併せた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製の残渣をシリカゲルで、n-ヘキサン、続いて10%酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出して精製して、tert-ブチル3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-ヒドロキシプロピルカルバメート(32.6g、97.3%)を無色油状物として得た。

40

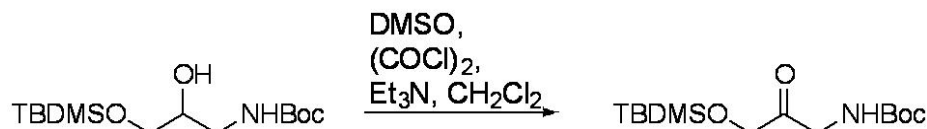
50

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ppm: 0.09 (6 H, s), 0.91 (9 H, s), 1.46 (9 H, s), 2.86 (1 H, br d, J 4.2 Hz), 3.13 (1 H, ddd, J 14.1, 6.7, 5.3 Hz), 3.30 - 3.43 (1 H, m), 3.54 (1 H, dd, J 10.1, 6.2 Hz), 3.66 (1 H, dd, J 10.1, 4.5 Hz), 3.70 - 3.80 (1 H, m), 4.98 (1 H, br s)

【0171】

tert - ブチル 3 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - オキソプロピルカルバメートの製造

【化19】



10

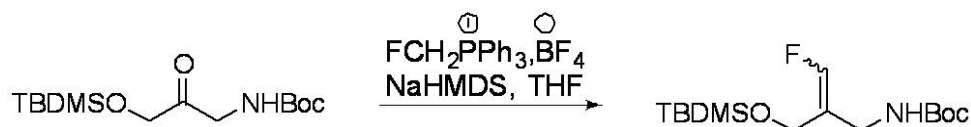
撈拌中の塩化オキサリル(13.6 mL、0.16 mol)の乾燥 CH_2Cl_2 (150 mL) 溶液に、-78 で、 N_2 下、DMSO (15.2 mL、0.21 mol) を30分にわたり滴下した。添加完了後、得られた溶液を-78 で1時間撈拌した。tert - ブチル 3 - (tert - ブチルジメチル - シリルオキシ) - 2 - ヒドロキシプロピルカルバメート(32.6 g、0.11 mol)の CH_2Cl_2 (50 mL) 溶液を20分かけて滴下した。撈拌をさらに1時間続け、その時点でトリエチルアミン(59.6 mL、0.43 mol)を添加した。冷却浴を除き、反応混合物を室温に温めた。反応混合物を水(100 mL)と CH_2Cl_2 (70 mL) に分配し、水層をさらに CH_2Cl_2 (2 × 70 mL) で抽出し、併せた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、窒素ガス流下に濃縮した。粗製の残渣を、シリカゲル上5%酢酸エチルの n - ヘキサン溶液で溶出して精製して、tert - ブチル 3 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - オキソプロピルカルバメート(29.8 g、92%)を淡黄色油として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; CDCl_3) ppm: 0.11 (6 H, s), 0.94 (9 H, s), 1.47 (9 H, s), 3.92 (2 H, s), 4.26 (2 H, d, J 4.6 Hz), 5.22 (1 H, br s)

20

【0172】

tert - ブチル 2 - ((tert - ブチルジメチルシリルオキシ)メチル) - 3 - フルオロアリルカルバメートの製造

【化20】



30

激しく撈拌しているフルオロメチル(トリフェニル) - ホスホニウムテトラフルオロボレート(18.9 g、49.4 mmol)の乾燥 THF (190 mL) 懸濁液に、-20 で、 N_2 下、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド(THF 中 1.0 M; 49.4 mL、49.4 mmol) を10分かけてゆっくり添加した。得られた深橙色溶液をこの温度で15分撈拌した。tert - ブチル 3 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - オキソプロピルカルバメート(10.0 g、33.0 mmol)の THF (10 mL) を10分かけてゆっくり添加した。添加完了後、撈拌をさらに1時間続け、その間に反応物をゆっくり室温まで温めた。水(5 mL)の添加により反応停止させ、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を水(100 mL)とジエチルエーテル(100 mL)に分配し、水層をさらにジエチルエーテル(2 × 100 mL)で抽出した。併せた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製の残渣をシリカゲルで、n - ヘキサン、続いて6%酢酸エチルの n - ヘキサン溶液で溶出して精製して、tert - ブチル 2 - ((tert - ブチルジメチルシリルオキシ)メチル) - 3 - フルオロアリルカルバメートを E / Z 二重結合異性体混合物(E / Z = 1 : 1; 9.9 g、94%)として得た。この異性体はこの段階では分離しなかった。

40

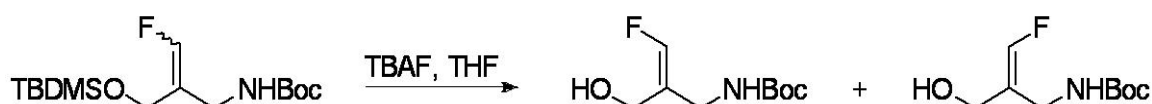
【0173】

(E) - tert - ブチル 3 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル)アリルカルバメートおよび(Z) - tert - ブチル 3 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル)アリルカルバメートの

50

製造

【化 2 1】



攪拌中の *tert*-ブチル 2 - ((*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル) - 3 - フルオロアリルカルバメート (*E* / *Z* = 1 : 1 ; 12.0 g、37.6 mmol) の THF (30 mL) 溶液に、室温で TBAF (THF 中 1.0 M ; 45.1 mL、45.1 mmol) を添加した。得られた溶液を 30 分攪拌した。反応混合物を水 (70 mL) と酢酸エチル (50 mL) に分配した。水層を酢酸エチル (50 mL) で抽出し、併せた有機層を飽和 NH_4Cl 水溶液 (70 mL) 、続いて塩水 (70 mL) で洗浄した。 Na_2SO_4 で乾燥後、有機層を減圧下濃縮した。粗製の物質を、シリカゲルで、20% 酢酸エチルおよび 5% THF の *n*-ヘキサン溶液で溶出して精製して、(*Z*) - *tert*-ブチル 3 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) - アリルカルバメート (0.5 g、6.5%)、(*E*) - *tert*-ブチル 3 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) アリルカルバメート (1.2 g、15.6%) および *E* / *Z* 異性体混合物 (5.5 g、71.4%) を得た。

10

【0174】

(*Z*) - *tert*-ブチル 3 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) アリルカルバメート: ^1H -NMR (300 MHz; CDCl_3) ppm: 1.46 (9 H, s), 3.41 (1 H, br s), 3.74 (2 H, dd, *J* 6.5, 3.1 Hz), 4.28 (2 H, dd, *J* 6.0, 2.3 Hz), 4.87 (1 H, br s), 6.53 (1H, dd, *J* 8

20

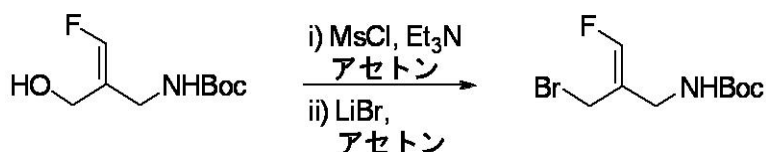
【0175】

(*E*) - *tert*-ブチル 3 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) アリルカルバメート: ^1H -NMR (300 MHz; CDCl_3) ppm: 1.47 (9 H, s), 3.78 (1 H, t, *J* 6.4 Hz), 3.93 - 4.02 (4 H, m), 4.94 (1 H, br s), 6.63 (1 H, d, *J* 83.6 Hz)

【0176】

(*Z*) - *tert*-ブチル 2 - (プロモメチル) - 3 - フルオロアリルカルバメートの製造

【化 2 2】



30

攪拌中の (*Z*) - *tert*-ブチル 3 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) - アリルカルバメート (0.50 g、2.44 mmol) のアセトン (15 mL) 溶液に、0 で、 N_2 下トリエチルアミン (0.51 mL、3.65 mmol) および塩化メタンスルホニル (0.23 mL、2.92 mmol) を連続的に添加した。得られた混合物をこの温度で 30 分攪拌した。反応混合物を沈殿した塩を除去するために濾過し、フィルターケーキをさらにアセトン (10 mL) で洗浄した。濾液に臭化リチウム (1.06 g、12.18 mmol) を添加し、得られた懸濁液を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水 (25 mL) と酢酸エチル (25 mL) に分配し、水層をさらに酢酸エチル (25 mL) で抽出した。併せた有機層を塩水 (25 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下濃縮して、(*Z*) - *tert*-ブチル 2 - (プロモメチル) - 3 - フルオロアリルカルバメートを淡黄色油として得た (0.63 g、96%)。 ^1H -NMR (300 MHz; CDCl_3) ppm: 1.47 (9 H, s), 3.80 (2 H, br s), 4.09 (2 H, d, *J* 2.6 Hz), 4.75 (1 H, br s), 6.65 (1 H, d, *J* 81.9 Hz)

40

【0177】

(*E*) - *tert*-ブチル 2 - (プロモメチル) - 3 - フルオロアリルカルバメートの製造

【化 2 3】



攪拌中の(E)-tert-ブチル3-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-ア릴カルバメート(1.20 g、5.85 mmol)のアセトン(20 mL)溶液に、0 で、N₂下トリエチルアミン(1.22 mL、8.77 mmol)および塩化メタンスルホニル(0.54 mL、7.02 mmol)を連続的に添加した。得られた混合物をこの温度で30分攪拌した。反応混合物を沈殿した塩を除去するために濾過し、フィルターケーキをさらにアセトン(10 mL)で洗浄した。濾液に臭化リチウム(2.54 g、29.24 mmol)を添加し、得られた懸濁液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水(25 mL)と酢酸エチル(25 mL)に分配し、水層をさらに酢酸エチル(25 mL)で抽出した。併せた有機層を塩水(25 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下濃縮して、(E)-tert-ブチル2-(プロモメチル)-3-フルオロア릴カルバメートを淡黄色油状物として得た(1.46 g、93%)。¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃) ppm: 1.47 (9 H, s), 3.97 (2 H, dd, J 3.5, 0.7 Hz), 4.02 (2 H, br d, J 6.1 Hz), 4.78 (1 H, br s), 6.79 (1 H, d, J 81.1 Hz)

10

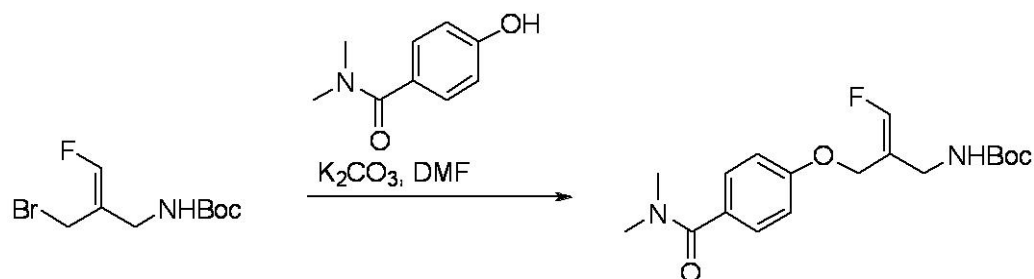
【0178】

実施例 2

20

方法 A : (Z)-tert-ブチル2-((4-(ジメチルカルバモイル)フェノキシ)-メチル)-3-フルオロア릴カルバメートの製造

【化 2 4】



30

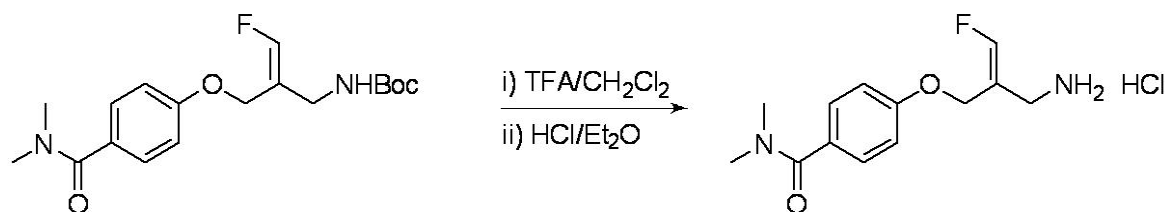
激しく攪拌中の(Z)-tert-ブチル2-(プロモメチル)-3-フルオロア릴カルバメート(430.0 mg、1.60 mmol)および炭酸カリウム(332.5 mg、2.41 mmol)の乾燥DMF(2.0 mL)懸濁液に、室温で、N₂下4-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンズアミド(291.4 mg、1.76 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物を水(40 mL)と酢酸エチル(20 mL)に分配し、水層をさらに酢酸エチル(2 × 20 mL)で抽出した。併せた有機層を飽和NH₄Cl水溶液(40 mL)、塩水(40 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下濃縮した。粗製の物質を、シリカゲルで60%酢酸エチルのn-ヘキサン溶液、続いて75%酢酸エチルのn-ヘキサン溶液で溶出して精製して、(Z)-tert-ブチル2-((4-(ジメチルカルバモイル)フェノキシ)メチル)-3-フルオロア릴カルバメート(520.0 mg、92%)を無色油状物として得た。¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃) ppm: 1.44 (9 H, s), 3.07 (6 H, br s), 3.78 (2 H, br s), 4.74 (2 H, dd, J 2.7, 0.8 Hz), 4.80 (1 H, br s), 6.75 (1 H, d, J 82.7 Hz), 6.95 (2 H, d, J 8.9 Hz), 7.42 (2 H, d, J 8.8 Hz)

40

【0179】

方法 B : (Z)-4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロア릴オキシ)-N,N-ジメチル-ベンズアミド塩酸塩(化合物 18)の製造

【化 2 5】



攪拌中の(Z)-tert-ブチル2-((4-(ジメチルカルバモイル)-フェノキシ)メチル)-3-フルオロアリルカルバメート(520.0mg、1.48mmol)のCH₂Cl₂(8.0mL)溶液に、室温でトリフルオロ酢酸(2.0mL)を添加した。得られた混合物を室温で30分攪拌した。全ての揮発物を減圧下除去し、残渣をCH₂Cl₂(2×20mL)と共蒸発して、トリフルオロ酢酸を除去した。得られた油状物を酢酸エチル(3.0mL)に溶解し、エーテルHCl(ジエチルエーテル中2.0M; 1.0mL、2.0mmol)を添加した。形成した沈殿を分離し、減圧下乾燥して、(Z)-4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロアリルオキシ)-N,N-ジメチルベンズアミド塩酸塩(301mg、71%)を淡黄色固体として得た; m.p. =135-137; ¹H-NMR (300 MHz; MeOD) ppm: 3.06 (3 H, br s), 3.10 (3 H, br s), 3.71 (2 H, d, J 3.0 Hz), 4.88 (2 H, dd, J 2.8, 0.8 Hz), 7.11 (2H, d, J 8.9 Hz), 7.13 (1 H, d, J 80.8 Hz), 7.45 (2 H, d, J 8.9 Hz)

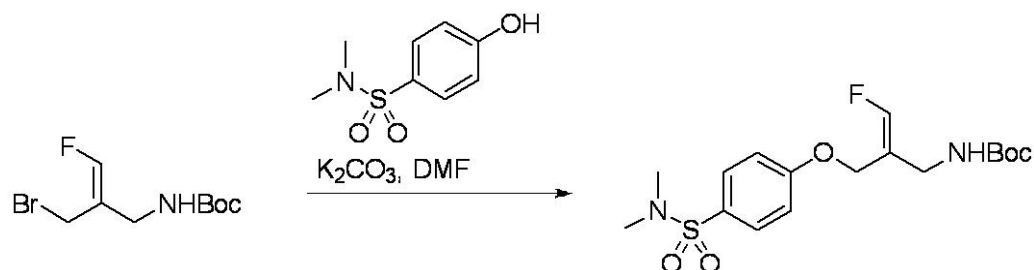
10

【0180】

方法C: (Z)-tert-ブチル2-((4-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェノキシ)メチル)-3-フルオロアリルカルバメートの製造

20

【化 2 6】



30

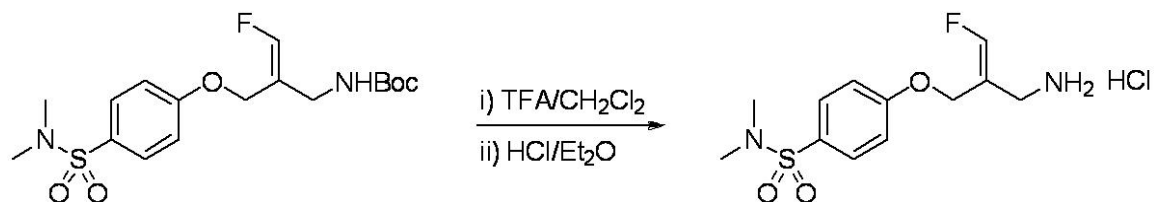
激しく攪拌している(Z)-tert-ブチル2-(ブロモメチル)-3-フルオロアリルカルバメート(232.0mg、0.87mmol)の乾燥DMF(2.0mL)懸濁液に、室温で、N₂下炭酸カリウム(300.0mg、2.16mmol)および4-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンズアミド(174.0mg、0.87mmol)を連続的に添加した。得られた懸濁液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液(40mL)と酢酸エチル(20mL)に分配し、水層をさらに酢酸エチル(20mL)で抽出した。併せた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下濃縮した。粗製の物質を、シリカゲルで、50%酢酸エチルのn-ヘキサン溶液で溶出して精製して、(Z)-tert-ブチル2-((4-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェノキシ)メチル)-3-フルオロアリルカルバメート(279.0mg、83%)を無色油状物として得た。¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃) ppm: 1.42 (9 H, s), 2.69 (6 H, s), 3.79 (2 H, br s), 4.76 (2 H, d, J 2.7 Hz), 4.81 (1 H, br s), 6.76 (1 H, d, J 8.2.6 Hz), 7.04 (2 H, d, J 8.9 Hz), 7.72 (2 H, d, J 9.0 Hz)

40

【0181】

方法D: (Z)-4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロアリルオキシ)-N,N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミド塩酸塩(化合物10)の製造

【化 2 7】



攪拌中の(Z)-tert-ブチル 2-((4-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェノキシ)メチル)-3-フルオロアクリルカルバメート(279.0 mg、0.72 mmol)のCH₂Cl₂(4.0 mL)溶液に、室温でトリフルオロ酢酸(1.0 mL)を添加した。得られた混合物を室温で30分攪拌した。全ての揮発物を減圧下除去し、残渣をCH₂Cl₂(2×20 mL)と共蒸発した。得られた油状物を酢酸エチル/MeOH(5:1; 3.0 mL)に溶解し、エーテルHCl(ジエチルエーテル中2.0 M; 0.5 mL、1.0 mmol)を添加した。形成した沈殿を分離し、減圧下乾燥して、(Z)-4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロアクリロキシ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩(196.0 mg、84%)を白色固体として得た; m.p. 185 - 187 ; ¹H-NMR (300 MHz; d₆-DMSO) ppm: 3.39 (6 H, br s), 3.54 (2 H, br s), 4.81 (2 H, d, J 2.3 Hz), 7.16 (2 H, d, J 9.0 Hz), 7.24 (1 H, d, J 82.3 Hz), 7.25 (2 H, br s), 7.77 (2 H, d, J 9.0 Hz)

【0182】

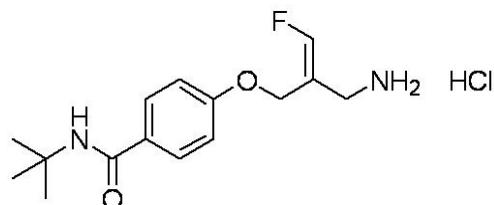
実施例 3

次の化合物を、実施例 2 に示す方法 A および B に従い製造した。

【0183】

(Z)-4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロアクリロキシ)-N-tert-ブチルベンズアミド塩酸塩(化合物 1):

【化 2 8】

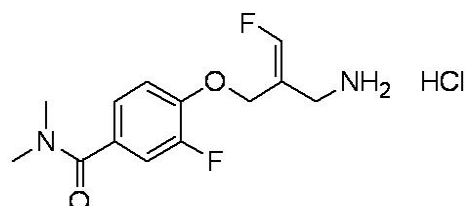


ベージュ色固体; m.p. 180 - 184 ; ¹H-NMR (300 MHz; CD₃OD) ppm: 1.45 (9 H, s), 3.70 (2H, d, J 2.2 Hz), 4.86 (2 H, dd, J 2.9, 0.7 Hz), 7.06 (2 H, d, J 9.0 Hz), 7.13 (1 H, d, J 80.9 Hz), 7.76 (2 H, d, J 8.9 Hz)

【0184】

(Z)-4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロアクリロキシ)-3-フルオロ-N,N-ジメチル-ベンズアミド塩酸塩(化合物 4):

【化 2 9】

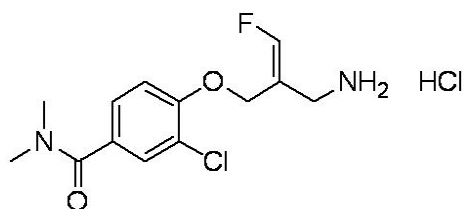


褐色固体; ¹H-NMR (300 MHz; CD₃OD) ppm: 3.04 (3 H, br s), 3.09 (3 H, br s), 3.73 (2 H, d, J 2.4 Hz), 4.93 (2 H, dd, J 2.9, 0.8 Hz), 7.16 (1 H, d J 90.0 Hz), 7.25 - 7.29 (2 H, m)

【0185】

(Z)-4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロアクリロキシ)-3-クロロ-N,N-ジメチル-ベンズアミド塩酸塩(化合物 6):

【化 3 0】



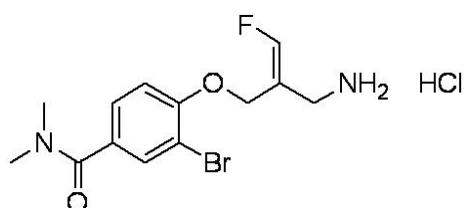
褐色固体；¹H-NMR (300 MHz; CD₃OD) ppm: 3.04 (3 H, br s), 3.09 (3 H, br s), 3.76 (2 H, d, J 2.3 Hz), 4.96 (2 H, dd, J 2.8, 0.9 Hz), 7.16 (1 H, d, 80.6 Hz), 7.26 (1 H, d, J 8.6 Hz), 7.43 (1 H, dd, J 8.5, 2.1 Hz), 7.55 (1 H, d, J 2.0 Hz)

10

【0186】

(Z) - 4 - (2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロアリルオキシ) - 3 - ブロモ - N, N - ジメチル - ベンズアミド塩酸塩(化合物 20) :

【化 3 1】



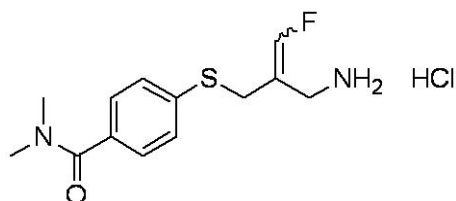
20

ベージュ色固体；m.p. 54 - 57 ; ¹H-NMR (300 MHz; CD₃OD) ppm: 3.04 (3 H, br s), 3.09 (3 H, br s), 3.78 (2 H, d, J 2.4 Hz), 4.95 (2 H, dd, J 2.9, 0.9 Hz), 7.15 (1 H, d, J 80.5 Hz), 7.22 (1 H, d, J 8.5 Hz), 7.47 (1 H, dd, J 8.5, 2.1 Hz), 7.71 (1 H, d, J 2.0 Hz)

【0187】

E 異性体と Z 異性体の混合物としての 4 - (2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロアリルオキシ) - N, N - ジメチルベンズアミド塩酸塩(化合物 8 E および 8 Z) :

【化 3 2】



30

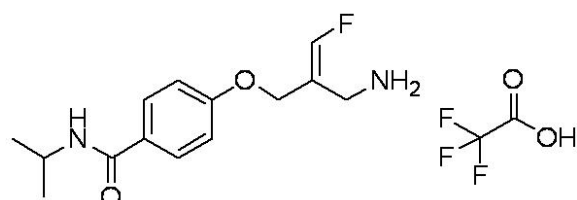
無色固体；¹H-NMR (300 MHz; CD₃OD) ppm: 2.99 (3 H, br s), 3.00 (3 H, br s), 3.10 (6 H, br s), 3.64 (2 H, d, J 3.0 Hz), 3.71 (2 H, dd, J 3.1, 1.1 Hz), 3.77 (2 H, d, J 1.0 Hz), 3.87 (2 H, dd, J 2.1, 0.8 Hz), 6.82 (1 H, d, J 82.1 Hz), 6.93 (1 H, d, J 81.6 Hz), 7.38 (2 H, d, J 8.6 Hz), 7.41 (2 H, d, J 8.6 Hz), 7.48 (2 H, d, J 8.6 Hz), 7.49 (2 H, d, J 8.3 Hz)

【0188】

40

(E) - 4 - (2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロアリルオキシ) - N - イソプロピルベンズアミドトリフルオロ酢酸塩(化合物 39) :

【化 3 3】



黄色ガム状物；¹H-NMR (300 MHz; d₆-DMSO) ppm: 1.13 (6 H, d, J 6.9 Hz), 3.58 (2

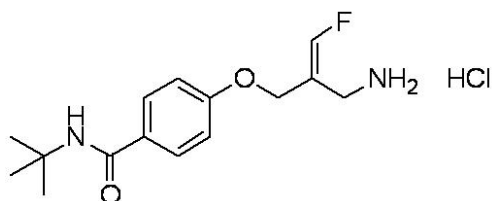
50

H, d, J 5.1 Hz), 4.05 (1 H, septet, J 6.6 Hz), 4.65 (2 H, d, J 3.6 Hz), 7.02 (2 H, d, J 6.9 Hz), 7.32 (1 H, d, J 81.9 Hz), 7.82 (2 H, d, J 6.9 Hz), 8.07 (1 H, d, J 7.5 Hz), 8.18 (3 H, br s)

【 0 1 8 9 】

(E) - 4 - (2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロアリルオキシ) - N - tert - ブチルベンズアミド塩酸塩(化合物 2 3) :

【 化 3 4 】



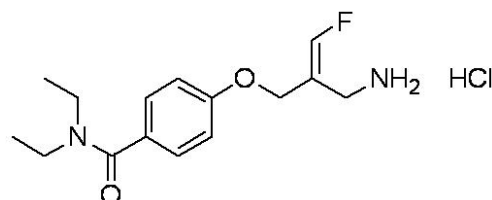
10

無色粉末 ; m.p. 140 - 142 ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$) ppm: 1.37 (9 H, s), 3.60 (2 H, d, J 3.9 Hz), 4.68 (2 H, d, J 3.6 Hz), 7.02 (2 H, d, J 6.9 Hz), 7.34 (1 H, d, J 82.5 Hz), 7.61 (1 H, s), 7.81 (2 H, d, J 6.9 Hz), 8.28 (3 H, br s)

【 0 1 9 0 】

(E) - 4 - (2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロアリルオキシ) - N, N - ジエチルベンズアミド塩酸塩(化合物 2 4) :

【 化 3 5 】



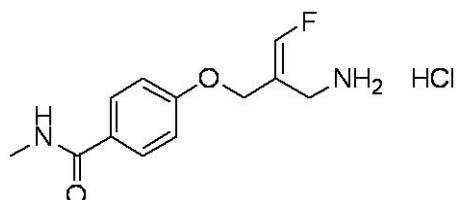
20

褐色固体 ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; CD_3OD) ppm: 1.18 (3 H, br s), 1.25 (3 H, br s), 3.37 (2 H, br s), 3.56 (2 H, br s), 3.83 (2 H, s), 4.68 (2 H, d, J 3.5 Hz), 7.12 (2 H, d, J 8.6 Hz), 7.40 (2 H, d, J 8.7 Hz)

【 0 1 9 1 】

(E) - 4 - (2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロアリルオキシ) - N - メチルベンズアミド塩酸塩(化合物 2 5) :

【 化 3 6 】



30

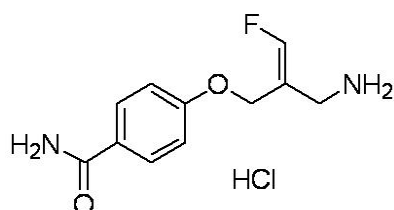
無色固体 ; m.p. 203 - 205 ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; CD_3OD) ppm: 2.90 (3 H, s), 3.83 (2 H, d, J 1.8 Hz), 4.67 (2 H, dd, J 3.7, 0.8 Hz), 7.07 (2 H, d, J 9.0 Hz), 7.24 (1 H, d, J 81.2 Hz), 7.81 (2 H, d, J 9.0 Hz)

【 0 1 9 2 】

(Z) - 4 - (2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロアリルオキシ)ベンズアミド塩酸塩(化合物 2) :

40

【化 3 7】



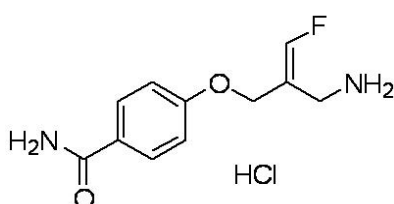
無色固体 ; m.p. 195 - 198 ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; MeOD) ppm: 3.72 (2H, d, J 2.2 Hz), 4.90 (2H, dd, J 2.9, 0.8 Hz), 7.11 (2H, d, J 9.0 Hz), 7.14 (1H, d, J 80.8 Hz), 7.90 (2H, d, J 9.0 Hz)

10

【 0 1 9 3】

(E) - 4 - (2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロアリルオキシ)ベンズアミド塩酸塩(化合物 3) :

【化 3 8】



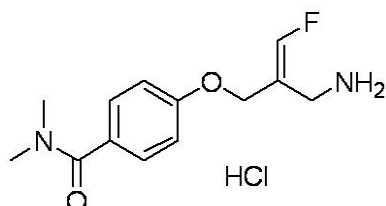
無色固体 ; m.p. 225 - 228 ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; MeOD) ppm: 3.85 (2H, s), 4.70 (2H, dd, J 3.6, 1.0 Hz), 7.10 (2H, d, J 9.0 Hz), 7.26 (1H, d, J 81.2 Hz), 7.90 (2H, d, J 9.0 Hz)

20

【 0 1 9 4】

(E) - 4 - (2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロアリルオキシ) - N, N - ジメチルベンズアミド塩酸塩(化合物 1 3) :

【化 3 9】



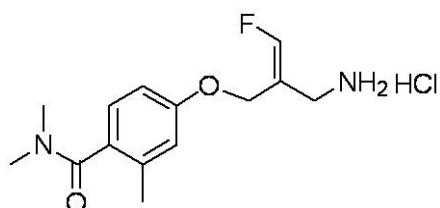
m.p. 185 - 187 ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$) ppm: 2.95 (6 H, s), 3.60 (2 H, d (br), J 4.2 Hz), 4.67 (2 H, d, J 3.6 Hz), 7.03 (2 H, d, J 8.7 Hz), 7.33 (1 H, d, J 82.2), 7.40 (2 H, d, J 8.7 Hz), 8.29 (3 H, br s)

30

【 0 1 9 5】

(Z) - 4 - (2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロアリルオキシ) - N, N, 2 - トリメチルベンズアミド塩酸塩(化合物 2 6) :

【化 4 0】



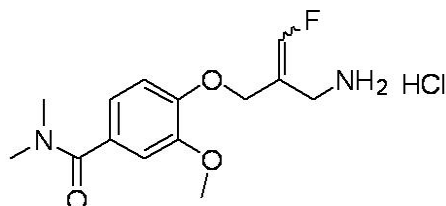
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; DMSO) ppm: 2.17 (3 H, s), 2.75 (3 H, s), 2.98 (3 H, s), 3.54 (2 H, m (br)), 4.72 (2 H, d, J 2.4 Hz), 6.85 (1 H, dd, J 2.4, 8.4 Hz), 6.89 (1 H, d, J 2.4 Hz), 7.10 (1 H, d, J 8.4 Hz), 7.21 (1 H, d, J 82.2 Hz), 8.15 (3 H, s)

40

50

【 0 1 9 6 】

E 異性体と Z 異性体の混合物としての 4 - (2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロアリルオキシ) - 3 - メトキシ - N, N - ジメチルベンズアミド塩酸塩(化合物 7 E および 7 Z) :
【化 4 1】



10

E - 異性体

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; DMSO) ppm: 2.95 (6 H, s), 3.52 (2 H, m (br)), 3.79 (3 H, s), 4.65 (2 H, d, J 3.3 Hz), 6.95 - 7.09 (3 H, m), 7.24 (1 H, d, J 82.0 Hz), 8.25 (3 H, s)

Z - 異性体

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; DMSO) ppm: 2.95 (6 H, s), 3.59 (2 H, m (br)), 3.79 (3 H, s), 4.77 (2 H, d, J 2.1 Hz), 6.95 - 7.09 (3 H, m), 7.29 (1 H, d, J 82.0 Hz), 8.25 (3 H, s)

【 0 1 9 7 】

実施例 4

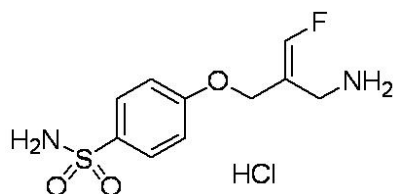
20

次の化合物を、実施例 2 に示す方法 C および D に従い製造した。

【 0 1 9 8 】

(E) - 4 - (2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロアリルオキシ)ベンゼンスルホンアミド塩酸塩(化合物 1 1) :

【化 4 2】



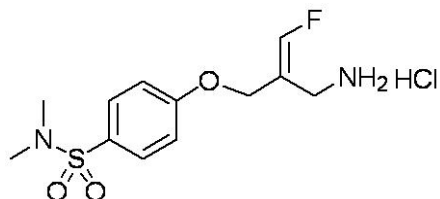
30

無色固体 ; m.p. 107 - 110 ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; MeOD) ppm: 3.85 (2H, d, J 2.0 Hz) 4.71 (2H, dd, J 3.6, 0.8 Hz), 7.16 (2H, d, J 9.0 Hz), 7.27 (1H, d, J 81.5 Hz), 7.88 (2H, d, J 9.0 Hz)

【 0 1 9 9 】

(E) - 4 - (2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロアリルオキシ) - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩(化合物 1 4) :

【化 4 3】



40

m.p. 178 - 180 ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; d_6 -DMSO) ppm: 2.57 (6 H, s), 3.61 (2 H, d (br), J 2.1 Hz), 4.73 (2 H, d, J 3.3 Hz), 7.22 (2 H, d, J 8.7 Hz), 7.36 (1 H, d, J 82.2 Hz), 7.71 (2 H, d, J 8.7 Hz), 8.29 (3 H, brs)

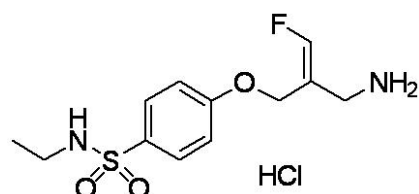
【 0 2 0 0 】

(Z) - 3 - (2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロアリルオキシ) - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩(化合物 1 5) :

50

ホンアミド塩酸塩(化合物 3 1) :

【化 4 8】



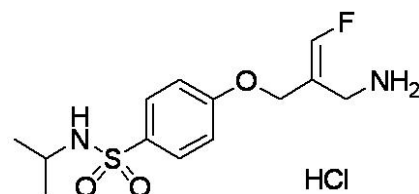
白色固体 ; m.p. 65 - 67 ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$) ppm: 0.96 (3H, t, J 7.2 Hz), 2.74 (2H, dq, J 7.0, 7.2 Hz), 3.55 (2H, br s), 4.80 (2H, br s), 7.19 (2H, d, J 8.8 Hz), 7.25 (1H, d, J 81.9 Hz), 7.44 (1H, t, J 5.5 Hz), 7.74 (2H, d, J 8.7 Hz), 8.16 (3H, br s)

10

【 0 2 0 5】

(E) - 4 - (2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロアリルオキシ) - N - イソプロピルベンゼンスルホンアミド塩酸塩(化合物 3 2) :

【化 4 9】



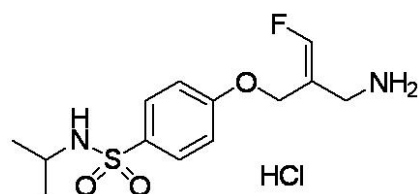
20

無色固体 ; m.p. 151 - 153 ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; MeOD) ppm: 1.03 (6H, d, J 6.6 Hz), 3.33 (1H, m), 3.85 (2H, s), 4.72 (2H, d, J 3.8 Hz), 7.17 (2H, d, J 9.0 Hz), 7.27 (1H, d, J 80.9 Hz), 7.83 (2H, d, J 8.9 Hz)

【 0 2 0 6】

(Z) - 4 - (2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロアリルオキシ) - N - イソプロピル - ベンゼンスルホンアミド塩酸塩(化合物 3 3) :

【化 5 0】



30

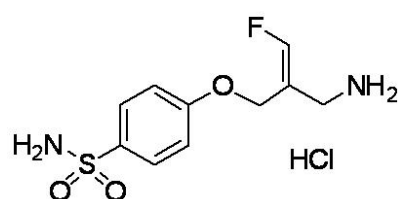
白色固体 ; m.p. 50 - 52 ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$) ppm: 0.94 (6H, d, J 6.5 Hz), 3.18 (1H, m), 3.56 (2H, br s), 4.81 (2H, br s), 7.18 (2H, d, J 8.9 Hz), 7.25 (1H, d, J 81.9 Hz), 7.46 (1H, d, J 7.1 Hz), 7.76 (2H, d, J 8.9 Hz), 8.09 (3H, br s)

【 0 2 0 7】

40

(Z) - 4 - (2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロアリルオキシ)ベンゼンスルホンアミド塩酸塩(化合物 9) :

【化 5 1】



m.p. 227 - 230 ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$) ppm: 3.54 (2 H, br), 4.80 (2 H, s)

50

), 7.24 (1 H, d, J 82.2 Hz), 7.15 (2 H, d, J 8.7 Hz), 7.26 (2 H, s), 7.77 (2 H, d, J 8.7 Hz), 8.14 (3 H, br s)

【0208】

実施例 5

式 I の化合物がヒト組み換え S S A O / V A P - 1 を阻害する能力を測定する方法

式 I の化合物の全ての阻害効果を、モノアミンオキシダーゼ、銅含有アミンオキシダーゼ群および関連酵素群について記載の結合比色方法を使用して、ヒト組み換え S S A O / V A P - 1 に対して試験した(Holt A. and Palcic M., A peroxidase-coupled continuous absorbance plate-reader assay for flavin monoamine oxidases, copper-containing amine oxidases and related enzymes. Nat. Protoc. 2006, 1, 2498-2505)。要約すれば、ヒト S S A O / V A P - 1 の 34 ~ 763 残基に対応するクローン化 c D N A 鋳型および取り込まれたマウス I g カッパ()シグナル配列、N 末端 F l a g エピトープタグおよびタバコエッチウイルス(T E V)開裂部位を、Genart AG の哺乳動物発現ベクター(p L O - C M V)に集合させた。ヒト S S A O / V A P - 1 残基を有するこのベクターを C H O - K 1 グリコシル化変異体細胞株である L e c 8 に遺伝子導入した。ヒト S S A O / V A P - 1 を安定に発現するクローンを単離し、大規模培養した。活性ヒト S S A O / V A P - 1 を免疫親和性クロマトグラフィーを使用して精製し、回収した。これを S S A O / V A P - 1 活性の源として使用した。高処理比色アッセイを、96 ウェルまたは 384 ウェル形式で展開した。すなわち、標準 96 ウェルプレートアッセイにおいて、0.1 M N a P O ₄ 緩衝液(p H 7.4)中の 50 μ L の精製ヒト S S A O / V A P - 1 (0.25 μ g/mL)を各ウェルに添加した。試験化合物を D M S O に溶解し、4 ~ 9 データ点の濃度応答曲線(C R C)で、典型的にマイクロモル濃度またはナノモル濃度範囲で、ヒト S S A O / V A P - 1 と 30 分、37 ° でインキュベーション後に試験した。30 分のインキュベーション後、0.1 M N a P O ₄ 緩衝液(p H 7.4)中に調製した、600 μ M ベンジルアミン(Sigma Aldrich)、120 μ M Amplex Red(Sigma Aldrich)および 1.5 U/mL ホースラディッシュペルオキシダーゼ(Sigma Aldrich)を含む 50 μ L の反応混合物を対応するウェルに添加した。蛍光単位(R F U)を 2.5 分毎に 30 分、37 ° で、励起 565 nm および発光 590 nm (Optima; BMG labtech)で読んだ。各ウェルの動態の傾斜を、M A R S データ解析ソフトウェア(BMG labtech)を使用して計算し、この値を I C ₅₀ 値の演繹に使用した(Dotmatics)。結果を表 2 に示す。

【0209】

10

20

30

【表 7】

表 2

本発明の実施例化合物および比較化合物のSSAO/VAP-1、MAO-BおよびDAO阻害活性

化合物	ヒトMAO-B 活性IC ₅₀ (マイクロモル濃度)	HMEC細胞で発 現するヒトSSAO/ VAP-1活性IC ₅₀ (ナノモル濃度)	ラット脂肪の内因 性SSAO/VAP-1 活性IC ₅₀ (ナノモル濃 度)	ヒトアミノキシダー ゼ活性IC ₅₀ (マイクロ モル濃度)
1	< 1	< 100	< 100	< 1
2	> 1	< 100	< 100	< 0.1
3	> 10	< 100	< 100	> 1
4	> 0.1	< 100	< 100	< 1
6	> 1	< 100	NT	< 1
7	> 10	< 100	NT	< 1
8	> 1	< 100	NT	NT
9	> 10	< 100	< 100	< 1
10	> 10	< 100	< 100	> 1
11	> 10	< 100	< 100	> 10
13	> 0.1	< 100	< 100	> 1
14	> 10	< 100	< 100	> 10
15	> 100	< 100	< 100	NT
18	> 0.1	< 100	< 100	< 0.1
20	> 1	< 100	NT	< 1
23	> 1	< 100	< 100	> 10
24	> 1	< 100	< 100	> 10
25	> 1	< 100	< 100	< 1
26	> 1	< 100	NT	< 1
28	> 10	< 100	< 100	> 10
29	> 10	< 100	< 100	> 1
30	> 10	< 100	< 100	> 10
31	> 1	< 100	< 100	< 1
32	> 10	< 100	< 100	> 10
33	> 10	< 100	< 100	< 1
モフェギリン	5nM	19	6	> 10

【0210】

実施例 6

式 I の化合物が HMEC 細胞で発現するヒト組み換え SSAO/VAP-1 を阻害する能力を測定する方法

SSAO/VAP-1 活性を、ヒト SSAO/VAP-1 の源以外、実施例 5 の記載に準じる方法を使用して測定した。pcDNA-DEST40-hSSAO/VAP-1 を、リポフェクタミン (Invitrogen Ltd) を使用して HMEC 細胞に遺伝子導入した。ヒト SSAO/VAP-1 を安定に発現するクローンを選択し、細胞ライセートが比色アッセイで使うために必要となるまで液体窒素中で保存した。要約すれば、ヒト SSAO/VAP-1 を発現する HMEC 細胞を、数個の 10 cm ペトリ皿で増殖させ、細胞が 100 % コンフルエンスに達したら、細胞を回収し、ホモジネートを調製した。細胞を 5 mL の冷却 HES 緩衝液 (20 mM HEPES、1 mM EDTA、250 mM スクロース、pH 7.4)

で2回洗浄した。1×プロテアーゼ阻害剤(Sigma Aldrich)含有HES緩衝液を添加し、細胞を氷上で3分インキュベートした。緩衝液を除去し、細胞を掻き取り、遠心チューブに移した。細胞ライセートを23G針を10回通し、続いて27G針を10回通すことにより調製した。あるいは、細胞ライセートを、IKA Ultra-Turrax T 10ホモジナイザーを、10mLの細胞懸濁液毎に3分使用して調製した。細胞を5分、300×g回転させた。透明上清を新しい遠心チューブに移し、比色アッセイを行うまで-80で保存した。アッセイ前に、残存MAO活性を阻害するために0.5mMを添加した。アッセイを実施例5に記載のとおり実施した。すなわち、50μLの細胞ライセートを、試験化合物と30分、37でインキュベートした。反応混合物を添加し、動態を実施例5に詳述のとおり読んだ。表2はいくつかの式Iの化合物のデータを示す。

10

【0211】

実施例7

式Iの化合物がマウスおよびラット脂肪ホモジネートにおいてSSAO/VAP-1を阻害する能力を測定する方法

SSAO/VAP-1に富む組織である、BALB/cマウス、ウィスターラットまたはスプライングドリーラットからの腹部脂肪を外科的に摘出した。動物腹部脂肪組織1gあたり、1mLの0.1M NaPO₄緩衝液(pH7.4)を添加した。組織を、IKA Ultra-Turrax T 10ホモジナイザーを使用して3分ホモジナイズ、ホモジネートを、15分、300×gで遠心分離した。中部層(透明上清)を、上層(高脂肪含量)またはチューブの底の残骸を乱すことなく取った。SSAO/VAP-1活性を、蛍光シグナルの確認により測定した。K_m/V_{max}値を測定し、脂肪ホモジネートを等分し、アッセイを実施するまで-80で保存した。アッセイを、マウス脂肪ホモジネートおよびラット脂肪ホモジネートで使用した基質(ベンジルアミン)濃度がそれぞれ80μMおよび30μMであった以外、ヒトSSAO/VAP-1についての方法(実施例5)に準じて実施した。結果を表2に示す。

20

【0212】

実施例8

式Iの化合物がヒト組み換えMAO-Bを阻害する能力を測定するための方法

本発明化合物の特異性を、インビトロでMAO-B活性を阻害する能力の測定により試験した。組み換えヒトMAO-B(0.06mg/mL; Sigma Aldrich)をMAO-B酵素活性源として使用した。アッセイを、基質ベンジルアミンを100μMで使用した以外、ヒトSSAO/VAP-1についての方法(実施例5)に準じて実施した。表2はいくつかの式Iの化合物のデータを示す。

30

【0213】

実施例9

式Iの化合物がヒト組み換えジアミンオキシダーゼを阻害する能力を測定するための方法

3種のヒト遺伝子が銅含有アミンオキシダーゼ群をコードすることが判明している。ジアミンオキシダーゼ(DAO)は、AOC1遺伝子により産生される酵素群の一つであり、ジアミンへの基質優先度にちなんで名づけられた。式Iの化合物の特異性を、インビトロでDAO活性を阻害する能力の測定により試験した。組み換えヒトDAO(2.4μg/mL)をDAO酵素活性源として使用した。アッセイを、使用した基質が200μM プトレシンであり、対照ウェルがモフェギリンではなく10μMアミノグアニジンを含む以外、ヒトSSAO/VAP-1についての方法(実施例5)に準じて実施した。表2はいくつかの式Iの化合物のデータを示す。

40

【0214】

実施例10

式Iの化合物がリジルオキシダーゼを阻害する能力を測定する方法

リジルオキシダーゼ(LOX)は、コラーゲンのペプチジルリシン残基およびヒドロキシリシン残基およびエラスチンのリシン残基を酸化してペプチジルアルファ-アミノアジピン-デルタ-セミアルデヒドを産生する細胞外銅依存性酵素である。この触媒反応は、L

50

OXの活性部位に結合する - アミノプロピオニトリル(A P N)により不可逆的に阻害される(Tang S.S., Trackman P.C. and Kagan H.M., Reaction of aortic lysyl oxidase with beta-aminopropionitrile. J. Biol. Chem. 1983, 258, 4331-4338)。5種のLOXファミリーメンバーが存在し、LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3およびLOXL4である。式Iの化合物の特異性をインビトロで種々のLOXファミリーの源を阻害する能力を測定することにより試験した。

【0215】

富化LOXの2種の源を、(1)正常ヒト肺線維芽細胞(NHLF)の上清および(2)ラット皮膚のホモジネートをしようして調製した。要約すれば、NHLFを、5% FBS(Lonza Australia Pty Ltd)を添加したSingleQuotを含む完全培地およびFGM-2培地(Lonza Australia Pty Ltd)で、T175フラスコ中、60%~80%コンフルエンスーまで培養した。最適コンフルエンスーに達したら、細胞をリン酸緩衝食塩水を使用して2回洗浄し、0.1% FBSおよびFGM-2培地を含む培地と置き換えた。2~4日後、上清を回収し、5分、300×gで遠心分離した。細胞残骸を除去し、LOXタンパク質をさらに、10kDaカットオフ(Millipore Ltd)を有する、Amicon(登録商標)Ultra-4 Centrifugal Filter Unitsを使用して富化した。すなわち、サンプルをカラムに添加し、1mLの最終体積となるまで4000×g、4で遠心分離した。遠心分離工程中、緩衝液をホウ酸ナトリウム緩衝液(1.2M ウレア; 0.05M ホウ酸ナトリウム; pH8.2)を使用して高官した。種々の基質を富化LOX上清で試験し、蛍光シグナルを比色アッセイを使用して測定した。富化上清の基質特異性および薬理学的特性は、公表された文献で確認した。富化上清を等分し、-80で保存した。

【0216】

LOXタンパク質は皮膚で高度に発現されることが判明しており(Rucker et al 1995)、それ故に、LOX酵素活性を測定するための第二の源としてラット皮膚ホモジネートを使用した。要約すれば、細かく刻んだラット皮膚組織1g毎に、3mLのリン酸緩衝化食塩水を添加した。組織を、IKA Ultra-Turrax T10ホモジナイザーを使用して3分ホモジナイズした。このおよびこれ以降全ての均質化を氷上で行った。ホモジネートを4で遠心分離し(20817×g、30分)、上清を廃棄した。組織を4.2M ウレア-ホウ酸ナトリウム緩衝液を使用して再懸濁し、約3分ホモジナイズした(2.5mL緩衝液/g)。ホモジネートを、一夜、4でインキュベートした。サンプルを回転させ(20817×g、30分)、上清を回収した。細胞ペレットを2サイクルの均質化に付し、各工程からの上清を回収した。全ての上清を貯め、ラット皮膚ホモジネートのLOXタンパク質を、10kDaカットオフを用いて、Amicon(登録商標)Ultra-4 Centrifugal Filter Unitsを使用して富化した。サンプルは、1.2M ウレアの濃度に達するまでに緩衝液交換した。富化LOX皮膚ホモジネート上で種々の基質を試験し、蛍光シグナルを比色アッセイを使用して測定した。基質特異性および薬理学的特性を決定した。富化皮膚ホモジネートを等分し、-80で保存した。

【0217】

式Iの化合物の特異性を、正常ヒト肺線維芽細胞(NHLF)およびラット皮膚のホモジネートからの2種のLOX上清の源を使用して試験した。アッセイを、これら2種の源をパージリン(0.5mM)で処理し、使用した基質が10mM プトレシンであり、対照ウェルがモフェギリンではなく10μM A P Nを含み、45で読んだ以外、ヒトSSAO/VAP-1について記載の方法(実施例5)に準じて実施した。表2はいくつかの式Iの化合物のデータを示す。

【0218】

実施例11

式Iの化合物が、マウスおよびラットに投与したとき、SSAO/VAP-1を阻害する能力を測定するための方法

マウスおよびラットに、0.1mg/Kg~100mg/Kgの範囲の種々の濃度の本発明化合物を、経口(p.o.)または静脈内(i.v.)投与した。対照群に同じ体積の媒体をp.o.ま

10

20

30

40

50

たは i.v. 投与した。腹部脂肪、血漿および肺、肝臓および大動脈組織を、0 ~ 96 時間の範囲の種々の時点で回収した。

【0219】

各組織を、1 × ホスファターゼ阻害剤(Sigma Aldrich)および 1 × プロテアーゼ阻害剤(ラットに対して 5 mL / g およびマウスに対して 20 mL / g)と共に HES 緩衝液中でホモジナイズした。ホモジネートを、マウスおよびラットホモジネートを、0.1 M NaPO₄ 緩衝液(pH 7.4)を使用してそれぞれ 1 : 5 および 1 : 20 比にさらに希釈した以外、ヒトSSAO / VAP-1におけるSSAO活性(実施例5)で記載のとおり測定した。マウス脂肪ホモジネートおよびラット脂肪ホモジネートに対して使用した基質(ベンジルアミン)濃度はそれぞれ 80 μM および 30 μM であった。各ウェルの動態の傾斜を、MARS データ解析ソフトウェアを使用して計算した。応答パーセンテージを、対照動物に対して正規化した処置動物組織からのSSAO活性を使用して計算した。グラフをGraphPad Prism Softwareを使用してプロットした。Yu, P.H. et al., Involvement of SSAO-mediated deamination in adipose glucose transport and weight gain in obese diabetic KK mice, Am J Physiol Endocrinol Metab 2004, 286: E634-E64により記載された方法を使用して、血漿中のSSAO / VAP-1 阻害の程度を決定した。図1A ~ 1E、2A ~ 2E および 3A ~ 3E は、種々の投与プロトコルを用いる全組織における化合物23の用量応答プロファイルを示す。

10

【0220】

実施例12

20

カラゲニン誘発ラット足浮腫の阻害

カラゲニン誘発足浮腫は、種々の治療剤の抗炎症性活性を測定するための試験で広範に使用されており、化合物が急性炎症を軽減させる効果を評価するために有用な実験的系である。炎症を、記載のとおり、20 μL のカラゲニン懸濁液(食塩水中1%)の足底内注射により誘発した(Roussin, A. et al., Neutrophil-associated inflammatory responses in rats are inhibited by phenylarsine oxide. Eur. J. Pharmacol, 1997, 322, 91-96 および Wise, L.E. et al., Evaluation of fatty acid amides in the carrageenan-induced paw edema model. Neuropharmacology, 2008, 54, 181-188)。試験化合物(0.1 ~ 100 mg / kg)を、カラゲニン投与1時間前に与える。足の厚みを、電子デジタルノギスで、カラゲニン注射前、ならびに1時間、3時間、5時間、6時間および24時間後に測定し、対照動物と比較して、浮腫の50%を超える阻害を証明する。

30

【0221】

実施例13

全身性炎症のモデルにおける効果

本発明の化合物の効果の評価を、高投与量のリボポリサッカライド(LPS)(5 mg / kg)の腹腔内注射から成る内毒血症モデルで実施する(Schabbauer, G. et al., PI3K-Akt pathway suppresses coagulation and inflammation in endotoxemic mice. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2004, 24, 1963-1969 and Lentsch, A.B. et al., STAT4 and STAT6 regulate systemic inflammation and protect against lethal endotoxemia. J. Clin. Invest., 2001, 108, 1475-1482参照)。血液サンプル(50 mL)をLPS注射後0時間、1時間、2時間、4時間および8時間に採取し、血液塗抹標本およびサイトカイン評価のために使用する。化合物(0.1 ~ 100 mg / kg)で処置したマウスにおけるTNF-α、IL-6、MCP-1 および KC の血漿濃度は、ELISAで測定して、20 ~ 80% 減少する。動物生存率を次の3日間記録し、化合物処置マウスは、20% 高い生存率を示す。

40

【0222】

実施例14

マウスにおける空気嚢炎症の阻害

カラゲニン注射は炎症を誘発し、嚢は、局所的に蓄積する液体中で容易に測定できる細胞およびメディエーターの貯蔵所として働く。

50

【 0 2 2 3 】

動物を麻酔し、6 mlの無菌空気を記載のとおり皮下注射した(Romano, M. et al., Carrageenan-induced acute inflammation in the mouse air pouch synovial model. Role of tumour necrosis factor. Mediators Inflamm, 1997. 6, 32-38参照)。3日後、嚢に3 mlの無菌空気を再注射した。6日目に、対照に1 mlの媒体を投与し、処置対照に10 mg/kg デキサメサゾン投与し、化合物23群に2 mg/kgを投与した。処置1時間後、マウスに、1 ml カラゲニン溶液を空気嚢に注射した。カラゲニン注射4時間後、動物を屠殺し、嚢を食塩水で洗浄した。滲出液を細胞計数ならびにサイトカイン測定に使用した。化合物23処置マウスは炎症の減少を示し、滲出液体積および好中球浸潤の有意な減少ならびにTNF- α およびIL-6産生の有意な減少があった(図4)。

10

【 0 2 2 4 】

実施例 1 5

精巣挙筋微小循環における白血球遊走阻害

マウス精巣挙筋調製物を、記載のとおり、微小循環および隣接結合組織への白血球遊走の阻害を試験するために使用した(Pinho, V. et al., Tissue- and Stimulus-Dependent Role of Phosphatidylinositol 3-Kinase Isoforms for Neutrophil Recruitment Induced by Chemoattractants In Vivo. J Immunol 2007; 179:7891-7898 and Nanhekhan, L.V., Microcirculatory hemodynamics of the rat cremaster muscle flap in reduced blood flow states. Ann Plast Surg. 2003 Aug;51(2):182-8参照)。

20

【 0 2 2 5 】

要約すれば、陰嚢皮膚を切開して左精巣挙筋筋肉を露出させ、これを次いで注意深く付随する筋膜から離した。焼灼術を使用して精巣挙筋筋肉の腹側表面を長手方向に切開した。精巣および精巣上体を下の筋肉と離し、腹腔に移動させた。次いで、筋肉を光学に透明な観察台に広げ、縫合して端に沿って固定した。露出した組織を、温炭酸水素緩衝食塩水で灌流した。単一の非分枝精巣挙細静脈(直径25~40 μ m)を選択し、変動を最小限にするために、実験を通して精巣挙細静脈の同じ切片を観察した。KCまたはLPS刺激によるローリング、接着および遊出白血球の数を、ビデオ再生分析の間オフラインで測定した。ローリング白血球は、ある血管内で赤血球より遅い速度で移動する細胞と定義した。ローリング細胞の流動は、細静脈におけるある点を通過するローリング細胞の1分あたりの数として測定した。白血球は、少なくとも30秒動かないときは接着性であると見なし、総白血球接着を細静脈の100 μ m長内の接着細胞の数として定量した。化合物23(6 mg/kg)を、刺激剤投与1時間前に与えた。化合物23は、対照群と比較して、ローリングおよび接着の>50%阻害を示した(図5)。

30

【 0 2 2 6 】

実施例 1 6

盲腸結紮穿孔(CLP)侵襲の誘導による炎症の阻害

CLP方法は、記載のとおり、開腹および回盲弁に遠位の盲腸の結紮を含んだ(Martin, E. et al Phosphoinositide-3 Kinase Activity Contributes to Sepsis and Organ Damage by Altering Neutrophil Recruitment Am. J. Respir. Crit. Care Med. September, 2010-182 (6) 762-773 and Lutterloh, E.C., Inhibition of the RAGE products in creases survival in experimental models of severe sepsis and systemic infection. Crit Care. 2007; 11(6):R122参照)。

40

【 0 2 2 7 】

盲腸を針で穿刺して、中程度の敗血症を誘発させ、穿刺後、少量の糞便物質を各穿刺から押し出した。偽動物は、盲腸の処置を伴わない開腹をした。化合物23を穿刺6時間前に投与した。結紮および穿刺後、盲腸を腹部に戻し、腹膜壁および皮膚切開を閉じ、動物を回復させた。CLP/偽手術18時間後、各群の動物の一部を屠殺し、肺を洗浄した。洗浄液を遠心分離して、細胞分類分析のために炎症性細胞を単離し、一方、別の一定量を血球計算器および光学顕微鏡を使用する総生存細胞数計数に使用した。7日間にわたり生存をモニターした。50%致死発生率を示した媒体処置群と比較して、化合物処置マウス

50

は、致死率の統計学的に有意な減少の結果となり、90%のマウスが7日目も生存していた(図6B)。さらに、疾患の炎症性成分に対する化合物の阻害効果が、BALF中の総白血球の減少により見られた(図6A)。

【0228】

実施例17

化学的に誘発させた大腸炎の阻害

本方法を使用して、TNBS誘発大腸炎モデルを使用して対照と比較して大腸炎の発症を阻止する化合物をスクリーニングした(Maslowski, K.M. et al., Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. Nature, 2009. 461, 1282-1286参照)。要約すれば、マウスを、肩甲骨間の剃った皮膚にアセトン / オリーブ油(50:50)とTNBS(50:50、計)の混合物を適用することにより感作する。7日後、マウスを、肛門縁から3.5cmのところに2.5mg TNBSと50%エタノールを直腸内投与することにより負荷する。直腸内負荷前の一晩マウスを絶食させ、飲料水に5%デキストロースを与えた。マウスをTNBS負荷3日後に分析する。

【0229】

大腸炎をまた、記載のとおり、デキストラン硫酸ナトリウム塩(DSS)により誘発する(Vieira, A.T. et al., Treatment with a novel chemokine-binding protein or eosinophil lineage-ablation protects mice from experimental colitis. Am. J. Pathol, 2009. 175. 2382-2891参照)。マウスは、7日間、飲料水中の4%(w/v)DSSを自由に摂取し、その後加熱滅菌飲料水に変える。化合物を、実験期間中、0.1~100mg/kgで与える。マウスを7日目に屠殺し、結腸を分析する。生存試験のために、マウスをDSS処置開始後25日間追跡する。化合物は、少ない体重減少(20%)および臨床的症状減少により評価して疾患進行を阻止する。血便の出現および硬度の喪失も遅い。結腸切片の組織学的解析は、炎症が>30%少ないことを示す。サイトカイン測定は、IL5、IL6およびTNF 生成の最大70%阻害を示す。

【0230】

実施例18

マウスにおけるConA誘発肝傷害の阻害

自己免疫性肝疾患は、宿主抗原に対する免疫反応が主病態機構であることが判明している、急性および慢性炎症性肝疾患の異型である自己免疫性肝炎(AIH)を含む。AIHは、肝硬変のような重症肝疾患に至り得る。マウスにおけるConA誘発特異的肝傷害は、肝傷害の病因が吟味されている実験的動物モデルである。T細胞仲介免疫と、その後のTNF-遊離がこの疾患に重要な役割を有すると考えられる。

【0231】

食塩水中のコンカナバリンA(ConA)10mg/kgを、静脈内投与する。対照マウスに食塩水を注射する。血中および肝臓中のトランスアミナーゼおよびアルカリホスファターゼは、0.1~100mg/kgの化合物で>40%減少する。IL-6、TNF- およびIL-5のようなサイトカインは有意に減少し、対照と比較して最大75%の減少を示す。肝臓病理組織学は、化合物処置群の炎症および組織損傷減少を示す(Hu, X.D. et al., Preventive effects of 1,25 (OH)2VD3 against ConA-induced mouse hepatitis through promoting vitamin D receptor gene expression. Acta Pharmacol. Sin, 2010, 31, 703-708; Zhang, X.L. et al., Protective effects of cyclosporine A on T-cell dependent ConA-induced liver injury in Kunming mice. World J. Gastroenterol., 2001, 7, 569-571; Erhardt, A. et al., IL-10, regulatory T cells, and Kupffer cells mediate tolerance in concanavalin A-induced liver injury in mice. Hepatology, 2007, 47 5-485参照)。

【0232】

実施例19

ラットにおけるパーキンソン病病理の阻害

モデルA：神経変性を促進するためのLPSの全身暴露

10

20

30

40

50

パーキンソン病は、ドパミン作動性神経の特異的かつ進行性の変性により特徴付けられる病理学的、加齢性神経変性障害である。齧歯類における炎症の強力なインデューサーであるLPSへの末梢暴露は、パーキンソン病で観察されるものに類似した、神経炎症、永続的なミクログリア活性化、後発性で進行性の黒質におけるドーパミンニューロン損失を生じる。最近の証拠により、黒質線条体ドパミン作動性神経の神経変性が炎症と関連付けられており、LPSはそれを促進することが示された(Qin, L. et al. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration, 2007 *Glia*, 453-462参照)。

【0233】

ロングエバンストラットに、LPSの最初の注射(0時)および3回目の注射(24時間目)の1時間前に2mg/kgの化合物9または媒体を腹腔内(ip)投与した。0時に、動物に10mg/kgのLPSを投与した。6時間目および24時間目に、動物に3mg/kgのLPS溶液を、ip投与した。最初のLPS注射30時間後、動物に、リーサバルブをip注射し、400ml PBSを4で、続いて400mlの4%パラホルムアルデヒド(PFA)を経心的に灌流した。脳を、4%PFA中、4で一夜、続いて20%スクロース溶液で24時間後固定した。30μm切片を回収し、免疫蛍光、免疫組織化学およびウェスタンブロット分析のために染色した。化合物9処置群は、背外側線条体および海馬への好中球浸潤の減少ならびに黒質および背外側線条体におけるミクログリア細胞動員および活性化(樹状突起長、表面および体積)の減少を示した(図7)。

【0234】

モデルB：神経変性を促進するためのLPSへの局在型暴露

脳の選択した領域へのLPSの直接注射は、脳における局在型炎症性応答の誘発に使用できる。ドパミン作動性神経は、炎症による神経毒性により脆弱であり、黒質および線条体のような関連領域への局所LPS注射がパーキンソン病のためのモデルとして使用されている(Liu, M., & Bing, G. Lipopolysaccharide animal models for Parkinson's disease. *Parkinson's disease*, 2011, 327089; Choi, D-Y. et al. Striatal neuroinflammation promotes Parkinsonism in rats. *PloS one*, 2009, 4(5), e5482参照)。LPSはまた黒質ドパミン作動性神経変性を促進することも示されている(Machado, A. et al., Inflammatory animal model for Parkinson's Disease: The intranigral injection of LPS induced the inflammatory process along with the selective degeneration of nigrostriatal dopaminergic neurons. *ISRN Neurology*, 2011, 1-16参照)。

【0235】

2μLの1mg/mLのLPSを含む溶液を、予め麻酔した雌ラットの左黒質に注射する。動物を0.1~100mg/Kgの化合物で処置し、結果は、対照動物と比較して、ミクログリアの活性化低下を伴い炎症を最大80%減少させることを示す。媒体処置動物は、ドパミン作動性神経の喪失を併発し、ドーパミン(DA)の細胞内含量が低下し、この効果は本化合物により有意に阻止される。媒体処置群のドパミン作動性系の平均喪失は約35%であり、化合物処置群では<20%である。

【0236】

実施例20

マウスにおける卒中に関連する炎症の阻止

卒中における脳組織損傷の発症は、即時型成分から成り、再灌流後の二次的組織損傷を伴う炎症性応答が続く。虚血/再灌流モデルは組織損傷ならびに炎症性成分を模倣する(Hase, Y. et al., Cilostazol, a phosphodiesterase inhibitor, prevents no-reflow and haemorrhage in mice with focal cerebral ischemia. *Exp. Neurol.*, 2012, 233(1), 523参照)。マウスを、右総頸動脈(CCA)にナイロンモノフィラメントを導入することにより、中大脳動脈閉塞/再灌流手術に付す。それを頸動脈二分枝から11mmまで注意深く挿入し、右中大脳動脈の近位閉塞を確立する。90分の閉塞後、フィラメントを引き抜き、さらに22.5時間再灌流させる。動物を化合物0.1~100mg/Kgで処置し、微小血管における血小板凝集および白血球閉塞の最大50%減少を示す。処置は、死亡率を有意

に減少させ、 $> 80\%$ の動物が生存する。

【0237】

実施例 2 1

LPS 誘発モデルにおける急性肺炎症阻止

炎症を、気管手術曝露方法を使用してマウスの肺に LPS を注入することにより誘発した(Innate immune responses to LPS in mouse lung are suppressed and reversed by neutralization of GM-CSF via repression of TLR-4. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol., 2004, L877-85; and Harrod, K.S., A.D. Mounday, and J.A. Whitsett, Adenoviral E3-14.7K protein in LPS-induced lung inflammation. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol., 2000, 278, L631-9参照)。要約すれば、 10 mg/kg のデキサメサゾンまたは 2 mg/kg の化合物 9 で処置 1 時間後、マウスを麻酔し、正中切開を頸部に行い、筋肉層を鈍的剥離により分離し、 1 ml/kg LPS (20 mg/kg)または媒体を気管に注射した。切開部を創傷クリップで閉じ、マウスをケージに戻した。

10

【0238】

LPS / 食塩水注射 6 時間後、マウスに麻酔し、創傷クリップを外し、気管に 23 G 鈍針でカニューレ挿入し、肺を 0.5 ml ヘパリン化食塩水で 8 回洗浄した。洗浄液を溜め、穏やかに倒置し、サンプルを白血球細胞(WBC)百分率分析のために保持した。洗浄液の残りを遠心分離し、上清をサイトカイン分析に使用した。化合物 9 は、対照と比較して好中球浸潤の有意な減少ならびに IL - 6 および TNF - レベルの減少を示した(図 8)。

20

【0239】

実施例 2 2

ウイルス感染マウスの肺アレルギー性炎症の阻止

若年期呼吸器ウイルス感染、特に呼吸器多核体ウイルス(RSV)感染は、その後の小児喘息発症のリスクを高める。RSV と同じ科(パラミクソウイルス科)および属(ニューモウイルス)に属するマウス肺炎ウイルス(PVM)での感染は、RSV 疾患のモデルを提供する(Rosenberg, H.F. et al., The pneumonia virus of mice infection model for severe respiratory syncytial virus infection: identifying novel targets for therapeutic intervention. Pharmacol. Ther., 2005, 105, 1-6参照)。好酸球の動員を含むアレルギー性気道炎症は、新生児期に PVM に感染し、その後OVA 抗原に暴露させた動物で顕著である(Siegle, J.S. et al., Early-life viral infection and allergen exposure interact to induce an asthmatic phenotype in mice. Respir. Res., 2010, 11,14参照)。

30

【0240】

生後 1 日目および 2 日目、マウスに、外鼻孔に $5\text{ }\mu\text{L}$ リン酸緩衝化食塩水(PBS)中 2 pfu (PVM J 3 6 6 6 株 $\sim 1 \times 10^5\text{ pfu/mL}$)を鼻腔内に接種する。対照動物を PBS のみで偽感染させる。OVA への鼻腔内感作を生後 1 日目および 2 日目または 28 日目および 29 日目に、それぞれ $5\text{ }\mu\text{g}$ OVA / $5\text{ }\mu\text{L}$ PBS または $100\text{ }\mu\text{g}$ / $40\text{ }\mu\text{L}$ で行う。マウスを、卵白アルブミンで低レベルエアロゾル曝露する(質量濃度 3 mg/m^3 の卵白アルブミンを 30 分/日、4 週間、3 日/週)。続いて単回中レベル曝露(30 mg/m^3 を 30 分)して、急性増悪の変化を誘発する。この実験の目的は、若年期感染による喘息の発症素因があるマウスにおける本化合物($0.1 \sim 100\text{ mg/kg}$)の抗炎症性効果の評価である。

40

【0241】

気道管腔細胞の回収のために気管支肺胞洗浄(BAL)を行う。この方法を、 $800\text{ }\mu\text{L}$ の PBS / マウスの気管内注入により行う。白血球の総数を血球計算器を使用して計数する。サイトスピンスライドを BAL 液から調製し、細胞毎の計数のためにライト・ギムザ染色する。細胞を標準的形態学的基準により単核細胞、好酸球、好中球およびリンパ球に分類し、スライドあたり少なくとも 200 細胞を光学顕微鏡下で計数した。肺組織学について、肺を灌流し、膨張させ、 10% 緩衝化ホルマリンに固定して、免疫組織化学的分析

50

を行った。白血球浸潤の程度を、0 (極小の炎症または炎症なし)、1 (軽度炎症、血管周囲または細気管支周囲のみ)、2 (中程度炎症、幾分実質性病変)、3 (著しい炎症、広範な実質性病変)、4 (先に記載した重症炎症)とスコア化する。化合物を0.1 mg/kg ~ 100 mg/kgで投与し、動物は、対照と比較して、好中球浸潤の40 ~ 80%減少、IL-6およびTNFの最大30%の減少を示す。

【0242】

実施例23

HDM誘発喘息モデルにおける増悪阻止

喘息を有するヒトにおけるライノウイルスが主な原因である呼吸器感染は気道炎症を増悪させ、さらに疾患負荷および医療費の増大に寄与する。ライノウイルス増悪チリダニ(HDM)モデルを、アレルギー性喘息のモデルにおける化合物23の効果の試験に使用した(Collison, A. et al. The E3 ubiquitin ligase midline 1 promotes allergen and rhinovirus-induced asthma by inhibiting protein phosphatase 2A activity. Nat. Med. 2013, 19(2): 232-7)。

10

【0243】

粗製HDM抽出物を鼻腔内暴露することにより、マウスを感作および負荷した(0日目、1日目および2日目に毎日50 µg、続いて50 µlの無菌食塩水での送達による14 ~ 17日目の1日1回5 µg暴露)。動物を、50 µl感染性または紫外線(UV)-不活性化RV1B41(2.5 × 10⁶ 中央組織培養感染用量)で鼻腔内に感染させた(18日目、最後のHDM抽出物負荷の1日後)。化合物を、ライノウイルス負荷1時間前に0.1 ~ 100 mg/kgで投与した。マウスを最終アレルゲンまたはライノウイルス負荷24時間後に殺した。サイトスピンスライドを気管支肺胞洗浄液から調製し、細胞毎の計数のためにライト・ギムザ染色した。細胞を標準的形態学的基準により単核細胞、好酸球、好中球およびリンパ球に分類し、スライドあたり少なくとも200細胞を光学顕微鏡下で計数した。6 mg/kgの化合物23で処置した動物は、BALFにおける好中球浸潤の有意な減少(図9A)およびメタコリン負荷に対する応答の気道反応性亢進の対照群の程度までの回復を示した(図9B)。

20

【0244】

実施例24

乾癬のSCIDマウスモデルにおける皮膚炎症の阻止

30

乾癬は、異常上皮性分化、真皮乳頭層における広範な毛細管形成ならびにTリンパ球、NKリンパ球および顆粒球を含む炎症性白血球の蓄積を特徴とする、一般的炎症性皮膚疾患である。易感染性マウス(重症複合免疫不全[SCID]マウス)へのヒト皮膚移植は、乾癬の研究のモデルを提供する。この方法を使用して、上皮肥厚、広範な乳頭間突起形成および炎症性細胞の存在が、移植皮膚上で長期間維持される(Zeigler, M. et al., Anti-CD11a ameliorates disease in the human psoriatic skin-SCID mouse transplant model: comparison of antibody to CD11a with Cyclosporin A and clobetasol propionate. Lab. Invest, 2001, 81, 1253-1261 and Nickoloff, B.J. et al., Severe combined immunodeficiency mouse and human psoriatic skin chimeras. Validation of a new animal model. Am. J. Pathol., 1995, 146, 580-588参照)。

40

【0245】

SCIDマウス(6 ~ 8週齢)を、同所性皮膚異種移植により調製する。ヒト皮膚異種移植片(計測1.5 × 1.5 × 0.05 cm)を、吸収性Dexon縫合糸で各SCIDマウスの側腹部に縫合する。ドレッシング材を2日毎に交換し、動物を、実験の間無菌を維持する。ヒト皮膚/SCIDマウスキメラを、異種移植片移植4週間または6週間後に殺す(この期間が受容および治癒に妥当であることが保証されているため)。異種移植片組織診を、サイトカインELISAならびに病理組織学分析のために行う。移植後、化合物処置群(0.1 ~ 100 mg/kg)は、媒体処置群と比較して、真皮および表皮の炎症の20 ~ 50%減少を示す。さらに、IL-6およびTNFのようなサイトカインは、化合物処置により最大80%阻害される。

50

【 0 2 4 6 】

実施例 2 5

抗菌活性 - クレブシエラ・ニューモニエ

本化合物の効果を、グラム陰性菌クレブシエラ・ニューモニエによる肺感染モデルで試験する。成果は、マウス肺感染後の致死率、細菌数および炎症指標における化合物と対照での差異であった(Soares, A.C. et al., Dual function of the long pentraxin PTX3 in resistance against pulmonary infection with *Klebsiella pneumoniae* in transgenic mice. *Microbes Infect.*, 2006, 8, 1321-1329参照)。

【 0 2 4 7 】

B A L B / c マウス(8週齢)を、2感染群および1非感染群の3群に分けた。感染群：群A、動物に媒体を経口投与した；群B、動物に2mg/kgの化合物を経口投与した；そして群C、動物は非感染であった。気管支肺胞洗浄液(B A L F)を回収して、白血球の総数を測定した。サイトスピンスライドをB A L 液から調製し、細胞毎の計数のためにライト・ギムザ染色した。細胞を標準的形態学的基準により単核細胞、好酸球、好中球およびリンパ球に分類し、スライドあたり少なくとも200細胞を光学顕微鏡下で計数した。細菌数について、肺をホモジナイズし、連続的に希釈し、マッコンキー寒天プレートで平板培養した。コロニー形成単位を、37℃で24時間インキュベーションの終了時に計数した。動物生存率を翌10日間記録した。

10

【 0 2 4 8 】

45%致死発生率を示した媒体処置群と比較して、化合物23処置マウスは、致死率の統計学的に有意な減少を示し、8日後100%のマウスが生存した($p = 0.0597$)(図10A)。さらに、疾患の炎症性成分に対する化合物23阻害効果が、B A L Fへの白血球浸潤減少において見られた(図10B)。

20

【 0 2 4 9 】

実施例 2 6

慢性閉塞性肺疾患の阻止

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、肺の消耗性障害である。本疾患は、慢性気道炎症、粘液分泌過多、気道リモデリングおよび気腫により特徴付けられ、これは肺機能低下および息切れを起こす。気流制限は、通常進行性であり、かつ侵害性ガスおよび粒子に対する肺の異常炎症性応答と関連する。タバコの煙は、プロテイナーゼのようなメディエーターの作用を解して、肺に構造的および機能的変化をもたらすと考えられている、反復性炎症性侵襲を誘発する。さらに、COPDを有する患者は、気道感染に感受性が高い(Beckett, E.L., A new short-term mouse model of chronic obstructive pulmonary disease identifies a role for mast cell tryptase in pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Mar; 131(3):752-762.e7; Guerassimov, A., The Development of Emphysema in Cigarette Smoke-exposed Mice Is Strain Dependent. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* Nov, 2004 (170) 974-980 and Morris, A., Comparison of Cigarette Smoke-Induced Acute Inflammation in Multiple Strains of Mice and the Effect of a Matrix Metalloproteinase Inhibitor on These Responses. *JPET* December 2008 (327) 851-862参照)。

30

【 0 2 5 0 】

B A L B / c マウスを、タバコの煙(1~12週目について12本の3R4F参照タバコ[University of Kentucky, Lexington, Ky]に1日2回および週に5回)に、煙霧かつ層流フードに収容した特注設計および専用の鼻のみの、方向付けられた流吸入および煙暴露系(CH Technologies, Westwood, NJ)を使用して同時に暴露させた。各暴露は75分続いた。鼻のみの暴露は、動物の鼻に煙および正常な空気を送達する特殊化封じ込めチューブの使用により達成した。このプロトコルは、全身暴露系よりも、煙のより集中的な送達を可能にする。最初の2日間、順化させるために、マウスに各タバコから12吹き煙の1セッションに暴露した。煙を、2秒の煙で送達し、各煙の間に30秒正常な空気を送達した。2日目後、マウスは、12本のタバコ(回復時間を挟み、朝および午後)からの煙の暴露を受ける2セッションを受けた。化合物23を、この実験法の6週目以降2mg/kgで

40

50

投与し、肺コラーゲン含量を有意に阻止した(図 1 1)。

【 0 2 5 1 】

実施例 2 7

CCl₄ 誘発肝線維症の阻止

炎症性 / 線維性疾患の処置のための VAP - 1 / SSAO 阻害剤の使用の分析を、CCl₄ 誘発肝線維症モデルの使用を介して行う。肝傷害の後、肝細胞の再生能により、しばしば完全実質再生が起こる。しかしながら、脂肪貯蔵細胞の同時の活性化が、反復性肝細胞壊死、炎症および再生過程を伴う細胞外マトリクス蓄積をもたらし、肝線維症および結果的に肝硬変を起こす(Natsume, M. et al., Attenuated liver fibrosis and depressed serum albumin levels in carbon tetrachloride-treated IL-6-deficient mice. J. Leukoc. Biol., 1999, 66, . 601-608参照)。

10

【 0 2 5 2 】

雄スプラグドローラット(SD)ラットにおける肝線維症を、CCl₄ の経口適用により誘発した(2.5 μL/g の CCl₄ オリーブ溶液、週 3 回)。媒体(PBS)および陽性対照メシル酸イマチニブ(2.5 mg/kg)を、1 日目から 28 日目にラットに与え、化合物 2 3 (6 mg/kg)を 14 日目から 28 日目にラットに与えた。化合物 2 3 は、シリウスレッド染色の減少により示されるとおり、線維性組織のレベルの明らかな減少傾向を示した(図 1 2 C)。さらに、化合物 2 3 は、CCl₄ のみの群と比較して、血清 ALT および AST レベルの有意な減少(図 1 2 A および 1 2 B)および炎症スコアの減少(1 2 D)により証明された、肝臓機能保護効果および炎症の減少を示した。

20

【 0 2 5 3 】

実施例 2 8

非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)誘発肝線維症の阻止

炎症性 / 線維性疾患の処置のための VAP - 1 / SSAO 阻害剤の使用の分析を、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)誘発肝線維症モデルの使用を介して行う。30 匹の雄マウスで、NASH の STAM モデルを、生後 2 目のストレプトゾトシン溶液の 1 回皮下注射および 4 週齢 ~ 10 週齢の高脂肪餌(HFD、57 kcal% 脂肪)での飼育により誘発した。7 週齢から、マウスに媒体(PBS)、化合物 2 3 (6 mg/kg)または陽性対照テルミサルタン(10 mg/kg)を 3 週間経口投与した。化合物 2 3 は、臨床試験による炎症および非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)スコアの両方を低下させた(図 1 3 A および 1 3 B)。シリウスレッド陽性領域の減少により証明されるとおり(図 1 3 C)、線維症も減少させた。

30

【 0 2 5 4 】

実施例 2 9

ブドウ膜炎の阻止

この方法は、本発明の化合物によるブドウ膜炎の阻止を決定するためである。ブドウ膜炎は、失明に至り得る複雑な炎症性眼疾患である。これは眼のあらゆる部位に影響し得、眼組織中への白血球蓄積により特徴付けられる。ブドウ膜炎の現在の治療は、炎症を軽減するためのコルチコステロイドおよび化学療法剤を含む。しかしながら、眼内圧上昇または細胞毒性のようなこれらの薬剤の重篤な副作用により使用が制限される(Moorthy, R.S. et al., Glaucoma associated with uveitis. Surv. Ophthalmol., 1997, 41, 361-394 and Lightman, S., New therapeutic options in uveitis. Eye 1997, 11, 222-226参照)。

40

【 0 2 5 5 】

30 匹のルイスアルピノラットを 4 群に分けた。4 群中 3 群で、1 mg/kg リポ多糖(サルモネラ・チフィリウム LPS)の 1 回足蹠注射により眼炎症を誘発させた。化合物 2 3 (2 mg/kg)および媒体を、誘導 1 時間前(0 日目)に強制喫食(1 ml/kg)により投与した。参考品(デキサメサゾン、2 mg/kg)を、誘導直後(0 日目)静脈内注射(2.5 ml/kg)により投与した。眼炎症を、誘導 24 時間後、臨床試験および眼房水中の好中球、好酸球およびタンパク質の定量により評価した。

50

【0256】

炎症の臨床試験；動物を、細隙灯でベースライン(-1日目)、次いで誘導24時間後(1日目)に試験した。各動物の炎症を、記載のスコアリング法を使用して分類した(Devos A. et al., Systemic antitumor necrosis factor antibody treatment exacerbates Endotoxin Induced Uveitis in the rat. Exp. Eye. Res. 1995; 61: 667-675)。紅斑、縮瞳および前房蓄膿を、無し(0)または有り(1)と採点し、前房の虹彩充血および細胞を有り、(0)または軽度(1)または重症有り(2)と採点した。最大スコア(5パラメータスコアの合計)は7である。化合物23群処置において、媒体群で観察されたスコアと比較して、眼炎症の重症度の33%減少が、誘導24時間後および経口投与25時間後に観察された(図14A)。

10

【0257】

臨床試験終了時(誘導24時間後)、動物を、Rompun(登録商標)(キシラジン)とImalgene(登録商標)1000(ケタミン)の混合溶液の筋肉内注射により麻酔し、過量のペントバルビタールの心臓注射により屠殺した。眼房水を、各眼から直ちに回収した。

【0258】

眼房水中の細胞浸潤の定量；浸潤好中球および好酸球を、ギムザ染色前にPBSで10倍希釈した眼房水サンプルの細胞学的調製物で手動で計数した。媒体処置群に対して、好酸球の有意な減少(平均±SEM: 8.9 ± 1.7 細胞/ μ L, $n = 20$)が、化合物23処置群で見られた($p = 0.033$)(図14B)。

20

【0259】

実施例30

黄斑変性症の阻止

加齢黄斑変性症(AMD)は失明の主原因であり、二種の主要な形態で起こる。第1は地図状萎縮(‘乾燥’)型であり、網膜黄斑近辺の光受容器および網膜色素上皮(RPE)変性、リポフスチン(A2E)蓄積およびドルーゼン形成により特徴付けられる。第2は、‘滲出’型であり、脈絡膜新生血管と関連する(Randazzo, J. et al., Orally active multifunctional antioxidants are neuroprotective in a rat model of light induced retinal damage. PLoS One, 2011, 6 e21926 and Davis, S.J. et al., The Effect of Nicotine on Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in a Mouse Model of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Retina, 2011参照)。

30

【0260】

モデルA：光モデル

暗順応2週間後、各群のラットを、3時間、1000ルクスの白色蛍光灯の有害な光に曝す(光損傷ラット、LD)。各群の対照ラットもまた3時間光ボックスに入れるが、光に曝さない(非光損傷ラット、NLD)。酸化ストレスマーカーを、光暴露直後に評価した。0.1~100mg/kg化合物処置動物は - 屠殺後 - 眼球除去した眼から切断した神経網膜の評価により見られるとおり、酸化ストレスの>20%減少を示す。機能的および形態的評価のために、ラットを、暴露後暗環境に戻し、網膜機能をERGにより5~7日後に評価する。ERG分析後、ラットを屠殺し、定量的形態学のために眼球除去した眼をすぐに処理する。化合物処置群は、対照動物と比較して、眼の形態的変化の減少により見られるとおり、疾患の重症度の減少を示した。

40

【0261】

モデルB：レーザーモデル

CNVを、マウスにおいて、アルゴンレーザー(スポットサイズ、50mm; 時間、0.05秒; 出力、260mW)を用いて、レーザー光凝固により誘発させた。各眼で、3個のレーザースポットを、視神経近くに設定する。レーザー時の気泡により、BMの破壊を確認する。各群の動物をレーザー後1日目、3日目、5日目および7日目に屠殺する。対照と比較して、化合物処置マウス(0.1~100mg/kg)は、顕微鏡で測定して、CNVのサイズ(20%まで)および発生率(>40%)の減少を示す。

【0262】

50

実施例 3 1

癌進行の阻止

B 1 6 F 1 0 黒色腫細胞 (4×10^5 細胞 / 動物) を、Marttila-Ichihara, F. et al., Small-Molecule Inhibitors of Vascular Adhesion Protein-1 Reduce the Accumulation of Myeloid Cells into Tumors and Attenuate Tumor Growth in Mice. The Journal of Immunology, 2010, 184, 3164-3173 に記載のとおり、動物の剃った腹部に注射する。腫瘍を増殖させ、続いて電子ノギスにより寸法を測定する。腫瘍進行は、対照群と比較したとき、化合物処置動物 ($0.1 \sim 100 \text{ mg/kg}$) で減少し、最大 25% 腫瘍増殖が少ない。化合物処置群は、腫瘍における減弱した骨髓球性細胞蓄積を示し、細胞浸潤が $> 40\%$ 少なく、さらに、処置マウスは血管新生の阻害を示す。

10

【0263】

明細書に引用する全ての特許および他の参考文献は、本発明が関与する分野の当業者技術レベルの指標であり、あらゆる表および図を含むその全体を、それらが独立してその全体を引用により包含されるのと同程度に、引用により本明細書に包含させる。

【0264】

当業者は、本発明が記載の目的および利点ならびにそれらに固有のものを得るためによく適合していることを容易に認識する。現在好ましい態様の代表として、ここに記載する方法、相違および組成物は例であり、本発明の範囲を制限することを意図しない。その変更および他の使用は当業者により行われ、これは本発明の精神の範囲内に入り、特許請求の範囲の範囲により定義される。

20

【0265】

当業者には当然であるが、本発明の範囲および精神から逸脱することなく、ここに開示した本発明に種々の置換および修飾をなし得る。例えば、別の式 I の化合物を提供するための変更をできおよび / または種々の投与方法を使用できる。それゆえに、このような付加的態様は本発明および添付する特許請求の範囲の範囲内である。

【0266】

ここに実例として記載されている発明は、適切には、ここに具体的に開示した何らかの要素または制限なしで実行できる。用いている用語および表現は、記載用の用語として使用し、制限するものではなく、このような用語および表現の使用により、示し、かつ記載した特色のあらゆる均等物を除外する意図はなく、むしろ、種々の修飾が請求した本発明の範囲内で可能である可能であると認識される。それゆえに、本発明は好ましい態様および任意の特色により具体的に開示されているが、開示されたここでの概念の修飾および変更は当業者によるものでありえて、このような修飾および変化は添付する特許請求の範囲に定義した本発明の範囲内であると見なされることは理解すべきである。

30

【0267】

さらに、本発明の特色または面がマーカッシュグループまたは他の選択肢の集団の点で記載されているとき、当業者は、本発明がまたマーカッシュグループまたは他のグループの個々のメンバーまたはメンバーの下位群の点で記載されることも認識する。

【0268】

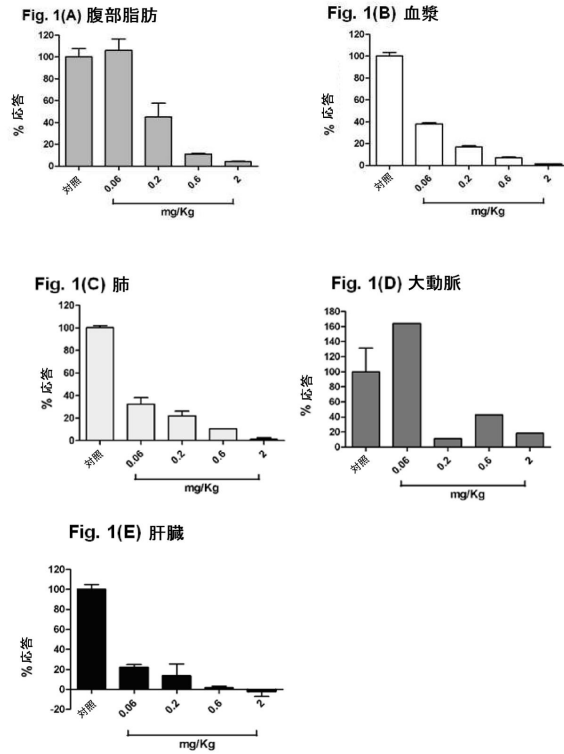
また、反する記載がない限り、種々の数値は具体化のために提供され、さらなる具体化が、範囲の終点として異なる 2 個の値を取るにより記載される。このような範囲もまた記載する発明の範囲内にある。

40

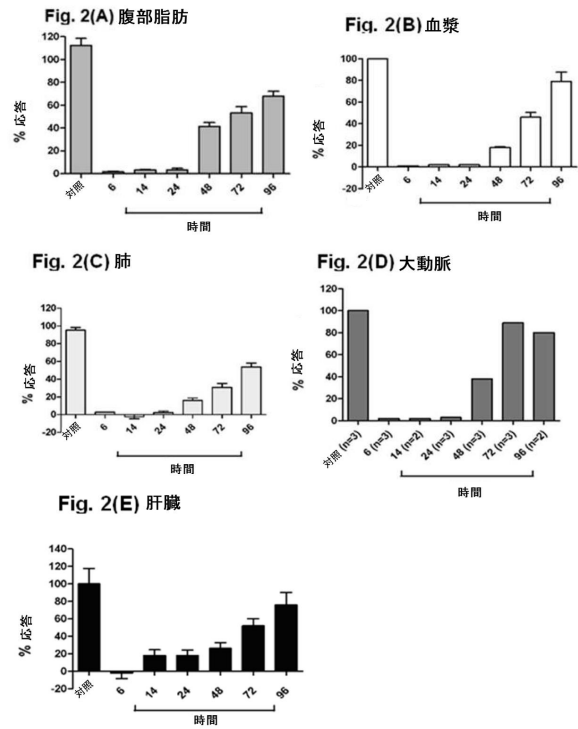
【0269】

それゆえに、さらなる態様は本発明の範囲内であり、添付する特許請求の範囲の範囲内である。

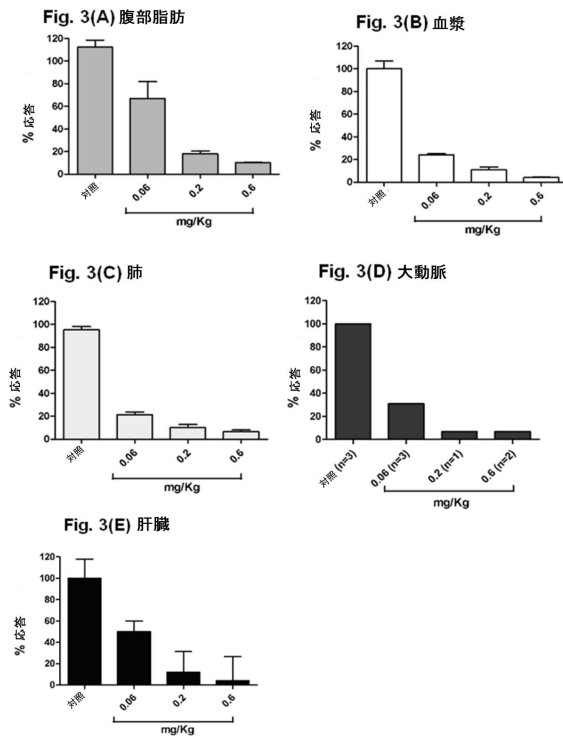
【図 1】



【図 2】



【図 3】



【図 4】

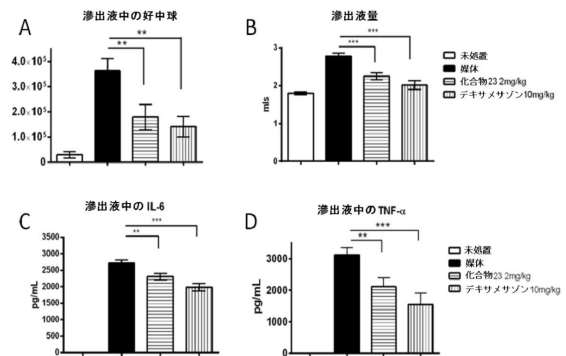


Figure 4

【図 5】

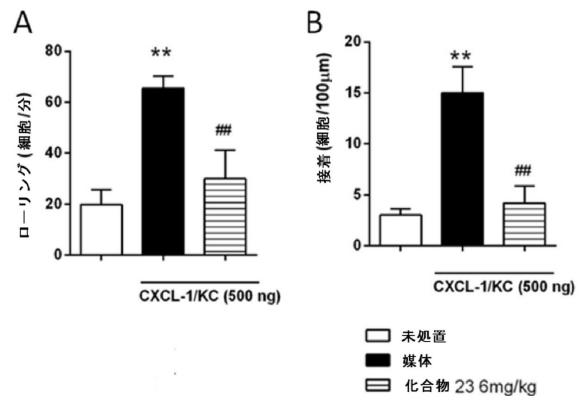
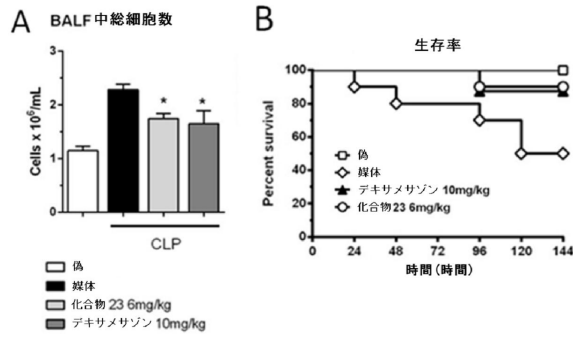
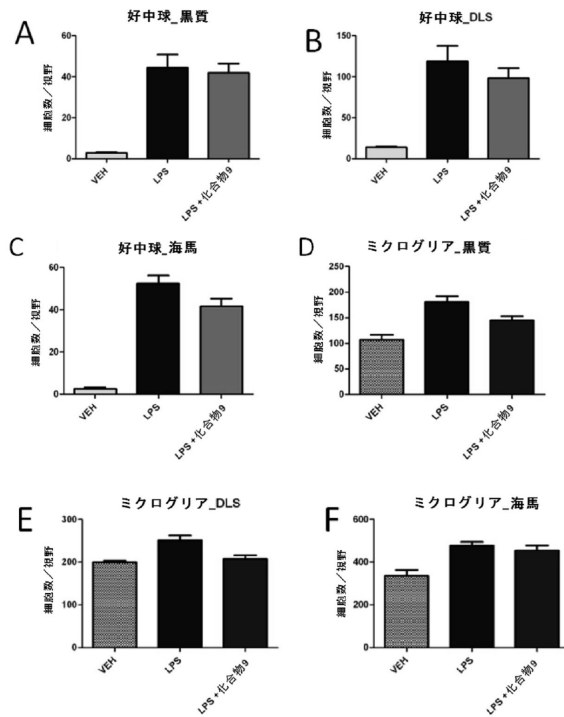


Figure 5

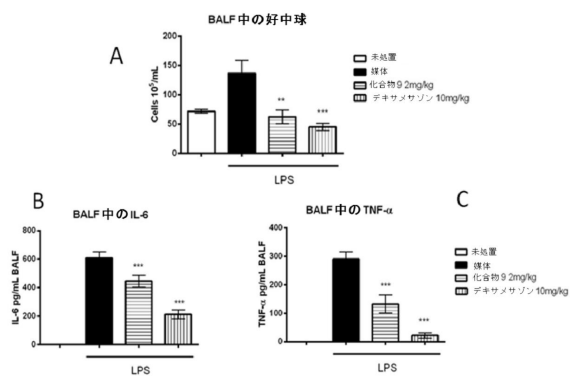
【図 6】



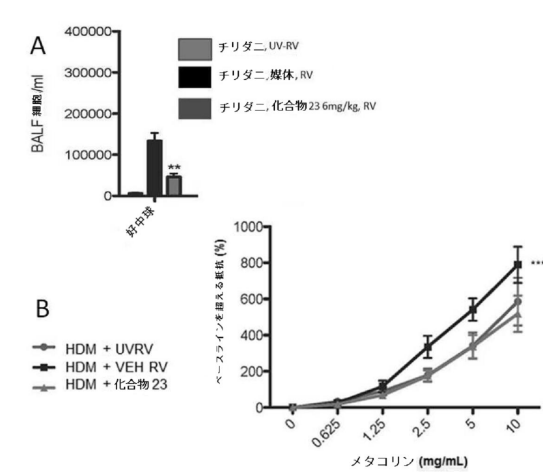
【図 7】



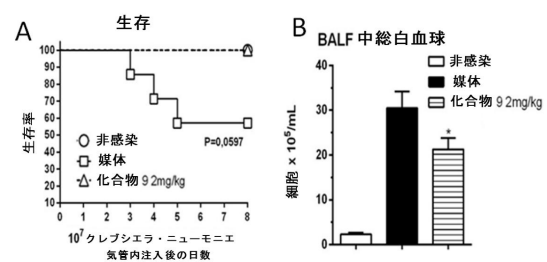
【図 8】



【図 9】



【図 10】



【図 1 1】

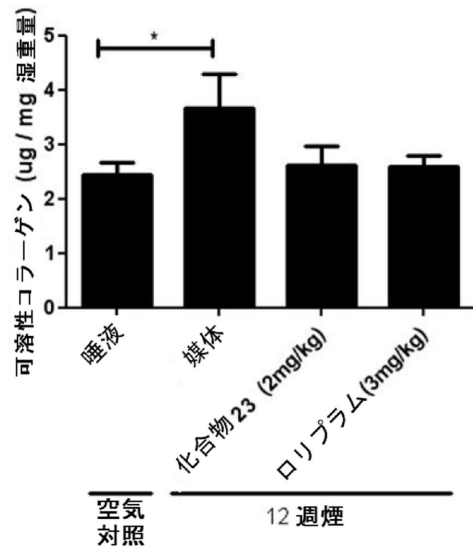


Figure 11

【図 1 2】

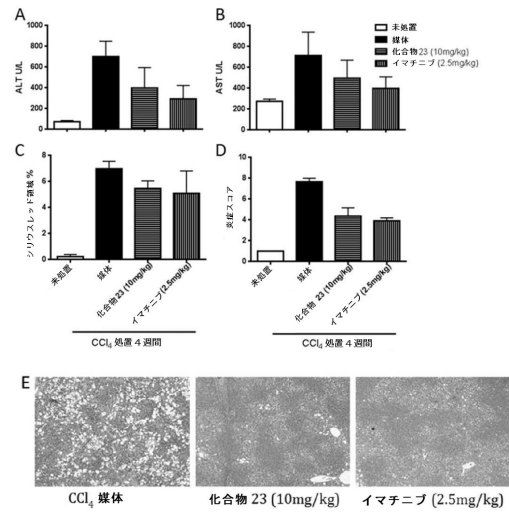


Figure 12

【図 1 3】

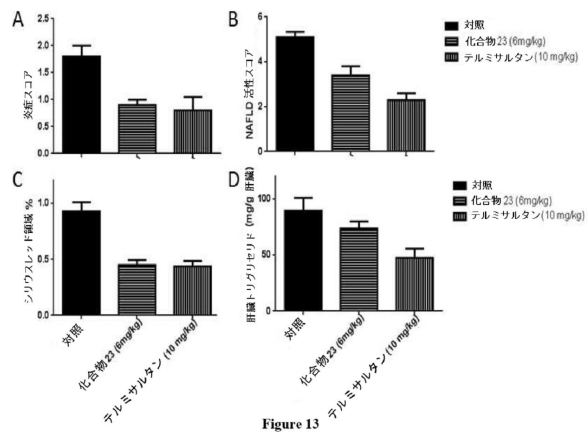


Figure 13

【図 1 4】

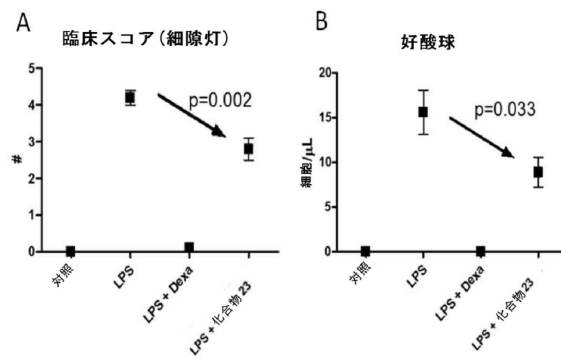


Figure 14

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
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 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 C 323/62	(2006.01)	C 0 7 C 323/62	
C 0 7 C 311/29	(2006.01)	C 0 7 C 311/29	
C 0 7 C 237/30	(2006.01)	C 0 7 C 237/30	

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(72)発明者 マンダル・デオドハー

オーストラリア 2 0 8 6 ニュー・サウス・ウェールズ州フレンチズ・フォレスト、ロッドバラ・ロード 2 0 番

(72)発明者 アリソン・ドロシー・フィンドレイ

オーストラリア 2 0 8 6 ニュー・サウス・ウェールズ州フレンチズ・フォレスト、ロッドバラ・ロード 2 0 番

(72)発明者 ジョナサン・スチュワート・フット

オーストラリア 2 0 8 6 ニュー・サウス・ウェールズ州フレンチズ・フォレスト、ロッドバラ・ロード 2 0 番

(72)発明者 ヴォルフガング・ヤロリメク

オーストラリア 2 0 8 6 ニュー・サウス・ウェールズ州フレンチズ・フォレスト、ロッドバラ・ロード 2 0 番

(72)発明者 イアン・アレクサンダー・マクドナルド

オーストラリア 2 0 8 6 ニュー・サウス・ウェールズ州フレンチズ・フォレスト、ロッドバラ・ロード 2 0 番

(72)発明者 アラン・ダンカン・ロバートソン

オーストラリア 2 0 8 6 ニュー・サウス・ウェールズ州フレンチズ・フォレスト、ロッドバラ・ロード 2 0 番

(72)発明者 クレイグ・アイバン・ターナー

オーストラリア 2 0 8 6 ニュー・サウス・ウェールズ州フレンチズ・フォレスト、ロッドバラ・ロード 2 0 番

審査官 村守 宏文

(56)参考文献 特表 2 0 1 1 - 5 0 4 4 8 5 (J P , A)

国際公開第 2 0 0 7 / 1 2 0 5 2 8 (W O , A 1)

特開昭 6 1 - 2 5 7 9 5 2 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 C

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)