

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5246865号
(P5246865)

(45) 発行日 平成25年7月24日 (2013. 7. 24)

(24) 登録日 平成25年4月19日 (2013. 4. 19)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 243/14 (2006. 01)

C O 7 D 243/14 C S P

請求項の数 20 (全 34 頁)

(21) 出願番号	特願2008-527128 (P2008-527128)	(73) 特許権者	504344509
(86) (22) 出願日	平成18年8月17日 (2006. 8. 17)		アレイ バイオファーマ、インコーポレイ
(65) 公表番号	特表2009-504764 (P2009-504764A)		テッド
(43) 公表日	平成21年2月5日 (2009. 2. 5)		アメリカ合衆国 80301 コロラド、
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/032099		ボールダー、 ウォールナット ストリー
(87) 国際公開番号	W02007/040840		ト 3200
(87) 国際公開日	平成19年4月12日 (2007. 4. 12)	(74) 代理人	100078282
審査請求日	平成21年8月4日 (2009. 8. 4)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	60/709, 667	(74) 代理人	100113413
(32) 優先日	平成17年8月19日 (2005. 8. 19)		弁理士 森下 夏樹
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	ドハーティ, ジョージ エー.
前置審査			アメリカ合衆国 コロラド 80027,
			スベリオル, ケオタ レーン 183
			O
			最終頁に続く

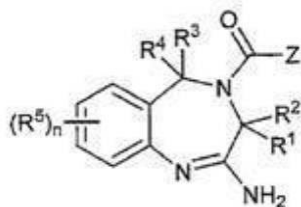
(54) 【発明の名称】 T o l l 様受容体調節因子としてのアミノジアゼピン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式の化合物

【化 1】



(式中、ZはOR⁶またはNR⁶R⁷であり、
R¹、R²、R³およびR⁴は独立してHまたはアルキルから選択され、
各R⁵は独立してHまたはCF₂CF₃から選択され、
R⁶およびR⁷は、独立してアルキルであり、
nは0、1、2、3または4である)
またはその溶媒和物、互変異性体もしくは薬剤として許容される塩。

【請求項 2】

ZがOR⁶である請求項1に記載の化合物、またはその溶媒和物、互変異性体もしくは
薬剤として許容される塩。

【請求項 3】

Z が NR^6R^7 である請求項 1 に記載の化合物、またはその溶媒和物、互変異性体もしくは薬剤として許容される塩。

【請求項 4】

R^6 および R^7 がエチルである請求項 3 に記載の化合物、またはその溶媒和物、互変異性体もしくは薬剤として許容される塩。

【請求項 5】

n が 0 または 1 である請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその溶媒和物、互変異性体もしくは薬剤として許容される塩。

【請求項 6】

R^5 が CF_2CF_3 である請求項 5 に記載の化合物、またはその溶媒和物、互変異性体もしくは薬剤として許容される塩。

10

【請求項 7】

R^3 が H またはアルキルであり、 R^4 が H である請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその溶媒和物、互変異性体もしくは薬剤として許容される塩。

【請求項 8】

R^3 がメチルである請求項 7 に記載の化合物、またはその溶媒和物、互変異性体もしくは薬剤として許容される塩。

【請求項 9】

R^1 が H またはアルキルであり、 R^2 が H である請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物、またはその溶媒和物、互変異性体もしくは薬剤として許容される塩。

20

【請求項 10】

R^1 がメチルである請求項 9 に記載の化合物、またはその溶媒和物、互変異性体もしくは薬剤として許容される塩。

【請求項 11】

(E) - エチル 2 - アミノ - 3 H - ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン - 4(5H) - カルボキシレート;

(E) - エチル 2 - アミノ - 8 - (ペルフルオロエチル) - 3 H - ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン - 4(5H) - カルボキシレート;

(E) - エチル 2 - アミノ - 5 - メチル - 3 H - ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン - 4(5H) - カルボキシレート;

30

(E) - イソプロピル 2 - アミノ - 3 H - ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン - 4(5H) - カルボキシレート;

(E) - プロピル 2 - アミノ - 3 H - ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン - 4(5H) - カルボキシレート;

(E) - イソブチル 2 - アミノ - 3 H - ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン - 4(5H) - カルボキシレート;

(E) - 2 - アミノ - N, N - ジエチル - 3 H - ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン - 4(5H) - カルボキサミドおよび

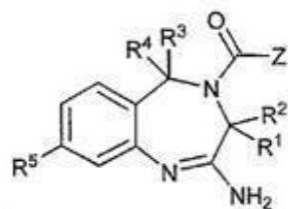
(E) - エチル 2 - アミノ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン - 4(5H) - カルボキシレートから選択される請求項 1 に記載の化合物、または薬剤として許容されるその塩。

40

【請求項 12】

次式の化合物

【化 2】



50

(式中、ZはOR⁶またはNR⁶R⁷であり、
R¹、R²、R³およびR⁴は独立してHまたはアルキルから選択され、
R⁵はHまたはCF₂CF₃であり、
R⁶およびR⁷は、独立してアルキルである)
またはその溶媒和物、互変異性体もしくは薬剤として許容される塩。

【請求項13】

ZがOR⁶である請求項12に記載の化合物、またはその溶媒和物、互変異性体もしくは薬剤として許容される塩。

【請求項14】

ZがNR⁶R⁷である請求項12に記載の化合物、またはその溶媒和物、互変異性体もしくは薬剤として許容される塩。

10

【請求項15】

R⁶およびR⁷がエチルである請求項14に記載の化合物、またはその溶媒和物、互変異性体もしくは薬剤として許容される塩。

【請求項16】

R⁵がCF₂CF₃である請求項12に記載の化合物、またはその溶媒和物、互変異性体もしくは薬剤として許容される塩。

【請求項17】

R¹がHまたはアルキルであり、R²がHである請求項12から16のいずれか一項に記載の化合物、またはその溶媒和物、互変異性体もしくは薬剤として許容される塩。

20

【請求項18】

R¹がメチルである請求項17に記載の化合物、またはその溶媒和物、互変異性体もしくは薬剤として許容される塩。

【請求項19】

R³がHまたはアルキルであり、R⁴がHである請求項12から18のいずれか一項に記載の化合物、またはその溶媒和物、互変異性体もしくは薬剤として許容される塩。

【請求項20】

R³がメチルである請求項19に記載の化合物、またはその溶媒和物、互変異性体もしくは薬剤として許容される塩。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

本出願は、米国仮特許出願第60/709,667号(2005年8月19日出願)に対する米国特許法第119条の下の特許優先権を主張する。この米国出願の内容は、その全体が本明細書中で参考として援用される。

【0002】

本発明は、免疫機能を調節するための方法および組成物に関する。より具体的には、本発明は、TLR8媒介シグナル伝達を調節するための組成物および方法に関する。

【背景技術】

【0003】

40

先天性免疫および適応免疫のいずれかまたはその両方の刺激を含む免疫システムの刺激は、宿主に対して保護的かまたはその逆の生理学的結果をもたらす可能性のある複雑な現象である。近年、適応免疫を開始させ、それを支持すると考えられている先天性免疫の基礎をなす機序への関心が高まってきている。この関心は、1つには最近における、病原体関連分子パターン(PAMP)のための受容体としての先天性免疫に関係すると考えられている、Toll様受容体(TLR)として知られている高度に保護されたパターン認識受容体タンパク質ファミリーの発見によって火をつけられた。したがって、それらが、自己免疫、炎症、アレルギー、ぜんそく、移植片拒絶、移植片対宿主拒絶反応(GvHD)、感染症、癌および免疫不全症に付随する状態への治療的なアプローチに影響を及ぼすことができるので、先天性免疫を調節するのに有用な組成物および方法は非常に重要である

50

。

【 0 0 0 4 】

T o l l 様受容体 (T L R) は、生命体 (哺乳動物を含む) が、微生物を検出し、先天性免疫応答を開始できるようにするタイプ I の膜透過タンパク質である (非特許文献 1) 。これらは、相同性の細胞質ドメインと、ロイシンに富んだ細胞外ドメインを含み、細胞外 (または内在化された) シグナルを感知し、続いて、M y D 8 8 (骨髄分化因子 8 8) などのアダプター分子を介してシグナル伝達カスケードを開始させるホモ二量体を通常形成させる。T L R の細胞質ドメインにはそうした高い相同性があるので、当初は、すべての T L R について同様のシグナル伝達経路が存在すると示唆された (非特許文献 2) 。確かに、すべての T L R は N F - B および M A P キナーゼを活性化することができるが、T L R 活性化により誘導されるサイトカイン / ケモカイン放出プロファイルは、各 T L R に独特なもののようである。さらに、T L R が刺激するシグナル伝達経路は、サイトカイン受容体 I L - 1 R によって誘発される経路と非常に類似している。これは、それらの受容体が共有する相同性、すなわち T I R (T o l l / I L - 1 R 相同性) ドメインに多分起因する。T L R において T I R ドメインが活性化され、M y D 8 8 が補充されると、セリン / トレオニンキナーゼの I R A K ファミリーの活性化が起こり、最終的には、1 k - B の分解と N F - B の活性化を促進することになる (非特許文献 3) 。このカスケードは、細胞外の刺激が細胞内事象を促進できるように設計されているように見えるが、いくつかの T L R は、そこでシグナル伝達を開始させることもできるエンドソームへ移動するという証拠がある。このプロセスは、飲み込まれた微生物との親密な接触を可能にすることができ、先天性免疫応答においてこれらの受容体が果たす役割に適合している (非特許文献 4) 。このプロセスは、損傷組織によって放出された宿主核酸 (例えば炎症性疾患において) またはアポトーシスが、エンドソーム提示を介して応答をトリガーできるようにすることもできる。哺乳動物の中には、この迅速な応答を調整する 1 1 T L R が存在する。微生物によって引き起こされた T L R 活性化のパターンを介して、先天性免疫応答は適応的免疫応答を開始させるという何年も前に提示された仮説 (非特許文献 5) がここに実証された。したがって、多様な群の感染性生命体により示される病原体関連分子パターン (P A M P) は、特定のサイトカイン、ケモカインおよび増殖因子を含む先天性免疫応答をもたらし、続いて、抗体の産生と細胞傷害性 T 細胞世代をもたらす、抗原提示を介する感染性病原体に合わせた正確な適応的免疫応答をもたらす。

【 0 0 0 5 】

グラム陰性細菌性リポ多糖 (L P S) は、アジュバントおよび免疫刺激剤、ならびに敗血症ショックに類似した哺乳動物での炎症反応を誘発させるための薬理学的手段として長い間評価されてきた。遺伝学研究法を用いて、T L R 4 は L P S のための受容体として特定されている。L P S が T L R 4 のアゴニストであるという発見によって、ワクチン、ヒトの疾患の治療のための T L R 調節の有用性が示されている (非特許文献 6) 。現在では、様々な T L R アゴニストは、特定の細胞型の増殖やアポトーシスを調節するのに加えて、B 細胞、好中球、マスト細胞、好酸球、内皮細胞および複数の種類の上皮を活性化することができることが分かっている。

【 0 0 0 6 】

これまで、いくつか類似している T L R 7 と T L R 8 は、エンドソーム区画に見いだされる単鎖 R N A に対する受容体として特徴付けられており、ウイルス攻撃に対する免疫応答に重要であると考えられてきた。最近、認可されている局所抗ウイルス剤 / 抗癌剤であるイミキモドが、特定の皮膚障害において臨床効果が実証された T L R 7 アゴニストとして記載されている (非特許文献 7) 。この小分子薬物は s s R N A の構造的模倣物として記載されている。T L R 8 は 2 0 0 0 年に初めて報告され (非特許文献 8) 、急速に、ウイルス感染に対する先天性免疫応答に関わっていると見なされてきた (非特許文献 9) 。

【 0 0 0 7 】

最近、抗ウイルス活性を有するある種のイミダゾキノリン化合物が、T L R 7 および T L R 8 のリガンドであることが報告された (非特許文献 1 0 ; 非特許文献 1 1) 。イミダ

10

20

30

40

50

ゾキノリンは、抗ウイルスおよび抗腫瘍特性を有する免疫細胞の強力な合成活性化物質である。Hemmiらは、最近野生型のマクロファージおよびMyD88欠損マウスを用いて、2つのイミダゾキノリン、すなわちイミキモドとレシキモド(R848)が、腫瘍壊死因子(TNF)およびインターロイキン-12(IL-12)を誘発し、野生型の細胞においてのみNF- κ Bを活性化する(これはTLRを介した活性化と一致している)ことを報告している(非特許文献10)。他のTLRは除きTLR7のみ欠損したマウスからのマクロファージは、これらのイミダゾキノリンに応答した検出可能なサイトカインを産生しなかった。さらに、イミダゾキノリンは、脾臓B細胞の用量依存性増殖を誘発し、かつ、TLR7-/-マウスではなく野生型マウスからの細胞において、細胞内シグナル伝達カスケードの活性化を誘発した。ルシフェラーゼ分析により、ヒト胚腎臓細胞におけるヒトTLR7(TLR2またはTLR4ではない)の発現は、レシキモドに応答したNF- κ B活性化をもたらすことが確認された。したがって、Hemmiらの発見は、これらのイミダゾキノリン化合物が、TLR7を介してシグナル伝達を誘発することができるTLR7の非天然リガンドであることを示唆している。最近、R848もヒトTLR8に対するリガンドであることが報告された(非特許文献11)。

10

【非特許文献1】Beutler, B., Nature 2004年、430巻:257~263頁

【非特許文献2】Re, F., Strominger, J. L., Immunobiology 2004年、209巻:191~198頁

【非特許文献3】Means T. K. ら、Life Sci. 2000年、68:241~258頁

20

【非特許文献4】Underhill, D. M. ら、Nature 1999年、401巻:811~815頁

【非特許文献5】Janeway, C. A., Jr. Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 1989年、54巻:1~13頁

【非特許文献6】Aderem, A.; Ulevitch, R. J., Nature 2000年、406巻:782~787頁

【非特許文献7】Miller, R. L. ら、Int. J. Immunopharm. 1999年、21:1~14頁

【非特許文献8】Du, X. ら、European Cytokine Network 2000年(9月)、11巻3号:362~371頁

30

【非特許文献9】Miettinen, M. ら、Genes and Immunity 2001年(10月)、2巻6号:349~355頁

【非特許文献10】Hemmi H. ら(2002年) Nat. Immunol. 3巻:196~200頁

【非特許文献11】Jurk M. ら、(2002年) Nat. Immunol. 3巻:499頁

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

40

本明細書で記載する組成物はインビトロおよびインビボで免疫応答を調節するのに有用である。そうした組成物は、炎症性障害や自己免疫障害を含む好ましくない免疫活性に付随する状態を治療するための方法などの臨床的応用において、その用途が見出されるであろう。

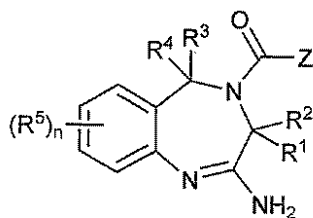
【課題を解決するための手段】

【0009】

より具体的には、本発明の一態様は、式Iの化合物

【0010】

【化 3】



I

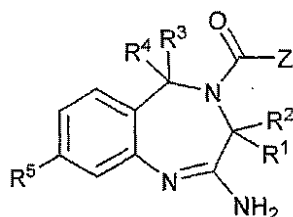
ならびにその代謝産物、溶媒和物、互変異性体、薬剤として許容される塩およびプロドラッグを提供する。ここで、Z、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびnは以下に定義する通りである。

【0011】

本発明のさらに他の態様は、
式IIの化合物

【0012】

【化 4】



II

ならびにその代謝産物、溶媒和物、互変異性体、薬剤として許容される塩を提供する。ここで、Z、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は以下に定義する通りである。

【0013】

本発明は、式IまたはIIの化合物、あるいはその代謝産物、互変異性体、溶媒和物または薬剤として許容されるプロドラッグもしくは塩を含む医薬組成物にも関する。

【0014】

本発明の化合物は他の既知の治療薬と併用して有利に用いることができる。したがって、本発明は、第2の治療薬と合わせて、治療有効量の式IまたはIIの化合物、あるいはその代謝産物、互変異性体、溶媒和物または薬剤として許容されるプロドラッグもしくは塩を含む医薬組成物にも関する。

【0015】

本発明は、細胞発現TLR8を、有効量の式IまたはIIの化合物、あるいはその代謝産物、互変異性体、溶媒和物または薬剤として許容されるプロドラッグもしくは塩と接触させることを含む、TLR8媒介シグナル伝達を調節する方法をさらに提供する。一態様では、その方法はTLR8媒介免疫刺激シグナル伝達を阻害する。

【0016】

本発明は、TLR8媒介免疫刺激を有するかまたはそれを進行させる危険性のある患者に、式IまたはIIの化合物、あるいはその代謝産物、互変異性体、溶媒和物または薬剤として許容されるプロドラッグもしくは塩を、対象のTLR8媒介免疫刺激を阻害するかまたは促進するのに有効な量で投与することを含む、対象のTLR8媒介免疫刺激を調節する方法をさらに提供する。

【0017】

本発明は、TLR8媒介細胞活性の調節によって治療可能な状態または障害を治療する方法であって、前記状態または障害を有するかまたはそれを進行させる危険性のある哺乳動物、例えばヒトに、式IまたはIIの化合物、あるいはその代謝産物、互変異性体、溶

10

20

30

40

50

媒和物または薬剤として許容されるプロドラッグもしくは塩を、前記状態または障害を治療するのに有効な量で投与することを含む方法をさらに提供する。

【0018】

本発明は、哺乳動物の免疫システムを調節する方法であって、哺乳動物に、式 I または I I の化合物、あるいはその代謝産物、互変異性体、溶媒和物または薬剤として許容されるプロドラッグもしくは塩を、前記免疫システムを調節するのに有効な量で投与することを含む方法をさらに提供する。

【0019】

そうした疾患および状態に苦しむ哺乳動物、例えばヒトにおいて、本明細書で記載の疾患または状態の治療用の医薬品として用いるための式 I または I I の化合物、あるいはその代謝産物、互変異性体、溶媒和物または薬剤として許容されるプロドラッグもしくは塩をさらに提供する。そうした疾患に苦しむヒトにおける本明細書で記載の疾患および状態の治療用の医薬品の調製において、式 I または I I の化合物、あるいはその代謝産物、互変異性体、溶媒和物または薬剤として許容されるプロドラッグもしくは塩を使用することも提供する。

【0020】

本発明は、1種または複数の式 I または I I の化合物、あるいはその代謝産物、互変異性体、溶媒和物または薬剤として許容されるプロドラッグもしくは塩を含むキットをさらに提供する。そのキットは、第2の薬剤を含む第2の化合物または処方剤をさらに含むことができる。

【0021】

本発明の他の利点および新規な特徴は、一部は以下の説明において説明されるはずであり、一部は、以下の明細を試験すれば当業者に明らかになるか、または本発明を実施することによって理解することができる。本発明の利点は、添付の特許請求の範囲において具体的に提示される手段、組合せ、組成物および方法によって理解し、かつ具現化することができる。

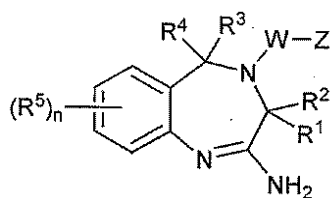
【発明を実施するための最良の形態】

【0022】

特定の態様では、本発明は、TLR8 媒介シグナル伝達を調節するのに有用な組成物および方法を提供する。より具体的には、本発明の一態様は、式 I の化合物、

【0023】

【化5】



I

(式中、ZはH、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、OR⁶またはNR⁶R⁷であり、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、F、Cl、Br、I、CN、OR⁶、NR⁶R⁷、C(=O)R⁶、C(=O)OR⁶、OC(=O)R⁶、C(=O)NR⁶R⁷、(C₁~C₆アルキル)アミノ、CH₃OCH₂O-、R⁶OC(=O)CH=CH₂-、NR⁶SO₂R⁷、SR⁶およびSO₂R⁶から独立に選択される1つまたは複数の基で必要に応じて置換されており、R¹、R²、R³およびR⁴はH、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、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、アリールおよびヘテロアリールから独立に選択され、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロア

ルキル、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、アリールおよびヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、F、Cl、Br、I、CN、OR⁶、NR⁶R⁷、C(=O)R⁶、C(=O)OR⁶、OC(=O)R⁶、C(=O)NR⁶R⁷、(C₁~C₆アルキル)アミノ、CH₃OCH₂O-、R⁶OC(=O)CH=CH₂-、NR⁶SO₂R⁷、SR⁶およびSO₂R⁶から独立に選択される1つまたは複数の基で必要に応じて置換されているか、あるいは、

R¹およびR²は、それらが結合している原子と一緒にあって飽和または部分的に不飽和の炭素環を形成しており、ここで、前記炭素環は、アルキル、アルケニル、アルキニル、F、Cl、Br、I、CN、OR⁶、NR⁶R⁷、C(=O)R⁶、C(=O)OR⁶、OC(=O)R⁶、C(=O)NR⁶R⁷、(C₁~C₆アルキル)アミノ、CH₃OC

10

H₂O-、R⁶OC(=O)CH=CH₂-、NR⁶SO₂R⁷、SR⁶およびSO₂R⁶から独立に選択される1つまたは複数の基で必要に応じて置換されているか、あるいは、

R³およびR⁴は共にオキソであり、
各R⁵はH、F、Cl、Br、I、OMe、CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃およびCF₂CF₃から独立に選択され、

R⁶およびR⁷は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、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、アリールおよびヘテロアリールから独立に選択され、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、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、アリールおよびヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、F、Cl、Br、I、CN、OR⁶、NR⁶R⁷、C(=O)R⁶、C(=O)OR⁶、OC(=O)R⁶、C(=O)NR⁶R⁷、(C₁~C₆アルキル)アミノ、CH₃OCH₂O-、R⁶OC(=O)CH=CH₂-、NR⁶SO₂R⁷、SR⁶およびSO₂R⁶から独立に選択される1つまたは複数の基で必要に応じて置換されているか、あるいは、

20

R⁶およびR⁷は、それらが結合している原子と一緒にあって飽和または部分的に不飽和の複素環を形成しており、ここで、前記複素環は、アルキル、アルケニル、アルキニル、F、Cl、Br、I、CN、OR⁶、NR⁶R⁷、C(=O)R⁶、C(=O)OR⁶、OC(=O)R⁶、C(=O)NR⁶R⁷、(C₁~C₆アルキル)アミノ、CH₃OC

30

H₂O-、R⁶OC(=O)CH=CH₂-、NR⁶SO₂R⁷、SR⁶およびSO₂R⁶から独立に選択される1つまたは複数の基で必要に応じて置換されており、

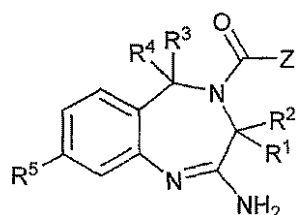
nは0、1、2、3または4である)
ならびにその代謝産物、溶媒和物、互変異性体、薬剤として許容されるプロドラッグおよび塩を提供する。

【0024】

本発明は、式IIの化合物

【0025】

【化6】



II

40

(式中、ZはH、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、OR⁶またはNR⁶R⁷であり、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキ

50

ニル、F、Cl、Br、I、CN、OR⁶、NR⁶R⁷、C(=O)R⁶、C(=O)OR⁶、OC(=O)R⁶、C(=O)NR⁶R⁷、(C₁~C₆アルキル)アミノ、CH₃OCH₂O-、R⁶OC(=O)CH=CH₂-、NR⁶SO₂R⁷、SR⁶およびSO₂R⁶から独立に選択される1つまたは複数の基で必要に応じて置換されており、

R¹、R²、R³およびR⁴は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、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、アリールおよびヘテロアリールから独立に選択され、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、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、アリールおよびヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、F、Cl、Br、I、CN、OR⁶、NR⁶R⁷、C(=O)R⁶、C(=O)OR⁶、OC(=O)R⁶、C(=O)NR⁶R⁷、(C₁~C₆アルキル)アミノ、CH₃OCH₂O-、R⁶OC(=O)CH=CH₂-、NR⁶SO₂R⁷、SR⁶およびSO₂R⁶から独立に選択される1つまたは複数の基で必要に応じて置換されているか、あるいは、

R¹およびR²は、それらが結合している原子と一緒にあって飽和または部分的に不飽和の炭素環を形成しており、ここで、前記炭素環は、アルキル、アルケニル、アルキニル、F、Cl、Br、I、CN、OR⁶、NR⁶R⁷、C(=O)R⁶、C(=O)OR⁶、OC(=O)R⁶、C(=O)NR⁶R⁷、(C₁~C₆アルキル)アミノ、CH₃OCH₂O-、R⁶OC(=O)CH=CH₂-、NR⁶SO₂R⁷、SR⁶およびSO₂R⁶から独立に選択される1つまたは複数の基で必要に応じて置換されているか、あるいは、

R³およびR⁴は共にオキソであり、

R⁵はH、F、Cl、Br、I、OMe、CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃またはCF₂CF₃であり、

R⁶およびR⁷は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、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、アリールおよびヘテロアリールから独立に選択され、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、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、アリールおよびヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、F、Cl、Br、I、CN、OR⁶、NR⁶R⁷、C(=O)R⁶、C(=O)OR⁶、OC(=O)R⁶、C(=O)NR⁶R⁷、(C₁~C₆アルキル)アミノ、CH₃OCH₂O-、R⁶OC(=O)CH=CH₂-、NR⁶SO₂R⁷、SR⁶およびSO₂R⁶から独立に選択される1つまたは複数の基で必要に応じて置換されているか、あるいは、

R⁶およびR⁷は、それらが結合している原子と一緒にあって飽和または部分的に不飽和の複素環を形成しており、ここで、前記複素環は、アルキル、アルケニル、アルキニル、F、Cl、Br、I、CN、OR⁶、NR⁶R⁷、C(=O)R⁶、C(=O)OR⁶、OC(=O)R⁶、C(=O)NR⁶R⁷、(C₁~C₆アルキル)アミノ、CH₃OCH₂O-、R⁶OC(=O)CH=CH₂-、NR⁶SO₂R⁷、SR⁶およびSO₂R⁶から独立に選択される1つまたは複数の基で必要に応じて置換されており、

nは0、1、2、3または4である)

ならびにその代謝産物、溶媒和物、互変異性体、薬剤として許容される塩およびプロドラッグをさらに提供する。

【0026】

特定の実施形態では、ZはOR⁶である。特定の実施形態では、R⁶は(1-6C)アルキルなどのアルキルである。具体的な実施形態では、R⁶はエチル、プロピル、イソプロピルまたはイソブチルである。

【0027】

特定の実施形態では、ZはNR⁶R⁷である。特定の実施形態では、R⁶およびR⁷は、独立にHまたは(1-6C)アルキルなどのアルキルである。具体的な実施形態では、R⁶およびR⁷はエチルである。

【0028】

10

20

30

40

50

特定の実施形態では、 n は 0 または 1 である。具体的な実施形態では、 R^5 は CF_2C
 F_3 である。

【0029】

特定の実施形態では、 R^3 は H または (1 - 4 C) アルキルなどのアルキルであり、 R^4
 は H である。特定の実施形態では、 R^3 は (1 - 4 C) アルキルなどのアルキルである。
 具体的な実施形態では、 R^3 はメチルである。他の具体的な実施形態では、 R^3 は H である。

【0030】

特定の実施形態では、 R^1 は H または (1 - 4 C) アルキルなどのアルキルであり、 R^2
 は H である。特定の実施形態では、 R^1 はアルキルである。具体的な実施形態では、 R^1
 はメチルである。他の具体的な実施形態では、 R^1 は H である。

【0031】

本明細書で用いる「アルキル」という用語は、1 ~ 10 個の炭素原子、1 ~ 6 個の炭素
 原子および 1 ~ 4 個の炭素原子を含む 1 ~ 12 個の炭素原子を有する飽和直鎖または分鎖
 の一価の炭化水素基であって、そのアルキル基が、以下に記す 1 種または複数の置換基で
 独立に必要に応じて置換されていてよい基を指す。アルキル基の例には、これらに限定され
 ないが、メチル (Me、 $-CH_3$)、エチル (Et、 $-CH_2CH_3$)、1 - プロピル
 (n -Pr、 n -プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$)、2 - プロピル (i -Pr、 i -プロ
 ピル、 $-CH(CH_3)_2$)、1 - ブチル (n -Bu、 n -ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2 - メチル - 1 - プロピル (i -Bu、 i -ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2 - ブチル (s -Bu、 s -ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、2 -
 メチル - 2 - プロピル (t -Bu、 t -ブチル、 $-C(CH_3)_3$)、1 - ペンチル (n -
 ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2 - ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3 - ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_3$)、2 - メチル - 2 - ブ
 チル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3 - メチル - 2 - ブチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、3 - メチル - 1 - ブチル ($-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_3$)、2 -
 メチル - 1 - ブチル ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1 - ヘキシル ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2 - ヘキシル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3 - ヘキシル ($-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、2 - メ
 チル - 2 - ペンチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3 - メチル - 2 - ペンチ
 ル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4 - メチル - 2 - ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)CH_3$)、3 - メチル - 3 - ペンチル ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)CH_2CH_3$)、2 - メチル - 3 - ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)CH_3$)、2, 3 - ジメチル - 2 - ブチル ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)CH_3$)、3, 3 -
 ジメチル - 2 - ブチル ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)、1 - ヘプチルおよび 1 - オ
 クチルなどの $C_1 \sim C_{12}$ 炭化水素部分が含まれる。

【0032】

「アルケニル」という用語は、2 ~ 6 個の炭素原子および 2 ~ 4 個の炭素原子を含む 2
 ~ 10 個の炭素原子、ならびに少なくとも 1 個の二重結合を有する直鎖または分鎖一価の
 炭化水素基を指し、これらに限定されないが、エテニル、プロベニル、1 - ブタ - 3 - エ
 ニル、1 - ペンタ - 3 - エニル、1 - ヘキサ - 5 - エニルなどを含む。このアルケニル基
 は、本明細書で記載の 1 つまたは複数の置換基で、必要に応じて独立に置換されていてよ
 く、「シス」および「トランス」配向、あるいは「E」および「Z」配向を有する基を含
 む。「アルケニル」という用語はアリルを含む。

【0033】

「アルキニル」という用語は、少なくとも 1 個の三重結合を含む、2 ~ 6 個の炭素原子
 および 2 ~ 4 個の炭素原子を含む 2 ~ 12 個の炭素原子の直鎖または分鎖の一価の炭化水
 素基を指す。その例には、これらに限定されないが、エチニル、プロピニル、ブチニル、
 ペンチン - 2 - イルなどが含まれ、そのアルキニル基は本明細書で記載の 1 つまたは複数
 の置換基で、必要に応じて独立に置換されていてよい。

【 0 0 3 4 】

「炭素環」、「カルボシクリル」または「シクロアルキル」という用語は、本明細書では互換的に用いられ、3～10個の炭素原子および3～6個の炭素原子を含む3～12個の炭素原子を有する飽和または部分的に不飽和の環状炭化水素基を指す。「シクロアルキル」という用語は、単環式および多環式（例えば、二環式および三環式）シクロアルキル構造を含み、その多環式構造は、飽和または部分的に不飽和のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環またはアリールもしくはヘテロアリール環と縮合している飽和または部分的に不飽和のシクロアルキルを必要に応じて含む。シクロアルキル基の例には、これらに限定されないが、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、シクロヘプチルなどが含まれる。二環式炭素環は、例えばビスクロ[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]もしくは[6, 6]系として配置された7～12個の環原子、またはビスクロ[5, 6]もしくは5[6, 6]系として、または、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.2]オクタンおよびビスクロ[3.2.2]ノナンなどの橋かけ系として配置された9個または10個の環原子を有する。シクロアルキルは、1つまたは複数の置換可能な位置で、本明細書で記載の1種または複数の置換基で独立に、必要に応じて置換されていてよい。そうしたシクロアルキル基は、例えばC₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ(C₁～C₆)アルキルアミノ、ジ(C₁～C₆)アルキルアミノ、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、アミノ(C₁～C₆)アルキル、モノ(C₁～C₆)アルキルアミノ(C₁～C₆)アルキルおよびジ(C₁～C₆)アルキルアミノ(C₁～C₆)アルキルから独立に選択される1つまたは複数の基で必要に応じて置換されていてよい。

【 0 0 3 5 】

「シクロアルケニル」という用語は、3～6個の炭素原子を含む3～10個の炭素原子を有し、かつその炭素環内に少なくとも1個の二重結合を有する部分的に不飽和の環状炭化水素基を指す。

【 0 0 3 6 】

「ヘテロアルキル」という用語は、1～6個の炭素原子および1～4個の炭素原子を含む1～12個の炭素原子の飽和の直鎖または分鎖の一価炭化水素基を指す。ここで、炭素原子の少なくとも1つはN、OまたはSから選択されるヘテロ原子で置き換えられており、その(炭化水素)基は炭素基であってもヘテロ原子基であってもよい(すなわち、そのヘテロ原子は基の中間に出現するか、または末端に出現することができる)。ヘテロアルキル基は、本明細書で記載の1個または複数の置換基で独立に、必要に応じて置換されていてよい。「ヘテロアルキル」という用語は、アルコキシおよびヘテロアルコキシ基を含む。

【 0 0 3 7 】

「ヘテロシクロアルキル」、「複素環」および「ヘテロシクリル」は本明細書では互換的に用いられ、その中で少なくとも1個の環原子が窒素、酸素およびイオウから選択されるヘテロ原子であり、残る環原子がCであり、1個または複数の環原子が以下に記載する1個または複数の置換基で独立に、必要に応じて置換されていてよい、3～8個の環原子の飽和または部分的に不飽和の炭素環基を指す。その(炭素環の)基は炭素基であってもヘテロ原子基であってもよい。「複素環」という用語はヘテロシクロアルコキシを含む。この用語は、芳香族基と縮合した複素環を含む縮合環系をさらに含む。「ヘテロシクロアルキル」は、複素環基が芳香族基または芳香族複素環と縮合している基も含む。ヘテロシクロアルキル環の例には、これらに限定されないが、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、イン

ドリニル、2 H - ピラニル、4 H - ピラニル、ジオキサニル、1, 3 - ジオキサニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、イミダゾリジニル、3 - アザピシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3 - アザピシクロ[4.1.0]ヘプタニル、アザピシクロ[2.2.2]ヘキサニル、3 H - インドリルキノリジニルおよび N - ピリジル尿素が含まれる。スピロ部分もこの定義の範囲内に含まれる。先に挙げた基から誘導されるこれらの基は、可能であれば C - と結合していても N - と結合していてもよい。例えば、ピロールから誘導される基は、ピロール - 1 - イル (N - と結合) であってもピロール - 3 - イル (C - と結合) であってもよい。さらに、イミダゾールから誘導される基は、イミダゾール - 1 - イル (N - と結合) であってもイミダゾール - 3 - イル (C - と結合) であってもよい。2つの環炭素原子がオキソ (= O) 部分で置換されている複素環基の例は、1, 1 - ジオキソ - チオモルホリニルである。本明細書では複素環基は置換されていないか、または、指定されている場合、1つまたは複数の置換可能な位置が様々な基で置換されている。例えばそうした複素環基は、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ (C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、ジ (C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルコキシ、アミノ (C₁ ~ C₆) アルキル、モノ (C₁ ~ C₆) アルキルアミノ (C₁ ~ C₆) アルキルまたはジ (C₁ ~ C₆) アルキルアミノ (C₁ ~ C₆) アルキルから独立に選択される1つまたは複数の基で必要に応じて置換されている。10

【0038】

「アリアル」という用語は、例えばハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、トリフルオロメチル、アリアル、ヘテロアリアルおよびヒドロキシから独立に選択される1個または複数の置換基で必要に応じて置換された単環 (例えば、フェニル)、多環 (例えば、ビフェニル)、またはその少なくとも1つが芳香環である複数の縮合環 (例えば、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル、ナフチル等) を有する一価の芳香族炭素環基を指す。

【0039】

「ヘテロアリアル」という用語は、5員、6員または7員の環の一価の芳香族基を指し、窒素、酸素およびイオウから選択される少なくとも1個から最大で4個のヘテロ原子を含む5 ~ 10個の原子の縮合環系 (そのうちの少なくとも1つは芳香族である) を含む。ヘテロアリアル基の例は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、ペトリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニルおよびフロピリジニルである。スピロ部分もこの定義の範囲内に含まれる。ヘテロアリアル基は、例えばハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、アリアル、ヘテロアリアルおよびヒドロキシから独立に選 30

【0040】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、臭素、塩素およびヨウ素を表す。

【0041】

「オキソ」という用語は = O を表す。

【0042】

一般に、式 I または II の化合物の様々な部分または官能基は、1個または複数の置換基で必要に応じて置換されている。本発明の目的に適した置換基の例は、これらに限定されないが、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、- NR' SO₂ R'、- SO₂ NR' R'、 40

10

20

30

40

50

、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR''C(O)OR'$ 、 $NR''C(O)R'$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''$ 、 $NR''C(O)N'R''$ 、 $-NR''C(NCN)NR'R''$ 、 $-OR'$ 、アリアル、ヘテロアリアル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルが含まれる。ここで、 R' 、 R'' および R''' は独立に、H、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリアルまたはヘテロアリアルである。

【0043】

ある構造と結合した置換基を定義するのに、2つ以上の基が連続して用いられている場合、冒頭で表す基は末端であるものとし、最後に表す基は対象の構造と結合しているもの

10

【0044】

本発明の化合物は1つまたは複数の不斉中心を有することができる。したがって、そうした化合物は個々の(R)-もしくは(S)-立体異性体、またはその混合物として作製することができる。別段の指定のない限り、本明細書および特許請求の範囲における特定の化合物の記載または命名は、その個別鏡像異性体、ジアステレオマー混合物の両方、あるいはラセミ体を含むものとする。したがって、本発明は、式IおよびIIの化合物のジアステレオマー混合物、純粋なジアステレオマーおよび純粋な鏡像異性体を含むすべての

20

【0045】

本明細書で示す構造において、特定の任意のキラル原子の立体配置が指定されていない場合、すべての立体異性体の本発明の化合物として考え、かつそれを含むものとする。立体配置が、特定の配置を表す実線のくさび型または破線で指定されている場合、その立体異性体はそうように指定され、かつ定義される。

30

【0046】

その立体異性体を実質的に存在しない単一の立体異性体、例えば鏡像異性体は、光学的に活性な分割剤を用いたジアステレオマーの作製などの方法を用いて、ラセミ体の混合物を分割させることによって得ることができる(Elieil, E. および Wilen, S.、Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994年; Lochmuller, C.H., (1975年) 1 Chromatogr., 113巻3号: 283~302頁)。本発明のキラル化合物のラセミ混合物は、(1)キラル化合物を用いたイオン性ジアステレオマー塩の生成、および分別結晶法または他の方法による分離、(2)キラル誘導体化試薬を用いたジアステレオマー化合物の生成、ジアステレオマーの分離、および純粋な立体異性体への転換、ならびに、(3)ほぼ純粋であるかまたは濃縮された立体異性体の、直接キラル条件下での分離を含む適切な任意の方法で分離し、単離することができる。Drug Stereochemistry Analytical Methods and Pharmacology, Irving W. Wainer 編、Marcel Dekker, Inc., New York (1993年)を参照されたい。

40

50

【 0 0 4 7 】

(1)の方法では、ジアステレオマー塩は、ブルシン、キニーネ、エフェドリン、ストリキニーネ、
 - メチル - - フェニルエチルアミン (アンフェタミン) などの鏡像異性的に純粋なキラル塩基を、カルボン酸やスルホン酸などの酸性官能基を担持する非対称化合物と反応させることによって生成させることができる。ジアステレオマー塩は、分別結晶法かイオンクロマトグラフィーで分離させることができる。アミノ化合物の光学異性体の分離のためには、カンファースルホン酸、酒石酸、マンデル酸もしくは乳酸などのキラルカルボン酸またはスルホン酸の付加によって、ジアステレオマー塩の生成をもたらすことができる。

【 0 0 4 8 】

あるいは、(2)の方法では、分割しようとする基質を、キラル化合物の1つの鏡像異性体と反応させてジアステレオマーの対を形成させる (E . および W i l e n , S . 「 S t e r e o c h e m i s t r y o f O r g a n i c C o m p o u n d 」、J o h n W i l e y & S o n s , I n c . 、1994年、322頁)。ジアステレオマー化合物は、非対称化合物を、メンチル誘導体などの鏡像異性的に純粋なキラル誘導体化試薬と反応させ、続いて、ジアステレオマーを分離し加水分解して、純粋なまたは濃縮された鏡像異性体を得ることができる。光学純度を測定する方法は、例えばクロロギ酸 (-) メンチルなどのメンチルエステル (塩基の存在下で)、またはラセミ混合物のモッシャー (M o s h e r) エスエル、
 - メトキシ - - (トリフルオロメチル) フェニルアセテート (J a c o b I I I 、(1982年) J . O r g . C h e m . 47巻 : 4165頁)
 などのキラルエステルを作製し、NMRスペクトルで2つのアトロブ異性の鏡像異性体またはジアステレオマーの存在を分析することを含む。アトロブ異性化合物の安定なジアステレオマーは、アトロブ異性ナフチル - イソキノリンの分離方法に従って、順相および逆相クロマトグラフィーで分離して単離することができる (W O 96 / 15111)。 (3)の方法によれば、2つの鏡像異性体のラセミ体の混合物は、キラル固定相を用いたクロマトグラフィーにより分離することができる (C h i r a l L i q u i d C h r o m a t o g r a p h y (1989年) W . J . L o u g h 編、C h a p m a n a n d H a l l 、N e w Y o r k ; O k a m o t o 、(1990年) J . o f C h r o m a t o g r . 513巻 : 375 ~ 378頁)。濃縮するかまたは精製した鏡像異性体は、旋光性や円偏光二色性などの、非対称炭素原子を有する他のキラル分子を識別するために用いられる方法により識別することができる。

【 0 0 4 9 】

式 I および I I の化合物に加えて、本発明は、そうした化合物の溶媒和物、薬剤として許容されるプロドラッグ、薬剤として活性な代謝産物、溶媒和物および薬剤として許容される塩も含む。

【 0 0 5 0 】

「溶媒和物」という用語は、ある分子の1個または複数の溶媒分子と分子の集合体を指す。

【 0 0 5 1 】

「薬剤として許容されるプロドラッグ」は、生理学的条件下で、または加溶媒分解によって特定の化合物またはそうした化合物の薬剤として許容される塩に転換させることができる化合物である。プロドラッグは、アミノ酸残基、または2個以上 (例えば、2個、3個または4個) のアミノ酸残基のポリペプチド鎖が、アミドまたはエステル結合を介して、本発明の化合物の遊離アミノ、ヒドロキシまたはカルボン酸基と共有結合的に結合している化合物を含む。アミノ酸残基は、これらに限定されないが、3つの文字記号で通常指定される20の天然由来のアミノ酸を含み、また、ホスホセリン、ホスホトレオニン、ホスホチロシン、4 - ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリシン、デモシン、イソデモシン、
 - カルボキシルグルタミン酸、馬尿酸、オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、スタチン、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸、ペニシラミン、オルニチン、3 - メチルヒスチジン、ノルバリン、
 - アラニン、
 - アミノ酪酸、サー

10

20

30

40

50

ツリン、ホモシステイン、ホモセリン、メチル - アラニン、パラベンゾイルフェニルアラニン、フェニルグリシン、プロパルギルグリシン、サルコシン、メチオニンスルホンおよび *tert* - ブチルグリシンも含む。本発明のプロドラッグの具体的な例には、リン酸残基またはバリン残基と共有結合的に結合した式 I または II の化合物が含まれる。

【0052】

他の種類のプロドラッグも包含する。例えば、遊離カルボキシル基はアミドまたはアルキルエステルとして誘導することができる。その他の例として、遊離ヒドロキシ基を含む本発明の化合物は、Advanced Drug Delivery Reviews、(1996年)19巻:115頁に概説されているように、ヒドロキシ基を、これらに限定されないが、リン酸エステル、ヘミコハク酸エステル、ジメチルアミノアセテートまたはホスホリルオキシメチルオキシカルボニル基などの基に転換させることによって、プロドラッグとして誘導することができる。ヒドロキシ基およびアミノ基のカルバメートプロドラッグも含まれ、また、カーボネートプロドラッグ、ヒドロキシ基のスルホン酸エステルおよび硫酸エステルも含まれる。ヒドロキシ基の(アシルオキシ)メチルおよび(アシルオキシ)エチルエーテル(そのアシル基は、これらに限定されないが、エーテル、アミンおよびカルボン酸官能基を含む基で必要に応じて置換されたアルキルエステルであるか、またはアシル基は、上記したアミノ酸エステルであってよい)としての誘導化も包含される。この種のプロドラッグはJ. Med. Chem.、(1996年)39巻:10頁に記載されている。より具体的な例には、アルコール基の水素原子を、($C_1 \sim C_6$)アルカノイルオキシメチル、1-($(C_1 \sim C_6)$ アルカノイルオキシ)エチル、1-メチル-1-($(C_1 \sim C_6)$ アルカノイルオキシ)エチル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシカルボニルオキシメチル、N-($(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニル)アミノメチル、スクシノイル、($C_1 \sim C_6$)アルカノイル、-アミノ($C_1 \sim C_4$)アルカノイル、アリールアシルおよび-アミノアシル、または-アミノアシル-アミノアシルなどの基で置換することが含まれる。ここで、各-アミノアシル基は、天然由来のL-アミノ酸、 $P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(O(C_1 \sim C_6)アルキル)_2$ またはグリコシル(ヘミアセタール型の炭水化物のヒドロキシル基の除去によって得られる基)から独立に選択される。

【0053】

遊離アミンは、アミド、スルホンアミドまたはホスホンアミドとしても誘導化することができる。これらのプロドラッグ部分のすべては、これらに限定されないが、エーテル、アミンおよびカルボン酸官能基を含む基を組み込むことができる。例えば、プロドラッグは、アミン基の水素原子を、R-カルボニル、RO-カルボニル、NR R'-カルボニル[RおよびR'はそれぞれ独立に、($C_1 \sim C_{10}$)アルキル、($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル、ベンジルであるか、あるいは、R-カルボニルは、天然-アミノアシルまたは天然-アミノアシル-天然-アミノアシル、 $-C(OH)C(O)OY$ (YはH、($C_1 \sim C_6$)アルキルまたはベンジルである)、 $-C(OY_0)Y_1$ (Y_0 は($C_1 \sim C_4$)アルキルであり、 Y_1 は($C_1 \sim C_6$)アルキル、カルボキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、アミノ($C_1 \sim C_4$)アルキルまたはモノ-N-もしくはジ-N、N-($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノアルキルである)、 $-C(Y_2)Y_3$ (Y_2 はHまたはメチルであり、 Y_3 はモノ-N-もしくはジ-N、N-($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ、モルホリノ、ピペリジン-1-イルまたはピロリジン-1-イルである)である]などの基で置換することによって形成させることができる。

【0054】

プロドラッグ誘導体の他の例については、例えば、a) H. Bundgaardによる編集のDesign of Prodrugs (Elsevier、1985年)およびK. Widdersらによる編集のMethods in Enzymology、42巻、309~396頁(Academic Press、1985年); b) Krosgaard-LarsenおよびH. Bundgaardによる編集のA Textbook of Drug Design and Development、H. Bund

10

20

30

40

50

gaardによる第5章「Design and Application of Prodrugs」、113～191頁(1991年); c) H. Bundgaard、Advanced Drug Delivery Reviews(1992年); 8巻: 1～38頁、d) H. Bundgaardら、Journal of Pharmaceutical Sciences(1988年)77巻: 285頁; およびe) N. Kakeyaら、Chem. Pharm. Bull.、(1984年)32巻: 692頁を参照されたい。これらのそれぞれを参照により本明細書に特に組み込む。

【0055】

「薬剤として活性な代謝産物」は、特定の化合物またはその塩の体内での代謝によって生成される薬理的に活性な産物である。化合物の代謝産物は当業界で知られている通常の技術を用いて特定することができ、その活性は、本明細書に記載するものなどの試験により測定することができる。

10

【0056】

化合物のプロドラッグおよび活性代謝産物は、当業界で知られている通常の技術を用いて特定することができる。

【0057】

別段の指定のない限り、「薬剤として許容される塩」は、特定の化合物の遊離の酸および塩基の生物学的有効性を保持し、かつ、生物学的その他で不適切でない塩を含む。本発明の化合物は、十分に酸性かもしくは十分に塩基性の官能基かまたはその両方を有することができ、したがって、多くの無機または有機の塩基や無機または有機の酸のいずれかと反応して薬剤として許容される塩を生成することができる。薬剤として許容される塩の例には、本発明の化合物と鉱酸もしくは有機酸または無機塩基との反応により作製される塩が含まれ、そうした塩には、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩酸塩、臭素酸塩、ヨウ素酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カブロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1,4-ジオエート、ヘキシン-1,6-ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 α -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩およびマンデル酸塩が含まれる。本発明の単一の化合物は、2つ以上の酸性部分または塩基性部分を含むことができるので、本発明の化合物は単一の化合物中にモノ、ジまたはトリ-塩を含むことができる。

20

30

【0058】

本発明の化合物が塩基である場合、所望の薬剤として許容される塩は、当業界で用いられる適切な任意の方法、例えば遊離塩基を、酸性化合物、具体的には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸、または酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、グルクロン酸もしくはガラクトン酸などのピラノシジル酸、クエン酸もしくは酒石酸などの α -ヒドロキシ酸、アスパラギン酸もしくはグルタミン酸などのアミノ酸、安息香酸もしくは桂皮酸などの芳香族酸、 p -トルエンスルホン酸もしくはエタンスルホン酸などのスルホン酸などの有機酸、あるいは同様のものなどで処理することによって調製することができる。

40

【0059】

本発明の化合物が酸である場合、所望の薬剤として許容される塩は、適切な任意の方法、例えば遊離酸を無機または有機塩基で処理することによって調製することができる。適切な無機塩の例には、リチウム、ナトリウム、カリウム、バリウムおよびカルシウムなどのアルカリ金属およびアルカリ土類金属を用いて生成されるものなどが含まれる。適切な有機塩の例には、例えば、アンモニウム、ジベンジルアンモニウム、ベンジルアンモニウ

50

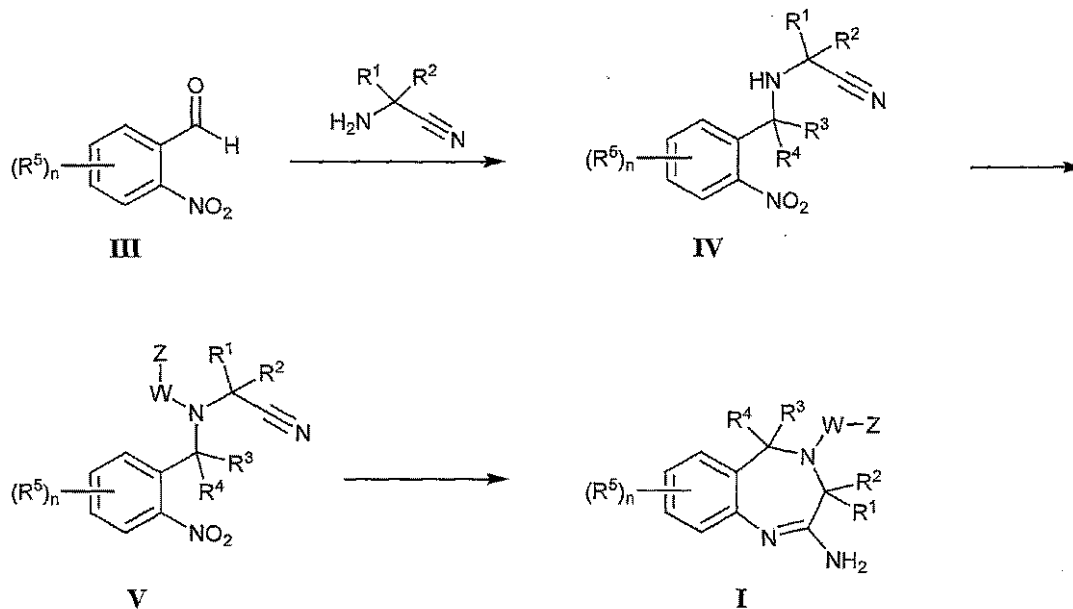
ム、2-ヒドロキシエチルアンモニウム、ビス(2-ヒドロキシエチル)アンモニウム、フェニルエチルベンジルアミン、ジベンジルエチレンジアミンおよび同様の塩が含まれる。酸性部分の他の塩は、例えば、プロカイン、キニーネおよびN-メチルグルコサミンで形成される塩に加えて、グリシン、オルニチン、ヒスチジン、フェニルグリシン、リシンおよびアルギニンなどの塩基性アミノ酸を用いて形成される塩を含むことができる。

【0060】

本発明の化合物は、容易に入手できるかまたは当業界で周知の方法で合成できる出発原料を用いた当業界で利用できる技術により、以下に記載する反応経路および合成スキームを用いて調製することができる。

【0061】

【化7】



スキームIでは、式IVの化合物は、式IIIのアリールアルデヒドから、NaCNBH₃などの還元剤の存在下、適切に置換されたアミノアセトニトリルで処理して調製することができる。反応は、MeOHまたはEtOHなどの適切な溶媒中、約0～100の温度で約0.1～100時間（例えば、約1時間）実施することができる。式Vの化合物は、ピリジンなどの適切な塩基の存在下で、アシル化剤またはスルホニル化剤を用いて式IVの化合物から調製することができる。反応は、約0～200の温度で約0.1～100時間（例えば、約5時間）実施することができる。式Vの化合物を還元し、続いて環化させて式Iの化合物を得る。環化は、金属（例えば、Fe）や酸（例えば、酢酸）の存在下、約0～100の温度で、約0.5～72時間（例えば5時間）実施することができる。

【0062】

本明細書で記載の式IおよびIIの化合物の調製のいくつかは、遠位の官能基の保護を必要とすることに留意されたい。そうした保護の必要性は、官能基の特徴や調製方法における条件によって変わることになるが、当業者は容易にそれを決定することができる。そうした保護/脱保護の方法は当業者によく知られている。

【0063】

本発明の化合物は様々な応用分野でその用途が見出される。例えば、特定の態様では、本発明はTLR8媒介シグナル伝達を調節する方法を提供する。本発明の方法は、例えば、適切なTLR8リガンドまたはTLR8シグナル伝達アゴニストに応答してTLR8媒介シグナル伝達を変えることが望ましい場合に有用である。本明細書で用いる「TLR8

リガンド」という用語は、「T L R 8のためのリガンド」および「T L R 8シグナル伝達アゴニスト」と同等に、T I R 8ドメイン以外のT L R 8ドメインを介して直接的または間接的にT L R 8を有する式IまたはIIの化合物以外の分子を指し、T L R 8媒介シグナル伝達を誘発する。特定の実施形態では、T L R 8リガンドは天然リガンド、すなわち自然界で見出されるT L R 8リガンドである。特定の実施形態では、T L R 8リガンドはT L R 8の天然リガンド以外の分子、例えばヒトの活動によってもたらされる分子を指す。

【0064】

T L R 8受容体に関連して本明細書で用いる「調節する」という用語は、(i)受容体を阻害するかまたは活性化すること、または、(ii)受容体活性の正常な制御に直接または間接影響を及ぼすことによって、対象における薬力学的応答の仲介をすることを意味する。受容体活性を調節する化合物には、アゴニスト、アンタゴニスト、アゴニスト/アンタゴニスト混合、および受容体活性の制御に直接または間接影響を及ぼす化合物が含まれる。

10

【0065】

本明細書で用いる「アゴニスト」という用語は、受容体（例えば、T L R）と一緒に、細胞応答をもたらすことができる化合物を指す。アゴニストは受容体と直接結合するリガンドであってよい。あるいは、アゴニストは、例えば、(a)受容体と直接的に結合する別の分子と複合体を形成するか、あるいは、(b)別の化合物を改変させ、その結果、他方の化合物が受容体と直接的に結合するようにすることによって、間接的に受容体と結合することができる。アゴニストは、特定のT L R（例えば、T L R 8アゴニスト）のアゴニストと称することができる。

20

【0066】

本明細書で用いる「アンタゴニスト」という用語は、受容体との結合についてアゴニストまたは逆アゴニストと競合し、それによって、受容体に対するアゴニストまたは逆アゴニストの作用を阻止する化合物を指す。しかし、アンタゴニスト（「中立」アンタゴニストとしても知られている）は、構成的受容体活性に対しては影響を及ぼさない。より具体的には、アンタゴニストは、T L R 8受容体においてT L R 8の活性を阻害する化合物である。

【0067】

本明細書で用いる「阻害する」という用語は、生物学的活性の任意の測定可能な低減を指す。したがって、本明細書で用いる「阻害する」または「阻害」は、通常のレベルの活性に対する割合として参照することができる。

30

【0068】

本発明の一態様では、対象のT L R 8媒介細胞活性を調節することによって治療可能な状態または疾患を治療する方法は、前記状態または疾患を有する対象に、その状態または疾患を治療するのに効果的な量で式IまたはIIの化合物を投与することを含む。「T L R 8媒介」という用語は、T L R 8の機能により得られる生物学的または生物化学的な活性を指す。

【0069】

本発明の方法で治療できる状態および障害には、これらに限定されないが、癌、免疫複合体関連疾患、炎症性の障害、免疫不全症、移植片拒絶、移植片対宿主病、アレルギー、ぜんそく、感染症および敗血症が含まれる。より具体的には、自己免疫、炎症、アレルギー、ぜんそく、移植片拒絶およびG v H Dを伴う状態の治療に有用な方法は、一般に、適切なT L R 8リガンドまたは適切なT L R 8シグナル伝達アゴニストに応答してT L R 8媒介シグナル伝達を阻害する式IまたはIIの化合物を用いることになる。あるいは、感染症、癌および免疫不全症を伴う状態の治療に有用な方法は、一般に、適切なT L R 8リガンドに応答してT L R 8媒介シグナル伝達を増大させる式IまたはIIの化合物を用いることになる。いくつかの場合、組成物を、T L R 8リガンドまたはT L R 8シグナル伝達アゴニストに応答してT L R 8媒介シグナル伝達を阻害するかまたは促進させるために

40

50

用いることができる。他の場合、組成物を、対象のTLR8媒介免疫刺激を阻害するかまたは促進させるために用いることができる。

【0070】

本明細書で用いる「治療する (treating)」という用語は、別段の指定のない限り、ヒトなどの哺乳動物における病態の少なくとも緩和を意味し、これらに限定されないが、病態を調節および/または阻害し、かつ/または、そうした用語が該当する病態、あるいはそうした障害または状態の1つもしくは複数の症状を軽減させることを含む。本明細書で用いる「治療」という用語は、別段の指定のない限り、直ぐ上で定義した「治療する」として治療する行為を指す。

【0071】

本明細書で用いる「自己免疫疾患」、「自己免疫障害」および「自己免疫」という用語は、宿主から誘導される、組織または臓器への免疫学的に媒介された急性または慢性の障害を指す。この用語は、細胞および抗体媒介の両方の自己免疫現象、ならびに臓器特異的および臓器非特異的の自己免疫を包含する。自己免疫疾患には、インスリン依存性糖尿病、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、アテローム性動脈硬化症および炎症性腸疾患が含まれる。自己免疫疾患には、これらに限定されないが、強直性脊椎炎、自己免疫性溶血性貧血、ベーチェット病、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン-バレー症候群、橋本甲状腺炎、特発性血小板減少症、重症筋無力症、悪性貧血、結節性多発性動脈炎、多発性筋炎/皮膚筋炎、原発性硬化性胆管炎、乾癬、サルコイドーシス、硬化性胆管炎、シェーグレン症候群、全身性硬化症(強皮症およびクレスト症候群)、高安動脈炎、側頭動脈炎、およびヴェーゲナー肉芽腫症も含まれる。自己免疫疾患は、ある種の免疫複合体関連疾患も含む。

【0072】

本明細書で用いる「癌」および「腫瘍」という用語は、異常に複製された宿主由来の細胞が、対象中に検出可能な量で存在する状態を指す。癌は悪性の癌であっても悪性の癌でなくてもよい。癌または腫瘍には、これらに限定されないが、胆道癌；脳腫瘍；乳癌；子宮頸癌；絨毛癌；結腸癌；子宮内膜癌；食道癌；胃癌；上皮内扁平上皮癌；白血病；リンパ腫；肝臓癌；肺癌(例えば、小細胞および非小細胞)；メラノーマ；神経芽細胞腫；口腔癌；卵巣癌；膵臓癌；前立腺癌；直腸癌；腎臓癌；肉腫；皮膚癌；睾丸癌；甲状腺癌ならびに他の癌腫および肉腫が含まれる。癌は原発性であっても転移性であってもよい。

【0073】

本明細書で用いる「免疫複合体関連疾患」という用語は、これらに限定されないが、全身性エリテマトーデス(SLE)および関連した結合組織病、関節リウマチ、C型肝炎およびB型肝炎関連免疫複合体疾患(例えば、クリオグロブリン血症)、ベーチェット病、自己免疫性糸球体腎炎ならびにLDL/抗LDL免疫複合体の存在に関連する血管障害を含む、免疫複合体(すなわち、抗体、および抗体に特異的に結合された抗原を含む任意の複合体)の生成および/または組織沈着を特徴とする任意の疾患を指す。

【0074】

本明細書で用いる「免疫不全症」という用語は、対象の免疫システムが正常な能力で機能していないか、または、例えば、対象における腫瘍または癌(例えば、脳、肺(例えば、小細胞および非小細胞の腫瘍)、卵巣、胸部、前立腺、結腸ならびに他の癌腫および肉腫)または感染症を排除するために対象の免疫応答を追加免疫することが有用である疾患または障害を指す。免疫不全症は後天性であっても先天性であってもよい。

【0075】

本明細書で用いる「移植片拒絶」という用語は、宿主以外の供給源からもたらされる組織または臓器への免疫学的に媒介された超急性、急性または慢性の障害を指す。したがって、この用語は、細胞および抗体媒介の拒絶反応ならびに同種移植片と異種移植片の両方の拒絶反応を包含する。

【0076】

「移植片対宿主病」(GVHD)は、供給された骨髄の患者自身の組織に対する反応で

10

20

30

40

50

ある。GVHDは、血液骨髄提供者が患者の親族でないか、または提供者が患者の親族であっても完全に適合しない場合に最もよく見られる。GVHDには2つの形態がある：1つは急性GVHDと称される初期形態であり、これは白血球が上昇中である場合に移植のすぐ後に起こる。他方は、慢性GVHDと称される後期形態である。

【0077】

T_H2媒介のアトピー性疾患には、これらに限定されないが、アトピー性皮膚炎または湿疹、好酸球増多症、ぜんそく、アレルギー、アレルギー性鼻炎およびオーメン症候群が含まれる。

【0078】

本明細書で用いる「アレルギー」という用語は、物質に対する獲得過敏性（アレルゲン）を指す。アレルギー状態には、湿疹、アレルギー性の鼻炎または鼻感冒、花粉症、ぜんそく、じんましんおよび食物アレルギーならびに他のアトピー状態が含まれる。

【0079】

本明細書で用いる「ぜんそく」という用語は、炎症、気道狭窄、および気道の吸入物質に対する高い反応性を特徴とする呼吸器系の疾患を指す。ぜんそくは、それだけではないが、アトピー性またはアレルギー性の症状と関連することが多い。例えば、ぜんそくは、アレルゲンへの曝露、冷氣への曝露、呼吸器感染および労作によって引き起こされる可能性がある。

【0080】

本明細書で用いる「感染症」という用語は、「感染性疾患」と同等に、感染性の生命体または作用物質が、対象中の血液、または通常無菌性である組織もしくは通常は無菌性である区画中に検出可能な量存在する状態を指す。感染性の生命体および作用物質には、ウイルス、バクテリア、菌類および寄生生物が含まれる。この用語は、急性感染症と慢性感染症の両方ならびに敗血症を包含する。

【0081】

本明細書で用いる「敗血症」という用語は、バクテリア（菌血症）もしくは他の感染性生命体またはその毒物が、血液中（敗血症）または体内の他の組織中に存在することを指す。

【0082】

そうした疾患および状態に苦しむ哺乳動物、例えばヒトなどの温血動物の上記の疾患または状態の治療における医薬品としての使用のための、式IまたはIIの化合物、あるいはその代謝産物、互変異性体、溶媒和物または薬剤として許容されるプロドラッグもしくは塩をさらに提供する。そうした障害に苦しむ哺乳動物、例えばヒトなどの温血動物の上記の疾患または状態の治療のための医薬品の調製における式IまたはIIの化合物、あるいはその代謝産物、互変異性体、溶媒和物または薬剤として許容されるプロドラッグもしくは塩の使用も提供する。

【0083】

本発明は、式IまたはIIの化合物、あるいはその代謝産物、互変異性体、溶媒和物または薬剤として許容されるプロドラッグもしくは塩を含む医薬組成物、ならびに、式IまたはIIの化合物、あるいはその代謝産物、互変異性体、溶媒和物または薬剤として許容されるプロドラッグもしくは塩を含む医薬組成物を、それを必要とする患者に投与することによって、TLR8媒介細胞活性の調節により治療可能な状態および障害を治療する方法も包含する。

【0084】

ヒトを含む哺乳動物の治療処置（予防的治療を含む）に、式IまたはIIの化合物、あるいはその薬剤として許容される塩、溶媒和物、代謝産物またはプロドラッグを使用するために、通常、医薬組成物としての標準的な薬剤実務に従って処方する。本発明のこの態様によれば、薬剤として許容される希釈剤または担体に関連して上記に定義した式IまたはIIの化合物、あるいはその薬剤として許容される塩、溶媒和物、代謝産物またはプロドラッグを含む医薬組成物を提供する。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 5 】

本発明による医薬組成物を調製するために、治療的にまたは予防的に有効な量の式 I または II の化合物、あるいはその代謝産物、互変異性体、溶媒和物または薬剤として許容されるプロドラッグもしくは塩を（単独か、または本明細書で開示の他の治療薬と合わせて）、慣用的な薬剤混合技術によって、例えば薬剤として許容される担体と密に混合して用量を作製する。担体は、投与、例えば経口または非経口に望ましい製剤の形態に応じて様々な形態をとることができる。適切な担体の例には、あらゆる溶媒、分散媒体、アジュバント、コーティング剤、抗菌剤および抗真菌薬、等張剤および吸収遅延剤、甘味剤、安定剤（長期保存性を向上させるため）、乳化剤、結合剤、増粘剤、塩、保存剤、溶媒、分散媒体、コーティング剤、抗菌剤および抗真菌薬、等張剤および吸収遅延剤、香味剤、ならびに特定の治療用組成物を調製するのに必要とされる緩衝剤および吸収剤などの助剤が含まれる。そうした媒体および薬剤の薬剤として活性な物質との使用は当業界でよく知られている。通常の任意の媒体または薬剤が式 I または II の化合物と不適合であることがない限り、治療用組成物および製剤におけるその使用が考えられる。補助的な活性成分を本明細書で記載の組成物や製剤中に混ぜ込むこともできる。

10

【 0 0 8 6 】

本発明の組成物は、経口使用（例えば、錠剤、トローチ剤、硬質もしくは軟質のカプセル剤、水性懸濁剤もしくは油性懸濁剤、乳剤、分散性粉剤もしくは顆粒剤、シロップ剤またはエリキシル剤など）、局所使用（例えば、クリーム剤、軟膏、ゲル剤、水性液剤もしくは油性の液剤または懸濁剤など）、吸入による投与（例えば、微粉化した粉剤または液体エアロゾルなど）、吸入剤による投与（例えば、微粉化した粉剤など）または非経口投与（例えば、静脈内、皮下または筋肉内投薬用の滅菌した水性液剤もしくは油性液剤など）に適した形態であってよい。例えば、経口使用のための組成物は、例えば 1 種または複数の着色剤、甘味剤、香味剤および / または保存剤を含むことができる。

20

【 0 0 8 7 】

錠剤処方のための適切な薬剤として許容される賦形剤には、例えばラクトース、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウムまたは炭酸カルシウムなどの不活性希釈剤、トウモロコシでんぷんまたはアルギン酸などの造粒剤および崩壊剤；でんぷんなどの結合剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクなどの滑剤；エチルまたはプロピル p - ヒドロキシ安息香酸などの保存剤、およびアスコルビン酸などの酸化防止剤が含まれる。錠剤処方物は、コーティングしないかまたはコーティングして、胃腸管内でのその崩壊および続く活性成分の吸収を改変させるか、あるいはその安定性および / または外観を改善することができる。いずれの場合も、当業界で周知の通常のコーティング剤およびコーティングの手順を用いる。

30

【 0 0 8 8 】

経口使用のための組成物は、活性成分がその中で不活性固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンと混合されている硬質ゼラチンカプセル剤の形態であっても、活性成分がその中で水、またはピーナッツ油、流動パラフィンもしくはオリーブ油などの油と混合されている軟質ゼラチンカプセル剤であってもよい。

【 0 0 8 9 】

水性懸濁剤は一般に、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、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、アルギン酸ナトリウム、ポリビニル - ピロリドン、トラガカントゴムおよびアカシアゴムなどの 1 種または複数の懸濁化剤；レシチン、またはアルキレンオキシドと脂肪酸の縮合生成物（例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン）、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、またはポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートなどのエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物、またはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えばポリエチレンソルビタンオレエートなどの分散剤または湿潤剤と一緒に微粉化された形態で活性成分を含む。水性懸濁剤は、1 種または複数の保存剤

40

50

(エチルまたはプロピル p - ヒドロキシベンゾエートなど、酸化防止剤 (アスコルビン酸など)、着色剤、香味剤および / または甘味剤 (スクロース、サッカリンまたはアスパルテムなど) も含むことができる。

【 0 0 9 0 】

油性懸濁剤は、活性成分を植物油 (ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油またはココナッツ油など) または鉱物油 (流動パラフィンなど) 中に懸濁させて処方することができる。油性懸濁剤は、蜜ろう、固形パラフィンまたはセチルアルコールなどの増粘剤も含むことができる。上記した甘味剤や香味剤を加えて口当たりの良い経口製剤を提供することができる。これらの組成物は、アスコルビン酸などの酸化防止剤を加えて保存することができる。

10

【 0 0 9 1 】

水を加えることによって水性懸濁剤を調製するのに適した分散性粉剤および顆粒剤は、一般に活性成分を、分散剤または湿潤剤、懸濁化剤および 1 種または複数の保存剤と一緒に含む。適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤はすでに上記したもので例示されている。甘味剤、香味剤および着色剤などの他の賦形剤も存在することができる。

【 0 0 9 2 】

本発明の医薬組成物は水中油型乳剤の形態であってもよい。油相は、オリーブ油もしくはラッカセイ油などの植物油、または例えば流動パラフィンなどの鉱物油、あるいはこれらのいずれかの混合物であってもよい。適切な乳化剤は、例えば、アカシアゴムまたはトラガcant ゴムなどの天然由来のゴム、大豆、レシチンなどの天然由来のリン脂質、脂肪酸とヘキシトール無水物から誘導されたエステルまたは部分ステル (例えば、ソルビタンモノオレエート) ならびにポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートなどの前記部分ステルとエチレンオキシドの縮合生成物であってもよい。乳剤は甘味剤、香味剤および保存剤を含むこともできる。

20

【 0 0 9 3 】

シロップ剤およびエリキシル剤は、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、アスパルテムまたはスクロースなどの甘味剤を用いて処方することができ、鎮痛剤、保存剤、香味剤および / または着色剤を含むこともできる。

【 0 0 9 4 】

医薬組成物は、滅菌した注入可能な水性または油性の懸濁剤の形態であってもよい。それらは、上記した 1 種または複数の適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて周知の手順に従って処方することができる。非経口処方には、担体は通常、滅菌した水、水酸化ナトリウム水溶液、1, 3 - ブタンジオールまたは他の任意の適切な非毒性の非経口的に許容される希釈剤もしくは溶媒を含むことになる。分散を助けるものを含む他の成分を含むことができる。もちろん、滅菌した水を用い、かつ滅菌状態で保持しなければならない場合、組成物および担体も滅菌しなければならない。注入可能な懸濁剤も調製することができ、その場合、適切な液体担体、懸濁化剤などを含むことができる。

30

【 0 0 9 5 】

坐薬処方物は、活性成分を、通常で温度で固体であるが直腸温度では液体であり、したがって直腸中で溶解して薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤と混合して調製することができる。適切な賦形剤には、例えばココアバターやポリエチレングリコールが含まれる。

40

【 0 0 9 6 】

クリーム剤、軟膏、ゲル剤および水性もしくは油性の液剤または懸濁剤などの局所処方物は、一般に、当業界で周知の従来の手順を用いて、活性成分を、局所的に許容される通常の媒体または希釈剤で処方することによって得ることができる。

【 0 0 9 7 】

吸入剤による投与のための組成物は、例えば 3 0 μ m より小さい平均直径の粒子を含む微粉化粉末の形態であってもよく、その粉末自体は活性成分を、単独で含むか、またはラクトースなどの 1 種または複数の生理学的に許容される担体で希釈した形で含んでもよい。次いで吸入剤用の粉末は、周知の薬剤であるクロモグリク酸ナトリウムの吸入剤用に用い

50

られるようなターボ吸入器で使用するために、例えば 1 ~ 50 mg の活性成分を含むカプセル中に保持することが好都合である。

【0098】

吸入による投与のための組成物は、活性成分を、微粉化固体または液滴のいずれかを含むエアロゾルとして分注するように作製された通常の加圧型エアロゾルの形態であってよい。揮発性フッ素化炭化水素または炭化水素などの通常のエアロゾル噴射剤を用いることができ、エアロゾル装置は、活性成分を定量的に分注するように作製されていることが好都合である。

【0099】

経皮投与のための組成物は、当業者によく知られている経皮による皮膚用パッチ剤の形態であってよい。

【0100】

他の送達システムには、経時放出、遅延放出または持続放出による送達システムを含むことができる。そうしたシステムによって、化合物の反復投与が回避され、対象や医師の利便性が高まる。多くの種類の放出送達システムが利用可能であり、かつ当業者によく知られている。それらには、ポリ(ラクチ-グリコリド)、コポリオキサレート、ポリカプロラクトン、ポリエステル、ポリオルトエステル、ポリヒドロキシ酪酸およびポリ無水物などのポリマーベース系が含まれる。薬物を含む上記ポリマーのマイクロカプセル剤は、例えば米国特許第 5,075,109 号に記載されている。送達システムには、コレステロール、コレステロールエステルなどのステロール類ならびにモノ-ジ-およびトリ-グリセリドなどの脂肪酸または中性脂肪を含む脂質；ヒドロゲル放出系；シラスティック系；ペプチドをベースとした系；ワックスコーティング；通常の結合剤や賦形剤を用いた圧搾錠剤；部分熔融インプラントなどの非ポリマー系も含まれる。具体的な例には、これらに限定されないが、(a) 本発明の薬剤が、米国特許第 4,452,775 号、同第 4,675,189 号および同第 5,736,152 号に記載されているものなどのマトリックス内にある形でその中に含まれている浸食系、ならびに、(b) 米国特許第 3,854,480 号、同第 5,133,974 号および同第 5,407,686 号に記載されているものなどの活性成分が、その中でポリマーから制御された速度で浸透する拡散系が含まれる。さらに、ポンプを用いたハードウェア送達システムを用いることができ、そのいくつかは埋め込み用に適合している。

【0101】

処方に関するさらなる情報については、Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board)、Pergamon Press 1990 年の第 5 巻、第 25.2 章を参照されたい。これを参照により本明細書に特に組み込む。

【0102】

単一の剤形を作製するための 1 種または複数の賦形剤と混合する本発明の化合物の量は、必然的に、治療する対象、障害または状態の重篤度、投与速度、化合物の体内動態および処方医師の判断によって変わることになる。しかし、有効量は、単一または分割用量で、kg 体重当たり 1 日に約 0.001 ~ 約 100 mg、例えば約 0.5 ~ 約 35 mg/kg / 日の範囲である。70 kg のヒトに対して、これは、約 0.0035 ~ 2.5 g / 日、例えば約 0.05 ~ 約 2.5 g / 日の量ということになる。ある場合は、上記範囲の下限以下の投与量レベルで十分であり、他の場合は、有害な副作用をなんら引き起こすことなく、より多くの用量を用いることができる。ただし、そうした大用量は、1 日にわたって投与するために複数の小要用量にまず分割されていることが前提である。投与経路や投薬計画に関するさらなる情報については Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board)、Pergamon Press 1990 年の第 5 巻、第 25.3 章を参照されたい。これを参照により本明細書に特に組み込む。

【0103】

治療または予防目的のための式 I または I I の化合物の用量のサイズは当然、よく知られている医薬品の原則によって、状態の性質や重篤度、動物または患者の年齢や性別および投与経路に応じて変わることになる。任意の特定の対照に対する投薬の具体的な投与量レベルおよび頻度は変えることができ、具体的な式 I または I I の化合物の活性、対象の種、年齢、体重、全体的な健康、性別および食事、投与の様式や時間、排出速度、薬物併用、ならびに具体的な状態の重篤度を含む様々な因子に依存することになるが、それでも、当業者は普通に決定できることを理解されよう。

【 0 1 0 4 】

いくつかの実施形態では、式 I または I I の化合物を、別の治療薬と併用して（例えば、同じ処方または別個の処方で）個体に投与する（「併用療法」）。式 I または I I の化合物は、別の治療薬と混合して投与するか、または別個の処方で投与することができる。別個の処方で投与する場合、式 I または I I の化合物と別の治療薬は、実質的に同時にまたは逐次的に加えることができる。

10

【 0 1 0 5 】

そうした併用治療では、本発明の化合物に加えて、通常の外科処置または放射線治療もしくは化学療法を含むことができる。そうした化学療法は、以下の範疇の抗腫瘍剤、すなわち（i）抗増殖薬／抗新生物薬およびその組合せ；（ii）細胞増殖抑制剤；（iii）癌細胞侵入を阻害する薬剤；（iv）増殖因子機能の阻害剤；（v）血管新生阻害剤；（vi）血管損傷物質；（vii）アンチセンス療法；（viii）遺伝子治療アプローチ；（ix）インターフェロン；ならびに（x）免疫療法アプローチのうちの1つまたは複数を含むことができる。

20

【 0 1 0 6 】

対象の方法において式 I または I I の化合物と併用して投与することができる呼吸器系疾患を治療するための治療薬には、これらに限定されないが、アルブテロール、硫酸イソプロテレノール、硫酸メタプロテレノール、硫酸テルブタリン、酢酸ピルブテロールおよびサルメテロール、ホルモトロールを含む気管支拡張薬を含む - アドレナジック；ジプロピオン酸ベクロメタゾン、フルニソリド、フルチカゾン、ブデソニドおよびトリアムシノロンアセトニドを含むステロイドが含まれる。呼吸器系疾患の治療に関連して用いられる抗炎症剤には、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、フルニソリドおよびフルチカゾンなどのステロイドが含まれる。他の抗炎症剤にはクロモグリク酸ナトリウムなどのクロモグリク酸塩が含まれる。気管支拡張薬と見なすことができる他の呼吸器用薬物には、臭化イプラトロピウムを含む抗コリン作用薬が含まれる。抗ヒスタミン剤には、これらに限定されないが、ジフェンヒドラミン、カルビノキサミン、クレマスチン、ジメンヒドリナート、ピリラミン、トリペレナミン、クロルフェニラミン、プロムフェニラミン、ヒドロキシジン、シクリジン、メクリジン、クロルシクリジン、プロメタジン、ドキシラミン、ロラタジンおよびテルフェナジンが含まれる。具体的な抗ヒスタミン剤には、リノラスト（rhinolast）（Astelin（登録商標））、クラチン（claratyne）（Claritin（登録商標））、クララチン D（Claritin D（登録商標））、テルファスト（telfast）（Allegra（登録商標））、Zyrtec（登録商標）およびベコナーゼが含まれる。

30

40

【 0 1 0 7 】

いくつかの実施形態では、式 I または I I の化合物は、例えば特発性肺線維症などの間質性肺炎の治療のために、インターフェロン - （IFN - ）や、プレドニゾン、プレドニゾロ、メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン、デキサメタゾン、メタゾンなどのコルチコステロイドまたはその組合せとの併用療法で投与する。

【 0 1 0 8 】

いくつかの実施形態では、式 I または I I の化合物は、CF の治療に用いられる既知の治療薬との併用療法で投与される。CF の治療に用いられる治療薬には、これらに限定されないが、抗生物質；抗炎症剤；デオキシリボヌクレアーゼ（例えば、組換えヒトデオキシリボヌクレアーゼ；パルモザイム；ドルナーゼアルファ）；粘液溶解薬（例えば、N -

50

アセチルシステイン；Mucomyast（商標）；Mucosil（商標））；充血除去剤；気管支拡張薬（例えば、テオフィリン；臭化イプラトロピウム）などが含まれる。

【0109】

本発明の他の実施形態では、製造品、すなわち上記の障害を治療するのに有用な材料を含む「キット」を提供する。一実施形態では、そのキットは、式IまたはIIの組成物、あるいはその代謝産物、互変異性体、溶媒和物または薬剤として許容されるプロドラッグもしくは塩を含む容器を備える。一実施形態では、本発明は、TLR8媒介障害を治療するためのキットを提供する。他の実施形態では、本発明は、対象の免疫システムを調節することによって治療することができる状態または疾患のためのキットを提供する。そのキットはさらに、容器の上か、またはそれと合わせてラベルまたは添付文書を備えることができる。適切な容器としては、例えば瓶、バイアル、注射器、プリスターパック等が含まれる。容器は、ガラスやプラスチックなどの様々な材料で形成されていてよい。容器は、式IもしくはIIまたはその薬剤処方物をその病態を治療するのに有効な量で保持する。その容器は、滅菌したアクセスポート（例えば、容器は、皮下注射針で穴を開けることができるストッパーを有する静脈用液剤の袋またはバイアルあってよい）を有することができる。ラベルまたは添付文書は、その組成物が、選択した病態を治療するのに用いられることを表示する。一実施形態では、ラベルまたは添付文書は、式IまたはIIの化合物を含む組成物を、例えばTLR8媒介細胞活性の調節によって治療できる障害を治療するのに用いることができることを表示する。ラベルまたは添付文書は、他の障害を治療するのに用いることができることも表示することもできる。もう1つの方法として、またはそれに加えて、キットは、注射用の静菌水（BWFI）、リン酸緩衝生理食塩水、リンガー溶液およびデキストロース溶液などの薬剤として許容される緩衝剤を含む第2の容器をさらに備えることができる。キットは、他の緩衝剤、希釈剤、フィルター、針および注射器を含む、商業的見地やユーザーの見地から望ましい他の材料をさらに備えることができる。

【0110】

キットは、式IまたはIIの組成物、また存在するなら、第2の薬剤処方物の投与のための指図書をさらに備えることができる。例えば、キットが、式IまたはIIの化合物を含む第1の組成物と第2の薬剤処方物を備える場合、キットは、それを必要とする患者に第1および第2の医薬組成物を、同時、逐次または個別投与するための指図書をさらに備えることができる。

【0111】

他の実施形態では、キットは、錠剤またはカプセル剤などの固形の経口剤型の式IまたはIIの化合物の送達に適している。そうしたキットには、例えば複数の単位用量が含まれる。このようなキットは、使用目的の順番を指向した用量を記したカードを備えることができる。そうしたキットの例は「プリスターパック」である。プリスターパックは、包装産業でよく知られているものであり、薬剤の単位剤形を包装するのに広範に用いられている。望むなら、例えば番号、文字または他の印の形で、あるいは、用量を投与できる治療予定表に日付を指定したカレンダー挿入物を用いて、記憶を補助するためのものを提供することができる。

【0112】

一実施形態によれば、キットは、（a）その中に式IまたはIIの化合物を含む第1の容器と、必要に応じて、（b）その中に第2の薬剤処方物を含む第2の容器であって、その第2の薬剤処方物が、TLR8媒介細胞活性の選択的調節により治療可能な状態または疾患を治療するのに効果的である第2の化合物を含む第2の容器とを備えることができる。もう1つの方法として、またはそれに加えて、キットは、注射用の静菌水（BWFI）、リン酸緩衝生理食塩水、リンガー溶液およびデキストロース溶液などの薬剤として許容される緩衝剤を含む第3の容器をさらに備えることができる。キットは、他の緩衝剤、希釈剤、フィルター、針および注射器を含む、商業的見地やユーザーの見地から望ましい他の材料をさらに備えることができる。

【0113】

キットが、式 I または I I の化合物の薬剤処方物と第 2 の治療薬を含む第 2 の処方物とを備える特定の他の実施形態では、キットは、分割された瓶または分割されたホイルパッケージなどの別個の処方物を収容するための容器を含むことができるが、別個にした組成物を、単一の分割されていない容器中に収容することもできる。一般に、キットは、個別成分の投与のための指示書を備える。個別成分を異なる剤形で投与するか（例えば、経口および非経口で）異なる投薬間隔で投与する場合、または処方医師がその組合せの個々の成分の用量設定を望む場合、キットの形態は、特に有利である。

【実施例】

【0114】

本発明を説明するために以下の実施例を含める。しかし、これらの実施例は本発明を限定するものではなく、本発明の実施方法を提示しようとするだけであることを理解されたい。当業者は、記載する化学反応を、本発明の多くの他の化合物を調製するために容易に適合させることができ、本発明の化合物を調製するための代替の方法も本発明の範囲内とされることを理解されよう。例えば、例示されていない本発明の化合物の合成は、当業者に明らかな改変、例えば、説明するもの以外の当業界で知られている他の適切な試薬を用いて妨害基を適切に保護することによって、かつ/または反応条件の通常の変更を行うことによって首尾よく実施することができる。あるいは、本明細書で開示するかまたは当業界で周知の他の反応は、本発明の他の化合物を調製するための適用性を有していることを理解されよう。

【0115】

以下に記載する実施例では、別段の指定のない限り、温度はすべて摂氏温度で示す。試薬は、Aldrich Chemical Company、Lancaster、TCI または Maybridge などの供給業者から購入し、別段の指定のない限り、これをさらに精製することなく使用した。

【0116】

以下に示した反応は一般に、無水溶媒中、窒素もしくはアルゴンの正圧下で、または乾燥管を用いて（別段の指定のない限り）実施し、通常、注入器で基質や試薬を導入するために、ゴム製の隔膜を反応フラスコに取り付けた。ガラス製品はオープン乾燥するか、かつ/または加熱乾燥した。

【0117】

カラムクロマトグラフィーは、シリカゲルカラムを有する Biotage システム (Manufacturer: Dyax Corporation) またはシリカ Sep Pak カートリッジ (Waters) を用いて実施した。¹H NMR スペクトルは、Varian の装置を用いて 400 MHz で稼働して記録した。¹H NMR スペクトルは、標準品としてクロロホルムを用いて (7.25 ppm)、CDCl₃ または DMSO-d₆ 溶液 (ppm で表示) で得た。必要に応じて他の NMR 溶媒を用いた。ピーク多重度を示す場合、以下の略号、すなわち、s (一重線)、d (二重線)、t (三重線)、m (多重線)、br (広幅化)、dd (二重線の二重線)、dt (三重線の二重線) を用いる。結合定数を表す場合、ヘルツ (Hz) で示す。

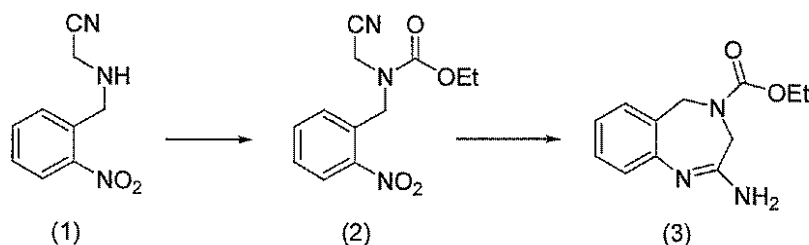
【0118】

(実施例 1)

(E) - エチル 2 - アミノ - 3 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 (5 H) - カルボキシレート (3) の合成

【0119】

【化 8】



ステップ A : 2 - (2 - ニトロベンジルアミノ) アセトニトリル (1) の調製 : 2 - アミノアセトニトリル塩酸塩 (3 . 6 7 g 、 3 9 . 7 ミリモル) を無水 MeOH (3 0 mL) 中に溶解した 2 - ニトロベンズアルデヒド (5 . 0 0 g 、 3 3 . 1 ミリモル) の溶液に加えた。反応物を室温で 5 分間攪拌して溶液にした。NaCNBH₃ (2 . 0 8 g 、 3 3 . 1) を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで EtOAc (5 0 mL) で希釈した。有機相を飽和 NaHCO₃ (3 0 mL) とブライン (3 0 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮して 4 . 2 0 g (2 2 . 0 ミリモル、66 % 収率) の 2 - (2 - ニトロベンジルアミノ) アセトニトリル (1) を、黄褐色の油状物 4 . 2 0 g (2 2 . 0 ミリモル、66 % 収率) として得た。この材料を、精製することなく次のステップで使用した。

【 0 1 2 0 】

ステップ B : エチル 2 - ニトロベンジル (シアノメチル) カルバメート (2) の調製 : ピリジン (1 5 1 mg 、 1 . 9 1 ミリモル) を、2 - (2 - ニトロベンジルアミノ) アセトニトリル (1) (1 2 2 mg 、 0 . 6 3 8 ミリモル) を含む CH₂Cl₂ 溶液 (2 0 mL) に加えた。反応混合物を窒素雰囲気下で 0 ° に冷却し、エチルクロロホーマート (0 . 1 8 2 mL 、 1 . 9 1 4) を滴下した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで 1 N HCl (5 0 mL) とブライン (5 0 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー (Biotage 4 0 m 、 1 0 0 % CH₂Cl₂) で精製して 9 7 mg (0 . 3 7 ミリモル、58 % 収率) のエチル 2 - ニトロベンジル (シアノメチル) カルバメート (2) を黄色油状物として得た。

【 0 1 2 1 】

ステップ C : (E) - エチル - 2 - アミノ - 3 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 (5 H) - カルボキシレート (3) の調製 : 窒素雰囲気下で酢酸 (5 mL) 中に溶解したエチル - 2 - ニトロベンジル - (シアノメチル) カルバメート (2) (2 2 7 mg 、 0 . 8 6 2 ミリモル) の溶液に Fe (2 8 9 mg 、 5 . 1 7 ミリモル) を加えた。反応混合物を 9 0 ° で 4 時間加熱し、次いで室温に冷却し、減圧下で濃縮した。得られた褐色油状物を EtOAc (2 0 mL) で希釈し、GF / F 紙 (1 0 mL の EtOAc で濯いで) でろ過した。有機相を飽和 Na₂CO₃ (2 0 mL) とブライン (2 0 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。得られた褐色油状物をカラムクロマトグラフィー (5 % MeOH / CH₂Cl₂、次いで 2 0 % MeOH / CH₂Cl₂) で精製して 5 2 mg (0 . 2 2 3 ミリモル、26 % 収率) の (E) - エチル - 2 - アミノ - 3 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 (5 H) - カルボキシレート (3) を黄褐色固形物として得た。

【 0 1 2 2 】

【 数 1 】

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.17-1.25 (m, 3H), 3.81 (s, 2H), 4.02-4.12 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 6.79 (br s, 1H), 6.85-6.92 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 2H).

(実施例 2)

(E) - エチル 2 - アミノ - 8 - (ペルフルオロエチル) - 3 H - ベンゾ [e] [1 ,

10

20

30

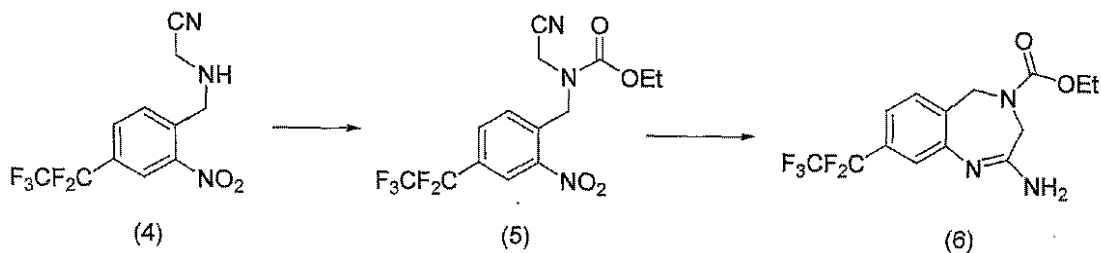
40

50

4] ジアゼピン - 4 (5H) - カルボキシレート (6) の合成

【0123】

【化9】



10

ステップA: 2-(2-ニトロ-4-(ペルフルオロエチル)ベンジルアミノ)アセトニトリル(4)の調製: 化合物(4)を、2-ニトロベンズアルデヒドを2-ニトロ-4-(ペルフルオロエチル)ベンズアルデヒドで置き換えて、実施例1のステップAに記載したのと同様の仕方で調製して83mg(0.27ミリモル、42%収率)の所望の生成物を得た。

【0124】

ステップB: エチル2-ニトロ-4-(ペルフルオロエチル)ベンジル(シアノメチル)カルバメート(5)の調製: 化合物(5)を、2-(2-ニトロベンジルアミノ)アセトニトリル(1)を2-(2-ニトロ-4-(ペルフルオロエチル)ベンジルアミノ)アセトニトリル(4)で置き換えて、実施例1のステップBに記載したのと同様の仕方で調製して69mg(0.18ミリモル、68%収率)の所望の生成物を得た。

20

【0125】

ステップC: (E)-エチル2-アミノ-8-(ペルフルオロエチル)-3H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-4(5H)-カルボキシレート(6)の調製: 化合物(6)を、エチル-2-ニトロベンジル-(シアノメチル)カルバメート(2)をエチル2-ニトロ-4-(ペルフルオロエチル)ベンジル(シアノメチル)カルバメート(5)で置き換えて、実施例1のステップCに記載したのと同様の仕方で調製して2.5mg(4%収率)の所望の生成物を得た。

【0126】

【数2】

30

¹H NMR

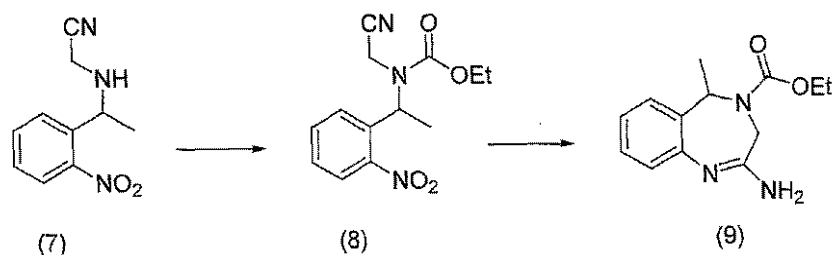
(400 MHz, CDCl₃) δ 1.26-1.37 (m, 3H), 3.94-3.99 (m, 2H), 4.21-4.22 (m, 2H), 4.39-4.45 (m, 2H), 5.00 (br s, 1H), 7.24-7.36 (m, 3H).

(実施例3)

(E)-エチル2-アミノ-5-メチル-3H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-4(5H)-カルボキシレート(9)の合成

【0127】

【化10】



40

ステップA: 2-(1-(2-ニトロフェニル)エチルアミノ)アセトニトリル(7)の調製: この化合物を、2-ニトロベンズアルデヒドを1-(2-ニトロフェニル)エタノンで置き換えて、実施例1のステップAに記載したのと同様の仕方で調製して2.40g(11.7ミリモル、56%収率)の所望の生成物を得た。

50

【 0 1 2 8 】

ステップ B : エチルシアノメチル (1 - (2 - ニトロフェニル) エチル) カルバメート (8) の調製 : この化合物を、 2 - (2 - ニトロベンジルアミノ) アセトニトリル (1) を 2 - (1 - (2 - ニトロフェニル) エチルアミノ) アセトニトリル (7) で置き換えて、実施例 1 のステップ B に記載したのと同様の仕方で調製して 7 5 m g (2 7 ミリモル、 3 2 % 収率) の所望の生成物を得た。

【 0 1 2 9 】

ステップ C : (E) - エチル 2 - アミノ - 5 - メチル - 3 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 (5 H) - カルボキシレート (9) の調製 : この化合物を、エチル - 2 - ニトロベンジル - (シアノメチル) カルバメート (2) をエチルシアノメチル (1 - (2 - ニトロフェニル) エチル) カルバメート (8) で置き換えて、(E) - エチル - 2 - アミノ - 3 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 (5 H) - カルボキシレート (3) と同様の仕方で調製して 2 . 6 m g (0 . 0 1 1 ミリモル、 1 3 % 収率) の所望の生成物を得た。

【 0 1 3 0 】

【 数 3 】

¹H NMR (400 MHz,

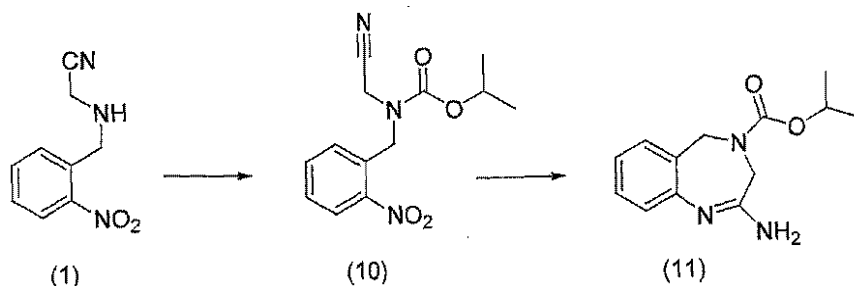
CDCl₃) δ 1.26 (br s, 3H), 1.40 (d, 3H), 3.45-3.58 (br s, 1H), 4.15-4.29 (m, 2H), 4.44 (br s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 7.03-7.06 (m, 2H), 7.18-7.31 (m, 2H).

(実施例 4)

(E) - イソプロピル 2 - アミノ - 3 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 (5 H) - カルボキシレート (1 1) の合成

【 0 1 3 1 】

【 化 1 1 】



ステップ A : 2 - (2 - ニトロベンジルアミノ) アセトニトリル (1) の調製 : 化合物 (1) を実施例 1 のステップ A と同様にして調製した。

【 0 1 3 2 】

ステップ B : イソプロピル 2 - ニトロベンジル (シアノメチル) カルバメート (1 0) : 化合物 (1) を、エチルクロロホーマートをイソプロピルクロロホーマートで置き換えて、実施例 1 のステップ B に記載したのと同様の仕方で調製して 2 7 0 m g (0 . 9 7 4 ミリモル、 4 1 % 収率) の所望の生成物を得た。

【 0 1 3 3 】

ステップ C : (E) - イソプロピル 2 - アミノ - 3 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 (5 H) - カルボキシレート (1 1) : この化合物を、エチル - 2 - ニトロベンジル - (シアノメチル) カルバメート (2) をイソプロピル 2 - ニトロベンジル (シアノメチル) カルバメート (1 0) で置き換えて、実施例 1 のステップ C に記載したのと同様の仕方で調製して 3 . 2 m g (0 . 0 1 3 ミリモル、 1 % 収率) の所望の生成物を得た。

【 0 1 3 4 】

【数 4】

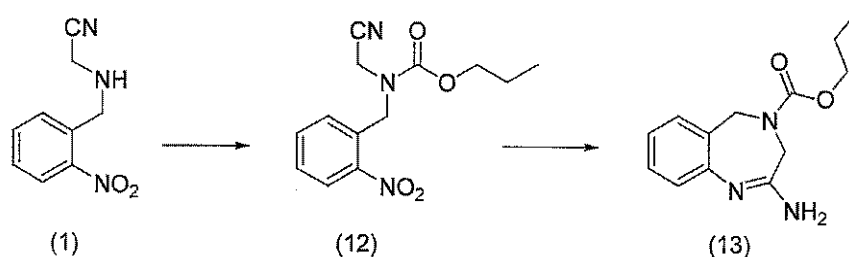
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.35 (br s, 6H), 3.86-3.97 (m, 2H), 4.36-4.45 (m, 2H), 4.98-5.02 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.20-7.38 (m, 2H).

(実施例 5)

(E) - プロピル 2 - アミノ - 3 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 (5 H) - カルボキシレート (13) の合成

【 0 1 3 5 】

【化 1 2】



ステップ A : 2 - (2 - ニトロベンジルアミノ) アセトニトリル (1) の調製 : 化合物 (1) を実施例 1 のステップ A と同様にして調製した。

【 0 1 3 6 】

ステップ B : n - プロピル 2 - ニトロベンジル (シアノメチル) カルバメート (12) の調製 : 化合物 (12) を、エチルクロロホーマートを n - プロピルクロロホーマートで置き換えて、実施例 1 のステップ B に記載したのと同様の仕方で化合物 (1) から調製して 64 mg (0.23 ミリモル、36 % 収率) の所望の生成物を得た。

【 0 1 3 7 】

ステップ C : (E) - プロピル 2 - アミノ - 3 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 (5 H) - カルボキシレート (13) の調製 : 化合物 (13) を、エチル - 2 - ニトロベンジル - (シアノメチル) カルバメート (2) を n - プロピル 2 - ニトロベンジル (シアノメチル) カルバメート (12) で置き換えて、実施例 1 のステップ C に記載したのと同様の仕方で調製して 6.8 mg (0.028 ミリモル、13 % 収率) の所望の生成物を得た。

【 0 1 3 8 】

【数 5】

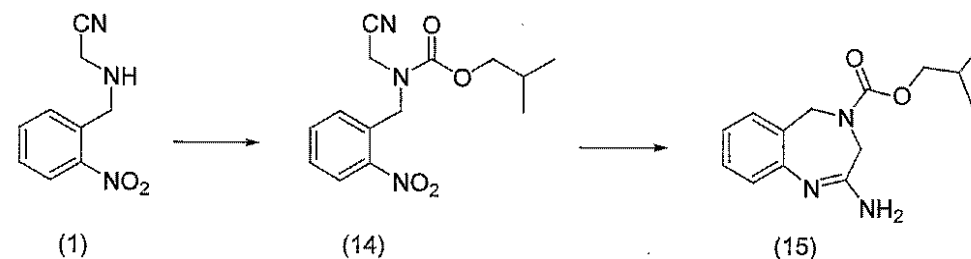
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.87-0.94 (m, 3H), 1.59-1.66 (m, 2H), 4.03-4.05 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.50 (br s, 2H) 4.59 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.09-7.15 (m, 1H), 7.22-7.33 (m, 2H), 7.62 (br d, 1H).

(実施例 6)

(E) - イソブチル 2 - アミノ - 3 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 (5 H) - カルボキシレート (15) の合成

【 0 1 3 9 】

【化 1 3】



ステップ A : 2 - (2 - ニトロベンジルアミノ) アセトニトリル (1) の調製 : 化合物

(1) を実施例 1 のステップ A と同様にして調製した。

【0140】

ステップ B : イソブチル 2 - ニトロベンジル (シアノメチル) カルバメート (14) の調製 : 化合物 (14) を、エチルクロロホーメートをイソブチルクロロホーメートで置き換えて、実施例 1 のステップ B に記載したのと同様の仕方で調製して 43.2 mg (0.148 ミリモル、14% 収率) の所望の生成物を得た。

【0141】

ステップ C : (E) - イソブチル 2 - アミノ - 3 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 (5 H) - カルボキシレート (15) の調製 : 化合物 (15) を、エチル - 2 - ニトロベンジル - (シアノメチル) カルバメート (2) をイソブチル 2 - ニトロベンジル (シアノメチル) カルバメート (14) で置き換えて、実施例 1 のステップ C に記載したのと同様の仕方で調製して 2.8 mg (0.011 ミリモル、7% 収率) の所望の生成物を得た。

【0142】

【数 6】

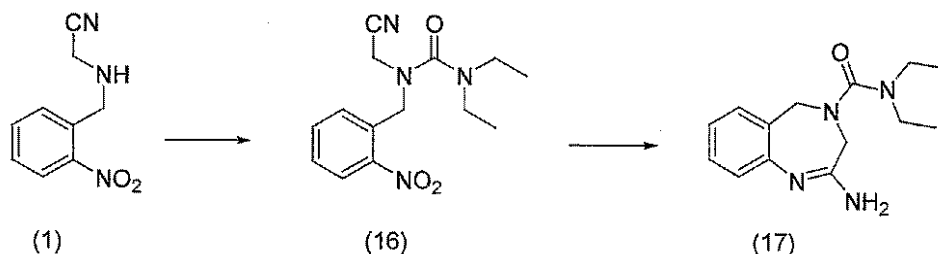
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.95-1.10 (m, 6H), 2.00 (m, 1H), 3.90-3.97 (m, 4H), 4.37-4.41 (m, 2H), 7.03-7.06 (m, 2H), 7.20-7.39 (m, 2H).

(実施例 7)

(E) - 2 - アミノ - N, N - ジエチル - 3 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 (5 H) - カルボキサミド (17) の合成

【0143】

【化 14】



ステップ A : 2 - (2 - ニトロベンジルアミノ) アセトニトリル (1) の調製 : 化合物 (1) を実施例 1 のステップ A と同様にして調製した。

【0144】

ステップ B : 1 - (2 - ニトロベンジル) - 1 - (シアノメチル) - 3,3 - ジエチル尿素 (16) の調製 : 化合物 (16) を、エチルクロロホーメートをジエチルカルバミン酸クロリドで置き換えて、実施例 1 のステップ B に記載したのと同様の仕方で調製して 24.9 mg (0.0858 ミリモル、19% 収率) の所望の生成物を得た。

【0145】

ステップ C : (E) - 2 - アミノ - N, N - ジエチル - 3 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 (5 H) - カルボキサミド (17) の調製 : 化合物 (17) を、エチル - 2 - ニトロベンジル - (シアノメチル) カルバメート (2) を 1 - (2 - ニトロベンジル) - 1 - (シアノメチル) - 3,3 - ジエチル尿素 (16) で置き換えて、実施例 1 のステップ C に記載したのと同様の仕方で調製して 2.6 mg (0.01 ミリモル、11% 収率) の所望の生成物を得た。

【0146】

【数 7】

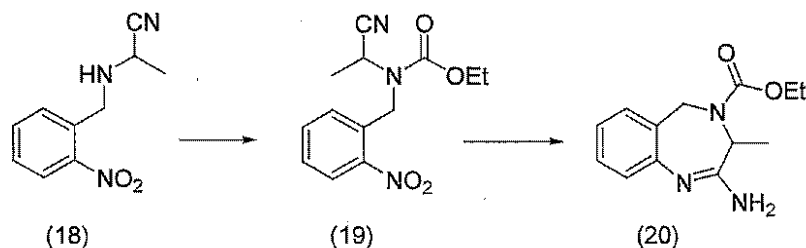
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.19 (t, 6H), 3.33 (q, 4H), 3.66 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 7.01-7.05 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.31 (t, 1H).

(実施例 8)

(E) - エチル 2 - アミノ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 (5 H) - カルボキシレート (20) の合成

【 0 1 4 7 】

【 化 1 5 】



10

ステップ A : 2 - (1 - (2 - ニトロフェニル) エチルアミノ) アセトニトリル (18) の調製 : 2 - ニトロベンジルアミン (513 mg、3.37 ミリモル) を、 K_2CO_3 (932 mg、6.74 ミリモル) および 2 - プロモプロパニトリル (677 mg、5.06 ミリモル) を含むアセトニトリル (40 mL) に窒素雰囲気下に加えた。反応混合物を 65 で 14 時間加熱した。この生成物 (18) を、精製または濃縮することなく次のステップで使用した。

【 0 1 4 8 】

ステップ B : エチルシアノメチル (1 - (2 - ニトロフェニル) エチル) カルバメート (19) の調製 : 上記ステップからの 2 - (1 - (2 - ニトロフェニル) エチルアミノ) アセトニトリル (18) を含むアセトニトリル溶液に、飽和 $NaHCO_3$ (5 mL) とエチルククロホーメート (1.83 g、16.86 ミリモル) を加えた。反応混合物を室温で 14 時間激しく攪拌した。反応物を $EtOAc$ (50 mL) で希釈し、ブライン (40 mL) で洗浄した。分離した有機相を Na_2SO_4 で脱水し、ろ過し、濃縮した。精製して (Biotage 40s、3 : 1 CH_2Cl_2 : ヘキサン、次いで 100% CH_2Cl_2)、37.1 mg (0.134 ミリモル、4% 収率) のエチルシアノメチル (1 - (2 - ニトロフェニル) エチル) カルバメート (19) を淡黄色油状物として得た。

20

【 0 1 4 9 】

ステップ C : (E) - エチル 2 - アミノ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 (5 H) - カルボキシレート (20) の調製 : この化合物を、エチル - 2 - ニトロベンジル - (シアノメチル) カルバメート (2) をエチルシアノメチル (1 - (2 - ニトロフェニル) エチル) カルバメート (19) で置き換えて、実施例 1 のステップ C に記載したのと同様の仕方で調製して 3.1 mg (0.013 ミリモル、9% 収率) の所望の生成物を得た。

30

【 0 1 5 0 】

【 数 8 】

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.01 (d, 3H), 1.25-1.34 (m, 3H), 4.13-4.23 (m, 3H), 4.70 (br d, 2H), 6.95-7.03 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.30 (t, 1H).

本発明の化合物の活性は以下のアッセイにより測定することができる。

40

【 0 1 5 1 】

(実施例 9)

HEK / TLR アッセイ

TLR8 を含むヒト様々な TLR 遺伝子と NF- κ B - ルシフェラーゼレポーター遺伝子を安定的に発現するヒト胚腎臓 (HEK) 細胞を、種々の濃度の化合物で終夜インキュベートした。650 nm での吸収を読んで、誘導されたルシフェラーゼを測定した。本発明の化合物は 100 μ M 以下の MC_{50} を有している。この MC_{50} は、その濃度で最大誘導の 50% が認められる濃度と定義される。

【 0 1 5 2 】

(実施例 10)

50

TLR8 についての P B M C アッセイ

ヒトの血液からの末梢血単核細胞 (P B M C) を、B D V a c u t a i n e r 細胞調製管 (C e l l p r e p a r a t i o n T u b e) を用いて、クエン酸ナトリウムで単離した。細胞で終夜インキュベートした。TLR8 活性を、E L I S A により上清中の T N F の量を測定することによってアッセイした。本発明の化合物は $100\text{ }\mu\text{M}$ 以下の M C_{50} を有していた。この M C_{50} は、その濃度で最大誘導の 50 % が認められる濃度と定義される。

【 0 1 5 3 】

上記説明は、本発明の原理の例に過ぎないものと考えられたい。さらに、当業者には、多くの修正および変更が容易に明らかであると思われるので、本発明を、上記に示した厳密な構成と方法に限定することは望ましくない。したがって、すべての適切な修正物と等価物は、以下の特許請求の範囲によって規定される本発明の範囲内に含まれるものとする。

10

【 0 1 5 4 】

本出願および以下の特許請求の範囲で用いる場合、「含む (c o m p r i s e)」、「含む (c o m p r i s i n g)」、「含む (i n c l u d e)」、「含む (i n c l u d i n g)」および「含む (i n c l u d e s)」という用語は、言及した特徴、整数、成分またはステップの存在を指定しようとするものであるが、1つまたは複数の他の特徴、整数、成分、ステップまたはその群の存在または追加を排除するものではない。

フロントページの続き

(72)発明者 ジョーンズ, ザカリー
アメリカ合衆国 コロラド 80020, ブルームフィールド, マクセラ コート 1255
8

審査官 中西 聡

(56)参考文献 国際公開第2004/096134(WO, A2)
米国特許第04002610(US, A)
特開平10-087631(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 243/00 - 243/38
A61K 31/33 - 31/80
A61P 1/00 - 43/00
REGISTRY (STN)
CAplus (STN)
MARPAT (STN)