(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7504077号
(P7504077)

(45)発行日　令和6年6月21日(2024.6.21)

(24)登録日　令和6年6月13日(2024.6.13)

(51)国際特許分類

		FI	
A61K	*31/167 (2006.01)*	A61K	31/167
A61P	*1/04 (2006.01)*	A61P	1/04
A61P	*17/06 (2006.01)*	A61P	17/06
A61P	*19/02 (2006.01)*	A61P	19/02
A61P	*29/00 (2006.01)*	A61P	29/00

請求項の数　12　（全34頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-506290(P2021-506290)
(86)(22)出願日　令和1年8月15日(2019.8.15)
(65)公表番号　特表2021-534090(P2021-534090A)
(43)公表日　令和3年12月9日(2021.12.9)
(86)国際出願番号　PCT/EP2019/071904
(87)国際公開番号　WO2020/035555
(87)国際公開日　令和2年2月20日(2020.2.20)
審査請求日　令和4年8月9日(2022.8.9)
(31)優先権主張番号　18189195.3
(32)優先日　平成30年8月15日(2018.8.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者　521046918
ファルマシル・アクチボラグ
スウェーデン国　２３７　３６　ビャアレッド，スバルバーゲン　９
(74)代理人　100118902
弁理士　山本 修
(74)代理人　100106208
弁理士　宮前 徹
(74)代理人　100196508
弁理士　松尾 淳一
(72)発明者　ビェルク，アンデルス
スウェーデン国　２３７　３６　ビャアレッド，スバルバーゲン　９
(72)発明者　ヘドルンド，グンナル
スウェーデン国　２２４　５６　ルンド，
最終頁に続く

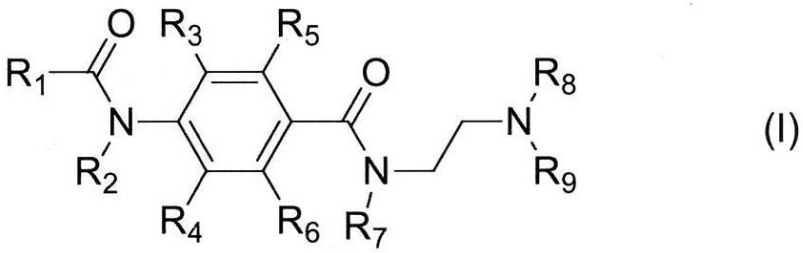
(54)【発明の名称】　置換ベンズアミドおよび治療法におけるその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

炎症性腸疾患の治療のための、式（Ｉ）

【化１】



(I)

［式中、R_1は、Ｃ１～Ｃ６アルキルおよびＣ３～Ｃ６シクロアルキルから選択され、
R_2は、ＨおよびＣ１～Ｃ３アルキルから選択され、
R_3、R_4、R_5およびR_6は、独立に、水素、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ１～Ｃ３アルコキシ、Ｃ１～Ｃ３アルキルチオ、フルオロ、クロロ、および、ブロモから選択され、任意のアルキルは、１つまたは複数のフルオロで任意選択で置換されており、
R_7は、水素およびＣ１～Ｃ３アルキルから選択され、および
R_8およびR_9は、独立に、Ｃ１～Ｃ６アルキルから選択される］
の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物。

【請求項２】
　R_3、R_4、R_5およびR_6が、独立に、水素、Ｃ１～Ｃ２アルキル、Ｃ１～Ｃ２アルコキシ、Ｃ１～Ｃ２アルキルチオ、フルオロ、クロロ、ブロモおよびトリフルオロメチルから選択され、
R_7が、水素およびＣ１～Ｃ３アルキルから選択され、
R_8およびR_9が、独立に、Ｃ１～Ｃ６アルキルから選択される
請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
　R_1が、Ｃ１～Ｃ３アルキルから選択され、
R_2、R_4、R_5、R_6およびR_7が各々水素であり、
R_8およびR_9が、独立に、Ｃ１～Ｃ４アルキルから選択される
請求項１または２に記載の組成物。
【請求項４】
　化合物が、
４－アセトアミド－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド、
４－プロパノイルアミノ－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド、
４－イソブチリルアミノ－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド、
４－アセトアミド－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド、
４－プロパノイルアミノ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド、および
４－イソブチリルアミノ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド
から選択される、請求項１～３のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項５】
　化合物が、４－アセトアミド－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミドである、請求項４に記載の組成物。
【請求項６】
　化合物が、４－プロパノイルアミノ－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミドである、請求項４に記載の組成物。
【請求項７】
　化合物が、４－イソブチリルアミノ－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミドである、請求項４に記載の組成物。
【請求項８】
　化合物が、４－アセトアミド－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミドである、請求項４に記載の組成物。
【請求項９】
　炎症性腸疾患が、潰瘍性大腸炎である、請求項１～８のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１０】
　炎症性腸疾患が、クローン病である、請求項１～８のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１１】
４－プロパノイルアミノ－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド、
４－イソブチリルアミノ－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド、および
それらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、
から選択される、化合物。
【請求項１２】
　請求項１１に記載の化合物および任意選択で薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。
【発明の詳細な説明】

【技術分野】
【０００１】
本発明は、病的炎症に起因する疾患の治療に有用な化合物に関する。より詳細には、本発明は、４－アルカノイルアミノベンズアミド誘導体、および治療法における、特に、病的炎症に起因する疾患の治療のためのその使用に関する。さらに、本発明は、このような化合物を含む医薬製剤に関する。
【背景技術】
【０００２】
本出願を通して、様々な（非特許）刊行物が、第一著者および刊行年により言及される。これらの刊行物の完全な引用は、特許請求の範囲の直前の参考文献の項に提示される。本明細書で言及されるこれらの文書および刊行物の開示は、本発明に関連する最先端技術をより完全に記載するために、その全体が参照により本出願に組み込まれる。
【０００３】
病的炎症に起因する疾患は、様々な抗炎症剤、例えば、コルチコステロイド、免疫調節剤、免疫抑制剤および腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）インヒビターにより治療され得る。ＴＮＦは、様々な炎症性、自己免疫性および免疫介在性障害、例えば、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、関節リウマチ（ＲＡ）および乾癬に関与し、これは、このような疾患の治療におけるＴＮＦインヒビター（抗ＴＮＦ薬）の使用の基礎を形成する。しかし、リンパ腫および皮膚癌のリスクの増加、結核および真菌感染症を含む重症感染症のリスクの増加、ならびに注射部位反応を含む、抗ＴＮＦ薬に関連するいくつかの重大な副作用がある。
【０００４】
抗ＴＮＦ薬で治療した患者がすべて、このような治療法に応答するわけではない。例えば、現在の生物学的抗ＴＮＦ薬で治療したＩＢＤ患者では、患者のおよそ２０％～３５％のみが完全な寛解を達成する（Ｓａｎｄｂｏｒｎ、２０１６）。さらに、完全な寛解を経験しないか、経時的に応答を失うか、または抗ＴＮＦ療法に全く応答しない患者は、第２の抗ＴＮＦ薬で治療した場合も応答率の実質的な低下を示す（Ｓａｎｄｓ、２０１４）。さらに、抗ＴＮＦ薬は、ＩＢＤ患者の症状改善に関する作用を迅速に開始し得るが、この改善と粘膜炎の減少との間には中程度の相関しか存在しない。症状の迅速な制御は、循環ＴＮＦの直接的な中和による可能性が高いが、他の作用機構が、全炎症負荷を減少させ、粘膜治癒を誘導するのに必要とされる（Ｈｉｎｄｒｙｃｋｘ、２０１８）。
【０００５】
病的炎症に起因する多くの疾患は、慢性的性質のものであるか、または少なくとも長期治療を必要とし得る。このような場合、治療に起因する何らかの深刻な副作用をできる限り低減しようとすることが最も重要である。例えば、４－アミノベンズアミド誘導体、例えば、プロカインアミド（ＣＡＳ　Ｎｏ．６１４－３９－１）およびデクロプラミド（ＣＡＳ　Ｎｏ．８９１－６０－１）は、ＩＢＤの治療のための潜在的な治療剤として示唆されたが（Ｋｉｍ、２０１６；Ｉｖａｎｅｎｋｏｖ、２０１１）、この化学クラスの化合物に関連する周知の神経および心血管副作用は、長期治療における潜在的な臨床的利益を上回り得る（Ｈａｒｒｉｎｇｔｏｎ、１９８３；Ｈａｒｒｏｎ、１９９０）。
【０００６】
クローン病（ＣＤ）および潰瘍性大腸炎（ＵＣ）から主になるＩＢＤは、生涯にわたって治療を必要とする、消化管の慢性で、しばしば進行性の状態である。状態の自然史は、疾患活動性の再発による中断を挟んで繰り返される寛解期の自然史である。ＣＤおよびＵＣは、多くの類似性を有する疾患であり、多くの重複する疫学的特性、臨床特性および治療特性を共有するが、局在およびこれらの管理方法についてはしばしば異なる。
【０００７】
ＵＣは、結腸および直腸の最も内側の層が炎症を起こす疾患である。組織学的に、ＵＣは、急性炎症と慢性炎症の両方の存在を特徴とする。炎症は、しばしば腸を空にする。潰瘍が形成され、次いでこれは出血し、膿および粘液を産生する。ＵＣの特徴的な症状は、便意逼迫を伴う血性下痢である。他の症状としては、痙攣性の腹痛、食欲喪失、疲労、体

重減少および発熱が挙げられる。ＵＣの診断は、症状と、内視鏡所見と、組織診断との組合せに基づくものである。病態は、遺伝的素因、調節不全免疫応答および環境因子を含む多因子性である。

【０００８】

ＣＤは典型的には、腹痛、下痢および体重減少を呈する。該疾患は、ほとんどの場合、徐々に始まり、消化管のごく一部に影響を与え得るが、疾患は、経時的に広範囲に進行する可能性を有する。ＣＤは炎症を引き起こし得、炎症は、腸壁を貫通して、瘻孔または膿瘍を引き起こす。最も一般的には、ＣＤは、小腸および大腸の開始部分に影響を与える。しかし、該疾患は、口から肛門までの消化管のあらゆる部分に影響を与え得る。

【０００９】

疾患の程度に応じて、ＵＣ患者は、１）直腸のみが関与する潰瘍性直腸炎、２）結腸直腸の遠位部から脾彎曲部までが関与する左側ＵＣ、および３）結腸の近位部から脾彎曲部までが関与する広範囲ＵＣ（全大腸炎を含む）を有すると分類され得る。症状は、炎症の程度および範囲に応じて異なり得る。患者は、疾患の重症度の１つまたは複数の尺度に従って軽度、中程度または重度の疾患活動性を有すると分類される。人は、１５～３５歳でＵＣと診断されることがより多く、より低い第２のピークは５５～６５歳である。診断時の中位年齢は３０歳である。症例の１５％において、ＵＣが小児期に診断され、就学年齢まで存在する場合がある。伝統的に、ＣＤとＵＣの両方の最も高い出現率は、北米およびヨーロッパの先進国で見出される。有病率は、１００，０００人あたり７０～５００症例と推定され、男女等しく罹患する。ＣＤおよびＵＣは、医療制度および社会に対する費用のかなりの部分を占める。

【００１０】

ＵＣは、早期発症および治療法の欠如により患者の生活の質にかなりの影響を与える。現在の薬物療法は中程度に有効であり、有害作用が問題である。したがって、新しい治療戦略を確立することにより臨床管理を改善することが急務である。治療目標は、寛解の誘導および維持、ならびに合併症の予防である。症状および徴候が全くないか、またはこれらが非常に軽微である粘膜治癒患者は寛解期にあるとみなされる。炎症の制御の欠如は、症状が制御されていても、早期再発の高いリスクを伴う不良な長期予後、ならびに／または結腸切除および結腸直腸癌のリスクの増加を含む不良な長期予後と相関するため、炎症過程に対する影響は必須である。ＵＣの腸外徴候としては、原発性硬化性胆管炎、ならびに関節、皮膚および眼の徴候が挙げられる。

【００１１】

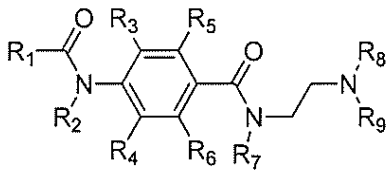
歴史的に、ＵＣ薬は、症状に基づく治療のため、すなわち、疾患の自然経過を著しく変化させずに、症状改善の誘導および維持、またはよくても臨床的寛解および合併症の予防のために主として開発された。ここ数十年、ＵＣ患者とＣＤ患者の両方の治療目標は、臨床的応答だけに重点を置くことから、粘膜病変の治癒に関連する良好な予後を達成する必要性へと大きく進化した。粘膜治癒（ＭＨ）は、ＵＣにおいて持続的な寛解を達成する重要なステップとなり（Ｆｒｏｓｌｉｅ　２００７；Ｐｅｙｒｉｎ－Ｂｉｒｏｕｌｅｔ　２０１５）、最近では、規制当局は、治療が疾患の徴候および症状の改善だけでなく、内視鏡的疾患活動性の改善、および理想的には腸粘膜の治癒を示すことを求めている（ＥＭＡ２０１６）。臨床業務におけるこれらの勧告の実施は、疾患経過を変化させ、患者の生活の質を回復する可能性を有する。

【００１２】

現在の薬物療法は中程度に有効であり、有害作用が問題である。治療勧告は、疾患の位置、疾患の重症度および疾患の合併症に依存する。例えば、軽度から中程度のＵＣの一次治療は、５－アミノサリチル酸（５－ＡＳＡ）剤、すなわち、メサラジン、スルファサラジン、オルサラジンおよびバルサラジドである。スルファサラジン（ＳＡＳＰ）は親５－ＡＳＡ剤である。５－ＡＳＡ療法に失敗したＵＣ患者のおよそ５０％に対して、二次治療は、コルチコステロイドおよび／または免疫調節剤（チオプリン）である。ＳＡＳＰは、軽度から中程度の活動性のＣＤの治療に、小さな利益を付与する（Ｌｉｍ、２０１６）。

【００１３】
生物学的薬物、例えば、抗ＴＮＦ薬は、一般に、従来の治療に失敗した患者の治療に適応される。このような薬物の弱点および欠点は本明細書で上に考察された。
現在ＩＢＤの治療法はなく、治療目標は症状を低減すること、寛解を達成し維持すること、ならびに合併症をできる限り回避することである。したがって、薬物療法は、疾患の様々な症状に対抗するための抗炎症、免疫調節、免疫抑制、抗下痢などであり得る。
【００１４】
いくつかの４－アルカノイルアミノベンズアミドは、特定の使用の指示ありまたはなしで以前に記載された。
したがって、米国特許出願公開第２０１１／００２７１７９号は、４－アセトアミド－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－２－メトキシベンズアミド、Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－２－メトキシ－４－（プロパノイルアミノ）ベンズアミド、Ｎ－［２－［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］エチル］－２－エトキシ－４－（プロパノイルアミノ）ベンズアミド、Ｎ－［２－ジ（ジエチルアミノ）エチル］－２－エトキシ－４－（プロパノイルアミノ）ベンズアミド、４－プロピオニルアミノ－２－メトキシ－Ｎ－（２－モルホリン－４－イル－エチル）－ベンズアミド、４－プロピオニルアミノ－Ｎ－（２－ジイソプロピルアミノ－エチル）－２－エトキシ－ベンズアミド、４－プロピオニルアミノ－Ｎ－（２－ジブチルアミノ－エチル）－２－エトキシ－ベンズアミド、４－プロピオニルアミノ－２－メトキシ－Ｎ－（２－ピペリジン－１－イル－エチル）－ベンズアミドおよび４－プロピオニルアミノ－２－メトキシ－Ｎ－（２－ピロリジン－１－イル－エチル）ベンズアミドを開示する。しかし、米国特許出願公開第２０１１／００２７１７９号は、放射性ハロゲン化ベンズアミド誘導体、ならびに腫瘍診断および腫瘍療法におけるこれらの使用を対象とし、これは、開示された化合物がおそらく合成中間体として用いられることを意味する。
【００１５】
米国特許第３，１７７，２５２号は、嘔吐および行動障害の治療のための、４－アルカノイルアミノベンズアミドを含む、一般式の化合物を開示するが、４－アルカノイルアミノベンズアミドの特定の例は一切挙げていない。
【００１６】
ＷＯ２０１４／０６４２２９は、免疫源により誘発される保護免疫を増強するための４－アルカノイルアミノベンズアミドの使用を開示する。４－アセトアミド－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド、４－アセトアミド－５－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－２－メトキシベンズアミドおよび４－アセトアミド－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミドが挙げられる。
【００１７】
ＷＯ２００５／０２５４９８は、いくつかの４－アルカノイルアミノベンズアミドが、局所送達されると、細胞（好酸球）アポトーシスを引き起こすことを示し、この作用に基づき、好酸球浸潤に関連する急性または慢性気道炎症の治療のためのこのような化合物の使用を開示する。４－アセトアミド－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミドおよびＮ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－４－（ペンタノイルアミノ）ベンズアミドが挙げられる。
【００１８】
ＷＯ９９／６３９８７は、４－アセトアミド－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド（Ｎ－アセチルデクロプラミド）を開示し、腫瘍または癌細胞を阻害または死滅させるため、および炎症性障害を治療する方法において潜在的に有用であるとしてこれらを使用する。
【００１９】
アセカイニド（４－アセトアミド－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド；ＣＡＳ　Ｎｏ．３２７９５－４４－１）は、心臓不整脈の治療または予防に用いられてきた。

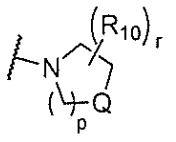
【００２０】
化合物４－アセチルアミノ－Ｎ－（２－モルホリン－４－イル－エチル）ベンズアミドおよびＮ－（２－モルホリン－４－イルエチル）－４－（ペンタノイルアミノ）ベンズアミドは市販されているが、特定の使用は示唆されていなかった。
【００２１】
本明細書で上に記載されるように、炎症性疾患に罹患している一部の患者は、抗ＴＮＦ－α治療に応答しないか、またはこのような治療への応答が不十分であり、このような患者には、他の治療様式が提供されなければならない。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【００２２】
本発明の主目的は、疾患経過を変化させることを最終目的として、ＩＢＤの新しい治療方法を提供することである。本発明者らは、現在のものよりさらに有効なＩＢＤの治療は、１つの転写因子（ＴＦ）、例えば、ＮＦｋＢだけに影響を与えるのではなく、２つ以上のＴＦに同時に影響を与える薬物を必要とし得ることを想定する。コンビナトリアル制御は、２つ以上の異なるＴＦ間の機能的相乗作用または協同的相互作用に関与し得る、非常に特異的な生物学的応答の開始を促進するのに必要とされる、様々なＴＦを誘導する、複数のシグナル伝達経路の統合を介して遺伝子発現を厳密に制御できる強力な機構である。任意の理論に拘束されることは望まないが、本発明者らは、式（Ｉ）の化合物が、ＩＢＤの症状を低減するのに非常に有効であることを見出し、このように優れた有効性が、哺乳動物の細胞における化合物の複数の効果、すなわちＮＦｋＢおよびＮＦＡＴの阻害、ならびにＡＰ－１活性の増強に基づくものであり得ることを想定する。このように組み合わせられた活性は、粘膜炎症レベルを同定するための信頼のおける症状スコアである、直腸出血の停止により観察されるように、驚くほど高い粘膜治癒と共に、例えば、腸粘膜で得られた非常に有利な効果の根拠となり得る。
【課題を解決するための手段】
【００２３】
したがって、第１の態様は、病的炎症に起因する疾患の治療における使用のための、式（Ｉ）
【００２４】
【化１】



(I)

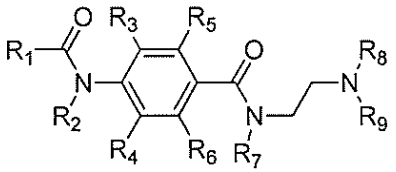
【００２５】
［式中、R_1は、Ｃ１～Ｃ６アルキルおよびＣ３～Ｃ６シクロアルキルから選択され、
R_2は、ＨおよびＣ１～Ｃ３アルキルから選択され、
R_3、R_4、R_5およびR_6は、独立に、水素、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ１～Ｃ３アルコキシ、Ｃ１～Ｃ３アルキルチオ、フルオロ、クロロ、ブロモ、フェニルおよびベンジルから選択され、任意のアルキルは、１つまたは複数のフルオロで任意選択で置換されており、
R_7は、水素およびＣ１～Ｃ３アルキルから選択され、
R_8およびR_9は、独立に、Ｃ１～Ｃ６アルキルから選択されるか、または
R_8およびR_9は、これらの両方が結合している窒素原子と一緒になって、式（ＩＩ）
【００２６】

【化２】



(II)

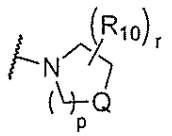
【００２７】
の部分を形成し、
ｒは、０または１であり、
Ｒ１０は、Ｃ１～Ｃ３アルキルおよびシクロアルキルから選択され、前記アルキルおよびシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ＣＯＯＲ１２またはＮＨＲ１３で任意選択で置換されており、
Ｑは、ＣＨＲ１１、ＮＲ１１およびＯから選択され、
Ｒ１１は、水素、Ｃ１～Ｃ３アルキルおよびＣ３～Ｃ４シクロアルキルから選択され、前記アルキルおよびシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ＣＯＯＲ１２またはＮＨＲ１３で任意選択で置換されており、
Ｒ１２およびＲ１３は、独立に、水素、Ｃ１～Ｃ３アルキルおよびＣ３～Ｃ４シクロアルキルから選択され、
ＱがＣＨＲ１１である場合、ｐは１、２または３であり、
ＱがＮＲ１１およびＯから選択される場合、ｐは２または３である］
の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であって、但し、疾患が、好酸球浸潤に関連する急性または慢性気道炎症ではないことを条件とする、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。
【００２８】
さらなる態様は、式（Ｉ）
【００２９】
【化３】



(I)

【００３０】
［式中、Ｒ１は、Ｃ１～Ｃ６アルキルおよびＣ３～Ｃ６シクロアルキルから選択され、
Ｒ２は、ＨおよびＣ１～Ｃ３アルキルから選択され、
Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６は、独立に、水素、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ１～Ｃ３アルコキシ、Ｃ１～Ｃ３アルキルチオ、フルオロ、クロロ、ブロモ、フェニルおよびベンジルから選択され、任意のアルキルは、１つまたは複数のフルオロで任意選択で置換されており、
Ｒ７は、水素およびＣ１～Ｃ３アルキルから選択され、
Ｒ８およびＲ９は、独立に、Ｃ１～Ｃ６アルキルから選択されるか、または
Ｒ８およびＲ９は、これらの両方が結合している窒素原子と一緒になって、式（ＩＩ）
【００３１】

【化４】



(II)

【００３２】
の部分を形成し、
ｒは、０または１であり、
R_{10}は、Ｃ１～Ｃ３アルキルおよびシクロアルキルから選択され、前記アルキルおよびシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、$COOR_{12}$またはNHR_{13}で任意選択で置換されており、
Ｑは、CHR_{11}、NR_{11}およびＯから選択され、
R_{11}は、水素、Ｃ１～Ｃ３アルキルおよびシクロアルキルから選択され、前記アルキルおよびシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、$COOR_{12}$またはNHR_{13}で任意選択で置換されており、
R_{12}およびR_{13}は、独立に、水素、Ｃ１～Ｃ３アルキルおよびシクロアルキルから選択され、
ＱがCHR_{11}である場合、ｐは１、２または３であり、
Ｑが、NR_{11}およびＯから選択される場合、ｐは２または３である］
の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であって、但し、化合物は、
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－４－（プロパノイルアミノ）ベンズアミド、
４－アセトアミド－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド、
４－アセトアミド－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－２－メトキシベンズアミド、
４－アセトアミド－５－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－２－メトキシベンズアミド、
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－２－メトキシ－４－（プロパノイルアミノ）ベンズアミド、
Ｎ－［２－［ジ（プロパン－２－イル）アミノ］エチル］－２－エトキシ－４－（プロパノイルアミノ）ベンズアミド、
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－２－エトキシ－４－（プロパノイルアミノ）ベンズアミド、
４－［アセチル（メチル）アミノ］－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド、
４－（ブタノイルアミノ）－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド、
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－４－（ペンタノイルアミノ）ベンズアミド、
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－２－メトキシ－４－（４－メチルペンタノイルアミノ）ベンズアミド、
４－アセトアミド－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド、
４－プロピオニルアミノ－２－メトキシ－Ｎ－（２－モルホリン－４－イル－エチル）－ベンズアミド、
４－アセチルアミノ－Ｎ－（２－モルホリン－４－イル－エチル）ベンズアミド、
Ｎ－（２－モルホリン－４－イルエチル）－４－（ペンタノイルアミノ）ベンズアミド、
４－プロピオニルアミノ－Ｎ－（２－ジイソプロピルアミノ－エチル）－２－エトキシ－ベンズアミド、
４－プロピオニルアミノ－Ｎ－（２－ジブチルアミノ－エチル）－２－エトキシ－ベンズアミド、
４－プロピオニルアミノ－２－メトキシ－Ｎ－（２－ピペリジン－１－イル－エチル）－ベンズアミド、および

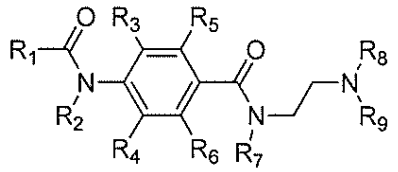
４－プロピオニルアミノ－２－メトキシ－Ｎ－（２－ピロリジン－１－イル－エチル）ベンズアミドから選択されないことを条件とする、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

【００３３】

さらなる態様は、治療法における使用のための、式（Ｉ）

【００３４】

【化５】



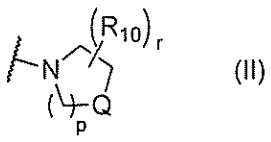
(I)

【００３５】

［式中、R_1は、Ｃ１～Ｃ６アルキルおよびＣ３～Ｃ６シクロアルキルから選択され、
R_2は、ＨおよびＣ１～Ｃ３アルキルから選択され、
R_3、R_4、R_5およびR_6は、独立に、水素、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ１～Ｃ３アルコキシ、Ｃ１～Ｃ３アルキルチオ、フルオロ、クロロ、ブロモ、フェニルおよびベンジルから選択され、任意のアルキルは、１つまたは複数のフルオロで任意選択で置換されており、
R_7は、水素およびＣ１～Ｃ３アルキルから選択され、
R_8およびR_9は、独立に、Ｃ１～Ｃ６アルキルから選択されるか、または
R_8およびR_9は、これらの両方が結合している窒素原子と一緒になって、式（ＩＩ）

【００３６】

【化６】



(II)

【００３７】

の部分を形成し、
ｒは、０または１であり、
R_{10}は、Ｃ１～Ｃ３アルキルおよびＣ３～Ｃ４シクロアルキルから選択され、前記アルキルおよびシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、$COOR_{12}$またはNHR_{13}で任意選択で置換されており、
Ｑは、CHR_{11}、NR_{11}およびＯから選択され、
R_{11}は、水素、Ｃ１～Ｃ３アルキルおよびＣ３～Ｃ４シクロアルキルから選択され、前記アルキルおよびシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、$COOR_{12}$またはNHR_{13}で任意選択で置換されており、
R_{12}およびR_{13}は、独立に、水素、Ｃ１～Ｃ３アルキルおよびＣ３～Ｃ４シクロアルキルから選択され、
ＱがCHR_{11}である場合、ｐは１、２または３であり、
ＱがNR_{11}およびＯから選択される場合、ｐは２または３である］
の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であって、但し、化合物は、
４－アセトアミド－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド、
４－アセトアミド－５－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－２－メトキシベンズアミド、
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－４－（ペンタノイルアミノ）ベンズアミド、お

よび
４－アセトアミド－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド
から選択されないことを条件とする、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。
【００３８】
いくつかの実施形態において、本明細書で上に定義される式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および任意選択で薬学的に許容される賦形剤を含む医薬製剤であって、但し、化合物が、
４－アセトアミド－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド、
４－アセトアミド－５－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－２－メトキシベンズアミド、
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－４－（ペンタノイルアミノ）ベンズアミド、および
４－アセトアミド－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド
から選択されないことを条件とする、医薬製剤が提供される。
【００３９】
１つの有利な態様は、従来の抗ＴＮＦ－α治療（ＴＮＦ－αアンタゴニストを使用）が有用でない哺乳動物における、病的炎症に起因する疾患の治療における使用のための、例えば、従来の抗ＴＮＦ－α治療が失敗したか、または禁忌である患者の治療における使用のための本明細書で定義される式（Ｉ）の化合物であって、但し、疾患が好酸球浸潤に関連する急性または慢性気道炎症ではないことを条件とする、化合物である。
【００４０】
いくつかの実施形態において、病的炎症に起因する疾患は、ＩＢＤ、乾癬およびＲＡから選択される疾患である。いくつかの実施形態において、病的炎症に起因する疾患は、ＩＢＤまたはＲＡである。いくつかの実施形態において、病的炎症に起因する疾患は、ＩＢＤである。
【００４１】
いくつかの実施形態において、本明細書で上に定義される式（Ｉ）の化合物は、ＩＢＤの少なくとも１つの症状、例えば、下痢、直腸出血、体重減少、粘膜潰瘍、腸陰窩の破壊および腸粘膜への白血球浸潤から選択される少なくとも１つの症状の治療における使用のために提供される。
【００４２】
いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、例えば、ＩＢＤに関連する粘膜潰瘍の治療における使用のために提供される。
いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、例えば、ＩＢＤにおける腸粘膜の難治性病変の治療における使用のために提供される。
【００４３】
一つのさらなる態様は、本明細書で定義される式（Ｉ）の化合物と、さらなる治療活性成分と、任意選択で薬学的に許容される賦形剤との組合せを含む医薬組成物である。このような組成物は、病的炎症、例えば、ＩＢＤまたはＲＡに起因する疾患の治療に特に有用である。
【００４４】
一つのさらなる態様は、本明細書で上に定義される式（Ｉ）の化合物と、（ｉｉ）さらなる治療活性成分との組合せを含むキットオブパーツであって、成分（ｉ）および（ｉｉ）が各々、任意選択で、薬学的に許容される賦形剤と混合して製剤化される、キットオブパーツである。このようなキットオブパーツは、病的炎症、例えば、ＩＢＤまたはＲＡの治療に特に有用である。
【００４５】
さらにさらなる態様は、抗ＴＮＦ－α治療が有用でない哺乳動物における、病的炎症に起因する疾患の治療のための薬剤の製造における、本明細書で上に定義される式（Ｉ）の

化合物、またはその塩もしくは溶媒和物の使用であって、但し、疾患が、好酸球浸潤に関連する急性または慢性気道炎症ではないことを条件とする、使用である。

【００４６】

さらなる態様は、抗ＴＮＦ－α治療が有用でない哺乳動物における、病的炎症に起因する疾患の治療の方法であって、治療有効量の式（Ｉ）の化合物を哺乳動物に投与するステップを含み、但し、疾患が、好酸球浸潤に関連する急性または慢性気道炎症ではないことを条件とする、方法である。

【００４７】

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明および実施例を参照することにより理解されるであろう。

【発明を実施するための形態】

【００４８】

定義

本明細書で使用し、かつ別段の記載がない限り、および別段文脈から明らかでない限り、以下の用語は各々、以下に示される定義を有するものとする。

【００４９】

用語「Ｃｎアルキル」は、ｎ個の炭素原子を鎖中に含有する直鎖または分岐鎖の飽和ヒドロカルビルラジカル、すなわち、式C_nH_{2n+1}の部分を指す。

用語「Ｃｎ～Ｃｍアルキル」は、ｎとｍの両方が整数であり、ｍがｎより大きい、ｎ～ｍ個の範囲の数の炭素原子を鎖中に含有する直鎖または分岐鎖のアルキルラジカルを指す。

【００５０】

用語「Ｃｎシクロアルキル」は、式C_nH_{2n-1}の環状ヒドロカルビルラジカルを指す。

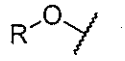
用語「Ｃｎ～Ｃｍシクロアルキル」は、ｎとｍの両方が整数であり、ｍがｎより大きい、ｎ～ｍ個の範囲の数の炭素原子を環中に含有する環状ヒドロカルビルラジカルを指す。

【００５１】

用語「Ｃｎ～Ｃｍアルコキシ」は、式

【００５２】

【化７】



【００５３】

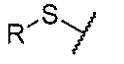
（式中、ＲはＣｎ～Ｃｍアルキルである）

の部分を指す。例えば、メトキシは、Ｃ１アルコキシである。

用語「Ｃｎ～Ｃｍアルキルチオ」は、式

【００５４】

【化８】



【００５５】

（式中、ＲはＣｎ～Ｃｍアルキルである）

の部分を指す。例えば、メチルチオは、Ｃ１アルキルチオである。

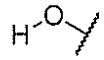
用語「ハロゲン」は、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＩ、好ましくはＦ、ＣｌまたはＢｒを指す。

【００５６】

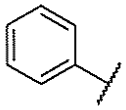
用語「ヒドロキシ」は、

【００５７】

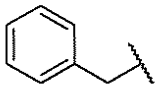
【化９】



【００５８】
の部分を指す。
用語「フェニル」は、式
【００５９】
【化１０】



【００６０】
のラジカルを指す。
用語「ベンジル」は、式
【００６１】
【化１１】



【００６２】
のラジカルを指す。
別段の指定がない限り、または文脈から明らかでない限り、本明細書で使用する「ＡＡＢＺ」は、本明細書に記載される式（Ｉ）の化合物を意味する。さらに、別段の指定がない限り、または文脈から明らかでない限り、該用語はまた、その薬学的に許容される塩または溶媒和物（水和物を含む）を含む。
【００６３】
本明細書で使用する「約」は、数値または範囲の文脈において、列挙または特許請求される数値または範囲の±２０％を意味する。
本明細書で使用する表現「好酸球浸潤に関連する急性または慢性気道炎症」は、ＷＯ２００５／０２５４９８に開示されるような疾患、例えば、肺炎症を指す。
【００６４】
本明細書で使用する「投与」、「投与する」などは、病的状態を軽減または治癒するための、医薬、薬物または治療薬の、対象（例えば、哺乳動物対象、好ましくはヒト）への付与、分配または適用を意味する。経口投与は、インスタント化合物を対象に投与する一つの方法である。
【００６５】
本明細書で使用する、ミリグラムで測定される化合物（例えば、ＡＡＢＺ）の「量」または「用量」は、調製物の形態にかかわらず、調製物中に存在する化合物のミリグラムを指す。「５．０ｍｇの化合物の用量」は、調製物の形態にかかわらず、調製物中の化合物の量が５．０ｍｇであることを意味する。したがって、塩の形態、例えば、塩酸塩の形態の場合、５．０ｍｇの用量の遊離塩基化合物を得るのに必要な塩形態の重量は、付加的な酸の存在により５．０ｍｇを上回る。
【００６６】
本明細書で使用する「抗ＴＮＦ－α治療」は、通常、治療のため、例えば、炎症性障害

の治療のためにＴＮＦ－α活性および／またはＴＮＦ－α産生を低下させることを目的とした治療を指す。

【００６７】

本明細書で使用する「ＡＰ－１」は、アクチベータータンパク質－１を意味する。

本明細書で使用する「組合せ」は、同時または別々（例えば、逐次または併用）投与のいずれかによる治療法における使用のための化合物の集合体を意味する。同時投与は、２つの活性成分（例えば、ＡＡＢＺとさらなる治療活性剤）の混合物（真の混合物、懸濁液、エマルジョンまたは他の物理的組合せのいずれか）の投与を指す。この場合、組合せは、ＡＡＢＺとさらなる剤との混合物であってもよく、またはＡＡＢＺおよびさらなる剤が、別々の容器で提供され、投与直前に組み合わせられてもよい。別々の投与は、逐次（すなわち、連続）または併用（すなわち、同時に起こる）であり得る。

【００６８】

別々の投与は、ＡＡＢＺおよびさらなる治療活性剤を別々の製剤として併用または逐次投与することを指すが、ＡＡＢＺおよびさらなる治療活性剤のいずれか１つの単独での活性と比べて、少なくとも相加的である活性が観察される、同時または十分に近接した時点での投与である。

【００６９】

本明細書で使用する「ＣＤ」はクローン病を意味する。

本明細書で使用する「Ｃｐｄ　Ａ」は、４－アセトアミド－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド（Ｎ－アセチルデクロプラミド）塩酸塩を意味する。

【００７０】

本明細書で使用する「病的炎症に起因する疾患」は、炎症性腸疾患、リウマチ性疾患、自己免疫疾患、さらに炎症が主要な役割を果たすような疾患、例えば、アルツハイマー病、アテローム性動脈硬化症および卒中を指す。より詳細には、本明細書で使用する「病的炎症に起因する疾患」は、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、乾癬性関節炎、全身性ループスエリテマトーデス、強直性脊椎炎、乾癬、多発性硬化症およびＩ型糖尿病からなる群から選択される疾患および障害、ならびに特に、潰瘍性大腸炎、クローン病および関節リウマチからなる群から選択される疾患を指す。

【００７１】

本明細書で使用する「ＤＳＳ」は、デキストラン硫酸ナトリウムを意味する。

本明細書で使用する「有効」は、治療活性剤、例えば、ＡＡＢＺの量を指す場合、本発明の方式で使用したとき、過度の有害な副作用（例えば、毒性、刺激またはアレルギー応答）を伴わず、妥当な利益／リスク比に相応する、所望される治療応答を得るのに十分な量を指す。

【００７２】

本明細書で使用する「賦形剤」は、長期安定化、固形製剤に嵩を与えるため、担体および／または希釈剤として作用するため、例えば、吸収を促進するか、粘度を低下させるか、または溶解度を高めることにより最終剤形中の活性成分に対して治療強化を付与するためなどの目的のために含まれる、医薬品の活性成分と一緒に製剤化される物質を指す。賦形剤はまた、粉末流動性を促進するか、または非付着性を提供することにより、製造過程において有用であり得る。賦形剤の例としては、接着防止剤、結合剤、コーティング剤、着色剤、崩壊剤、香味料、流動促進剤、潤滑剤、保存料、吸着剤、甘味料およびビヒクル（担体）がある。

【００７３】

本明細書で使用する「ＩｋＢ」はカッパＢのインヒビターを意味する。

本明細書で使用する「炎症性腸疾患」または「ＩＢＤ」は、炎症および／または潰瘍に関連する腸疾患を指し、例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎を含む。

【００７４】

本明細書で使用する、対象における疾患の進行または疾患の合併症の「阻害」は、対象

における疾患の進行および／または疾患の合併症の予防または低減を意味する。
本明細書で使用する「ＭＨ」は粘膜治癒を意味する。
【００７５】
本明細書で使用する「粘膜治癒」は、例えば、腸粘膜の粘膜潰瘍の減少を指す。治癒は、完全または部分的であり得、永久である場合も、または例えば、数週間、数ヶ月間もしくは数年間にわたって持続するなど、そうでない場合もある。粘膜治癒は、下痢、直腸出血および疼痛などの症状の減少により観察され得る。粘膜治癒はまた、内視鏡検査（大腸内視鏡検査）により確認できる。
【００７６】
本明細書で使用する「ＮＦＡＴ」は、活性化Ｔ細胞の核内因子を意味する。
本明細書で使用する「ＮＦｋＢ」は、核内因子カッパＢを意味する。
本明細書で使用する「患者」または「対象」は、動物およびヒトから選択される哺乳動物患者または対象を指す。
【００７７】
本明細書で使用する「薬学的に許容される」は、ヒトおよび／または動物による使用に好適であり、一般に、通常の使用で安全および非毒性である、すなわち、過度の有害な副作用（例えば、毒性、刺激およびアレルギー応答）を伴わず、妥当な利益／リスク比に相応するものを指す。
【００７８】
本明細書で使用する「ＳＡＳＰ」は、スルファサラジンを意味する。
本明細書で使用する「その塩」は、化合物の酸または塩基塩を製造することにより修飾されたインスタント化合物の塩である。この点で、用語「薬学的に許容される塩」は、本発明の化合物の比較的非毒性、無機および有機の酸または塩基付加塩を指す。例えば、このような塩を調製する１つの手段は、本発明の化合物を無機酸で処理することによるものである。
【００７９】
本明細書で使用する「溶媒和物」は、化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物）と１つまたは複数の溶媒分子との、例えば、水素結合による物理的会合を意味する。「溶媒和物」は、溶液相と単離可能な溶媒和物の両方を包含する。例示的な溶媒和物としては、水和物、エタノール溶媒和物、メタノール溶媒和物およびイソプロパノール溶媒和物が挙げられるが、これらに限定されない。溶媒和の方法は、一般に当業者に公知である。
【００８０】
本明細書で使用する「病的炎症に起因する疾患に罹患している対象」は、このような疾患を有すると臨床的に診断された対象を意味する。
本明細書で使用する、病的炎症に起因する疾患に関連する「症状」は、疾患に関連する任意の臨床的または実験的徴候を含み、対象が、感知または観察できるものに限定されない。
【００８１】
本明細書で使用する「ＴＦ」は、ＤＮＡからメッセンジャーＲＮＡへの遺伝情報の転写速度を制御するタンパク質である転写因子を意味する。
本明細書で使用する「ＴＮＦ」は、腫瘍壊死因子を意味する。
【００８２】
本明細書で使用する「ＴＮＦ－α」は、腫瘍壊死因子アルファを意味する。
本明細書で使用する「治療する」は、例えば、疾患もしくは障害、例えば、ＩＢＤの阻害、退行もしくは停滞を誘導すること、あるいは疾患もしくは障害の症状を軽減すること、減少させること、抑制すること、阻害すること、その重症度を低下させること、または排除もしくは実質的に排除すること、または改善することを包含する。
【００８３】
本明細書で使用する「ＵＣ」は、潰瘍性大腸炎を意味する。
式（Ｉ）の化合物

本明細書で定義される式（Ｉ）の化合物において、R_1は、Ｃ１～Ｃ６アルキルおよびＣ３～Ｃ６シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態において、R_1は、Ｃ１～Ｃ５アルキルおよびＣ３～Ｃ５シクロアルキル、例えば、Ｃ１～Ｃ４アルキルおよびＣ３～Ｃ４シクロアルキルから、またはＣ１～Ｃ３アルキルおよびＣ３シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態において、R_1は、Ｃ１～Ｃ６アルキルから、例えば、Ｃ１～Ｃ５アルキルから、またはＣ１～Ｃ４アルキルから、またはＣ１～Ｃ３アルキルから、またはＣ１～Ｃ２アルキルから選択される。いくつかの実施形態において、R_1は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉｓｏ－プロピル、シクロプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｉｓｏ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、シクロブチル、ｎ－ペンチル、ｓｅｃ－ペンチル、ｉｓｏ－ペンチル、ｔｅｒｔ－ペンチル、ｎｅｏ－ペンチルおよびシクロペンチルから、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉｓｏ－プロピル、シクロプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｉｓｏ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｓｅｃ－ペンチル、ｉｓｏ－ペンチル、ｔｅｒｔ－ペンチルおよびｎｅｏ－ペンチルから選択される。いくつかの実施形態において、R_1は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉｓｏ－プロピル、シクロプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｉｓｏ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチルおよびシクロブチルから、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉｓｏ－プロピル、シクロプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｉｓｏ－ブチルおよびｔｅｒｔ－ブチルから選択される。いくつかの実施形態において、R_1は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉｓｏ－プロピルおよびシクロプロピルから、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピルおよびｉｓｏ－プロピルから選択される。いくつかの実施形態において、R_1は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉｓｏ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｉｓｏ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｓｅｃ－ペンチル、ｉｓｏ－ペンチル、ｔｅｒｔ－ペンチルおよびｎｅｏ－ペンチルから、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉｓｏ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｉｓｏ－ブチルおよびｔｅｒｔ－ブチルから、またはメチル、エチル、ｎ－プロピルおよびｉｓｏ－プロピルから、例えば、メチル、エチル、およびｉｓｏ－プロピルから選択される。いくつかの実施形態において、R_1は、メチルまたはエチルである。いくつかの実施形態において、R_1は、メチルである。いくつかの実施形態において、R_1は、エチルである。いくつかの実施形態において、R_1は、ｉｓｏ－プロピルである。

【００８４】

R_2部分は、水素およびＣ１～Ｃ３アルキルから選択される。いくつかの実施形態において、R_2は、水素、メチル、エチル、ｎ－プロピルおよびｉｓｏ－プロピルから、例えば、水素、メチルおよびエチルから、または水素およびメチルから選択される。いくつかの実施形態において、R_2は、水素である。

【００８５】

R_3、R_4、R_5およびR_6部分は、独立に、水素、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ１～Ｃ３アルコキシ、Ｃ１～Ｃ３アルキルチオ、フルオロ、クロロ、ブロモ、フェニルおよびベンジルから選択され、任意のアルキルは、１つまたは複数のフルオロで任意選択で置換されている。いくつかの実施形態において、R_3、R_4、R_5およびR_6は、独立に、水素、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ１～Ｃ３アルコキシ、Ｃ１～Ｃ３アルキルチオ、およびフルオロ、クロロ、ブロモから選択され、任意のアルキルは、１つまたは複数のフルオロで任意選択で置換されている。いくつかの実施形態において、R_3、R_4、R_5およびR_6は、独立に、水素、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ１～Ｃ３アルコキシ、およびフルオロ、クロロ、ブロモから選択され、任意のアルキルは、１つまたは複数のフルオロで任意選択で置換されている。さらに他の実施形態において、R_3、R_4、R_5およびR_6は、独立に、水素、Ｃ１～Ｃ３アルキルおよびフルオロ、クロロ、ブロモから選択され、任意のアルキルは、１つまたは複数のフルオロで任意選択で置換されている。さらに他の実施形態において、R_3、R_4、R_5およびR_6は、独立に、水素、Ｃ１～Ｃ３アルコキシ、およびフルオロ、クロロ、ブロモから選択され、任意のアルキルは、１つまたは複数のフルオロで任意選択で置換されている。さらに他の実施形態において、R_3、R_4、R_5およびR_6は、独立に、水素、

Ｃ１～Ｃ３アルコキシ、Ｃ１～Ｃ３アルキルチオ、およびフルオロ、クロロ、ブロモから選択され、任意のアルキルは、１つまたは複数のフルオロで任意選択で置換されている。さらにさらなる実施形態において、R_3、R_4、R_5およびR_6は、独立に、水素、およびフルオロ、クロロ、ブロモから選択される。

【００８６】

R_3、R_4、R_5およびR_6のいずれか１つが、Ｃ１～Ｃ３アルキルから選択される場合、これは、例えば、メチルおよびエチルから選択され得、特に、これはメチルであり得る。

【００８７】

R_3、R_4、R_5およびR_6のいずれか１つが、Ｃ１～Ｃ３アルコキシから選択される場合、これは、例えば、メトキシおよびエトキシから選択され得、特に、これはメトキシであり得る。いくつかの実施形態において、R_5およびR_6は、Ｃ１～Ｃ３アルコキシではない。

【００８８】

R_3、R_4、R_5およびR_6のいずれか１つが、Ｃ１～Ｃ３アルキルチオから選択される場合、これは、例えば、メチルチオおよびエチルチオから選択され得、特に、これはメチルチオであり得る。

【００８９】

R_3、R_4、R_5およびR_6のいずれか１つが、フルオロ、クロロおよびブロモから選択されるハロゲンである場合、前記ハロゲンは、クロロおよびブロモから選択され、特に、これはクロロである。いくつかのさらなる実施形態において、R_3、R_4、R_5およびR_6のいずれか１つが、フルオロ、クロロおよびブロモから選択されるハロゲンである場合、前記ハロゲンはさらに、フルオロおよびクロロから選択される。

【００９０】

いくつかの実施形態において、R_3、R_4、R_5およびR_6は、独立に、水素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、メチルチオ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、フェニルおよびベンジルから、例えば、水素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、メチルチオ、フルオロ、クロロ、ブロモおよびトリフルオロメチルから、または、水素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモおよびトリフルオロメチルから、例えば、水素、メチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモおよびトリフルオロメチルから、または水素、メチル、メトキシ、クロロおよびトリフルオロメチルから、または水素、メチル、メトキシおよびクロロから、または、水素、メトキシおよびクロロから、または水素、メチルおよびクロロから、例えば、水素およびクロロから選択される。

【００９１】

上記実施形態のいくつかにおいて、R_3、R_4、R_5およびR_6のうちの少なくとも１つ、より好ましくは少なくとも２つは水素である。上記実施形態のいくつかにおいて、R_3、R_4、R_5およびR_6のうちの２つは水素である。上記実施形態のいくつかにおいて、R_3、R_4、R_5およびR_6のうちの３つは水素である。上記実施形態のいくつかにおいて、R_3、R_4、R_5およびR_6は各々水素である。上記実施形態のいくつかにおいて、R_3、R_4、R_5およびR_6のうちの少なくとも１つは、水素とは異なる。上記実施形態のいくつかにおいて、R_3、R_4、R_5およびR_6のうちの１つは、水素とは異なり、他の３つは水素であり、例えば、R_3、R_4、R_5およびR_6のうちの１つ（例えば、R_3）は、ハロゲン、例えば、クロロであり、他の３つは水素である。上記実施形態のいくつかにおいて、R_3は水素とは異なり、R_4、R_5およびR_6は各々水素である。いくつかの実施形態において、R_5は水素とは異なり、R_3、R_4およびR_6は各々水素である。いくつかの実施形態において、R_3、R_4、R_5およびR_6のうちの１つ（例えば、R_3）は、フルオロ、クロロまたはブロモ、特にクロロであり、他の３つは水素である。いくつかの実施形態において、R_3は水素またはハロゲン、例えば、水素またはクロロであり、R_4、R_5およびR_6は水素である。いくつかの実施形態において、R_4およびR_6は水素であり、例えば、R_4およびR_6は水素であり、R_3およびR_5のうちの少なくとも１つは水素とは異なり、例

えば、R_3とR_5の両方が、水素とは異なる。いくつかの実施形態において、R_4およびR_5は水素であり、例えば、R_4およびR_5は水素であり、R_3およびR_6のうちの少なくとも１つは水素とは異なり、例えば、R_3とR_6の両方が、水素とは異なる。いくつかの実施形態において、R_3およびR_4は水素であり、例えば、R_3およびR_4は水素であり、R_5およびR_6のうちの少なくとも１つは水素とは異なり、例えば、R_5とR_6の両方が、水素とは異なる。上記実施形態のいくつかにおいて、R_5およびR_6は、メトキシまたはエトキシではない。

【００９２】

R_7部分は、水素およびC_1～C_3アルキルから選択される。いくつかの実施形態において、R_7は、水素、メチル、エチル、プロピルおよびｉｓｏ－プロピルから、例えば、水素、メチル、エチルおよびプロピルから選択される。いくつかの実施形態において、R_7は、水素、メチルおよびエチルから選択される。いくつかの実施形態において、R_7は、水素およびメチルから選択される。いくつかの実施形態において、R_7は、水素である。

【００９３】

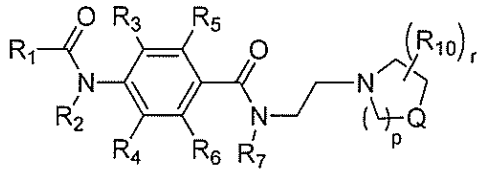
R_8およびR_9部分は、独立に、C_1～C_6アルキルから選択されるか、またはR_8およびR_9は、これらの両方が結合している窒素原子と一緒になって、本明細書で定義される式（ＩＩ）の部分を形成する。いくつかの実施形態において、R_8およびR_9は、独立に、C_1～C_6アルキルから選択される。R_8およびR_9がC_1～C_6アルキルから選択される場合、R_8およびR_9は、例えば、C_1～C_5アルキルから、またはC_1～C_4アルキルから、またはC_1～C_3アルキルから、例えば、メチルおよびエチルから選択され得る。いくつかの実施形態において、R_8およびR_9がC_1～C_6アルキルから選択される場合、R_8とR_9の両方がエチルである。

【００９４】

いくつかの実施形態において、R_8およびR_9は、これらの両方が結合している窒素原子と一緒になって、本明細書で定義される式（ＩＩ）の部分を形成し、この場合、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉａ）

【００９５】

【化１２】



(Ia)

【００９６】

（式中、R_1～R_7、R_{10}、Ｑ、ｐおよびｒは、本明細書で定義される通りである）で表され得る。

式（ＩＩ）の部分において、ｒは０または１である。いくつかの実施形態において、ｒは０である。いくつかの実施形態において、ｒは１である。

【００９７】

R_{10}部分は、C_1～C_3アルキルおよびC_3～C_4シクロアルキルから選択され、前記アルキルおよびシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、$COOR_{12}$またはNHR_{13}で任意選択で置換されている。いくつかの実施形態において、R_{10}は、メチル、エチルおよびシクロプロピルから選択され、前記メチル、エチルおよびシクロプロピルは、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、$COOR_{12}$またはNHR_{13}で任意選択で置換されている。いくつかの実施形態において、R_{10}は、ヒドロキシ、ハロゲンおよびシアノで、例えば、ハロゲン、例えば、フルオロで任意選択で置換されているC_1～C_3アルキルおよびC_3～C_4シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態において、R_{10}は、C_1～C_3アルキルおよびC_3～C_4シクロアルキル、例えば、メチル、エチルおよ

びシクロプロピル、特にメチルから選択される。

【００９８】

Ｑ部分は、ＣＨＲ$_{11}$、ＮＲ$_{11}$およびＯから選択される。いくつかの実施形態において、Ｑは、ＣＨＲ$_{11}$およびＮＲ$_{11}$から選択される。いくつかの実施形態において、Ｑは、ＣＨＲ$_{11}$およびＯから選択される。いくつかの実施形態において、Ｑは、ＣＨＲ$_{11}$である。いくつかの他の実施形態において、Ｑは、ＮＲ$_{11}$およびＯから選択される。

【００９９】

Ｒ$_{11}$部分は、水素、Ｃ１～Ｃ３アルキルおよびシクロアルキルから選択され、前記アルキルおよびシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ＣＯＯＲ$_{12}$またはＮＨＲ$_{13}$で任意選択で置換されている。いくつかの実施形態において、Ｒ$_{11}$は、水素、メチル、エチルおよびシクロプロピルから選択され、前記メチル、エチルおよびシクロプロピルは、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ＣＯＯＲ$_{12}$またはＮＨＲ$_{13}$で任意選択で置換されている。いくつかの実施形態において、Ｒ$_{11}$は、水素、Ｃ１～Ｃ３アルキルおよびシクロアルキルから選択され、前記アルキルおよびシクロアルキルは、ヒドロキシ、ハロゲンまたはシアノ、例えば、ハロゲン、例えば、フルオロで任意選択で置換されている。いくつかの実施形態において、Ｒ$_{11}$は、水素、Ｃ１～Ｃ３アルキルおよびシクロアルキルから、例えば、水素、メチル、エチルおよびシクロプロピル、または水素、メチルおよびエチルから、特に、水素およびメチルから選択される。いくつかの実施形態において、Ｒ$_{11}$は、水素である。いくつかの他の実施形態において、Ｒ$_{11}$は、本明細書で上に定義される通りであるが、水素とは異なる。

【０１００】

Ｒ$_{11}$が、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ＣＯＯＲ$_{12}$またはＮＨＲ$_{13}$で置換されているＣ１～Ｃ３アルキルまたはシクロアルキルである場合、このような置換基の数は、１つまたは複数、例えば、１～３または１～２または１であり得る。

【０１０１】

Ｒ$_{12}$部分は、水素、Ｃ１～Ｃ３アルキルおよびシクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態において、Ｒ$_{12}$は、水素、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉｓｏ－プロピルおよびシクロプロピルから、例えば、水素、メチル、エチル、ｎ－プロピルおよびｉｓｏ－プロピルから、または水素、メチルおよびエチルから、例えば、水素およびメチルから選択される。いくつかの実施形態において、Ｒ$_{12}$は、水素、Ｃ１～Ｃ３アルキルおよびシクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態において、Ｒ$_{12}$は、Ｃ１～Ｃ３アルキルおよびシクロアルキルから、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉｓｏ－プロピルおよびシクロプロピルから、メチル、エチル、ｎ－プロピルおよびｉｓｏ－プロピルから、またはメチルおよびエチルから選択され、例えば、Ｒ$_{12}$は、メチルである。いくつかの他の実施形態において、Ｒ$_{12}$は、水素である。

【０１０２】

Ｒ$_{13}$部分は、水素、Ｃ１～Ｃ３アルキルおよびシクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態において、Ｒ$_{13}$は、水素、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉｓｏ－プロピルおよびシクロプロピルから、例えば、水素、メチル、エチル、ｎ－プロピルおよびｉｓｏ－プロピルから、または水素、メチルおよびエチルから、例えば、水素およびメチルから選択される。いくつかの実施形態において、Ｒ$_{13}$は、水素、Ｃ１～Ｃ３アルキルおよびシクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態において、Ｒ$_{13}$は、Ｃ１～Ｃ３アルキルおよびシクロアルキルから、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉｓｏ－プロピルおよびシクロプロピルから、メチル、エチル、ｎ－プロピルおよびｉｓｏ－プロピルから、またはメチルおよびエチルから選択され、例えば、Ｒ$_{13}$は、メチルである。いくつかの他の実施形態において、Ｒ$_{13}$は、水素である。

【０１０３】

式（ＩＩ）の部分において、ＱがＣＨＲ$_{11}$である場合、ｐは１、２または３であり、

ＱがＮＲ１１およびＯから選択される場合、ｐは２または３である。いくつかの実施形態において、ｐは２または３である。いくつかの実施形態において、ｐは２である。いくつかの実施形態において、ＱはＣＨＲ１１であり、ｐは１または２である。いくつかの実施形態において、ＱはＣＨＲ１１であり、ｐは２である。いくつかの他の実施形態において、ＱはＣＨＲ１１であり、ｐは１である。

【０１０４】

いくつかの実施形態において、Ｒ１は、Ｃ１～Ｃ６アルキルであり、Ｒ２は水素であり、Ｒ７は水素であり、Ｒ８およびＲ９は独立に、Ｃ１～Ｃ６アルキルから選択されるか、またはＲ８およびＲ９は、これらの両方が結合している窒素原子と一緒になって、本明細書で定義される式（ＩＩ）の部分を形成し、Ｒ１０はＣ１～Ｃ３アルキルであり、ＱはＣＨＲ１１であり、Ｒ１１は水素およびＣ１～Ｃ３アルキルから選択される。いくつかの実施形態において、Ｒ１は、Ｃ１～Ｃ６アルキルであり、Ｒ２は水素であり、Ｒ７は水素であり、Ｒ８およびＲ９は、独立に、Ｃ１～Ｃ６アルキルから選択される。これらの実施形態のいくつかにおいて、Ｒ１、Ｒ８およびＲ９は、独立に、Ｃ１～Ｃ３アルキルから選択される。

【０１０５】

いくつかのさらなる実施形態において、Ｒ１は、Ｃ１～Ｃ３アルキルであり、Ｒ２、Ｒ４、Ｒ５およびＲ７は水素であり、Ｒ８およびＲ９は、独立に、Ｃ１～Ｃ３アルキルから選択される。これらの実施形態のいくつかにおいて、Ｒ１は、メチル、エチルおよびｉｓｏ－プロピルから選択され、Ｒ８およびＲ９は、同じであるかまたは異なり、メチル、エチルおよびｎ－プロピルから選択される。いくつかのさらなる実施形態において、Ｒ１は、メチル、エチルおよびｉｓｏ－プロピルから選択され、Ｒ２、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６およびＲ７は水素であり、Ｒ８およびＲ９は、同じであるかまたは異なり、メチル、エチルおよびｎ－プロピルから選択される。

【０１０６】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、水素およびメチルから選択され、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６は独立に水素およびクロロから選択され、Ｒ７は水素であり、Ｒ８およびＲ９は、同じであるかまたは異なり、メチル、エチルおよびｎ－プロピルから選択される。

【０１０７】

いくつかの実施形態において、Ｒ１は、メチル、エチルおよびｉｓｏ－プロピルから選択され、Ｒ２は、水素またはメチルであり、Ｒ３は、クロロまたは水素であり、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６およびＲ７は水素であり、Ｒ８およびＲ９は、同じであるかまたは異なり、メチル、エチルおよびｎ－プロピルから選択される。いくつかの実施形態において、Ｒ１は、メチル、エチルおよびｉｓｏ－プロピルから選択され、Ｒ２は、水素またはメチルであり、Ｒ３は、クロロまたは水素であり、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６およびＲ７は水素であり、Ｒ８およびＲ９は、エチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ１は、メチル、エチルおよびｉｓｏ－プロピルから選択され、Ｒ２は、水素であり、Ｒ３は、クロロまたは水素であり、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６およびＲ７は水素であり、Ｒ８およびＲ９は、同じであるかまたは異なり、メチル、エチルおよびｎ－プロピルから選択される。いくつかの実施形態において、Ｒ１は、メチル、エチルおよびｉｓｏ－プロピルから選択され、Ｒ２は、水素であり、Ｒ３は、クロロであり、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６およびＲ７は水素であり、Ｒ８およびＲ９は、同じであるかまたは異なり、メチル、エチルおよびｎ－プロピルから選択される。

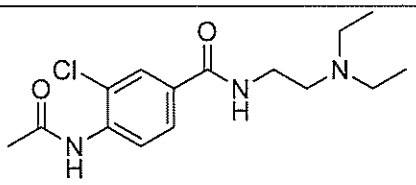
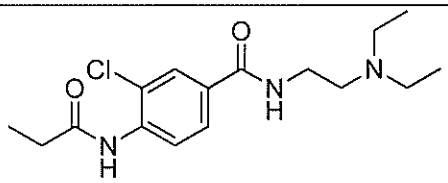
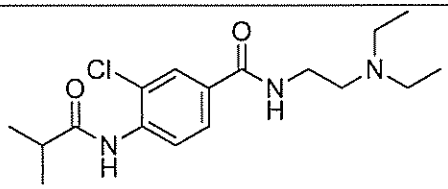
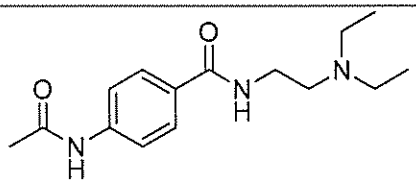
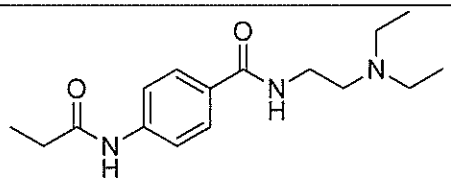
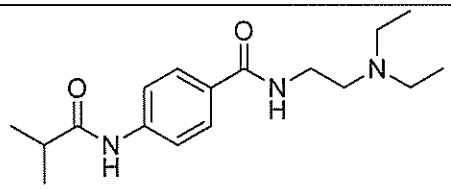
【０１０８】

いくつかの実施形態において、本明細書で定義される使用のための式（Ｉ）の化合物は、
４－アセトアミド－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド、
４－プロパノイルアミノ－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド、
４－イソブチリルアミノ－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド、
４－アセトアミド－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド、
４－プロパノイルアミノ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド、および

４－イソブチリルアミノ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド
から選択される。
【０１０９】
いくつかの実施形態において、本明細書で定義される使用のための式（Ｉ）の化合物は、４－アセトアミド－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド、
４－プロパノイルアミノ－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド、
４－イソブチリルアミノ－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド、および
４－アセトアミド－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド、
から選択される。
【０１１０】
いくつかの実施形態において、本明細書で定義される使用のための式（Ｉ）の化合物は、４－アセトアミド－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド、
４－プロパノイルアミノ－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド、および
４－イソブチリルアミノ－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド
から選択される。
【０１１１】
いくつかの実施形態において、本明細書で定義される使用のための式（Ｉ）の化合物は、４－アセトアミド－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミドである。
【０１１２】
いくつかのさらなる実施形態において、治療法における使用のための式（Ｉ）の化合物は、
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－４－（プロパノイルアミノ）ベンズアミド、
４－プロパノイルアミノ－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド、および
４－イソブチリルアミノ－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド
から選択される。
【０１１３】
いくつかの実施形態において、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物は、
４－プロパノイルアミノ－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド、および
４－イソブチリルアミノ－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド
から選択される。
【０１１４】
いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、４－プロパノイルアミノ－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミドである。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、４－イソブチリルアミノ－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミドである。いくつかの実施形態において、ＡＡＢＺは、式（Ｉ）の化合物の塩酸塩、例えば、４－アセトアミド－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド塩酸塩である。
【０１１５】
本明細書で言及されるいくつかの化合物の構造式を表１に示す。
【０１１６】

【表１】

表１

4-アセトアミド-3-クロロ-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]ベンズアミド	
4-プロパノイルアミノ-3-クロロ-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]ベンズアミド	
4-イソブチリルアミノ-3-クロロ-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]ベンズアミド	
4-アセトアミド-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]ベンズアミド	
4-プロパノイルアミノ-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]ベンズアミド	
4-イソブチリルアミノ-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]ベンズアミド	

【０１１７】

薬学的に許容される塩

ＡＡＢＺは、式（Ｉ）の化合物の薬学的に許容される塩、例えば、酸付加塩として提供され得る。酸または塩基付加塩の調製において、好ましくは、好適な治療上許容される塩を形成するこのような酸または塩基が用いられる。このような酸の例としては、ハロゲン化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、脂肪族、脂環式、芳香族または複素乾式のカルボン酸またはスルホン酸、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、ピルビル酸、ｐ－ヒドロキシ安息香酸、エンボン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、ハロゲンベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸またはナフタレンスルホン酸がある。塩基付加塩としては、無機塩基、例えば、アンモニウムまたはアルカリもしくはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩など、ならびに有機塩基、例えば、アルコキシド、アルキルアミド、アルキルおよびアリールアミンから誘導されるものなどが挙げられる。本発明の塩の調製に有用な塩基の例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、炭酸カリウムなどが挙げられる。

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、塩酸塩として提供される。

【０１１８】

本明細書で使用する塩製剤に関する当該教示、およびその調製方法は、例えば、米国特許第３，１７７，２５２号に記載されており、このような教示は、参照により本出願に組み込まれる。

【０１１９】

薬学的に許容される溶媒和物

任意の薬学的に許容される溶媒和物は、本発明に従って可能であると想定される。例示的な溶媒和物としては、水和物、エタノール溶媒和物、メタノール溶媒和物およびイソプロパノール溶媒和物が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、溶媒和物は水和物である。

【０１２０】

式（Ｉ）の化合物の調製方法

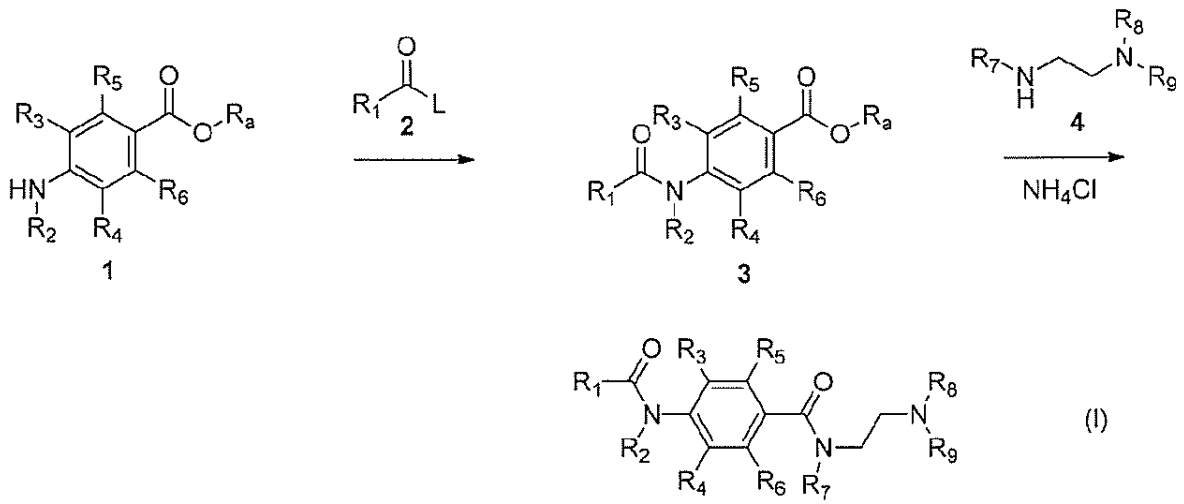
式（Ｉ）の化合物は、米国特許出願公開第２０１１／００２７１７９号およびＷＯ２００５／０２５４９８の一般的な手順に従って当業者によって調製され得る。

【０１２１】

例えば、式（Ｉ）の化合物は、以下の反応スキーム

【０１２２】

【化１３】



【０１２３】

により表される２つの連続的な求核置換反応を含む方法により調製され得る。

上記の反応スキームにおいて、Ｒａが、例えば、Ｃ１～Ｃ３アルキルである化合物１を、Ｌが好適な脱離基、例えば、Ｃｌである化合物２と反応させて、化合物３を得る。その後、化合物３を、反応のための触媒として塩化アンモニウムの存在下で第２のアミン４と反応させて、本明細書で定義される式（Ｉ）の化合物を得る。式（Ｉ）の化合物は、任意選択で、好適な薬学的に許容される塩または溶媒和物、例えば、ハロゲン化水素塩に変換され得る。

【０１２４】

式（Ｉ）の化合物の使用

式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物（以下、本明細書でＡＡＢＺと総称する）は、病的炎症に起因する疾患の治療に有用であるが、但し、疾患は、好酸球浸潤に関連する急性または慢性気道炎症ではないことを条件とする、。

【０１２５】

いくつかの実施形態において、病的炎症に起因する疾患は、本明細書で定義される通りであるが、気道炎症ではない。

いくつかの実施形態において、病的炎症に起因する疾患は、ＩＢＤ、乾癬およびＲＡから選択される。

【０１２６】

いくつかの実施形態において、疾患は、炎症性疾患、例えば、ＩＢＤである。いくつかの実施形態において、疾患はＲＡである。いくつかの実施形態において、ＩＢＤはＵＣである。いくつかの実施形態において、ＩＢＤはＣＤである。いくつかの実施形態において、疾患はＩＢＤまたはＲＡである。いくつかの実施形態において、疾患はＵＣ、ＣＤまたはＲＡである。いくつかの実施形態において、疾患はＵＣまたはＣＤである。

【０１２７】

非常に有利には、ＡＡＢＺは、例えば、患者が、抗ＴＮＦ－α治療に対して十分な応答を示さないため、またはいくつかの他の理由によりこのような治療が禁忌であるため、抗ＴＮＦ－α治療が有用とみなされない患者における、病的炎症に起因する疾患の治療に用いられ得る。したがって、いくつかの実施形態において、ＡＡＢＺは、抗ＴＮＦ－α治療が失敗したか、または禁忌である患者の治療における使用のために提供される。例えば、患者は、ＩＢＤに罹患している患者であり得、この患者に対して抗ＴＮＦ－α治療（すなわち、ＴＮＦ－αアンタゴニストを用いる治療）は、ＩＢＤの症状の十分な軽減をもたらさないか、またはこの患者は、いくつかの他の理由により、このような方式で治療できない。

【０１２８】

症状は、炎症の重症度に応じて異なり、軽度から重度の範囲であり得る。ＣＤとＵＣの両方に共通する徴候および症状としては、下痢、発熱および疲労、腹痛および痙攣、便中の血液ならびに食欲減退が挙げられる。ＲＡの症状としては、関節痛、関節圧痛、関節膨張、関節発赤および関節硬直が挙げられる。

【０１２９】

１つの特に有利な実施形態は、抗ＴＮＦ－α治療が失敗したか、または禁忌である、ＩＢＤ、例えば、ＵＣまたはＣＤに罹患している患者の治療における使用のためのＡＡＢＺである。さらに有利な態様は、粘膜潰瘍、例えば、腸粘膜潰瘍、例えば、ＩＢＤに関連する腸粘膜潰瘍の治療における使用のためのＡＡＢＺである。

【０１３０】

ＡＡＢＺの有利な特徴は、有害な運動障害、例えば、短期間の錐体外路障害および遅発性ジスキネジアの発生のリスクを実質的に低減する、ドーパミンＤ２受容体に対するその低い親和性に関係がある。したがって、一態様は、ドーパミンＤ２受容体遮断による悪影響なしに、慢性疾患の長期治療に使用できるＡＡＢＺである。

【０１３１】

いくつかの実施形態において、ＡＡＢＺは、式（Ｉ）の化合物の薬学的に許容される塩、特に塩酸塩である。

いくつかの実施形態において、ＡＡＢＺは、経口投与により投与される。いくつかの実施形態において、ＡＡＢＺは、好ましくは固体単位製剤で投与され、これはより好ましくは錠剤である。

【０１３２】

いくつかの実施形態において、ＡＡＢＺは、毎日投与される。

いくつかの実施形態において、投与されるＡＡＢＺの量は、１日０．１～２５ｍｇ／ｋｇ（対象の体重１ｋｇあたりの薬物のｍｇ）である（任意の重量値は、非塩、非溶媒和形態に基づく）。他の実施形態において、ＡＡＢＺの投与量は、１日０．３～１０ｍｇ／ｋｇである。

【０１３３】

いくつかの実施形態において、投与されるＡＡＢＺの量は、５．０～２０００ｍｇ／日または１０～１０００ｍｇ／日である。

いくつかの実施形態において、ＡＡＢＺは、１日１回投与される。他の実施形態において、ＡＡＢＺは、１日２回投与される。他の実施形態において、ＡＡＢＺは、１日３回投

与される。さらに他の実施形態において、ＡＡＢＺは、１日４回投与される。
【０１３４】
いくつかの実施形態において、ＡＡＢＺの投与は、少なくとも２週間継続する。他の実施形態において、ＡＡＢＺの投与は３ヶ月以上継続する。さらに他の実施形態において、ＡＡＢＺの投与は、１２ヶ月以上継続する。
【０１３５】
治療される対象
本発明に従って治療される対象は、ヒトおよび非ヒト哺乳動物（動物）を含む哺乳動物である。非ヒト哺乳動物の例としては、霊長類、家畜動物、例えば、農場動物、例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマなど、ならびに愛玩動物、例えば、イヌおよびネコなどがある。好ましい実施形態において、対象はヒトである。いくつかの他の実施形態において、対象は、非ヒト哺乳動物、例えば、イヌまたはウマである。
【０１３６】
医薬組成物
一態様は、ある量のＡＡＢＺ、および任意選択で（しかし好ましくは）少なくとも１つの薬学的に許容される賦形剤、例えば、担体を含む医薬組成物である。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、病的炎症に起因する疾患、例えば、ＩＢＤ、乾癬またはＲＡに罹患している対象の治療における使用のためのものである。
【０１３７】
ＡＡＢＺは、意図される投与形態に関して、かつ従来の薬務と一致するように好適に選択される、好適な医薬希釈剤、増量剤もしくは担体、または任意の他の薬学的に許容される賦形剤と混合して投与され得る。好ましい投与量単位は、経口投与に好適な形態である。ＡＡＢＺは、単独で投与できるが、一般に薬学的に許容される担体と混合され、錠剤またはカプセル、リポソームの形態で、または凝集粉として投与される。好適な固体担体の例としては、ラクトース、スクロース、ゼラチンおよび寒天が挙げられる。カプセルまたは錠剤は容易に製剤化され得、嚥下または咀嚼しやすいものであり得る。他の固体形態としては、顆粒および原末が挙げられる。
【０１３８】
錠剤は、好適な結合剤、潤滑剤、崩壊剤、着色剤、着香剤、流動誘導剤および融解剤を含有し得る。例えば、錠剤またはカプセルの投与量単位形態での経口投与のために、ＡＡＢＺは、経口で非毒性の薬学的に許容される不活性な担体、例えば、ラクトース、ゼラチン、寒天、デンプン、スクロース、グルコース、メチルセルロース、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトール、微結晶セルロースなどと組み合わせられ得る。好適な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、天然糖、例えば、グルコースもしくはβ－ラクトース、コーンスターチ、天然および合成ガム、例えば、アカシア、トラガカント、またはアルギン酸ナトリウム、ポビドン、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどが挙げられる。これらの剤形で用いられる潤滑剤としては、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウム、タルクなどが挙げられる。崩壊剤としては、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガム、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などが挙げられるが、これらに限定されない。
【０１３９】
製剤（例えば、錠剤またはカプセル）の用量単位中のＡＡＢＺの量は、例えば、５～５００ｍｇであり得る（任意の量は、非塩の形態および非溶媒和形態の式（Ｉ）の化合物に基づく）。いくつかの実施形態において、ＡＡＢＺの量は、１０～１００ｍｇである。他の実施形態において、ＡＡＢＺの量は、５～２５ｍｇである。一実施形態において、組成物中のＡＡＢＺの量は、５００ｍｇである。他の実施形態において、ＡＡＢＺの量は、２５ｍｇである。他の実施形態において、ＡＡＢＺの量は、１００ｍｇである。他の実施形態において、ＡＡＢＺの量は、１０ｍｇである。他の実施形態において、ＡＡＢＺの量は

、１０ｍｇ未満である。
【０１４０】
いくつかの実施形態において、ＡＡＢＺの総量は、製剤の０．１～９５重量％、例えば、０．５～５０重量％、または１～２０重量％であり、残りは、例えば、担体および任意の他の賦形剤を含む。
【０１４１】
いくつかの実施形態において、医薬組成物は、４－アセトアミド－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩、例えば、塩酸塩を含む。
【０１４２】
ＡＡＢＺとさらなる治療活性成分とを組み合わせた使用
本明細書の一態様は、ＴＮＦ－α阻害が有用でない哺乳動物における病的炎症に起因する疾患の治療における、少なくとも１つのさらなる治療活性成分と組み合わせた使用のための、本明細書で定義される式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物（ＡＡＢＺ）であって、但し、疾患が、好酸球浸潤に関連する急性または慢性気道炎症ではないことを条件とする、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。
【０１４３】
いくつかの実施形態において、治療は、ある量のＡＡＢＺ、およびさらなる治療活性成分を対象（哺乳動物患者、例えば、ヒト患者）に投与するステップを含み、該量は一緒に接種された場合、対象を治療するのに有効である。いくつかの実施形態において、ＡＡＢＺとさらなる治療活性成分との総量は、対象を治療するために一緒に投与された場合、同じ総量でいずれかの成分が単独で投与された場合に得られる効果の単純和より良好な全体的効果、すなわち、相乗効果をもたらす。
【０１４４】
さらなる治療活性成分は、例えば、非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）、コルチコステロイド、細胞毒性薬、免疫抑制薬および抗体から選択され得る。
いくつかの実施形態において、治療は、ＩＢＤ（例えば、ＵＣまたはＣＤ）または例えば、ＲＡに罹患している対象の治療において、アドオン療法として、またはさらなる治療活性成分と組み合わせてＡＡＢＺを対象（哺乳動物患者、例えば、ヒト患者）に投与するステップを含む。好ましくは、治療は、軽度から中程度、重度までの疾患活動性を有する患者における臨床的寛解の誘導および維持をもたらす。いくつかの実施形態において、治療は寛解期の患者を対象とし、疾患の再発を予防する。
【０１４５】
いくつかの実施形態において、さらなる治療活性成分は、経口投与により投与される。さらに他の実施形態において、さらなる治療活性成分は、直腸投与により投与される。
いくつかの実施形態において、さらなる治療活性成分は、１日１回投与される。他の実施形態において、さらなる治療活性成分は、１日２回投与される。他の実施形態において、さらなる治療活性成分は、１日３回投与される。さらに他の実施形態において、さらなる治療活性成分は、１日４回投与される。
【０１４６】
ＡＡＢＺの量およびさらなる治療活性成分の量は、一緒に摂取された場合、好ましくは対象のＩＢＤまたはＲＡの症状を軽減するのに有効である。
いくつかの実施形態において、さらなる治療活性成分の投与は、実質的にＡＡＢＺの投与に先行する。すなわち、対象は、ＡＡＢＺの投与による治療法を開始する前に、さらなる治療活性成分の投与による治療法を受ける。
【０１４７】
いくつかの実施形態において、対象は、ＡＡＢＺの投与による治療法を開始する前に、さらなる治療活性成分の投与による治療法を少なくとも６ヶ月間受ける。いくつかの実施形態において、対象は、ＡＡＢＺの投与による治療法を開始する前に、さらなる治療活性

成分の投与による治療法を少なくとも１２ヶ月間受ける。いくつかの実施形態において、対象は、ＡＡＢＺの投与による治療法を開始する前に、さらなる治療活性成分の投与による治療法を少なくとも２４ヶ月間受ける。

【０１４８】

いくつかの実施形態において、ＡＡＢＺおよびさらなる治療活性成分の投与は、少なくとも２週間継続する。他の実施形態において、ＡＡＢＺおよびさらなる治療活性成分の投与は、３ヶ月以上継続する。さらに他の実施形態において、ＡＡＢＺおよびさらなる治療活性成分の投与は、１２ヶ月以上継続する。

【０１４９】

いくつかの実施形態において、ＡＡＢＺおよびさらなる治療活性成分は、１：１００～１００：１、１：５０～５０：１、１：２０～２０：１、１：１０～１０：１、１：５～５：１または１：２～２：１の範囲、例えば、約１：１のＡＡＢＺ対さらなる治療活性成分のモル比で、互いに組み合わせて（同時または別々および併用または逐次）投与される。

【０１５０】

いくつかの実施形態において、４－アセトアミド－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩、例えば、塩酸塩、およびさらなる治療活性成分は、互いに組み合わせて投与される。

【０１５１】

さらなる態様は、本明細書で言及される疾患、例えば、ＩＢＤまたはＲＡに罹患している対象の治療における、アドオン療法としてのまたはさらなる治療活性成分と組み合わせた使用のためのＡＡＢＺである。

【０１５２】

一態様は、ＡＡＢＺとさらなる治療活性成分との組合せを含むキットオブパーツであり、成分ＡＡＢＺおよびさらなる治療活性成分は各々、任意選択で、薬学的に許容される賦形剤、例えば、担体と混合して製剤化される。

【０１５３】

いくつかの実施形態において、ａ）ある量のＡＡＢＺおよび薬学的に許容される担体を含む第１の医薬組成物、ｂ）ある量のさらなる治療活性成分および薬学的に許容される担体を含む第２の医薬組成物、ならびにｃ）第１の医薬組成物と第２の医薬組成物との一緒の使用について、例えば、ＩＢＤまたは自己免疫疾患、例えば、ＲＡの治療における使用についての説明書を含む、キットオブパーツが提供される。

【０１５４】

一態様は、ある量のＡＡＢＺ、ある量のさらなる治療活性成分、および任意選択で少なくとも１つの薬学的に許容される賦形剤、例えば、担体を含む医薬組成物である。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、ＩＢＤまたは自己免疫障害、例えば、ＲＡに罹患している対象の治療における使用のためのものである。

【０１５５】

一般に、好適な医薬組成物は、ＡＡＢＺの医薬製剤に関連する本明細書で上に記載されるものであるが、組成物は、ＡＡＢＺに加えて、さらなる治療活性成分も含有する。

いくつかの実施形態において、医薬組成物中のＡＡＢＺ対さらなる治療活性成分のモル比は、１：１００～１００：１、１：５０～５０：１、１：２０～２０：１、１：１０～１０：１、１：５～５：１または１：２～２：１の範囲であり、例えば、これは約１：１であり得る。

【０１５６】

いくつかの実施形態において、ＡＡＢＺおよびさらなる治療活性成分の総量は、製剤の０．１～９５重量％、例えば、０．５～５０重量％、または１～２０重量％であり、残りは、例えば、担体および任意の他の賦形剤を含む。

【０１５７】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、本明細書に開示されるＡＡＢＺ、例えば、４－アセトアミド－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミドま

たはその薬学的に許容される塩、例えば、塩酸塩、ならびにさらなる治療活性成分、および任意選択で薬学的に許容される賦形剤を含む。

【０１５８】

本発明の経口剤形を製剤化するために用いられ得る、技術、薬学的に許容される担体および賦形剤の具体例は、例えば、ＥＰ１７２０５３１Ｂ１に記載される。本発明において有用な剤形を製造するための一般的な技術および組成は、以下の参考文献に記載される：Ｍｏｄｅｒｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ、９および１０章（Ｂａｎｋｅｒ ＆ Ｒｈｏｄｅｓ編、１９７９）；Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｔａｂｌｅｔｓ（Ｌｉｅｂｅｒｍａｎら、１９８１）；Ａｎｓｅｌ、Ｉｎｔｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｔｏ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ第２版（１９７６）；Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、第１７版（Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ、Ｅａｓｔｏｎ、Ｐａ.、１９８５）（および改訂版）；Ａｄｖａｎｃｅｓ ｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（Ｄａｖｉｄ Ｇａｎｄｅｒｔｏｎ、Ｔｒｅｖｏｒ Ｊｏｎｅｓ編、１９９２）；Ａｄｖａｎｃｅｓ ｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ第７巻（Ｄａｖｉｄ Ｇａｎｄｅｒｔｏｎ、Ｔｒｅｖｏｒ Ｊｏｎｅｓ、Ｊａｍｅｓ ＭｃＧｉｎｉｔｙ編、１９９５）；Ａｑｕｅｏｕｓ Ｐｏｌｙｍｅｒｉｃ Ｃｏａｔｉｎｇｓ ｆｏｒ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ（Ｄｒｕｇｓ ａｎｄ ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、シリーズ３６（Ｊａｍｅｓ ＭｃＧｉｎｉｔｙ編、１９８９）；Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐａｒｔｉｃｕｌａｔｅ Ｃａｒｒｉｅｒｓ：Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ：Ｄｒｕｇｓ ａｎｄ ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ第６１巻（Ａｌａｉｎ Ｒｏｌｌａｎｄ編、１９９３）；Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｔｏ ｔｈｅ Ｇａｓｔｒｏｉｎｔｅｓｔｉｎａｌ Ｔｒａｃｔ（Ｅｌｌｉｓ Ｈｏｒｗｏｏｄ Ｂｏｏｋｓ ｉｎ ｔｈｅ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ. Ｓｅｒｉｅｓ ｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ；Ｊ. Ｇ. Ｈａｒｄｙ、Ｓ. Ｓ. Ｄａｖｉｓ、Ｃｌｉｖｅ Ｇ. Ｗｉｌｓｏｎ編）；Ｍｏｄｅｒｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ Ｄｒｕｇｓ ａｎｄ ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ第４０巻（Ｇｉｌｂｅｒｔ Ｓ. Ｂａｎｋｅｒ、Ｃｈｒｉｓｔｏｐｈｅｒ Ｔ. Ｒｈｏｄｅｓ編）。これらの参考文献は、その全体が参照により本出願に組み込まれる。

【０１５９】

以下の実施例は、その範囲を制限することなく、本発明を例示することが意図される。

【実施例】

【０１６０】

中間体１

エチル－４－アセトアミド－３－クロロベンゾエート

エチル－４－アミノ－３－クロロベンゾエート（２．０ｇ、１０ｍｍｏｌ）および１．４ｇのトリエチルアミンを２０ｍＬのジクロロメタンに溶解した。５ｍＬのジクロロメタン中０．９ｇの塩化アセチルを０℃で滴下で添加した。反応混合物を室温に到達させ、３時間撹拌し、水で洗浄し、乾燥した。溶媒を蒸発させて、２．０ｇの表題生成物を得た。

【０１６１】

実施例１

４－アセトアミド－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド塩酸塩

１．５ｇのエチル－４－アセトアミド－３－クロロベンゾエート（１．５ｇ、６．２ｍｍｏｌ）を、触媒量の塩化アンモニウムと共に、１５ｍＬのＮ，Ｎ－ジエチルエチレンジアミンに溶解した。反応混合物を３時間還流した。ジクロロメタンを添加し、水で４回洗浄して、過剰なジアミンを除去した。溶媒の乾燥および蒸発により、表題化合物の遊離塩基を得た。残渣をエタノール－エーテルに溶解し、エタノールＨＣｌで酸性化した。沈殿した固体を回収し、表題化合物（１．１ｇ、３．１ｍｍｏｌ、収率５０％）を得た。

1H NMR (DMSO-d6): δ1,23 (t, 6H), 2,15 (s, 3H), 3,17-3,23 (6H), 3,65 (q, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 9,05 (t, 1H), 9,68 (s, 1H), 10,42 (s, 1H).

実施例２

４－プロパノイルアミノ－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド塩酸塩

４－アミノ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド塩酸塩（０．５ｇ、１．６ｍｍｏｌ）、ピリジン（５．０ｍＬ）および無水プロピオン酸（５．０ｍＬ）を５０℃で２．５時間撹拌した。次いで、揮発物を、ロータリーエバポレーターを用いて除去した。水（５ｍＬ）を添加し、蒸発させた。残渣を水から凍結乾燥し、表題化合物（０．６ｇ、収率１００％、ＨＰＬＣ純度９８％）を得た。

1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.34 (q, J = 7.3 Hz, 4H), 2.52 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

実施例３

４－イソブチリルアミノ－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド塩酸塩

化合物４－イソブチリルアミノ－３－クロロ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド塩酸塩を、無水プロピオン酸の代わりに、無水イソ酪酸の使用により、本質的に同じ方式で得た。ＨＰＬＣによる純度９９％。

1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.34 (q, J = 7.3 Hz, 4H), 2.80 (七重線, J = 6.8 Hz, 1H), 1.36 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

実施例４

４－アセトアミド－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド塩酸塩

４－アミノ－Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ベンズアミド塩酸塩（２．５ｇ、９．１ｍｍｏｌ）の懸濁液を、２０ｍＬの無水ピリジン中で撹拌した。懸濁液に、１０ｍＬの無水酢酸を添加した。反応は、わずかに発熱性であった。１時間後、沈殿物を濾過除去し、酢酸エチルで洗浄し、乾燥して、表題化合物（２．８３ｇ、９．０ｍｍｏｌ、収率９９％）を得た。ＮＭＲによる純度９８％。

1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.84 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 3.74 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 3.35 - 3.29 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.35 (t, 6H).

生物学的アッセイ

ＵＣは、病変結腸への炎症細胞、例えば、マクロファージの浸潤を特徴とする、炎症性疾患である。マクロファージは、炎症誘発性メディエーター、例えば、ＴＮＦ－αを放出することにより、炎症応答の開始および伝播において重要な役割を果たす。リポポリサッカリド（ＬＰＳ）は、炎症応答の強力なイニシエーターである。ＬＰＳ刺激中、ＮＦ－ｋＢシグナル伝達が活性化されて、免疫および炎症に関わる様々な遺伝子転写を調節し、炎症誘発性サイトカイン、例えば、ＴＮＦ－αを産生する。ＡＡＢＺで処置したＲＡＷ２６４．７マクロファージにおけるＬＰＳ－誘導性ＴＮＦ－α産生の抑制を、ＴＮＦ－αの産生の評価により調査した。

【０１６２】

デキストラン硫酸ナトリウム（ＤＳＳ）誘発性大腸炎とトリニトロベンゼンスルホン酸（ＴＮＢＳ）誘発性大腸炎の両方が、粘膜炎症の十分に確立された動物モデルであり、これらはＩＢＤ病原体の研究および新しい治療法の前臨床研究において２０年超にわたって用いられてきた。ＤＳＳ誘発性大腸炎モデルは、大腸炎の他の動物モデルと比較した場合、いくつかの利点を有し（Ｐｅｒｓｅ　２０１２）、したがって、治療の効果の分析のために選択された。

【０１６３】

実施例５

ＡＡＢＺで処置したマクロファージにおけるＬＰＳ－誘導性ＴＮＦ－α産生の抑制

ＲＡＷ２６４．７マクロファージラインを、５％ＦＢＳを補充したＤＭＥＭ中３７℃、５％ＣＯ２加湿空気環境下で維持した。ＲＡＷ２６４．７細胞を、１×１０５／ｍｌの密度および２００μｌ／ウェルの体積で９６ウェルプレートに播種した。細胞を、１０％ＦＢＳを補充した培地中で２４時間インキュベートし、次いでＬＰＳ（１μｇ／ｍｌ）の添加前に、指示された濃度の試験物質ありまたはなしで２時間プレインキュベートした。その後、上清を様々な時点で採取し、培養培地中の炎症誘発性サイトカインＴＮＦ－αの産生を、製造業者のプロトコルに従って市販の酵素結合免疫吸着検定法（ＥＬＩＳＡ）キットを用いて決定した。

【０１６４】

ＲＡＷ２６４．７マウスマクロファージ細胞におけるＬＰＳ－誘導性ＴＮＦ産生に対する１ｍＭの本発明のいくつかのＡＡＢＺの効果を表２に示す。

【０１６５】

【表２】

表 2. RAW264.7 マウスマクロファージ細胞における LPS-誘導性 TNF 産生に対する 1mM の AABZ の効果

化合物	TNF 産生の阻害%
LPS 処置対照	0
4-アセトアミド-3-クロロ-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]ベンズアミド塩酸塩*	45
4-プロパノイルアミノ-3-クロロ-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]ベンズアミド塩酸塩	50
4-イソブチリルアミノ-3-クロロ-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]ベンズアミド塩酸塩	63
4-アセトアミド-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]ベンズアミド塩酸塩	56

* Cpd A

【０１６６】

様々な濃度（０．３、１．０および３．０ｍＭ）の化合物は、ＬＰＳ処置対照群と比較して、ＴＮＦの発現レベルを有意に低下させたことが観察された。これらの結果は、病的炎症に起因する疾患の治療のための、本明細書に開示される化合物の有用性を支持する。

【０１６７】

実施例６

マウスにおけるデキストラン硫酸ナトリウム（ＤＳＳ）誘発性炎症性腸疾患におけるＡＡＢＺの有効性の評価

１週間の順化期間後、生後６～８週の雌Ｂａｌｂ／ｃマウスを用いて実験を行った。体重１８～２５ｇのマウスをＴａｃｏｎｉｃ（Ｄｅｎｍａｒｋ）から購入し、温度および光が制御された施設内で維持し、標準的なげっ歯類用飼料および水を自由に摂取させた。処置開始の５日前に、マウスを各群に無作為化し、１ケージあたり５～６匹の動物を収容した。順化期間後、飲料水を介して５％ＤＳＳ溶液（ＴｄＢ Ｃｏｎｓｕｌｔａｒｙ ＡＢ、ＳｗｅｄｅｎからのＤＳＳ；MW約４００００）を５日間（０日目～５日目）投与して、急性大腸炎を誘発させ、下痢、直腸出血、体重減少、粘膜潰瘍、陰窩の破壊および白血球浸潤を特徴とする再現性のある大腸炎を引き起こした。ＤＳＳ摂取量を毎日評価した。最

初に、ＳＡＳＰ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、Ｓｗｅｄｅｎから）を、必要な最終濃度より高い濃度で、０．２Ｍ水酸化ナトリウム（ＮａＯＨ）に溶解した。リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）を添加して所望の濃度にし、ｐＨをＮａＯＨまたは塩酸で７．５～８．０に調整した。ＳＡＳＰは、このｐＨで完全に溶解した状態を保った。Ｃｐｄ　ＡをＰＢＳに溶解して、所望の濃度にした。動物群はすべて、５％ＤＳＳ水溶液を全試験期間自由に摂取した。処置は、０日目から５日目に、経管栄養により経口（ＳＡＳＰ）または腹腔内（Ｃｐｄ　Ａ）のいずれかで、および５ｍｌ／ｋｇの投与量で、およそ８時間間隔で１日２回行った。対照群（ＤＳＳのみ）は水（０．２ｍｌ）を１日２回経口で摂取した。

【０１６８】

実験で記録されたパラメーターは、便硬度（０、正常；２、軟便；４、水様下痢）、便中の血液の出現（０、正常；２、潜血＋；４、肉眼的出血）、および体重減少（０、なし；１、１～５％；２、５～１０％；３、１０～２０％；４、＞２０％）であった。これらの３つのパラメーターのスコアを要約することにより、疾患活動性指数（ＤＡＩ）を計算した。また、結腸の長さおよびミエロペルオキシダーゼ（ＭＰＯ）の結腸含有量を記録した。データを、分散分析（ＡＮＯＶＡ）により統計的に評価した。最小二乗平均（ＬＳ平均）およびＬＳ平均の標準誤差（ＳＥ）を計算した。

【０１６９】

【表３】

表 3.デキストラン硫酸ナトリウム疾患活動性指数の 5 日目の阻害パーセンテージ

(100%=完全に正常化、0%=効果なし)対対照

AABZ	用量 mg/kg/1 日 2 回腹腔内	5-ASA 剤	用量 mg/kg/1 日 2 回経口	疾患活動性指数		
				LS 平均± SE	p 値対対照	スコアの低下%
対照				6.9±0.3		
		SASP	40	4.4±0.4	<0.0001	36
Cpd A	50			6.4±0.5	0.41	7
Cpd A	100			1.7±1.0	<0.0001	75

【０１７０】

【表４】

表4.デキストラン硫酸ナトリウム便中の血液スコアの５日目の阻害パーセンテージ

(100%=完全に正常化、0%=効果なし)対対照

AABZ	用量 mg/kg/1 日 2 回腹腔内	5-ASA 剤	用量 mg/kg/1 日 2 回経口	便中の血液		
				LS 平均± SE	p 値対対照	スコアの低下%
対照				2.4±0.1		
		SASP	40	1.4±0.2	<0.0001	42
Cpd A	50			2.2±0.3	0.45	9
Cpd A	100			0.1±0.5	<0.0001	96

【０１７１】

５％ＤＳＳの５日間の投与は、下痢、糞便中の血液および体重減少を伴う重度の急性大腸炎を引き起こした。下痢および糞便中の血液は、３日目から出現し、これらの症状は、５日目の試験終了まで悪化した。最適な用量（４０ｍｇ／ｋｇ／１日２回）のＳＡＳＰによる経口処置は、大腸炎のこれらの徴候を改善した（表３）。３日目以降、下痢および糞便中の血液の改善が見られた。３日目、下痢の頻度（便硬度スコア２および４）は、対照群において２２％およびＳＡＳＰ群において８％となった。５日目、対応する数字は各々９８％および７１％であった。Ｃｐｄ　Ａ１００ｍｇ／ｋｇ／１日２回処置とＳＡＳＰ　４０ｍｇ／ｋｇ／１日２回処置との比較では、Ｃｐｄ　Ａ処置動物における大腸炎パラメーターの優れた改善が見られた。疾患活動性指数（ＤＡＩ）スコアは、Ｃｐｄ　Ａ処置およびＳＡＳＰ処置では各々７５％および３６％に有意に低下し（表３）、Ｃｐｄ　Ａ処置対ＳＡＳＰ処置で６０％に有意に低下した（ｐ＜０．０１６）。Ｃｐｄ　Ａ　１００ｍｇ／ｋｇ／１日２回群において糞便中の血液スコアの急激な低下が見られた［（対照群０．１±０．５対２．４±０．１、ｐ＜０．０００１）および（ＳＡＳＰ群０．１±０．５対１．４±０．２、ｐ＜０．０２４）］（表４）。

【０１７２】

実施例７

コラーゲン誘発性関節炎におけるＡＡＢＺの有効性の評価

２週間の順化期間後、生後９週の雄ＤＢＡ／１マウスを用いて実験を行った。マウスをＢ＆Ｍ（Ｄｅｎｍａｒｋ）から購入し、温度および光が制御された施設内で維持し、標準的なげっ歯類用飼料および水を自由に摂取させた。順化期間後、マウス（１処置群あたり１０匹）を、エンフルランで麻酔し、０．１Ｍ酢酸中のフロイント完全アジュバントＨ３７Ｒａ（Ｄｉｆｃｏ）および２ｍｇ／ｍＬのウシＩＩ型コラーゲン（Ｅｌａｓｔｉｎ　Ｐｒｏｄｕｃｔｓ、Ｏｗｅｎｓｖｉｌｌｅ、ＭＯ）からなる１００ｍＬの１：１エマルジョンで尾の付け根に皮内免疫化した。免疫後１４日目に、マウスにはＣｐｄ　Ａを含有する飲料水を自由摂取で与え、実験終了（４９日目）まで処置を毎日継続した。１週間に２回の水の更新時、飲料用ボトルを秤量し、Ｃｐｄ　Ａ摂取量をモニタリングした。対照群は水を自由に摂取した。関節炎の臨床徴候について、マウスを、免疫化から４９日目まで１週間に３回モニタリングした。スコアリングシステム（関節炎スコア）を以下のように使

用した：０＝関節炎なし：１＝指節間関節、中足指節間関節または手根間／橈骨手根関節のいずれか１ヶ所における関節炎（紅斑または膨張）；２＝上記関節の２ヶ所における関節炎；３＝上記関節の３ヶ所における関節炎；４＝上記関節の３ヶ所における関節炎、およびマウスが足で支えられない。マウスごとに４つの測定値を合計し、群平均を計算した。スコア＞１２のマウスを　　殺した。スコアリングプロトコルにおいて、前回観測値代入（ＬＯＣＦ）法を使用した。平均発症日を、感染したマウスにおける発症の平均日数として定義した。平均関節炎臨床スコアを、１４日目から実験終了までの実験群の平均スコアとして定義した。

【０１７３】

マンホイットニーの順位和検定を用いて、統計学的有意性を決定した。Ｃｐｄ　Ａによる処置は、統計的に有意な疾患発症遅延および疾患重症度の改善をもたらした。２００ｍｇ／ｋｇ／日の投与量のＣｐｄ　Ａを摂取したマウスにおいて、疾患の平均発症は、対照群と比較して５．８日遅延し（ｐ＝０．０２）、関節炎の重症度スコアは１．６低下した（ｐ＝０．０５）。

【０１７４】

実施例８

受容体親和性

線条体ドーパミンＤ２に対する親和性を有する薬物化合物は、有害な副作用、例えば、短期間の錐体外路障害および遅発性ジスキネジアを引き起こす可能性があることは周知である。このような有害作用は、例えば、メトクロプラミドで観察され、これは、特に慢性疾患の長期治療に対するその有用性を低減する。Ｃｐｄ　Ａおよび２つの先行技術の化合物であるメトクロプラミドおよびデクロプラミドのドーパミンＤ２受容体に対するインビトロ親和性を、放射性リガンドとして^{125}Ｉ－スピペロンを用いるインビトロ放射性リガンド結合技術を用いて調査した（Ｇｕｎｄｌａｃｈ、１９８４）。表５に示すように、Ｃｐｄ　Ａは、ドーパミンＤ２サブタイプ受容体に対して非常に低い親和性を示す。

【０１７５】

【表５】

表 5.ドーパミン D2 受容体親和性

化合物	IC50 (mM)
メトクロプラミド	0.07
デクロプラミド	38.6
Cpd	975

【０１７６】

参考文献

Froslie KF et al., Gastroenterology. 2007 133:412-422.
Gundlach AL et al., Life Sciences 1984 35 1981-1988.
Harrington RA et al., Drugs 1983 25:451-94.
Harron DWG et al., Drugs 1990 39: 720-740.
Hindryckx P et al., J Crohns Colitis. 2018 12 105-119.
Ivanenkov YA et al., Mini Rev Med Chem. 2011 1:55-78.
Kim W et al., Mol Pharm. 2016 13:2126-35.
Lim WC et al., Cochrane Database Syst Rev. 2016 7:CD008870.
Peyrin-Biroulet L et al., Am J Gastroenterol. 2015 110:1324-38.
Perse M et al., J Biomed Biotechnol. 2012 2012:718617.
Sandborn WJ. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2016 12:438-41.
Sands BE et al., Gastroenterology. 2014 147:618-627.

Vowinkel T et al., Dig Dis Sci. 2004 49 556-64.

フロントページの続き

(51)国際特許分類
C07C 237/42 (2006.01)

FI
C07C 237/42
CSP

グルレグンスバーゲン １３１ エー

審査官 春日 淳一

(56)参考文献
特表２００２－５１７４３９（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００５／０２５４９８（WO，Ａ１）
Molecular Immunology，2001年，Vol.38，pp.267-277
British Journal of Cancer，1999年，VOl.81, No.6，pp.981-988

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ，Ａ６１Ｐ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）