

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7143296号

(P7143296)

(45)発行日 令和4年9月28日(2022.9.28)

(24)登録日 令和4年9月16日(2022.9.16)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/454 (2006.01)	A 6 1 K	31/454
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48
A 6 1 K	9/28 (2006.01)	A 6 1 K	9/28

請求項の数 20 (全58頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-528114(P2019-528114)

(86)(22)出願日 平成29年11月23日(2017.11.23)

(65)公表番号 特表2020-500205(P2020-500205 A)

(43)公表日 令和2年1月9日(2020.1.9)

(86)国際出願番号 PCT/CN2017/112668

(87)国際公開番号 WO2018/095377

(87)国際公開日 平成30年5月31日(2018.5.31)

審査請求日 令和2年7月9日(2020.7.9)

(31)優先権主張番号 201611041317.5

(32)優先日 平成28年11月24日(2016.11.24)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
中国(CN)

(73)特許権者 520271551

ティアンジン ヘメイ ファーマスーティ  
カル サイ - テック カンパニー リミテ  
ッド中華人民共和国, ティアンジン 3 0 0  
3 0 8, ドングリ ディストリクト,  
フリー トレード ゾーン (エアポート  
エコノミック エリア), 8 6 番 ゾン  
- フアン ウェスト ロード, ヒュイ -  
イン - チャン - イエ - ユアン, ビルデ  
ィング 1 2 - 2

(73)特許権者 520271562

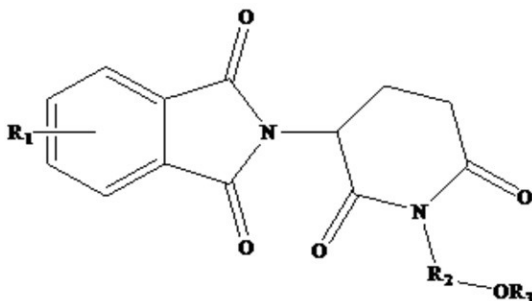
ガンゾウ ヘメイ ファーマスーティカル  
カンパニー リミテッド中華人民共和国, ジアンシー プロビン  
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ピペリジン - 2, 6 - ジオン誘導体及び潰瘍性結腸炎の治療

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

潰瘍性結腸炎を治療するための治療薬の調製における、式 (I) で表されるピペリジン - 2, 6 - ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩の使用。



式 (I)

(式 (I) 中、 $R_1$  は、H、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ アルキル基、 $-N(C_{1-4}$ アルキル基) $_2$  又は  $-NH-CO-C_{1-4}$ アルキル基のうちの1つ以上を示し、

$R_2$  は、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$  又は  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  を示し、

R<sub>3</sub>は、-H又は-C<sub>1-4</sub>アルキル基を示す。)

【請求項2】

式(I)中、R<sub>1</sub>は、-H、-F、-Cl、-Br、-OH、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCOCH<sub>3</sub>又は-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>のうちの1つ以上を示し、

R<sub>2</sub>は、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-を示し、

R<sub>3</sub>は、-H、-CH<sub>3</sub>又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>を示す請求項1に記載の使用。

【請求項3】

式(I)中、R<sub>1</sub>は、-H、-F、-OH、-CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCOCH<sub>3</sub>又は-NH<sub>2</sub>のうちの1つ以上を示し、

R<sub>2</sub>は、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-を示し、

R<sub>3</sub>は、-H、-CH<sub>3</sub>又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>を示す請求項1に記載の使用。

【請求項4】

式(I)で表される前記ピペリジン-2,6-ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩は、

4-アセチルアミノ-2-(1-(2-メトキシエチル)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4-メチルアミノ-2-(1-(2-メトキシエチル)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4-ジメチルアミノ-2-(1-(2-メトキシエチル)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4-フルオロ-2-(1-(2-メトキシエチル)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4,5,6,7-テトラフルオロ-2-(1-(2-メトキシエチル)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4-アミノ-2-(1-(2-ヒドロキシエチル)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン及びその薬学的に許容される塩、

5-アミノ-2-(1-(2-メトキシエチル)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4-アミノ-5-ヒドロキシ-2-(1-(2-メトキシエチル)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4-アミノ-5-フルオロ-2-(1-(2-メトキシエチル)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4-アミノ-7-ヒドロキシ-2-(1-(2-メトキシエチル)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4-アセチルアミノ-2-(1-(3-メトキシプロピル)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4-フルオロ-2-(1-(3-メトキシプロピル)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン及びその薬学的に許容される塩、

5-アミノ-2-(1-(3-メトキシプロピル)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4-アミノ-2-(1-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4-フルオロ-2-(1-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン及びその薬学的に許容される塩、

5-フルオロ-2-(1-(2-メトキシエチル)-2,6-ジオキソピペリジン-3

10

20

30

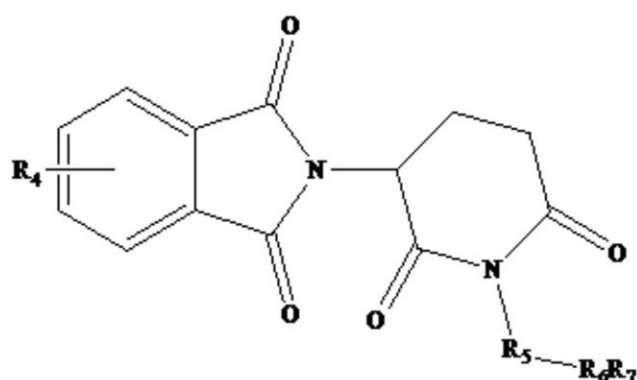
40

50

- イル) - イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、  
 4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 4 - メトキシブチル) - 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 -  
 イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、  
 4 - ヒドロキシ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキソピペリジン -  
 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、  
 4 - メチル - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 -  
 イル) - イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、  
 4 - アミノ - 5 - メトキシ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキソピ  
 ペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、  
 4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 3 - メトキシプロピル) - 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3  
 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、及び  
 4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 -  
 イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、  
 からなる群より選択される請求項 1 に記載の使用。

【請求項 5】

潰瘍性結腸炎を治療するための治療薬の調製における、式 ( I I ) で表されるピペリジ  
 ン - 2, 6 - ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩の使用。



式 ( I I )

( 式 ( I I ) 中、 $R_4$  は、 $H$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_{1-4}$  アルキル基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$  アルキル基、 $-N(C_{1-4}$  アルキル基) $_2$  又は  $-NHCO C_{1-4}$  アルキル基のうちの 1 つ以上を示し、

$R_5$  は、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$  又は  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  を示し、

$R_6$  は、 $-S-$ 、 $-SO-$  又は  $-SO_2-$  を示し、

$R_7$  は、 $-H$  又は  $-C_{1-4}$  アルキル基を示す。 )

【請求項 6】

式 ( I I ) 中、 $R_4$  は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$  又は  $-NHCOCH_2CH_3$  のうちの 1 つ以上を示し、

$R_5$  は、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$  又は  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  を示し、

$R_6$  は、 $-S-$ 、 $-SO-$  又は  $-SO_2-$  を示し、

$R_7$  は、 $-H$ 、 $-CH_3$  又は  $-CH_2CH_3$  を示す請求項 5 に記載の使用。

【請求項 7】

式 ( I I ) 中、 $R_4$  は、 $-NH_2$  又は  $-NHCOCH_3$  を示し、

$R_5$  は、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$  又は  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  を示し、

$R_6$  は、 $-S-$ 、 $-SO-$  又は  $-SO_2-$  を示し、

R<sub>7</sub>は、-H、-CH<sub>3</sub>又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>を示す請求項5に記載の使用。

【請求項8】

式(II)で表される前記ピペリジン-2,6-ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩は、

4-アミノ-2-(1-(2-メチルチオエチル)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4-アミノ-2-(1-(2-メチルスルフィニルエチル)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン及びその薬学的に許容される塩、及び

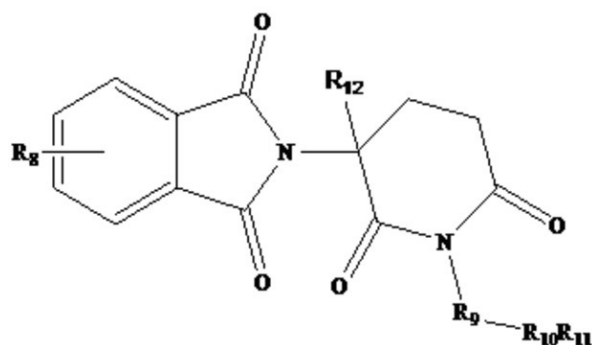
4-アミノ-2-(1-(2-メチルスルホニルエチル)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン及びその薬学的に許容される塩、

からなる群より選択される、請求項5に記載の使用。

10

【請求項9】

潰瘍性結腸炎を治療するための治療薬の調製における、式(III)で表されるピペリジン-2,6-ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩の使用。



20

式(III)

(式(III)中、R<sub>8</sub>は、H、ハロゲン、-C<sub>1-4</sub>アルキル基、-NH<sub>2</sub>、-NH-C<sub>1-4</sub>アルキル基、-N(C<sub>1-4</sub>アルキル基)<sub>2</sub>又は-NHCO-C<sub>1-4</sub>アルキル基のうちの1つ以上を示し、

R<sub>9</sub>は、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-を示し、

30

R<sub>10</sub>は、-O-を示し、

R<sub>11</sub>は、-H又は-C<sub>1-4</sub>アルキル基を示し、

R<sub>12</sub>は、ハロゲン又は-C<sub>1-4</sub>アルキル基を示す。)

【請求項10】

式(III)中、R<sub>8</sub>は、-H、-F、-Cl、-Br、-OH、-CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCOCH<sub>3</sub>又は-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>のうちの1つ以上を示し、

R<sub>9</sub>は、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-を示し、

40

R<sub>10</sub>は、-O-を示し、

R<sub>11</sub>は、-H、-CH<sub>3</sub>又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>を示し、

R<sub>12</sub>は、ハロゲン又は-C<sub>1-4</sub>アルキル基を示す請求項9に記載の使用。

【請求項11】

式(III)中、R<sub>8</sub>は、-NH<sub>2</sub>又は-NHCOCH<sub>3</sub>を示し、

R<sub>9</sub>は、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-を示し、

R<sub>10</sub>は、-O-を示し、

R<sub>11</sub>は、-H、-CH<sub>3</sub>又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>を示し、

R<sub>12</sub>は、ハロゲン又は-C<sub>1-4</sub>アルキル基を示す請求項9に記載の使用。

50

## 【請求項 1 2】

式 ( I I I ) で表される前記ピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩は、

4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 - フルオロ - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

からなる群より選択される、請求項 9 に記載の使用。

## 【請求項 1 3】

潰瘍性結腸炎を治療するための治療薬の調製における、ピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩の使用であって、

前記ピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩は、

4 - アセチルアミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - メチルアミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - ジメチルアミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - フルオロ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 , 5 , 6 , 7 - テトラフルオロ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

5 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 - フルオロ - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アセチルアミノ - 2 - ( 1 - ( 3 - メトキシプロピル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 5 - フルオロ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 7 - ヒドロキシ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メチルチオエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メチルスルフィニルエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メチルスルホニルエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - ジメチルアミノエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 5 - ヒドロキシ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - フルオロ - 2 - ( 1 - ( 3 - メトキシプロピル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

5 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 3 - メトキシプロピル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3

10

20

30

40

50

- イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、  
 4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - エトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 -  
 イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、  
 4 - フルオロ - 2 - ( 1 - ( 2 - エトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3  
 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、  
 5 - フルオロ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3  
 - イル) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、  
 4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 4 - メトキシブチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 -  
 イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、  
 4 - ヒドロキシ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 10  
 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、  
 4 - メチル - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 -  
 イル) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、  
 4 - アミノ - 5 - メトキシ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピ  
 ペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、  
 4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 -  
 イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、及び  
 4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 3 - メトキシプロピル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3  
 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、  
 かなる群より選択される、使用。 20

#### 【請求項 1 4】

前記潰瘍性結腸炎は、軽度潰瘍性結腸炎、中度潰瘍性結腸炎、重度潰瘍性結腸炎又は寛解期潰瘍性結腸炎である、請求項 1 ないし 1 3 のいずれか 1 項に記載の使用。

#### 【請求項 1 5】

前記治療薬は、ヒトに使用される、請求項 1 ないし 1 4 のいずれか 1 項に記載の使用。

#### 【請求項 1 6】

前記ピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体若しくはその薬学的に許容される塩は、経口製剤である、請求項 1 ないし 1 5 のいずれか 1 項に記載の使用。

#### 【請求項 1 7】

前記ピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体若しくはその薬学的に許容される塩は、経口用固体製剤または液体製剤である請求項 1 6 に記載の使用。 30

#### 【請求項 1 8】

前記固体製剤は、錠剤、カプセル剤又はシュガーピルである、請求項 1 7 に記載の使用。

#### 【請求項 1 9】

前記錠剤は、素錠、糖衣錠又はフィルムコーティング錠である、請求項 1 8 に記載の使用。

#### 【請求項 2 0】

前記液体製剤は、溶液剤又は懸濁剤である、請求項 1 7 に記載の使用。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0 0 0 1】

本発明は、2016年11月24日に出願された中国特許出願201611041317.5(発明の名称:炎症性腸疾患の治療におけるピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体の使用)の優先権を主張し、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

#### 【0 0 0 2】

本発明は、有機化学及び薬物化学の分野に関する。

#### 【背景技術】

#### 【0 0 0 3】

潰瘍性結腸炎(UC)は原因が明らかでない非特異的な炎症性疾患である。ほとんどの症例は回腸末端から始まり、顕微鏡下では、潰瘍性結腸炎が粘膜(腸の上皮層)に限り、 50

潰瘍性結腸炎病変が大腸粘膜及び粘膜下層に限り、S状結腸及び直腸に位置することが多いが、下行結腸、さらに結腸全体に広がる場合もある。潰瘍性結腸炎は、持続時間が長く、頻繁に再発する。潰瘍性結腸炎には、重度の血性下痢及び中毒性巨大結腸症という合併症を起こすことがあり、手術が必要である。また、潰瘍性結腸炎は、消化器悪性腫瘍のリスクを増加させることがある。潰瘍性結腸炎を伴って、異なる程度の腸以外の部位（例えば、肝臓、関節、皮膚及び眼）に発症する場合もある。研究によって、潰瘍性結腸炎は、 $TH2$  (type 2 T helper cell、2型ヘルパーT細胞) 媒介体液性免疫に関連することが発見された。

#### 【0004】

潰瘍性結腸炎の臨床症状は、持続性または再発性下痢、腹痛を伴う粘液便や血便、裏急後重及び異なる程度の全身症状であり、持続期間が4 - 6週間以上である場合が多く、皮膚、粘膜、関節、眼、肝胆等の腸外症状を伴うことがある。大腸内視鏡検査および生検は、潰瘍性結腸炎診断の主要根拠であり、大腸内視鏡下での潰瘍性結腸炎病変は、直腸から発症することが多く、連続性であり、びまん性分布し、症状は、(1) 粘膜血管模様がぼんやり、紊乱又は消失、充血、水腫、脆化、自然出血又は接触性出血及び化膿性分泌物の付着であり、粘膜が粗くない、細粒状となる場合もあり、(2) 病変が顕著なところにびまん性、多発性びらん又は潰瘍があり、(3) 結腸膨起が浅くなり、鈍かなり又は消え、偽ポリープ、粘膜橋等がある。組織学では、主に以下の変化がある。即ち、

活動期：(1) 固有膜内びまん性、急性、慢性炎症細胞浸潤。好中球、リンパ球、形質細胞、好酸球等を含み、特に、上皮細胞間に好中球浸潤及び陰窩炎があり、さらに陰窩膿瘍が形成される。(2) 陰窩構造が変化し、陰窩のサイズ、形態が不規則となり、排列が無秩序で、杯細胞が減少する。(3) 粘膜表面びらん、浅い潰瘍の形成及び肉芽組織過形成が観察される。

寛解期：(1) 粘膜びらん又は潰瘍治癒(2) 固有膜内好中球の浸潤が減少又は消失し、慢性炎症細胞が減少する。(3) 陰窩構造の変化が悪化する。例えば、陰窩が減少、萎縮し、パネート細胞化生が観察される。

#### 【0005】

活動期潰瘍性結腸炎の治療薬は、主に5 - アミノサリチル酸(5 - ASA) 薬物(例えば、スルファサラジン及びメサラジン)、グルココルチコイド、メルカプトプリン類、免疫阻害剤(例えば、シクロスポリンA) 及びモノクローナル抗体類(TNF - モノクローナル抗体)を含む。軽中度の潰瘍性結腸炎は、アミノサリチル酸類薬物又はそれとメルカプトプリン類薬物との併用により治療され、無効の場合、全身ホルモン療法を使用する。アミノサリチル酸、メルカプトプリン及び全身ホルモンがいずれも無効である中度及び重度の潰瘍性結腸炎患者は、TNF - モノクローナル抗体が薦められる。寛解期潰瘍性結腸炎は、維持療法を主とし、一般的に、アミノサリチル酸類、メルカプトプリン類及びTNF - モノクローナル抗体を使用する。

#### 【0006】

5 - アミノサリチル酸類薬物の使用過程において、約50%の患者に嘔吐、食欲不振、肝機能障害等の消化器疾患、溶血性貧血及び葉酸欠乏性貧血等の血液系疾患が発生することが発見された。また、サリチル酸骨格を有するため、サリチル酸類薬にアレルギー症状を示す病例に副作用(例えば、下痢、腹痛、アミラーゼ上昇及び腎機能障害等)が発生する可能性がある。また、スルファサラジンが男性不妊及び尿色の副作用をもたらすため、患者に精神的ストレスを与える。免疫抑制及び短期発効の特性により、コルチコステロイド、例えば、プレドニゾン又はブデソニドを用いてもよい。コルチコステロイドでは、ジプロピオン酸クロメタゾン(beclo methasone dipropionate)は後急性期の患者に対する長期治療に有効である可能性がある。コルチコステロイド製剤は、骨粗鬆症、成長障壁、続発性副腎機能不全、耐糖能異常、高血圧等の様々な副作用をもたらす。コルチコステロイド剤は、そのリスクが利益を上回るため、長期治療に用いられない。患者の病状が5 - ASA及びコルチコステロイドにより緩和されない場合、最後に免疫抑制薬、例えば、アザチオプリン(azathioprine)、及び生物製剤

10

20

30

40

50

、例えば、インフリキシマブ及びアダリムマブを投与する。モノクローナル抗体は、高血圧、畏寒、発疹、発熱、頭痛、湿疹等をもたらす場合がある。インフリックスは、キメラ抗体であり、抗原性を示す可能性があるため、急性過敏性反応を引き起こすことがある。また、患者が生物製剤の使用をやめると、疾患の反復発症を引き起こし、疾患の治療困難性を増加させる場合があり、患者に大きな経済的負担をもたらす懸念もある。

【 0 0 0 7 】

潰瘍性結腸炎は、慢性疾患であり、薬物治療には比較的長い時間がかかる。上記のデータより明らかであるように、潰瘍性結腸炎の治療には長期的に有効な治療薬、特に、経口投与可能な薬がない。そこで、慢性疾患に対して最適化された標的性に優れた潰瘍性結腸炎の治療法、より効果的な薬、又は安全性がより良好な薬が必要である。

10

【発明の概要】

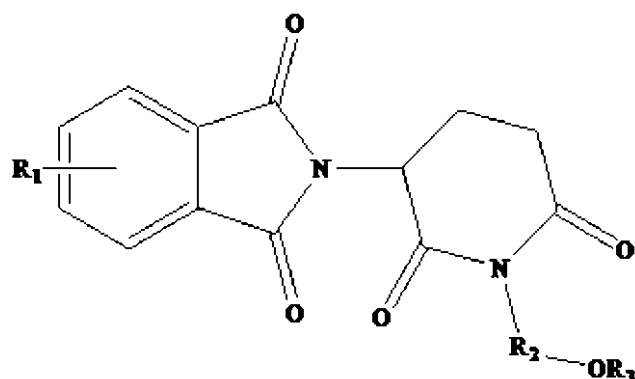
【 0 0 0 8 】

デキストラン硫酸ナトリウム（DSS）誘発性炎症性腸疾患モデルは、潰瘍性結腸炎の発症メカニズムの研究及び潰瘍性結腸炎治療薬の開発評価に幅広く用いられている。詳細は、「エストロゲン受容体を介するエストロゲンによるラット炎症性腸疾患の悪化」（李文欣、江倩、馬倍；《第二軍医大学学报》；2016年4月第37巻第4期、第418 - 423頁）、「DSS誘発性マウス実験的腸炎におけるGSHの作用」（張静ら；《世界華人消化雑誌》；2005 June 28：13（12）：1400 - 1403）を参照されたい。これらの参考文献の全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 0 0 9 】

20

本発明の一態様によれば、下記式（I）で表されるピペリジン - 2，6 - ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩が開示される。



30

式（I）

（式（I）中、R<sub>1</sub>はH、ハロゲン、-OH、-C<sub>1-4</sub>アルキル基、-NH<sub>2</sub>、-NH-C<sub>1-4</sub>アルキル基、-N（C<sub>1-4</sub>アルキル基）<sub>2</sub>又は-NHCOC<sub>1-4</sub>アルキル基のうちの1つ以上を示す。

R<sub>2</sub>は-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-を示す。

40

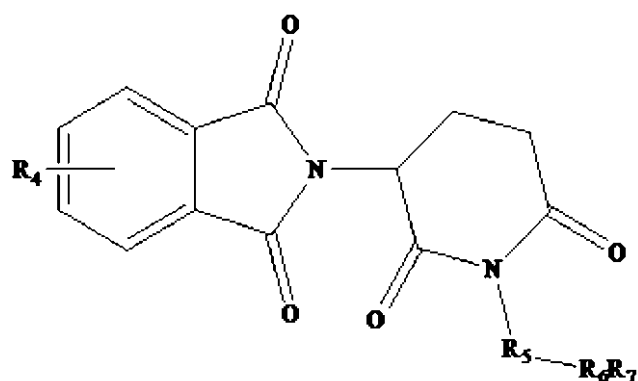
R<sub>3</sub>は-H又は-C<sub>1-4</sub>アルキル基を示す。）

【 0 0 1 0 】

本発明の他の態様によれば、下記式（II）で表されるピペリジン - 2，6 - ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩が開示される。

50





10

式 ( I I )

( 式 ( I I ) 中、 $R_4$  は H、ハロゲン、 $-C_{1-4}$  アルキル基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$  アルキル基、 $-N(C_{1-4}$  アルキル基) $_2$ 、 $-NHCO C_{1-4}$  アルキル基のうちの 1 つ以上を示す。

$R_5$  は  $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$  又は  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  を示す。

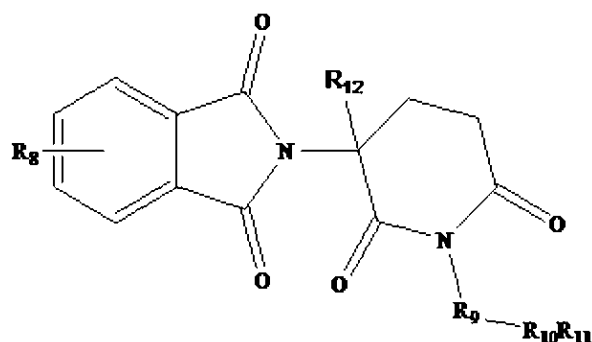
$R_6$  は  $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$  又は  $-N(C_{1-4}$  アルキル基) $-$  を示す。

20

$R_7$  は  $-H$  又は  $-C_{1-4}$  アルキル基を示す。 )

【 0 0 1 1 】

本発明のさらなる態様によれば、式 ( I I I ) で表されるピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩が開示される。



30

式 ( I I I )

( 式 ( I I I ) 中、 $R_8$  は H、ハロゲン、 $-C_{1-4}$  アルキル基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$  アルキル基、 $-N(C_{1-4}$  アルキル基) $_2$ 、 $-NHCO C_{1-4}$  アルキル基のうちの 1 つ以上を示す。

$R_9$  は  $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$  又は  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  を示す。

40

$R_{10}$  は  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$  又は  $-N(C_{1-4}$  アルキル基) $-$  を示す。

$R_{11}$  は  $-H$  又は  $-C_{1-4}$  アルキル基を示す。

$R_{11}$  はハロゲン、 $-C_{1-4}$  アルキル基を示す。 )

【 0 0 1 2 】

上記式 ( I )、式 ( I I ) 及び式 ( I I I ) で表される化合物は、全て本発明に記載のピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体に該当する。

【 0 0 1 3 】

本発明のさらなる態様によれば、

50

[illegible]

イル) - イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、  
 4 - アミノ - 5 - メトキシ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2, 6 - ジオキソピ  
 ペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、  
 4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシプロピル ) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3  
 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、並びに  
 4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 -  
 イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、  
 からなる群より選択されるピペリジン - 2, 6 - ジオン誘導体及びその薬学的に許容さ  
 れる塩が開示される。

【 0 0 1 4 】

10

本発明のさらなる態様によれば、本発明に記載のピペリジン - 2, 6 - ジオン誘導物又  
 はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤を含む医  
 薬組成物が開示される。

【 0 0 1 5 】

本発明のさらなる態様によれば、潰瘍性結腸炎の治療方法であって、上記方法を必要と  
 する被験体に、治療有効量の本発明に記載のピペリジン - 2, 6 - ジオン誘導体若しくは  
 その薬学的に許容される塩、又は治療有効量の本発明に記載の医薬組成物を投与するこ  
 とを含む方法が開示される。

【 0 0 1 6 】

本発明のさらなる態様によれば、潰瘍性結腸炎を治療するためのピペリジン - 2, 6 -  
 ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩が開示される。

20

【 0 0 1 7 】

本発明のさらなる態様によれば、本発明に記載のピペリジン - 2, 6 - ジオン誘導物又  
 はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤を含む、  
 潰瘍性結腸炎を治療するための医薬組成物が開示される。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 8 】

【図 1】治療前後の動物の平均体重を示す。

【図 2】結腸内視鏡で観察された結腸潰瘍点数の平均値を示す。

【 0 0 1 9 】

30

詳述

以下の説明において、各実施形態を全面的に理解できるように、ある具体的な内容を詳  
 細に記載する。しかしながら、当業者は、これらの具体的な内容の一つ又は複数を利用せ  
 ずに、他の手段や部材や材料等を使用して実施の形態を実現できると理解すべきである。

【 0 0 2 0 】

本発明において、特別な説明がない限り、明細書全体及び特許請求の範囲においては、  
 「含有する」及び「含む」という用語は開放的、包含的を意味し、即ち、「含有するが、  
 これに限定されない」と解釈すべきである。

【 0 0 2 1 】

明細書全体において、記載されている「一実施形態」又は「実施形態」又は「他の実施  
 形態」又は「ある実施形態」とは、少なくとも一つの実施形態には当該実施形態に関する  
 具体的な参考要素、構成又は特徴を含むことを意味する。従って、明細書全体の異なると  
 ころに記載されている「一実施形態」又は「実施形態」又は「他の実施形態」又は「ある  
 実施形態」という表現は、すべて同じ実施形態を指すことではない。また、具体的な要素  
 、構成又は特徴は、一つまたは複数の実施形態において適宜に組み合わせることができる。

40

【 0 0 2 2 】

別途で明確な記載がない限り、本発明明細書及び特許請求の範囲において用いる単数の  
 冠詞である「一」(「a」、「an」と「the」という英語に対応する)には、複数の  
 対象を含むと理解すべきである。したがって、例えば、「ピペリジン - 2, 6 - ジオン誘  
 導体」を含む医薬組成物というのは、1種類、2種類、又は多種類のピペリジン - 2, 6

50

- ジオン誘導体を含むことをいう。

【 0 0 2 3 】

定義

【 0 0 2 4 】

従って、反対する記載がない限り、明細書及び特許請求の範囲に記載されている下記用語は以下の意味を有する。

【 0 0 2 5 】

用語「潰瘍性結腸炎」(ulcerative colitis)は、病因がまだ明らかではない非特異的炎症性疾患である。潰瘍性結腸炎の初期症状は、多くの形式を有する。最も一般的な初期症状は血性下痢である。他の症状は、腹痛、便血、体重減輕、里急後重、嘔吐等である。関節炎、虹彩毛様体炎症、肝機能障害及び皮膚病変が発症する場合もある。発熱は比較的まれな徴候である。ほとんどの患者では、この疾患は慢性、低悪性度であり、少数の患者(約15%)では、急性、災難性爆発の過程である。これらの患者は、頻繁な血便(30回/日)、高熱、腹痛を呈す。より具体的な定義は、参考文献：炎症性腸疾患診断及び治療の合意意見(2012年・広州)(《胃腸病学》、2012年第17巻第12期、第763頁-第781頁)を参照されたい。その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 0 2 6 】

潰瘍性結腸炎は、軽度潰瘍性結腸炎、中度潰瘍性結腸炎、重度潰瘍性結腸炎又は寛解期潰瘍性結腸炎であってもよい。

【 0 0 2 7 】

潰瘍性結腸炎は、以下の方法で分類される。

【 0 0 2 8 】

表1．潰瘍性結腸炎を評価する改良されたMayo採点システム

項目	0点	1点	2点	3点
排便回数 <sup>a</sup>	排便回数正常	正常排便回数よりも1-2回/d増加	正常排便回数よりも3-4回/d増加	正常排便回数よりも5回以上/d増加
便血 <sup>b</sup>	出血が検出されていない	半分以下の時間内に便中に血がある	ほとんどの時間は便血である	終始出血
内視鏡所見	正常又は活動的病変なし	軽度病変(紅斑、血管模様減少、軽度脆化)	中度病変(顕著な紅斑、血管模様欠如、脆化、糜爛)	重度病変(自然出血、潰瘍形成)
医師総合評価 <sup>c</sup>	正常	軽度病情	中度病情	重度病情

<sup>a</sup> 各受験体は、自己対照として、排便回数の異常程度を評価する。

<sup>b</sup> 毎日の出血点数は1天中最も重度の出血を示す。

<sup>c</sup> 医師総合評価は、受験体の腹部不快感に対する回顧、総体幸福感及び他のパフォーマンス(例えば、身体検査による発見及び受験体の状態)の3つの標準を含む。

点数 2点であって且つ点数>1点の単一項目がない場合、臨床的寛解である。3-5点は軽度活動である。6-10点は中度活動である。11-12点は重度活動である。有効は、点数のベースライン値に対する下降幅 30%及び3点以上であり、且つ便血の点数の下降幅 1点又は該項目の点数が0分又は1分であるとして定義される。

【 0 0 2 9 】

上記改良された Mayo 採点システムに従って患者の疾患状態に対し採点する。臨床的寛解として評価する場合、本発明の寛解期潰瘍性結腸炎に対応し、軽度活動として評価する場合、本発明の軽度潰瘍性結腸炎に対応し、中度活動として評価する場合、本発明の中度潰瘍性結腸炎に対応し、重度活動として評価する場合、本発明の重度潰瘍性結腸炎に対応する。

【0030】

本発明で命名された特定の化学基の前に付いた省略記号は、当該化学基に存在する総炭素原子数を示す。例えば、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基は、総炭素数が 1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル基を示し、C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> シクロアルキル基は、総炭素数が 3 ~ 10 個の炭素原子のシクロアルキル基を示す。省略記号の総炭素数は、当該基に存在する置換基における炭素を

10

【0031】

用語「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素をいう。

【0032】

用語「アルキル基」は、直鎖又は分岐鎖の炭化水素鎖基であり、炭素及び水素原子からなり、不飽和結合を含まず、1 ~ 12 個の炭素原子を有し、単結合を介して分子の他の部分に結合される。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1 ~ 8 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1 ~ 6 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1 ~ 4 個の炭素原子を有する。アルキル基の例示的な実例は、メチル、エチル、n - プロピル、1 - メチルエチル (イソプロピル)、n - ブチル、n - ペンチル、1, 1 - ジメチルエチル (tert - ブチル)、3 - メチルヘキシル、2 - メチルヘキシル等を含むが、これらに限定されない。

20

【0033】

用語「哺乳動物」とは、イヌ、ネコ、ウシ、ヤギ、ウマ、及びヒト等の動物をいう。いくつかの実施形態において、哺乳動物はヒトを含む。

【0034】

用語「患者」とは、動物 (例えば、ヒト)、伴侶動物 (例えば、イヌ、ネコ又はウマ) 及び家畜 (例えば、ウシ、ブタ及びヤギ) をいう。いくつかの実施形態において、患者は、雄性及び雌性を含む哺乳動物をいう。いくつかの実施形態において、患者はヒトである。

【0035】

本発明の用語「薬用」又は「薬学的に許容される」とは、製剤の他の成分と相容性があり、且つ受験体に有害でない担体、キャリアー、希釈剤、賦形剤及び / 又は塩をいう。

30

【0036】

「任意の」又は「任意に」とは以下に詳述する状況が出現する可能性も出現しない可能性もあるとともに、当該表現は前記事件又は状況が発生する場合も発生しない場合も含まれる。

【0037】

「薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤」とは、既に FDA により許容され、人又は動物に投与できる、アジュバント、担体、賦形剤、流動促進剤、甘味剤、希釈剤、防腐剤、染料 / 着色剤、風味増強剤、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁化剤、安定剤、等張化剤、溶媒又は乳化剤等、医薬組合物を構成する場合副作用がない各形態の担体を含むが、これらに限定されない。

40

【0038】

「薬学的に許容される塩」とは、「薬学的に許容される酸付加塩」と「薬学的に許容される塩基付加塩」を含むことを意味する。

【0039】

「薬学的に許容される酸付加塩」とは、遊離塩基の生物学的効果と性質を維持する塩であり、前記酸付加塩は生物学又はその他の面において適合し、且つ無機酸又は有機酸を用いて形成するものである。前記無機酸は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等が挙げられるが、これらに限定されない。前記有機酸は、例えば、酢酸、2, 2 - ジ

50

クロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルピン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、ベンゼンカルボン酸、4 - アセトアミドベンゼンカルボン酸、カンファン酸、カンファー - 10 - スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、炭酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクロヘキシルスルファミン酸、ドデシル硫酸、エタン - 1, 2 - ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2 - 水酸エタンスルホン酸、蟻酸、フマル酸、粘液酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、2 - オキソ - グルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、馬尿酸、イソ酪酸、乳酸、ガラクトン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、ナフチル - 1, 5 - ジスルホン酸、ナフチル - 2 - スルホン酸、1 - ヒドロキシ - 2 - ナフチル蟻酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモン酸、プロピオン酸、ピログルタミン酸、ピルビン酸、サリチル酸、4 - アミノサリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、チオシアン酸、p - トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ウンデシレン酸等が挙げられるが、これらに限定されない。

10

#### 【0040】

「薬学的に許容される塩基付加塩」とは、遊離酸の生物学的効果と性質を維持する塩であり、前記塩基加成塩は生物学又はその他の面において好適である。遊離酸に無機塩基又は有機塩基を添加してそれらの塩を製造する。無機塩基から誘導する塩は、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムの塩等が含まれるが、これらに限定されない。無機塩はアンモニウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム及びマグネシウムの塩であることが好ましい。有機塩基から誘導する塩は、第1級、第2級と第3級アミンの塩、天然の置換アミンを含む置換アミン、シクロアミンと塩基性イオン交換樹脂の塩が含まれ、例えば、アンモニア、i - プロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、ジメチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、2 - ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、ベンジルアミン、フェネチルジアミン、エチルジアミン、グルコサミン、メチルグルコサミン、テオプロミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N - エチルピペリジン、ポリアミン樹脂等が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、有機塩基は、i - プロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリンとカフェインである。

20

30

#### 【0041】

用語「溶媒又は溶媒混合物」とはいかなる溶媒を指す。いくつかの実施形態において、溶媒又は溶媒混合物は有機溶媒及び水を含み、メタノール、エタノール、2 - プロパノール、n - ブタノール、イソブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、1, 4 - ジオキサン、エチルエーテル、メチルtert - ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N - ジメチルホルムアミド、シクロヘキサン、シクロペンタン、n - ヘキサン、n - ヘプタン、n - ペンタン、トルエン、o - キシレン、p - キシレン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ピリジン、酢酸、アニソール、酢酸ブチル、クメン、ギ酸エチル、ギ酸、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、3 - メチル - 1 - ブタノール、メチルイソブチルケトン、2 - メチル - 1 - プロパノール、1 - ペンタノール、酢酸プロピル、エチレングリコール及び1 - メチル - 2 - ピロリドン、及びこのような溶媒の混合物を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、溶媒又は溶媒混合物は、単一溶媒及び二元混合物である。いくつかの実施形態において、溶媒又は溶媒混合物は、水又は有機溶媒の単一溶媒、及び水と有機溶媒の二元混合物である。

40

#### 【0042】

「医薬組合物」とは、本発明の化合物と、通常、生物活性化合物を人等の哺乳動物へ輸

50

送する本分野において許容される媒体とから製造される製剤である。このような媒体は薬理的に許容されるすべての担体、希釈剤又は賦形剤を含む。

【 0 0 4 3 】

「治療有効量」とは、特定の疾患若しくは病状、及び特定の疾病若しくは病状の症状を改善、減輕又は解消するか、或いは特定の疾患若しくは病状、又は特定の疾患若しくは病状の症状の発症を回避又は遅延する化合物又は組成物の量をいう。「治療有効量」を構成する本発明の化合物の量は、化合物、疾患状態及びその重症度、及び治療される哺乳動物の年齢によって異なるが、当業者はそれ自身の知識及び本明細書に基づいて確定することができる。

【 0 0 4 4 】

本明細書に用いられる「治療する」又は「治療」は、関連疾病又は障害を罹患する哺乳動物、好ましく人の関連疾患又は疾病状態を治療することをいい、

( i ) 疾患又は疾病状態が哺乳動物に生じること（特に当該哺乳動物は前記疾病状態になりやすいが、まだこのような疾病状態になることが診断されていない場合）を予防すること、

( i i ) 疾患又は疾病状態を抑制し、即ちその発生を阻止すること、又は

( i i i ) 疾患又は疾病状態を緩和し、即ち、疾病又は疾病状態を解消すること、を含む。

【 0 0 4 5 】

本明細書に用いられるように、「疾患」と「疾病状態」という用語は互いに交換して使用することができるが、異なってもよい。特殊の疾患又は疾病状態は既知の致病因子を有しない可能性がある（したがって、病因学的に解釈することができない）ため、疾患ではなく、望ましくない疾病状態又は障害と見なされる（臨床医師によって既に特定の症状が多少診断されている）。

【 0 0 4 6 】

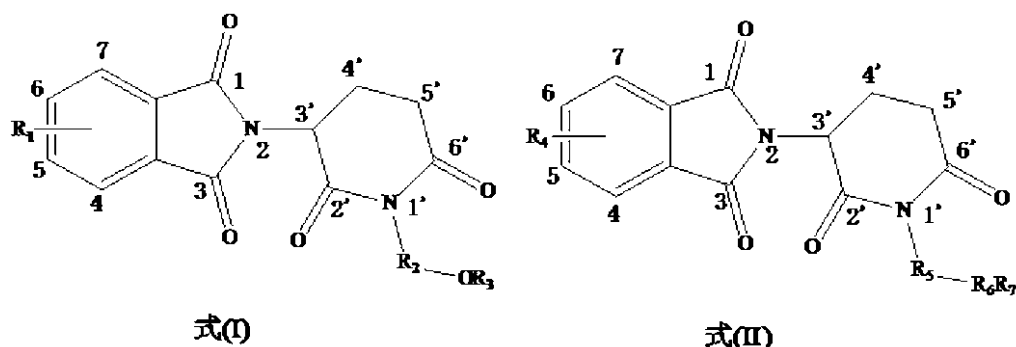
本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩は一つ又は複数の不斉中心を有するので、鏡像異性体、非鏡像異性体、及びその他の立体異性体を生じることができ、絶対立体化学により、( R ) - 又は ( S ) - 、又はアミノ酸の ( D ) - 又は ( L ) - と定義することができる。本発明はすべて可能な異性体、及びそのラセミ体と光学的に純品を含む。キラルシントン ( chiral synthon ) 又はキラル試剤を用いて ( + ) と ( - ) 、 ( R ) - と ( S ) - 、又は ( D ) - と ( L ) - 光学異性体を製造し、又は通常の技術、例えばキラルカラムの HPLC により分割する。本明細書に記載されている前記化合物がアルケン二重結合又は他の幾何不斉中心を含む場合、特に説明が無い限り、化合物が E と Z 幾何異性体を含むことを意味する。同様に、すべての互変異性体を含むことを意味する。

【 0 0 4 7 】

「立体異性体」とは、同じ結合で結合した同じ原子からなる化合物であって、互いに交換できない三次元構造が異なる化合物である。本発明において、各種の立体異性体及びその混合物を含む。

【 0 0 4 8 】

本発明に記載の化合物の置換基の番号は以下である。



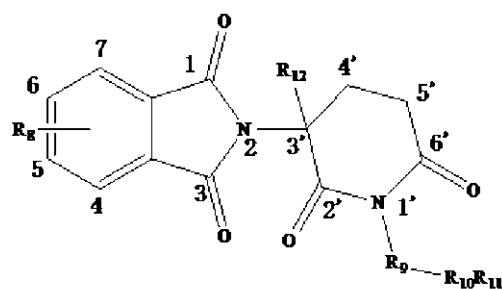
10

20

30

40

50



式(III)

10

## 【 0 0 4 9 】

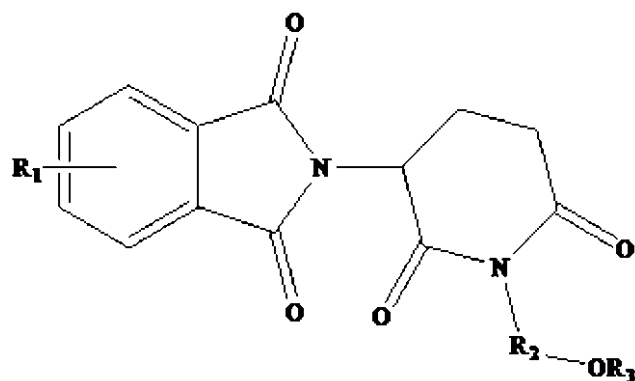
式 ( I ) 中では、 $R_1$  の置換位置は、番号 4、5、6、7 のうちの 1 つの位置又は複数の位置の組み合わせであってもよい。式 ( I I ) 中では、 $R_4$  の置換位置は、位置 4、5、6、7 のうちの 1 つの位置又は複数の位置の組み合わせであってもよい。式 ( I I I ) 中では、 $R_8$  の置換位置は、位置 4、5、6、7 のうちの 1 つの位置又は複数の位置の組み合わせであってもよい。

## 【 発明を実施するための形態 】

## 【 0 0 5 0 】

一態様では、いくつかの実施形態において、式 ( I ) で表されるピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩が開示される。

20



30

## 式 ( I )

式 ( I ) 中、 $R_1$  は、H、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_{1-4}$  アルキル基、 $-NH_2$ 、 $-NH$   $C_{1-4}$  アルキル基、 $-N(C_{1-4}$  アルキル基) $_2$  又は  $-NHCO C_{1-4}$  アルキル基のうちの 1 つ以上を示す。

$R_2$  は、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$  又は  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  を示す。

$R_3$  は、 $-H$  又は  $-C_{1-4}$  アルキル基を示す。

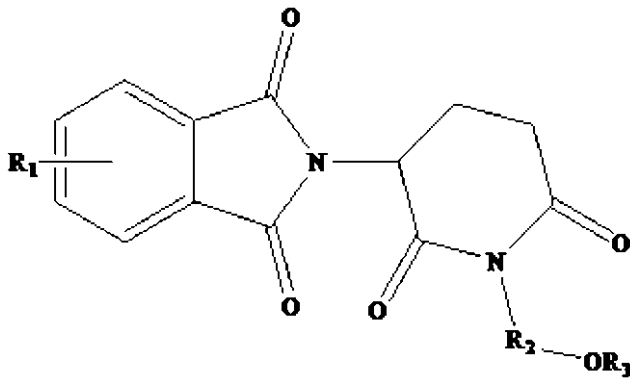
40

## 【 0 0 5 1 】

いくつかの実施形態において、式 ( I ) で表されるピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩が開示される。

50





10

## 式 ( I )

式 ( I ) 中、 $R_1$  は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$  又は  $-NHCOCH_2CH_3$  のうちの 1 つ以上を示す。

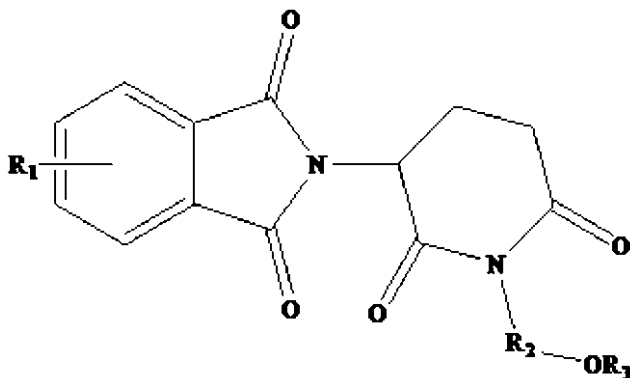
$R_2$  は、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$  又は  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  を示す。

$R_3$  は、 $-H$ 、 $-CH_3$  又は  $-CH_2CH_3$  を示す。

20

## 【 0 0 5 2 】

いくつかの実施形態において、式 ( I ) で表されるピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩が開示される。



30

## 式 ( I )

式 ( I ) 中、 $R_1$  は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$  又は  $-NH_2$  のうちの 1 つ以上を示す。

$R_2$  は、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$  又は  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  を示す。

$R_3$  は、 $-H$ 、 $-CH_3$  又は  $-CH_2CH_3$  を示す。

40

## 【 0 0 5 3 】

いくつかの実施形態において、

4 - アセチルアミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - メチルアミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - ジメチルアミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - フルオロ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3

50

- イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、  
4, 5, 6, 7 - テトラフルオロ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

5 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 5 - ヒドロキシ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

10

4 - アミノ - 5 - フルオロ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 7 - ヒドロキシ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アセチルアミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシプロピル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - フルオロ - 2 - (1 - (2 - メトキシプロピル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

20

5 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシプロピル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - エトキシエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - フルオロ - 2 - (1 - (2 - エトキシエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

5 - フルオロ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシブチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

30

4 - ヒドロキシ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - メチル - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 5 - メトキシ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシプロピル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、及び

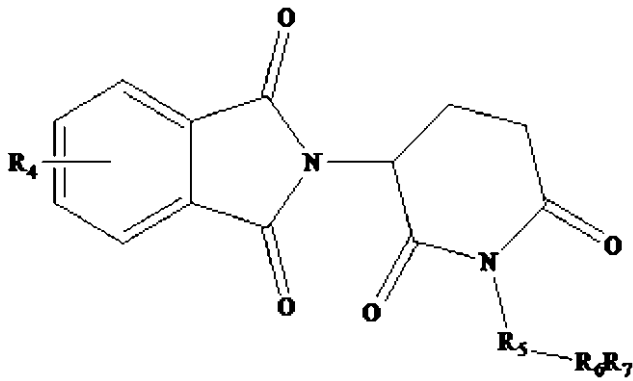
4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩からなる群より選択される、

40

式(I)で表されるピペリジン - 2, 6 - ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩が開示される。

【0054】

他の態様では、いくつかの実施形態において、式(II)で表されるピペリジン - 2, 6 - ジオン誘導物及びその薬学的に許容される塩が開示される。



10

式 ( I I )

式 ( I I ) 中、 $R_4$  は、 $H$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_{1-4}$  アルキル基、 $-NH_2$ 、 $-NH C_{1-4}$  アルキル基、 $-N(C_{1-4}$  アルキル基) $_2$  又は  $-NHCO C_{1-4}$  アルキル基のうちの 1 つ以上を示す。

$R_5$  は、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$  又は  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  を示す。

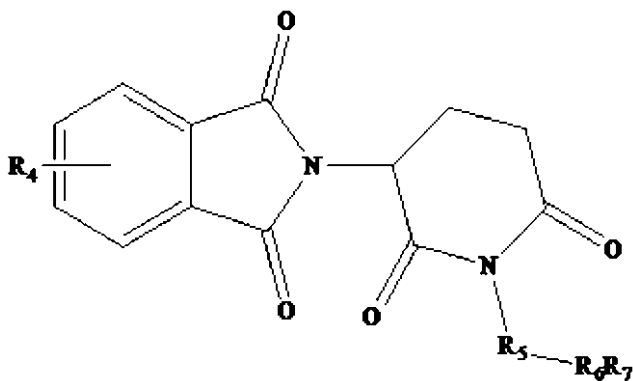
$R_6$  は、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$  又は  $-N(C_{1-4}$  アルキル基) $-$  を示す。

20

$R_7$  は、 $-H$  又は  $-C_{1-4}$  アルキル基を示す。

【 0 0 5 5 】

いくつかの実施形態において、式 ( I I ) で表されるピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩が開示される。



30

式 ( I I )

式 ( I I ) 中、 $R_4$  は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$  又は  $-NHCOCH_2CH_3$  のうちの 1 つ以上を示す。

40

$R_5$  は、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$  又は  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  を示す。

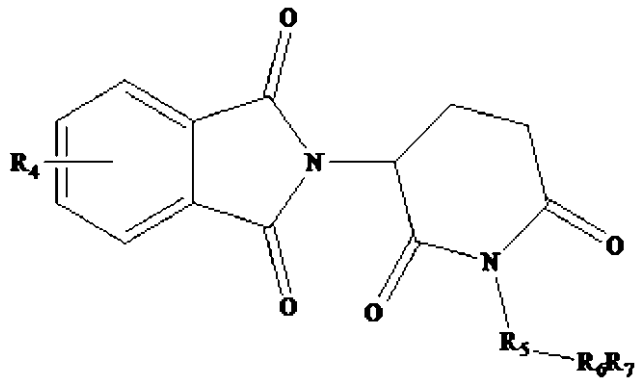
$R_6$  は、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$  又は  $-N(CH_3)-$  を示す。

$R_7$  は、 $-H$ 、 $-CH_3$  又は  $-CH_2CH_3$  を示す。

【 0 0 5 6 】

いくつかの実施形態において、式 ( I I ) で表されるピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩が開示される。

50



10

式 ( I I )

式 ( I I ) 中、 $R_4$  は、 $-NH_2$  又は  $-NHCOCH_3$  を示す。

$R_5$  は、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$  又は  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  を示す。

$R_6$  は、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$  又は  $-N(CH_3)-$  を示す。

$R_7$  は、 $-H$ 、 $-CH_3$  又は  $-CH_2CH_3$  を示す。

【 0 0 5 7 】

いくつかの実施形態において、

4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メチルチオエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン又はその薬学的に許容される塩、

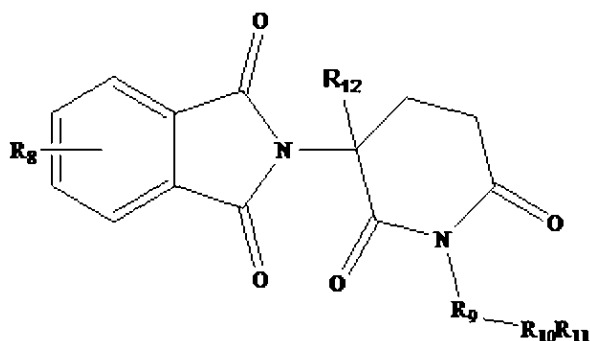
4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メチルスルフィニルエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン又はその薬学的に許容される塩、及び

4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メチルスルホニルエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン又はその薬学的に許容される塩、

からなる群より選択される、式 ( I I ) で表されるピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩が開示される。

【 0 0 5 8 】

他の態様では、いくつかの実施形態において、式 ( I I I ) で表されるピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩が開示される。



40

式 ( I I I )

式 ( I I I ) 中、 $R_8$  は、 $H$ 、ハロゲン、 $-C_{1-4}$  アルキル基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$  アルキル基、 $-N(C_{1-4}$  アルキル基) $_2$ 、 $-NHCO C_{1-4}$  アルキル基のうちの1つ以上を示す。

$R_9$  は、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$  又は  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  を示す。

$R_{10}$  は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$  又は  $-N(C_{1-4}$  アルキル基) $-$  を示す。

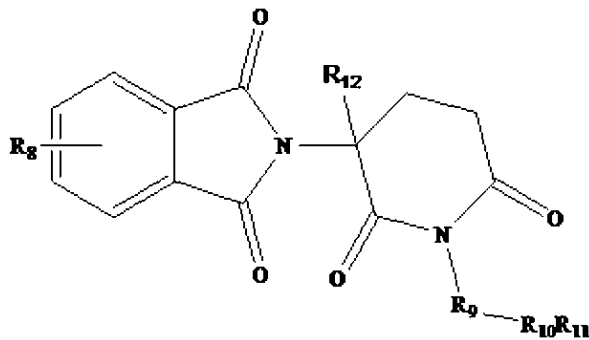
50

$R_{11}$  は、 $-H$  又は  $-C_{1-4}$  アルキル基を示す。

$R_{11}$  は、ハロゲン、 $-C_{1-4}$  アルキル基を示す。

【0059】

いくつかの実施形態において、式(III)で表されるピペリジン-2,6-ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩が開示される。



10

式(III)

式(III)中、 $R_8$  は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$  又は  $-NHCOCH_2CH_3$  のうちの1つ以上を示す。

20

$R_9$  は、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$  又は  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  を示す。

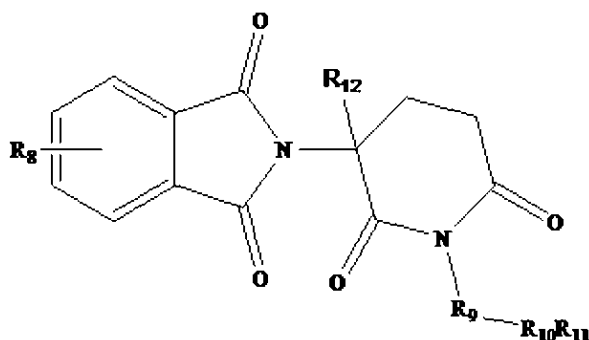
$R_{10}$  は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$  又は  $-N(CH_3)-$  を示す。

$R_{11}$  は、 $-H$ 、 $-CH_3$  又は  $-CH_2CH_3$  を示す。

$R_{12}$  は、ハロゲン又は  $-C_{1-4}$  アルキル基を示す。

【0060】

いくつかの実施形態において、式(III)で表されるピペリジン-2,6-ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩が開示される。



30

式(III)

式(III)中、 $R_8$  は、 $-NH_2$  又は  $-NHCOCH_3$  を示す。

$R_9$  は、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$  又は  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  を示す。

$R_{10}$  は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$  又は  $-N(CH_3)-$  を示す。

$R_{11}$  は、 $-H$ 、 $-CH_3$  又は  $-CH_2CH_3$  を示す。

$R_{12}$  は、ハロゲン又は  $-C_{1-4}$  アルキル基を示す。

【0061】

いくつかの実施形態において、

40

50

4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 - フルオロ - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、及び

4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩から選択される、式 ( I I I ) で表されるピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩が開示される。

【 0 0 6 2 】

上記式 ( I ) 、式 ( I I ) 和式 ( I I I ) で表される化合物は、いずれも本発明に記載のピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体に属する。

【 0 0 6 3 】

いくつかの実施形態において、

4 - アセチルアミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - メチルアミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - ジメチルアミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - フルオロ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 , 5 , 6 , 7 - テトラフルオロ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

5 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 5 - ヒドロキシ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 5 - フルオロ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 7 - ヒドロキシ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メチルチオエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メチルスルフィニルエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メチルスルホニルエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 - フルオロ - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アセチルアミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシプロピル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - フルオロ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシプロピル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

5 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシプロピル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

10

20

30

40

50

4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - エトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - フルオロ - 2 - ( 1 - ( 2 - エトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

5 - フルオロ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシブチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - ヒドロキシ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - メチル - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 5 - メトキシ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシプロピル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、及び

4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

からなる群より選択される、ピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩が開示される。

#### 【 0 0 6 4 】

他の態様では、いくつかの実施形態において、本発明に記載のピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導物又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤を含む医薬組成物が開示される。

#### 【 0 0 6 5 】

さらなる態様では、いくつかの実施形態において、治療を必要とする被験体に治療有効量の本発明に記載のピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体若しくはその薬学的に許容される塩又は治療有効量の本発明に記載の医薬組成物を投与することを含む、潰瘍性結腸炎の治療方法が開示される。

#### 【 0 0 6 6 】

いくつかの実施形態において、治療を必要とする被験体に 1 m g - 1 0 g の本発明に記載のピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、潰瘍性結腸炎の治療方法が開示される。

#### 【 0 0 6 7 】

いくつかの実施形態において、治療を必要とする被験体に 1 0 m g - 3 0 0 0 m g の本発明に記載のピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、潰瘍性結腸炎の治療方法が開示される。

#### 【 0 0 6 8 】

いくつかの実施形態において、治療を必要とする被験体に 1 0 0 m g - 1 0 0 0 m g の本発明に記載のピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、潰瘍性結腸炎の治療方法が開示される。

#### 【 0 0 6 9 】

いくつかの実施形態において、治療を必要とする被験体に 1 0 0 m g 、 1 5 0 m g 、 2 0 0 m g 、 2 5 0 m g 、 3 0 0 m g 、 3 5 0 m g 、 4 0 0 m g 、 4 5 0 m g 、 5 0 0 m g 、 5 5 0 m g 、 6 0 0 m g 、 6 5 0 m g 、 7 0 0 m g 、 7 5 0 m g 、 8 0 0 m g 、 8 5 0 m g 、 9 0 0 m g 又は 1 0 0 0 m g の本発明に記載のピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、潰瘍性結腸炎の治療方法が開示される。

#### 【 0 0 7 0 】

いくつかの実施形態において、潰瘍性結腸炎の治療方法が開示される。潰瘍性結腸炎は

、軽度潰瘍性結腸炎、中度潰瘍性結腸炎、重度潰瘍性結腸炎又は寛解期潰瘍性結腸炎である。

【 0 0 7 1 】

いくつかの実施形態において、潰瘍性結腸炎の治療方法が開示される。上記治療方法を必要とする被験体は哺乳動物である。

【 0 0 7 2 】

いくつかの実施形態において、上記治療方法を必要とする被験体はヒトである。

【 0 0 7 3 】

いくつかの実施形態において、治療を必要とする被験体に治療有効量の本発明に記載のピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体若しくはその薬学的に許容される塩又は治療有効量の  
本発明に記載の医薬組成物を投与することを含む、潰瘍性結腸炎の治療方法が開示される。

10

【 0 0 7 4 】

いくつかの実施形態において、潰瘍性結腸炎の治療方法が開示される。該方法では、本発明に記載のピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体若しくはその薬学的に許容される塩、又は本発明に記載のピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を経口投与する。

【 0 0 7 5 】

いくつかの実施形態において、潰瘍性結腸炎の治療方法が開示される。以固体製剤又は液体製剤で本発明に記載のピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体若しくはその薬学的に許容される塩、又は本発明に記載のピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体若しくはその薬学的に  
許容される塩を含む医薬組成物を経口投与する。

20

【 0 0 7 6 】

本発明の潰瘍性結腸炎の治療方法に適用できる固体製剤の例示的な実例は、錠剤、カプセル剤及びシュガーピルを含むが、これらに限定されない。

【 0 0 7 7 】

本発明の潰瘍性結腸炎の治療方法に適用できる錠剤の例示的な実例は、素錠、糖衣錠及びフィルムコーティング錠を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 7 8 】

本発明の潰瘍性結腸炎の治療方法に適用できる液体製剤の例示的な実例は、溶液剤及び懸濁剤を含むが、これらに限定されない。

30

【 0 0 7 9 】

他の態様では、いくつかの実施形態において、潰瘍性結腸炎の治療に用いられるピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩が開示される。

【 0 0 8 0 】

他の態様では、いくつかの実施形態において、本発明に記載のピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導物又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤を含む、潰瘍性結腸炎の治療に用いられる医薬組成物が開示される。

【 0 0 8 1 】

本発明に記載のピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体は、良好な治療作用を有する。

【 0 0 8 2 】

本発明に記載のピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体は、より良好な安全性を有する。

40

【 0 0 8 3 】

本発明に記載のピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体は、より良好な耐性を有する。

医薬組成物

【 0 0 8 4 】

いくつかの実施形態には、本発明に記載のピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導物又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤を含む医薬組成物が開示される。

【 0 0 8 5 】

いくつかの実施形態において、本発明に記載のピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体が潰

50



瘍性結腸炎の治療に用いられ哺乳動物に投与される場合の投与経路は非経口経路であってもよい。

【 0 0 8 6 】

いくつかの実施形態において、本発明に記載のピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体が潰瘍性結腸炎の治療に用いられ哺乳動物に投与される場合の投与経路は経口経路であってもよい。

【 0 0 8 7 】

いくつかの実施形態において、本発明に記載のピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体が潰瘍性結腸炎の治療に用いられ哺乳動物に投与される場合の投与経路は直腸内経路であってもよい。

【 0 0 8 8 】

いかなる形態、例えば、錠剤、カプセル剤、粉剤、経口服液、懸濁液、直腸ゲル、直腸フォーム、直腸浣腸剤又は直腸座剤等で本発明に記載のピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体を調製することができる。上記錠剤の例示的な実例は、素錠、糖衣錠及びフィルムコーティング錠を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 8 9 】

本発明の医薬組成物に用いられる薬学的に許容される担体の実例は、アメリカ食品医薬品局 ( P D A ) に承認された、ヒト又は動物に適用できるいかなるアジュバント、担体、賦形剤、流動促進剤、甘味剤、希釈剤、防腐剤、染料 / 着色剤、香味増強剤、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁促進剤、安定剤、等浸透圧剤、溶媒又は乳化剤等医薬組成物に対する副作用のない各種形態の担体を含むが、これらに限定されない。治療用途に用いられる許容できる担体又は希釈剤は、薬物分野において知られているものであり、例えば、 R e m i n g t o n ' s P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s , 1 8 t h E d . , M a c k P u b l i s h i n g C o . , E a s t o n , P A ( 1 9 9 0 ) に記載されており、その内容が全て参考により本明細書に組み込まれる。

【 0 0 9 0 】

本発明の医薬組成物は、その所期の目的を達成できるいかなる方法で投与することができる。例えば、投与は、経口、非経口、局所、経腸、静脈内、筋肉内、吸入、鼻、関節内、脊柱内、経気管、眼投与、皮下、腹膜内、経皮又は舌下等の経路で行われる。投与経路は、非経口経路、経口経路及び直腸内経路であってもよい。投与量は取決于受験体の年齢、健康状況及び体重に依存し、並行治療を伴う場合、並行治療の種類、治療の頻度、及び所望の効果にも依存する。

【 0 0 9 1 】

適切な剤形は、カプセル剤、錠剤、ピル剤、糖衣錠 ( d r a g e e ) 、半固体制剤、散剤、顆粒剤、座剤、軟膏剤、クリーム剤、洗剤、吸入剤、注射剤、パップ剤、ゲル剤、テープ剤 ( t a p e ) 、目薬、溶液剤、シロップ剤、エアロゾル剤、懸濁剤、乳剤を含むが、これらに限定されず、当分野における既知方法により調製することができる。

【 0 0 9 2 】

特に経口投与に適したのは、普通の錠剤 ( 素錠 ) 、糖衣錠、フィルムコーティング錠、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、ジュース ( j u i c e ) 又は滴剤である。直腸投与に適したのは座剤である。非経口投与に適したのは溶液剤であり、油に基づく溶液又は水溶液、及び懸濁剤、乳剤又は移植剤である。局所使用に適したのは軟膏剤、クリーム剤又は散剤である。本発明の製品は、凍結乾燥されてもよく、得られた凍結乾燥物は、例えば注射剤に製剤化される。挙げられる製剤は、滅菌されていてもよいが、及び / 又は補助剤 ( a s s i s t a n t ) 、例えば、湿潤剤、防腐剤、安定剤及び / 又は湿潤剤、乳化剤、浸透圧を変化させる塩、緩衝物質、染料、香味剤及び / 又は他の活性成分、例えば、1 種又は複数種のビタミンを含んでもよい。

【 0 0 9 3 】

いくつかの実施形態において、本発明の医薬組成物は、非経口、経皮、粘膜、鼻、頬、舌下又は経口に用いられる錠剤、溶液剤、顆粒剤、パッチ剤、膏剤、カプセル剤、エアロ

10

20

30

40

50

ゾル剤又は座剤に製剤化される。

【0094】

医薬組成物に防腐剤、安定化剤、染料、甘味剤、着香料、香料などを加える。例えば、防腐剤としての安息香酸ナトリウム、アスコルビン酸及びパラヒドロキシ安息香酸のエステルを添加できる。また、抗酸化剤と懸濁化剤を使用することができる。

【0095】

異なる実施形態において、アルコール、エステル、硫酸化脂肪族アルコールなどは表面活性剤として用いられ、蔗糖、ブドウ糖、乳糖、でんぷん、結晶セルロース、マンニトール、軽質無水ケイ酸塩、アルミン酸マグネシウム、アルミン酸メチルケイ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、炭酸カルシウム、炭酸水素カルシウム、リン酸水素カルシウム、ヒドロキシメチルセルロースカルシウムなどは賦形剤として用いられ、ステアリン酸マグネシウム、タルク、硬化油などはスリップ剤として用いられ、ヤシ油、オリーブオイル、ゴマ油、ラッカセイ油、大豆は懸濁化剤又は潤滑剤として用いられ、セルロース又は糖などのような糖類の誘導体である酢酸フタル酸セルロース、又はポリエチレンの誘導体である酢酸メチル - イソクロトン酸エステル共重合体は懸濁化剤として用いられ、またフタル酸エステルなどのような可塑剤は懸濁化剤として用いられる。

【0096】

適切な投与経路は例えば経口投与、直腸投与、経膜投与、局所投与又は腸内投与を含み、非経口投与は、筋肉注射、皮下注射、静脈注射、髄内注射及び髄膜注射、直接の心内注射、腹腔内注射、鼻腔内注射又は眼内注射を含む。化合物を蓄積注射 (depot injections)、浸透ポンプ、丸剤、経皮 (エレクトロマイグレーションを含める) 貼り付けシートなどを含める徐放又は放出制御の剤形で、事前に確定される速度で、延長して投与し及び/又は定時投与し、パルス投与することができる。

【0097】

本発明の医薬組成物を既知の方法で生産でき、例えば混合、溶解、顆粒化、錠剤化、研磨、乳化、カプセル化、濾過又は打錠などの慣用の操作方法により生産される。

【0098】

従って、本発明によれば、1種又は複数種の、賦形剤と補助剤を含む生理的に許容される担体を用いて、慣用方法により、使用される医薬組成物を調製でき、当該賦形剤と補助剤は活性化化合物を薬学用製剤にするのに寄与する。適切な製剤は選択される投与経路に依存する。本分野で理解されるようにいずれの既知の適切な技術、担体と賦形剤を使用することができる。

【0099】

注射剤は、溶液又は懸濁液、注射する前に溶液又は懸濁液に調製するのに適合する固体剤形、又は乳剤のような慣用態様として製造される。適切な賦形剤は、例えば、水、塩水、ブドウ糖、マンニトール、乳糖、レシチン、アルブミン、グルタミン酸ナトリウム、システイン塩酸などである。また、必要に応じて、注射剤である医薬組成物は、毒性がない補助物質、例えば湿潤剤、pH緩衝剤などを少量に含有しても構わない。生理適合緩衝剤は、限定されないが、Hank溶液、Ringier溶液又は生理塩水緩衝液を含む。必要に応じて、吸収強化製剤 (例えばリポソーム) を使用してもよい。

【0100】

経口投与において、上記した活性化化合物と本分野で既知の薬学的に許容される担体とを組み合わせ、上記した化合物を容易に処方できる。治療すべき患者に経口摂取させるように、それらの担体により本発明の化合物を錠剤、丸剤、トローチ、カプセル、液体、ゲル、シロップ、軟膏製剤、懸濁液などに製剤できる。活性化化合物と固体賦形剤とを混合し、得られた混合物を任意に研磨して顆粒混合物を加工し、必要に応じて、適切な補助剤を添加した後、加工して、錠剤又はトローチ核を得る方法により経口投与の医薬製剤を得る。適切な賦形剤は特に乳糖、蔗糖、マンニトール又はソルビトールを含む糖などのような充填剤、例えばコーンスターチ、小麦でんぷん、米でんぷん、ジャガイモでんぷん、ゼラチン、トラガント、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、カルボキ

シルメチルセルロースナトリウム及び／又はポリビニルピロリドン（PVP）のようなセルロース製剤である。必要に応じて、崩壊剤、例えば架橋ポリビニルピロリドン、寒天又はアルギン酸又はアルギン酸ナトリウムのようなアルギン酸塩を添加できる。トローチ核は適切に被覆されてもよい。当該目的から、濃縮された糖溶液を使用でき、当該糖溶液はアラビアガム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル（carbopoll gel）、ポリエチレングリコール及び／又は二酸化チタン、シェラック溶液及び適切な有機溶媒又は溶媒混合物を任意に含有できる。活性化化合物の投与量が異なる組み合わせを識別又は表現するために、錠剤又はトローチコーティングに染料又はピグメントを添加できる。活性化化合物の投与量が異なる組み合わせを識別又は表現するために、錠剤又は錠剤コーティングに染料又はピグメントを添加してもよい。当該目的から、濃縮された糖溶液を使用してよい。当該糖溶液はアラビアガム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール及び／又は二酸化チタン、シェラック溶液及び適切な有機溶媒又は溶媒混合物のいずれかを含んでもよい。

10

#### 【0101】

経口用医薬製剤には、ゼラチンからなる押し込み配合カプセル及びグリセリン又はソルビトールのようなゼラチンと可塑剤からなる密封されたソフトカプセルは含まれる。押し込み配合カプセルは乳糖のような充填剤、でんぷんのような接着剤及び／又はタルク又はステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤及び何れの安定化剤と混合した活性成分を含有できる。ソフトカプセルにおいて、活性成分を適切な液体、例えば脂肪油、流動パラフィン又は液状ポリエチレングリコールに溶解又は混濁することができる。また、安定化剤を添加してもよい。全ての経口製剤はこのような投与に合う投与量に達する必要がある。

20

#### 【0102】

いくつかの実施形態において、本発明の医薬組成物は、0.1% - 95%の本発明に記載のピペリジン - 2, 6 - ジオン誘導体又はその薬学的に許容される塩を含んでもよい。

#### 【0103】

いくつかの実施形態において、本発明の医薬組成物は、1% - 70%の本発明に記載のピペリジン - 2, 6 - ジオン誘導体又はその薬学的に許容される塩を含んでもよい。

#### 【0104】

いずれの場合においても、使用される組成物又は製剤は、一定量の本発明に記載のピペリジン - 2, 6 - ジオン誘導体又はその薬学的に許容される塩を含み、その量はテスト対象疾患／病状を有効に治療することができる。

30

#### 【0105】

投与方法

#### 【0106】

化合物又は医薬組成物を何れの適宜の方法により患者へ投与できる。投与方法として下記のように挙げられるが、下記とは限らない。すなわち、(a)カプセル、錠剤、顆粒剤、噴霧剤、シロップ剤その他の形式で投与することを含む経口投与、(b)例えば直腸、膣、尿道、眼、鼻腔又は耳へ、水性懸濁液、油性製剤など又は滴下剤、噴霧剤、坐剤、クリーム、軟膏などで投与する非経口投与、(c)皮下注射、腹腔内注射、静脈内注射、筋肉注射、皮内注射、眼窩内注射、嚢内注射、脊カラム内注射、胸骨内注射などで投与すること（輸液ポンプで輸送することを含む）、(d)腎臓領域又は心臓領域で直接に注射する局所（locally）投与（例えば蓄積型播種による投与）及び(e)局所（topically）投与を含む。当業者にとって適切な投与方式は本発明の化合物を生きた組織と接触させることである。

40

#### 【0107】

最適な投与経路は治療すべき病状の性質と重症度により決める。当業者は投与方法（口腔、静脈内、吸入、皮下、直腸など）の確定、剤形、適切な医薬用賦形剤及び化合物を必要とされる対象へ転送することに関する他の事項ことも理解することができる。

#### 【0108】

投与に適する医薬組成物は期待効果を達成するように有効量の活性成分を含有する組成

50

物を含む。本発明で公開された医薬組成物の治療有効量に必要な投与量は投与経路、人を含める治療すべき動物の種類及び考慮すべき特定の動物の身体的特徴により決まる。期待効果を達成するように投与量を調整することはできるが、体重、飲食、同時に行う薬物療法及び他の医療専門家に受け入れられる他の要素に依存する。より具体的には、治療有効量とは病気の症状を効果的に阻害し、軽減し又は改善すること、又は治療を受ける個体の寿命を延長させる化合物の量を意味する。当業者の実験能力で、特に本発明に詳しく公開された内容に基づいて治療有効量をよく確定できる。

#### 【0109】

当業者にとって、体内投与のための投与量と具体的な投与方式は年齢、体重と治療すべき哺乳動物の種類、使用される具体的な化合物及び使用されるそれらの化合物の具体的な用途により変わることが明らかである。当業者は慣用の薬理的方法を用いて有効投与量レベル、即ち期待効果を達成するのに必要な投与量レベルを確定できる。通常、化合物をより低い投与量レベルで人間での臨床へ応用し始め、期待効果を達成するまで投与量レベルを向上する。又は、設立された薬理的方法により、受け入れられるインビトロ研究を利用して本発明の組成物の有効投与量と投与経路を構築することができる。

10

#### 【0110】

非人間的な動物研究において、より高い投与量レベルで潜在的な化合物を応用し始め、期待効果や副作用がなくなるまで投与量を減少する。期待効果と治療適応疾患により決めるが、投与量の範囲は比較的に広がってもいい。通常、投与量は約  $10 \mu\text{g} / \text{kg}$  体重  $\sim 500 \text{mg} / \text{kg}$  体重であってよく、好ましくは約  $100 \mu\text{g} / \text{kg}$  体重  $\sim 200 \text{mg} / \text{kg}$  体重である。又は、当業者は患者の表面積に基づいて投与量を計算できることを理解することができる。

20

#### 【0111】

医師は患者の状況に基づいて本発明の医薬組成物の正確な製剤、投与経路と投与量を選択できる。通常、患者に投与される組成物の投与量範囲は患者体重あたり約  $0.5 \text{mg} / \text{kg} \sim 1000 \text{mg} / \text{kg}$  であってよい。必要に応じて、投与量は一日一回投与し、又は数日間一回だけ、二回又は数回投与してもよい。化合物の人への投与量は少なくともある条件のために既に設定された場合、本発明でそれと同じ投与量を採用し、又は投与量範囲が設定された人への投与量の約  $0.1\% \sim 500\%$  であり、より好ましくは投与量範囲が設定された人への投与量の  $25\% \sim 250\%$  である。設定された人への投与量がない場合、新たに発現された医薬化合物と同様に、動物への毒性研究と効能研究で数量化されたように、適宜の人への投与量は  $\text{ED}_{50}$  又は  $\text{ID}_{50}$  値、又はインビトロ又はインビボ研究からの他の適切な値に基づいて推測できる。

30

#### 【0112】

なお、毒性と臓器機能不全のため、担当医師は何時どのようにして投与を終了、中止又は調整することを了解する。逆に、臨床反応が不十分であれば（毒性を除く）、担当医師は治療をより高いレベルに調整することを了解する。関心を持つ病症の治療において、投与量の大きさは治療すべき疾病状態の重症度と投与経路の変更に伴って変更する。例えば基準予後評価方法により上記した疾病状態の重症度を評価できる。また、上記した投与量と可能な投与量頻度は個体（患者）の年齢、体重及び反応の変更に伴って変更する。前に議論した計画に相当する計画は獣医学に応用できる。

40

#### 【0113】

逐一医薬分析（drug-by-drug）することでの確な投与量を決定できるが、多くの場合、薬剤についてある程度概括できる。成人患者の日投与計画は例えば経口投与量が各活性成分として  $0.1 \text{mg} \sim 2000 \text{mg}$  であり、好ましくは各活性成分として  $1 \text{mg} \sim 1000 \text{mg}$  であり、例えば各活性成分として  $5 \sim 500 \text{mg}$  である。他の実施形態において、使用される各活性成分の静脈内、皮下又は筋肉内投与量は  $0.01 \text{mg} \sim 1000 \text{mg}$  であり、好ましくは  $0.1 \text{mg} \sim 800 \text{mg}$  であり、例えば  $1 \sim 200 \text{mg}$  である。医薬に許容される塩を投与する場合、遊離塩基で投与量を計算できる。ある実施形態において、上記した組成物を一日1～4回投与する。又は、本発明の組成物を持

50

続的な静脈輸液で投与でき、好ましくは一日 1 0 0 0 m g と高い各活性成分の投与量で投与する。当業者は理解しているように、ある場合、急速に進行している疾病又は感染を効果的に迅速に治療するために、上述した好ましい投与量範囲を超え又は遥かに超える量で本発明に公開された化合物を投与することは必要である。ある実施形態において、上記した化合物を連続的な治療期間、例えば一週又は数週、又は数月又は数年に投与する。

#### 【 0 1 1 4 】

投与量と投与間隔を個別に調整して調整効果又は最低有効濃度 ( M E C ) における活性部分を維持するに足る血漿レベルを提供できる。化合物あたり M E C は異なるが、インビトロデータにより M E C を評価できる。M E C に達するのに必要の投与量は個体特徴と投与経路に依存する。しかし、H P L C を用いて測定又は生物学的測定して血漿濃度を確定できる。

10

#### 【 0 1 1 5 】

M E C 値により投与間隔も測定できる。時間の 1 0 - 9 0 % 、好ましくは 3 0 - 9 0 % 、より好ましくは 5 0 - 9 0 % 内に血漿レベルを M E C 以上に維持する治療計画を採って組成物を投与すべきだ。

局所投与又は選択的吸収する場合、薬物の有効な局所濃度は血漿濃度と関係ない。

勿論、投与される組成物の量は治療すべき個体、上記した個体の体重、痛さの重症度、投与方式及び処方する医師の判断に依存する。

#### 【 0 1 1 6 】

既知の方法を使用して本発明で公開した化合物の効能と毒性を評価できる。例えば、インビトロで細胞系の毒性を測定することで特定の化合物又はある化学部分を共有する当該化合物サブセットの毒物学を設立でき、上記した細胞系は例えば哺乳動物細胞系、好ましくは人の細胞系である。通常、このような研究の結果により哺乳動物などのような動物体内での毒性、又はより具体的には人体内での毒性を予測できる。又は、既知の方法を使用して特定の化合物のマウス、ラット、ウサギ又は猿などのような動物モデルでの毒性を予測できる。若干の既知方法、例えばインビトロ方法、動物モデル又は人間での臨床試験を使用して、特定の化合物の効能を確定できる。いずれの疾病状態に応じて公認のインビトロモデルがあり、当該疾病状態は、限定されないが、がん症、心血管疾患と多種類の免疫機能不全を含む。同様に、受け入れられる動物モデルでそれらの疾病状態を治療する化学的薬物の効能を確定できる。モデルを選択して効能を測定するとき、当業者は本分野の従来技術の指導で適切なモデル、投与量と投与経路及び治療計画を選択できる。勿論、人間での臨床試験は化合物の人体内での効能を測定するのに用いられる。

20

30

#### 【 0 1 1 7 】

必要に応じて、上記した組成物をパッケージ又は分配装置に入れ、当該パッケージ又は分配装置は 1 種又は複数種の活性成分を含有する単位剤形が含まれてもよい。上記したパッケージは例えば金属又はプラスチック箔、例えばブリスターパッケージを含む。上記したパッケージ又は分配装置に投与明細書を付属してもよい。上記したパッケージ又は分配装置には、上記した容器に関する注意事項を付属してもよい。当該注意事項は薬物の生産、使用又は販売を管理する政府機構により定められ、上記した薬物形態は当該機構の許可により人間又は獣類へ投与されることを反映する。このような注意事項は、例えば F D A の許可により処方薬に用いられるラベル、又は許可される製品明細書である。適切な容器に、適合する薬物担体に処方される本発明の化合物を含める組成物は製造されて入れ、また所定の疾病状態を治療するようにラベルしてもよい。

40

#### 実施例

#### 【 0 1 1 8 】

本発明では、以下の略語を使用する。

L P S : 細菌リボ多糖

P B S : リン酸緩衝液

T w e e n - 2 0 : トウイーン - 2 0

P B S T : 0 . 0 5 % トウイーン - 2 0 のリン酸緩衝液溶液

50

H R P : セイヨウワサビペルオキシダーゼ	
T M B : 3 , 3 ' , 5 , 5 ' - テトラメチルベンジジン	
D S S : デキストラン硫酸ナトリウム	
5 - A S A : 5 - アミノサリチル酸	
C M C - N a : カルボキシメチルセルロースナトリウム	
1 % C M C - N a : C M C - N a 濃度が 1 % ( 重量 / 体積 ) の水溶液	
1 . 6 % D S S : D S S 濃度が 1 . 6 % ( 重量 / 体積 ) の水溶液	
0 . 9 % D S S : D S S 濃度が 0 . 9 % ( 重量 / 体積 ) の水溶液	
m g / k g : ミリグラム / キログラム	
m g / k g / d : ミリグラム / キログラム / 日	10
m l / k g : ミリリットル / キログラム	
c m : センチメートル	
M e a n ± S D : 平均値 ± 標準偏差	
3 0 % エタノール : エタノール濃度が 3 0 % ( 体積 / 体積 ) の水溶液	
c m <sup>2</sup> : 平方センチメートル	
U / m g : 単位 / ミリグラム	
g : グラム	
m m o l : ミリモル	
m o l / L : モル / リットル	
i . g : 胃内投与	20
m l : ミリリットル	
μ l : マイクロリットル	
n m : ナノメートル	
s : 秒	
O D 値 : 光学濃度値	
μ m : マイクロメートル	
Q d 、 Q D 、 Q . D 又は q d : 1 回 / 日	
【 0 1 1 9 】	
実験に利用できる設備又は機器	30

40

50

50

設備	型番	メーカー	
動物電子内視鏡	VET-6011	上海澳華光電内窺鏡有限公司	
全自動生化学分析装置	Cobas c 311	Roche	
マイクロプレートリーダー	Multiskan GO	Thermo Scientific	
マイクロプレートリーダー	Model 680	Biorad	
プレート洗浄機	Model 1575	Biorad	
動物固定器	特許番号ZL 2008 0089997. 7	蘇州猴皇動物実験設備科技有限公司	10
高速遠心分離機	TGL-16B	上海安亭科学儀器場	
トリプル四重極質量分析計	API 3000	米国応用生物系統公司公司	
高速液体クロマトグラフィー	LC-20A	日本島津製作所	
渦振動子	QL901	其林貝爾	
低温高速遠心分離機	Heraeus Multifuge X3R	Thermo Scientific	
全自動真空脱水機	Leica ASP200S	Germany Leica Instrument Co., Ltd.	20
埋込機	Leica EG1150H+C	Germany Leica Instrument Co., Ltd.	
手動パラフィンスライサー	Leica RM2235	Germany Leica Instrument Co., Ltd.	
パラフィン伸展バス	Leica-HI1210	Germany Leica Instrument Co., Ltd.	
全自動染色機	Leica-ST5020	Germany Leica Instrument Co., Ltd.	30
全自動封入装置	Leica CV5030	Germany Leica Instrument Co., Ltd.	
液体クロマトグラフ質量分析計	AUQUITY UPLC-Xevo TQD	Waters	
核磁気共鳴分光計	Bruker AVANCE III 400MHz NMR	Bruker	40

## 【0120】

中国特許ZL200510013292.3には、4-アミノ-2-(1-(2-メトキシエチル)-2,6-ジオキサピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンの製造方法が開示されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0121】

## 実施例1

4-アセチルアミノ-2-(1-(2-メトキシエチル)-2,6-ジオキサピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンの製造

中国特許ZL200510013292.3に開示された製造方法に従って4-アミノ

- 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオンを製造した。

4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン ( 3 . 0 g ) をジクロロメタン ( D C M ) ( 3 0 m l ) に溶解し、次いでトリエチルアミン ( T E A ) ( 2 . 7 5 g 、 3 . 7 7 m l ) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン ( D M A P ) ( 0 . 1 2 6 g ) を加え、アルゴンで空気を置換した。反応系を 0 に降温し、撹拌しながら塩化アセチル ( 4 . 5 9 g 、 4 . 1 6 m l ) を加え、反応が完全に完了するまでゆっくりと室温に昇温した。反応液に水 ( 6 0 m l ) を加えて反応を停止させ、ジクロロメタンで 1 回抽出した後、有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で 1 回洗浄し、有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮することで粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して製品である 1 . 8 g 固体を得た。ジクロロメタンで固体を溶解し、エチルエーテルを滴下して製品を析出させ、得られた製品をさらにジクロロメタンで溶解し、エチルエーテルを加えて製品を析出させ、減圧乾燥することで、実施例 1 の白色固体の製品 1 . 3 g ( H P L C 純度 9 8 . 0 6 % ) を得た。収率は 3 8 . 3 % であった。核磁気共鳴水素スペクトル  $^1\text{H NMR}$  ( 重クロロホルム (  $\text{CDCl}_3$  ) , 4 0 0 M H z ) 9 . 4 1 1 ( b s , 1 H ) , 8 . 8 2 3 - 8 . 8 0 2 ( d , 1 H ) , 7 . 7 3 0 - 7 . 6 9 0 ( d d , 1 H ) , 7 . 5 5 7 - 7 . 5 3 7 ( d d , 1 H ) , 4 . 9 9 5 - 4 . 9 5 0 ( m , 1 H ) , 4 . 1 4 6 - 4 . 0 0 1 ( m , 2 H ) , 3 . 5 5 5 - 3 . 5 2 1 ( m , 2 H ) , 3 . 3 4 5 ( s , 3 H ) , 3 . 0 4 8 - 2 . 9 5 6 ( m , 1 H ) , 2 . 8 4 8 - 2 . 7 1 9 ( m , 2 H ) , 2 . 2 6 7 ( s , 3 H ) , 2 . 1 8 6 - 2 . 0 8 6 ( m , 1 H ) 。 M S ( m / e ) : 3 7 4 . 2 1 ( M + H ^ + ) 。

【 0 1 2 2 】

#### 実施例 2

4 - メチルアミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオンの製造

4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン ( 4 . 0 g ) 、ジ - t e r t - ブチルジカーボネート ( 1 0 . 5 2 8 g ) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン ( 0 . 1 4 7 g ) を反応フラスコに入れ、そこにテトラヒドロフラン ( 4 0 m l ) を加え、室温で撹拌しながら一晩反応させた。反応液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して白色固体の製品 4 - ジ - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン 3 . 3 g を得た。収率は 7 4 . 1 % であった。M S ( m / e ) : 5 5 4 . 4 0 ( M + N a ^ + ) 。

4 - ジ - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン ( 2 . 0 5 g ) をジクロロメタン ( 6 0 0 m l ) に溶解し、テトラヒドロフラン ( 3 m l ) を加え、反応が完全に完了するまで室温で撹拌しながら反応させた。反応液に飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させ、分液し、有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して 4 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン 1 . 6 6 g ( H P L C 純度 9 8 . 6 2 % ) を得た。収率は 1 0 0 % であった。M S ( m / e ) : 4 5 4 . 2 9 ( M + N a ^ + ) 。

4 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン ( 3 . 0 g ) 、ヨウ化メチル ( 2 . 9 6 g ) 及び炭酸カリウム ( 2 . 8 8 g ) を反応フラスコに入れ、N , N - ジメチルホルムアミド ( 3 0 m l ) を加え、室温で撹拌しながら一晩反応させた。反応液をジクロロメタン ( 1 0 0 m l ) で希釈し、水で有機相を洗浄し、水相をジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で有機相を洗浄し、有機



相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して4-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ-2-(1-(2-メトキシエチル)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-イソインドリン-1,3-ジオン(黄色油状物)2.91g(HPLC純度96.43%)を得た。収率は94.0%であった。MS(m/e): 468.31(M+Na<sup>+</sup>)。

4-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ-2-(1-(2-メトキシエチル)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-イソインドリン-1,3-ジオン(2.9g)をジクロロメタン(30ml)に加え、テトラヒドロフラン(6ml)を加え、室温で攪拌しながら2時間反応させた。反応液を減圧濃縮して粗生成物を得、粗生成物をメチルtert-ブチルエーテル(35ml)で溶解し、一晩攪拌し、黄色固体製品を析出させ、濾過し、固体を収集し、減圧乾燥して黄色固体の製品1.83g(HPLC純度98.62%)を得た。収率は81.6%であった。<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>, 400MHz) 7.538-7.499(dd, 1H), 7.112-7.094(d, 1H), 6.887-6.866(d, 1H), 4.949-4.904(m, 1H), 4.122-3.999(m, 2H), 3.543-3.510(m, 2H), 3.341(s, 3H), 2.989-2.950(m, 1H), 2.981(s, 3H), 2.820-2.700(m, 2H), 2.115-2.060(m, 1H)。MS(m/e): 346.24(M+H<sup>+</sup>)。

【0123】

#### 実施例3

4-ジメチルアミノ-2-(1-(2-メトキシエチル)-2,6-ジオキサピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンの製造

4-アミノ-2-(1-(2-メトキシエチル)-2,6-ジオキサピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(3.0g)、ヨウ化メチル(14.2g)及び炭酸カリウム(6.25g)を耐圧反応管に入れ、N,N-ジメチルホルムアミド(20ml)を加え、密封し、油浴中に入れ、80℃に加熱し、攪拌しながら80時間反応させた。反応液をジクロロメタン(200ml)で希釈し、濾過し、濾液を減圧濃縮して黒色油状粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、褐色固体3.2gを得た。褐色固体を酢酸エチル(20ml)で一晩攪拌してパルプ化し、濾過し、固体を収集し、減圧乾燥して黄色粉末状の固体製品1.67g(HPLC純度97.22%)を得た。収率は51.4%であった。<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>, 400MHz) 7.543-7.504(dd, 1H), 7.308-7.287(d, 1H), 7.121-7.100(d, 1H), 5.004-4.959(m, 1H), 4.115-3.999(m, 2H), 3.537-3.507(m, 2H), 3.337(s, 3H), 3.108(s, 6H), 2.982-2.944(m, 1H), 2.803-2.751(m, 2H), 2.094-2.079(m, 1H)。MS(m/e): 360.27(M+H<sup>+</sup>)。

【0124】

#### 実施例4

4-フルオロ-2-(1-(2-メトキシエチル)-2,6-ジオキサピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンの製造

1-(2-メトキシエチル)-3-ベンジルオキシアミド-2,6-ピペリジンジオン酢酸塩(35g)、パラジウムカーボン(3.5g、パラジウム含有量10%)及び酢酸(13ml)を反応フラスコ中に入れ、水素バルーンで空気を3回置換し、室温で攪拌しながら72時間反応させた。反応液を濾過し、濾液を収集し、そのまま次のステップの反応に用いた。

上記濾液(1-(2-メトキシエチル)-3-アミノ-2,6-ピペリジンジオン酢酸塩理論量2.0gを含む)、3-フルオロフタル酸無水物(1.35g)、酢酸ナトリウム(0.67g)及び酢酸(43ml)を反応フラスコに入れ、油浴中に入れ140℃に

加熱し、5時間攪拌しながら反応させた。反応液を減圧濃縮し、黒色粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体の製品1.56g (HPLC純度99.88%)を得た。収率は57.4%であった。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7.796 - 7.746 (m, 1H), 7.717 - 7.700 (d, 1H), 7.447 - 7.403 (m, 1H), 5.028 - 4.982 (m, 1H), 4.127 - 3.998 (m, 2H), 3.541 - 3.510 (m, 2H), 3.340 (s, 3H), 3.019 - 2.951 (m, 1H), 2.895 - 2.739 (m, 2H), 2.171 - 2.085 (m, 1H)。MS (m/e): 357.19 (M + Na<sup>+</sup>)。

【0125】

10

#### 実施例5

4, 5, 6, 7 - テトラフルオロ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンの製造

実施例4の合成方法により、3, 4, 5, 6 - テトラフルオロフタル酸無水物と1 - (2 - メトキシエチル) - 3 - アミノ - 2, 6 - ピペリジンジオン酢酸塩とを反応させてタイトル化合物を得た。白色固体の製品2.93g (HPLC純度97.58%)を得た。収率は78.6%であった。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 4.999 - 4.953 (m, 1H), 4.118 - 3.984 (m, 2H), 3.530 - 3.500 (m, 2H), 3.333 (s, 3H), 3.029 - 2.991 (m, 1H), 2.803 - 2.764 (m, 2H), 2.136 - 2.117 (m, 1H)。MS (m/e): 389.22 (M + H<sup>+</sup>)。

20

【0126】

#### 実施例6

4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンの製造

3 - アミノ - N - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジニル) フェニルフタルイミド (3.5g)、2 - ブロモエタノール (4.8g)、炭酸カリウム (1.77g) 及びN, N - ジメチルホルムアミド (35ml) を反応フラスコ中に入れ、油浴中に置き40に加熱し、80時間攪拌しながら反応させた。反応系を室温に降温し、水 (80ml) を加えて反応を停止させ、酢酸エチルを加え、攪拌して固体を析出させた。混合物を減圧吸引濾過し、濾過ケーキを廃棄し、濾液を収集し、濾液を分液し、水相を酢酸エチルで4回逆抽出し、有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮することで粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色固体の製品2.0g (HPLC純度95.53%)を得た。収率は49.2%であった。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7.457 - 7.419 (t, 1H), 7.176 - 7.158 (d, 1H), 6.886 - 6.865 (d, 1H), 4.990 - 4.945 (m, 1H), 4.135 - 4.065 (m, 2H), 3.813 - 3.785 (m, 2H), 3.006 - 2.966 (m, 1H), 2.829 - 2.714 (m, 2H), 2.153 - 2.114 (m, 1H)。MS (m/e): 340.18 (M + Na<sup>+</sup>)。

30

40

【0127】

#### 実施例7

5 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンの製造

実施例4の合成方法により、4 - ニトロフタル酸無水物と1 - (2 - メトキシエチル) - 3 - アミノ - 2, 6 - ピペリジンジオン酢酸塩を反応させて5 - ニトロ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1, 3 - ジオンを得た。白色固体製品2.8g (HPLC純度99.62%)を得た。収率は54.5であった。MS (m/e): 384.18 (M + Na<sup>+</sup>)。

5 - ニトロ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 -

50

イル) - イソインドリン - 1, 3 - ジオン (2.6 g)、パラジウムカーボン (0.26 g) 及びテトラヒドロフラン (30 ml) を反応フラスコ中に入れ、水素バルーンで空気を3回置換し、室温で20時間攪拌しながら反応させ、反応が完全に完了した。反応液を濾過し、濾液を収集し、水ポンプで減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を酢酸エチルでパルプ化して精製し、黄色固体の製品 1.56 g (HPLC 純度 95.74%) を得た。収率は 65.4% であった。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.607 - 7.587 (d, 1H), 7.012 - 7.007 (d, 1H), 6.846 - 6.820 (dd, 1H), 4.970 - 4.925 (m, 1H), 4.135 - 3.982 (m, 2H), 3.540 - 3.509 (m, 2H), 3.340 (s, 3H), 3.024 - 2.903 (m, 1H), 2.829 - 2.710 (m, 2H), 2.117 - 2.062 (m, 1H)。MS (m/e): 354.22 (M + Na<sup>+</sup>)。 10

【0128】

#### 実施例 8

4 - アミノ - 5 - ヒドロキシ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンの製造

4 - ヒドロキシフタル酸ジメチル (125 g) 及び濃硫酸 (600 ml) 反応フラスコに入れ、攪拌しながら 0 に降温した。反応系に発煙硝酸 (39.44 g) をゆっくりと滴下し、反応系温度を 5 未満に制御し、約 1 時間をかけて滴下が終了した。氷浴を取り外し、室温に昇温し、22時間攪拌しながら反応させ、反応が完全に完了した。反応液を氷水にゆっくりと入れて反応を停止させ、酢酸エチルを加えて水相を5回抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濾液を収集し、順に水ポンプ、油ポンプで減圧濃縮することで4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロフタル酸ジメチル 169 g (HPLC 純度 36.54%) を得、そのまま次の反応に用いた。MS (m/e): 254.07 (M - H)<sup>-</sup>。 20

4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロフタル酸ジメチル (164 g)、臭化ベンジル (135.9 g)、炭酸カリウム (400 g) 及びアセトン (1730 ml) を反応フラスコに加え、油浴に入れ 70 に加熱し、23時間攪拌しながら反応させ、反応が完全に完了した。反応系を室温に降温し、減圧吸引濾過し、濾過ケーキをジクロロメタンでリンスし、濾液を収集し、濾液を減圧濃縮し、濃縮物にジクロロメタン (2000 ml) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (1000 ml) を加え、抽出して分液した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮することで黄色固体の粗生成物を得た。粗生成物を酢酸エチルで再結晶して精製し、4 - ベンジルオキシ - 3 - ニトロフタル酸ジメチル (白色固体製品) 40 g (HPLC 純度 96.96%) を得た。収率は 18.1% であった。MS (m/e): 346.14 (M + H<sup>+</sup>)。 30

4 - ベンジルオキシ - 3 - ニトロフタル酸ジメチル (30 g) 及びエタノール (300 ml) を反応フラスコに加え、事前に調製された水酸化ナトリウム水溶液 (24 g 水酸化ナトリウムを 300 ml 水に溶解したもの) を反応フラスコに入れ、油浴に入れ 70 に加熱し、7時間攪拌しながら反応させ、反応が完全に完了した。反応系を室温に降温し、減圧濃縮してほとんどのエタノールを除去した。室温下で濃縮物に 4 N 塩酸水溶液を加えて pH = 2 まで酸性化し、大量の白色固体を析出させ、混合物を減圧吸引濾過し、濾過ケーキを収集し、油ポンプで減圧乾燥させ、4 - ベンジルオキシ - 3 - ニトロフタル酸 (白色固体) 27.5 g (HPLC 純度 99.55%) を得た。収率は 100% であった。MS (m/e): 316.15 (M - H)<sup>-</sup>。 40

4 - ベンジルオキシ - 3 - ニトロフタル酸 (19.1 g) 及び無水酢酸 (120 ml) を反応フラスコに入れ、油浴に入れ 140 に加熱し、6時間攪拌しながら反応させた。反応系を室温に降温し、反応液を減圧濃縮して粗生成物を得、粗生成物をメチル tert - ブチルエーテルおよび n - ヘキサンでパルプ化して精製することで4 - ベンジルオキシ - 3 - ニトロフタル酸無水物 (褐色固体) 16.8 g を得た。収率は 93.3% であった。

実施例 4 の合成方法により、4 - ベンジルオキシ - 3 - ニトロフタル酸無水物と 2 - メ 50

トキシエチル) - 3 - アミノ - 2, 6 - ピペリジンジオン酢酸塩を反応させることで 4 - ニトロ - 5 - ベンジルオキシ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1, 3 - ジオン (白色固体) 22.3 g (HPLC 純度 99.69%) を製造した。収率は 85.0% であった。MS (m/e): 468.22 (M + H<sup>+</sup>)。

実施例 7 の合成方法により、4 - ニトロ - 5 - ベンジルオキシ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1, 3 - ジオンと反応させることでタイトル化合物を製造した。黄色固体の製品 18.4 g (HPLC 純度 99.03%) を得た。収率は 86.8% であった。<sup>1</sup>H NMR (ジメチルスルホキシド (DMSO), 400 MHz) 10.820 (s, 1H), 6.974 - 6.955 (d, 1H), 6.915 - 6.896 (d, 1H), 5.936 - 5.935 (bs, 2H), 5.099 - 5.053 (q, 1H), 3.917 - 3.730 (m, 2H), 3.363 - 3.331 (t, 2H), 3.217 (s, 3H), 3.002 - 2.911 (m, 1H), 2.762 - 2.702 (m, 1H), 2.560 - 2.450 (m, 1H), 2.027 - 1.963 (m, 1H)。MS (m/e): 348.17 (M + H<sup>+</sup>)。

#### 【0129】

##### 実施例 9

4 - アミノ - 5 - フルオロ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンの製造

4 - フルオロフタル酸 (1.0 g) 及び濃硫酸 (5 ml) を反応フラスコに入れ、撹拌しながら 0 に降温した。反応系に濃硝酸 (1.05 g、65% 含有量) をゆっくりと滴下し、滴下終了後、油浴に入れ、80 に昇温し、7 時間撹拌しながら反応させ、HPLC により反応が完全に完了したことを示した。反応液を氷水 (20 g) ゆっくりと加えて反応を停止させ、酢酸エチルを加えて水相を抽出し、有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濾液を収集し、順に水ポンプ、油ポンプで減圧濃縮することで黄色固体の粗生成物 1.3 g を得、そのまま次の反応に用いた。

塩化チオニル 5 ml を反応フラスコに入れ、さらに油浴に入れ、90 に加熱し、11 時間撹拌しながら反応させた。反応系を室温に降温し、反応液を水ポンプで減圧濃縮することで黄色油状物の粗生成物 0.56 g を得、そのまま次の反応に用いた。

実施例 4 の合成方法により、得られた 4 - フルオロ - 3 - ニトロフタル酸無水物と 1 - (2 - メトキシエチル) - 3 - アミノ - 2, 6 - ピペリジンジオン酢酸塩を反応させることで黒色固体 5 - フルオロ - 4 - ニトロ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1, 3 - ジオン 0.3 g (HPLC 純度 90.63%) を得た。MS (m/e): 380.21 (M + H<sup>+</sup>)。

実施例 7 の合成方法により、5 - フルオロ - 4 - ニトロ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1, 3 - ジオンを反応させてタイトル化合物を製造した。黄色固体の製品 0.137 g (HPLC 純度 97.59%) を得た。収率は 57.2% であった。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.256 - 7.208 (dd, 1H), 7.158 - 7.129 (dd, 1H), 5.269 (bs, 2H), 4.959 - 4.914 (m, 1H), 4.140 - 3.988 (m, 2H), 3.544 - 3.512 (m, 2H), 3.341 (s, 3H), 3.000 - 2.961 (m, 1H), 2.795 - 2.745 (m, 2H), 2.121 - 2.081 (m, 1H)。MS (m/e): 350.2 (M + H<sup>+</sup>)。

#### 【0130】

##### 実施例 10

4 - アミノ - 7 - ヒドロキシ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンの製造

4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 7 - ヒドロキシフタル酸ジメチルは、Journal of Organic Chemistry, 62 (12), 4088 - 4096; 1997に記載の方法で調製された。

3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 6 - ヒドロキシフタル酸ジメチル (3.0 g)、1 - (2 - メトキシエチル) - 3 - アミノ - 2, 6 - ピペリジンジオン酢酸塩 (4.5 g) 及びピリジン (60 ml) を反応フラスコに加え、油浴に入れ、100 に加熱し、40時間攪拌しながら反応させた。反応液を室温に降温し、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、4 - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 7 - ヒドロキシ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1, 3 - ジオン (黄色固体製品) 2.35 g (HPLC純度95.96%) を得た。収率は48.8%であった。MS (m/e): 470.28 (M + Na<sup>+</sup>)。 10

4 - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 7 - ヒドロキシ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1, 3 - ジオン (2.25 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、テトラヒドロフラン (4 ml) を加え、室温で6時間攪拌しながら反応させ、反応が完全に完了した。反応液を減圧濃縮して粗生成物を得、粗生成物をメチル tert - ブチルエーテルでパルプ化して精製し、褐色固体の製品 1.413 g (HPLC純度95.35%) を得た。収率は77.4%であった。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.020 - 6.998 (d, 1H), 6.858 - 6.835 (d, 1H), 4.934 - 4.889 (m, 1H), 4.145 - 3.995 (m, 2H), 3.555 - 3.521 (m, 2H), 3.346 (s, 3H), 3.031 - 2.926 (m, 1H), 2.827 - 2.742 (m, 2H), 2.140 - 2.059 (m, 1H)。MS (m/e): 348.22 (M + H<sup>+</sup>)。 20

#### 【0131】

##### 実施例 11

4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メチルチオエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンの製造

3 - アミノ - N - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジニル) フェニルフタルイミド (2.5 g)、2 - クロロエチルメチルスルフィド (2.55 g)、炭酸カリウム (3.8 g)、ヨウ化ナトリウム (0.28 g) 及び N, N - ジメチルホルムアミド (35 ml) を反応フラスコに入れ、さらに油浴に入れ、50 に加熱し、20時間攪拌しながら反応させ、反応が完全に完了した。反応系を室温に降温し、ジクロロメタン及び水を加えて抽出して分液し、水相をジクロロメタンで2回逆抽出した後、有機相を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮することで粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して黄色固体の製品 2.111 g (HPLC純度96.68%) を得た。収率は55.3%であった。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.457 - 7.418 (dd, 1H), 7.180 - 7.161 (dd, 1H), 6.885 - 6.863 (dd, 1H), 4.966 - 4.921 (m, 1H), 4.110 - 3.973 (m, 2H), 2.994 - 2.926 (m, 1H), 2.820 - 2.753 (m, 2H), 2.683 - 2.646 (t, 2H), 2.144 (s, 3H), 2.125 - 2.079 (m, 1H)。MS (m/e): 348.19 (M + H<sup>+</sup>)。 30 40

#### 【0132】

##### 実施例 12

4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メチルスルフィニルエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンの製造

4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メチルチオエチル) - 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1, 3 - ジオン 4.85 g、m - クロロペルオキシ安息香酸 (3.13 g) 及びジクロロメタン (170 ml) を反応フラスコに入れ、室温で18時 50

間攪拌しながら反応させた。反応系に飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (100 ml) を加え、抽出して分液し、水相をジクロロメタン (150 ml × 3) で逆抽出した後、有機相を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色固体の 4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メチルスルフィニルエチル) - 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1, 3 - ジオン 0.846 g (HPLC 純度 95.09%) を得た。収率は 16.7% であった。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.462 - 7.423 (dd, 1H), 7.172 - 7.155 (d, 1H), 6.895 - 6.874 (d, 1H), 4.974 - 4.931 (m, 1H), 4.371 - 4.192 (m, 2H), 3.073 - 2.909 (m, 3H), 2.827 - 2.696 (m, 2H), 2.650 - 2.647 (d, 3H), 2.144 - 2.104 (m, 1H)。MS (m/e): 364.22 (M + H<sup>+</sup>)。

【0133】

#### 実施例 13

4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メチルスルホニルエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンの製造

実施例 12 の合成方法により、4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メチルチオエチル) - 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1, 3 - ジオンを反応させて黄色固体の製品 1.78 g (HPLC 純度 99.47%) を製造した。収率は 33.6% であった。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.470 - 7.431 (dd, 1H), 7.184 - 7.167 (d, 1H), 6.896 - 6.876 (d, 1H), 4.988 - 4.943 (m, 1H), 4.400 - 4.231 (m, 2H), 3.311 - 3.277 (t, 2H), 2.999 (s, 3H), 3.012 - 2.932 (m, 1H), 2.834 - 2.697 (m, 2H), 2.153 - 2.110 (m, 1H)。MS (m/e): 380.23 (M + H<sup>+</sup>)。

【0134】

#### 実施例 14

4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 3 - フルオロ - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンの製造

4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1, 3 - ジオンは、PCT Int. Appl., 2006 105697, 12 Oct 2006 に記載の方法で調製された。

4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1, 3 - ジオン (5 g) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、アルゴンで保護し、-78 °C に降温し、リチウムヘキサメチルジシラジド (40 ml) をゆっくりと滴下し、滴下終了後、引き続き 1 h 攪拌した。N - フッ素化ビスベンゼンスルホンアミド (11.67 g を 30 ml テトラヒドロフランに溶解する) を加え、その後、1 時間攪拌した後、ゆっくりと室温に昇温し、一晚反応させた。反応混合物を 150 ml 飽和塩化アンモニウム水溶液に加え、150 ml 酢酸エチルを加え、分液し、水相を 100 ml 酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、200 ml 飽和食塩水で洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / 石油エーテル = 1 / 3) により精製し、黄色固体 968 mg (HPLC 純度 97.20%) を得た。収率は 18.4% であった。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.461 - 7.499 (dd, 1H), 7.171 - 7.153 (d, 1H), 6.931 - 6.899 (d, 1H), 4.193 - 4.024 (m, 2H), 3.670 - 3.640 (t, 2H), 3.606 - 3.5558 (m, 1H), 3.020 (s, 3H), 2.371 - 2.960 (m, 1H), 2.656 - 2.555 (m, 1H), 2.433 - 2.342 (m, 1H)。MS (m/e): 372.22 (M + Na<sup>+</sup>)。

【0135】

10

20

30

40

50

## 実施例 15

4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオンの製造

3 - アミノ - 3 - メチルピペリジン - 2 , 6 - ジオン塩酸塩は、P C T I n t . A p p l . , 2 0 0 6 0 8 1 2 5 1 , 0 3 A u g 2 0 0 6 に記載の方法により調製された。

実施例 4 の合成方法により、3 - アミノ - 3 - メチルピペリジン - 2 , 6 - ジオン塩酸塩と 3 - ニトロフタル酸無水物を反応させて白色固体 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) - 4 - ニトロイソインドリン - 1 , 3 - ジオン 2 . 7 g ( H P L C 純度 6 6 . 0 3 % ) を得た。収率は 6 9 . 1 % であった。MS ( m / e ) : 3 1 8 . 1 2 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

10

実施例 11 の合成方法により、2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) - 4 - ニトロイソインドリン - 1 , 3 - ジオンを反応させて黄色固体 4 - ニトロ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン 0 . 7 3 6 g ( H P L C 純度 9 6 . 4 5 % ) を調製した。収率は 2 8 . 3 % であった。MS ( m / e ) : 3 7 6 . 2 6 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

実施例 7 の合成方法により、4 - ニトロ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオンを反応させてタイトル化合物を調製した。黄色固体の製品 0 . 5 7 2 g ( H P L C 純度 9 4 . 5 1 % ) を得た。収率は 8 4 . 1 % であった。<sup>1</sup> H N M R ( C D C l <sub>3</sub> , 4 0 0 M H z )

7 . 4 3 0 - 7 . 3 9 1 ( t , 1 H ) , 7 . 1 0 4 - 7 . 0 8 6 ( d , 1 H ) , 6 . 8 5 4 - 6 . 8 3 3 ( d , 1 H ) , 4 . 1 1 2 - 4 . 0 7 4 ( m , 2 H ) , 3 . 6 1 5 - 3 . 5 8 0 ( m , 2 H ) , 3 . 3 7 3 ( s , 3 H ) , 2 . 8 4 4 - 2 . 7 9 3 ( m , 1 H ) , 2 . 7 3 4 - 2 . 6 9 0 ( m , 2 H ) , 2 . 0 4 6 - 1 . 9 9 3 ( m , 1 H ) , 1 . 9 6 9 ( s , 3 H ) 。 MS ( m / e ) : 3 6 8 . 2 2 ( M + N a <sup>+</sup> ) 。

20

## 【 0 1 3 6 】

## 実施例 16

4 - アセチルアミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシプロピル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオンの製造

N - ( ( ベンジルオキシ ) カルボニル ) - グルタミン酸無水物は、A r c h i v e s o f P h a r m a c a l R e s e a r c h , 3 1 ( 7 ) , 8 3 4 - 8 3 7 ; 2 0 0 8 に記載の方法により調製された。

30

N - ( ( ベンジルオキシ ) カルボニル ) - グルタミン酸無水物 ( 1 9 g ) 、 3 - メトキシプロピルアミン ( 6 . 4 g ) 、 トリエチルアミン ( 7 . 3 g ) 、 4 - ジメチルアミノピペリジン ( 0 . 8 8 g ) 及びテトラヒドロフラン ( 2 7 0 m l ) を反応フラスコに入れ、室温で 4 0 時間攪拌しながら反応させ、反応が完全に完了した。得られた反応液は製品のテトラヒドロフラン溶液であった。それをそのまま次の反応に用いた。

N , N ' - カルボニルジイミダゾール ( 2 3 . 4 g ) を秤量し、上記反応液溶液にバッチに添加し、室温で 7 2 時間攪拌しながら反応させ、反応が完全に完了した。反応液を減圧濃縮した後、濃縮物にジクロロメタン ( 5 0 0 m l ) を加えて溶解し、順に 1 N 塩酸水溶液 ( 2 5 0 m l ) 、 飽和重炭酸ナトリウム水溶液 ( 2 5 0 m l ) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 ( 2 5 0 m l ) で洗浄し、有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、褐色油状の製品 1 - ( 2 - メトキシプロピル ) - 3 - ベンジルオキシアミド - 2 , 6 - ピペリジンジオン 2 3 . 7 g を得、そのまま次の反応に用いた。MS ( m / e ) : 3 5 7 . 2 4 ( M + N a <sup>+</sup> ) 。

40

実施例 4 の合成方法により、1 - ( 2 - メトキシプロピル ) - 3 - ベンジルオキシアミド - 2 , 6 - ピペリジンジオンを反応させてタイトル化合物を製造し、白色固体の製品 0 . 4 3 4 g ( H P L C 純度 9 7 . 7 1 % ) を得た。収率は 1 2 . 5 % であった。<sup>1</sup> H N M R ( C D C l <sub>3</sub> , 4 0 0 M H z ) 9 . 4 1 1 ( b s , 1 H ) , 8 . 8 2 2 - 8 . 8 0 1 ( d , 1 H ) , 7 . 7 2 9 - 7 . 6 8 9 ( d d , 1 H ) , 7 . 5 5 5 - 7

50

. 535 (dd, 1H), 4.943 - 4.987 (m, 1H), 3.993 - 3.879 (m, 2H), 3.428 - 3.397 (t, 2H), 3.304 (s, 3H), 3.005 - 2.936 (m, 1H), 2.825 - 2.705 (m, 2H), 2.266 (s, 3H), 2.146 - 2.092 (m, 1H), 1.880 - 1.802 (m, 2H)。MS (m/e): 410.31 (M + Na<sup>+</sup>)。

【0137】

#### 実施例 17

4 - フルオロ - 2 - (1 - (2 - メトキシプロピル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンの製造

実施例 4 の合成方法により、1 - (2 - メトキシプロピル) - 3 - アミノ - 2, 6 - ピペリジンジオン酢酸塩と 3 - フルオロフタル酸無水物を反応させてタイトル化合物を製造した。淡黄色粘稠状の製品 0.631 g (HPLC 純度 97.42%) を得た。収率は 31.1% であった。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.792 - 7.743 (m, 1H), 7.715 - 7.697 (d, 1H), 7.444 - 7.400 (m, 1H), 4.978 - 4.932 (m, 1H), 3.988 - 3.871 (m, 2H), 3.421 - 3.390 (t, 2H), 3.300 (s, 3H), 3.000 - 2.938 (m, 1H), 2.851 - 2.691 (m, 2H), 2.142 - 2.091 (m, 1H), 1.872 - 1.797 (m, 2H)。MS (m/e): 349.22 (M + H<sup>+</sup>)。

【0138】

#### 実施例 18

5 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシプロピル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンの製造

実施例 4 の合成方法により、4 - ニトロフタル酸無水物と 1 - (2 - メトキシプロピル) - 3 - アミノ - 2, 6 - ピペリジンジオン酢酸塩を反応させて 5 - ニトロ - 2 - (1 - (2 - メトキシプロピル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1, 3 - ジオンを製造した。淡黄色油状の製品 1.118 g (HPLC 純度 98.44%) を得た。収率は 20% であった。MS (m/e): 376.25 (M + H<sup>+</sup>)。

実施例 7 の合成方法により、5 - ニトロ - 2 - (1 - (2 - メトキシプロピル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1, 3 - ジオンを反応させて淡黄色固体の製品 0.697 g (HPLC 純度 97.79%) を製造した。収率は 67.7% であった。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.624 - 7.603 (d, 1H), 7.031 - 7.027 (d, 1H), 6.861 - 6.835 (dd, 1H), 4.925 - 4.879 (m, 1H), 3.977 - 3.863 (m, 2H), 3.421 - 3.390 (t, 2H), 3.301 (s, 3H), 2.969 - 2.922 (m, 1H), 2.820 - 2.676 (m, 2H), 2.108 - 2.056 (m, 1H), 1.869 - 1.794 (m, 2H)。MS (m/e): 346.24 (M + H<sup>+</sup>)。

【0139】

#### 実施例 19

4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - エトキシエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンの製造

実施例 16 の合成方法により、N - ((ベンジルオキシ)カルボニル) - グルタミン酸無水物を反応させて褐色油状の粗生成物 1 - (2 - エトキシエチル) - 3 - ベンジルオキシアミド - 2, 6 - ピペリジンジオン 17.2 g を製造した。

実施例 4 の合成方法により、1 - (2 - エトキシエチル) - 3 - アミノ - 2, 6 - ピペリジンジオン酢酸塩と 3 - ニトロフタル酸無水物を反応させて 4 - ニトロ - 2 - (1 - (2 - エトキシエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1, 3 - ジオン (灰白色固体) 1.326 g (HPLC 純度 95.24%) を得た。収率は 39.4% であった。MS (m/e): 376.23 (M + H<sup>+</sup>)。



実施例 7 の合成方法により、4 - ニトロ - 2 - ( 1 - ( 2 - エトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオンを反応させて黄色固体の 4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - エトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン 0 . 6 3 1 g ( H P L C 純度 9 4 . 9 5 % ) を製造した。収率は 5 1 . 7 % であった。<sup>1</sup> H N M R ( C D C l <sub>3</sub> , 4 0 0 M H z ) 7 . 4 5 0 - 7 . 4 1 1 ( d d , 1 H ) , 7 . 1 7 4 - 7 . 1 5 6 ( d , 1 H ) , 6 . 8 8 1 - 6 . 8 6 0 ( d , 1 H ) , 4 . 9 6 3 - 4 . 9 1 8 ( m , 1 H ) , 4 . 1 1 9 - 3 . 9 9 4 ( m , 2 H ) , 3 . 5 7 5 - 3 . 4 8 0 ( m , 4 H ) , 3 . 0 2 3 - 2 . 9 2 1 ( m , 1 H ) , 2 . 8 3 9 - 2 . 7 1 4 ( m , 2 H ) , 2 . 1 4 0 - 2 . 0 3 5 ( m , 1 H ) , 1 . 1 8 0 - 1 . 1 4 5 ( t , 3 H ) 。 M S ( m / e ) : 3 4 6 . 2 4 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

【 0 1 4 0 】

実施例 2 0

4 - フルオロ - 2 - ( 1 - ( 2 - エトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオンの製造

実施例 4 の合成方法により、1 - ( 2 - エトキシエチル ) - 3 - アミノ - 2 , 6 - ピペリジンジオン酢酸塩と 3 - フルオロフタル酸無水物を反応させて淡黄色粘稠状のタイトル化合物 1 . 5 6 6 g ( H P L C 純度 9 8 . 6 3 % ) を製造した。収率は 7 4 . 7 % であった。<sup>1</sup> H N M R ( C D C l <sub>3</sub> , 4 0 0 M H z ) 7 . 7 9 2 - 7 . 7 4 3 ( m , 1 H ) , 7 . 7 1 5 - 7 . 6 9 8 ( d , 1 H ) , 7 . 4 4 4 - 7 . 4 0 0 ( m , 1 H ) , 5 . 0 1 9 - 4 . 9 7 4 ( m , 1 H ) , 4 . 1 4 7 - 3 . 9 8 4 ( m , 2 H ) , 3 . 5 7 0 - 3 . 4 7 5 ( m , 4 H ) , 3 . 0 4 5 - 2 . 9 4 1 ( m , 1 H ) , 2 . 8 6 2 - 2 . 7 3 3 ( m , 2 H ) , 2 . 1 6 7 - 2 . 0 8 7 ( m , 1 H ) , 1 . 1 7 8 - 1 . 1 4 3 ( t , 3 H ) 。 M S ( m / e ) : 3 4 9 . 2 3 ( M + H <sup>+</sup> ) 。

【 0 1 4 1 】

実施例 2 1

5 - フルオロ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオンの製造

実施例 4 の合成方法により、4 - フルオロフタル酸無水物と 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 - アミノ - 2 , 6 - ピペリジンジオン酢酸塩を反応させて白色固体のタイトル化合物 2 . 9 0 5 g ( H P L C 純度 9 9 . 6 4 % ) を製造した。収率は 7 7 . 9 % であった。<sup>1</sup> H N M R ( C D C l <sub>3</sub> , 4 0 0 M H z ) 7 . 9 1 2 - 7 . 8 8 0 ( d d , 1 H ) , 7 . 5 7 2 - 7 . 5 4 9 ( d d , 1 H ) , 7 . 4 5 7 - 7 . 4 0 8 ( d t , 1 H ) , 5 . 0 2 3 - 4 . 9 7 8 ( m , 1 H ) , 4 . 1 4 4 - 3 . 9 8 8 ( m , 2 H ) , 3 . 5 4 4 - 3 . 5 1 2 ( m , 2 H ) , 3 . 3 4 2 ( s , 3 H ) , 3 . 0 5 6 - 2 . 9 3 3 ( m , 1 H ) , 2 . 8 5 9 - 2 . 7 3 8 ( m , 2 H ) , 2 . 1 7 5 - 2 . 0 8 0 ( m , 1 H ) 。 M S ( m / e ) : 3 5 7 . 2 0 ( M + N a <sup>+</sup> ) 。

【 0 1 4 2 】

実施例 2 2

4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシブチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオンの製造

実施例 1 1 の合成方法により、3 - アミノ - N - ( 2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジニル ) フタルイミドと 1 - ブロモ - 4 - メトキシブタンを反応させて黄色固体のタイトル化合物 2 . 6 2 5 g ( H P L C 純度 9 9 . 0 2 % ) を得た。収率は 7 9 . 9 % であった。<sup>1</sup> H N M R ( C D C l <sub>3</sub> , 4 0 0 M H z ) 7 . 4 5 5 - 7 . 4 1 6 ( d d , 1 H ) , 7 . 1 7 8 - 7 . 1 6 0 ( d d , 1 H ) , 6 . 8 8 4 - 6 . 8 6 3 ( d d , 1 H ) , 4 . 9 2 7 - 4 . 8 8 2 ( m , 1 H ) , 3 . 8 5 8 - 3 . 8 1 6 ( m , 2 H ) , 3 . 4 0 2 - 3 . 3 7 1 ( t , 2 H ) , 3 . 3 1 7 ( s , 3 H ) , 3 . 0 0 7 - 2 . 9 1 6 ( m , 1 H ) , 2 . 8 1 9 - 2 . 6 8 5 ( m , 2 H ) , 2 . 1 1 7 - 2 . 0 6 7 ( m , 1 H ) , 1 . 6 5 1 - 1 . 5 7 1 ( m , 4 H ) 。 M S ( m / e ) :

360.28 (M + H<sup>+</sup> )。

【0143】

実施例 23

4 - ヒドロキシ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオンの製造

実施例 4 の合成方法により、3 - ヒドロキシフタル酸無水物と 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 - アミノ - 2 , 6 - ピペリジンジオン酢酸塩とを反応させて白色固体のタイトル化合物 2.833 g ( HPLC 純度 99.54% ) を製造した。収率は 80.1% であった。<sup>1</sup>HNMR ( CDCl<sub>3</sub> , 400 MHz ) 7.649 - 7.609 ( dd , 1H ) , 7.539 ( bs , 1H ) , 7.430 - 7.412 ( d , 1H ) , 7.214 - 7.193 ( d , 1H ) , 4.980 - 4.934 ( m , 1H ) , 4.146 - 3.991 ( m , 2H ) , 3.549 - 3.516 ( m , 2H ) , 3.342 ( s , 3H ) , 3.048 - 2.941 ( m , 1H ) , 2.843 - 2.724 ( m , 2H ) , 2.165 - 2.083 ( m , 1H ) 。 MS ( m / e ) : 333.19 ( M + H<sup>+</sup> ) 。

10

【0144】

実施例 24

4 - メチル - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオンの製造

実施例 4 の合成方法により、3 - メチルフタル酸無水物と 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 - アミノ - 2 , 6 - ピペリジンジオン酢酸塩を反応させて白色固体のタイトル化合物 2.348 g ( HPLC 純度 98.36% ) を製造した。収率は 68.1% であった。<sup>1</sup>HNMR ( CDCl<sub>3</sub> , 400 MHz ) 7.716 - 7.697 ( d , 1H ) , 7.623 - 7.586 ( t , 1H ) , 7.508 - 7.489 ( d , 1H ) , 5.017 - 4.972 ( m , 1H ) , 4.143 - 3.996 ( m , 2H ) , 3.547 - 3.516 ( t , 2H ) , 3.344 ( s , 3H ) , 3.006 - 2.944 ( m , 1H ) , 2.855 - 2.732 ( m , 2H ) , 2.698 ( s , 3H ) , 2.153 - 2.084 ( m , 1H ) 。 MS ( m / e ) : 353.23 ( M + Na<sup>+</sup> ) 。

20

【0145】

実施例 25

4 - アミノ - 5 - メトキシ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオンの製造

4 - アミノ - 5 - ヒドロキシ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン ( 2.5 g ) 、ヨウ化メチル ( 1.02 g ) 、炭酸カリウム ( 1.99 g ) 及び N , N - ジメチルホルムアミド ( 25 ml ) を反応フラスコに入れ、室温で 16 時間攪拌しながら反応させ、反応が完全に完了した。室温で、反応液を水に加え、攪拌し、濾過し、濾過ケーキを収集して粗生成物を得た。粗生成物を tert - ブチルメチルエーテル / 酢酸エチルでパルプ化して精製し、黄色固体の製品 1.94 g ( HPLC 純度 96.08% ) を得た。収率は 74.6% であった。<sup>1</sup>HNMR ( CDCl<sub>3</sub> , 400 MHz ) 7.180 - 7.160 ( d , 1H ) , 6.891 - 6.871 ( d , 1H ) , 5.388 ( bs , 2H ) , 4.954 - 4.909 ( m , 1H ) , 4.136 - 3.987 ( m , 2H ) , 3.943 ( s , 3H ) , 3.541 - 3.511 ( t , 2H ) , 3.340 ( s , 3H ) , 2.983 - 2.944 ( m , 1H ) , 2.793 - 2.744 ( m , 2H ) , 2.130 - 2.035 ( m , 1H ) 。 MS ( m / e ) : 362.22 ( M + H<sup>+</sup> ) 。

40

【0146】

実施例 26

4 - アミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシプロピル ) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3

50

-イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン又はその薬学的に許容される塩

3 - ニトロフタル酸無水物 (5 g、25.9 mmol)、L - グルタミン (3.782 g、25.9 mmol)、45 ml アセトニトリルを100 ml 三口フラスコに入れ、アルゴンで保護し、磁気攪拌し、90 °Cで還流して14時間反応させ、反応終了後、降温し、室温でN, N' - カルボニルジイミダゾール (12.591 g、77.7 mmol) を加え、気泡が放出されなくなるまで室温で攪拌し、再び84 °Cの油浴に入れ1時間反応させた後、加熱を停止し、室温に冷却し、激しく攪拌しながら反応液を225 ml の1 mol/L塩酸に加え、攪拌し、濾過し、得られた濾過ケーキを25 ml 無水エタノールでパルプ化し、濾過し、得られた固体を真空乾燥させ、黄色製品2 - (2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) - 4 - ニトロイソインドリン - 1, 3 - ジオン 5.125 gを得た。収率は65.3%であった。

10

2 - (2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) - 4 - ニトロイソインドリン - 1, 3 - ジオン (3 g、9.9 mmol)、45 ml N, N - ジメチルホルムアミドを100 ml 三口フラスコに入れ、水素化ナトリウム (60%含有量、0.872 g、21.8 mmol) を1回で添加し、室温で15分間攪拌し、3 - ブロモプロピルメチルエーテル (1.8 g、12 mmol) を4 ml N, N - ジメチルホルムアミドにゆっくりと滴下して溶解し、その後引き続き2.5時間反応させ、反応液を400 ml 飽和塩化アンモニウム水溶液に入れ、酢酸エチルで抽出し (200 ml / 回、合計3回)、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより分離して4 - ニトロ - 2 - (1 - (2 - メトキシプロピル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (1.211 g) を得た。収率は32.3%であった。

20

4 - ニトロ - 2 - (1 - (2 - メトキシプロピル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (1.875 g、5 mmol)、パラジウムカーボン (10%、0.4 g)、10 ml メタノール、10 ml テトラヒドロフランを100 ml 三口フラスコに入れ、反応系のガスを水素ガスに置換し、常圧、室温で一晩攪拌し、原料の反応が終了後、反応液を珪藻土に通して濾過し、濾液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシプロピル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (1.135 g) (HPLC純度96.51%) を得た。収率は65.8%であった。MS (m/e): 346 (M + H<sup>+</sup>)。

30

【0147】

実施例 27

4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンの製造

中国特許ZL200510013292.3には、4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンの製造方法が開示された。その内容は全て参照により本明細書に組み込まれる。

実施例 26の製造方法により、3 - ブロモプロピルメチルエーテルの代わりに3 - ブロモエチルメチルエーテルを用いてタイトル化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) 7.38 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.30 (bs, 2H), 4.95 - 4.98 (m, 1H), 4.09 - 4.13 (m, 1H), 4.00 - 4.04 (m, 1H), 3.52 - 3.54 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.96 - 2.99 (m, 1H), 2.76 - 2.75 (m, 1H), 2.78 - 2.80 (m, 1H), 2.08 - 2.11 (m, 1H)。MS (m/e): 332 (M + H<sup>+</sup>)。

40

【0148】

生物学の実施例 1

DSS誘発マウス炎症性腸炎モデルに対するピペリジン - 2, 6 - ジオン誘導体の治療作用実験

50

### 1.1 実験材料

実験動物：C57BL/6Jマウス、体重16 - 18 g

5 - ASA、シクロスポリンA、DSS、カルボキシメチルセルロースナトリウム  
 ピペリジン - 2, 6 - ジオン誘導体、5 - ASA又はシクロスポリンA：調製方法：1  
 % CMC - Naで懸濁し、用時調製した。

【0149】

### 1.2 実験方法

C57BL/6マウスを54匹スクリーニングし、9匹/群で正常対照群、モデル対照群、実施例27の3つの用量群（それぞれ5、10及び20 mg/kg用量群）及びシクロスポリンA - 25 mg/kg群の6群にランダムに分けた（下表2）。正常対照群以外のグループ化表1.6% DSSで8日誘導し、次いで正常の飲用水を3日用い、正常対照群について正常の飲用水のみを用いた。誘導の当日を実験1日目とした。実験1日目から実験終了まで、モデル対照群、実施例27の各用量群について毎日1% CMC - Na又は対応する薬物を投与し、正常対照群について毎日対応する体積の1% CMC - Naを投与した。シクロスポリンA群について、実験1日目から8日目に毎日対応する薬物を投与し、毒性のため、9日目から実験終了まで毎日対応する体積の1% CMC - Naを投与した。実験終了後、動物を処分し、結腸長さ等の検出指標を測定した。

【0150】

表2. グループ化表

グループ	投与方式	DSS濃度 (%)	毎日の投与量 (mg/kg/d)	投与頻度	投与体積 (ml/kg)	動物数 (匹)
正常対照群	i.g	0	0	Q.D	10	9
モデル対照群	i.g	1.6	0	Q.D	10	9
実施例27群	i.g	1.6	5	Q.D	10	9
実施例27群	i.g	1.6	10	Q.D	10	9
実施例27群	i.g	1.6	20	Q.D	10	9
シクロスポリンA群	i.g	1.6	25	Q.D	10	9

i.g：胃内投与 Q.D：毎日1回投与

【0151】

### 1.3 データ処理方法及び統計的方法

Sps 13.0を用いてデータの等分散性検定を行う。データが等分散 ( $P > 0.05$ ) である場合、一元配置分散分析LSD検定を行う。等分散でない ( $P \leq 0.05$ ) 場合、データを開方処理して変換してデータが等分散であるか否かを検定し、等分散 ( $P > 0.05$ ) である場合、一元配置分散分析LSD検定を行い、データの分散分析が依然として有意 ( $P \leq 0.05$ ) である場合、Dunnett's多重比較（パラメータ法）を行う。

【0152】

### 1.4 実験結果

実験8日目後、モデル対照群動物は、体重は減少傾向にあり、約半数の動物の糞便が異常であった（例えば、糞便が緩いこと及び血便等）。実験中において、実施例27の20 mg/kg用量群は、動物体重が増え続ける傾向にあり、正常対照群と相当し、モデル動物の体重減少を改善することができ、モデル動物に対する保護作用が良好で、モデル動物に対する治療作用を示している。シクロスポリンA治療群は、動物の体重が正常対照群よりも小さかった。

疾患活動性指数 (disease activity index、DAI) について、実験中において、実施例 27 の 20 mg / kg 用量群の DAI は、正常対照群及びシクロスポリン A 治療群の DAI と相当し、実施例 27 の 5、10 及び 20 mg / kg 群の DAI は、いずれもモデル対照群よりも良好であった。

実験終了後、結腸長さは、正常対照群と比較して、モデル対照群動物の結腸長さが顕著に短くなり ( $5.9 \pm 0.2$  cm、 $P < 0.05$ )、シクロスポリン A 及び実施例 27 の各用量群は、いずれも結腸短縮に緩和作用を奏した。実施例 27 の 20 mg / kg ( $6.4 \pm 0.4$  cm、 $P < 0.05$ ) 及びシクロスポリン A の 25 mg / kg ( $6.4 \pm 0.5$  cm、 $P < 0.05$ ) は、結腸短縮の傾向を顕著を緩和することができ、実施例 27 及びシクロスポリン A がこのモデルに良好な作用を奏したことを示している。

実施例 27 では、このモデルに対する結腸短縮作用に良好な用量効果を有し、実施例 27 の 5 mg / kg 群は、このモデルに対して一定の改善作用を有し、20 mg / kg 群はこのモデルに対して顕著な改善作用を有した。実施例 27 は、このモデルに対して良好な作用を奏することができた。

【0153】

表 3. 各実験群の動物結腸長さの結果 (単位: cm)

グループ	Mean $\pm$ SD
正常対照群	$6.6 \pm 0.7$
モデル対照群	$5.9 \pm 0.2$ *
シクロスポリン A - 25 mg / kg 群	$6.4 \pm 0.5$ #
実施例 27 - 5 mg / kg 群	$6.1 \pm 0.4$
実施例 27 - 10 mg / kg 群	$6.2 \pm 0.4$
実施例 27 - 20 mg / kg 群	$6.4 \pm 0.4$ #

\* : 正常対照群と比較して  $P < 0.05$  である。# : モデル対照群と比較して  $P < 0.05$  である。Mean  $\pm$  SD : 平均値  $\pm$  標準偏差。

【0154】

## 生物学実施例 2

DSS 誘発マウス炎症性腸炎モデルに対するピペリジン - 2, 6 - ジオン誘導体の治療作用実験

### 2.1 実験材料

生物学実施例 1 の 1.1 と同様

### 2.2 実験方法

66 匹の雌性 C57BL / 6 マウスをランダムに 9 匹 / 群で正常対照群、モデル対照群、シクロスポリン A (25 mg / kg)、5 - ASA (100 mg / kg)、実施例 27 (30 mg / kg) 及び実施例 26 (30 mg / kg) 群の 6 群に分けた (下表 4)。正常対照群以外のグループ化表 0.9 % DSS で 5 日誘導した。誘導の当日を実験 1 日目とした。正常の飲用水を 4 日用い、正常対照群について正常の飲用水のみを用いた。モデル対照群、5 - ASA 群、実施例 27 群及び実施例 26 群について、実験 1 日目から実験終了まで、毎日 1 % CMC - Na 又は対応する薬物を投与し、シクロスポリン A 群について実験 1 日目から実験 5 日目まで、毎日シクロスポリン A を投与し、毒性のため、6 日目から実験終了まで毎日対応する体積の 1 % CMC - Na を投与し、正常対照群について毎日対応する体積の 1 % CMC - Na を投与した。実験終了後、動物を処分し、指標を測定した。

実施例 27、実施例 26、5 - ASA 又はシクロスポリン A : 調製方法 : 1 % CMC - Na で懸濁し、用時調製した。

【 0 1 5 5 】

表 4 . グループ化表

グループ	投与方式	D S S 濃度 (%)	毎日投与量 (m g ／ k g ／ d)	投与頻度	動物数 (匹)	薬物溶媒
正常対照群	i.g	0.0	0	Q.D	11	1%CMC-Na
モデル対照群	i.g	0.9	0	Q.D	11	1%CMC-Na
5-A S A 群	i.g	0.9	100	Q.D	11	1%CMC-Na
シクロスポリン A 群	i.g	0.9	25	Q.D	11	1%CMC-Na
実施例 2 7 群	i.g	0.9	30	Q.D	11	1%CMC-Na
実施例 2 6 群	i.g	0.9	30	Q.D	11	1%CMC-Na

10

i . g : 胃内投与 Q . D : 毎日 1 回投与 m g / k g / d : ミリグラム / キログラム / 日

【 0 1 5 6 】

2 . 3 データ処理方法及び統計的方法 S P S S 1 7 . 0 を用いて O n e - W a y A n o v a 検定を行い、結腸長さ等について群間統計的分析を行った。

20

【 0 1 5 7 】

2 . 4 実験結果 :

【 0 1 5 8 】

表 5 . 各実験群の動物結腸長さ平均値 ( 単位 : c m )

グループ	M e a n ± S D
正常対照群	6 . 6 ± 0 . 4
モデル対照群	5 . 9 ± 0 . 4 * *
5 - A S A - 1 0 0 m g / k g 群	6 . 1 ± 0 . 4
シクロスポリン A - 2 5 m g / k g 群	6 . 2 ± 0 . 5
実施例 2 7 - 3 0 m g / k g 群	6 . 3 ± 0 . 5
実施例 2 6 - 3 0 m g / k g 群	6 . 3 ± 0 . 5

30

\* \* : 正常対照群と比較して  $P < 0 . 0 1$  である。

【 0 1 5 9 】

実験終了時に、各治療群の動物の平均体重はいずれもモデル対照群よりも大きかった。実験期間を通じて、シクロスポリン A、実施例 2 7 及び実施例 2 6 群の体重は、いずれもモデル対照群よりも大きいため、モデル動物の体重減少を良好に改善でき、モデル動物に

40

【 0 1 6 0 】

実験終了時に、結腸長さ結果の結果について、正常対照群と比較して、モデル対照群の結腸長さは顕著に短縮し、モデル対照群と比較して、各治療群はいずれも結腸短縮を緩和することができた。シクロスポリン A (  $P = 0 . 1 2$  )、実施例 2 7 (  $P = 0 . 0 7$  ) 及び実施例 2 6 (  $P = 0 . 0 6$  ) は結腸短縮を 4 0 % 以上緩和し、モデル動物の結腸損傷に対して良好な改善作用を奏した。

【 0 1 6 1 】

以上のことから、本実験では、実施例 2 7 及び実施例 2 6 はモデル動物の体重減少程度を減少させ、結腸短縮を緩和することができ、モデル動物に対する予防治療作用が良好で

50

あった。

#### 【 0 1 6 2 】

##### 生物学実施例 3

D S S 誘発マウス炎症性腸炎モデルに対するピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体の治療作用実験

##### 3 . 1 実験材料

生物学実施例 1 の 1 . 1 と同様

##### 3 . 2 実験方法

健康な雌性 C 5 7 B L / 6 マウス ( 体重 1 6 - 1 9 g ) を 4 0 匹取り、体重により 1 0 匹 / 群でランダムに 4 群に分けた ( 下表 6 ) 。実験開始を 0 日目とし、各群の投与計画及び誘導計画を表 6 に示す。毎日テスト動物の体重変化を記録し、モデル群の動物体重が顕著に減少してから 2 ~ 3 日後実験を終了させ、動物結腸を取り、長さを測った。S P S S 2 2 を用いてマウス体重に対して O n e - W a y A n o v a 一元配置分散分析を行い、各群に統計的分析を行い、結腸長さに M a n n - W h i t n e y U ノンパラメトリック検定を行った。

#### 【 0 1 6 3 】

表 6 . グループ化表

グループ	D S S 濃 度 ( % )	投 与 方 式	投 与 量 ( m g / k g )	投 与 頻 度	薬 物 溶 媒	例 数
ブランク対照群	—	—	—	—	—	1 0
モデル対照群	1 . 0	i . g	—	Q . D	1 % C M C - N a	
実施例 7			3 0			
実施例 4						

#### 【 0 1 6 4 】

表 7 . 毎日実際の D S S 誘導飲用水の誘導濃度 ( % )

日数	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
DSS濃度( % )	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	0	0	0	0

#### 【 0 1 6 5 】

##### 3 . 3 実験結果

表 8 . テストマウスの 1 3 日内の体重表 ( g 、 M e a n ± S D )

10

20

30

40

50

	ブランク対照群	モデル対照群	実施例 7 群	実施例 4 群
0 日 目	17.7 ± 1.0 0	17.4 ± 0.8 8	17.4 ± 0.8 8	17.4 ± 1.3 3
1 日 目	17.4 ± 0.9 9	17.5 ± 0.7 7	17.5 ± 0.7 7	17.6 ± 1.1 1
2 日 目	17.7 ± 0.9 9	18.0 ± 0.8 8	18.2 ± 0.8 8	18.0 ± 0.9 9
3 日 目	17.8 ± 0.9 9	17.8 ± 0.8 8	17.8 ± 0.8 8	17.8 ± 1.0 0
4 日 目	18.0 ± 0.9 9	17.9 ± 0.8 8	17.7 ± 0.7 7	17.9 ± 0.9 9
5 日 目	18.1 ± 0.8 8	17.9 ± 0.8 8	17.9 ± 0.8 8	18.1 ± 1.1 1
6 日 目	17.8 ± 0.9 9	17.5 ± 0.8 8	17.8 ± 0.8 8	17.7 ± 0.9 9
7 日 目	18.4 ± 0.8 8	17.7 ± 0.7 7	17.9 ± 0.8 8	18.1 ± 0.9 9
8 日 目	18.3 ± 1.0 0	17.1 ± 0.7 7	17.4 ± 0.7 7	17.8 ± 0.8 8
9 日 目	18.7 ± 1.0 0	16.8 ± 0.8 8	17.4 ± 0.7 7	17.6 ± 0.8 8
10 日 目	18.4 ± 1.0 0	16.0 ± 0.8 8	16.8 ± 0.9 9	17.0 ± 0.7 7
11 日 目	18.8 ± 1.0 0	15.7 ± 0.8 8	16.8 ± 1.0 0	16.7 ± 0.7 7
12 日 目	18.8 ± 0.9 9	15.8 ± 0.8 8	17.3 ± 1.0 0	17.0 ± 0.9 9

10

20

30

## 【0166】

表 9. 各群テスト動物の平均結腸長さ (cm、Mean ± SD) 及び結腸短縮抑制率 (%)

	ブランク対照群	モデル対照群	実施例 7 群	実施例 4 群
長さ (cm)	6.8 ± 0.4	5.7 ± 0.3 ***	6.4 ± 0.4 #	6.3 ± 0.3 ##
結腸短縮抑制率 (%)			63.6	54.5

40

\*\*\* : ブランク対照群と比較して  $P < 0.001$  である。## : モデル対照群と比較して  $0.001 < P < 0.01$  である。

## 【0167】

結腸短縮抑制率の計算式 : (投与群結腸長さ - モデル群結腸長さ) / (ブランク群結腸長さ - モデル群結腸長さ)

## 【0168】

実験終了時に、各治療群の動物の平均体重は、いずれもモデル対照群よりも大きかった。実験期間を通じて、実施例 7 及び実施例 4 群の体重はともにモデル対照群よりも大きく

50



、モデル動物の体重減少を良好に改善することができ、モデル動物に対する保護作用が良好であった。

#### 【 0 1 6 9 】

実験終了時に、結腸長さ結果について、正常対照群と比較して、モデル対照群の結腸長さは顕著に短縮し、モデル対照群と比較して、各治療群はいずれも結腸短縮を緩和することができた。

#### 【 0 1 7 0 】

##### 生物学実施例 4

D S S 誘発マウス炎症性腸炎モデルに対するピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体の治療作用実験

##### 4 . 1 実験材料

生物学実施例 1 の 1 . 1 と同様

##### 4 . 2 実験方法

生物学実施例 3 の 3 . 2 と同様

表 1 0 . グループ化表

グループ	D S S 濃度 (%)	投与 方式	投与量 (m g / k g)	投与 頻度	薬物溶媒	例数
ブランク対照群	—	—	—	—	—	1 0
モデル対照群	1 . 3	i . g	—	Q . D	1 % C M C - N a	
実施例 2			3 0			
実施例 1 9						
実施例 1 6						
実施例 6						

#### 【 0 1 7 1 】

表 1 1 . 毎日実際の D S S 誘導飲用水の誘導濃度 ( % )

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
DSS濃度(%)	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	0	0	0	0

#### 【 0 1 7 2 】

##### 4 . 3 実験結果

#### 【 0 1 7 3 】

表 1 2 . テストマウスの 9 日内の体重表 ( g 、 M e a n ± S D )

10

20

30

40

50

	ブランク 対照群	モデル 対照群	実施例2群	実施例19群	実施例16群	実施例6群
0日目	19.7±0.9	19.7±1.0	20.1±0.8	19.6±0.7	19.8±0.6	19.8±0.6
1日目	19.5±0.8	19.8±0.8	20.0±0.7	19.6±0.8	19.9±0.4	19.9±0.7
2日目	19.4±0.6	19.7±0.6	19.8±0.6	19.7±0.7	19.7±0.4	19.7±0.7
3日目	19.9±0.6	20.0±0.7	20.2±0.8	19.9±0.7	19.9±0.6	20.0±0.6
4日目	19.8±0.7	20.0±0.7	20.2±0.8	20.0±0.7	19.7±0.5	20.0±0.6
5日目	19.8±0.7	19.6±0.9	20.0±0.6	19.7±0.5	19.6±0.5	19.9±0.7
6日目	19.8±0.8	18.7±1.1	18.9±0.6	19.2±0.7	19.3±0.7	19.5±0.6
7日目	20.0±0.7	18.6±1.0	18.8±0.7	18.9±0.8	19.0±1.0	19.4±0.8
8日目	19.9±0.6	17.8±1.5	18.8±1.0	19.0±1.0	18.9±1.2	19.5±0.7
9日目	20.2±0.5	18.1±1.5	19.0±1.1	19.4±0.8	18.9±1.1	19.6±1.1

10

20

## 【0174】

表13. 各群テスト動物の平均結腸長さ (cm、Mean ± SD)

30

	ブランク 対照群	モデル 対照群	実施例2群	実施例19群	実施例16群	実施例6群
長さ	7.4±0.6	5.9±0.7**	6.9±0.2#	6.9±0.4#	7.0±0.4#	6.9±0.3#
結腸短縮 抑制率 (%)			66.7	66.7	73.3	66.7

40

注：単位長さ下で重量全体のデータの分散が不均一であるため、一元配置分散分析を行うとき Dunnett's T3 分析を用いた。\*\*：ブランク対照群と比較して  $P < 0.001$ 。#：モデル対照群と比較して  $P < 0.05$  である。

## 【0175】

結腸短縮抑制率の計算式：(投与群結腸長さ - モデル群結腸長さ) / (ブランク群結腸長さ - モデル群結腸長さ)

## 【0176】

実験終了時に、各治療群の動物の平均体重は、いずれもモデル対照群よりも大きかった

50

。実験期間を通じて、治療群は、モデル動物の体重減少を良好に改善することができ、モデル動物に対する保護作用が良好であった。

#### 【 0 1 7 7 】

実験終了時に、結腸長さ結果について、正常対照群と比較して、モデル対照群の結腸長さは顕著に短縮し、モデル対照群と比較して、各治療群はいずれも結腸短縮を緩和することができた。

#### 【 0 1 7 8 】

##### 生物学実施例 5

D S S 誘発マウス炎症性腸炎モデルに対するピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体の治療作用実験

##### 5 . 1 実験材料

生物学実施例 1 の 1 . 1 と同様

##### 5 . 2 実験方法

生物学実施例 3 の 3 . 2 と同様

#### 【 0 1 7 9 】

表 1 4 . グループ化表

グループ	D S S 濃度 (%)	投与 方式	投与量 (m g ／ k g )	投与 頻度	薬物溶媒	例数
ブランク 対照 群	—	—	—	—	—	1 0
モデル対照群	1 . 3	i . g	—	Q . D	1 % C M C — N a	
実施例 2 7			3 0			
実施例 2 1						
実施例 1 5						
実施例 2 4						
実施例 2 3						
実施例 2 2						
実施例 1 3						
実施例 1 2						
実施例 1 7						
実施例 2 0						
実施例 2 5						

#### 【 0 1 8 0 】

表 1 5 . 毎日実際の D S S 誘導飲用水の誘導濃度 ( % )

	0	1	2	3	4	5	6	7	8
DSS濃度(%)	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	0	0	0

#### 【 0 1 8 1 】

S P S S 2 2 を用いてマウス体重、結腸単位長さでの重量に対し O n e - W a y A n o v a 一元配置分散分析を行い、各群に統計的分析を行った。

#### 【 0 1 8 2 】

##### 5 . 3 実験結果

#### 【 0 1 8 3 】

表 1 6 . 各群テスト動物の平均結腸長さ ( c m 、 M e a n ± S D ) 及び結腸短縮抑制

率 ( % )

グループ	長さ ( c m、M e a n ± S D )	結腸短縮抑制率 ( % )
ブランク対照群	6 . 9 ± 0 . 2	
モデル対照群	5 . 8 ± 0 . 2 ***	
実施例 2 7	6 . 7 ± 0 . 4 ##	8 1 . 8
実施例 2 1	6 . 9 ± 0 . 4 ###	1 0 0 . 0
実施例 1 5	6 . 6 ± 0 . 4 #	7 2 . 7
実施例 2 4	6 . 7 ± 0 . 6 #	8 1 . 8
実施例 2 3	6 . 9 ± 0 . 5 ##	1 0 0 . 0
実施例 2 2	6 . 9 ± 0 . 4 ###	1 0 0 . 0
実施例 1 3	6 . 9 ± 0 . 4 ##	1 0 0 . 0
実施例 1 2	7 . 0 ± 0 . 5 ##	1 0 9 . 1
実施例 1 7	7 . 0 ± 0 . 4 ###	1 0 9 . 1
実施例 2 0	6 . 9 ± 0 . 6 #	1 0 0 . 0
実施例 2 5	6 . 7 ± 0 . 5 #	8 1 . 8

\*\*\* : ブランク対照群と比較して  $P < 0 . 0 0 1$  である。# : モデル対照群と比較して  $P < 0 . 0 5$  である。## : モデル対照群と比較して  $0 . 0 0 1 < P < 0 . 0 1$  である。### : モデル対照群と比較して  $P < 0 . 0 0 1$  である。

【 0 1 8 4 】

結腸短縮抑制率の計算式 : ( 投与群結腸長さ - モデル群結腸長さ ) / ( ブランク群結腸長さ - モデル群結腸長さ )

【 0 1 8 5 】

実験終了時に、各治療群の動物の平均体重は、いずれもモデル対照群よりも大きかった。実験期間を通じて、治療群は、モデル動物の体重減少を良好に改善することができ、モデル動物に対する保護作用が良好であった。

【 0 1 8 6 】

実験終了時に、結腸長さ結果について、正常対照群と比較して、モデル対照群の結腸長さは顕著に短縮し、モデル対照群と比較して、各治療群はいずれも結腸短縮を緩和することができた。

【 0 1 8 7 】

生物物実施例 6

ピペリジン 2 , 6 - ジオン誘導体のマウス単回経口投与急性毒性実験

実験手順

実験の前日にマウスを断食させ、実験当日に各実験群に対してそれぞれ 6 匹のマウス ( I C R マウス、体重範囲 1 9 - 2 1 g、雌雄それぞれ 3 匹 ) を選択した。まず、1 匹の雌性及び 1 匹の雄性を選択して 1 0 0 0 m g / k g 経口による胃内投与を行い、5 - 1 0 分間観察した。顕著な副作用がない場合、残りの 4 匹の動物に対してこの投与量で胃内投与し、1 0 - 1 5 分間観察し、死亡がない場合箱に入れ、7 日間バランスよく飼育し、毎日状態を観察し、体重を記録した。動物グループ化計画及び薬物初期投与量を下表に示す。

【 0 1 8 8 】

表 1 7 . 動物グループ化情報表

10

20

30

40

50

日程	グループ	投与量 m g / k g	投与 体積 m l / k g	薬物 濃度 m g / m l	溶媒	例数
1 日 目	ブランク対照	—	1 5	—	1 % C M C — N a	雌雄そ れぞれ 3 匹
	実施例 1	1 0 0 0		6 6 . 6 7		
	実施例 8					
	実施例 3					
	実施例 2					
	実施例 4					
	実施例 2 4					
2 日 目	実施例 2 3					
	実施例 1 0					
	実施例 2					
	実施例 1 1					
	実施例 2 0					
	実施例 1 7					
	実施例 1 3					
3 日 目	実施例 1 2					
	実施例 1 9					
	実施例 2 6					
	実施例 6					
	実施例 3					
	実施例 9					

10

20

## 【 0 1 8 9 】

30

投与後、指標を 0 - 1 5 分間観察した。

行動：不安定、多動、発生

神経系の反応：振戦、痙攣、ひきつけ、運動失調、姿勢異常等

自律神経：眼球突出、唾液分泌、流涙、排尿（血尿）、下痢、毛立ち、呼吸等

## 【 0 1 9 0 】

7 日間内に指標を観察した。

体重

動物状態：嗜眠、多動、興奮、脱毛、下痢、行動異常、死亡等

## 【 0 1 9 1 】

実験結果

40

## 【 0 1 9 2 】

表 1 8 . 7 日内のテスト動物の毒性反応概要

表 1 8 には、投与量が付いていない群は全て 1 0 0 0 m g / k g であり、「 n = 1 」は、本群のテスト動物の例数が 1 匹であることを示し、「 n = 1 」が付いていない群のテスト動物の例数は 3 匹である。観察指標が説明されないのは、異常なしを示す。

50

グループ	性別	7日間のテスト動物の毒性反応概要
実施例 2 3	雄性	テスト 7 日間内異常なし
	雌性	テスト 7 日間内異常なし
実施例 1 0	雄性	投与後全ての動物が 3 0 分間内活動減少、期間中に回復；2－7 日目全てのテスト動物が異常なし
	雌性	投与後全ての動物が 3 0 分間内活動減少、期間中に回復；2－7 日目全てのテスト動物が異常なし
実施例 2	雄性	2 匹の動物の活動が軽微な異常、3 0 分間内回復；2－7 日目全てのテスト動物が異常なし
	雌性	テスト 7 日間内異常なし
実施例 1 1	雄性	テスト 7 日間内異常なし
	雌性	投与後 1 匹の動物が活動減少、3 分間内回復；2－7 日目全てのテスト動物が異常なし
実施例 2 0	雄性	投与後 1 匹の動物が 1 1 分間後活動減少、後で回復；2－7 日目全てのテスト動物が異常なし
	雌性	投与後 2 匹の動物が 1 0 分間内活動減少、後で回復；2－7 日目全てのテスト動物が異常なし
実施例 1 7	雄性	投与後 2 匹の動物が 3 0 分間後運動機能異常、後で回復；2－7 日目全てのテスト動物が異常なし
	雌性	投与後 1 匹の動物が 1 0 分間後運動機能異常、後で回復；2－7 日目全てのテスト動物が異常なし
実施例 1 3	雄性	テスト 7 日間内異常なし
	雌性	テスト 7 日間内異常なし
実施例 1 2	雄性	テスト 7 日間内異常なし
	雌性	テスト 7 日間内異常なし
実施例 1 9	雄性	2 匹が 3 0 分間内比較的深刻な運動機能異常、約 2 時間後回復；2－7 日目全てのテスト動物が異常なし
	雌性	3 匹が 3 0 分間内比較的深刻な運動機能異常、約 2 時間後回復；2－7 日目全てのテスト動物が異常なし
実施例 2 6	雄性	テスト 7 日間内異常なし
	雌性	テスト 7 日間内異常なし
実施例 6	雄性	テスト 7 日間内異常なし
	雌性	テスト 7 日間内異常なし
実施例 3	雄性	テスト 7 日間内異常なし
	雌性	テスト 7 日間内異常なし
実施例 9	雄性	テスト 7 日間内異常なし
	雌性	テスト 7 日間内異常なし

10

20

30

40

## 【 0 1 9 3 】

表 1 9 . 毎日のテスト雄性マウスの体重変化 ( g 、 M e a n ± S D )

50

	1 日 目	2 日 目	3 日 目	4 日 目	5 日 目	6 日 目	7 日 目
ブランク対照群	17.4±1. 4	23.1±1. 5	24.6±2. 0	25.9±1. 5	26.9±0. 7	27.9±1. 5	28.7±1. 7
実施例 1	20.1±1. 4	23.8±1. 4	24.9±1. 0	26.3±1. 2	27.7±1. 3	29.2±1. 4	29.4±1. 4
実施例 8	18.0±1. 3	23.1±0. 9	24.6±1. 0	25.6±1. 7	27.2±2. 2	28.2±2. 2	29.2±2. 6
実施例 3	18.0±0. 2	22.9±0. 3	24.3±0. 9	25.2±1. 1	27.0±1. 3	28.2±1. 9	28.5±2. 7
実施例 4	17.6±0. 2	22.2±0. 3	23.6±0. 6	24.7±0. 6	26.7±0. 4	27.6±0. 8	28.2±0. 1
実施例 2 2	17.1±0. 3	22.9±0. 8	23.5±0. 9	25.2±0. 5	27.2±1. 9	27.1±1. 8	27.4±1. 9
実施例 1 8	18.2±0. 4	23.0±0. 7	24.1±0. 4	25.6±0. 8	28.1±1. 1	29.0±1. 4	29.0±1. 0
実施例 2 4	17.7±0. 2	22.3±0. 7	24.5±1. 0	25.2±1. 0	27.2±1. 3	28.1±2. 0	28.9±1. 9
実施例 2 3	19.4±0. 8	24.6±1. 2	24.5±0. 6	24.5±0. 6	25.4±1. 2	28.1±0. 8	29.0±0. 8
実施例 1 0	19.4±0. 3	24.4±0. 6	25.5±0. 9	25.5±0. 9	26.8±0. 9	29.2±0. 7	30.3±0. 7
実施例 2	18.6±0. 5	24.1±0. 4	24.7±0. 2	24.7±0. 2	26.2±0. 6	28.8±0. 5	29.2±0. 8
実施例 1 1	19.5±0. 6	23.7±0. 8	25.4±0. 4	25.4±0. 4	27.0±0. 5	29.0±0. 7	29.8±1. 0
実施例 2 0	18.8±1. 0	24.0±1. 1	25.3±1. 2	25.3±1. 2	26.7±1. 2	29.0±1. 1	29.3±0. 7
実施例 1 7	19.0±0. 7	24.0±0. 7	24.6±0. 8	24.6±0. 8	26.1±0. 7	28.1±0. 6	29.3±1. 0
実施例 1 3	19.6±0. 7	23.1±0. 6	24.4±0. 9	24.4±0. 9	26.5±0. 5	28.3±1. 3	28.4±0. 8
実施例 1 2	18.5±0. 2	24.3±0. 6	24.9±0. 1	24.9±0. 1	26.1±0. 7	27.8±0. 7	28.5±0. 7
実施例 1 9	18.9±1. 2	20.7±1. 1	21.3±0. 6	25.0±2. 0	24.8±1. 9	26.5±1. 9	27.7±2. 2
実施例 2 6	18.7±0. 8	23.4±0. 5	25.0±0. 6	26.6±1. 4	27.3±1. 3	28.3±1. 3	28.8±1. 4
実施例 6	18.4±0. 6	21.5±0. 9	21.6±1. 3	25.5±0. 5	25.9±0. 9	26.9±1. 1	27.1±1. 1
実施例 3	18.8±0. 7	23.3±0. 1	24.3±0. 1	25.6±0. 7	26.9±0. 8	27.9±0. 9	28.6±0. 4
実施例 9	18.3±0. 7	23.6±0. 7	24.1±1. 0	25.9±1. 1	27.2±0. 5	26.9±1. 4	27.9±1. 5

10

20

30

40

【 0 1 9 4 】

表 2 0 . 毎日のテスト雌性マウスの体重変化 ( g 、 M e a n ± S D )

50

	1 日 目	2 日 目	3 日 目	4 日 目	5 日 目	6 日 目	7 日 目
ブランク 対 照 群	17.4±1. 4	22.2±0. 3	23.4±0. 7	23.1±0. 2	24.3±1. 6	24.7±1. 6	24.1±1. 1
実施例 1	18.5±0. 1	22.8±0. 3	23.2±0. 7	24.0±0. 2	25.3±1. 6	25.7±1. 6	27.1±1. 1
実施例 8	18.9±0. 9	22.9±0. 9	24.3±0. 7	24.3±1. 1	25.3±1. 4	25.8±1. 5	26.0±2. 5
実施例 3	18.8±0. 4	22.1±1. 2	22.7±0. 8	23.0±1. 4	23.7±1. 9	24.1±1. 2	24.4±1. 8
実施例 4	18.4±0. 4	21.8±0. 5	23.2±0. 6	23.5±1. 2	24.7±0. 9	24.2±1. 2	24.0±0. 8
実施例 2 2	18.5±0. 6	21.8±0. 3	22.9±0. 4	24.0±1. 0	25.0±0. 4	25.3±0. 6	25.6±0. 2
実施例 1 8	18.4±0. 7	22.5±0. 8	23.8±1. 1	24.8±1. 5	24.8±0. 6	25.4±0. 7	25.2±1. 1
実施例 2 4	18.4±0. 7	22.4±1. 0	23.4±1. 0	23.6±0. 9	24.3±0. 6	24.7±0. 6	24.8±1. 5
実施例 2 3	19.1±0. 6	22.4±0. 4	23.0±0. 1	23.0±0. 1	24.6±0. 4	24.8±0. 7	24.6±0. 4
実施例 1 0	19.2±0. 5	21.9±0. 4	22.4±0. 2	22.4±0. 2	22.9±0. 6	24.1±1. 5	24.2±1. 8
実施例 2	19.2±0. 5	22.7±0. 6	23.2±0. 5	23.2±0. 5	24.4±0. 2	24.6±1. 1	24.5±1. 9
実施例 1 1	18.1±0. 2	21.7±0. 2	22.4±0. 1	22.4±0. 1	23.5±0. 4	23.2±0. 8	23.2±0. 9
実施例 2 0	18.7±0. 4	21.6±1. 0	22.1±1. 0	22.1±1. 0	23.0±1. 4	23.3±0. 2	23.7±0. 8
実施例 1 7	18.6±1. 0	21.9±0. 4	22.7±0. 4	22.7±0. 4	23.0±0. 4	23.1±1. 0	22.7±1. 2
実施例 1 3	18.8±1. 1	21.3±0. 3	21.8±0. 4	21.8±0. 4	23.0±0. 5	23.2±0. 9	23.6±0. 9
実施例 1 2	18.7±0. 7	21.8±0. 6	22.6±0. 1	22.6±0. 0	23.7±0. 6	25.3±1. 0	25.7±1. 6
実施例 1 9	18.0±0. 6	20.7±1. 1	21.3±0. 6	22.8±0. 3	23.2±0. 7	23.3±1. 2	23.0±1. 7
実施例 2 6	18.0±0. 7	21.9±0. 3	22.1±0. 5	22.4±0. 2	22.7±0. 3	22.6±0. 3	22.4±0. 2
実施例 6	17.5±0. 9	21.5±0. 9	21.6±1. 3	22.0±1. 2	22.3±1. 9	22.4±2. 3	22.9±2. 0
実施例 3	18.3±0. 4	21.7±0. 2	22.3±0. 2	22.6±0. 8	23.0±1. 4	22.6±1. 3	22.7±0. 4
実施例 9	17.5±0. 6	22.1±0. 9	22.1±0. 7	22.8±0. 8	22.8±1. 0	22.7±1. 6	23.6±1. 7

10

20

30

40

## 【 0 1 9 5 】

各群の動物の体重はわずかに変動し、増加傾向にあり、1 0 0 0 m g / k g 投与量で各化合物はマウスの体重変化に悪影響を示していない。

## 【 0 1 9 6 】

本発明に引用される全ての特許、特許出願公開、特許出願、及び非特許出版物は、参照によりそれらの内容が全て本明細書に組み込まれる。

## 【 0 1 9 7 】

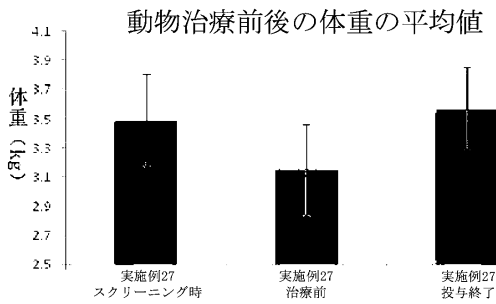
理解できるように、上記は本発明の例示的な実施形態であり、特許請求の範囲に記載の本発明の実質及び範囲から逸脱しない限り、修正を行うことができる。

50

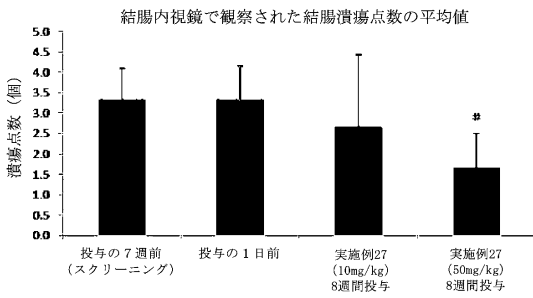


【図面】

【図 1】



【図 2】



10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 9/10

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/04

ス, 3 4 1 6 0 0, ガンゾウ, シンフェン カントリー, ハイ - テク インダストリアル パー  
ク ウェスタン エリア, ルビュアン ストリート ダブリュー

(74)代理人 100137095

弁理士 江部 武史

(74)代理人 100091627

弁理士 朝比 一夫

(72)発明者 張 和 勝

中華人民共和国天津市濱海新区経済技術開発区第六大街 1 1 0 号天潤科技園 A 4 0 9 - 1 0

(72)発明者 曾広懷

中華人民共和国天津市濱海新区経済技術開発区第六大街 1 1 0 号天潤科技園 A 4 0 9 - 1 0

審査官 松澤 優子

(56)参考文献 特表 2 0 0 8 - 5 3 4 6 3 1 ( J P , A )

中国特許出願公開第 1 9 6 1 8 7 6 ( C N , A )

国際公開第 2 0 0 2 / 0 7 0 4 8 0 ( W O , A 1 )

特表 2 0 1 3 - 5 3 5 0 0 9 ( J P , A )

特表 2 0 2 0 - 5 0 0 2 0 4 ( J P , A )

欧州特許出願公開第 0 1 3 3 6 6 0 2 ( E P , A 1 )

International Journal of Nanomedicine, 2011年, No.6, pp.2007-2021

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 P

A 6 1 K

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