

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4773010号
(P4773010)

(45) 発行日 平成23年9月14日 (2011. 9. 14)

(24) 登録日 平成23年7月1日 (2011. 7. 1)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 413/12 (2006. 01)

C O 7 D 413/12 C S P

C O 7 D 413/14 (2006. 01)

C O 7 D 413/14

A 6 1 K 31/422 (2006. 01)

A 6 1 K 31/422

A 6 1 K 45/00 (2006. 01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 31/12 (2006. 01)

A 6 1 P 31/12

請求項の数 5 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-507030 (P2001-507030)
 (86) (22) 出願日 平成12年6月23日 (2000. 6. 23)
 (65) 公表番号 特表2003-503408 (P2003-503408A)
 (43) 公表日 平成15年1月28日 (2003. 1. 28)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2000/017400
 (87) 国際公開番号 W02001/000622
 (87) 国際公開日 平成13年1月4日 (2001. 1. 4)
 審査請求日 平成19年4月24日 (2007. 4. 24)
 (31) 優先権主張番号 60/141, 102
 (32) 優先日 平成11年6月25日 (1999. 6. 25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 598032106
 バークテックス ファーマシューティカルズ
 インコーポレイテッド
 VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
 139-4242, ケンブリッジ, ウ
 ェーバリー ストリート 130
 130 Waverly Street,
 Cambridge, Massachu
 setts 02139-4242, U
 . S. A.
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬

最終頁に続く

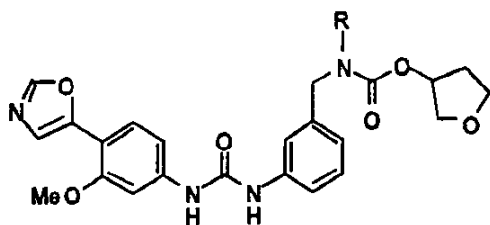
(54) 【発明の名称】 IMPDHのカーバメート阻害剤のプロドラッグ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 (I) :

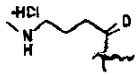
【化 1】



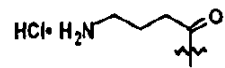
(I)

{式中、Rは、以下の：

【化 2】

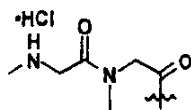


【化 3】



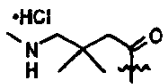
10

【化 4】



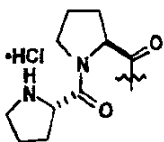
20

【化 5】

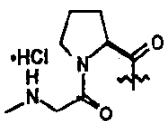


30

【化 6】

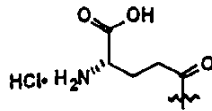


【化 7】



40

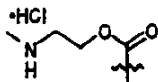
【化 8】



及び

【化 9】

10



からなる群から選ばれる。} で表される プロドラッグ化合物。

【請求項 2】

以下の成分：

(a) プロドラッグの活性化後に IMPDH 活性を阻害するための有効量の請求項 1 に記載の プロドラッグ化合物、及び

20

(b) 担体又は佐剤、
を含有する組成物。

【請求項 3】

前記組成物が、哺乳動物への製剤投与のために調剤される、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

抗ウィルス剤をさらに含有する、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記抗ウィルス剤が、サイトベン、ガンシクロビル、ホスホノギ酸三ナトリウム、リバビリン、d4T、ddI、AZT、及びアシクロビルからなる群から選ばれる、請求項 4 に記載の 組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の技術分野

本発明は新規化合物類、これらの新規化合物の製法、およびこれらの化合物を含む製剤組成物に関連する。これらの化合物は、生体内で IMPDH 酵素の活性阻害剤へと転換するカルバメートプロドラッグである。本発明の化合物と製剤組成物は IMPDH 酵素活性の活性化およびその後の阻害に特に適する。したがって、これらのプロドラッグは IMPDH 依存プロセスを対象とする治療薬として使用するのが有利であろう。本発明はまた、本発明の化合物および組成物を使用して IMPDH 活性を阻害する方法にも関連する。

40

【0002】

発明の背景

IMPDH (EC 1.1.1.205) はグアノシンヌクレオチドの de novo 合成に関連する酵素である。生物におけるヌクレオチド類の合成は一般に生物の細胞分裂および複製に必要とされる。哺乳類におけるヌクレオチド合成は新生経路と再利用経路の 2 経路のうちの一方を通じて実現されよう。これらの経路の利用の度合いは細胞の種類に応じて異なる。IMPDH はイノシン-5'-一リン酸 (IMP) のキサントシン-5'-一リン酸 (XMP) への NAD 依存酸化を触媒する [Jackson R.C. et al., Nature, 256, pp. 331-333 (1975)]。

【0003】

IMPDH は真核生物、細菌および原生動物に偏在する [Y. Natsumeda & S.F. Carr, Ann. N.Y.

50

. Acad., 696, pp. 88-93(1993)]. 原核形態はヒト酵素との配列一致率が30-40%である。ヒトIMPDHの2つの異性体、I型、II型が同定され、配列決定されている[F.R. Collart and E. Huberman, J. Biol. Chem., 263, pp. 15769- 15772 (1988); Y. Natsumeda et al., J. Biol. Chem., 265, pp. 5292 -5295 (1990)]. それぞれ514アミノ酸からなり、配列一致率は84%である。

【0004】

グアノシンヌクレオチドのde novo合成、したがってIMPDH活性はBおよびTリンパ球で特に重要である。これらの細胞は再利用経路ではなく新生経路に依存して、マイトジェンまたは抗原への増殖性応答を開始するために必要とされる十分なレベルのヌクレオチドを生成する[A.C. Allison et al., Lancet 2 (7946), pp. 1179-1183 (1975)およびA.C. Allison et al., Ciba Found. Symp., 48, pp. 207-224 (1977)]. したがってIMPDHは、他細胞の増殖を阻害することなく免疫系だけを選択的に阻害するための魅力的な標的となる。

10

【0005】

IMPDHは免疫応答における役割に加えて、他の代謝反応でも一役買っていることが知られている。急増殖途上のヒト白血病細胞株や他の主要細胞株ではIMPDH活性の増進が観察されてきたが、それはIMPDHが抗がんおよび免疫抑制化学療法の標的となることをうかがわせる[M. Nagai et al., Cancer Res., 51, pp. 3886-3890 (1991)]. IMPDHはまた平滑筋細胞の増殖でも一役買っていることが立証されたが、それはIMPDH阻害剤のMPAまたはラパマイシンなどが再狭窄または他の過増殖性血管病の予防にも有効でありうることを示唆する[C.R. Gregory et al., Transplantation, 59, pp. 655-61 (1995); PCT公報WO 94/12184およびWO 94/01105]。

20

【0006】

さらに、IMPDHはいくつかのウィルス細胞株でウィルス複製にも一役買っていることが立証された[S.F. Carr, J. Biol. Chem., 268, pp. 27286-27290 (1993)]. それは、リンパ球および腫瘍細胞株の場合と同様にウィルス増殖過程でもまた、再利用経路ではなく新生経路が決定的であることを意味する。

【0007】

ミコフェノール酸(MPA)とそのいくつかの誘導体はIMPDH阻害物質として記載されている[米国特許第5,380,879号、5,444,072号およびPCT公報WO 94/01105、WO 94/12184]。これらの化合物はIMPDH I型($K_i=33$ nM)およびII型($K_i=9$ nM)の強力な非拮抗的な可逆阻害物質である。MPAはマイトジェンまたは抗原に対するBおよびT細胞の応答を遮断することが立証されている[A.C. Allison et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 696, pp. 63-87 (1993)]. しかし、MPAは望ましくない薬理学的特性たとえば胃腸毒性や低生体利用率などを特徴とする[L.M. Shaw et al., Therapeutic Drug Monitoring, 17, pp. 690-699 (1995)]。

30

【0008】

ミコフェノール酸モフェチル(MMF)は生体内で遊離MPAを急速に解放するプロドラッグであるが、腎移植後の急性同種移植拒絶反応を防止する働きのあることが認められてきた[L.M. Shaw et al., Therapeutic Drug Monitoring, 17, pp. 690-699 (1995); H.W. Sollinger, Transplantation, 60, pp. 225-232 (1995)]. しかし、この薬物の治療面の可能性はいくつかの臨床的な考察から限定されている[L.M. Shaw et al., Therapeutic Drug Monitoring, 17, pp. 690 -699 (1995)]. まず、活性薬物のMPAは生体内で不活性のグルクロニドへと急速に代謝する[A.C. Allison and E.M. Eugui, Immunological Reviews, 136, pp. 5-28 (1993)]. 次いで、グルクロニドは腸肝循環に入り、胃腸管内にMPAを蓄積させるが、そこではMPAはそのIMPDH活性を免疫系に及ぼすことができない。これはこの薬物の生体内効能を事実上低下させる一方で、その望ましくない胃腸への副作用を強める結果となる。さらに、MMFにはプロドラッグとしての固有の欠陥がある。MMFはMPAのモルホリノエチルエステルである。MMFは生体内でMPAへと脱エステル化されるが、この加水分解は水性環境下では広いpH範囲にわたって起こりうる。したがって、MMF活性化のタイミングや部位をコントロールするのは困難である。

40

【0009】

50

IMPDH阻害物質としてMPAよりももっと効果的である尿素系誘導体類が最近、米国特許第5,807,876号および同時係属継続出願第08/801,780号および08/832,165号で開示されたが、それらの資料は参照指示により本書に組み込まれる。これらの化合物はIMPDHの阻害でも、組成物としての使用でも、全般的な治療効果を高めると同時に有害な副作用を弱める。しかし、これらの化合物の水溶性は最適には及ばない。

【0010】

有機分子の水溶性は経口投与後の吸収に影響を及ぼしかねない。たとえば、高疎水性化合物の経口投与は胃腸管内での沈殿のために低吸収に終わりやすい。そうした疎水性化合物に界面活性剤や錯化剤を配合すれば化合物の水溶性を改善することはできるが、この方法は水溶性の低下に伴いますます非現実的になる。しかし薬物を化学修飾して生物学的または化学的可逆プロドラッグにすれば薬物に水溶性を一時的に付与し、もって経口投与後の吸収を可能にすることができる。

10

【0011】

経口投与される薬物では、活性成分の中性～酸性媒質への動力的溶解度が最も重要である。ほとんどの場合、これらの媒質への動力的溶解度は対応する熱力的溶解度よりも高い。したがって、プロドラッグの活性成分への変換の直後に来るこの一時的な溶解度の上昇を利用するのが好都合である。熱力的均衡に到達するための所要時間は化合物によって異なるであろうし、また実験的にしか決定できない。化合物の動力的溶解度を利用するようなIMPDH阻害剤のプロドラッグを創出する戦略が有利であろう。ほかに、腸内で活性成分を微細な分散質として遊離させるプロドラッグもまた経口吸収を改善しようが、その場合は粒子が細かいほど好ましい。

20

【0012】

遊離される活性成分がアルコール、フェノール、第1級および第2級アミンである場合に分子内環化／アシル基転移に依存して活性成分やラクタム誘導体を遊離させるというプロドラッグ戦略はすでに開示されている。アルコールの場合[Saari et al., J. Med. Chem., 33, pp. 2590-2595 (1990)]とフェノールの場合[Saari et al., J. Med. Chem., 33, pp. 97-101 (1990)]、環化とヒドロキシル基遊離の容易さは、脱離基の低 pK_a (=10-16)の結果である。その種のプロドラッグは、プロドラッグの活性成分への変換速度の調節を可能にするような相当な幅の合成フレキシビリティを与えてくれる既知の方法で容易に調製することができる。アルコールおよびフェノール系プロドラッグを環化するための遊離速度はpHに敏感である。アミンの場合[Borchhardt et al., Pharm. Sci., 86, pp. 765-767 (1997)]、高制約系の環化反応やアミナルという形の追加官能化の使用に頼る戦略が開発されてきた。それはアルキルアミンの脱離基としての性能の低さを克服する手段となる。しかし、これらの方法は、アルコール、フェノールまたは第1級および第2級アミンを欠く活性成分のプロドラッグを形成するには不適切である。

30

【0013】

したがって、強力なIMPDH阻害剤のプロドラッグが求められている。そうしたプロドラッグの望ましい性質は、高水溶性とそれに対応する高生体利用率、生体内で必要に応じて特定のタイミングおよび部位で活性化される能力などであろう。そうしたプロドラッグ阻害剤には免疫抑制剤、抗がん剤、抗血管過増殖剤、抗ウィルス剤としての潜在的治療用途であろう。特に、その種の化合物は移植拒絶反応および自己免疫疾患(たとえばリウマチ様関節炎、多発性硬化症、若年性糖尿病、喘息、炎症性腸疾患など)の治療、さらにはがんや腫瘍(リンパ腫や白血病など)、血管系の疾患(再狭窄など)、ウィルス複製疾患(レトロウィルス病やヘルペスなど)の治療に使用されよう。

40

【0014】

発明の要約

本発明は、米国特許第5,807,876号および同時係属継続出願第08/801,780号、08/832,165号に記載されていてIMPDH阻害剤として機能するカルバメート誘導体のプロドラッグである化合物および製薬上許容しうるその誘導体を提供する。本発明はさらに、二次カルバメートを含む活性成分の、pHを引き金として環化反応を起こすプロドラッグの製法を提供す

50

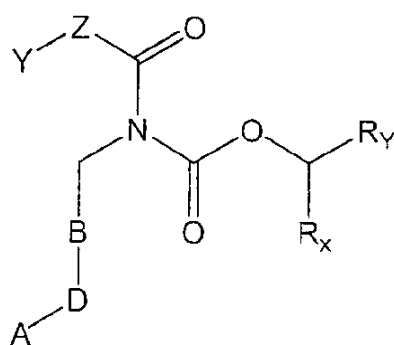
る。本書で説明するカルバメートプロドラッグは、活性化合物と無毒の副産物が生成するように選択的に活性化することができる。活性化合物の放出はpHと遊離速度の関数として調節することができるが、そのことは吸収の一段と慎重な制御を可能にする。これらの化合物は単体で、または他の治療薬や予防薬たとえば抗ウィルス剤、抗炎症剤、抗生物質、および移植拒絶反応または自己免疫疾患を治療するための免疫抑制剤などと組み合わせて、使用することができる。さらに、これらの化合物は抗ウィルス・抗腫瘍・抗がん・免疫抑制化学療法および再狭窄治療に単体で、または他剤と組み合わせて使用しても有効である。

【0015】

特に、本発明は次の式(I)で示される化合物を提供する:

【0016】

【化10】



(I)

【0017】

{式中、

AはBであるか、または(C₁-C₆)-アルキルか(C₂-C₆)-アルケニルまたは-アルキニルから選択され、またAは随意に2個以下の置換基を含み、その場合、

前記置換基のうちの第1置換基はもし存在すればR¹かBから選択され、第2置換基はもし存在すればR¹であり、その場合、

各R¹は独立に1,2-メチレンジオキシ、1,2-エチレンジオキシ、(C₁-C₄)-アルキル、(C₂-C₄)-アルケニルまたは-アルキニル、または(CH₂)_n-W¹ (式中nは0、1または2である) から選択され、R¹は随意にR⁵により置換される;また

W¹はハロゲン、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、OH、S(C₁-C₄)-アルキル、SO(C₁-C₄)-アルキル、SO₂(C₁-C₄)-アルキル、NH₂、NH(C₁-C₄)-アルキル、N((C₁-C₄)-アルキル)₂、

N((C₁-C₄)-アルキル)R⁸、COOH、C(O)NH(C₁-C₄)-アルキル、C(O)N((C₁-C₄)-アルキル)₂、-C(O)(C₁-C₄)-アルキルまたはO(C₁-C₄)-アルキルから選択される;また

R⁸はアミノ保護基である;

Bは環当たり5~6員からなる一環または二環式の飽和または不飽和または芳香族環系であって、前記環系の各環は随意にN、OまたはSから選択される4個以下のヘテロ原子を含み、また前記N、OまたはSのいずれのヘテロ原子に隣接するCH₂も随意にC(O)へと入れ替わり、さらに各Bは随意に3個以下の置換基を含み、その場合、

前記置換基のうちの第1置換基はもし存在すればR¹、R²、R⁴またはR⁵から選択され、

前記置換基のうちの第2置換基はもし存在すればR¹またはR⁴から選択され、また

前記置換基のうちの第3置換基はもし存在すればR¹であり、その場合、

各R²は独立に(C₁-C₄)-アルキルか(C₂-C₄)-アルケニルまたは-アルキニルから選択され、

また各R²は随意に2個以下の置換基を含み、その場合、

前記置換基のうちの第1置換基はもし存在すればR¹、R⁴およびR⁵から選択され、また

10

20

30

40

50

前記置換基のうちの第2置換基はもし存在すれば R^1 である；

各 R^4 は独立に OR^5 、 $OC(O)R^6$ 、 $OC(O)R^5$ 、 $OC(O)OR^6$ 、 $OC(O)OR^5$ 、 $OC(O)N(R^6)_2$ 、 $OP(O)(OR^6)_2$ 、 SR^6 、 SR^5 、 $S(O)R^6$ 、 $S(O)R^5$ 、 SO_2R^6 、 SO_2R^5 、 $SO_2N(R^6)_2$ 、 $SO_2NR^5R^6$ 、 SO_3R^6 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)OR^6$ 、 $NC(O)C(O)R^6$ 、 $NC(O)C(O)R^5$ 、 $NC(O)C(O)OR^6$ 、 $NC(O)C(O)N(R^6)_2$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 $C(O)N(OR^6)R^6$ 、 $C(O)N(OR^6)R^5$ 、 $C(NOR^6)R^6$ 、 $C(NOR^6)R^5$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $NR^6C(O)R^1$ 、 $NR^6C(O)R^6$ 、 $NR^6C(O)R^5$ 、 $NR^6C(O)OR^6$ 、 $NR^6C(O)OR^5$ 、 $NR^6C(O)N(R^6)_2$ 、 $NR^6C(O)NR^5R^6$ 、 $NR^6SO_2R^6$ 、 $NR^6SO_2R^5$ 、 $NR^6SO_2N(R^6)_2$ 、 $NR^6SO_2NR^5R^6$ 、 $N(OR^6)R^6$ 、 $N(OR^6)R^5$ 、 $OP(O)(OR^6)N(R^6)_2$ および $OP(O)(OR^6)_2$ から選択される；

各 R^5 は環当たり5～6員からなる一環または二環式の飽和または不飽和または芳香族環系であって、前記環系の各環は随意にN、OまたはSから選択される4個以下のヘテロ原子を含み、また前記N、OまたはSのいずれのヘテロ原子に隣接する CH_2 も $C(O)$ で置換される場合があり、さらに各 R^5 は随意に3個以下の置換基を含み、各置換基はもし存在すれば1,2-メチレンジオキシ、1,2-エチレンジオキシ、 (C_1-C_4) -アルキル、 (C_2-C_4) -アルケニルまたは-アルキニル、または $(CH_2)_n-W^1$ （式中nは0、1または2である）から選択され、

また R^5 内の任意の複素環は随意にベンゾ縮合される；

各 R^6 は独立にH、 (C_1-C_5) -アルキルか (C_2-C_5) -アルケニルまたは-アルキニルから選択され、また各 R^6 は随意に R^5 である置換基を含み、また

A、 R^2 または R^6 内の任意の炭素原子は随意にO、S、SO、 SO_2 、NHまたは $N(C_1-C_4)$ -アルキルへと入れ替わる；

Dは $N(R^9)-C(O)-N(R^9)$ 、 $C(O)-N(R^9)$ 、 $N(R^9)-C(O)$ 、 $NR^9-C(O)-C(R^{10})=C(R^{10})$ から選択され

、各 R^9 は独立に水素、 (C_1-C_4) -アルキル、 (C_2-C_4) -アルケニルまたは-アルキニル、 R^5 -置換型 (C_1-C_4) -アルキル、または R^5 -置換型 (C_2-C_4) -アルケニルまたは-アルキニルから選択され、その場合、

R^9 は随意に、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノまたはアミノから独立に選択される3個以下の置換基で置換される；

各 R^{10} は独立に R^9 、 $W^4-[C_1-C_4]$ -アルキル、 $W^4-[C_2-C_4]$ -アルケニルまたは-アルキニル、 R^5 -置換型 $[W^4-(C_1-C_4)]$ -アルキル、 R^5 -置換型 $[W^4-(C_2-C_4)]$ -アルケニルまたは-アルキニル、 $O-R^5$ 、 $N(R^9)-R^5$ 、 $S-R^5$ 、 $S(O)-R^5$ 、 $S(O)_2-R^5$ 、 $S-C(O)H$ 、 $N(R^9)-C(O)H$ または $O-C(O)H$ から選択され、その場合、

W^4 はO、 $O-C(O)$ 、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $S-C(O)$ 、 $N(R^9)$ または $N(R^9)-C(O)$ であり、また各 R^{10} は随意にかつ独立に、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノまたはアミノから独立に選択される3個以下の置換基で置換される；

Zは C_1-C_{10} -アルキル、 C_2-C_{10} -アルケニルまたは-アルキニル、 C_1-C_{10} アリアル置換型アルキル、 C_2-C_{10} アリアル置換型アルケニルまたは-アルキニルであり、その場合、

3個以下の炭素が-O-、-S-、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{14}$ へと入れ替わることがあり、

3個以下の $-CH_2-$ 基が $-C(O)-$ へと入れ替わることがあり、

前記アルキル、アルケニル、アリアルまたはアルキニルのうち任意のものにおける5個以下の水素原子が随意にかつ独立に R^{13} または R^5 へと入れ替わることがある；

R^{13} はハロ、 $-OR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-S(O)R^{14}$ 、 $-S(O)_2R^{14}$ 、

$-S(O)_2OR^{14}$ 、 $-S(O)_2N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})S(O)_2N(R^{14})_2$ 、

$-OS(O)_2N(R^{14})_2$ 、 $-NR^{14}C(O)R^{14}$ 、 $-NR^{14}C(O)OR^{14}$ 、

$-N(R^{14})C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(S)N(R^{14})_2$ 、

$-N(R^{14})C(NR^{14})N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)SR^{14}$ 、

$-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-C(NR^{14})N(R^{14})_2$ 、 $-C(S)OR^{14}$ 、 $-C(S)N(R^{14})_2$ 、

$-N(R^{14})P(O)(OR^{14})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{14})_2$ である；

R^{14} はH、 C_1-C_5 -アルキル、 C_2-C_5 -アルケニルまたは-アルキニル、アリアルまたは C_1-C_5 アルキル-アリアルであり、その場合、

R^{14} 中の3個以下の水素原子は随意にかつ独立に、 R^{13} である置換基へと入れ替わり、

任意の NR^{14} は窒素および窒素に隣接する炭素と共に、随意に5-7員環を形成し、その場合

10

20

30

40

50

、前記環は随意に、O、N、SまたはS(O)₂から選択される3個以下の追加ヘテロ原子を含む；
Yは-NH(R¹⁴)である；

R_Xは(C₁-C₆)-アルキルであり、前記アルキル中の4個以下のヘテロ原子は随意にかつ独立にR²⁰へと入れ替わるが、その場合、

R²⁰は独立にハロ、-OR²¹、-N(R²²)₂、-SR²¹、-S(O)R²¹、-S(O)₂R²¹または-CNから選択される；

R²¹は水素、-(C₁-C₆)-直鎖アルキル、-(C₁-C₆)-直鎖アルキル-R⁵、随意にR⁴で置換される-C(O)-(C₁-C₆)-アルキル、-C(O)-R⁵または-(C₁-C₆)-直鎖アルキル-CNから選択される；

各R²²は独立に水素、-(C₁-C₆)-アルキル、-(C₁-C₆)-アルキル-R⁵、-(C₁-C₆)-直鎖アルキル-CN、-(C₁-C₆)-直鎖アルキル-OH、-(C₁-C₆)-直鎖アルキル-OR²¹、-C(O)-(C₁-C₆)-アルキル、-C(O)-R⁵、-S(O)₂-(C₁-C₆)-アルキル、-C(O)-R⁵、-S(O)₂-(C₁-C₆)-アルキルまたは-S(O)₂-R⁵から選択されるか、または2個のR²²部分が、同じ窒素原子に結合したときに、前記窒素原子と共に3-7員複素環を形成し、その場合、前記複素環は随意にN、OまたはSから独立に選択される1~3個の追加ヘテロ原子を含む；

R_Yは水素、-CF₃、-(C₁-C₆)-アルキル、-(C₁-C₆)-アルキル-R⁵または-R⁵から選択されるか、またはR_XとR_Yが随意にその結合相手である炭素原子と共に環当たり5~6員からなる一環または二環式の飽和または不飽和または芳香族環系を形成し、前記環系の各環は随意にN、OまたはSから選択される4個以下のヘテロ原子を含み、また前記N、OまたはSに隣接するCH₂はC(O)で置換されることがあり、その場合、前記環系中の1~4個の水素原子は随意に-OC(O)CH₃、-O-CH₂-C(O)OH、-O-CH₂-C(O)-O-(C₁-C₄)-アルキル、-O-CH₂-CNまたは-O-CH₂-CH=CH₂に入れ替わる。}。

【0018】

本発明はまた、本発明の化合物を含有する組成物、ならびに追加のIMPDH阻害性の化合物またはプロドラッグおよび免疫抑制剤を含有する多成分化合物を提供する。本発明はまた、本発明の化合物および他の関連化合物をIMPDH阻害のために使用方法を提供する。最後に、本発明はまた二次カルバメートプロドラッグからカルバメート薬を生産する方法を提供する。

【0019】

本発明の化合物および本発明の方法に使用される化合物はMPAやその誘導体とは異なる代謝特性を示す。こうした違いのために、本発明の方法およびそこで使用される化合物はIMPDH依存疾患の治療に、全般的な治療効果の改善や副作用の低減などを含む利点をもたらす。

【0020】

発明の詳細な説明

本発明へのさらに十分な理解をはかるために、以下に詳細な説明を示す。以下の説明では、次の略称を使用する。

呼称	試薬または断片
Et	エチル
Bn	ベンジル
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EtoAc	酢酸エチル
IPA	イソプロピルアルコール
MHz	メガヘルツ
NMR	核磁気共鳴
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン

本書では以下の用語を使用する。

【0021】

別に明記しない限り、本書で用いる用語「-SO₂-」と「-S(O)₂」はスルフィン酸エステル

10

20

30

40

50

ではなくスルホンまたはスルホン誘導体(すなわち、いずれもSに結合した付加基)をいう。

【0022】

用語「ハロ」または「ハロゲン」はフッ素、塩素、臭素またはヨウ素のラジカルをいう。用語「免疫抑制剤」は免疫応答阻害活性を有する化合物または薬物をいう。そうした薬物の例は、サイクロスポリンA、FK506、ラパマイシン、レフルノミド、デオキシスパーガリン、プレドニゾン、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、OKT3、ATAGおよびミゾリビンなどである。

【0023】

用語「抗がん剤」はがんの進行を防止または阻害する効果のある化合物または薬物をいう。そうした薬物の例はシスプラチン、アクチノマイシンD、ドキソルビシン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、エトポシド、アムサクリン、ミトキサントロン、テニパシド、タキソール、コルヒチン、サイクロスポリンA、フェノチアジンまたはチオキサランターなどである。

10

【0024】

用語「抗ウィルス剤」はウィルス感染またはウィルス増殖を防止する効果のある化合物または薬物をいう。そうした薬物の例はサイトベン、ガンシクロビル、ホスホノギ酸三ナトリウム、リバビリン、d4T、ddI、AZTおよびアシクロビルなどである。

【0025】

用語「抗血管過増殖剤」は血管、リンパ管の増殖を防止する効果のある化合物または薬物をいう。そうした薬物の例はロバスタチン、トロンボキサンA2、シンテターゼ阻害剤、エイコサペンタエン酸、シプロステン、トラピジル、ACE阻害剤、低分子ヘパリンまたは5-(3'-ピリジニルメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレートなどである。「IMPDH依存疾患」は疾患の代謝経路でIMPDH酵素が調節機能を果たすような任意の疾病状態をいう。IMPDH依存疾患の例は移植拒絶反応および自己免疫疾患、たとえばリウマチ様関節炎、多発性硬化症、若年性糖尿病、喘息、および炎症性腸疾患、それにがん、ウィルス複製疾患、血管系疾患などである。

20

【0026】

用語「治療」は患者の特定疾患の症候の緩和すなわち特定疾患に関連する確認可能な測定値の改善をいう。用語「患者」は人を含めた哺乳動物をいう。

30

【0027】

用語「置換型」は任意の構造中の1以上の水素ラジカルが指定群から選択されるラジカルへと入れ替わっていることを指す。1以上の水素ラジカルが同じ指定群から選択される置換基へと入れ替わる場合には、それらの置換基はすべての位置で同じでも異なってもよい。

【0028】

用語「アルキル」、「アルケニル」または「アルキニル」は特に明記しない限り、直鎖と分岐鎖の両方をいう。

【0029】

用語「環当たり5~6員からなる一環または二環式の飽和または不飽和または芳香族環系」は5または6員の一環式環、または8、9および10員の二環式環構造であって、各環内の各結合が化学的に可能な任意の飽和度をもつものをいう。そうした構造が置換基を含む場合には、それらの置換基は特に明記しない限り環系の任意の位置を占めることができる。

40

【0030】

前述のように、その種の環系はN、OまたはSから選択される4個以下のヘテロ原子を随意に含む。それらのヘテロ原子は、得られる化合物が化学的に安定である限り、環系内の任意の炭素原子と入れ替わることができる。

【0031】

用語「アミノ保護基」は窒素原子と結合することができる適当な化学基をいう。用語「保護(された)」は指定官能基が適当な化学基(保護基)と結合している状態をいう。適当なアミ

50

ノ保護基の例はT.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); L. Paquette, ed. Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)などに記載されており、また本発明で使用するある種の特定化合物に体现されている。

【0032】

本発明の化合物は1個以上の不斉炭素原子を含む場合があり、したがってラセミ化合物やラセミ混合物、単一光学異性体、ジアステレオ異性体混合物および個別ジアステレオ異性体として存在する場合がある。これらの化合物のこうした異性体は明示に本発明に包摂される。各立体生成炭素はR型、S型いずれの配置でもよい。

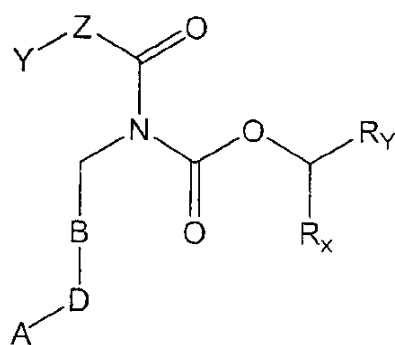
10

【0033】

本発明は一実施態様によれば、哺乳動物のIMPDH活性を阻害する方法を提供するが、その方法は次の式(I)で示される化合物を前記哺乳動物に投与するステップを含む：

【0034】

【化11】



(I)

20

【0035】

{式中、

AはBであるか、または(C₁-C₆)-アルキルか(C₂-C₆)-アルケニルまたは-アルキニルから選択され、またAは随意に2個以下の置換基を含み、その場合、

前記置換基のうちの第1置換基はもし存在すればR¹かBから選択され、第2置換基はもし存在すればR¹であり、その場合、

各R¹は独立に1,2-メチレンジオキシ、1,2-エチレンジオキシ、(C₁-C₄)-アルキル、(C₂-C₄)-アルケニルまたは-アルキニル、または(CH₂)_n-W¹ (式中nは0、1または2である) から選択され、R¹は随意にR⁵により置換される；また

W¹はハロゲン、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、OH、S(C₁-C₄)-アルキル、SO(C₁-C₄)-アルキル、SO₂(C₁-C₄)-アルキル、NH₂、NH(C₁-C₄)-アルキル、N((C₁-C₄)-アルキル)₂、

N((C₁-C₄)-アルキル)R⁸、COOH、C(O)NH(C₁-C₄)-アルキル、C(O)N((C₁-C₄)-アルキル)₂、-C(O)(C₁-C₄)-アルキルまたはO(C₁-C₄)-アルキルから選択される；また

R⁸はアミノ保護基である；

Bは環当たり5～6員からなる一環または二環式の飽和または不飽和または芳香族環系であって、前記環系の各環は随意にN、OまたはSから選択される4個以下のヘテロ原子を含み、また前記N、OまたはSのいずれのヘテロ原子に隣接するCH₂も随意にC(O)へと入れ替わり、さらに各Bは随意に3個以下の置換基を含み、その場合、

前記置換基のうちの第1置換基はもし存在すればR¹、R²、R⁴またはR⁵から選択され、

前記置換基のうちの第2置換基はもし存在すればR¹またはR⁴から選択され、また

前記置換基のうちの第3置換基はもし存在すればR¹であり、その場合、

30

40

50

各 R^2 は独立に (C_1-C_4) -アルキルか (C_2-C_4) -アルケニルまたは-アルキニルから選択され、
また各 R^2 は随意に2個以下の置換基を含み、その場合、

前記置換基のうちの第1置換基はもし存在すれば R^1 、 R^4 および R^5 から選択され、また
前記置換基のうちの第2置換基はもし存在すれば R^1 である；

各 R^4 は独立に OR^5 、 $OC(O)R^6$ 、 $OC(O)R^5$ 、 $OC(O)OR^6$ 、 $OC(O)OR^5$ 、 $OC(O)N(R^6)_2$ 、 $OP(O)(OR^6)_2$ 、
、 SR^6 、 SR^5 、 $S(O)R^6$ 、 $S(O)R^5$ 、 SO_2R^6 、 SO_2R^5 、 $SO_2N(R^6)_2$ 、 $SO_2NR^5R^6$ 、 SO_3R^6 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)OR^6$ 、 $NC(O)C(O)R^6$ 、 $NC(O)C(O)R^5$ 、 $NC(O)C(O)OR^6$ 、 $NC(O)C(O)N(R^6)_2$ 、
、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 $C(O)N(OR^6)R^6$ 、 $C(O)N(OR^6)R^5$ 、 $C(NOR^6)R^6$ 、 $C(NOR^6)R^5$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $NR^6C(O)R^1$ 、 $NR^6C(O)R^6$ 、 $NR^6C(O)R^5$ 、 $NR^6C(O)OR^6$ 、 $NR^6C(O)OR^5$ 、 $NR^6C(O)N(R^6)_2$ 、 $NR^6C(O)NR^5R^6$ 、 $NR^6SO_2R^6$ 、 $NR^6SO_2R^5$ 、 $NR^6SO_2N(R^6)_2$ 、 $NR^6SO_2NR^5R^6$ 、 $N(OR^6)R^6$ 、 $N(OR^6)R^5$ 、 $OP(O)(OR^6)N(R^6)_2$ および $OP(O)(OR^6)_2$ から選択される；

10

各 R^5 は環当たり5～6員からなる一環または二環式の飽和または不飽和または芳香族環系であって、前記環系の各環は随意にN、OまたはSから選択される4個以下のヘテロ原子を含み、また前記N、OまたはSのいずれのヘテロ原子に隣接する CH_2 も $C(O)$ で置換される場合があり、さらに各 R^5 は随意に3個以下の置換基を含み、各置換基はもし存在すれば1,2-メチレンジオキシ、1,2-エチレンジオキシ、 (C_1-C_4) -アルキル、 (C_2-C_4) -アルケニルまたは-アルキニル、または $(CH_2)_n-W^1$ （式中nは0、1または2である）から選択され、

また R^5 内の任意の複素環は随意にベンゾ縮合される；

各 R^6 は独立にH、 (C_1-C_5) -アルキルか (C_2-C_5) -アルケニルまたは-アルキニルから選択され、また各 R^6 は随意に R^5 である置換基を含み、また

20

A、 R^2 または R^6 内の任意の炭素原子は随意にO、S、SO、 SO_2 、NHまたは $N(C_1-C_4)$ -アルキルへと入れ替わる；

Dは $N(R^9)-C(O)-N(R^9)$ 、 $C(O)-N(R^9)$ 、 $N(R^9)-C(O)$ 、 $NR^9-C(O)-C(R^{10})=C(R^{10})$ から選択され、

各 R^9 は独立に水素、 (C_1-C_4) -アルキル、 (C_2-C_4) -アルケニルまたは-アルキニル、 R^5 -置換型 (C_1-C_4) -アルキル、または R^5 -置換型 (C_2-C_4) -アルケニルまたは-アルキニルから選択され、その場合、

R^9 は随意に、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノまたはアミノから独立に選択される3個以下の置換基で置換される；

各 R^{10} は独立に R^9 、 $W^4-[C_1-C_4]$ -アルキル、 $W^4-[C_2-C_4]$ -アルケニルまたは-アルキニル、 R^5 -置換型 $[W^4-(C_1-C_4)]$ -アルキル、 R^5 -置換型 $[W^4-(C_2-C_4)]$ -アルケニルまたは-アルキニル、 $O-R^5$ 、 $N(R^9)-R^5$ 、 $S-R^5$ 、 $S(O)-R^5$ 、 $S(O)_2-R^5$ 、 $S-C(O)H$ 、 $N(R^9)-C(O)H$ または $O-C(O)H$ から選択され、その場合、

30

W^4 はO、 $O-C(O)$ 、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $S-C(O)$ 、 $N(R^9)$ または $N(R^9)-C(O)$ であり、また各 R^{10} は随意にかつ独立に、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノまたはアミノから独立に選択される3個以下の置換基で置換される；

Zは C_1-C_{10} -アルキル、 C_2-C_{10} -アルケニルまたは-アルキニル、 C_1-C_{10} アリール置換型アルキル、 C_2-C_{10} アリール置換型アルケニルまたは-アルキニルであり、その場合、

3個以下の炭素が-O-、-S-、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{14}$ へと入れ替わることがあり、

3個以下の $-CH_2-$ 基が $-C(O)-$ へと入れ替わることがあり、

40

前記アルキル、アルケニル、アリールまたはアルキニルのうち任意のものにおける5個以下の水素原子が随意にかつ独立に R^{13} または R^5 へと入れ替わることがある；

R^{13} はハロ、 $-OR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-S(O)R^{14}$ 、 $-S(O)_2R^{14}$ 、

$-S(O)_2OR^{14}$ 、 $-S(O)_2N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})S(O)_2N(R^{14})_2$ 、

$-OS(O)_2N(R^{14})_2$ 、 $-NR^{14}C(O)R^{14}$ 、 $-NR^{14}C(O)OR^{14}$ 、

$-N(R^{14})C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(S)N(R^{14})_2$ 、

$-N(R^{14})C(NR^{14})N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)SR^{14}$ 、

$-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-C(NR^{14})N(R^{14})_2$ 、 $-C(S)OR^{14}$ 、 $-C(S)N(R^{14})_2$ 、

$-N(R^{14})P(O)(OR^{14})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{14})_2$ である；

R^{14} はH、 C_1-C_5 -アルキル、 C_2-C_5 -アルケニルまたは-アルキニル、アリールまたは C_1-C_5 ア

50

ルキル-アリールであり、その場合、

R^{14} 中の3個以下の水素原子は随意にかつ独立に、 R^{13} である置換基へと入れ替わり、任意の NR^{14} は窒素および窒素に隣接する炭素と共に、随意に5-7員環を形成し、その場合、前記環は随意に、O、N、Sまたは $S(O)_2$ から選択される3個以下の追加ヘテロ原子を含む；Yは $-NH(R^{14})$ である；

R_X は (C_1-C_6) -アルキルであり、前記アルキル中の4個以下のヘテロ原子は随意にかつ独立に R^{20} へと入れ替わるが、その場合、

R^{20} は独立にハロ、 $-OR^{21}$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、 $-SR^{21}$ 、 $-S(O)R^{21}$ 、 $-S(O)_2R^{21}$ または $-CN$ から選択される；

R^{21} は水素、 $-(C_1-C_6)$ -直鎖アルキル、 $-(C_1-C_6)$ -直鎖アルキル- R^5 、随意に R^4 で置換される $-C(O)-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-C(O)-R^5$ または $-(C_1-C_6)$ -直鎖アルキル- CN から選択される；

各 R^{22} は独立に水素、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル- R^5 、 $-(C_1-C_6)$ -直鎖アルキル- CN 、 $-(C_1-C_6)$ -直鎖アルキル- OH 、 $-(C_1-C_6)$ -直鎖アルキル- OR^{21} 、 $-C(O)-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-C(O)-R^5$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-C(O)-R^5$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6)$ -アルキルまたは $-S(O)_2-R^5$ から選択されるか、または2個の R^{22} 部分が、同じ窒素原子に結合したときに、前記窒素原子と共に3-7員複素環を形成し、その場合、前記複素環は随意にN、OまたはSから独立に選択される1~3個の追加ヘテロ原子を含む；

R_Y は水素、 $-CF_3$ 、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル- R^5 または $-R^5$ から選択されるか、または R_X と R_Y は随意に結合してその結合相手である炭素原子と共に環当たり5~6員からなる一環または二環式の飽和または不飽和または芳香族環系を形成し、前記環系の各環は随意にN、OまたはSから選択される4個以下のヘテロ原子を含み、また前記N、OまたはSに隣接する CH_2 は $C(O)$ で置換されることがあり、その場合、前記環系中の1~4個の水素原子は随意に $-OC(O)CH_3$ 、 $-O-CH_2-C(O)OH$ 、 $-O-CH_2-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $-O-CH_2-CN$ または $-O-CH_2-\underline{CH=CH_2}$ に入れ替わる。}。

【0036】

好ましい一実施態様によれば、 R_X と R_Y は随意に結合してその結合相手である炭素原子と共に3-テトラヒドロフラニル部分を形成するが、前記部分は随意に $-OC(O)CH_3$ 、 $-O-CH_2-C(O)OH$ 、 $-O-CH_2-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $-O-CH_2-CN$ または $-O-CH_2-\underline{CH=CH_2}$ で置換される。

【0037】

もっと好ましい実施態様によれば、 R_X と R_Y は結合して非置換型3-テトラヒドロフラニル部分を形成する。

【0038】

別の好ましい実施態様によれば、Bは置換型フェニル基である。

【0039】

別の好ましい実施態様によれば、Dは $N(R^9)-C(O)-N(R^9)$ である。もっと好ましい実施態様によれば、 R^9 は水素である。

【0040】

別の好ましい実施態様によれば、Aは置換型フェニル基であり、前記の第1置換基は R^5 である。

【0041】

もっと好ましい実施態様によれば、前記 R^5 置換基はオキサゾリルである。もっと好ましい実施態様によれば、前記の第2置換基は R^2 である。もっと好ましい実施態様によれば、前記 R^2 置換基はメトキシである。さらにもっと好ましい実施態様によれば、 R_X と R_Y は結合して非置換型の3-テトラヒドロフラニル部分を形成し、Bは非置換型フェニル基であり、またDは $NH-C(O)-NH$ 、Aは非置換型フェニル基であり、前記の第1置換基はオキサゾリル、前記の第2置換基はメトキシである。

【0042】

別の好ましい実施態様によれば、Zは C_2-C_6 直鎖または分岐鎖アルキルまたはアルケニルであり、その場合、1~2個の $-CH_2-$ 基は随意に $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ へ

10

20

30

40

50

と入れ替わり、さらに1～2個の $-\text{CH}_2-$ 基は随意に $-\text{NR}^{14}$ へと入れ替わり、また1～2個の水素原子は随意に R^{13} へと入れ替わる。

【0043】

もっと好ましい実施態様によれば、Zは C_2 - C_6 直鎖またはジェミナル分岐鎖アルキルまたはアルケニルであり、その場合、1～2個の $-\text{CH}_2-$ 基は随意に $-\text{C}(\text{O})-$ へと入れ替わり、さらに1～2個の $-\text{CH}_2-$ 基は随意に $-\text{NR}^{14}$ へと入れ替わり、また1個の水素原子は随意に $\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ へと入れ替わり、 R^{14} はH、 C_1 - C_5 直鎖または分岐鎖アルキル、 C_2 - C_5 直鎖または分岐鎖アルケニルまたはアルキニル、アリール、またはアリール置換型 C_1 - C_5 アルキルから選択される。

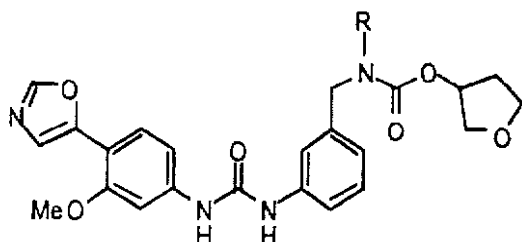
【0044】

最も好ましい実施態様によれば、前記化合物は次の式(II)で示される：

10

【0045】

【化4】



20

【0046】

本発明で見込まれる置換基と変数の組み合わせは結果的に安定した化合物の形成をもたらすものに限られる。本書で用いる用語「安定した」は、製造を許容しうるに足る安定性を備え、かつ本書で述べる目的への使用(たとえば、哺乳動物への治療または予防目的の投与、またはアフィニティークロマトグラフィーへの使用)に耐えうるだけの十分な時間にわたって化合物としての完全性を維持するような化合物を形容する。一般に、その種の化合物は湿気や他の化学反応条件が存在しなければ 40°C 以下で少なくとも1週間は安定した状態を保つ。

30

【0047】

本発明の化合物は式Iで示される化合物を含めて、その誘導体またはプロドラッグを包含する。「誘導体またはプロドラッグ」は本発明の化合物の製薬上許容しうる塩、エステル、エステルの塩、または他の誘導体であって、患者への投与により本発明の化合物を(直接または間接に)提供しうるものをいう。特に好ましい誘導体およびプロドラッグは、本発明の化合物の生体利用率を、そうした化合物を哺乳動物に投与したときに(たとえば経口投与化合物を血液中に吸収されやすくする方法により)高めるような、または出発化学種と比較して出発化合物の生体区画(脳またはリンパ系など)への送達を増進するような誘導体およびプロドラッグである。好ましいプロドラッグには、水溶性または腸間膜経路の活性輸送を増進するような原子団が式Iに付加されている誘導体が包含される。

40

【0048】

本発明の化合物の製薬上許容しうる塩には、製薬上許容しうる無機および有機の酸と塩基から誘導される塩などがある。適当な酸性塩の例は、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、カンフルスルホン酸塩、シクロペンタプロピオン酸塩、ニグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタ

50

ン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタン-スルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレン-スルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パルモアート、ペクチン酸塩、過流酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびウンデカン酸塩などである。それ自体は製薬上許容し得ない他の酸、たとえばシュウ酸なども、本発明の化合物およびその製薬上許容しうる酸付加塩を得る際に中間体として有用な塩の調製に使用することができる。

【0049】

適当な塩基から誘導される塩には、アルカリ金属(たとえばナトリウム)、アルカリ土類金属(マンガンなど)、アンモニウムおよびN-(C₁₋₄アルキル)₄⁺の塩などがある。

【0050】

本発明はまた、本書で開示される化合物の任意の含窒素基の第四級化を見込む。その種の第四級化により水または油に可溶性または分散性の生成物が得られよう。

【0051】

本発明の化合物は在来手法で合成することができる。これらの化合物は容易に入手しうる出発原料から幸便に合成するのが有利である。一般に、式Iで示される化合物は以下の実施例の項で一般合成図式3として示した方法により幸便に得られる。

【0052】

当業者なら理解しうるであろうが、本書に掲げた合成図式は本書で説明し特許請求している化合物の合成手段をすべて網羅しているわけではない。さらなる方法は当業者には自明であろう。また、前述の様々な合成ステップを代替手順または順序で行っても所望の化合物が得られる場合もあろう。

【0053】

本発明の化合物は、適当な官能基を付加して修飾し、選択的な生物学的性質を強めるようにすることができる。そうした修飾は技術上周知であり、任意の生体区画(血液、リンパ系、中枢神経系など)への生物学的浸透を強め、経口投与性を強め、注射投与を可能にするように溶解度を高め、代謝を変化させ、また排泄速度を変化させるような修飾を含む。

【0054】

本発明の新規化合物は、強力なIMPDH阻害剤を放出するように活性化することができるカルバメートプロドラッグである。したがって、これらのカルバメートプロドラッグ化合物は生体内で活性化した後で、IMPDH酵素を標的とし阻害することができる。このカルバメートプロドラッグ製造戦略は、カルバメートに直接付加された遊離アミンをもつ非環式基の、pHを引き金とする環化反応を土台とする。プロドラッグのアミン部分は低pH域(<4)で、プロトン付加された、水溶性の、安定した非環式形態をとる。pHが~6超に上昇すると、非プロトン付加アミンの量がかなり多くなる。その場合、非プロトン付加アミンはこの分子のアシル部分上で環化反応を起こし、それと同時にカルバメート薬物とラクタム副生成物を生成することができる(例については以下を参照)。これは活性薬物と副生成物の腸管内での遊離を可能にするし、また弱酸性(pH = 6-7)環境での薬物の動力的溶解度をうまく利用する。腸内の動力的溶解度が高まると、薬物の吸収が促進され、それによって生体利用率が向上する結果となろう。あるいは、沈殿する活性成分の粒径を調節して経口吸収を強めるようにしてもよいが、その場合は粒径がより小さいほうが好ましいであろう。同様のアプローチはこれまで、アルコールからのラクタム形成を目的としたプロドラッグ戦略として採用されてきたが、アミンからのラクタム形成を目的とした戦略としては採用されることがない。

【0055】

カルバモイル化アミンはアミンとは対照的に、pK_aが著しく低い(12-15)ので、アシル基転移反応でより優れた脱離基となる可能性を秘めている。この環化性プロドラッグ戦略はこうしたpK_a差を利用する一方で、前述のような環化基の合成的修飾により環化反応速度の

10

20

30

40

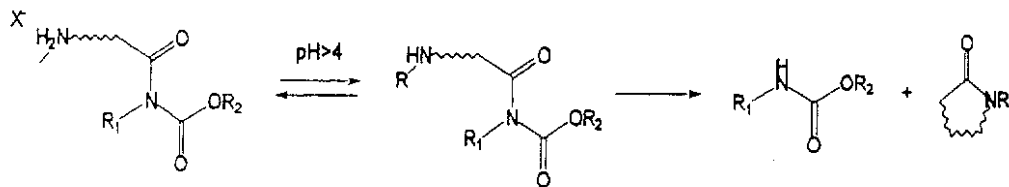
50

調節手段を維持することを可能にする。遊離機構は薬物の二次カルバメートのアミン置換型N-アシル側鎖の分子内環化反応を介する(図式1を参照)。

【0056】

【化5】

スキーム1



10

【0057】

プロドラッグは活性化後に吸収されるように、あるいは吸収後に同じ活性化機構により薬物へと全身性変換(pH=7.4)されるようにすることができる。活性成分の環化と遊離の速度は側鎖の性質と媒質のpHに依存することに注目することが重要である。配座変更を与え、または好都合な誘起効果をもつ側鎖内または側鎖上の官能基は環化速度に大きく影響を及ぼすことができる。これは、薬物の経口投与後の吸収の最適化をはかる際にプロドラッグの化学挙動の調節を可能にする。

20

【0058】

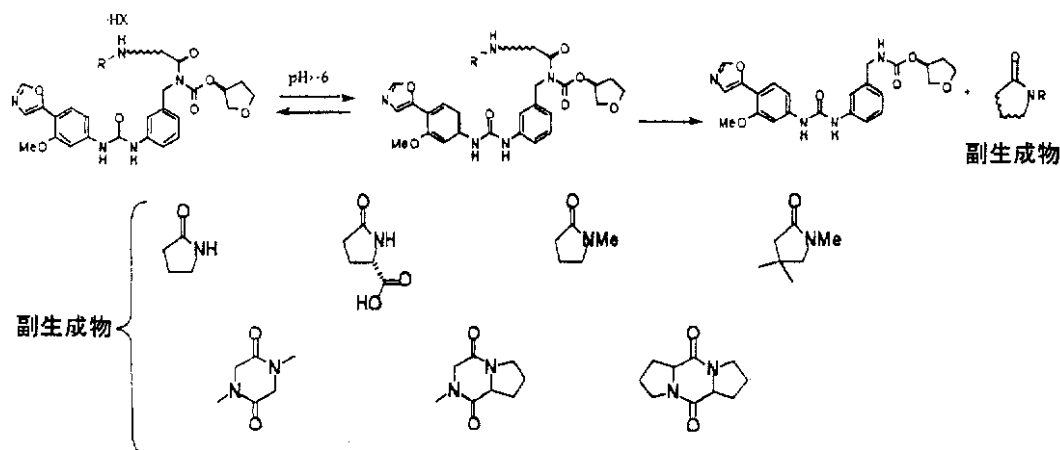
このアプローチをいくつかの具体的な化合物に関してもっと詳しく示すと図式2のようになる。

【0059】

【化6】

30

スキーム2



10

20

【0060】

最終的に副生成物を形成する多様な側鎖群は次の2つの理由から必要とされる。

- 1) 環化速度に影響を及ぼして、吸収が起こる体内部位とタイミングの両方を調節できるようにすること。
- 2) 安全、無毒の副生成物が形成される可能性を見込むこと。

必須のN-アシル側鎖の形成は、実施例で示す合成図式3に記載の新規条件を用いて実現した。

【0061】

したがって、別の実施態様によれば、本発明は次のステップを含むカルバメートプロドラッグ部分を形成する方法を提供する：

- a) アシルイミダゾリルカルバメートを第一級アミドまたはカルバミドと陰イオン結合させるステップ、および
- b) ステップa)の生成物をN-アルキル化するステップ。

30

【0062】

活性化は、逆相HPLCでプロドラッグと活性薬物の量を測定することによりモニターする。阻害は種々の方法で、たとえばIMPデヒドロゲナーゼHPLC分析(IMPおよびNADからのXMPおよびNADHの酵素的産生を測定する)およびIMPデヒドロゲナーゼ分光分析(NADからのNADHの酵素的産生を測定する)などにより、測定することができる[C. Montero et al., Clinica Chimica Acta, 238, pp. 169-178 (1995)を参照]。

【0063】

本発明の組成物は式I化合物またはその製薬上許容しうる塩、それに製薬上許容しうる担体、佐剤またはビヒクルを含有する。そうした組成物は随意に、免疫抑制剤、抗がん剤、抗ウイルス剤または抗血管過増殖化合物から選択される追加薬物を含んでもよい。

40

【0064】

用語「製薬上許容しうる担体または佐剤」は本発明の化合物と共に患者に投与してもよい担体または佐剤であって、その薬理活性を損なうことがなく、また前記化合物の治療上有効量を送達するに足る用量を投与したときに無毒であるような担体または佐剤をいう。

【0065】

本発明の製剤組成物に使用可能である製薬上許容しうる担体、佐剤およびビヒクルには次のものが包含されるがそれだけに限らない：イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アル

50

ミニウム、レシチン、d- α -トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシナートなどの自己乳化性薬物送達システム(SEDDS)または他の類似高分子送達マトリックス、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩などの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、植物性飽和脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質たとえば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩類、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース-ナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロック重合体、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂。 α -、 β -および γ -シクロデキストリンなどのようなシクロデキストリンまたはヒドロキシアルキルシクロデキストリンなどのような化学修飾誘導体、または他の可溶化誘導体もまた、式I化合物の送達を増進するために有利に使用することができよう。

10

【0066】

本発明の組成物の投与には経口法、非経口法、吸入噴霧法、局所法、直腸法、点鼻法、口腔法、経膣法または埋め込みレザバー法などがあるが、経口投与または注射による投与が好ましい。本発明の組成物は任意の通常は無毒性担体、佐剤またはビヒクルを含んでよい。場合により、製剤のpHを酸、塩基または緩衝液で調整し、製剤化合物または送達形態の安定性を高めてもよい。本書で用いる用語「非経口法」は皮下、皮内、静脈内、筋内、関節内、滑液包内、胸骨内、くも膜下、病変内および頭蓋内注射または注入法を包含する。

20

【0067】

組成物は滅菌注射用水性または油性懸濁液などのような滅菌注射用製剤の形をとってもよい。この懸濁液は技術上周知の手法で、適当な分散または湿潤剤(たとえばTween 80(商標)など)および懸濁化剤を用いて調製することができる。滅菌注射用製剤はまた、非経口的に許容しうる無毒の希釈剤または溶媒を使用した滅菌注射用溶液または懸濁液たとえば1,3-ブタンジオール溶液でもよい。

【0068】

使用してよい許容可能なビヒクルおよび溶媒にはマンニトール、水、リンガー液および等張塩化ナトリウム溶液などがある。さらに、滅菌した不揮発油が溶媒または懸濁媒として使用されるのが普通である。この目的のためには、モノ-またはジ-グリセリドを含めた任意の無刺激性不揮発油を使用することができる。脂肪酸たとえばオレイン酸およびその誘導体などは注射液の調製に有用であり、また製薬上許容しうる天然油たとえばオリーブ油またはひまし油、特にポリオキシエチル化したものなども有用である。また、これらの油性溶液または懸濁液にはPh. Helv.または類似のアルコールなどのような長鎖アルコール希釈剤または分散剤を加えてもよい。

30

【0069】

本発明の組成物はカプセル剤、錠剤および水性懸濁液および溶液などを包含するがそれだけに限らない経口的に許容しうる任意の投与形態で経口投与することができる。経口用錠剤の場合には、慣用の担体としてラクトースやコーンスターチなどがある。潤滑剤たとえばステアリン酸マグネシウムもまた慣用の添加剤である。カプセル剤での経口投与に有用な希釈剤にはラクトースや乾燥コーンスターチがある。水性懸濁液を経口投与するときは、活性成分に乳化剤および懸濁化剤を混ぜる。望ましいなら、ある種の甘味剤および／または香料添加剤および／または着色剤を加えてもよい。

40

【0070】

本発明の組成物はまた、直腸用の座薬として投与してもよい。これらの組成物は本発明の化合物を、室温では固体であるが直腸内温度では液体であり、したがって直腸内で溶けて活性成分を放出するような適当な非刺激性の賦形剤と混和することにより調製することができる。そうした賦形剤はココアバター、みつろう、ポリエチレングリコールを包含するがそれだけに限らない。

【0071】

50

本発明の組成物の局所投与は、望ましい治療が局所適用による接近が容易である領域または器官に関係するときは特に有効である。皮膚に局所適用するときは、担体に懸濁または分散させた活性成分を含有する適当な軟膏で組成物を調製する。本発明の化合物の局所投与用担体は鉱油、流動パラフィン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン化合物、乳化剤および水を包含するがそれだけに限らない。あるいは、担体に懸濁または分散させた活性成分を含有する適当なローションまたはクリームで組成物を調製することもできる。適当な担体は鉱油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート60、セチルエステル、セテアリールアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水を包含するがそれだけに限らない。本発明の組成物はまた、直腸用座薬または適当な浣腸剤として下腸管に局所投与してもよい。局所用の経皮パッチもまた本発明に包摂される。

10

【0072】

本発明の組成物は鼻アエロゾルまたは吸入で投与してもよい。そうした組成物は周知の製剤手法により調製するが、生理食塩水溶液として、ベンジルアルコールまたは他の適当な保存剤、生体利用率を高めるための吸収促進剤、フルオロカーボン、および／または技術上周知の他の可溶化または分散剤を使用して調製してもよい。

【0073】

IMPDH依存疾患の予防と治療を目的とするモノセラピーでは、本書で説明しているIMPDH阻害化合物の有効用量は約0.01~100 mg/kg-体重/日、好ましくは約0.5~75 mg/kg-体重/日である。一般に、本発明の組成物は約1~5回/日、あるいは連続注入で、投与されることになる。そうした投与は慢性または急性疾患治療に用いることができる。単位量投与形態の製剤を目的に担体と混合されることになる活性成分の量は治療対象者や特定の投与方法に応じて異なろう。代表的な製剤の活性化合物含有量(w/w)は約5%~95%であろうが、約20%~80%とするのが好ましい。

20

【0074】

本発明の組成物が式 I で示されるIMPDH阻害剤と1以上の追加治療または予防薬の混合物を含有するときは、IMPDH阻害剤と追加薬物の両方をあわせた含有量はモノセラピー・レジメンで通常投与される用量の約10~100%、もっと好ましくは約10~80%とするのがよい。

【0075】

一実施態様によれば、本発明の組成物は追加免疫抑制剤を含有しよう。追加免疫抑制剤の例はサイクロスポリンA、FK506、ラパマイシン、レフルノミド、デオキシスパーガリン、プレドニゾン、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、OKT3、ATAGおよびミゾリビンなどであるが、それだけに限らない。

30

【0076】

別の実施態様によれば、本発明の組成物は抗がん剤を追加的に含有しよう。抗がん剤の例はシスプラチン、アクチノマイシンD、ドキソルビシン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、エトポシド、アムサクリン、ミトキサントロン、テニパシド、タキソール、コルヒチン、サイクロスポリンA、フェノチアジンまたはチオキサントールなどであるが、それだけに限らない。

【0077】

さらに別の代替実施態様によれば、本発明の組成物は抗ウィルス剤を追加的に含有しよう。抗ウィルスの例はサイトベン、ガンシクロビル、ホスホノギ酸三ナトリウム、リバビリン、d4T、ddI、AZTおよびアシクロビルなどであるが、それだけに限らない。

40

【0078】

さらに別の代替実施態様によれば、本発明の組成物は抗血管過増殖剤を追加的に含有しよう。抗血管過増殖剤の例はロバスタチン、トロンボキササンA2、シンテターゼ阻害剤、エイコサペンタエン酸、シプロステン、トラピジル、ACE阻害剤、低分子ヘパリンおよび5-(3'-ピリジニルメチル)ベンゾフラン-2-カルボキシレートなどであるが、それだけに限らない。

【0079】

50

患者の病状が改善し次第、本発明の化合物、組成物、またはその組み合わせの維持量を必要に応じて投与してもよい。その後は、症候に合わせて用量または投与頻度、あるいはその両方を、改善した病状が維持される水準まで減らしてもよい。症候が所望のレベルまで緩和した時点で、治療をやめるのがよい。ただし、症候が再発した場合には患者は長期にわたり断続的な治療を受ける必要がある。

【0080】

当業者には自明であろうが、前記用量の加減が必要となることもあろう。特定の患者に応じた個別の用量および治療レジメンは、使用される特定化合物の活性、患者の年齢、体重、体調、性別、食餌療法の有無、投与時期、排泄速度、複合薬、感染症の重症度と経過、患者の感染症へのかかりやすさ、および主治医の判断など種々の因子に左右されよう。

10

【0081】

別の実施態様では、本発明は哺乳動物のIMPDH依存疾患を予防し治療する方法を提供するが、その方法は前述の組成物および混合物のうちの任意のものを前記哺乳動物に投与するステップを含む。組成物が活性成分として本発明のIMPDH阻害剤だけを含有する場合には、かかる方法は前記哺乳動物に免疫抑制剤、抗がん剤、抗ウィルス剤、または抗血管過増殖剤から選択される薬物を投与するステップを追加的に含んでもよい。そうした追加薬物はIMPDH阻害剤の投与の前に、それと同時に、またはその後に哺乳動物に投与することができる。

【0082】

好ましい実施態様では、これら方法は哺乳動物の免疫応答を抑制するうえで有効である。その種の方法は、移植拒絶反応および自己免疫疾患、たとえばリウマチ様関節炎、多発性硬化症、若年性糖尿病、喘息、および炎症性腸疾患などを含む疾患の予防と治療に有効である。

20

【0083】

これらの方法は式Iで示される任意の化合物と製薬上許容しうる佐剤とを含有する組成物を哺乳動物に投与するステップを含む。好ましい実施態様では、この方法は追加の免疫抑制剤と製薬上許容しうる佐剤とを含有する組成物を前記哺乳動物に投与する追加ステップを含む。

【0084】

あるいは、この方法は式Iで示される化合物、追加の免疫抑制剤および製薬上許容しうる佐剤を含有する組成物を前記哺乳動物に投与するステップを含む。

30

別の好ましい実施態様では、これらの方法は哺乳動物におけるウィルスの複製を抑制するうえで有効である。その種の方法は、たとえばHTLV-1およびHTLV-2、HIV-1およびHIV-2などのレトロウィルス疾患、それにEpstein-Barr、サイトメガロウィルスおよび単純ヘルペス1型および2型などのヘルペスウィルス疾患を治療または予防するうえで有効である(米国特許第5,380,879号を参照)。

【0085】

これらの方法は式Iで示される任意の化合物と製薬上許容しうる佐剤とを含有する組成物を哺乳動物に投与するステップを含む。好ましい実施態様では、この方法は追加の抗ウィルス剤と製薬上許容しうる佐剤とを包含する組成物を前記哺乳動物に投与する追加ステップを含む。

40

【0086】

あるいは、この方法は式Iで示される化合物、追加の抗ウィルス剤および製薬上許容しうる佐剤を包含する組成物を前記哺乳動物に投与するステップを含む。さらに別の実施態様では、これらの方法は哺乳動物の血管細胞の過増殖を阻害するうえで有効である。その種の方法は再狭窄や他の過増殖性血管病などを含む疾患の治療または予防に有効である。

【0087】

これらの方法は式Iで示される任意の化合物と製薬上許容しうる佐剤とを含有する組成物を哺乳動物に投与するステップを含む。好ましい実施態様では、この方法は追加の抗血管過増殖剤と製薬上許容しうる佐剤とを含有する組成物を前記哺乳動物に投与する追加ステ

50

ップを含む。

【0088】

あるいは、この方法は式 I で示される化合物、追加の抗血管過増殖剤および製薬上許容しうる佐剤を含有する組成物を前記哺乳動物に投与するステップを含む。さらに別の好ましい実施態様では、これらの方法は哺乳動物の腫瘍とがんを抑制するうえで有効である。その種の方法は腫瘍および悪性腫瘍たとえばリンパ腫、白血病、その他のがんなどのような疾患の治療または予防に有効である。

【0089】

これらの方法は式 I で示される任意の化合物と製薬上許容しうる佐剤とを含有する組成物を哺乳動物に投与するステップを含む。好ましい実施態様では、この方法は追加の抗腫瘍または抗がん剤と製薬上許容しうる佐剤とを含有する組成物を前記哺乳動物に投与する追加ステップを含む。

10

【0090】

あるいは、この方法は式 I で示される化合物、追加の抗腫瘍または抗がん剤および製薬上許容しうる佐剤を含有する組成物を前記哺乳動物に投与するステップを含む。

【0091】

本発明についてのさらに完全な理解を図るために、以下の実施例を示す。これらの例はもっぱら説明を目的とするものであり、いかなる意味でも本発明の範囲を限定するものではない。

【0092】

20

一般的な資材と方法

温度はすべて℃で記録している。薄層クロマトグラフィー(TLC)は0.2 mm厚E. Merckシリカゲル60 F₂₅₄プレートと指示溶媒系による溶離とを用いて行った。化合物の検出は、適当な視覚化剤たとえばホスホモリブデン酸の10%エタノール溶液またはニンヒドリンの0.1%エタノール溶液などによるプレートの処理、次いで加熱、および／または適当な場合にはUV露光またはヨウ素蒸気との接触によって行った。HPLC分析はRainin Mycrosorb-MV、5 m Cyano逆相カラム、3.9 mm×150 mmを用いて、流量1.0 mL毎分および 溶媒勾配5-100%アセトニトリル(0.1% TFA)水(0.1% TFA)溶液で行った。HPLC保持時間は分単位で記録した。NMRスペクトルデータはBruker AMX500を使用して指定溶媒中でとった。

【0093】

30

【化7】

気下、カルボニルジイミダゾール(5.0 g, 30.9 mmol)で一挙に処理し、急速にガス(CO₂)を放出させた。反応系を室温で15分かき混ぜ、次いで新たに用意したNH₃(過剰)のTHF飽和溶液で処理した。得られた混合物をヒートガンで穏やかに5分間過熱し、次いで室温に冷ました。粗反応系を酢酸エチルで希釈し、KHSO₄水溶液で2回、次いで飽和NaHCO₃水溶液で1回、塩水で1回それぞれ洗い、Na₂SO₄上で乾燥させた。粗抽出物をろ過し、減圧濃縮して4.7 gのIIIを油として得た(86%)。得られた生成物は再精製しなかった。

【0097】

【化9】

10

¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆): 6.90 (1H, br. s); 6.30 (1H, br. s); 3.26 (2H, dd); 2.82 (3H, br. s); 2.14 (2H, br. s); 1.78 (2H, m); 1.42 (9H, s).

【0098】

IV: (S)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン(2.0 mL, 25.04 mmol)を酢酸エチル(25 mL)に加えてかき混ぜ室温にした溶液をN₂雰囲気下、カルボニルジイミダゾール(4.47 g, 27.54 mmol)で一挙に処理した。得られた混合物を室温で3分かき混ぜ、次いで直接クロマトグラフィーにかけ(シリカゲル、酢酸エチル)、3.42 gのIVをろう状の白色固形物として得た(75%)。

20

【0099】

【化10】

¹H NMR (500 MHz, dmso-d₆): 8.32 (1H, s); 7.68 (1H, s); 7.13 (1H, s); 5.56 (1H, m); 4.1-3.75 (4H, m); 2.32 (1H, m); 2.20 (1H, m).

30

【0100】

V: III (13.79 g, 63.76 mmol)とIV(13.94 g, 76.51 mmol)をDMF (600 mL)に加えかき混ぜた0°C溶液をN₂雰囲気下、NaH(3.06 g, 76.51 mmol)で一挙に処理した。反応系を0~4°Cに24時間維持し、次いで飽和NH₄Cl水溶液を加えて安定化した。粗混合物を酢酸エチルで希釈し、層を分離した。有機層を飽和NH₄Cl水溶液で2回、塩水で1回それぞれ洗い、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧濃縮して濃厚油を得た。得られた生成物は再精製しなかった。

40

【0101】

【化11】

¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆): 9.43 (1H, s); 5.24 (1H, m); 3.82 (2H, m); 3.75 (2H, m); 3.25 (2H, br. s); 2.91 (3H, br. s); 2.63 (2H, br. s); 2.17 (1H, m); 1.95 (1H, m); 1.80 (2H, m); 1.43 (9H, s).

10

【0102】

VI: V(63.76 mmol粗生成物)と臭化3-ニトロベンジル(14.2 g, 65.74 mmol)をDMF(500 mL)に加えかき混ぜた0℃溶液をN₂雰囲気下、NaH(2.63 g, 65.74 mmol)で一挙に処理した。反応系を0-4℃の間に一晚維持し、次に飽和NH₄Cl水溶液を加えて安定化した。粗混合物を酢酸エチルで希釈し層を分離した。有機層を水で2回、塩水で2回洗い、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧濃縮し、クロマトグラフィー(シリカゲル、1/1酢酸エチル/ヘキサン)で精製しVI(19.5 g、収率は2ステップで65%)を透明油として得た。

【0103】

【化12】

20

¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆): 8.18 (1H, s); 8.13 (1H, d); 7.62 (2H, m); 5.33 (1H, m); 5.08 (2H, s); 3.89-3.63 (4H, m); 3.26 (2H, dd); 2.95 (3H, br. s); 2.81 (2H, br. s); 2.18 (1H, m); 1.99 (1H, m); 1.86 (2H, m); 1.42 (9H, s).

30

【0104】

VII: VI(19.5 g, 41.80 mmol)とPd(OH)₂-C (4 g, 2.09 mmol)をメタノール(400 mL)に加えかき混ぜた室温溶液をN₂で15分間フラッシュし、次いでH₂雰囲気(バルーン)下に置き、一晚かき混ぜた。追加のPd(OH)₂-C (4 g, 2.09 mmol)を加え、反応をさらに4時間継続させた。混合物をN₂で15分間フラッシュし、メタノールと共にCeliteでろ過し、次いで減圧濃縮してVIIを油として得た(17.46 g, 95%)。生成物は再精製しなかった。

【0105】

【化13】

40

¹H NMR (500 MHz, dmso-d₆): 6.95 (1H, dd); 6.46 (1H, d); 6.41 (1H, s); 6.38 (1H, d); 5.29 (1H, m); 5.08 (2H, s); 4.78 (1H, d); 4.70 (1H, d); 3.90-3.61 (4H, m); 3.23 (2H, m); 2.88 (2H, m); 2.80 (3H, s); 2.12 (1H, m); 1.87 (1H, m); 1.79 (2H, m); 1.43 (9H, s).

50

【0106】

VIII: かき混ぜたカルボニルジイミダゾール(16.3 g, 100 mmol)室温溶液に3-メトキシ-4-(5-オキサゾリル)-アニリン(19.0 g, 100 mmol)を15分かけて少量ずつ加えた。得られたオレンジ色の透明溶液を50℃に1時間加熱し、次いで室温で一晩かき混ぜ、不均一混合物を得た。混合物をろ過し、固形物は新鮮なTHFで洗い、減圧乾燥させてVIIIを黄色固体として得た(10.8 g, 38%)。ろ液を合わせて濃厚油へと減圧濃縮し、CH₂Cl₂で希釈し、次いで一晩放置して二番収獲の所望生成物を黄色粉末として得た(9.0 g, 32%)。

【0107】

【化14】

10

¹H NMR (500 MHz, dms_o-d₆): 10.51 (1H, s); 9.04 (1H, s);
8.48 (1H, s); 7.89 (1H, s); 7.78 (1H, d); 7.64 (1H, d);
7.50 (1H, s); 7.47 (1H, s); 7.16 (1H, s); 3.98 (3H, s).

【0108】

20

IX: VII (5.12 g, 11.76 mmol)とVIII(4.34 g, 15.28 mmol)のDMF(25 mL)溶液をかき混ぜたうえで、N₂雰囲気下50℃に一晩加熱した。得られた溶液を室温に冷まし、酢酸エチルで希釈し、次いで十分な水で処理し二量体副生成物を完全に沈殿除去した。得られた溶液を15分かき混ぜ、次にCeliteを加えてさらに20分かき混ぜ続けた。不均一混合物を酢酸エチルと共にCeliteでろ過し、ろ液を水で2回、塩水で1回洗い、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過、減圧濃縮し、クロマトグラフィー(シリカゲル、99/1→98/2→95/5 EtOAc/IPA勾配)で精製してIXを泡状の白色固形物として得た(3.17 g, 41%)。

【0109】

【化15】

30

¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆): 8.33 (1H, m); 8.21 (1H, m);
8.11 (1H, s); 7.63 (2H, m); 7.45 (1H, m); 7.44 (1H, s);
7.33 (1H, s); 7.23 (1H, dd); 7.10 (1H, d); 6.95 (1H, m);
5.32 (1H, m); 4.92 (2H, dd); 3.90 (3H, s); 3.89-3.63 (4H,
m); 3.29 (2H, m); 2.95 (2H, m); 2.83 (2H, m); 2.81 (3H,
s); 2.15 (1H, m); 1.88 (1H, m); 1.42 (9H, s).

40

【0110】

X: IX(165 mg, 0.253 mmol)のジオキサン(5 mL)室温溶液をかき混ぜてから、4N HCl/ジオキサン溶液(1.0 mL, 4 mmol)で処理し出発原料を即座に沈殿させた。得られた不均一混合物をMeOH(5 mL)で処理し、室温で30分かき混ぜて透明な均一溶液を得た。この混合液を週末にわたって減圧濃縮してXをガラス状の固形物として得た(178 mg, 含量)。

【0111】

【化16】

¹H NMR (500 MHz, dms_o-d₆): 9.63 (1H, s); 9.45 (1H, s); 8.78 (2H, br. s); 8.42 (1H, s); 7.63 (1H, d); 7.53 (1H, s); 7.45 (1H, s); 7.39 (2H, m); 7.25 (1H, ddd); 7.08 (1H, d); 6.87 (1H, d); 5.32 (1H, m); 4.88 (2H, dd); 3.97 (3H, s); 3.90-3.66 (4H, m); 3.05 (2H, m); 2.93 (2H, m); 2.56 (3H, br. s); 2.15 (1H, m); 1.94 (3H, m).

10

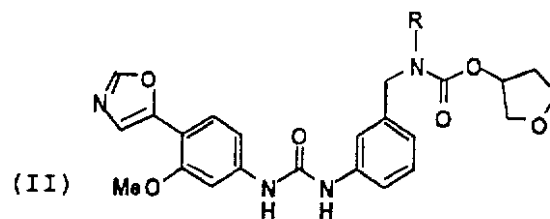
【0112】

カルバメートプロドラッグの合成後、種々の誘導体の構造をそのスペクトル特性によって決定した。これらのスペクトル特性の代表例を次の表1に掲げる。

【0113】

【化17】

一般式(II)のプロドラッグ
(XI)～(XVII)についての
スペクトル・データ



20

化合物	R	化合物	R
XI		XV	
XII		XVI	
XIII		XVII	
XIV			

30

40

【0114】

【化18】

XI: ¹H NMR (500 MHz, dms_o-d₆): 9.62 (1H, s); 9.37 (1H, s); 8.43 (1H, s); 7.85 (2H, br. s); 7.65 (1H, d); 7.59 (1H, s); 7.48 (1H, s); 7.37 (2H, m); 7.30 (1H, dd); 7.11 (1H, d); 6.87 (1H, d); 5.31 (1H, m); 4.90 (2H, dd); 3.99 (3H, s); 3.91-3.68 (4H, m); 3.08 (2H, dd); 2.89 (2H, m); 2.21 (1H, m); 2.02 (1H, m); 2.94 (2H, dd).

10

XII: ¹H NMR (500 MHz, dms_o-d₆): 9.53 (1H, m); 9.41-9.28 (1H, m); 8.88 (2H, m); 8.41 (1H, s); 7.66 (1H, d); 9753 (1H, m); 7.49 (2H, m); 7.41-7.20 (2H, m); 7.10 (1H, d); 6.97-6.81 (1H, m); 5.41-5.26 (1H, m); 4.99-4.70 (3H, m); 4.48-4.00 (3H, m); 3.98 (3H, s); 4.01-3.70 (4H, m); 3.02 (3H, s); 2.61 (3H, s); 2.20 (1H, m); 2.02 (1H, m).

20

【0115】

【化19】

XIII: ¹H NMR (500 MHz, dms_o-d₆): 9.47 (1H, s); 9.25 (1H, s); 8.69-8.31 (2H, m); 8.39 (1H, s); 7.68 (1H, d); 7.52 (1H, s); 8.50 (1H, s); 7.48 (1H, s); 7.31 (1H, d); 7.26 (2H, m); 7.08 (1H, d); 6.87 (1H, d); 5.28 (1H, m); 4.86 (2H, m); 4.19 (3H, br. s); 3.98 (3H, s); 3.88-3.70 (4H, m); 3.10 (2H, dd); 2.60 (2H, s); 2.20 (1H, m); 1.98 (1H, m); 1.12 (6H, s).

10

XIV: ¹H NMR (500 MHz, dms_o-d₆): 9.41 (1H, m); 9.20 (1H, m); 8.98 (1H, m); 8.64 (1H, m); 8.45 (1H, s); 7.70 (1H, m); 7.55 (1H, s); 7.52 (1H, s); 7.49 (1H, s); 7.30 (2H, m); 7.12 (1H, m); 6.87 (1H, m); 5.67-5.25 (2H, m); 5.04-4.73 (2H, m); 4.58 (1H, m); 4.19-3.49 (6H, m); 3.99 (3H, s); 3.43-3.15 (2H, m); 2.75-1.78 (10H, m).

20

XV: ¹H NMR (500 MHz, dms_o-d₆): 9.26 (1H, s); 9.07 (1H, s); 8.85 (2H, m); 8.45 (1H, s); 7.69 (1H, d); 7.56 (1H, s); 7.52 (1H, s); 7.49 (1H, s); 7.30 (2H, m); 7.11 (1H, d); 6.88 (1H, d); 5.55-5.47 (1H, m); 5.45-5.26 (1H, m); 5.10-4.76 (2H, m); 4.22-4.02 (3H, m); 3.99 (3H, s); 3.91-3.38 (4H, m); 2.67 (3H, s); 2.36 (1H, m); 2.28-1.80 (6H, m).

30

【0 1 1 6】

【化 2 0】

XVI: ¹H NMR (500 MHz, dms_o-d₆): 9.53 (1H, s); 9.33 (1H, s); 8.43 (2H, dd); 8.36 (1H, s); 7.59 (1H, d); 7.49 (1H, s); 7.39 (1H, s); 7.39-7.31 (2H, m); 7.21 (1H, dd); 7.04 (1H, d); 6.81 (1H, d); 5.28 (1H, m); 4.82 (2H, ddd); 4.00 (1H, ddd); 3.93 (3H, s); 3.87-3.60 (4H, m); 3.17 (1H, m); 3.09 (1H, m); 2.21-2.02 (3H, m); 1.96 (1H, m).

10

XVII: ¹H NMR (500 MHz, dms_o-d₆): 9.58 (1H, s); 9.42 (1H, s); 8.90 (2H, br. s); 8.41 (1H, s); 8.62 (1H, d); 7.53 (1H, s); 7.51 (1H, s); 7.43 (1H, s); 7.40 (1H, d); 7.30 (1H, dd); 7.08 (1H, d); 6.92 (1H, d); 5.32 (1H, m); 5.11-4.75 (5H, m); 4.44 (2H, dd); 3.97 (3H, s); 3.89-3.48 (4H, m); 3.30 (2H, m); 2.19 (1H, m); 1.98 (1H, m).

20

【0117】

in vitro $T_{1/2}$ を求める方法

200 μ Mの化合物を、5%ジメチルスルホキシドを含有する所望pHの100 mM緩衝液(pH 6.5~9; pH 6.5には2-[N-モルホリノ]エタンスルホン酸を使用し、pH 7~9にはトリス[ヒドロキシメチル]アミノメタンを使用した)に加え、室温または37°Cに保温した。種々の時点で、40 μ lを分取し、10 μ lの1M HClを加えて反応系を酸性化し環化反応を停止させた。あるいは、環化反応系の分取量をHPLCに直接注入した。この安定化または非安定化混合物の10 μ lをPhenomenex Jupiter C-18逆相HPLCカラム(2×150 mm)(使用温度40°C、流量150 μ l毎分、95%水/0.1%トリフルオロ酢酸、5%アセトニトリル/0.09%トリフルオロ酢酸で平衡化)に注入した。5分後、100%緩衝液Bに至る20分勾配をかけ、さらに5分後、100% Bでカラムを10分間、再平衡化した。ダイオード検出器を使用し、214 nmシグナル・チャートのピークを積分した。活性薬物に対応するピークは基準試料との比較により特定した(活性薬物は約24.5分で溶出する)。化合物次第で19~27分で溶出する他の際立ったピークはプロドラッグのピークとして積分した。プロドラッグ・ピークの面積を時間と対応させてグラフ化し、プロドラッグの半減期をそのグラフから求めた。

30

【0118】

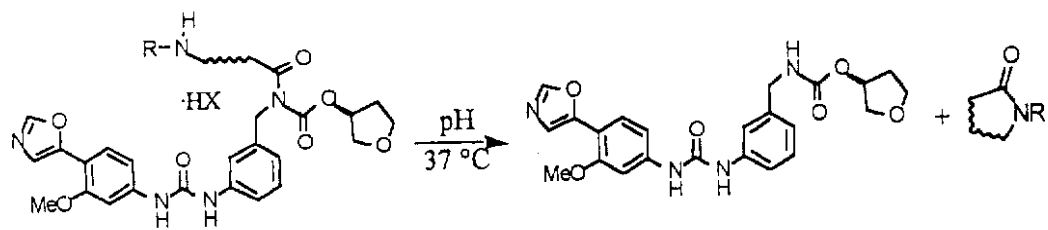
$T_{1/2}$ を求める際に使用した一般反応は次の図式4に示すとおりである。

【0119】

【化21】

40

スキーム 4

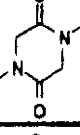
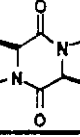
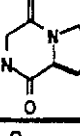
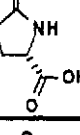


10

【 0 1 2 0 】

【表 1】

T1/2 対 pH 結果：

化合物	pH = 6.5	pH = 7.5	pH = 8.0	pH = 8.5	副生成物 t
X		230 分	75 分	15 分	
XI			300 分		
XII	10 分				
XIII	22 分				
XIV	30 分				
XV	150 分				
XVI		240 分	60 分	10 分	
XVII			150 分	25 分	

【0121】

AUC決定のための実験方法

オスのSprague Dawleyラットにケタミン、キシラジンおよびアセプロマジンの筋肉内注射で麻酔をかけた。各ラットの頸動脈にPE50チューブを挿管し、また静脈内薬物動力学評価の場合には頸静脈にもPE50チューブを挿入した。ラットは術後一晩かけて回復させた。餌と水は適宜摂れるようにした。少なくとも16時間の回復期後、化合物を経口強制注入または静脈内ボラスで投与した。採血を経口投与の0(投与前)、0.25、0.5、0.75、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、6.0および8.0時間後に、または静脈内投与の0(投与前)、0.08、0.16、0.25、0.5、0.75、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、6.0および8.0時間後に、実施した。血しょうを遠心で分離し、試料を-70℃以下で保存しHPLC分析に備えた。HPLC分析法は投与したプロドラッグから放出される活性成分に応じて異なったし、溶離液は紫外線法でモニターした。

【0122】

血しょう濃度曲線下面積の推定は非区画法により、1次台形公式を用いて行った。テール

10

20

30

40

50

下面積は最後の実測濃度を排泄速度で割って推定した。排泄速度定数は、少なくとも最後3つの実測血しょう濃度の対数－線形回帰で推定した。半減期は排泄速度定数(k)から $0.693/k$ として推定した。経口吸収率は用量補正静脈内AUCの用量補正経口AUCに対する比の百分率として計算した。

種々のカルバメートプロドラッグのAUC値をまとめると次表のようになる：

【0123】

【表2】

各種カーバメート・プロドラッグの経口薬理動態
(オス・ラット) 結果：

化合物	37°C (pH) における $T^{1/2}$	AUC*
X	230分 (pH=7.5)	C
XI	300分 (pH=8.0)	C
XII	10分 (pH=6.5)	A
XIII	22分 (pH=6.5)	A
XIV	30分 (pH=6.5)	B
XVI	240分 (pH=7.5)	C

*AUC値：

A：> 5 mg・時間/mL

B：1－5 mg・時間/mL

C：< 1 mg・時間/mL

【0124】

本発明の実施例を多数説明してきたが、以上の基本構成を変更して、本発明の生成物と方法を利用する他の実施態様を提供することもできるのは明白である。したがって、本発明の範囲は例として提示した具体的な実施態様によってではなく添付の請求項によって規定されるものとする。

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 43/00 1 2 3
- (74)代理人 100092624
弁理士 鶴田 準一
- (74)代理人 100108903
弁理士 中村 和広
- (74)代理人 100082898
弁理士 西山 雅也
- (74)代理人 100081330
弁理士 樋口 外治
- (72)発明者 ステイモス, ディーン ピー.
アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0 1 7 0 1, フラミングハム, ロンドンデリー ロード 2
8
- (72)発明者 ベッセル, ランディー エス.
アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0 2 1 4 0 ケンブリッジ, フォレスト ストリート 1 7
アパートメント 2 1

審査官 鳥居 福代

- (56)参考文献 国際公開第97/040028 (WO, A1)
特開昭63-297365 (JP, A)
特開平02-096556 (JP, A)
特開平02-129170 (JP, A)
国際公開第98/004277 (WO, A1)
SAARI, W.S. et al., Cyclization-activated prodrugs. Basic carbamates of 4-hydroxyanisole, J. Med. Chem., 1990年, Vol.33, No.1, p.97-101
SAARI, W.S. et al., Cyclization-activated prodrugs. Basic esters of 5-bromo-2'-deoxyuridine, J. Med. Chem., 1990年, Vol.33, No.9, p.2590-2595
- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 413/12
C07D 413/14
A61K 31/422
Caplus/REGISTRY(STN)