

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001年3月8日 (08.03.2001)

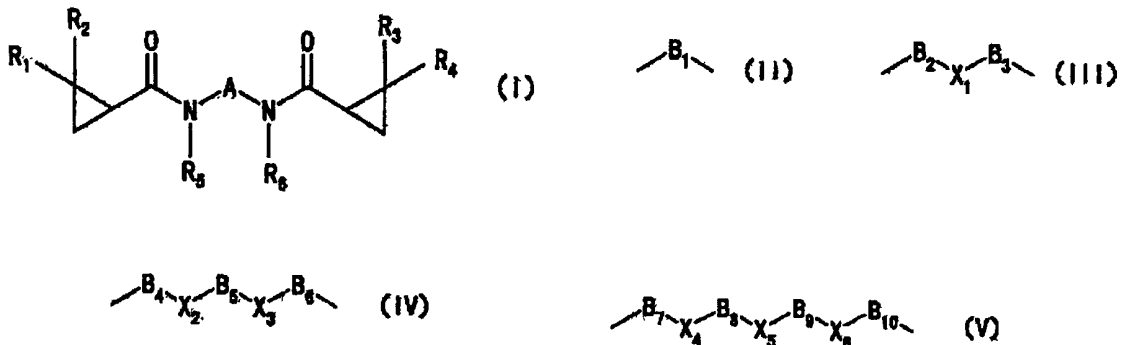
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/16091 A1

- (51) 国際特許分類: C07C 233/60, 233/62, 317/22, C07D 213/75, A61K 31/167, 31/44, A61P 29/00, 31/12, 35/04, 37/06, 43/00
- (74) 代理人: 中村 稔, 外(NAKAMURA, Minoru et al.); 〒100-8355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル646号 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/05914
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) 国際出願日: 2000年8月31日 (31.08.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願平11/247483 1999年9月1日 (01.09.1999) JP
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 飯野幸生 (INO, Yukio) [JP/JP]. 藤田康一 (FUJITA, Kohichi) [JP/JP]. 山元 崇 (YAMAMOTO, Takashi) [JP/JP]. 竹鼻健司 (TAKEHANA, Kenji) [JP/JP]. 小林 幹 (KOBAYASHI, Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社 医薬研究所内 Kanagawa (JP).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BISCYCLOPROPANECARBOXYLIC ACID AMIDE COMPOUNDS AND MEDICINAL USE THEREOF

(54) 発明の名称: ビスシクロプロパンカルボン酸アミド化合物およびその医薬用途



(57) Abstract: Biscyclopropanecarboxylic acid amide compounds represented by general formula (I) and NF-kappa B activation inhibitors, inflammatory cytokine production inhibitors, matrix metalloprotease production inhibitors, inflammatory cell adhesion factor expression inhibitors and antiinflammatory agents, antirheumatic agents, immunosuppressors, cancer metastasis inhibitors or antiviral agents containing the above compounds as the active ingredient: (I) wherein R<sub>1</sub> to R<sub>4</sub> represent each methyl, etc.; R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> represent each hydrogen, etc.; and US0023405 sent a group represented by one of general formulae (II) to (V): wherein B<sub>1</sub> to B<sub>10</sub> represent each an aromatic ring or an aromatic heterocycle; and -X<sub>1</sub>- to -X<sub>6</sub>- represent each an interatomic bond, etc.

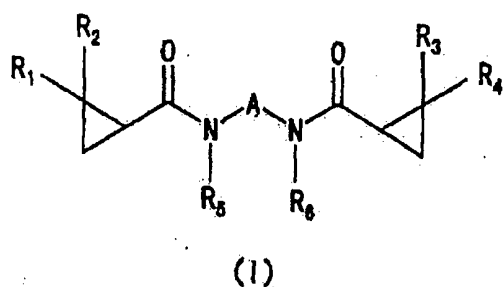
[続葉有]

WO 01/16091 A1



(57) 要約:

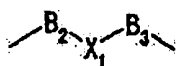
下記一般式 (I)



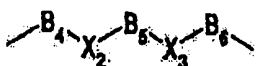
[式中、 $R_1 \sim R_4$ はメチル基等を示し、 $R_5$ 、 $R_6$ は水素原子等を示し、 $-A-$ は下記一般式 (II) ~ (V) のいずれかを示す。



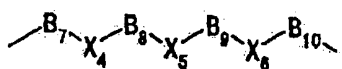
(II)



(III)



(IV)



(V)

{ここで、 $B_1 \sim B_{10}$ は芳香環または芳香族複素環基を示し、 $-X_1-$  ~  $-X_6-$ は原子間結合等を示す。}

で示されるビスシクロプロパンカルボン酸アミド化合物、及び該化合物を有効成分とする、NF- $\kappa$ B活性化阻害剤、炎症性サイトカイン産生阻害剤、マトリックスメタロプロテアーゼ産生阻害剤、炎症性細胞接着因子発現阻害剤、及び、抗炎症剤、抗リウマチ剤、免疫抑制剤、癌転移抑制剤、または抗ウイルス剤を開示する。

## 明細書

## ビスシクロプロパンカルボン酸アミド化合物およびその医薬用途

## 発明の背景

本発明は各種炎症性疾患の治療剤に関する。

各種の炎症性疾患、リウマチ、免疫反応性疾患、癌転移、ウイルス性疾患は、炎症性サイトカインやマトリックスメタロプロテアーゼの異常産生、炎症性細胞接着因子の発現増加などによって引き起こされる事が知られている。これらの疾患に対する薬剤はこれまで多くの物が開発されてきてはいるが、さらに薬効が高く、副作用の少ない安全性の高い薬剤が求められていた。

各種の慢性炎症性疾患は、細胞外からの持続的刺激により、様々なサイトカイン（特に炎症性のものとして、IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、TNFなど）や接着因子、組織破壊酵素（マトリックスメタロプロテアーゼなど）などの炎症メディエーターが持続的に生産され、その結果病態が形成されると考えられている。

これらの炎症メディエーターは細胞外からの刺激により、それらの遺伝子発現が活性化されて生産されるが、そのときに最も重要な役割を担うものが、NF- $\kappa$ Bとして知られる転写因子（TF）であり、NF- $\kappa$ Bの活性化を止めることができれば、炎症の増大化・慢性化を防ぐことができ、関節リウマチや種々の自己免疫疾患などの炎症性疾患の有望な治療法となることが予想される。

実際、細胞内のNF- $\kappa$ Bの活性化を強く阻害するグルココルチコイドホルモン（GC）が強力な抗炎症剤ならびに免疫抑制剤として用いられているが、GCはホルモン作用からなる多彩な副作用及びリバウンド現象があり、医薬品としての使用は制限されるのが実状である。

#### 発明の開示

本発明は、薬効が高く、副作用が少ない、慢性炎症性疾患の治療用に有用な新規化合物を提供することを目的とする。

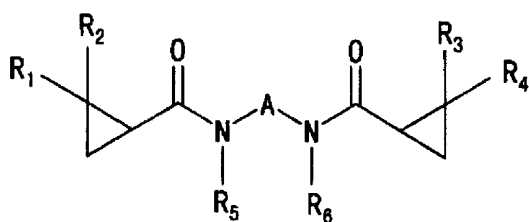
本発明は、又、該化合物を含有する医薬組成物を提供することを目的とする。

本発明は、又、該化合物を有効成分とする炎症性サイトカイン産生阻害剤、マトリックスメタロプロテアーゼの産生阻害剤、または炎症性細胞接着因子発現阻害剤を提供することを目的とする。

本発明は、又、該化合物を有効成分とする抗炎症剤、抗リウマチ剤、免疫抑制剤、癌転移抑制剤、または抗ウイルス剤を提供することを目的とする。

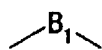
本発明者らは慢性炎症性疾患の治療薬として有用な、強力なNF- $\kappa$ B活性化阻害活性を持つ化合物を鋭意検討した結果、一般式（I）で示される化合物が存在することを見だし、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、下記一般式（I）

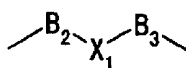


(I)

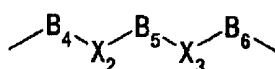
〔式中、 $R_1 \sim R_4$ はそれぞれ同じでも異なっても良く、メチル基または塩素原子を示し、 $R_5$ 、 $R_6$ はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、または置換基を有してもよいアリール基を示し、 $-A-$ は下記一般式 (II)、(III)、(IV)、(V) のいずれかを示す、



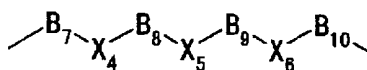
(II)



(III)



(IV)



(V)

{ここで式中、 $B_1 \sim B_{10}$ はそれぞれ同じでも異なっても良く、置換基を有してもよい芳香環または置換基を有していてもよい1以上のヘテロ原子を有する芳香族複素環基を示し、 $-X_1- \sim -X_6-$ はそれぞれ同じでも異なっても良く、原子間結合、 $-O-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-CR_8R_9-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-NR_{10}-CO-$ 、 $-CO-NR_{11}-$  (ここで $R_7$ は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～

6のアシル基のいずれかを示し、 $R_8 \sim R_9$ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基のいずれかを示し、 $R_{10} \sim R_{11}$ は水素原子、炭素数1～6のアルキル基のいずれかを示す)を示す} ]で示されるビスシクロプロパンカルボン酸アミド化合物、またはその製薬学的に許容されるその塩である。

又、本発明は、上記ビスシクロプロパンカルボン酸アミド化合物またはその製薬学的に許容されるその塩を含有する医薬組成物を提供する。

又、本発明は上記ビスシクロプロパンカルボン酸アミド化合物またはその製薬学的に許容されるその塩を有効成分とするNF- $\kappa$ B活性化阻害剤、炎症性サイトカイン産生阻害剤、マトリックスメタロプロテアーゼ産生阻害剤、炎症性細胞接着因子発現阻害剤であり、抗炎症剤、抗リウマチ剤、免疫抑制剤、癌転移抑制剤、または抗ウイルス剤として用いることができる。

なお、上記化合物中の-A-が置換基を有するベンゼン環である本発明のビスシクロプロパンカルボン酸アミド化合物または製薬学的に許容されるその塩の効果が高い。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明について詳述する。

本発明におけるアルキル基とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基を示し、具体的には例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、tert-ペンチル基、ネオペンチル基、

ル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、n-ヘキシル基、2-ヘキシル基などがあげられ、好ましくはメチル基、エチル基などがあげられる。

アシル基とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖状のアシル基または置換されていてもよいアリール基を有するアシル基であり、具体的には例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチロイル基、イソブチロイル基、バレロイル基、イソバレロイル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、アクリロイル基、メタクリロイル基、クロトノイル基、イソクロトノイル基、ベンゾイル基、ナフトイル基などがあげられる。

アリール基とは、具体的には例えばフェニル基、ペンテニル基、インデニル基、ナフチル基、フルオレニル基などがあげられ、好ましくはフェニル基があげられる。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などがあげられる。

アルコキシ基とは、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状のアルコキシ基を示し、具体的には例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基などがあげられ、より好ましくはメトキシ基、エトキシ基などがあげられる。

B<sub>1</sub>～B<sub>10</sub>における「芳香環」とは、具体的にはベンゼン、インデン、ナフトレン、フルオレンなどがあげられ、好ましくはベンゼンがあげられる

B<sub>1</sub>～B<sub>10</sub>における「少なくとも一つ以上のヘテロ原子を含む芳香族複素環」とは、炭素および窒素、酸素、イオウ、またはセレンなどで構成される5～

7員の芳香族複素環をあらわし、具体的には例えば、ピリジン、ジヒドロピラン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、テトラジン、ピロール、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、フラザン、チアジアゾールなどがあげられる。

$B_1 \sim B_{10}$ における「置換基を有していてもよい芳香環」、「置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有する芳香族複素環」の「置換基を有していてもよい」とは、環上に1～3個の置換基を有していてもよいことを示し、該置換基は同一または異なってもよく、また置換基の位置は任意であって、特に限定されるものではない。具体的には例えば、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、水酸基、アルコキシ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、シアノ基、アルキル鎖上またはアリール基上に置換基を有してもよいアラルキル基、もしくはアミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基などを示す。

アルコキシカルボニル基とは、具体的には例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基などがあげられる。

アラルキル基とは、具体的には例えばベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基などがあげられる。

$B_1 \sim B_{10}$ における置換形式は特に限定されることはなく、例えば $B_1 \sim B_{10}$ がベンゼンやピリジンである場合は、オルト置換、メタ置換、パラ置換いずれ

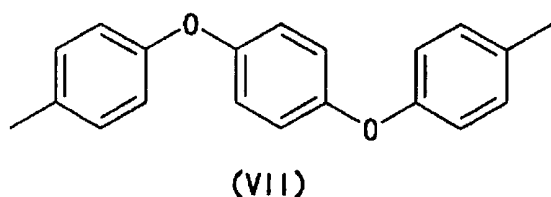
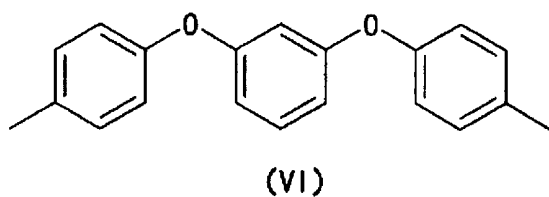
も挙げることができる。

一般式 (1) 中、 $R_1 \sim R_4$  は、メチル基であるのが好ましい。

$R_5$  及び  $R_6$  は、水素原子であるのが好ましい。

-A- は、一般式 (II)、(IV)、(V) で示されるのが好ましい。

-A- は、下記一般式 (VI)、(VII) で示されるのが好ましい。



さらに、一般式 (I) の  $R_5$ 、 $R_6$  がいずれも水素原子であり、一般式 (II)、(III)、(IV)、(V) で示される  $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_4$ 、 $B_7$  が置換基を有してもよいベンゼン環であるのが好ましい。

又、一般式 (I) の  $R_5$ 、 $R_6$  がいずれも水素原子であり、一般式 (II)、(III)、(IV)、(V) で示される  $B_1 \sim B_{10}$  が置換基を有してもよいベンゼン環であるのが好ましい。

又、一般式 (I) の  $R_5$ 、 $R_6$  がいずれも水素原子であり、-A- が一般式 (VI)、(VII) で示されるのが好ましい。

又、一般式 (I) の  $R_5$ 、 $R_6$  がいずれも水素原子であり、-A- が置換基を

有してもよいベンゼン環であるのが好ましい。

又、一般式 (I) の  $R_1 \sim R_4$  がいずれもメチル基であり、 $R_5$ 、 $R_6$  がいずれも水素原子であり、 $-A-$  が置換基を有するベンゼン環であるのが好ましい。

又、一般式 (I) における二つのシクロプロピル基上のカルボニル基に結合している炭素原子の絶対配置がいずれも S であるのが好ましい。

又、一般式 (I) における二つのシクロプロピル基上のカルボニル基に結合している炭素原子の絶対配置がいずれも R であるのが好ましい。

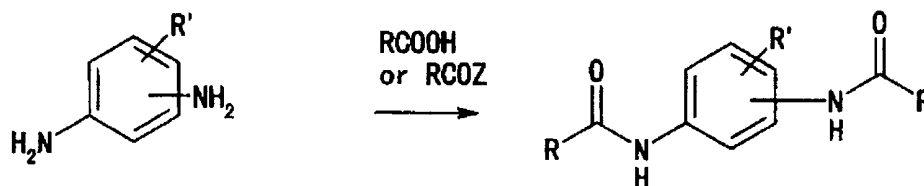
製薬学的に許容される塩とは、具体的には例えば十分に酸性である本発明化合物についてはそのアンモニウム塩、アルカリ金属塩（ナトリウム塩、カリウム塩などが例示され、これらが好ましい）、アルカリ土類金属塩（カルシウム塩、マグネシウム塩などが例示され、これらが好ましい）、有機塩基の塩としてたとえばジシクロヘキシルアミン塩、ベンザチン塩、N-メチル-D-グルカミン塩、ヒドラバミン塩、アルギニンまたはリジンのようなアミノ酸の塩などが挙げられる。さらに十分に塩基性である本発明化合物についてはその酸付加塩、例えば塩酸、硫酸、硝酸、りん酸などの無機酸塩、または酢酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、モノメチル硫酸等の有機酸塩などが挙げられる。また、場合によっては含水物あるいは水和物であってもよい。

なお本発明は、全ての光学異性体及び幾何異性体などの異性体、水和物、溶媒和物もしくは結晶形を包含するものである。

本発明の化合物は以下の方法により合成することができる。

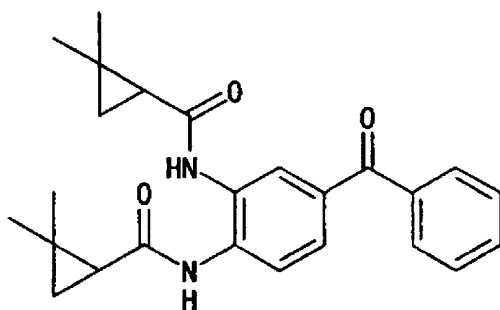
例えば本発明の化合物 (I) において、A がベンゼン環で、化合物の両端の構造が同一のものは、下記に示すように、対応するジアミン化合物を合成し原

料とし、それぞれ対応する2当量以上の酸クロライド等の酸ハライドを塩基存在下反応させるか、または2当量以上のカルボン酸を縮合剤存在下反応させることにより目的とする化合物を得ることができる。

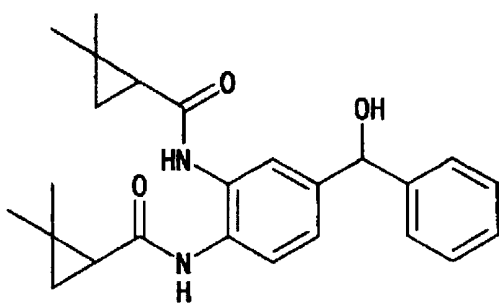


(Rはジメチルシクロプロピル基、またはジクロロシクロプロピル基を、Zはハロゲン原子を示す。)

このような反応により例えば下記のような本発明の化合物を合成することができる。



また得られた化合物を原料にして還元を行い、以下の化合物を合成することができる。



その他、これらの方法を応用して、または常法により、本発明化合物を合成することができる。

なお、上記の方法で得られる本発明の化合物は、通常有機合成で用いられる、抽出、蒸留、結晶化、カラムクロマトグラフィー等の手法を用いて精製することができる。

得られた本発明の化合物は後述するように、NF- $\kappa$ B活性化阻害活性を有し、これら転写因子を介した炎症性疾患に対する治療を行うのに有用である。すなわち、複数の炎症性サイトカイン、マトリックスメタロプロテアーゼ及び炎症性細胞接着因子などの遺伝子の転写を阻害し、ホルモン作用などの副作用がない抗炎症剤、抗リウマチ剤、免疫抑制剤、癌転移抑制剤、または抗ウイルス剤として有用である。

本発明の化合物を抗炎症剤等として使用する場合、経口投与、静脈内投与、経皮投与、点眼投与することができる。投与量は投与する患者の症状、年齢、投与方法によって異なるが、通常1~3000mg/kg/日である。

本発明の化合物は常法により製剤化することができる。製剤の形としては注射剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤、クリーム剤、座薬などが挙

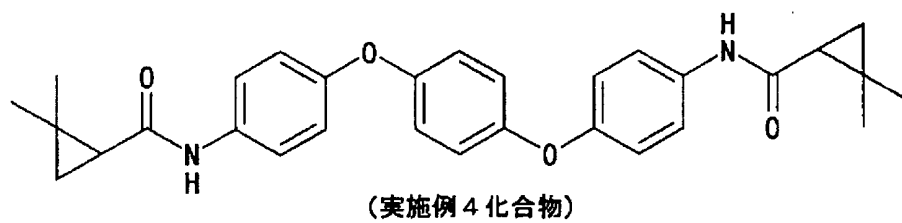
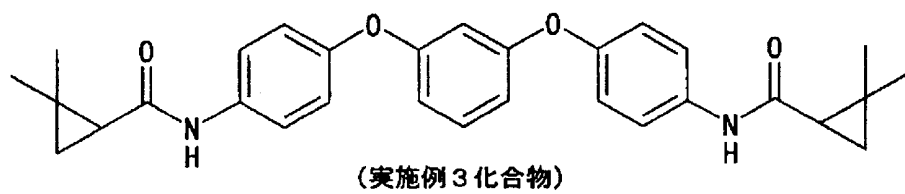
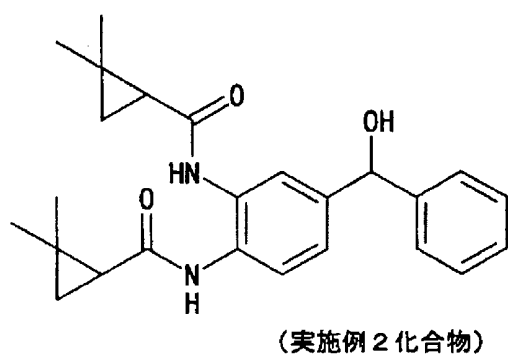
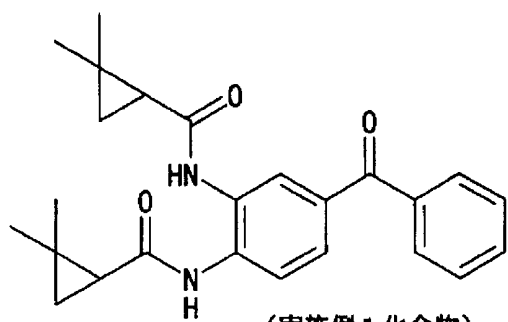
げられ、製剤用担体としては、例えば、乳糖、ブドウ糖、D-マンニトール、澱粉、結晶セルロース、炭酸カルシウム、カオリン、デンプン、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、エタノール、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム塩、ステアリン酸マグネシウム、タルク、アセチルセルロース、白糖、酸化チタン、安息香酸、パラオキシ安息香酸エステル、デヒドロ酢酸ナトリウム、アラビアゴム、トラガント、メチルセルロース、卵黄、界面活性剤、白糖、単シロップ、クエン酸、蒸留水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、マクロゴール、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸ナトリウム、ブドウ糖、塩化ナトリウム、フェノール、チメロサル、パラオキシ安息香酸エステル、亜硫酸水素ナトリウム等があり、製剤の形に応じて、本発明の化合物と混合して使用される。

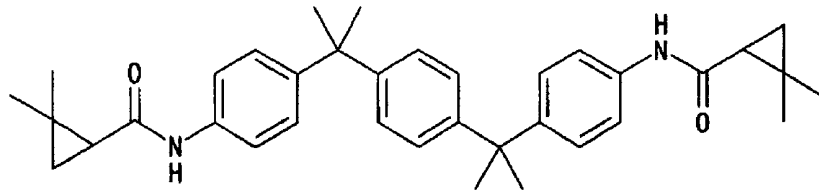
さらに、本発明の製剤中における本発明の有効成分の含有量は、製剤の形によって大きく変動し、特に限定されるものではないが、通常は、組成物全量に対して0.01~100重量%、好ましくは1~100重量%である。

#### 実施例

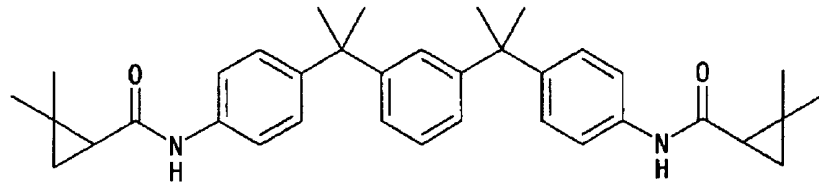
次に、実施例により本発明をさらに詳細に述べるが、これに限定されるものではない。

以下に実施例1から実施例12で合成した化合物を示す。

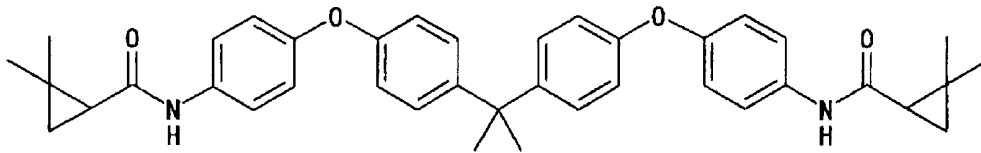




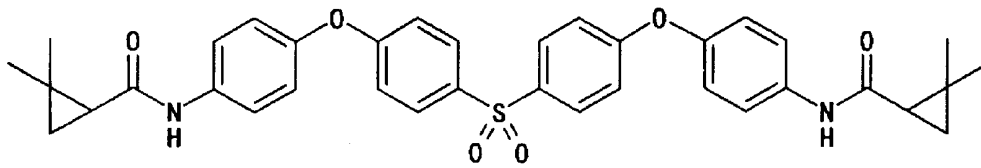
(实施例 5 化合物)



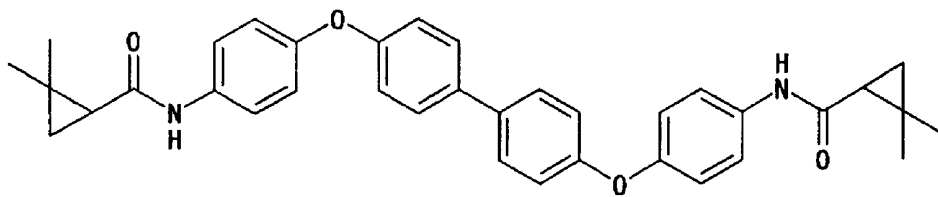
(实施例 6 化合物)



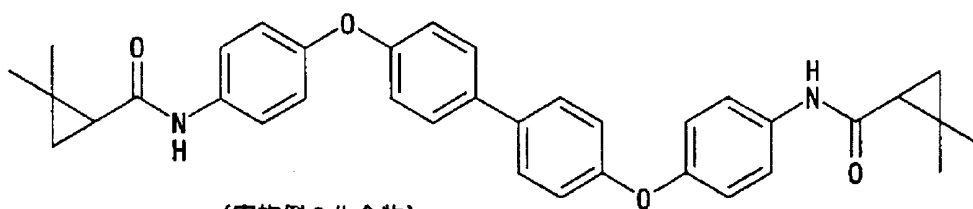
(实施例 7 化合物)



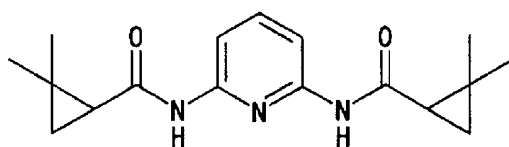
(实施例 8 化合物)



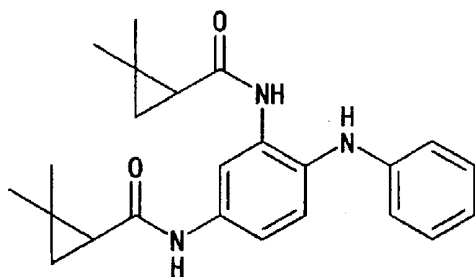
(实施例 9 化合物)



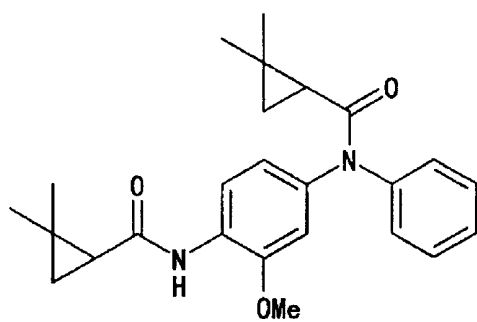
(实施例 9 化合物)



(实施例 10 化合物)



(实施例 11 化合物)



(实施例 12 化合物)

## (実施例 1)

3, 4-ジアミノベンゾフェノン (1.06g, 5mmol)、トリエチルアミン (2.02g, 20mmol) のジクロロメタン (10ml)、ジオキサン (3ml) の混合溶液に、ジメチルシクロプロパンカルボン酸クロライド (1.59g, 12mmol) のジクロロメタン (5ml) 溶液をゆっくり加え、室温にて 10 分間攪拌した。反応終了後、析出したトリエチルアミンの塩酸塩を濾別し、溶液を減圧留去し、酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム飽和溶液で洗浄し、2 規定塩酸で洗浄、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、実施例 1 化合物を黄色結晶 (1.63g, 80%) として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.80-0.90(2H, m), 1.15-1.30(14H, m), 1.40-1.60(2H, m), 7.45(2H, t,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.55-7.65(2H, m), 7.70-7.80(4H, m), 8.15(1H, broad s), 8.80(1H, broad s). MS(ESI)  $m/z$  405( $\text{MH}^+$ ).

## (実施例 2)

実施例 1 化合物 (1.4g, 3.5mmol) のエタノール (20ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (160mg, 4.2mmol) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応終了後に溶媒を減圧留去し、酢酸エチルで抽出し、1 規定塩酸で洗浄し、炭酸水素ナトリウム飽和溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、実施例 2 化合物を黄色結晶 (1.01g, 70%) として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO)  $\delta$  = 0.80-0.90(2H, m), 0.90-0.95(2H, m), 1.10-1.20(12H, m), 1.50-1.70(2H, m), 5.63(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 5.85(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ),

7.06-7.50(8H, m), 9.45(1H, broad s), 9.62(1H, broad s). MS(ESI) m/z 407(MH<sup>+</sup>)

(実施例 3)

実施例 1 と同様の方法に従い、1, 3-ビス(4-アミノフェノキシ)ベンゼンを原料として実施例 3 化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 0.83(2H, dd, J=4.8, 7.8Hz), 1.18-1.26(14H, m), 1.41(2H, dd, J=5.1, 7.8Hz), 6.56-6.65(3H, m), 6.95(4H, d, J=9.0Hz), 7.19(1H, t, J=5.2Hz), 7.46(4H, d, J=8.4Hz), 7.55(2H, s).

(実施例 4)

実施例 1 と同様の方法に従い、1, 4-ビス(4-アミノフェノキシ)ベンゼンを原料として実施例 4 化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO) δ = 0.75(2H, dd, J=3.9, 8.1Hz), 0.95(2H, dd, J=4.8, 4.8Hz), 1.12(6H, s), 1.14(6H, s), 1.62(2H, dd, J=5.7, 7.8Hz), 6.91-6.96(8H, m), 7.57(4H, d, J=9.0Hz), 10.05(2H, s). MS(ESI) m/z 485 (MH<sup>+</sup>).

(実施例 5)

実施例 1 と同様の方法に従い、α, α'-ビス(4-アミノフェニル)-1, 4-ジイソプロピルベンゼンを原料として実施例 5 化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 0.82(2H, dd, J=4.2, 7.5Hz), 1.18-1.28(14H, m), 1.38(2H, dd, J=6.0, 8.4Hz), 1.63(12H, s), 7.08(4H, s), 7.16(4H, d, J=8.7Hz), 7.36(4H, d, J=8.7Hz). MS(ESI) m/z 537 (MH<sup>+</sup>).

(実施例 6)

実施例 1 と同様の方法に従い、4, 4'-(1, 3-フェニレンジイソプロ

ピリデン) ビスアニリンを原料として実施例 6 化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.83(2H, dd,  $J$ =4.4, 8.2Hz), 1.00(2H, dd,  $J$ =5.5, 8.2Hz), 1.21-1.28(12H, m), 1.48(2H, m), 1.51(3H, s), 1.58(3H, s), 6.63(2H, m), 7.00(4H, m), 7.13-7.29(6H, m), 7.69(2H, d,  $J$ =9.9Hz). MS(E SI)  $m/z$  537 ( $\text{MH}^+$ ).

(実施例 7)

実施例 1 と同様の方法に従い、2, 2-ビス [4-(4-アミノフェノキシ)フェニル] プロパンを原料として実施例 7 化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.84(2H, dd,  $J$ =4.2, 7.8Hz), 1.02(2H, dd,  $J$ =4.3, 8.6Hz), 1.20-1.28(12H, m), 1.39(2H, dd,  $J$ =5.1, 8.4Hz), 1.66(6H, s), 6.86(4H, d,  $J$ =8.7Hz), 6.97(4H, d,  $J$ =8.7Hz), 7.16(4H, d,  $J$ =8.7Hz), 7.30(2H, s), 7.46(4H, d,  $J$ =8.7Hz). MS(ESI)  $m/z$  603 ( $\text{MH}^+$ ).

(実施例 8)

実施例 1 と同様の方法に従い、ビス [4-(4-アミノフェノキシ)フェニル] スルホンを原料として実施例 8 化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.83(2H, dd,  $J$ =4.5, 7.8Hz), 1.02(2H, dd,  $J$ =4.8, 7.8Hz), 1.18-1.21(12H, m), 1.38(2H, dd,  $J$ =5.1, 7.8Hz), 6.75(2H, m), 7.00(4H, d,  $J$ =9.0Hz), 7.29(4H, d,  $J$ =6.0Hz), 7.37(2H, s), 7.43(2H, s), 7.84(4H, d,  $J$ =6.9Hz). MS(ESI)  $m/z$  625 ( $\text{MH}^+$ ).

(実施例 9)

実施例 1 と同様の方法に従い、4, 4'-ビス (4-アミノフェノキシ) ビフェニルを原料として実施例 9 化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO)  $\delta$  = 0.76(2H, dd, J=3.9, 7.1Hz), 0.96(2H, dd, J=5.1, 5.1Hz), 1.13(6H, s), 1.15(6H, s), 1.63(2H, dd, J=5.7, 7.8Hz), 6.99(8H, d, J=8.4Hz), 7.60(8H, m). MS(ESI) m/z 561 ( $\text{MH}^+$ ).

(実施例 10)

実施例 1 と同様の方法に従い、2, 6-ジアミノピリジンを原料として実施例 10 化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.87(1H, dd, J=4.5, 7.8Hz), 1.19-1.28(7H, m), 1.44(1H, m), 7.67(1H, t, J=8.1Hz), 7.85(2H, s). MS(ESI) m/z 302 (MH).

(実施例 11)

実施例 1 と同様の方法に従い、2, 4-ジアミノジフェニルアミンを原料として実施例 11 化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.81(2H, m), 1.10-1.26(14H, m), 1.35(2H, m), 5.43(1H, s), 6.72(2H, d, J=8.8Hz), 6.93(1H, t, J=6.3Hz), 7.29(3H, m), 7.36(1H, s), 7.53(1H, s), 7.85(1H, s), 8.07(1H, s). MS(ESI) m/z 390 ( $\text{MH}^-$ ).

(実施例 12)

実施例 1 と同様の方法に従い、4-アミノ-3-メトキシジフェニルアミンを原料として実施例 12 化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.68(1H, dd, J=6.9, 10.2Hz), 0.84(1H, dd, J=4.8, 8.1Hz), 0.95(3H, s), 1.20-1.30(12H, m), 1.44(1H, dd, J=7.2, 13.2Hz), 3.85(3H, s), 6.67(2H, m), 6.95(1H, t, J=4.5Hz), 7.07(2H, d, J=4.0Hz), 7.22-7.36(2H, m), 7.85(1H, s), 8.37(1H, s). MS(ESI) m/z 407 ( $\text{MH}^+$ ).

## (実施例 13)

NF- $\kappa$ B 阻害評価

SV40 大型 T 抗原にて不死化させたヒト正常さい帯静脈内皮細胞 (HUV EC) に、免疫グロブリンカッパ軽鎖エンハンサー由来の NF- $\kappa$ B 結合配列を 6 回タンデムに並べたものを融合した SV40 最小プロモーターによりドライブされる大腸菌  $\beta$ -galactosidase ( $\beta$ -gal) 遺伝子を安定的に導入した細胞を用いた。細胞は 10% FBS を添加した RPMI 培地にて継代培養し、実験開始日の前日に、 $1 \times 10^4$ /well の濃度で 96 well プレートに撒いた。本発明の化合物は DMSO に適当な濃度で溶解し、96 well プレートに、DMSO の最終濃度が 1% 以下となるように添加した。化合物添加後の 30 分に最終濃度 50 ng/ml となるようにそれぞれの well に 1 ng/ml の IL-1 $\beta$  で NF- $\kappa$ B 活性を誘導し、16 時間後に  $\beta$ -gal 活性を測定した。 $\beta$ -gal の測定は化学発光基質 (Galacton-Light-Plus : ベーリンガーマンハイム社) を用い、本試薬に付属のプロトコールに従って行い、測定はルミネッセンサー (アトー社) を用いた。本評価系においては、既存の NF- $\kappa$ B 阻害剤であるグルココルチコイドにより、IL-1 $\beta$  により誘導される  $\beta$ -gal 活性はほぼ完全に抑制された。

表 1 に評価結果を示す。

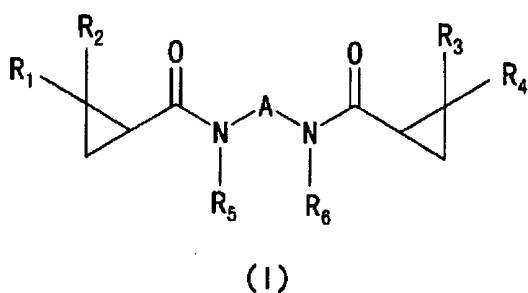
表 1

実施例番号	NF $\kappa$ B阻害活性 IC50 (ug/ml)
2	1
3	1.5
4	4

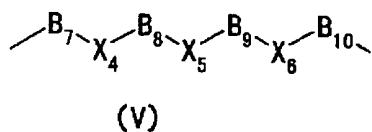
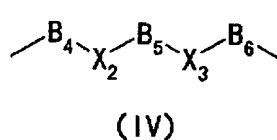
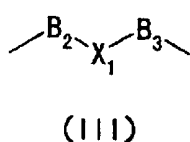
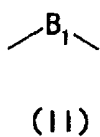
上記の結果からも明らかなように、本発明の化合物はNF $\kappa$ B活性化阻害活性を有し、これら転写因子を介した炎症性疾患に対する治療を行うのに有用である。すなわち、複数の炎症性サイトカイン、マトリックスメタロプロテアーゼ及び炎症性細胞接着因子などの遺伝子の転写を阻害し、ステロイドにみられるホルモン性の副作用がない、抗炎症剤、抗リウマチ剤、免疫抑制剤、癌転移抑制剤、また抗ウイルス剤として有用である。

## 請求の範囲

## 1. 下記一般式 (I)



〔式中、 $R_1 \sim R_4$  はそれぞれ同じでも異なっても良く、メチル基または塩素原子を示し、 $R_5$ 、 $R_6$  はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、炭素数 1～6 のアルキル基、または置換基を有してもよいアリール基を示し、 $A$  は下記一般式 (II)、(III)、(IV)、(V) のいずれかを示す、



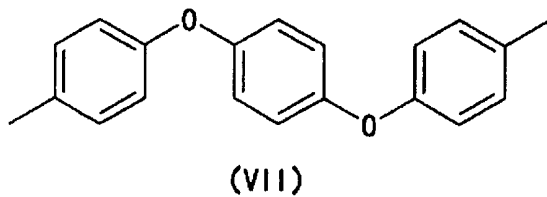
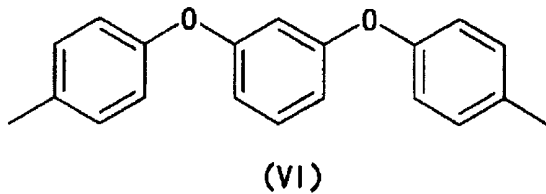
{ここで式中、 $B_1 \sim B_{10}$  はそれぞれ同じでも異なっても良く、置換基を有してもよい芳香環または置換基を有していてもよい 1 以上のヘテロ原子を有する芳香族複素環基を示し、 $-X_1-$ ～ $-X_6-$  はそれぞれ同じでも異なっても良く、原子間結合、 $-O-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-CR_8R_9-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$

、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}_{10}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}_{11}-$ （ここで $\text{R}_7$ は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアシル基のいずれかを示し、 $\text{R}_8 \sim \text{R}_9$ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基のいずれかを示し、 $\text{R}_{10} \sim \text{R}_{11}$ は水素原子、炭素数1～6のアルキル基のいずれかを示す）を示す} ]

で示されるビスシクロプロパンカルボン酸アミド化合物、またはその製薬学的に許容されるその塩、但し $-\text{A}-$ が一般式 (III) で示され、 $\text{B}_2$ または $\text{B}_3$ の少なくとも一つがベンゼン環である場合を除く。

2. 一般式 (I) の $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ がいずれも水素原子である請求項1記載のビスシクロプロパンカルボン酸アミド化合物またはその製薬学的に許容されるその塩。
3. 一般式 (I) の $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ がいずれも水素原子であり、一般式 (II)、(II I)、(IV)、(V) で示される $\text{B}_1$ 、 $\text{B}_2$ 、 $\text{B}_4$ 、 $\text{B}_7$ が置換基を有してもよいベンゼン環である請求項1記載のビスシクロプロパンカルボン酸アミド化合物またはその製薬学的に許容されるその塩。
4. 一般式 (I) の $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ がいずれも水素原子であり、一般式 (II)、(II I)、(IV)、(V) で示される $\text{B}_1 \sim \text{B}_{10}$ が置換基を有してもよいベンゼン環である請求項1記載のビスシクロプロパンカルボン酸アミド化合物またはその製薬学的に許容されるその塩。
5. 一般式 (I) の $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ がいずれも水素原子であり、 $-\text{A}-$ が下記一般式 (VI)、(VII) で示される請求項1記載のビスシクロプロパンカルボン酸

アミド化合物またはその製薬学的に許容されるその塩。



6. 一般式 (I) の  $R_5$ ,  $R_6$  がいずれも水素原子であり、 $-A-$  が置換基を有してもよいベンゼン環である請求項 1 記載のビスシクロプロパンカルボン酸アミド化合物またはその製薬学的に許容されるその塩。
7. 一般式 (I) の  $R_1 \sim R_4$  がいずれもメチル基であり、 $R_5$ ,  $R_6$  がいずれも水素原子であり、 $-A-$  が置換基を有するベンゼン環である請求項 1 記載のビスシクロプロパンカルボン酸アミド化合物またはその製薬学的に許容されるその塩。
8. 一般式 (I) における二つのシクロプロピル基上のカルボニル基に結合している炭素原子の絶対配置がいずれも S である請求項 1 乃至 7 の記載のビスシクロプロパンカルボン酸アミド化合物または製薬学的に許容されるその塩。
9. 一般式 (I) における二つのシクロプロピル基上のカルボニル基に結合している炭素原子の絶対配置がいずれも R である請求項 1 乃至 7 記載のビスシ

- クロプロパンカルボン酸アミド化合物または製薬学的に許容されるその塩。
10. 請求項 1 乃至 9 のいずれか 1 項記載のビスシクロプロパンカルボン酸アミド化合物または製薬学的に許容されるその塩を含有する医薬組成物。
  11. 請求項 1 乃至 9 のいずれか 1 項記載のビスシクロプロパンカルボン酸アミド化合物または製薬学的に許容されるその塩を有効成分とする NF- $\kappa$ B 活性化阻害剤。
  12. 請求項 1 乃至 9 のいずれか 1 項記載のビスシクロプロパンカルボン酸アミド化合物または製薬学的に許容されるその塩を有効成分とする炎症性サイトカイン産生阻害剤、マトリックスメタロプロテアーゼの産生阻害剤、または炎症性細胞接着因子発現阻害剤。
  13. 請求項 1 乃至 9 のいずれか 1 項記載のビスシクロプロパンカルボン酸アミド化合物または製薬学的に許容されるその塩を有効成分とする抗炎症剤、抗リウマチ剤、免疫抑制剤、癌転移抑制剤、または抗ウイルス剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05914

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl <sup>7</sup> C07C233/60, 233/62, 317/22, C07D213/75, A61K31/167, 31/44, A61P29/00, 31/12, 35/04, 37/06, 43/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>7</sup> C07C233/60, 233/62, 317/22, C07D213/75, A61K31/167, 31/44, A61P29/00, 31/12, 35/04, 37/06, 43/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN) , REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	GB, 2239012, A (Rohm and Hass Company), 19 June, 1991 (19.06.91), Claims & US, 4975459, A & AU, 9062633, A & JP, 3-209374, A	1-4, 6-9 5, 10-13
PX	WO, 99/61013, A2 (AVANIR PHARMACEUTICALS), 02 December, 1999 (02.12.99), Claim 1, (especially page 52); Claim 7 & AU, 9941978, A	1-4, 8-10
PX PA	WO, 00/15603, A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 23 March, 2000 (23.03.00), Claims; pages 20 to 30 & AU, 9956502, A	1-4, 8-13 5-7
PX	JP, 2000-169479, A (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.), 20 June, 2000 (20.06.00), Claims; Par. Nos. [0021], [0040]; Compound No.47 (Family: none)	1, 2, 8-13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 13 October, 2000 (13.10.00)	Date of mailing of the international search report 31 October, 2000 (31.10.00)	
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. <sup>7</sup> C07C233/60, 233/62, 317/22, C07D213/75, A61K31/167, 31/44, A61P29/00, 31/12, 35/04, 37/06, 43/00		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. <sup>7</sup> C07C233/60, 233/62, 317/22, C07D213/75, A61K31/167, 31/44, A61P29/00, 31/12, 35/04, 37/06, 43/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	GB, 2239012, A (Rohm and Hass Company) 19. 6月. 1991 (19. 06. 91) 特許請求の範囲 &US, 4975459, A &AU, 9062633, A &JP, 3-209374, A	1-4, 6-9 5, 10-13
PX	WO, 99/61013, A2 (AVANIR PHARMACEUTICALS) 2. 12月. 1999 (02. 12. 99) 請求項1 (特に第52頁), 請求項7 &AU, 9941978, A	1-4, 8-10
PX PA	WO, 00/15603, A1 (味の素株式会社) 23. 3月. 2000 (23. 03. 00) 特許請求の範囲, 第20-30頁 &AU, 9956502, A	1-4, 8-13 5-7
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
の日後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	13. 10. 00	国際調査報告の発送日
国際調査機関の名称及びあて先		特許庁審査官 (権限のある職員)
日本国特許庁 (ISA/JP)		4 H 9 5 4 7
郵便番号 100-8915		爾見 武志
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	JP, 2000-169479, A (協和醗酵工業株式会社) 20. 6月. 2000 (20. 06. 00) 特許請求の範囲, 【0021】 , 【0040】 化合物No. 47 (ファミリーなし)	1, 2, 8-13