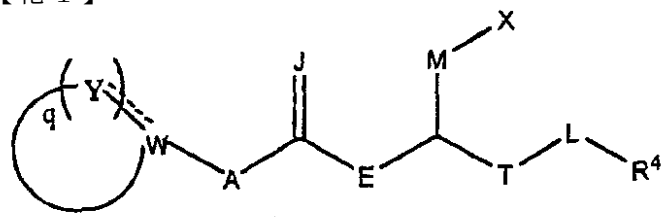
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成18年12月14日(2006.12.14)

【公表番号】特表2006-521280(P2006-521280A)
【公表日】平成18年9月21日(2006.9.21)
【年通号数】公開・登録公報2006-037
【出願番号】特願2004-551861(P2004-551861)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　31/435　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/343　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/4375　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/4412　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/519　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/52　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/675　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　1/04　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　9/10　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　11/06　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　17/06　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　19/02　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　29/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　38/21　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ　213/75　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ　221/04　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ　471/04　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　31/435
Ａ６１Ｋ　31/343
Ａ６１Ｋ　31/4375
Ａ６１Ｋ　31/4412
Ａ６１Ｋ　31/519
Ａ６１Ｋ　31/52
Ａ６１Ｋ　31/675
Ａ６１Ｋ　45/00
Ａ６１Ｐ　1/04
Ａ６１Ｐ　9/10
Ａ６１Ｐ　11/06
Ａ６１Ｐ　17/06
Ａ６１Ｐ　19/02
Ａ６１Ｐ　25/00
Ａ６１Ｐ　29/00
Ａ６１Ｋ　37/66　Ｇ
Ｃ０７Ｄ　213/75
Ｃ０７Ｄ　221/04
Ｃ０７Ｄ　471/04　１１４Ｚ

【誤訳訂正書】

【提出日】平成18年10月24日(2006.10.24)
【誤訳訂正１】
【訂正対象書類名】特許請求の範囲
【訂正対象項目名】全文
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
構造（Ｉ）
【化１】



(I)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩と、１種以上の他の治療的に活性な化合物と、薬理学的に受容可能な希釈剤とを含む、薬学的組成物であって、
Ｙは、各出現において、Ｃ（Ｏ）、Ｎ、ＣＲ^{1}、Ｃ（Ｒ^{2}）（Ｒ^{3}）、ＮＲ^{5}、ＣＨ、ＯおよびＳからなる群より独立して選択され；
ｑは、３～１０の整数であり；
Ａは、Ｏ、Ｓ、Ｃ（Ｒ^{16}）（Ｒ^{17}）およびＮＲ^{6}からなる群より選択され；
Ｅは、ＣＨ$_{2}$、Ｏ、ＳおよびＮＲ^{7}からなる群より選択され；
Ｊは、Ｏ、ＳおよびＮＲ^{8}からなる群より選択され；
Ｔは、Ｃ（Ｏ）および（ＣＨ$_{2}$）$_{b}$からなる群より選択され、ｂは、０～３の整数であり；
Ｍは、Ｃ（Ｒ^{9}）（Ｒ^{10}）および（ＣＨ$_{2}$）$_{u}$からなる群より選択され、ｕは、０～３の整数であり；
Ｌは、Ｏ、ＮＲ^{11}、Ｓ、および（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$からなる群より選択され、ｎは、０または１の整数であり；
Ｘは、ＣＯ$_{2}$Ｂ、ＰＯ$_{3}$Ｈ$_{2}$、ＳＯ$_{3}$Ｈ、ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、ＳＯ$_{2}$ＮＨＣＯＲ^{12}、ＯＰＯ$_{3}$Ｈ$_{2}$、Ｃ（Ｏ）ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{13}、Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{14}、ヒドロキシル、テトラゾリル、および水素からなる群より選択され；
Ｗは、Ｃ、ＣＲ^{15}およびＮからなる群より選択され；
Ｂは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、－ＣＦ$_{3}$、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アラルケニル、アラルキル、アルキルヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、およびアリールオキシアルキルからなる群より選択され；
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}、Ｒ^{16}およびＲ^{17}は、各出現において、水素、ハロゲン、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルケノキシ基、アルキノキシ基、チオアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシル基、－ＣＦ$_{3}$基、－ＣＯ$_{2}$Ｈ基、－ＳＨ基、－ＣＮ基、－ＮＯ$_{2}$基、－ＮＨ$_{2}$基、－ＯＨ基、アルキニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロイル基、カルボキシ基、－Ｎ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）基、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）基、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）基、

－ＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）基、－ＮＨＳＯ$_2$（アリール）基、アルコキシアルキル基、アルキルアミノ基、アルケニルアミノ基、ジ（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）アミノ基、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）アルキル基、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）アルキル基、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）$_2$基、－ＣＨ＝ＮＯＨ基、－ＰＯ$_3$Ｈ$_2$基、－ＯＰＯ$_3$Ｈ$_2$基、ハロアルキル基、アルコキシアルコキシ基、カルボキサルデヒド基、カルボキサミド基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アロイル基、アリールオキシ基、アリールアミノ基、ビアリール基、チオアリール基、ジアリールアミノ基、ヘテロシクリル基、アルキルアリール基、アラルケニル基、アラルキル基、アルキルヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、スルホニル基、－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）基、－ＳＯ$_3$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）基、スルホンアミド基、カルバメート基、アリールオキシアルキル基、および－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ベンジル）基からなる群より独立して選択され；

Ｂ、Ｒ^1、Ｒ^2、Ｒ^3、Ｒ^4、Ｒ^5、Ｒ^6、Ｒ^7、Ｒ^8、Ｒ^9、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}、Ｒ^{16}およびＲ^{17}は、非置換であるか、または少なくとも１つの電子供与基もしくは電子吸引基で置換され；

ＬがＮＲ^{11}である場合、Ｒ^{4}とＲ^{11}とは一緒になって、環を形成し得；

ＭがＣ（Ｒ^9）（Ｒ^{10}）である場合、Ｒ^{9}とＲ^{10}とは一緒になって、環を形成し得；

ＡがＮＲ^{6}であり少なくとも１つのＹがＣＲ^{1}である場合、Ｒ^{1}とＲ^{6}とは一緒になって環を形成し得る、組成物。

【請求項２】

請求項１に記載の組成物であって、

Ａは、ＮＲ^{6}であり；

Ｅは、ＮＲ^{7}であり；

Ｊは、Ｏであり；

Ｍは、Ｃ（Ｒ^9）（Ｒ^{10}）であり；

ｑは、４または５であり；

Ｔは、（ＣＨ$_2$）$_b$であり、ｂは０であり；

Ｌは、（ＣＨ$_2$）$_n$であり、ｎは０であり；

Ｘは、ＣＯ$_2$Ｂであり；

Ｗは、ＣまたはＣＲ^{15}であり；

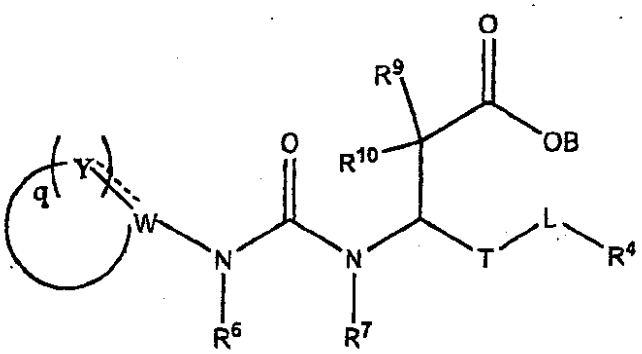
Ｒ^{4}は、アリール、アルキルアリール、アラルキル、ヘテロシクリル、アルキルヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；そして

Ｒ^6、Ｒ^7、Ｒ^9、Ｒ^{10}およびＲ^{15}は、水素および低級アルキルからなる群より独立して選択される、組成物。

【請求項３】

構造

【化２】

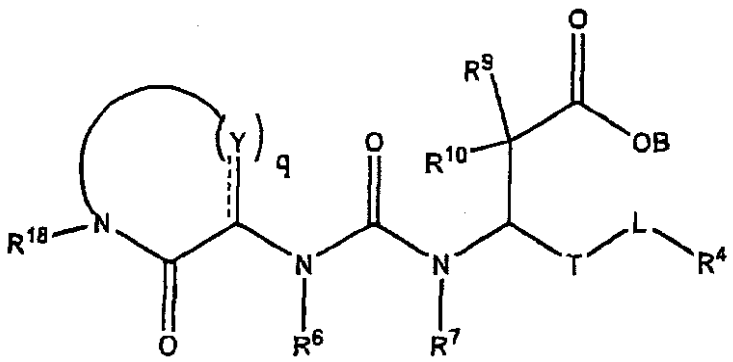


の化合物またはその薬学的に受容可能な塩と、１種以上の他の治療的に活性な化合物と、

薬理学的に受容可能な希釈剤とを含む、薬学的組成物であって、
Ｙは、各出現において、Ｃ（Ｏ）、Ｎ、ＣＲ^{1}、Ｃ（Ｒ^{2}）（Ｒ^{3}）、ＮＲ^{5}、ＣＨ、ＯおよびＳからなる群より独立して選択され；
ｑは、３～７の整数であり；
Ｔは、Ｃ（Ｏ）および（ＣＨ$_{2}$）$_{b}$からなる群より選択され、ｂは、０～３の整数であり；
Ｌは、Ｏ、ＮＲ^{11}、Ｓ、および（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$からなる群より選択され、ｎは、０または１の整数であり；
Ｗは、Ｃ、ＣＲ^{15}およびＮからなる群より選択され；
Ｂは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、－ＣＦ$_{3}$、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アラルケニル、アラルキル、アルキルヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、およびアリールオキシアルキルからなる群より選択され；
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、およびＲ^{15}は、水素、ハロゲン、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルケノキシ基、アルキノキシ基、チオアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシル基、－ＣＦ$_{3}$基、－ＣＯ$_{2}$Ｈ基、－ＳＨ基、－ＣＮ基、－ＮＯ$_{2}$基、－ＮＨ$_{2}$基、－ＯＨ基、アルキニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロイル基、カルボキシ基、－Ｎ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）基、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）基、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）基、－ＮＨＳＯ$_{2}$（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）基、－ＮＨＳＯ$_{2}$（アリール）基、アルコキシアルキル基、アルキルアミノ基、アルケニルアミノ基、ジ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$）アミノ基、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$）アルキル基、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$）アルキル基、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）$_{2}$基、－ＣＨ＝ＮＯＨ基、－ＰＯ$_{3}$Ｈ$_{2}$基、－ＯＰＯ$_{3}$Ｈ$_{2}$基、ハロアルキル基、アルコキシアルコキシ基、カルボキサルデヒド基、カルボキサミド基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アロイル基、アリールオキシ基、アリールアミノ基、ビアリール基、チオアリール基、ジアリールアミノ基、ヘテロシクリル基、アルキルアリール基、アラルケニル基、アラルキル基、アルキルヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、スルホニル基、－ＳＯ$_{2}$－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）基、－ＳＯ$_{3}$－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）基、スルホンアミド基、カルバメート基、アリールオキシアルキル基、および－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ベンジル）基からなる群より独立して選択され；
Ｂ、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、およびＲ^{15}は、非置換であるか、または少なくとも１つの電子供与基もしくは電子吸引基で置換され；
ＬがＮＲ^{11}である場合、Ｒ^{4}とＲ^{11}とは一緒になって、環を形成し得；
Ｒ^{9}とＲ^{10}とは一緒になって、環を形成し得；

少なくとも１つのＹがＣＲ^{1}である場合、Ｒ^{1}とＲ^{6}とは一緒になって環を形成し得る、組成物。
【請求項４】
請求項３に記載の組成物であって、
ｑは、４または５であり；
Ｗは、ＣまたはＣＲ^{15}であり；
Ｔは、（ＣＨ$_{2}$）$_{b}$であり、ｂは０であり；
Ｌは、（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$であり、ｎは０であり；
Ｒ^{4}は、アリール、アルキルアリール、アラルキル、ヘテロシクリル、アルキルヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；そして
Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}およびＲ^{15}は、水素および低級アルキルからなる群より独

立して選択される、組成物。
【請求項５】
構造
【化３】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩と、１種以上の他の治療的に活性な化合物と、薬理学的に受容可能な希釈剤とを含む、薬学的組成物であって、
Ｙは、各出現において、Ｃ（Ｏ）、Ｎ、ＣＲ^{1}、Ｃ（Ｒ^{2}）（Ｒ^{3}）、ＮＲ^{5}、ＣＨ、ＯおよびＳからなる群より独立して選択され；
ｑは、２～５の整数であり；
Ｔは、Ｃ（Ｏ）および（ＣＨ$_{2}$）$_{b}$からなる群より選択され、ｂは、０～３の整数であり；
Ｌは、Ｏ、ＮＲ^{11}、Ｓ、および（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$からなる群より選択され、ｎは、０または１の整数であり；
Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{11}、およびＲ^{18}は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシル基、アルキニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロイル基、－ＣＨ＝ＮＯＨ基、ハロアルキル基、アルコキシアルコキシ基、カルボキサルデヒド基、カルボキサミド基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アロイル基、アリールオキシ基、アリールアミノ基、ビアリール基、チオアリール基、ジアリールアミノ基、ヘテロシクリル基、アルキルアリール基、アラルケニル基、アラルキル基、アルキルヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、カルバメート基、アリールオキシアルキル基、水素および－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ベンジル）基からなる群より各々独立して選択され
Ｂは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、－ＣＦ$_{3}$、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アラルケニル、アラルキル、アルキルヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、およびアリールオキシアルキルからなる群より選択され；
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{9}、およびＲ^{10}は、水素、ハロゲン、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルケノキシ基、アルキノキシ基、チオアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシル基、－ＣＦ$_{3}$基、－ＣＯ$_{2}$Ｈ基、－ＳＨ基、－ＣＮ基、－ＮＯ$_{2}$基、－ＮＨ$_{2}$基、－ＯＨ基、アルキニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロイル基、カルボキシ基、－Ｎ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）基、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）基、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）基、－ＮＨＳＯ$_{2}$（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）基、－ＮＨＳＯ$_{2}$（アリール）基、アルコキシアルキル基、アルキルアミノ基、アルケニルアミノ基、ジ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$）アミノ基、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$）アルキル基、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$）アルキル基、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）$_{2}$基、－ＣＨ＝ＮＯＨ基、－ＰＯ$_{3}$Ｈ$_{2}$基、－ＯＰＯ$_{3}$Ｈ$_{2}$基、ハロアルキル基、アルコキシアルコキシ基、カルボキサルデヒド基、カルボキサミド基、シクロア

ルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アロイル基、アリールオキシ基、アリールアミノ基、ビアリール基、チオアリール基、ジアリールアミノ基、ヘテロシクリル基、アルキルアリール基、アラルケニル基、アラルキル基、アルキルヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、スルホニル基、－SO_2－（C_1～C_3アルキル）基、－SO_3－（C_1～C_3アルキル）基、スルホンアミド基、カルバメート基、アリールオキシアルキル基、および－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ベンジル）基からなる群より独立して選択され；

Ｂ、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^9、R^{10}、R^{11}、およびR^{18}は、非置換であるか、または少なくとも１つの電子供与基もしくは電子吸引基で置換され；

ＬがＮR^{11}である場合、R^4とR^{11}とは一緒になって、環を形成し得；

R^9とR^{10}とは一緒になって、環を形成し得；

少なくとも１つのＹがＣR^1である場合、R^1とR^6とは一緒になって環を形成し得る、組成物。

【請求項６】

請求項５に記載の組成物であって、

R^{18}は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、アルキルヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキルおよびヘテロシクリルからなる群より選択され；

Ｔは、（CH_2）$_b$であり、ｂは０であり；

Ｌは、（CH_2）$_n$であり、ｎは０であり；

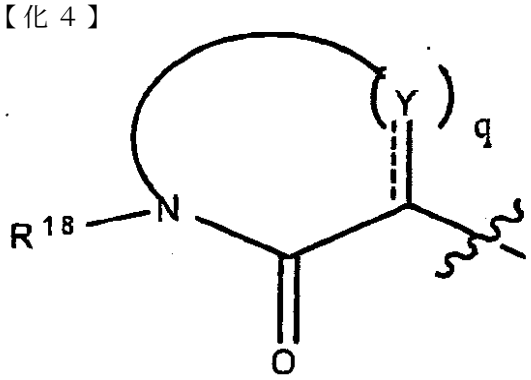
Ｙは、ＣR^1およびＣ（R^2）（R^3）からなる群より選択され；そして

ｑは、２または３である、組成物。

【請求項７】

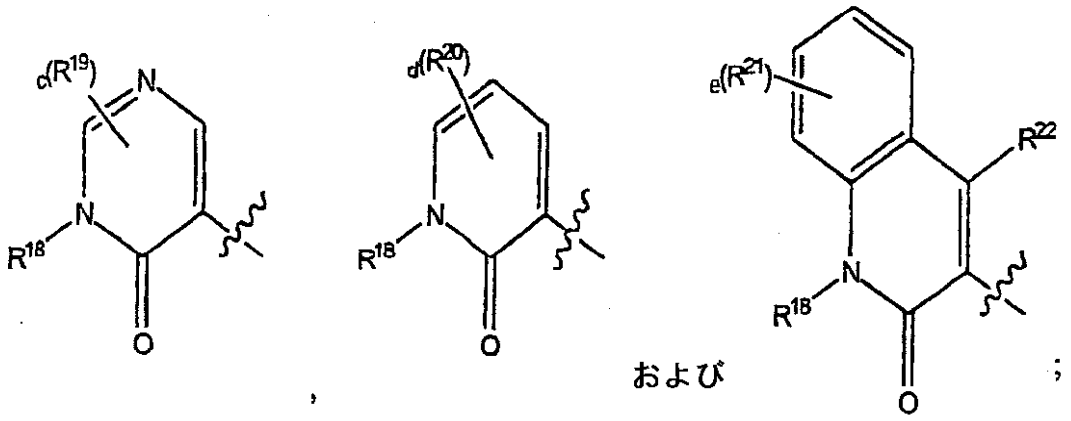
請求項５に記載の組成物であって、

【化４】



は、

【化５】



からなる群より選択され、

R^{19}、R^{20}、R^{21}、およびR^{28}は、各出現において、ハロゲン、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルケノキシ基、アルキノキシ基、チオアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシル基、－CF_3基、－OH基、－CO_2H基、－SH基、－CN基、－NO_2基、－NH_2基、アルキニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロイル基、カルボキシ基、－N（C_1～C_3アルキル）－C（O）（C_1～C_3アルキル）基、－NHC（O）N（C_1～C_3アルキル）C（O）NH（C_1～C_3アルキル）基、－NHC（O）NH（C_1～C_6アルキル）基、－NHSO_2（C_1～C_3アルキル）基、－NHSO_2（アリール）基、アルコキシアルキル基、アルキルアミノ基、アルケニルアミノ基、ジ（C_1～C_3）アミノ基、－C（O）O－（C_1～C_3）アルキル基、－C（O）NH－（C_1～C_3）アルキル基、－C（O）N（C_1～C_3アルキル）$_2$基、－CH＝NOH基、－PO_3H_2基、－OPO_3H_2基、ハロアルキル基、アルコキシアルコキシ基、カルボキサルデヒド基、カルボキサミド基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アロイル基、アリールオキシ基、アリールアミノ基、ビアリール基、チオアリール基、ジアリールアミノ基、ヘテロシクリル基、アルキルアリール基、アラルケニル基、アラルキル基、アルキルヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、スルホニル基、－SO_2－（C_1～C_3アルキル）基、－SO_3－（C_1～C_3アルキル）基、スルホンアミド基、カルバメート基、アリールオキシアルキル基、および－C（O）NH（ベンジル）基からなる群より独立して選択され；

R^{18}は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシル基、アルキニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロイル基、－CH＝NOH基、ハロアルキル基、アルコキシアルコキシ基、カルボキサルデヒド基、カルボキサミド基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アロイル基、アリールオキシ基、アリールアミノ基、ビアリール基、チオアリール基、ジアリールアミノ基、ヘテロシクリル基、アルキルアリール基、アラルケニル基、アラルキル基、アルキルヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、カルバメート基、アリールオキシアルキル基、水素および－C（O）NH（ベンジル）基からなる群より選択され；

R^{22}は、水素、ハロゲン、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルケノキシ基、アルキノキシ基、チオアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシル基、－CF_3基、－CO_2H基、－SH基、－CN基、－NO_2基、－NH_2基、－OH基、アルキニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロイル基、カルボキシ基、－N（C_1～C_3アルキル）－C（O）（C_1～C_3アルキル）基、－NHC（O）N（C_1～C_3アルキル）C（O）NH（C_1～C_3アルキル）基、－NHC（O）

ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）基、－ＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）基、－ＮＨＳＯ$_2$（アリール）基、アルコキシアルキル基、アルキルアミノ基、アルケニルアミノ基、ジ（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）アミノ基、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）アルキル基、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）アルキル基、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）$_2$基、－ＣＨ＝ＮＯＨ基、－ＰＯ$_3$Ｈ$_2$基、－ＯＰＯ$_3$Ｈ$_2$基、ハロアルキル基、アルコキシアルコキシ基、カルボキサルデヒド基、カルボキサミド基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アロイル基、アリールオキシ基、アリールアミノ基、ビアリール基、チオアリール基、ジアリールアミノ基、ヘテロシクリル基、アルキルアリール基、アラルケニル基、アラルキル基、アルキルヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、スルホニル基、－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）基、－ＳＯ$_3$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）基、スルホンアミド基、カルバメート基、アリールオキシアルキル基、および－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ベンジル）基からなる群より選択され；

ｃは、０～２の整数であり；

ｄは、０～３の整数であり；

ｅは、０～４の整数であり；そして

ｉは、０～２の整数である、組成物。

【請求項８】

請求項５に記載の組成物であって、

Ｒ^{18}は、アラルキルであり；

Ｒ^{4}は、アリールであり；

Ｔは、（ＣＨ$_2$）$_b$であり、ｂは０であり；

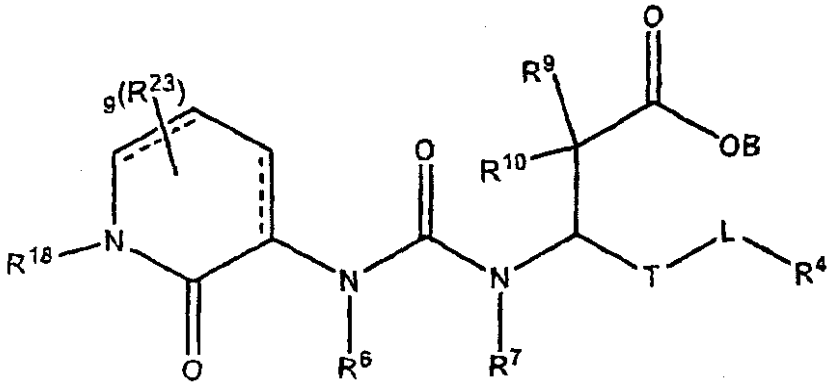
Ｌは、（ＣＨ$_2$）$_n$であり、ｎは０であり；

Ｂ、Ｒ^6、Ｒ^7、Ｒ^{9}およびＲ^{10}は、各々独立して水素である、組成物。

【請求項９】

構造

【化６】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩と、１種以上の他の治療的に活性な化合物と、薬理学的に受容可能な希釈剤とを含む、薬学的組成物であって、

Ｔは、Ｃ（Ｏ）および（ＣＨ$_2$）$_b$からなる群より選択され、ｂは、０～３の整数であり；

Ｌは、Ｏ、ＮＲ^{11}、Ｓ、および（ＣＨ$_2$）$_n$からなる群より選択され、ｎは、０または１の整数であり；

ｇは、０～７の整数であり；

Ｂは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、－ＣＦ$_3$、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アラルケニル、アラルキル、アルキルヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、およびアリールオキシアルキルからなる群より選択され；

R^4、R^9、R^{10}、およびR^{23}は、各出現において、水素、ハロゲン、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルケノキシ基、アルキノキシ基、チオアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシル基、－CF_3基、－CO_2H基、－SH基、－CN基、－NO_2基、－NH_2基、－OH基、アルキニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロイル基、カルボキシ基、－N（C_1～C_3アルキル）－C（O）（C_1～C_3アルキル）基、－NHC（O）N（C_1～C_3アルキル）C（O）NH（C_1～C_3アルキル）基、－NHC（O）NH（C_1～C_6アルキル）基、－NHSO_2（C_1～C_3アルキル）基、－NHSO_2（アリール）基、アルコキシアルキル基、アルキルアミノ基、アルケニルアミノ基、ジ（C_1～C_3）アミノ基、－C（O）O－（C_1～C_3）アルキル基、－C（O）NH－（C_1～C_3）アルキル基、－C（O）N（C_1～C_3アルキル）$_2$基、－CH＝NOH基、－PO_3H_2基、－OPO_3H_2基、ハロアルキル基、アルコキシアルコキシ基、カルボキサルデヒド基、カルボキサミド基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アロイル基、アリールオキシ基、アリールアミノ基、ビアリール基、チオアリール基、ジアリールアミノ基、ヘテロシクリル基、アルキルアリール基、アラルケニル基、アラルキル基、アルキルヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、スルホニル基、－SO_2－（C_1～C_3アルキル）基、－SO_3－（C_1～C_3アルキル）基、スルホンアミド基、カルバメート基、アリールオキシアルキル基、および－C（O）NH（ベンジル）基からなる群より独立して選択され；

R^6、R^7、R^{11}、およびR^{18}は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシル基、アルキニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロイル基、－CH＝NOH基、ハロアルキル基、アルコキシアルコキシ基、カルボキサルデヒド基、カルボキサミド基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アロイル基、アリールオキシ基、アリールアミノ基、ビアリール基、チオアリール基、ジアリールアミノ基、ヘテロシクリル基、アルキルアリール基、アラルケニル基、アラルキル基、アルキルヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、カルバメート基、アリールオキシアルキル基、水素および－C（O）NH（ベンジル）基からなる群より各々独立して選択され；

B、R^4、R^6、R^7、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{18}、およびR^{23}は、非置換であるか、または少なくとも１つの電子供与基もしくは電子吸引基で置換され；

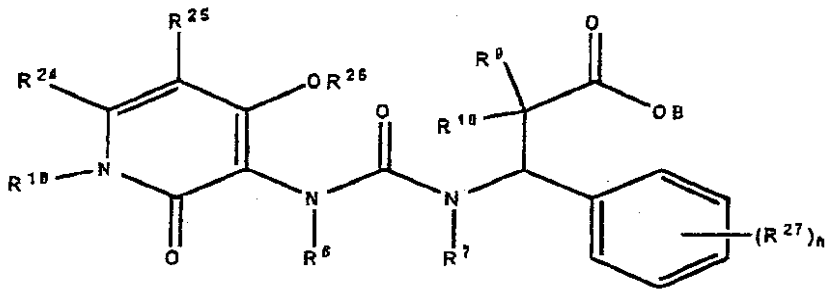
LがNR^{11}である場合、R^4とR^{11}とは一緒になって、環を形成し得；

R^9とR^{10}とは一緒になって、環を形成し得る、組成物。

【請求項１０】

構造

【化７】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩と、１種以上の他の治療的に活性な化合物と、薬理学的に受容可能な希釈剤とを含む、薬学的組成物であって、

hは、０～５の整数であり；

Bは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、－CF_3、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルキルア

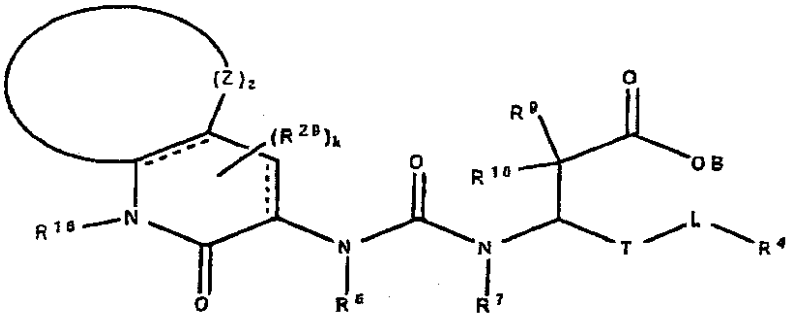
ルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アラルケニル、アラルキル、アルキルヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、およびアリールオキシアルキルからなる群より選択され；

R^9、R^{10}、R^{24}、およびR^{25}は、水素、ハロゲン、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルケノキシ基、アルキノキシ基、チオアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシル基、－CF_3基、－CO_2H基、－SH基、－CN基、－NO_2基、－NH_2基、－OH基、アルキニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロイル基、カルボキシ基、－N（C_1～C_3アルキル）－C（O）（C_1～C_3アルキル）基、－NHC（O）N（C_1～C_3アルキル）C（O）NH（C_1～C_3アルキル）基、－NHC（O）NH（C_1～C_6アルキル）基、－$NHSO_2$（C_1～C_3アルキル）基、－$NHSO_2$（アリール）基、アルコキシアルキル基、アルキルアミノ基、アルケニルアミノ基、ジ（C_1～C_3）アミノ基、－C（O）O－（C_1～C_3）アルキル基、－C（O）NH－（C_1～C_3）アルキル基、－C（O）N（C_1～C_3アルキル）$_2$基、－CH＝NOH基、－PO_3H_2基、－OPO_3H_2基、ハロアルキル基、アルコキシアルコキシ基、カルボキサルデヒド基、カルボキサミド基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アロイル基、アリールオキシ基、アリールアミノ基、ビアリール基、チオアリール基、ジアリールアミノ基、ヘテロシクリル基、アルキルアリール基、アラルケニル基、アラルキル基、アルキルヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、スルホニル基、－SO_2－（C_1～C_3アルキル）基、－SO_3－（C_1～C_3アルキル）基、スルホンアミド基、カルバメート基、アリールオキシアルキル基、および－C（O）NH（ベンジル）基からなる群より各々独立して選択され；

R^{27}は、各出現において、ハロゲン、ヒドロキシル基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルケノキシ基、アルキノキシ基、チオアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシル基、－CF_3基、－CO_2H基、－SH基、－CN基、－NO_2基、－NH_2基、アルキニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロイル基、カルボキシ基、－N（C_1～C_3アルキル）－C（O）（C_1～C_3アルキル）基、－NHC（O）N（C_1～C_3アルキル）C（O）NH（C_1～C_3アルキル）基、－NHC（O）NH（C_1～C_6アルキル）基、－$NHSO_2$（C_1～C_3アルキル）基、－$NHSO_2$（アリール）基、－N（C_1～C_3アルキル）SO_2（C_1～C_3アルキル）、－N（C_1～C_3アルキル）SO_2（アリール）、アルコキシアルキル基、アルキルアミノ基、アルケニルアミノ基、ジ（C_1～C_3）アミノ基、－C（O）O－（C_1～C_3）アルキル基、－C（O）NH－（C_1～C_3）アルキル基、－C（O）N（C_1～C_3アルキル）$_2$基、－CH＝NOH基、－PO_3H_2基、－OPO_3H_2基、ハロアルキル基、アルコキシアルコキシ基、カルボキサルデヒド基、カルボキサミド基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アロイル基、アリールオキシ基、アリールアミノ基、ビアリール基、チオアリール基、ジアリールアミノ基、ヘテロシクリル基、アルキルアリール基、アラルケニル基、アラルキル基、アルキルヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、スルホニル基、－SO_2－（C_1～C_3アルキル）基、－SO_3－（C_1～C_3アルキル）基、スルホンアミド基、カルバメート基、アリールオキシアルキル基、および－C（O）NH（ベンジル）基からなる群より独立して選択され；

R^6、R^7およびR^{18}は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシル基、アルキニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロイル基、－CH＝NOH基、ハロアルキル基、アルコキシアルコキシ基、カルボキサルデヒド基、カルボキサミド基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アロイル基、アリールオキシ基、アリールアミノ基、ビアリール基、チオアリール基、ジアリールアミノ基、ヘテロシクリル基、アルキルアリール基、アラルケニル基、アラルキル基、アルキルヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、カルバメート基、アリールオキシアルキル基、水素および－C（

Ｏ）ＮＨ（ベンジル）基からなる群より各々独立して選択され；
Ｒ^{26}は、水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシル基、－ＣＦ$_3$基、アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロイル基、カルボキシ基、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）アルキル基、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）アルキル基、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）$_2$基、－ＰＯ$_3$Ｈ$_2$基、ハロアルキル基、カルボキサミド基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アロイル基、ビアリール基、ヘテロシクリル基、アルキルアリール基、アラルケニル基、アラルキル基、アルキルヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、スルホニル基、－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）基、スルホンアミド基、アリールオキシアルキル基、および－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ベンジル）基からなる群より選択され；
Ｂ、Ｒ^6、Ｒ^7、Ｒ^9、Ｒ^{10}、Ｒ^{18}、Ｒ^{24}、Ｒ^{25}、Ｒ^{26}、およびＲ^{27}は、非置換であるか、または少なくとも１つの電子供与基もしくは電子吸引基で置換され；
Ｒ^{18}とＲ^{24}とは一緒になって、環を形成し得；
Ｒ^{24}とＲ^{25}とは一緒になって、環を形成し得；
Ｒ^{25}とＲ^{26}とは一緒になって、環を形成し得；
Ｒ^{9}とＲ^{10}とは一緒になって、環を形成し得る、組成物。
【請求項１１】
請求項１０に記載の組成物であって、
Ｂ、Ｒ^6、Ｒ^7、Ｒ^9、Ｒ^{10}、Ｒ^{24}、Ｒ^{25}、およびＲ^{26}は、各々独立して水素であり、
Ｒ^{18}は、置換アラルキルまたは非置換アラルキルである、組成物。
【請求項１２】
構造
【化８】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩と、１種以上の他の治療的に活性な化合物と、薬理学的に受容可能な希釈剤とを含む、薬学的組成物であって、
Ｚは、各出現において、Ｃ（Ｏ）、Ｎ、ＣＲ^{30}、Ｃ（Ｒ^{31}）（Ｒ^{32}）、ＮＲ^{33}、ＣＨ、ＯおよびＳからなる群より独立して選択され；
ｚは、３～６の整数であり；
ｋは、０～５の整数であり；
Ｔは、Ｃ（Ｏ）および（ＣＨ$_2$）$_b$からなる群より選択され、ｂは、０～３の整数であり；
Ｌは、Ｏ、ＮＲ^{11}、Ｓ、および（ＣＨ$_2$）$_n$からなる群より選択され、ｎは、０または１の整数であり；
Ｒ^6、Ｒ^7、Ｒ^{11}、Ｒ^{18}、およびＲ^{33}は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシル基、アルキニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロイル基、－ＣＨ＝ＮＯＨ基、ハロアルキル基、アルコキシアルコキシ基、カルボキサルデヒド基、カルボキサミド基、シクロアルキル基、シクロアルケニル

基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アロイル基、アリールオキシ基、アリールアミノ基、ビアリール基、チオアリール基、ジアリールアミノ基、ヘテロシクリル基、アルキルアリール基、アラルケニル基、アラルキル基、アルキルヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、カルバメート基、アリールオキシアルキル基、水素および－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ベンジル）基からなる群より各々独立して選択され；

Ｂは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、－ＣＦ$_3$、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アラルケニル、アラルキル、アルキルヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、およびアリールオキシアルキルからなる群より選択され；

Ｒ^4、Ｒ^9、Ｒ^{10}、Ｒ^{30}、Ｒ^{31}、およびＲ^{32}は、各出現において、水素、ハロゲン、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルケノキシ基、アルキノキシ基、チオアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシル基、－ＣＦ$_3$基、－ＣＯ$_2$Ｈ基、－ＳＨ基、－ＯＨ基、－ＣＮ基、－ＮＯ$_2$基、－ＮＨ$_2$基、アルキニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロイル基、カルボキシ基、－Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）基、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）基、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）基、－ＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）基、－ＮＨＳＯ$_2$（アリール）基、アルコキシアルキル基、アルキルアミノ基、アルケニルアミノ基、ジ（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）アミノ基、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）アルキル基、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）アルキル基、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）$_2$基、－ＣＨ＝ＮＯＨ基、－ＰＯ$_3$Ｈ$_2$基、－ＯＰＯ$_3$Ｈ$_2$基、ハロアルキル基、アルコキシアルコキシ基、カルボキサルデヒド基、カルボキサミド基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アロイル基、アリールオキシ基、アリールアミノ基、ビアリール基、チオアリール基、ジアリールアミノ基、ヘテロシクリル基、アルキルアリール基、アラルケニル基、アラルキル基、アルキルヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、スルホニル基、－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）基、－ＳＯ$_3$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）基、スルホンアミド基、カルバメート基、アリールオキシアルキル基、および－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ベンジル）基からなる群より独立して選択され；

Ｒ^{29}は、各出現において、ハロゲン、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルケノキシ基、アルキノキシ基、チオアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシル基、－ＣＦ$_3$基、－ＣＯ$_2$Ｈ基、－ＳＨ基、－ＣＮ基、－ＮＯ$_2$基、－ＮＨ$_2$基、－ＯＨ基、アルキニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロイル基、カルボキシ基、－Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）基、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）基、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）基、－ＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）基、－ＮＨＳＯ$_2$（アリール）基、アルコキシアルキル基、アルキルアミノ基、アルケニルアミノ基、ジ（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）アミノ基、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）アルキル基、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）アルキル基、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）$_2$基、－ＣＨ＝ＮＯＨ基、－ＰＯ$_3$Ｈ$_2$基、－ＯＰＯ$_3$Ｈ$_2$基、ハロアルキル基、アルコキシアルコキシ基、カルボキサルデヒド基、カルボキサミド基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アロイル基、アリールオキシ基、アリールアミノ基、ビアリール基、チオアリール基、ジアリールアミノ基、ヘテロシクリル基、アルキルアリール基、アラルケニル基、アラルキル基、アルキルヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、スルホニル基、－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）基、－ＳＯ$_3$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）基、スルホンアミド基、カルバメート基、アリールオキシアルキル基、および－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ベンジル）基からなる群より独立して選択され；

Ｂ、Ｒ^4、Ｒ^5、Ｒ^6、Ｒ^7、Ｒ^9、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{18}、Ｒ^{29}、Ｒ^{30}、Ｒ^{31}、Ｒ^{32}およびＲ^{33}は、非置換であるか、または少なくとも１つの電子供与基もしく

は電子吸引基で置換され；
　ＬがＮＲ^{11}である場合、Ｒ^{4}とＲ^{11}とは一緒になって、環を形成し得；
　Ｒ^{9}とＲ^{10}とは一緒になって、環を形成し得る、組成物。
【請求項１３】
請求項１２に記載の組成物であって、ｚは、３または４である、組成物。
【請求項１４】
請求項１に記載の組成物であって、構造（Ｉ）の化合物は、（３Ｓ）－３－［（｛［１－（２－クロロベンジル）－４－ヒドロキシ－５－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］アミノ｝カルボニル）アミノ］－３－（４－メチルフェニル）プロパン酸およびその薬学的に受容可能な塩である、組成物。
【請求項１５】
請求項１に記載の組成物であって、構造（Ｉ）の化合物は、（３Ｓ）－３－［（｛［１－（２－クロロベンジル）－４－ヒドロキシ－２－オキソ－２，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－イル］アミノ｝カルボニル）アミノ］－３－（４－メチルフェニル）プロパン酸およびその薬学的に受容可能な塩である、組成物。
【請求項１６】
請求項１に記載の組成物であって、構造（Ｉ）の化合物は、（３Ｓ）－３－［（｛［１－（２－クロロベンジル）－４－ヒドロキシ－５－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］アミノ｝カルボニル）アミノ］－３－［３－（ジエチルアミノ）フェニル］プロパン酸およびその薬学的に受容可能な塩である、組成物。
【請求項１７】
請求項１に記載の組成物であって、構造（Ｉ）の化合物は、（３Ｓ）－３－［（｛［１－（２－クロロベンジル）－４－ヒドロキシ－２－オキソ－２，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－イル］アミノ｝カルボニル）アミノ］－３－（３－イソプロピルフェニル）プロパン酸およびその薬学的に受容可能な塩である、組成物。
【請求項１８】
請求項１に記載の組成物であって、構造（Ｉ）の化合物は、（３Ｓ）－３－［（｛［１－（２－クロロベンジル）－４－ヒドロキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－３－イル］アミノ｝カルボニル）アミノ］－３－（４－メチルフェニル）プロパン酸およびその薬学的に受容可能な塩である、組成物。
【請求項１９】
請求項１に記載の組成物であって、前記他の治療的に活性な化合物は、ＩＬ－５アンタゴニスト、ＣＣＲ－３アンタゴニスト、コルチコステロイド、抗ヒスタミン剤、ロイコトリエンアンタゴニスト、ＣＯＸ－Ｉインヒビター、ＣＯＸ－ＩＩインヒビター、肥満細胞安定化剤、抗ＩＬ－５抗体、抗ＩｇＥ抗体、ＩＬ－５合成インヒビター、ＩＬ－５放出インヒビター、ＴＮＦ－αインヒビター、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼインヒビター、トリプターゼインヒビター、抗サイトカイン剤／抗ケモカイン剤、ワクチン、クロモリン、セレクチンアンタゴニスト、ＰＤＥ４インヒビター、β－アゴニスト、ムスカリン性アンタゴニスト、ムスカリン性免疫抑制剤、ＣＤ２０アンタゴニスト、およびｓｙｋチロシンキナーゼインヒビターからなる群より選択される、組成物。
【請求項２０】
哺乳動物において炎症疾患を処置するための、請求項１に記載の組成物。
【請求項２１】
請求項２０に記載の組成物であって、前記炎症疾患は、乾癬、喘息、アテローム性動脈硬化症、多発性硬化症、ギヤン－バレー症候群、慢性関節リウマチ、炎症性腸疾患、および再灌流障害から選択される、組成物。
【請求項２２】
哺乳動物において炎症疾患を処置するためのキットであって、
　請求項１の構造（Ｉ）の化合物、および

１種以上の他の治療化合物
を含む、キット。
【請求項２３】
請求項２２に記載のキットであって、前記炎症疾患は、乾癬、喘息、アテローム性動脈硬化症、多発性硬化症、ギヤン－バレー症候群、慢性関節リウマチ、炎症性腸疾患、および再灌流障害から選択される、キット。
【請求項２４】
請求項１９に記載の組成物であって、前記構造（Ｉ）の化合物は、（３Ｓ）－３－［（｛［１－（２－クロロベンジル）－４－ヒドロキシ－５－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］アミノ｝カルボニル）アミノ］－３－（４－メチルフェニル）プロパン酸；（３Ｓ）－３－［（｛［１－（２－クロロベンジル）－４－ヒドロキシ－２－オキソ－２，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－イル］アミノ｝カルボニル）アミノ］－３－（４－メチルフェニル）プロパン酸；（３Ｓ）－３－［（｛［１－（２－クロロベンジル）－４－ヒドロキシ－５－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］アミノ｝カルボニル）アミノ］－３－［３－（ジエチルアミノ）フェニル］プロパン酸；（３Ｓ）－３－［（｛［１－（２－クロロベンジル）－４－ヒドロキシ－２－オキソ－２，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－イル］アミノ｝カルボニル）アミノ］－３－（３－イソプロピルフェニル）プロパン酸；および（３Ｓ）－３－［（｛［１－（２－クロロベンジル）－４－ヒドロキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－３－イル］アミノ｝カルボニル）アミノ］－３－（４－メチルフェニル）プロパン酸；ならびにそれらの薬学的に受容可能な塩からなる群より選択される、組成物。
【請求項２５】
請求項２０に記載の組成物であって、前記構造（Ｉ）の化合物は、（３Ｓ）－３－［（｛［１－（２－クロロベンジル）－４－ヒドロキシ－５－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］アミノ｝カルボニル）アミノ］－３－（４－メチルフェニル）プロパン酸；（３Ｓ）－３－［（｛［１－（２－クロロベンジル）－４－ヒドロキシ－２－オキソ－２，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－イル］アミノ｝カルボニル）アミノ］－３－（４－メチルフェニル）プロパン酸；（３Ｓ）－３－［（｛［１－（２－クロロベンジル）－４－ヒドロキシ－５－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］アミノ｝カルボニル）アミノ］－３－［３－（ジエチルアミノ）フェニル］プロパン酸；（３Ｓ）－３－［（｛［１－（２－クロロベンジル）－４－ヒドロキシ－２－オキソ－２，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－イル］アミノ｝カルボニル）アミノ］－３－（３－イソプロピルフェニル）プロパン酸；および（３Ｓ）－３－［（｛［１－（２－クロロベンジル）－４－ヒドロキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－３－イル］アミノ｝カルボニル）アミノ］－３－（４－メチルフェニル）プロパン酸；ならびにそれらの薬学的に受容可能な塩からなる群より選択される、組成物。
【請求項２６】
キットであって、単一の包装中に、１つの容器と、１つ以上の別個の容器とを備え、該１つの容器は、薬学的に受容可能なキャリア中に、$\alpha_4\beta_1$インテグリンがそのレセプターに対して結合するのを阻害する請求項１において構造（Ｉ）において示される化合物を含み、該１つ以上の別個の容器は、薬学的に受容可能なキャリア中に他の治療化合物を含み、該$\alpha_4\beta_1$インテグリンがそのレセプターに対して結合するのを阻害する化合物と、該他の治療化合物とは、$\alpha_4\beta_1$インテグリン結合により媒介される疾患状態を処置するために該組み合わせが有効であるような量で存在する、キット。
【請求項２７】
請求項２２に記載のキットであって、
請求項１における構造（Ｉ）の化合物と、
βインターフェロンと、

を含む、キット。
【請求項２８】
請求項２７に記載のキットであって、請求項１における構造（Ｉ）の化合物が、（３Ｓ）－３－［（｛［１－（２－クロロベンジル）－４－ヒドロキシ－２－オキソ－２，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－イル］アミノ｝カルボニル）アミノ］－３－（４－メチルフェニル）プロパン酸またはその薬学的に受容可能な塩である、キット。
【請求項２９】
多発性硬化症を処置するための請求項２３に記載のキットであって、
（３Ｓ）－３－［（｛［１－（２－クロロベンジル）－４－ヒドロキシ－２－オキソ－２，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－イル］アミノ｝カルボニル）アミノ］－３－（４－メチルフェニル）プロパン酸またはその薬学的に受容可能な塩と、
βインターフェロンと
を含む、キット。
【請求項３０】
請求項２２に記載のキットであって、請求項１における構造（Ｉ）の化合物と、コルチコステロイドとを含む、キット。
【請求項３１】
請求項３０に記載のキットであって、請求項１における構造（Ｉ）の化合物は、（３Ｓ）－３－［（｛［１－（２－クロロベンジル）－４－ヒドロキシ－２－オキソ－２，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－イル］アミノ｝カルボニル）アミノ］－３－（４－メチルフェニル）プロパン酸またはその薬学的に受容可能な塩である、キット。
【請求項３２】
請求項３０に記載のキットであって、請求項１における構造（Ｉ）の化合物は、（３Ｓ）－３－［（｛［１－（２－クロロベンジル）－４－ヒドロキシ－２－オキソ－２，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－イル］アミノ｝カルボニル）アミノ］－３－（４－メチルフェニル）プロパン酸またはその薬学的に受容可能な塩であり、前記コルチコステロイドは、プレドニゾロン、フルチカゾン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、モメタゾン、ブデゾニド、ベタメタゾン、デキサメタゾン、プレドニゾン、フルニゾリド、およびコルチゾンからなる群より選択される、キット。
【請求項３３】
請求項２２に記載のキットであって、
請求項１における構造（Ｉ）の化合物と、
免疫抑制剤と
を含む、キット。
【請求項３４】
請求項３３に記載のキットであって、請求項１における構造（Ｉ）の化合物は、（３Ｓ）－３－［（｛［１－（２－クロロベンジル）－４－ヒドロキシ－２－オキソ－２，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－イル］アミノ｝カルボニル）アミノ］－３－（４－メチルフェニル）プロパン酸またはその薬学的に受容可能な塩である、キット。
【請求項３５】
請求項２２に記載のキットであって、
請求項１における構造（Ｉ）の化合物と、
ミコフェノレートモフェチル、メトトレキサート、アザチオプリン、およびシクロホスファミドからなる群より選択される治療化合物と
を含む、キット。
【請求項３６】

請求項３５に記載のキットであって、請求項１における構造（Ｉ）の化合物は、（３Ｓ）－３－［（｛［１－（２－クロロベンジル）－４－ヒドロキシ－２－オキソ－２，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－イル］アミノ｝カルボニル）アミノ］－３－（４－メチルフェニル）プロパン酸またはその薬学的に受容可能な塩である、キット。

【誤訳訂正２】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】全文
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【発明の詳細な説明】
【発明の名称】インテグリンがそのレセプターに結合するのを阻害するカルボン酸誘導体と他の治療化合物とを含む、組み合わせ生成物
【技術分野】
【０００１】
（発明の分野）
本発明は、一般的には、$\alpha_4\beta_1$インテグリンがそのレセプター（例えば、ＶＣＡＭ－１（脈管細胞接着分子１）およびフィブロネクチン）に結合するのを阻害する化合物と、他の治療化合物とを、同時投与する、組み合わせ生成物およびその方法に関する。本発明はまた、$\alpha_4\beta_1$が関与する疾患状態の制御または予防のための、そのような組成物および方法の使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
（発明の背景）
組織が微生物により侵襲されているかまたは損傷されている場合、白血球（ｗｈｉｔｅ　ｂｌｏｏｄ　ｃｅｌｌまたはｌｅｕｋｏｃｙｔｅ）が、炎症応答において主要な役割を果たす。炎症応答の最も重要な局面のうちの１つは、細胞接着事象を含む。一般的には、白血球は、血流を通って循環することが見出されている。しかし、組織が感染または損傷した場合、その白血球は、侵襲組織または損傷組織を認識し、毛細血管壁に結合し、その毛細血管を通って罹患組織へと移動する。これらの事象は、細胞接着分子と呼ばれるタンパク質ファミリーによって媒介される。
【０００３】
３つの主要な白血球細胞型が存在する（顆粒球、単球、およびリンパ球）。インテグリン$\alpha_4\beta_1$インテグリン（最晩期抗原４についてはＶＬＡ－４と呼ばれる）は、単球、リンパ球、および２つの顆粒球サブクラス（好酸球および好塩基球）の表面上に発現される、ヘテロダイマータンパク質である。このタンパク質は、ＶＣＡＭ－１およびフィブロネクチン（毛細血管内壁にある内皮細胞に関連するタンパク質である）を認識して結合する能力を介して、細胞接着において重要な役割を果たす。
【０００４】
毛細血管の周囲組織の感染または損傷の後、内皮細胞は、感染と闘うために必要な白血球を結合するために重要な一連の接着分子（ＶＣＡＭ－１を含む）を発現する。ＶＣＡＭ－１またはフィブロネクチンとの結合の前に、白血球は、まず、特定の接着分子に結合してその流れを遅くし、白血球が活性化した内皮に沿って「回転する（ｒｏｌｌＩ）」のを可能にする。その後、単球、リンパ球、好塩基球および好酸球は、$\alpha_4\beta_1$インテグリンを介して血管壁上のＶＣＡＭ－１またはフィブロネクチンに固く結合することが可能である。そのような相互作用は、損傷組織へのこれらの白血球の移動および初期回転（ｒｏｌｌｉｎｇ）事象自体にも関与している証拠が、存在する。
【０００５】
損傷部位への白血球の移動は、感染と闘って外来物質を破壊するのを補助するが、多くの場合、この移動は、制御されなくなり得、白血球は、その状況へ溢れ、広範な組織損傷

を引き起こす。従って、このプロセスをブロックすることが可能な化合物は、治療剤として有益であり得る。従って、白血球がＶＣＡＭ－１およびフィブロネクチンに結合するのを防ぐインヒビターを開発することが、有用である。

【０００６】

$\alpha_4\beta_1$結合の阻害のための化合物と、他の治療化合物との組み合わせによって処置され得る疾患のうちのいくつかとしては、乾癬、アテローム性動脈硬化症、慢性関節リウマチ、喘息、アレルギー、多発性硬化症、ギヤン－バレー症候群、狼瘡、炎症性腸疾患、移植片拒絶、接触過敏症、再灌流障害、およびＩ型糖尿病が挙げられるが、これらに限定されない。

従って、α４β１結合のインヒビターである化合物と他の治療剤とを含む新規組成物を提供することが、本発明の目的である。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【０００７】

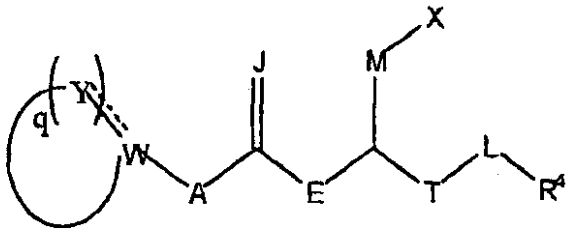
本発明は、インテグリンがそのレセプターと結合するのを阻害する化合物と、１種以上の他の治療剤とを含む、薬学的組成物に関する。

【０００８】

より具体的には、本発明は、式（Ｉ）

【０００９】

【化９】



式Ｉ

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩と、１種以上の他の治療化合物と含む、薬学的組成物に関し、

Ｙは、各出現において、Ｃ（Ｏ）、Ｎ、CR^1、$C(R^2)(R^3)$、NR^5、ＣＨ、ＯおよびＳからなる群より独立して選択され；

ｑは、３～１０の整数であり；

Ａは、Ｏ、Ｓ、$C(R^{16})(R^{17})$およびNR^6からなる群より選択され；

Ｅは、CH_2、Ｏ、ＳおよびNR^7からなる群より選択され；

Ｊは、Ｏ、ＳおよびNR^8からなる群より選択され；

Ｔは、Ｃ（Ｏ）および$(CH_2)_b$からなる群より選択され、ｂは、０～３の整数であり；

Ｍは、$C(R^9)(R^{10})$および$(CH_2)_u$からなる群より選択され、ｕは、０～３の整数であり；

Ｌは、Ｏ、NR^{11}、Ｓ、および$(CH_2)_n$からなる群より選択され、ｎは、０または１の整数であり；

Ｘは、CO_2B、PO_3H_2、SO_3H、SO_2NH_2、SO_2NHCOR^{12}、OPO_3H_2、$C(O)NHC(O)R^{13}$、$C(O)NHSO_2R^{14}$、ヒドロキシル、テトラゾリル、および水素からなる群より選択され；

Ｗは、Ｃ、CR^{15}およびＮからなる群より選択され；

Ｂは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、－CF_3、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルキルア

ルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アラルケニル、アラルキル、アルキルヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、およびアリールオキシアルキルからなる群より選択され；

R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}およびR^{17}は、各出現において、水素、ハロゲン、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルケノキシ基、アルキノキシ基、チオアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシル基、－CF_3基、－CO_2H基、－SH基、－CN基、－NO_2基、－NH_2基、－OH基、アルキニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロイル基、カルボキシ基、－N（C_1～C_3アルキル）－C（O）（C_1～C_3アルキル）基、－NHC（O）N（C_1～C_3アルキル）C（O）NH（C_1～C_3アルキル）基、－NHC（O）NH（C_1～C_6アルキル）基、－$NHSO_2$（C_1～C_3アルキル）基、－$NHSO_2$（アリール）基、アルコキシアルキル基、アルキルアミノ基、アルケニルアミノ基、ジ（C_1～C_3）アミノ基、－C（O）O－（C_1～C_3）アルキル基、－C（O）NH－（C_1～C_3）アルキル基、－C（O）N（C_1～C_3アルキル）$_2$基、－CH＝NOH基、－PO_3H_2基、－OPO_3H_2基、ハロアルキル基、アルコキシアルコキシ基、カルボキサルデヒド基、カルボキサミド基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アロイル基、アリールオキシ基、アリールアミノ基、ビアリール基、チオアリール基、ジアリールアミノ基、ヘテロシクリル基、アルキルアリール基、アラルケニル基、アラルキル基、アルキルヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、スルホニル基、－SO_2－（C_1～C_3アルキル）基、－SO_3－（C_1～C_3アルキル）基、スルホンアミド基、カルバメート基、アリールオキシアルキル基、および－C（O）NH（ベンジル）基からなる群より独立して選択され；

B、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}およびR^{17}は、非置換であるか、または少なくとも１つの電子供与基もしくは電子吸引基で置換され；

LがNR^{11}である場合、R^4とR^{11}とは一緒になって、環を形成し得；

Mが$C(R^9)(R^{10})$である場合、R^9とR^{10}とは一緒になって、環を形成し得；

AがNR^6であり少なくとも１つのYがCR^1である場合、R^1とR^6とは一緒になって環を形成し得る。

【００１０】

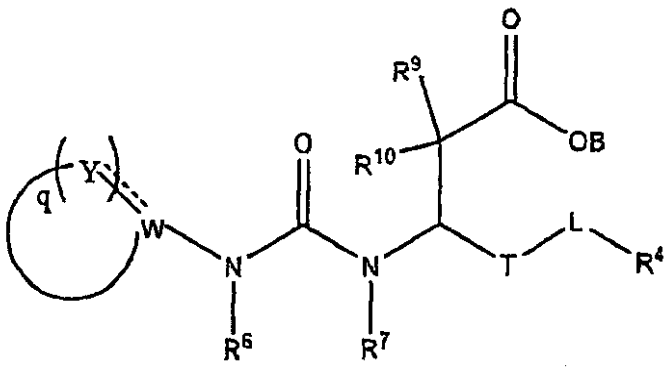
式Ｉについて、現在好ましい化合物は、AをNR^6として；EをNR^7として；Jを Oとして；Mを$C(R^9)(R^{10})$として；qを４または５として；Tを$(CH_2)_b$として（bは０である）；Lを$(CH_2)_n$として（nは０である）；XをCO_2Bとして；WをCまたはCR^{15}として；R^4を、アリール、アルキルアリール、アラルキル、ヘテロシクリル、アルキルヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルとして；そしてR^6、R^7、R^9、R^{10}およびR^{15}を、独立して水素または低級アルキルとして、有し得る。

【００１１】

より具体的には、本発明の組成物は、式ＩＩ

【００１２】

【化１０】



式 II

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩と、１種以上の他の治療化合物とを含み、

Ｙは、各出現において、Ｃ（Ｏ）、Ｎ、ＣＲ^{1}、Ｃ（Ｒ^{2}）（Ｒ^{3}）、ＮＲ^{5}、ＣＨ、ＯおよびＳからなる群より独立して選択され；

ｑは、３～７の整数であり；

Ｔは、Ｃ（Ｏ）および（ＣＨ$_{2}$）$_{b}$からなる群より選択され、ｂは、０～３の整数であり；

Ｌは、Ｏ、ＮＲ^{11}、Ｓ、および（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$からなる群より選択され、ｎは、０または１の整数であり；

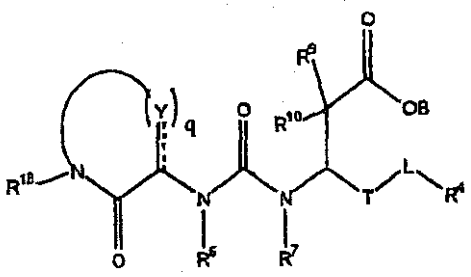
Ｗは、Ｃ、ＣＲ^{15}およびＮからなる群より選択され；

Ｂは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、－ＣＦ$_{3}$、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アラルケニル、アラルキル、アルキルヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、およびアリールオキシアルキルからなる群より選択され；

Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、およびＲ^{15}は、水素、ハロゲン、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルケノキシ基、アルキノキシ基、チオアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシル基、－ＣＦ$_{3}$基、－ＣＯ$_{2}$Ｈ基、－ＳＨ基、－ＣＮ基、－ＮＯ$_{2}$基、－ＮＨ$_{2}$基、－ＯＨ基、アルキニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロイル基、カルボキシ基、－Ｎ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）基、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）基、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）基、－ＮＨＳＯ$_{2}$（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）基、－ＮＨＳＯ$_{2}$（アリール）基、アルコキシアルキル基、アルキルアミノ基、アルケニルアミノ基、ジ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$）アミノ基、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$）アルキル基、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$）アルキル基、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）$_{2}$基、－ＣＨ＝ＮＯＨ基、－ＰＯ$_{3}$Ｈ$_{2}$基、－ＯＰＯ$_{3}$Ｈ$_{2}$基、ハロアルキル基、アルコキシアルコキシ基、カルボキサルデヒド基、カルボキサミド基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アロイル基、アリールオキシ基、アリールアミノ基、ビアリール基、チオアリール基、ジアリールアミノ基、ヘテロシクリル基、アルキルアリール基、アラルケニル基、アラルキル基、アルキルヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、スルホニル基、－ＳＯ$_{2}$－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）基、－ＳＯ$_{3}$－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）基、スルホンアミド基、カルバメート基、アリールオキシアルキル基、および－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ベンジル）基からなる群より独立して選択され；

Ｂ、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、およびＲ^{15}は、非置換であるか、または少なくとも１つの電子供与基もしくは電子吸引基で置換さ

れ；
　ＬがＮＲ^{11}である場合、Ｒ^{4}とＲ^{11}とは一緒になって、環を形成し得；
　Ｒ^{9}とＲ^{10}とは一緒になって、環を形成し得；
　少なくとも１つのＹがＣＲ^{1}である場合、Ｒ^{1}とＲ^{6}とは一緒になって環を形成し得る。
【００１３】
　式ＩＩについて、現在好ましい化合物は、ｑを４または５として；ＷをＣまたはＣＲ^{15}として；ＴをＣＨ$_{2}$）$_{b}$として（ｂは０である）；Ｌを（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$として（ｎは０である）；Ｒ^{4}を、アリール、アルキルアリール、アラルキル、ヘテロシクリル、アルキルヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルとして；そしてＲ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}およびＲ^{15}を、独立して水素または低級アルキルとして、有し得る。
【００１４】
　さらにより具体的には、本発明の組成物は、式ＩＩＩ
【化１１】



式 III

【００１５】
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩と、１種以上の他の治療化合物とを含み、
　Ｙは、各出現において、Ｃ（Ｏ）、Ｎ、ＣＲ^{1}、Ｃ（Ｒ^{2}）（Ｒ^{3}）、ＮＲ^{5}、ＣＨ、ＯおよびＳからなる群より独立して選択され；
　ｑは、２～５の整数であり；
　Ｔは、Ｃ（Ｏ）および（ＣＨ$_{2}$）$_{b}$からなる群より選択され、ｂは、０～３の整数であり；
　Ｌは、Ｏ、ＮＲ^{11}、Ｓ、および（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$からなる群より選択され、ｎは、０または１の整数であり；
　Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{11}、およびＲ^{18}は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシル基、アルキニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロイル基、－ＣＨ＝ＮＯＨ基、ハロアルキル基、アルコキシアルコキシ基、カルボキサルデヒド基、カルボキサミド基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アロイル基、アリールオキシ基、アリールアミノ基、ビアリール基、チオアリール基、ジアリールアミノ基、ヘテロシクリル基、アルキルアリール基、アラルケニル基、アラルキル基、アルキルヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、カルバメート基、アリールオキシアルキル基、水素および－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ベンジル）基からなる群より各々独立して選択され
　Ｂは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、－ＣＦ$_{3}$、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アラルケニル、アラルキル、アルキルヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、およびアリールオキシアルキルからなる群より選択され；
　Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{9}、およびＲ^{10}は、水素、ハロゲン、アルキル基、アル

ケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルケノキシ基、アルキノキシ基、チオアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシル基、－CF_3基、－CO_2H基、－SH基、－CN基、－NO_2基、－NH_2基、－OH基、アルキニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロイル基、カルボキシ基、－N（C_1～C_3アルキル）－C（O）（C_1～C_3アルキル）基、－NHC（O）N（C_1～C_3アルキル）C（O）NH（C_1～C_3アルキル）基、－NHC（O）NH（C_1～C_6アルキル）基、－$NHSO_2$（C_1～C_3アルキル）基、－$NHSO_2$（アリール）基、アルコキシアルキル基、アルキルアミノ基、アルケニルアミノ基、ジ（C_1～C_3）アミノ基、－C（O）O－（C_1～C_3）アルキル基、－C（O）NH－（C_1～C_3）アルキル基、－C（O）N（C_1～C_3アルキル）$_2$基、－CH＝NOH基、－PO_3H_2基、－OPO_3H_2基、ハロアルキル基、アルコキシアルコキシ基、カルボキサルデヒド基、カルボキサミド基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アロイル基、アリールオキシ基、アリールアミノ基、ビアリール基、チオアリール基、ジアリールアミノ基、ヘテロシクリル基、アルキルアリール基、アラルケニル基、アラルキル基、アルキルヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、スルホニル基、－SO_2－（C_1～C_3アルキル）基、－SO_3－（C_1～C_3アルキル）基、スルホンアミド基、カルバメート基、アリールオキシアルキル基、および－C（O）NH（ベンジル）基からなる群より独立して選択され；

B、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^9、R^{10}、R^{11}、およびR^{18}は、非置換であるか、または少なくとも１つの電子供与基もしくは電子吸引基で置換され；

LがNR^{11}である場合、R^4とR^{11}とは一緒になって、環を形成し得；

R^9とR^{10}とは一緒になって、環を形成し得；

少なくとも１つのYがCR^1である場合、R^1とR^6とは一緒になって環を形成し得る。

【００１６】

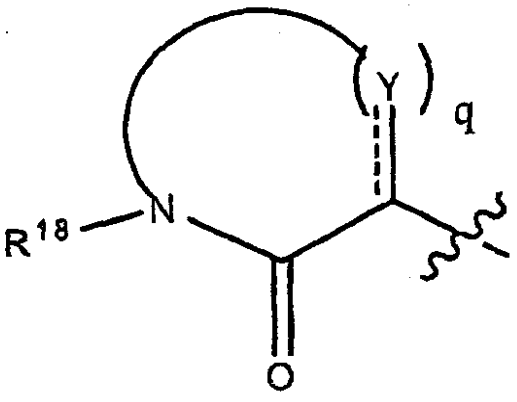
式ＩＩＩの現在好ましい化合物は、R^{18}を、水素、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、アルキルヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロシクリルとして；Tを$(CH_2)_b$として（bは０である）；Lを$(CH_2)_n$として（nは０である）；YをCR^1または$C(R^2)(R^3)$として；そしてqを２または３として、有し得る。

【００１７】

式ＩＩＩにおいて、上記分子の一部

【００１８】

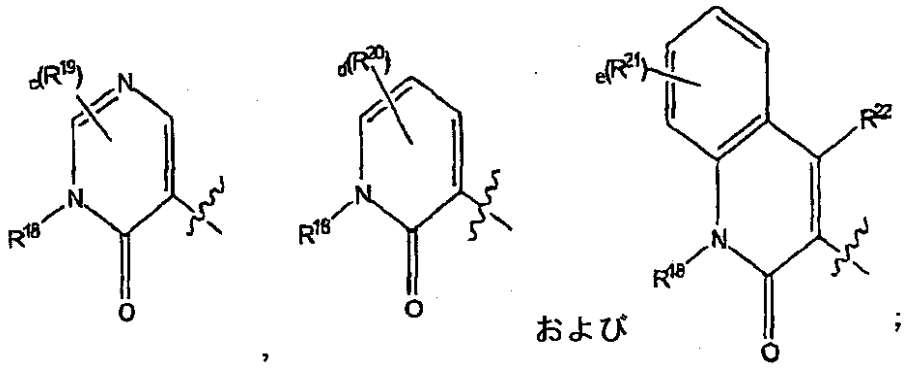
【化１２】



は、

【００１９】

【化１３】



ならびにそれらの薬学的に受容可能な塩であり得、

R^{19}、R^{20}、R^{21}、およびR^{28}は、各出現において、ハロゲン、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルケノキシ基、アルキノキシ基、チオアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシル基、－CF_3基、－OH基、－CO_2H基、－SH基、－CN基、－NO_2基、－NH_2基、アルキニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロイル基、カルボキシ基、－N（C_1～C_3アルキル）－C（O）（C_1～C_3アルキル）基、－NHC（O）N（C_1～C_3アルキル）C（O）NH（C_1～C_3アルキル）基、－NHC（O）NH（C_1～C_6アルキル）基、－NHSO_2（C_1～C_3アルキル）基、－NHSO_2（アリール）基、アルコキシアルキル基、アルキルアミノ基、アルケニルアミノ基、ジ（C_1～C_3）アミノ基、－C（O）O－（C_1～C_3）アルキル基、－C（O）NH－（C_1～C_3）アルキル基、－C（O）N（C_1～C_3アルキル）$_2$基、－CH＝NOH基、－PO_3H_2基、－OPO_3H_2基、ハロアルキル基、アルコキシアルコキシ基、カルボキサルデヒド基、カルボキサミド基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アロイル基、アリールオキシ基、アリールアミノ基、ビアリール基、チオアリール基、ジアリールアミノ基、ヘテロシクリル基、アルキルアリール基、アラルケニル基、アラルキル基、アルキルヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、スルホニル基、－SO_2－（C_1～C_3アルキル）基、－SO_3－（C_1～C_3アルキル）基、スルホンアミド基、カルバメート基、アリールオキシアルキル基、および－C（O）NH（ベンジル）基からなる群より独立して選択され；

R^{18}は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシル基、アルキニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロイル基、－CH＝NOH基、ハロアルキル基、アルコキシアルコキシ基、カルボキサルデヒド基、カルボキサミド基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アロイル基、アリールオキシ基、アリールアミノ基、ビアリール基、チオアリール基、ジアリールアミノ基、ヘテロシクリル基、アルキルアリール基、アラルケニル基、アラルキル基、アルキルヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、カルバメート基、アリールオキシアルキル基、水素および－C（O）NH（ベンジル）基からなる群より選択され；

R^{22}は、水素、ハロゲン、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルケノキシ基、アルキノキシ基、チオアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシル基、－CF_3基、－CO_2H基、－SH基、－CN基、－NO_2基、－NH_2基、－OH基、アルキニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロイル基、カルボキシ基、－N（C_1～C_3アルキル）－C（O）（C_1～C_3アルキル）基、－NHC（O）N（C_1～C_3アルキル）C（O）NH（C_1～C_3アルキル）基、－NHC（O）NH（C_1～C_6アルキル）基、－NHSO_2（C_1～C_3アルキル）基、－NHSO_2

（アリール）基、アルコキシアルキル基、アルキルアミノ基、アルケニルアミノ基、ジ（C_1～C_3）アミノ基、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（C_1～C_3）アルキル基、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（C_1～C_3）アルキル基、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（C_1～C_3アルキル）$_2$基、－ＣＨ＝ＮＯＨ基、－PO_3H_2基、－OPO_3H_2基、ハロアルキル基、アルコキシアルコキシ基、カルボキサルデヒド基、カルボキサミド基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アロイル基、アリールオキシ基、アリールアミノ基、ビアリール基、チオアリール基、ジアリールアミノ基、ヘテロシクリル基、アルキルアリール基、アラルケニル基、アラルキル基、アルキルヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、スルホニル基、－SO_2－（C_1～C_3アルキル）基、－SO_3－（C_1～C_3アルキル）基、スルホンアミド基、カルバメート基、アリールオキシアルキル基、および－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ベンジル）基からなる群より選択され；

ｃは、０～２の整数であり；

ｄは、０～３の整数であり；

ｅは、０～４の整数であり；そして

ｉは、０～２の整数である。

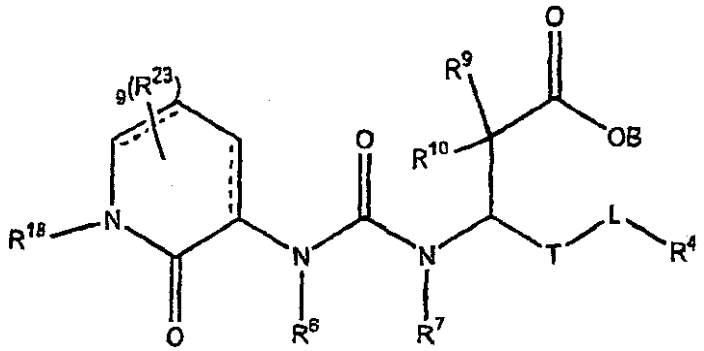
一実施形態において、R^{18}は、アラルキルであり；R^4は、アリールであり；Ｔは、（CH_2）$_b$であり、ｂは０であり；Ｌは、（CH_2）$_n$であり、ｎは０であり；Ｂ、R^6、R^7、R^9およびR^{10}は、各々独立して水素である。

【００２０】

なおより具体的には、本発明の組成物は、式ＩＶ

【００２１】

【化１４】



式 IV

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩と、１種以上の他の治療的化合物と含み、

Ｔは、Ｃ（Ｏ）および（CH_2）$_b$からなる群より選択され、ｂは、０～３の整数であり；

Ｌは、Ｏ、NR^{11}、Ｓ、および（CH_2）$_n$からなる群より選択され、ｎは、０または１の整数であり；

ｇは、０～７の整数であり；

Ｂは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、－CF_3、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アラルケニル、アラルキル、アルキルヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、およびアリールオキシアルキルからなる群より選択され；

R^4、R^9、R^{10}、およびR^{23}は、各出現において、水素、ハロゲン、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルケノキシ基、アルキノキシ基、チオアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシル基、－CF_3基、－CO_2H基、－ＳＨ基、－ＣＮ基、－NO_2基、－NH_2基、－ＯＨ基、アルキニルアミノ基、アルコキ

シカルボニル基、ヘテロシクロイル基、カルボキシ基、－Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）基、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）基、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）基、－ＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）基、－ＮＨＳＯ$_2$（アリール）基、アルコキシアルキル基、アルキルアミノ基、アルケニルアミノ基、ジ（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）アミノ基、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）アルキル基、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）アルキル基、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）$_2$基、－ＣＨ＝ＮＯＨ基、－ＰＯ$_3$Ｈ$_2$基、－ＯＰＯ$_3$Ｈ$_2$基、ハロアルキル基、アルコキシアルコキシ基、カルボキサルデヒド基、カルボキサミド基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アロイル基、アリールオキシ基、アリールアミノ基、ビアリール基、チオアリール基、ジアリールアミノ基、ヘテロシクリル基、アルキルアリール基、アラルケニル基、アラルキル基、アルキルヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、スルホニル基、－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）基、－ＳＯ$_3$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）基、スルホンアミド基、カルバメート基、アリールオキシアルキル基、および－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ベンジル）基からなる群より独立して選択され；

Ｒ^6、Ｒ^7、Ｒ^{11}、およびＲ^{18}は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシル基、アルキニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロイル基、－ＣＨ＝ＮＯＨ基、ハロアルキル基、アルコキシアルコキシ基、カルボキサルデヒド基、カルボキサミド基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アロイル基、アリールオキシ基、アリールアミノ基、ビアリール基、チオアリール基、ジアリールアミノ基、ヘテロシクリル基、アルキルアリール基、アラルケニル基、アラルキル基、アルキルヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、カルバメート基、アリールオキシアルキル基、水素および－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ベンジル）基からなる群より各々独立して選択され；

Ｂ、Ｒ^4、Ｒ^6、Ｒ^7、Ｒ^9、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{18}、およびＲ^{23}は、非置換であるか、または少なくとも１つの電子供与基もしくは電子吸引基で置換され；

ＬがＮＲ^{11}である場合、Ｒ^{4}とＲ^{11}とは一緒になって、環を形成し得；

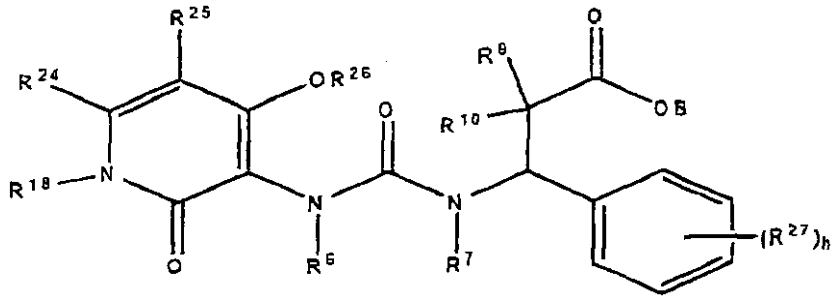
Ｒ^{9}とＲ^{10}とは一緒になって、環を形成し得る。

【００２２】

本発明の現在好ましい組成物は、

【００２３】

【化１５】



式 Ｖ

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩と、１種以上の他の治療化合物とを含み、

ｈは、０～５の整数であり；

Ｂは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、－ＣＦ$_3$、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アラルケニル、アラルキル、ア

ルキルヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、およびアリールオキシアルキルからなる群より選択され；

R^9、R^{10}、R^{24}、およびR^{25}は、水素、ハロゲン、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルケノキシ基、アルキノキシ基、チオアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシル基、－CF_3基、－CO_2H基、－SH基、－CN基、－NO_2基、－NH_2基、－OH基、アルキニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロイル基、カルボキシ基、－N（C_1～C_3アルキル）－C（O）（C_1～C_3アルキル）基、－NHC（O）N（C_1～C_3アルキル）C（O）NH（C_1～C_3アルキル）基、－NHC（O）NH（C_1～C_6アルキル）基、－$NHSO_2$（C_1～C_3アルキル）基、－$NHSO_2$（アリール）基、アルコキシアルキル基、アルキルアミノ基、アルケニルアミノ基、ジ（C_1～C_3）アミノ基、－C（O）O－（C_1～C_3）アルキル基、－C（O）NH－（C_1～C_3）アルキル基、－C（O）N（C_1～C_3アルキル）$_2$基、－CH＝NOH基、－PO_3H_2基、－OPO_3H_2基、ハロアルキル基、アルコキシアルコキシ基、カルボキサルデヒド基、カルボキサミド基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アロイル基、アリールオキシ基、アリールアミノ基、ビアリール基、チオアリール基、ジアリールアミノ基、ヘテロシクリル基、アルキルアリール基、アラルケニル基、アラルキル基、アルキルヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、スルホニル基、－SO_2－（C_1～C_3アルキル）基、－SO_3－（C_1～C_3アルキル）基、スルホンアミド基、カルバメート基、アリールオキシアルキル基、および－C（O）NH（ベンジル）基からなる群より各々独立して選択され；

R^{27}は、各出現において、ハロゲン、ヒドロキシル基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルケノキシ基、アルキノキシ基、チオアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシル基、－CF_3基、－CO_2H基、－SH基、－CN基、－NO_2基、－NH_2基、－OH基、アルキニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロイル基、カルボキシ基、－N（C_1～C_3アルキル）－C（O）（C_1～C_3アルキル）基、－NHC（O）N（C_1～C_3アルキル）C（O）NH（C_1～C_3アルキル）基、－NHC（O）NH（C_1～C_6アルキル）基、－$NHSO_2$（C_1～C_3アルキル）基、－$NHSO_2$（アリール）基、－N（C_1～C_3アルキル）SO_2（C_1～C_3アルキル）基、－N（C_1～C_3アルキル）SO_2（アリール）基、アルコキシアルキル基、アルキルアミノ基、アルケニルアミノ基、ジ（C_1～C_3）アミノ基、－C（O）O－（C_1～C_3）アルキル基、－C（O）NH－（C_1～C_3）アルキル基、－C（O）N（C_1～C_3アルキル）$_2$基、－CH＝NOH基、－PO_3H_2基、－OPO_3H_2基、ハロアルキル基、アルコキシアルコキシ基、カルボキサルデヒド基、カルボキサミド基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アロイル基、アリールオキシ基、アリールアミノ基、ビアリール基、チオアリール基、ジアリールアミノ基、ヘテロシクリル基、アルキルアリール基、アラルケニル基、アラルキル基、アルキルヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、スルホニル基、－SO_2－（C_1～C_3アルキル）基、－SO_3－（C_1～C_3アルキル）基、スルホンアミド基、カルバメート基、アリールオキシアルキル基、および－C（O）NH（ベンジル）基からなる群より独立して選択され；

R^6、R^7およびR^{18}は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシル基、アルキニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロイル基、－CH＝NOH基、ハロアルキル基、アルコキシアルコキシ基、カルボキサルデヒド基、カルボキサミド基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アロイル基、アリールオキシ基、アリールアミノ基、ビアリール基、チオアリール基、ジアリールアミノ基、ヘテロシクリル基、アルキルアリール基、アラルケニル基、アラルキル基、アルキルヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、カルバメート基、アリールオキシアルキル基、水素および－C（O）NH（ベンジル）基からなる群より各々独立して選択され；

R^{26}は、水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシル基、－CF_3基、アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロイル基、カルボキシ基、－C（O）O－（C_1～C_3）アルキル基、－C（O）NH－（C_1～C_3）アルキル基、－C（O）N（C_1～C_3アルキル）$_2$基、－PO_3H_2基、ハロアルキル基、カルボキサミド基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アロイル基、ビアリール基、ヘテロシクリル基、アルキルアリール基、アラルケニル基、アラルキル基、アルキルヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、スルホニル基、－SO_2－（C_1～C_3アルキル）基、スルホンアミド基、アリールオキシアルキル基、および－C（O）NH（ベンジル）基からなる群より選択され；

B、R^6、R^7、R^9、R^{10}、R^{18}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、およびR^{27}は、非置換であるか、または少なくとも１つの電子供与基もしくは電子吸引基で置換され；

R^{18}とR^{24}とは一緒になって、環を形成し得；

R^{24}とR^{25}とは一緒になって、環を形成し得；

R^{25}とR^{26}とは一緒になって、環を形成し得；

R^9とR^{10}とは一緒になって、環を形成し得る。

【００２４】

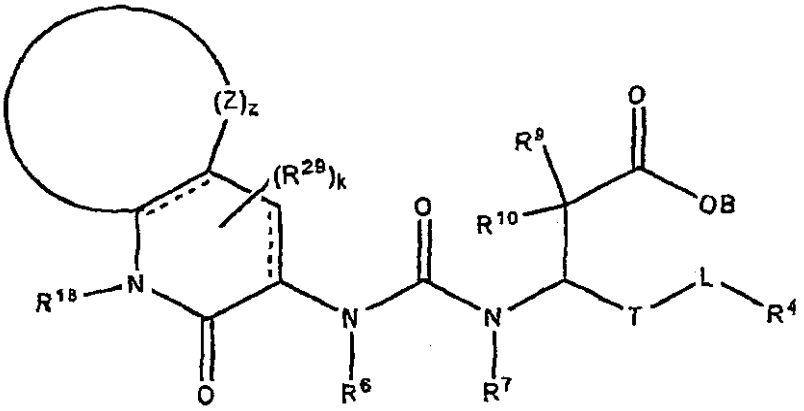
式Ｖの現在好ましい化合物は、B、R^6、R^7、R^9、R^{10}、R^{24}、R^{25}、およびR^{26}を、各々独立して水素として、そしてR^{18}を、置換アラルキルまたは非置換アラルキルとして、有する。

【００２５】

本発明の他の現在好ましい組成物は、

【００２６】

【化１６】



式 VI

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩と、１種以上の他の治療化合物とを含み、

Ｚは、各出現において、C（O）、N、CR^{30}、C（R^{31}）（R^{32}）、NR^{33}、CH、OおよびＳからなる群より独立して選択され；

ｚは、３～６の整数であり；

ｋは、０～５の整数であり；

Ｔは、C（O）および（CH_2）$_b$からなる群より選択され、ｂは、０～３の整数であり；

Ｌは、O、NR^{11}、S、および（CH_2）$_n$からなる群より選択され、ｎは、０または１の整数であり；

R^6、R^7、R^{11}、R^{18}、およびR^{33}は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシル基、アルキニルアミノ基、アルコキシカルボ

ニル基、ヘテロシクロイル基、－ＣＨ＝ＮＯＨ基、ハロアルキル基、アルコキシアルコキシ基、カルボキサルデヒド基、カルボキサミド基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アロイル基、アリールオキシ基、アリールアミノ基、ビアリール基、チオアリール基、ジアリールアミノ基、ヘテロシクリル基、アルキルアリール基、アラルケニル基、アラルキル基、アルキルヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、カルバメート基、アリールオキシアルキル基、水素および－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ベンジル）基からなる群より各々独立して選択され；

Ｂは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、－CF_3、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルキルアリール、アラルケニル、アラルキル、アルキルヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、およびアリールオキシアルキルからなる群より選択され；

R^4、R^9、R^{10}、R^{30}、R^{31}、およびR^{32}は、各出現において、水素、ハロゲン、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルケノキシ基、アルキノキシ基、チオアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシル基、－CF_3基、－CO_2H基、－ＳＨ基、－ＯＨ基、－ＣＮ基、－NO_2基、－NH_2基、－ＯＨ基、アルキニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロイル基、カルボキシ基、－Ｎ（C_1～C_3アルキル）－Ｃ（Ｏ）（C_1～C_3アルキル）基、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ（C_1～C_3アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1～C_3アルキル）基、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ（C_1～C_6アルキル）基、－$NHSO_2$（C_1～C_3アルキル）基、－$NHSO_2$（アリール）基、アルコキシアルキル基、アルキルアミノ基、アルケニルアミノ基、ジ（C_1～C_3）アミノ基、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（C_1～C_3）アルキル基、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（C_1～C_3）アルキル基、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（C_1～C_3アルキル）$_2$基、－ＣＨ＝ＮＯＨ基、－PO_3H_2基、－OPO_3H_2基、ハロアルキル基、アルコキシアルコキシ基、カルボキサルデヒド基、カルボキサミド基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アロイル基、アリールオキシ基、アリールアミノ基、ビアリール基、チオアリール基、ジアリールアミノ基、ヘテロシクリル基、アルキルアリール基、アラルケニル基、アラルキル基、アルキルヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、スルホニル基、－SO_2－（C_1～C_3アルキル）基、－SO_3－（C_1～C_3アルキル）基、スルホンアミド基、カルバメート基、アリールオキシアルキル基、および－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ベンジル）基からなる群より独立して選択され；

R^{29}は、各出現において、ハロゲン、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルケノキシ基、アルキノキシ基、チオアルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、脂肪族アシル基、－CF_3基、－CO_2H基、－ＳＨ基、－ＣＮ基、－NO_2基、－NH_2基、－ＯＨ基、アルキニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロイル基、カルボキシ基、－Ｎ（C_1～C_3アルキル）－Ｃ（Ｏ）（C_1～C_3アルキル）基、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ（C_1～C_3アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1～C_3アルキル）基、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ（C_1～C_6アルキル）基、－$NHSO_2$（C_1～C_3アルキル）基、－$NHSO_2$（アリール）基、アルコキシアルキル基、アルキルアミノ基、アルケニルアミノ基、ジ（C_1～C_3）アミノ基、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（C_1～C_3）アルキル基、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（C_1～C_3）アルキル基、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（C_1～C_3アルキル）$_2$基、－ＣＨ＝ＮＯＨ基、－PO_3H_2基、－OPO_3H_2基、ハロアルキル基、アルコキシアルコキシ基、カルボキサルデヒド基、カルボキサミド基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アロイル基、アリールオキシ基、アリールアミノ基、ビアリール基、チオアリール基、ジアリールアミノ基、ヘテロシクリル基、アルキルアリール基、アラルケニル基、アラルキル基、アルキルヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、スルホニル基、－SO_2－（C_1～C_3アルキル）基、－SO_3－（C_1～C_3アルキル）基、スルホンアミド基、カルバメート基、アリールオキシアルキル基、および－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ベンジル）基からなる群より独立して選択され；

Ｂ、R^4、R^5、R^6、R^7、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{18}、R^{29}、R^{30}、R^{31}、R^{32}およびR^{33}は、非置換であるか、または少なくとも１つの電子供与基もしくは電子吸引基で置換され；

ＬがＮR^{11}である場合、R^4とR^{11}とは一緒になって、環を形成し得；

R^9とR^{10}とは一緒になって、環を形成し得る。

【００２７】

$\alpha_4\beta_1$結合を阻害して本発明の組成物において有用である現在好ましい化合物としては、（３Ｓ）－３－［（｛［１－（２－クロロベンジル）－４－ヒドロキシ－５－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］アミノ｝カルボニル）アミノ］－３－（４－メチルフェニル）プロパン酸およびその薬学的に受容可能な塩；（３Ｓ）－３－［（｛［１－（２－クロロベンジル）－４－ヒドロキシ－２－オキソ－２，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－イル］アミノ｝カルボニル）アミノ］－３－（４－メチルフェニル）プロパン酸およびその薬学的に受容可能な塩；ならびに（３Ｓ）－３－［（｛［１－（２－クロロベンジル）－４－ヒドロキシ－５－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］アミノ｝カルボニル）アミノ］－３－［３－（ジエチルアミノ）フェニル］プロパン酸およびその薬学的に受容可能な塩が挙げられる。

【００２８】

本発明の薬学的組成物はまた、他の治療化合物および薬理学的に受容可能な希釈剤を含む。

【００２９】

本発明はまた、$\alpha_4\beta_1$結合により媒介される疾患状態を処置するための方法に関し、この方法は、有効量の本発明の組成物を罹患した患者に投与する工程を包含する。

【００３０】

本発明はまた、$\alpha_4\beta_1$結合により媒介される疾患状態を処置するための方法に関し、この方法は、治療上有効な量の式Ｉ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、または式ＶＩの化合物と、治療上有効な量の他の１種以上の治療化合物との組み合わせを、罹患した患者に同時投与する工程を包含する。

【００３１】

本発明はさらに、キットに関し、このキットは、単一の包装中に、１つの容器と、１つ以上の別個の容器とを備え、この１つの容器は、薬学的に受容可能なキャリア中に、$\alpha_4\beta_1$インテグリンがそのレセプターに対して結合するのを阻害する化合物を含み、この１つ以上の別個の容器は、薬学的に受容可能なキャリア中に他の治療化合物を含み、この$\alpha_4\beta_1$インテグリンがそのレセプターに対して結合するのを阻害する化合物と、この他の治療化合物とは、$\alpha_4\beta_1$インテグリン結合により媒介される疾患状態を処置するためにこの組み合わせが有効であるような量で存在する。

【発明を実施するための最良の形態】

【００３２】

（発明の詳細な説明）

（用語の定義）

用語「アルキル」とは、本明細書中で使用される場合、単独でかまたは組み合わせて、用語アルキルの前にC_x～X_yという表示がない限りにおいては、１つの水素原子を除去することにより飽和炭化水素から誘導される、C_1～C_{12}の直鎖もしくは分枝鎖の置換もしくは非置換の飽和鎖ラジカルを指す。アルキル基の代表的例としては、とりわけ、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、およびｔｅｒｔ－ブチルが挙げられる。

【００３３】

用語「アルケニル」とは、本明細書中で使用される場合、単独でかまたは組み合わせて、２～１０個の炭素原子を含む、置換もしくは非置換の直鎖アルケニルラジカルまたは置換もしくは非置換の分枝鎖アルケニルラジカルを指す。そのようなラジカルの例としては

、エテニル、Ｅ－ペンテニルおよびＺ－ペンテニル、デセニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００３４】

用語「アルキニル」とは、本明細書中で使用される場合、単独でかまたは組み合わせて、２～１０個の炭素原子を含む、置換もしくは非置換の直鎖アルキニルラジカルまたは置換もしくは非置換の分枝鎖アルキニルラジカルを指す。そのようなラジカルの例としては、エチニル、プロピニル、プロパルギル、ブチニル、ヘキシニル、デシニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００３５】

用語「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、または「アルコキシ」を修飾する「低級」とは、特定の官能基についてのC_1～C_6単位を指す。例えば、低級アルキルとは、C_1～C_6アルキルを意味する。

【００３６】

用語「脂肪族アシル」とは、本明細書中で使用される場合、単独でかまたは組み合わせて、アルカンカルボン酸、アルケンカルボン酸、またはアルキンカルボン酸から誘導される式アルキル－Ｃ（Ｏ）－、アルケニル－Ｃ（Ｏ）－およびアルキニル－Ｃ（Ｏ）－のラジカルを指し、用語「アルキル」、「アルケニル」、および「アルキニル」は、上記に定義される通りである。そのような脂肪族アシルラジカルの例としては、とりわけ、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、４－メチルバレリル、アクリロイル、クロチル、プロピオニル、およびメチルプロピオニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００３７】

用語「シクロアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、３～１０個の炭素原子と１～３個の環とを有する脂肪族環系を指し、これには、とりわけ、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルニル、およびアダマンチルが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、非置換であっても、あるいは低級アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、チオアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシ、ハロ、メルカプト、ニトロ、カルボキサルデヒド、カルボキシ、アルコキシカルボニル、およびカルボキサミドから独立して選択される１つ、２つ、または３つの置換基で置換されてもよい。

【００３８】

「シクロアルキル」は、ｃｉｓ形態またはｔｒａｎｓ形態を包含する。さらに、その置換基は、架橋した二環式系においてｅｎｄｏ位置またはｅｘｏ位置のいずれかにあり得る。

【００３９】

用語「シクロアルケニル」とは、本明細書中で使用される場合、単独でかまたは組み合わせて、４～８個の炭素原子と１つ以上の二重結合とを含む、環状炭素環を指す。そのようなシクロアルケニルラジカルの例としては、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロペンタジエニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４０】

用語「シクロアルキルアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、低級アルキルラジカルに結合しているシクロアルキル基を指し、これには、シクロヘキシルメチルが挙げられるが、これに限定されない。

【００４１】

用語「ハロ」または「ハロゲン」とは、本明細書中で使用される場合、Ｉ、Ｂｒ、ＣｌまたはＦを指す。

【００４２】

用語「ハロアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、少なくとも１つのハロゲン置換基が結合している低級アルキルラジカル（例えば、とりわけ、クロロメチル、フルオロエチル、トリフルオロメチル、およびペンタフルオロエチル）を指す。

【００４３】

用語「アルコキシ」とは、本明細書中で使用される場合、単独でかまたは組み合わせて、アルキルエーテルラジカルを指し、この用語「アルキル」は、上記に定義される通りである。適切なアルキルエーテルラジカルの例としては、メトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４４】

用語「アルコキシアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、R_y－Ｏ－R_zを指し、R_yは、上記に定義したような低級アルキルであり、R_zは、アルキレン（－CH_2）$_w$－）であり、ｗは、１～６の整数である。代表的な例としては、とりわけ、メトキシメチル、メトキシエチル、およびエトキシエチルが挙げられる。

【００４５】

用語「アルケノキシ」とは、本明細書中で使用される場合、単独でかまたは組み合わせて、式アルケニル－Ｏのラジカルを指し、但し、このラジカルはエノールエーテルではなく、用語「アルケニル」とは、上記に定義される通りである。適切なアルケノキシラジカルの例としては、アリルオキシ、Ｅ－３－メチル－２－プロペノキシおよびＺ－３－メチル－２－プロペノキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４６】

用語「アルキノキシ」とは、本明細書中で使用される場合、単独でかまたは組み合わせて、式アルキニル－Ｏのラジカルを指し、但し、このラジカルは、－イノールエーテルではない。適切なアルキノキシラジカルの例としては、プロパギルオキシ、２－ブチニルオキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４７】

用語「カルボキシ」とは、本明細書中で使用される場合、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－を指す。

【００４８】

用語「チオアルコキシ」とは、式アルキル－Ｓ－のチオエーテルラジカルを指し、「アルキル」とは、上記に定義される通りである。

【００４９】

用語「スルホンアミド」とは、本明細書中で使用される場合、－SO_2NH_2を指す。

【００５０】

用語「カルボキサルデヒド」とは、本明細書中で使用される場合、－Ｃ（Ｏ）Ｒを指し、Ｒは水素である。

【００５１】

用語「カルボキサミド」または「アミド」とは、本明細書中で使用される場合、－Ｃ（Ｏ）ＮR_a R_bを指し、R_aおよびR_bは、各々独立して、水素、アルキル、または他の任意の適切な置換基である。

【００５２】

用語「アルコキシアルコキシ」とは、本明細書中で使用される場合、R_cＯ－R_dＯを指し、R_cは、上記に定義される通りの低級アルキルであり、R_dは、アルキレンであり、アルキレンとは、－（CH_2）$_{n'}$－であり、ｎ’は、１～６の整数である。アルコキシアルコキシ基の代表的例としては、とりわけ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、ｔ－ブトキシメトキシが挙げられる。

【００５３】

用語「アルキルアミノ」とは、本明細書中で使用される場合、R_eＮＨ－を指し、R_eは、低級アルキル基であり、この用語は、とりわけ、例えば、エチルアミノ、ブチルアミノなどである。

【００５４】

用語「アルケニルアミノ」とは、本明細書中で使用される場合、単独でかまたは組み合わせて、式アルケニル－ＮＨ－または（アルケニル）$_2$Ｎ－のラジカルを指し、用語「アルケニル」は、上記に定義される通りであり、但し、このラジカルは、エナミンではない。このようなアルケニルアミノラジカルの例は、アルキルアミノラジカルである。

【００５５】
用語「アルキニルアミノ」とは、本明細書中で使用される場合、単独でかまたは組み合わせて、式アルキニル－ＮＨ－または（アルキニル）$_2$Ｎ－のラジカルを指し、用語「アルキニル」は、上記に定義される通りであり、但し、このラジカルは、アミンではない。このようなアルキニルアミノラジカルの例は、プロパギルアミノラジカルである。
【００５６】
用語「ジアルキルアミノ」とは、本明細書中で使用される場合、Ｒ$_f$Ｒ$_g$Ｎ－を指し、Ｒ$_f$およびＲ$_g$は、独立して低級アルキルから選択され、この用語は、とりわけ、例えば、ジエチルアミノおよびメチルプロピルアミノである。
【００５７】
用語「アルコキシカルボニル」とは、本明細書中で使用される場合、カルボニル基を介して親分子部分に結合している以前に定義されたようなアルコキシル基を指す。アルコキシカルボニルの例としては、とりわけ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、およびイソプロポキシカルボニルが挙げられる。
【００５８】
用語「アリール」または「芳香族」とは、本明細書中で使用される場合、単独でかまたは組み合わせて、約６～１２個の炭素原子を有する置換もしくは非置換の炭素環式芳香族基（例えば、フェニル、ナフチル、インデニル、インダニル、アズレニル、フルオレニルおよびアントラセニル）；または少なくとも１つの環内Ｎ原子、環内Ｏ原子、もしくは環内Ｓ原子を含む複素環式芳香族基（例えば、フリル、チエニル、ピリジル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、２－ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、１，２，３－オキサジアゾリル、１，２，３－トリアゾリル、１，３，４－チアジアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、１，３，５－トリアジニル、１，３，５－トリチアニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、３Ｈ－インドリル、インドリニル、ベンゾ[ｂ]フラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾ[ｂ]チオフェニル、１Ｈ－インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、プリニル、４Ｈ－キノリジニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、１，８－ナフトリジニル、プテリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキシアジニル、ピラゾロ[１，５－ｃ]トリアジニルなど）を指す。「アラルキル」」および「アルキルアリール」は、上記に定義される通りの用語「アルキル」を使用する。環は、複数置換され得る。
【００５９】
用語「アラルキル」とは、本明細書中で使用される場合、単独でかまたは組み合わせて、アリール置換アルキルラジカルを指し、用語「アルキル」および「アリール」は、上記に定義される通りである。適切なアラルキルラジカルの例としては、フェニルメチル、フェネチル、フェニルヘキシル、ジフェニルメチル、ピリジルメチル、テトラゾリルメチル、フリルメチル、イミダゾリルメチル、インドリルメチル、チエニルプロピルなどが挙げられるが、これらに限定されない。
【００６０】
用語「アラルケニル」とは、本明細書中で使用される場合、単独でかまたは組み合わせて、アリール置換アルケニルラジカルを指し、用語「アリール」および「アルケニル」は、上記で定義される通りである。
【００６１】
用語「アリールアミノ」とは、本明細書中で使用される場合、単独でかまたは組み合わせて、式アリール－ＮＨのラジカルを指し、「アリール」は、上記で定義される通りである。アリールアミノラジカルの例としては、フェニルアミノ（アニリド）、ナフチルアミノ、２－ピリジルアミノ、３－ピリジルアミノ、および４－ピリジルアミノなどが挙げられるが、これらに限定されない。
【００６２】

用語「ベンジル」とは、本明細書中で使用される場合、$C_6H_5-CH_2-$を指す。

【００６３】

用語「ビアリール」とは、本明細書中で使用される場合、単独でかまたは組み合わせて、式アリール－アリールのラジカルを指し、用語「アリール」は上記で定義される通りである。

【００６４】

用語「チオアリール」とは、本明細書中で使用される場合、単独でかまたは組み合わせて、式アリール－Ｓ－のラジカルを指し、用語「アリール」は、上記で定義される通りである。チオアリールラジカルの例は、チオフェニルラジカルである。

【００６５】

用語「アロイル」とは、本明細書中で使用される場合、単独でかまたは組み合わせて、式アリール－ＣＯ－のラジカルを指し、用語「アリール」は、上記で定義される通りである。適切な芳香族アシルラジカルの例としては、ベンゾイル、４－ハロベンゾイル、４－カルボキシベンゾイル、ナフトイル、ピリジルカルボニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００６６】

用語「ヘテロシクリル」とは、本明細書中で使用される場合、単独でかまたは組み合わせて、少なくとも１つの環内Ｎ原子、環内Ｏ原子、もしくは環内Ｓ原子を含む、非芳香族３員～１０員環を指す。このヘテロシクリルは、必要に応じてアリール縮合され得る。このヘテロシクリルはまた、とりわけ、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、カルボキシアルキル、オキソ、アリールスルホニル、およびアラルキルアミノカルボニルからなる群より独立して選択される少なくとも１つの置換基で必要に応じて置換され得る。

【００６７】

用語「アルキルヘテロシクリル」とは、本明細書中で使用される場合、ヘテロシクリル基を介して親分子部分に結合している以前に定義されたようなアルキル基を指し、これには、２－メチル－５－チアゾリル、２－メチル－１－ピロリルおよび５－エチル－２－チエニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００６８】

用語「ヘテロシクロアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、アルキル基を介して親分子分子に結合している以前に定義されたようなヘテロシクリル基を指し、これには、２－チエニルメチル、２－ピリジニルメチル、および２－（１－ピペリジニル）エチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００６９】

用語「ヘテロシクロイル」とは、本明細書中で使用される場合、式ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－のラジカルを指し、用語「ヘテロシクリル」は、上記に定義される通りである。

【００７０】

用語「アミナール」とは、本明細書中で使用される場合、構造$R_hC(NR_iR_j)(NR_kR_l)$－のヘミアセタールを指し、R_h、R_i、R_j、R_kおよびR_lは、各々独立して、水素、アルキル、または他の任意の適切な置換基である。

【００７１】

用語「エステル」とは、本明細書中で使用される場合、$-C(O)R_m$を指し、R_mは、水素、アルキル、または他の任意の適切な置換基である。

【００７２】

用語「カルバメート」とは、本明細書中で使用される場合、カルバミン酸$NH_2C(O)OH$に基づく化合物を指す。

【００７３】

用語「光学異性体」とは、本明細書中で使用される場合、少なくとも１つの原子の立体化学だけが異なる化合物（エナンチオマー、ジアステレオマー、およびラセミ化合物を含

む）を指す。
【００７４】
上記の用語の使用は、置換部分および非置換部分を包含するようになっている。置換は、１種以上の基（例えば、アルコール、エーテル、エステル、アミド、スルホン、スルフィド、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミン、ヘテロ原子、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、アルコキシアルコキシ、アシルオキシ、ハロゲン、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、カルボキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、アルキルヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、オキソ、アリールスルホニル、およびアラルキルアミノカルボニル、あるいは上記段落の置換基のうちのいずれか、または直接にかもしくは適切なリンカーによって結合したそれらの置換基のいずれか）によってであり得る。そのリンカーは、代表的には、－Ｃ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、または－Ｓ（Ｏ）Ｏ－の任意の組み合わせを含む１～３原子の短い鎖である。環は、複数回置換され得る。
【００７５】
用語「電子吸引」または「電子供与」とは、その分子中の同じ位置を水素が占めた場合の水素と比較した、置換基が電子を吸引または供与する能力を指す。これらの用語は、当業者によって充分に理解されており、Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｊ．Ｍａｒｃｈ，１９８５，ｐｐ．１６～１８（本明細書中に参考として援用される）に考察される。電子吸引基としては、とりわけ、ハロ、ニトロ、カルボキシル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボキサルデヒド、カルボキサミド、アリール、四級アンモニウム、トリフルオロメチル、スルホニル、およびアリール低級アルカノイルが挙げられる。電子供与基としては、とりわけ、ヒドロキシ、低級アルキル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、アリールオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルメルカプト、およびジスルフィドなどの基が挙げられる。当業者は、上記の置換基が、種々の化学的条件下で電子供与特性または電子吸引特性を有し得ることを、認識する。さらに、本発明は、上記の基から選択される置換基の任意の組み合わせを企図する。
【００７６】
最も好ましい電子供与置換基または電子吸引置換基は、ハロ、ニトロ、アルカノイル、カルボキサルデヒド、アリールアルカノイル、アリールオキシ、カルボキシル、カルボキサミド、シアノ、スルホニル、スルホキシド、ヘテロシクリル、グアニジン、四級アンモニウム、低級アルケニル、低級アルキニル、スルホニウム塩、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、アミノ低級アルキルメルカプト、メルカプトアルキル、アルキルチオ、カルボキシ低級アルキル、アリールアルコキシ、アルカノイルアミノ、アルカノイル（低級アルキル）アミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アルキルスルホニル（低級アルキル）アミノ、アリールスルホニル（低級アルキル）アミノ、低級アルキルカルボキサミド、ジ（低級アルキル）カルボキサミド、スルホンアミド、低級アルキルスルホンアミド、ジ（低級アルキル）スルホンアミド、低級アルキルスルホニル、アリールスルホニル、およびアルキルチオである。
【００７７】
本明細書中で使用される場合、用語「組成物」は、特定の量の特定の成分を含む生成物、ならびに特定の量の特定の成分の組み合わせから直接もしくは間接に生じる任意の生成物を包含することが意図される。
【００７８】
本明細書中で使用される場合、用語「哺乳動物」は、ヒトおよび他の動物を包含する。
【００７９】
式Ｉ、ＩＩおよびＩＩＩ中のＹにより定義される環は、単環式複素環もしくは芳香環で

あっても、二環式環であってもよい。

【００８０】

式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶおよびＶＩで使用されている破線は、その位置の結合が単結合か、または二重結合のいずれかであり得ることを表している。原子Ｙおよび原子Ｗの間の結合は、Ｙおよび／またはＷが、置換基（例えば、Ｎ、ＣまたはＣＨ）である場合、例えば、単結合かまたは二重結合であり得る。従って、式中Ｙによって定義される環は、Ｗおよび／またはＹのどれが選択されるかに依存して飽和かまたは不飽和のいずれかであり得る。式ＩＶおよびＶＩにおいて、破線は、窒素含有環が必要に応じて示した位置に二重結合を含むことを示す。

【００８１】

式において、特定のＲ基は、場合によってはそれらの結合する環を多数置換する。R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{23}、R^{27}、R^{28}、R^{29}およびR^{25}は、それぞれ結合する環を１回より多く置換し得る。例えば、R^{19}については、ｃが０である場合、結合する環は、非置換であり、Ｃ－２位およびＣ－４位に水素を有し、Ｒ２３については、ｇが０である場合、Ｃ－２～Ｃ－５位に水素が存在する。

【００８２】

上記式におけるアリール基、アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基またはＹおよびＷによって定義される環に対する適切な置換基としては、存在する場合、アルコール、アミン、ヘテロ原子、または直接もしくは適切なリンカーのいずれかによって結合したアリール基、アルコキシ基、アルコキシアルコキシ基、アルキル基、シクロアルキル基またはヘテロシクリル基の任意の組み合わせが挙げられる。リンカーは、代表的に、Ｃ、Ｃ＝Ｏ、CO_2、Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｓ＝Ｏ、ＳＯ２の任意の組み合わせを含む１～３個の原子の短鎖（例えば、エーテル、アミド、アミン、尿素、スルファミド、スルホンアミドなど）である。

【００８３】

例えば、上記式におけるR^{1}、R^{2}、R^{3}、R^{5}、R^{6}、R^{7}およびR^{8}は、独立に、水素、アルキル、フェニル、チエニルメチル、イソブチル、ｎ－ブチル、２－チエニルメチル、１，３－チアゾール－２－イル－メチル、ベンジル、チエニル、３－ピリジニルメチル、３－メチル－１－ベンゾチオフェン－２－イル、アリル、３－メトキシベンジル、プロピル、２－エトキシエチル、シクロプロピルメチル、ベンジルスルファニルメチル、ベンジルスルホニルメチル、フェニルスルファニルメチル、フェネチルスルファニルメチル、３－フェニルプロピルスルファニルメチル、４－（（２－トルイジノカルボニル）アミノ）ベンジル、２－ピリジニルエチル、２－（１Ｈ－インドール－３－イル）エチル、１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル、４－ピペリジニルメチル、３－ヒドロキシ－４－メトキシベンジル、４－ヒドロキシフェネチル、４－アミノベンジル、フェニルスルホニルメチル、４－（アセチルアミノ）フェニル、４－メトキシフェニル、４－アミノフェニル、４－クロロフェニル、（４－（ベンジルスルホニル）アミノ）フェニル、（４－（メチルスルホニル）アミノ）フェニル、２－アミノフェニル、２－メチルフェニル、イソプロピル、２－オキソ－１－ピロリジニル、３－（メチルスルファニル）プロピル、（プロピルスルファニル）メチル、オクチルスルファニルメチル、３－アミノフェニル、４－（（２－トルイジノカルボニル）アミノ）フェニル、２－（（メチルベンジル）アミノ）ベンジル、メチルスルファニルエチル、ヒドロキシ、クロロ、フルオロ、ブロモ、ウレイド、アミノ、メタンスルホニルアミノ、アセチルアミノ、エチルスルファニルメチル、２－クロロベンジル、２－ブロモベンジル、２－フルオロベンジル、２－クロロ－６－フルオロベンジル、２－クロロ－４－フルオロベンジル、２，４－ジクロロベンジル、２－クロロ－６－メトキシベンジル、２－シアノベンジル、２，６－ジフルオロベンジル、２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ベンジル、２－クロロ－６－メチルベンジル、２，６－ジメトキシベンジル、２－クロロ－５－（メチルスルホニル）ベンジル、２－クロロ－６－シアノベンジル、２－クロロ－６－エトキシベンジル、２－クロロ－５－メトキシベンジル、２－クロロ－５－フルオロベンジル、５－クロロ－２－フルオロベンジル、エチ

ル、プロピル、ブチル、ペンチル、シクロプロピル、ｔｅｒｔ－ブチルアミノ、プロピルアミノ、４－メチル－１－ピペラジニル，１－アゼチジニル、４－モルホリノ、（４－カルボキシフェニル）アミノ、ピバロイルアミノ、（（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）カルボニル）アミノ、トリフルオロメチル、ベンジルオキシ、２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ、２－（２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ）エトキシおよび２－（２－（２－（２－エトキシエトキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシであり得るが、これらに限定されない。

【００８４】

上記式におけるR^4置換基は、１，３－ベンゾジオキソール－５－イル、１－ナフチル、チエニル、４－イソブトキシフェニル、２，６－ジメチルフェニル、アリルオキシフェニル、３－ブロモ－４－メトキシフェニル、４－ブトキシフェニル、１－ベンゾフラン－２－イル、２－チエニルメチル、フェニル、メチルスルファニル、フェニルスルファニル、フェネチルスルファニル、４－ブロモ－２－チエニル、３－メチル－２－チエニル、４－メチルフェニル、３，５－ｂｉｓ（メチルオキシ）フェニル、４－（メチルオキシ）フェニル、４－フルオロフェニル、３－（メチルオキシ）フェニル、３，４，５－ｔｒｉｓ（メチルオキシ）フェニル、２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－イル、３－フルオロフェニル、４－（トリフルオロメチル）フェニル、４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル，４－（１，１－ジメチルエチル）フェニル、３，５－ジメチルフェニル、４－ヒドロキシフェニル、３，４－ジメチルフェニル、３－メチル－４－（メチルオキシ）フェニル、４－ヒドロキシ－３－メチルフェニル、３－メチルフェニル、２，３－ジヒドロ－インデン－５－イル、２－メチルフェニル、２，６－ｂｉｓ（メチルオキシ）フェニル、２，６－ジヒドロキシフェニル、４－クロロフェニル、３－クロロフェニル、３，４－ジクロロフェニル、４－（（トリフルオロメチル）オキシ）フェニル、４－エチルフェニル、４－（エチルオキシ）フェニル、メチル、２－プロピル、４，５－ジヒドロ－１，３－オキサゾール－２－イル、３－（トリフルオロメチル）フェニル、４－（トリフルオロメトキシ）フェニル、２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－イル、７－メトキシ－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル，３－エトキシ－４－メトキシフェニル，３，４－ジメトキシフェニル、３，４－ジエトキシフェニル、３－エトキシフェニル、３－メトキシ－４－メチルフェニル、３，５－ジメトキシ－４－メチルフェニル、３－プロポキシフェニル、３－ブトキシフェニル、３－（２－メトキシエトキシ）フェニル、３，４－ジプロポキシフェニル、３－（ジフルオロメトキシ）フェニル、２－ナフチル、３－イソプロポキシフェニル、１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル、２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－イル、１，３－ジエチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル、３－（トリフルオロメトキシ）フェニル、１－メチル－１Ｈ－インドール－６－イル、３－（シクロプロピル）フェニル、３－（シクロプロピルメトキシ）フェニル、３－（ジフルオロメトキシ）フェニル、３－（１，１，２，２－テトラフルオロエトキシ）フェニル、１－エチル－１Ｈ－インドール－５－イル、３－（ジエチルアミノ）フェニル、６－メトキシ－２－ナフチル、３－［（メチルスルホニル）アミノ］フェニル、３－［メチル（メチルスルホニル）アミノ］フェニル、３－［エチル（メチルスルホニル）アミノ］フェニル、１Ｈ－インドール－５－イル、３－フルオロ－４－メトキシフェニルおよび３－（ジフルオロメチル）フェニルであり得るが、これらに限定されない。

【００８５】

二つの独立のR^1基、R^2基、R^3基またはR^5基は、一緒になって連結され、環を形成し得る。

【００８６】

R^4および$R^{1\,1}$は、連結され、環（例えば、１－ピロリジノ、１－ピペリジノ、４－メチル－１－ピペラジノ、４－アセチル－１－ピペラジノ、および４－モルホリノ）を形成し得る。

【００８７】

R^9およびR^{10}は、連結され、環（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシル）を形成し得る。

【００８８】

本発明の組成物の代表的な疾患の標的としては、炎症性疾患（例えば、乾癬）、喘息、アテローム性動脈硬化症、自己免疫疾患（例えば、多発性硬化症およびギラン・バレー症候群）、慢性関節リウマチ、移植片および移植片対宿主病、炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患および再灌流障害が挙げられる。

【００８９】

一種以上の$\alpha_4\beta_1$結合（ＶＬＡ－４）インヒビターは、一種以上の他の治療化合物と結合され得る。他の治療化合物としては、炎症性疾患（すなわち、炎症応答）を処置するための化合物、例えば、好酸球の増殖、成熟および残存についてのＩＬ－５アンタゴニスト；好酸球の走化性についてのＣＣＲ－３アンタゴニスト；炎症の全般的な抑制についてのコルチコステロイド；ヒスタミン初期相閉塞についての抗ヒスタミン剤；ＬＴＤ気管支収縮剤およびＬＴＢ好酸球走化性についてのロイコトリエンアンタゴニスト；プロスタグランジン産生についてのＣＯＸ－Ｉインヒビターおよびｃｏｘ－ＩＩインヒビター；肥満細胞安定剤（例えば、クロモリン）；抗ＩＬ－５または抗ＩｇＥ；ＩＬ－５合成インヒビターおよびＩＬ－５放出インヒビター；Ｂ細胞仲介性炎症の抑制についてのセレクチンアンタゴニスト、ＣＤ２０アンタゴニストならびにｓｙｋチロシンキナーゼインヒビターが挙げられる。

【００９０】

本発明の$\alpha_4\beta_1$結合インヒビターと組み合わせて投与され得る慢性関節リウマチ、移植片および移植片対宿主病、炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患および多発性硬化症の処置に公知である薬剤は、以下である：

固形器官移植拒絶および移植片対宿主病：免疫抑制剤（例えば、シクロスポリン、ラパマイシンおよびインターロイキン１０（ＩＬ－１０））、タクロリムス、抗リンパ球グロブリン、ＯＫＴ－３抗体およびステロイド；

炎症性腸疾患：ＩＬ－１０（米国特許第５，３６８，８５４号を参照のこと）、ステロイドおよびアザルフィジン；

慢性関節リウマチ：メトトレキサート、アザチオプリン、シクロホスファミド、ステロイドおよびミコフェノール酸モフェチル；

多発性硬化症：インターフェロンβ、インターフェロンαおよびステロイド。

【００９１】

抗ヒスタミン剤の非限定的な例としては、以下が挙げられる：アステミゾール、アザタジン、アゼラスチン、アクリバスチン、ブロムフェニルアミン、セチリジン、クロルフェニラミン、クレマスチン、シクリジン、ケアバスチン（ｃａｒｅｂａｓｔｉｎｅ）、シクロヘプタジン、カルビノキサミン、デスカルボエトキシロラタジン（ｄｅｓｃａｒｂｏｅｔｈｏｘｙｌｏｒａｔａｄｉｎｅ）（ＳＣＨ－３４１１７としても公知である）、ドキシラミン、ジメチンデン、エバスチン、エピナスチン、エフレチリジン、フェキソフェナジン、ヒドロキシジン、ケトチフェン、ロタラジン、レボカバスチン、ミゾラスチン、イクイタジン（ｅｑｕｉｔａｚｉｎｅ）、ミアンセリン、ノベラスチン（ｎｏｂｅｒａｓｔｉｎｅ）、メクリジン、ノラステルミゾール（ｎｏｒａｓｔｅｒｍｉｚｏｌｅ）、ピクマスト（ｐｉｃｕｍａｓｔ）、ピリラミン、プロメタジン、テルフェナジン、トリペレナミン、テメラスチン（ｔｅｍｅｌａｓｔｉｎｅ），トリメプラジンおよびトリプロリジン。

【００９２】

用語「ロイコトリエンアンタゴニスト」は、ロイコトリエンの作用または活性を阻害、抑制、遅延、または別のやり方で相互作用する任意の薬剤または化合物を含む。ロイコトリエンインヒビターの非限定的な例としては、モンテルカスト［Ｒ－（Ｅ）］－１［［［１－［３－［２－（７－クロロ－２－キノリニル）－エテニル］フェニル］－３［２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）フェニル］プロピル］チオ］メチル］シクロ－プロパン酢酸およびそのナトリウム塩（ＥＰ　０　４８０　７１７に記載される）；１－（（

（Ｒ）－（３－（２－（６，７－ジフルオロ－２－キノリニル）エテニル）フェニル）－３－（２－（２－ヒドロキシ－２－プロピル）フェニル）チオ）メチルシクロプロパン酢酸、およびそのナトリウム塩（ＷＯ　９７／２８７９７および米国特許第５，２７０，３２４号に記載される）；１－（（（１（Ｒ）－３（３－（２－（２，３－ジクロロチエノ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）－（Ｅ）－エテニル）フェニル）－３－（２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）フェニル）プロピル）チオ）メチル）シクロプロパン酢酸およびそのナトリウム塩（ＷＯ９７／２８７９７および米国特許第５，４７２，９６４号に記載される）；プランルカスト、Ｎ－［４－オキソ－２－（Ｈ－テトラゾール－５－イル）－４Ｈ－１－ベンゾピラン－８－イル］－ｐ－（４－フェニルブトキシ）ベンズアミド（ＷＯ９７／２８７９７およびＥＰ　１７３，５１６に記載される）；ザフィルルカスト、（シクロペンチル－３－［２－メトキシ－４－［（ｏ－トリルスルホニル）カルバモイル］ベンジル］－１－メチルインドール－５－カルバメート）（ＷＯ９７／２８７９７およびＥＰ　１９９，５４３に記載される）；ならびに［２－［［２（４－ｔｅｒｔ－ブチル－２－チアゾリル）－５－ベンゾフラニル］オキシメチル］フェニル］酢酸（米国特許第５，２９６，４９５号および日本国特許ＪＰ０８３２５２６５Ａに記載される）が挙げられる。

【００９３】

$\alpha_4\beta_1$インテグリンのそのレセプターに対する結合を阻害する化合物とともに使用され得る他の治療剤としては：

β－アゴニスト：アルブテロール、サルメテロール、フォルモテロール、レバルブテロール（ｌｅｖａｂｕｔｅｒｏｌ）、テルブタリン、ピルブテロール、メタプロトレノール（ｍｅｔａｐｒｏｔｒｅｎｏｌ）、

ムスカリン様アンタゴニスト：臭化イプラトロピウム、臭化チアトロピウム、

ＰＤＥ４インヒビター：ロフルミラスト、テオフィリン、ロリプラム、ピクラミラスト、シロミラスト、ＣＤＰ－８４０、

免疫抑制剤：メトトレキサート、レフルノミド、スルファサラジン、シクロスポリン、

ステロイド：プレドニゾロン、フルチカゾン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、モメタゾン、ブディサミド（ｂｕｄｉｓａｍｉｄｅ）、βメタゾン、デキサメタゾン、プレドニゾン、フルニソリド、コルチゾン、

ＣＯＸ－Ｉインヒビター：アスピリン、ピロキシカム、

ＣＯＸ－ＩＩインヒビター：ロフェコキシブ、セレコキシブ、バルデコキシブ、エトリコキシブ（ｅｔｏｒｉｃｏｘｉｂ）、

ＴＮＦ－αインヒビター：インフリキシマブ、エタネルセプト、

抗ＩｇＥ抗体：オマリズマブ、

ｐ３８ＭＡＰキナーゼインヒビター：ＶＸ－７４５、ＢＩＲＢ－７９６、

トリプターゼインヒビター：ＢＭＳ－２６２０８４

抗サイトカイン／抗ケモカイン：ＲＯ－３２０２９４７、ＵＣＢ－３５６２５、

ワクチン：Ａｌｌｅｒｖａｘ　Ｃａｔ

クロモリン：経口クロモリン処方物（Ｅｍｉｓｐｈｅｒｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓから入手）

抗ＣＤ－２０抗体：リタキシマブ

ｓｙｋチロシンキナーゼインヒビター：Ｒ－１１２

が挙げられる。

【００９４】

本発明の薬学的組成物中の活性成分の実際の投薬レベルは、特定の患者の所望の治療反応を達成するのに有効である活性化合物の量、組成物および投与形態を獲得するように変動し得る。選択された投薬レベルは、特定の化合物の活性、投与経路、試験される状態の重篤度、ならびに処置される患者の状態およびそれまでの治療歴に依存する。しかし、化合物の投薬量を、所望される治療効果を達成するために必要なレベルより低いレベルで開始し、所望の効果が達成されるまで徐々に投薬量を増加させることは、当業者の範囲内で

ある。
【００９５】
言い回し、本発明の組成物の「治療上有効な量」は、任意の医療に適用され得る適度な利益／危険度比で、障害を処置するのに十分な活性化合物の量を意味する。しかし、本発明の化合物および組成物の総一日使用は、主治医によって、正常な医学的判定の範囲内で決定されることが、理解される。任意の特定の患者のための特定の治療上有効な投薬レベルは、種々の因子に依存し、これらの因子としては、処置される障害、障害の重篤度、使用される特異的な化合物の活性、使用される特異的な組成物、患者の年齢、体重、一般的健康状態、性別および食事、投与の時間、投与の経路、ならびに使用される特異的な化合物の排泄の速度、処置の継続期間、使用される特定の化合物と組み合わせて、または同時に使用された薬物、ならびに医学的分野で周知の因子などが挙げられる。例えば、化合物の投薬量を、所望される治療効果を達成するために必要なレベルより低いレベルで開始し、所望の効果が達成されるまで徐々に投薬量を増加させることは、当業者の範囲内である。
【００９６】
ヒトおよび下等動物に投与される本発明の組成物の総一日用量は、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ／日～約１０００／ｍｇ／ｋｇ／日の範囲であり得る。経口投与のために、より好ましい用量は、約０．００１ｍｇ／ｋｇ／日～約５ｍｇ／ｋｇ／日の範囲内であり得る。所望の場合、有効な一日用量は、投与のために、複数用量に分割され得；結果的に、単回の用量組成物は、一日用量を構成するために、そのような量またはそれらの約数量を含み得る。
【００９７】
本発明の薬学的組成物は、ヒトおよび他の哺乳動物に、経口投与、直腸投与、非経口投与、槽内投与、膣内投与、腹腔内投与、舌下投与、または経口スプレーとして、もしくは鼻腔スプレーとして投与され得る。用語「非経口投与」は、本明細書中で使用される場合、静脈内、筋肉内、腹腔内、胸骨内、皮下および関節内の注射および注入を含む投与の型をいう。
【００９８】
本発明は、一種以上の無毒性の生理学的に耐容可能であるかまたは受容可能な希釈剤、キャリア、アジュバントまたはビヒクルと一緒に組成物中に処方される一種以上の上記化合物を含み、これらの希釈剤、キャリア、アジュバントまたはビヒクルは、集合的に本明細書中では、希釈剤と称され、この希釈剤は、非経口注射、鼻腔内送達、固体形態または液体形態の経口投与、直腸投与もしくは局所投与などのためのものである。
【００９９】
この組成物はまた、標的部位での局所的送達のために、冠内ステント（細い針金のメッシュで構成される管状のデバイス）または生分解性ポリマーによって、カテーテルを介して送達され得る。この化合物はまた、目標とされる送達のために、リガンド（例えば、抗体）と複合化され得る。
【０１００】
非経口注射に適した組成物は、生理学的に受容可能な無菌の、水性または非水性の溶液、分散液またはエマルジョンならびに滅菌した注射用の溶液または分散物を再構成するための無菌粉末を含み得る。適した水性および非水性のキャリア、希釈剤、溶媒またはビヒクルの例としては、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロールなど）植物油（例えば、オリーブ油）注射用有機エステル（例えば、オレイン酸エチル）およびこれらの適切な混合物が挙げられる。
【０１０１】
これらの組成物はまた、アジュバント（例えば、保存剤、湿潤剤、乳化剤、および分散剤）を含有し得る。微生物の作用の予防は、種々の抗菌剤、抗真菌剤（例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸など）によって保証され得る。等張剤（例えば、糖、塩化ナトリウムなど）を含有するすることもまた好ましい場合もある。注射用

薬学形態の長期の吸収は、吸収を遅延させる薬剤（例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチン）の使用によってもたらされ得る。

【０１０２】

懸濁液は、活性化合物に加えて、懸濁化剤（例えば、エトキシル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天およびトラガカントまたはこれらの物質の混合物など）を含有し得る。

【０１０３】

場合によっては、薬物の効果を延長するために、皮下注射または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅くすることが好ましい。このことは、低い水溶性を有する結晶性物質または非晶質物質の液体懸濁液の使用によって達成され得る。薬物の吸収の速度は次いで、その溶解の速度に依存し、溶解の速度はまた、結晶の大きさおよび結晶性形状に依存し得る。あるいは、非経口投与された薬物形態の吸収の遅延は、油性ビヒクル中への薬物の溶解または懸濁によって達成される。

【０１０４】

注射用徐放性形態は、薬物のマイクロカプセル化マトリックスを、生分解性ポリマー（例えば、ポリラクチド－ポリグリコシド）中に形成することによって作製される。薬物のポリマーに対する比率および使用される特定のポリマーの性質に依存して、薬物放出の速度は、制御され得る。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。徐放性注射用処方物はまた、薬物を体組織と適合性のリポソームまたはマイクロエマルジョン中に取り込むことによって調製される。

【０１０５】

注射用処方物は、例えば、細菌保持フィルターを通してろ過することによって、または殺菌剤を、滅菌水または他の滅菌注射用媒体に使用の直前に溶解され得るか分散され得る滅菌固体組成物の形態に組み込むことによって滅菌され得る。

【０１０６】

経口投与のための固体投薬形態としては、カプセル、錠剤、ピル、粉末および顆粒が挙げられる。このような固体投薬形態において、活性化合物は、少なくとも一種の不活性の、薬学的に受容可能な賦形剤またはキャリア（例えば、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム）および／または、ａ）充填剤または増量剤（例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸）；ｂ）結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアラビアゴム）；ｃ）湿潤剤（例えば、グリセロール）；ｄ）崩壊剤（例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩および炭酸ナトリウム）；ｅ）溶解遅延剤（例えば、パラフィン）；ｆ）吸収促進剤（例えば、四級アンモニウム化合物）；ｇ）湿潤剤（例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール）；ｈ）吸収剤（例えば、カオリンおよびベントナイトクレイ）ならびにｉ）滑沢剤（例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム）ならびにこれらの混合物と混合され得る。カプセル、錠剤およびピルの場合には、その投薬形態はまた、緩衝剤を含み得る。

【０１０７】

類似の様式の固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどのような賦形剤を使用して、軟質充填ゼラチンカプセルおよび硬質充填ゼラチンカプセル中に充填剤として使用され得る。

【０１０８】

錠剤、糖剤、カプセル、ピルおよび顆粒の固体投与形態は、コーティングおよびシェル（例えば、腸溶性コーティングおよび薬学的処方分野で周知の他のコーティング）を伴なって調製され得る。それらは、必要に応じて不透明化剤を含有し得、活性成分のみを、または優先的に、腸管の特定の部分で、必要に応じて遅延様式で放出するように組成物の一

部であり得る。使用され得る包埋組成物の例としては、ポリマー性物質およびワックスが挙げられる。

【０１０９】

活性化合物はまた、適切である場合、一種以上の上記賦形剤を有するマイクロカプセル形態であり得る。

【０１１０】

経口投与のための液体投与形態としては、薬学的に受容可能なエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ剤およびエリキシル剤が挙げられる。活性化合物に加えて、液体投薬形態は、当該分野で一般に使用される不活性希釈剤、例えば水および他の溶媒、可溶化剤および乳化剤（例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、ナッツ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルならびにこれらの混合物）を含有し得る。

【０１１１】

不活性希釈剤に加えて、経口組成物はまた、アジュバント（例えば、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味剤、矯味矯臭剤および芳香剤）を含有し得る。

【０１１２】

直腸投与または膣投与のための組成物は、好ましくは、本発明の化合物を適切な非刺激性賦形剤またはキャリア（例えば、室温では固体であるが、体温では液体であって、そのために、直腸または膣腔で溶解し、活性化合物を放出するカカオ脂、ポリエチレングリコールまたは坐剤用ワックス）と混合することによって調製され得る坐剤である。

【０１１３】

本発明の組成物中で有用である化合物はまた、リポソームの形態で投与され得る。当該分野で公知であるように、リポソームは、一般に、リン脂質または他の脂質物質に由来する。リポソームは、水性媒体中に分散する単層または多層の水和液晶によって形成される。任意の無毒性の薬学的に受容可能な、かつ代謝可能な、リポソームを形成し得る脂質が使用され得る。リポソーム形態の本発明の組成物は、本発明の化合物に加えて、安定化剤、保存剤、賦形剤などを含有し得る。好ましい脂質は、別々にまたは一緒に使用される天然および合成のリン脂質およびホスファチジルコリン（レシチン）である。

【０１１４】

リポソームを形成するための方法は、当該分野で公知である。例えば、Ｐｒｅｓｃｏｔｔ、編、Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ ＣｅｌｌＢｉｏｌｏｇｙ、ＸＩＶ巻、Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、Ｎ．Ｙ．（１９７６）、ｐ．３３以下を参照のこと。

【０１１５】

用語「薬学的に受容可能なプロドラッグ」とは、本明細書中で使用される場合、正常な医学的判定の範囲内であって、過度の毒性、刺激性、アレルギー応答などがなく、ヒトおよび下等動物の組織と接触して使用するのに適した、適度な利益／危険度比に相応の、意図される用途に効果的である、そして可能な場合、本発明の化合物の対イオン形態である本発明の化合物のプロドラッグを表す。本発明のプロドラッグは、例えば、血液中での加水分解によって、迅速に、インビボで上記式の親化合物に変換され得る。完全な考察は、Ｔ．ＨｉｇｕｃｈｉおよびＶ．Ｓｔｅｌｌａ、Ｐｒｏ－ｄｒｕｇｓ ａｓ Ｎｏｖｅｌ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ、ｔｈｅＡ．Ｃ．Ｓ．Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓの１４巻、およびＥｄｗａｒｄ Ｂ．Ｒｏｃｈｅ編、Ｂｉｏｒｅｖｅｒｓｉｂｌｅ Ｃａｒｒｉｅｒｓ ｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ（１９８７）に提供され、これらは、本明細書によって参考として援用される。

【０１１６】

哺乳動物に投与される種々の化合物のインビボでの変換によって形成される本発明の組

成物に有用である化合物は、本発明の範囲内に含まれることが意図される。

【０１１７】

本発明の組成物中で有用である化合物は、不斉中心またはキラル中心が存在する立体異性体として存在し得る。これらの立体異性体は、キラル炭素原子の周囲の置換基の立体配置に依存して「Ｒ」または「Ｓ」である。本発明は、種々の立体異性体およびそれらの混合物を企図する。立体異性体としては、エナンチオマーおよびジアステレオマー、ならびにエナンチオマーまたはジアステレオマーの混合物が挙げられる。化合物の個々の立体異性体は、不斉中心またはキラル中心を含む市販の開始物質から合成によって、またはラセミ混合物の調製、その後の当業者に周知の分割によって調製され得る。これらの分割の方法は、（１）エナンチオマーの混合物のキラル補助剤への結合、生じるジアステレオマーの混合物の再結晶化またはクロマトグラフィーによる分離、および補助剤からの光学的に純粋な生成物の遊離、または（２）キラルクロマトグラフカラム上の光学エナンチオマーの混合物の直接の分離によって、例証される。

【０１１８】

本発明の組成物中で有用である化合物は、水和形態（例えば、半水化物）を含む非溶媒和形態および溶媒和形態で存在し得る。一般に、薬学的に受容可能な溶媒（とりわけ例えば、水およびエタノール）を含む溶媒和形態は、本発明の目的のためには非溶媒和形態と等価である。

【０１１９】

Ｎ末端Ｃｙｓと一緒にフィブロネクチンのＣＳ１配列を含む２６アミノ酸ペプチド（ＣＤＥＬＰＱＬＶＴＬＰＨＰＮＬＨＧＰＥＥＬＤＶＰＳＴ）を、マレイミド活性化オボアルブミンに連結し得る手順を、合成された化合物の効力を決定するために使用した。ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）およびＣＳ１結合体化オボアルブミンを、９６ウェルポリスチレンプレート上に、ＴＢＳ（５０ｍＭ　ＴＲＩＳ、ｐＨ７．５；１５０ｍＭ　ＮａＣｌ）中０．５ｐｔｇ／ｍｌで、４℃で１６時間コーティングし得る。このプレートを、ＴＢＳを用いて三回洗浄し、３％ＢＳＡ含有ＴＢＳを用いて、室温で４時間ブロッキングし得る。ブロッキングしたプレートを、アッセイの前に、結合緩衝液（ＴＢＳ；１ｍＭ　$MgCl_2$；１ｍＭ　$CaCl_2$；１ｍＭ　$MnCl_2$）中で三回標識し得る。カルセインＡＭで蛍光標識したラモス細胞を、結合緩衝液中に再懸濁し得（１０７細胞／ｍｌ）、そして、化合物を有するか、または有さない同一の緩衝液で１：２に希釈し得る。１００ｐＭの化合物を添加すべきである。細胞を、ウェルに、ただちに添加し（2.5×10^5細胞／ウェル）、３７℃で３０分間インキュベートすべきである。結合緩衝液での３回の洗浄後、接着細胞を、溶解させ、蛍光光度計を用いて定量すべきである。ＩＣ５０を、５０％阻害を生じるのに必要な用量として定義する。ＩＣ５０値がより低く、阻害の百分率が大きければ、化合物は、細胞接着の防止により有効である。