

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4783787号  
(P4783787)

(45) 発行日 平成23年9月28日(2011.9.28)

(24) 登録日 平成23年7月15日(2011.7.15)

(51) Int.Cl.

F 1

<b>C07D 295/02</b>	<b>(2006.01)</b>	C 07 D 295/02	C S P A
<b>A61K 31/495</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 31/495	
<b>A61K 31/551</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 31/551	
<b>A61K 45/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 45/00	
<b>A61P 11/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 P 11/00	

請求項の数 26 (全 73 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-520635 (P2007-520635)  
 (86) (22) 出願日 平成17年7月15日 (2005.7.15)  
 (65) 公表番号 特表2008-505938 (P2008-505938A)  
 (43) 公表日 平成20年2月28日 (2008.2.28)  
 (86) 國際出願番号 PCT/CA2005/001120  
 (87) 國際公開番号 WO2006/005195  
 (87) 國際公開日 平成18年1月19日 (2006.1.19)  
 審査請求日 平成19年6月21日 (2007.6.21)  
 (31) 優先権主張番号 10/890,987  
 (32) 優先日 平成16年7月15日 (2004.7.15)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 504193550  
 ユニヴェルシテ ラヴァル  
 U N I V E R S I T E L A V A L  
 カナダ国ケベック ジー1ケイ 7ビ-4  
 , ケベック, パヴィヨン・デ・シャンス・  
 ドゥ・レデュカーション, スイート 14  
 30  
 (74) 代理人 100089705  
 弁理士 社本 一夫  
 (74) 代理人 100140109  
 弁理士 小野 新次郎  
 (74) 代理人 100075270  
 弁理士 小林 泰  
 (74) 代理人 100080137  
 弁理士 千葉 昭男

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】炎症疾患を処置するためのニコチン受容体アゴニスト

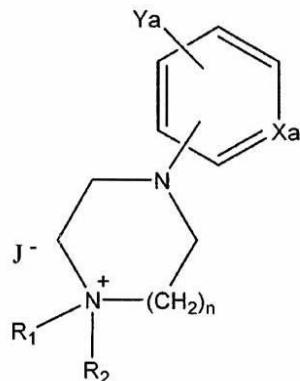
## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

肺炎症疾患を処置または予防するための医薬組成物であつて、

式：

## 【化 1】



10

[式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、独立に、1~10個の炭素原子を有するアルキルであり；

Xaは、CHまたはNであり；

Yaは、水素、ハロゲン、アミノ、アミジノ、アミド、アジド、シアノ、グアニド、ヒド

20

ロキシル、ニトロ、ニトロソ、尿素、サルフェート、サルファイト、スルホネート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホネート、アシル、アシロキシ、1~10個の炭素原子を有するアルキル、1~10個の炭素原子を有するアルコキシ、1~10個の炭素原子を有するアルキルチオ、1~10個の炭素原子を有するアルキルアミノ、1~10個の炭素原子を有するアルカノール、アラルキル、および6~10個の炭素原子を有するアリール；および、3~10員ヘテロ環から選択される1つ以上の置換基であり；

nは、0または2であり；ならびに

Jは、対イオンである。]

を有する有効量の化合物と、医薬として許容可能な賦形剤とを含む前記組成物。

【請求項2】

10

R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が、独立に、メチル、エチル、n-プロピルまたはi-プロピルから選択され；

Xaが、CHであり；

Yaが、水素であり；

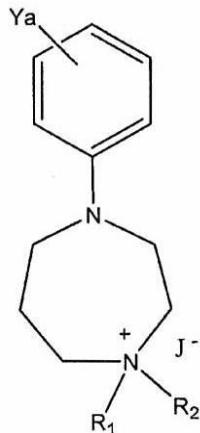
nが、0または2であり；および

Jが、ハロゲンである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記化合物が、式：

【化2】



20

[式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、独立に、メチル、エチル、n-プロピルまたはi-プロピルから選択され；

Yaは、水素であり；

Jは、ハロゲンである。]

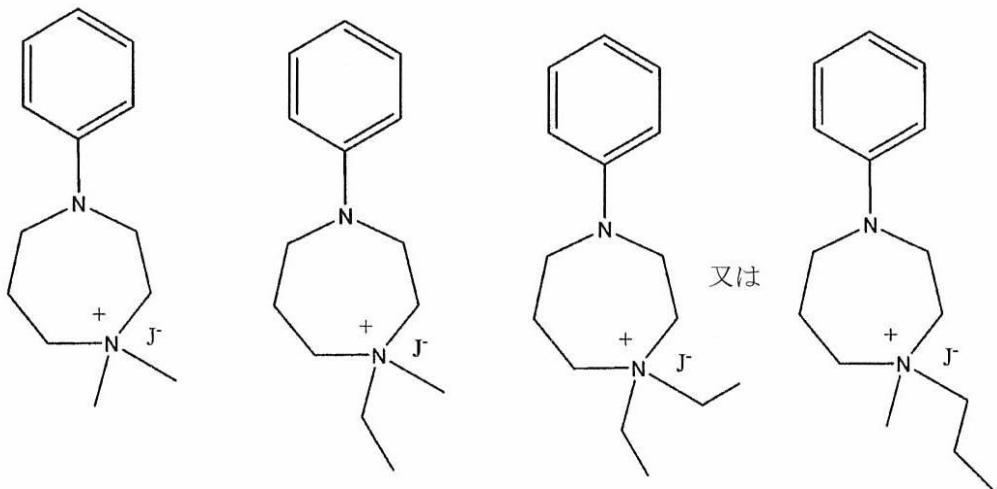
を有する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記化合物が、式：

30

## 【化3】



10

を有する、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項5】

$R_1$ および $R_2$ は、独立に、1~10個の炭素原子を有するアルキルであり；

$Xa$ は、CHまたはNであり；

20

$Y_a$ は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、1~6個の炭素原子を有するアルキル、および1~6個の炭素原子を有するアルコキシから選択される1またはそれ以上の置換基であり；ならびに

$n$ は、0または2である、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項6】

$R_1$ および $R_2$ は、独立に、1~10個の炭素原子を有するアルキルであり；

$Xa$ は、CHまたはNであり；

$Y_a$ は、水素またはハロゲンであり；ならびに

$n$ は、2である、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項7】

30

$R_1$ および $R_2$ は、独立に、メチル、エチル、 $n$ -プロピルまたは*i*-プロピルから選択され；

$Xa$ は、CHまたはNであり；

$Y_a$ は、水素またはハロゲンであり；ならびに

$n$ は、2である、請求項1に記載の医薬組成物。

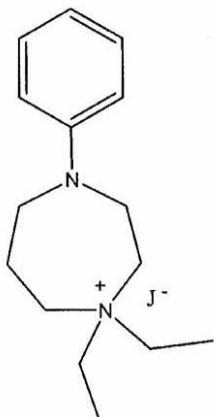
## 【請求項8】

$J$ は、フルオライド、クロライド、プロマイド、ヨーダイド、サルフェート、またはスルホネートである、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項9】

前記化合物が、式：

## 【化4】



10

[式中、Jはスルホネートである。]

を有する、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項10】

前記肺炎症疾患が、ぜん息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、間質肺纖維症(IPF)、サルコイドーシス、過敏性肺臓炎(HP)、慢性HP、及び肺炎を引き起こす閉塞性細気管支炎(BOOP)からなる群より選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

20

## 【請求項11】

前記肺炎症疾患が、ぜん息である、請求項10に記載の医薬組成物。

## 【請求項12】

前記化合物が、経口、非経口、局所または吸入により投与される、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項13】

前記化合物が、経口、局所または吸入により投与される、請求項12に記載の医薬組成物。

## 【請求項14】

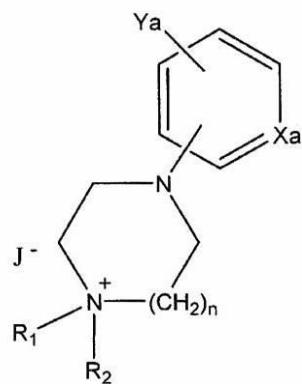
さらに、気管支拡張剤、抗炎症療法剤、ロイコトリエン受容体アンタゴニストおよびホスホジエステラーゼ阻害剤から選択される1つ以上の治療剤を含む、請求項1~13のいずれか1項に記載の医薬組成物。

30

## 【請求項15】

式：

## 【化5】



40

[式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、独立に、1~10個の炭素原子を有する低級アルキルであり；

Xaは、CHまたはNであり；

Yaは、水素、ハロゲン、アミジノ、アミド、アジド、シアノ、グアニド、ヒドロキシリ、ニトロソ、尿素、サルフェート、サルファイト、スルホネート、スルホンアミド、ホス

50

フェート、ホスホネート、アシル、アシロキシ、1~6個の炭素原子を有するアルキル、1~6個の炭素原子を有するアルコキシ、1~6個の炭素原子を有するアルキルチオ、1~6個の炭素原子を有するアルキルアミノ、1~6個の炭素原子を有するアルカノール、アラルキル、および6~10個の炭素原子を有するアリール；および、3~10員のヘテロ環から選択される1つ以上の置換基であり；

nは、0または2であり；

Jは、対イオンである。]

を有する化合物。

【請求項16】

R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が、独立に、メチル、エチル、n-プロピルまたはi-プロピルから選択され；

10

Xが、CHであり；

Yaが、水素であり；

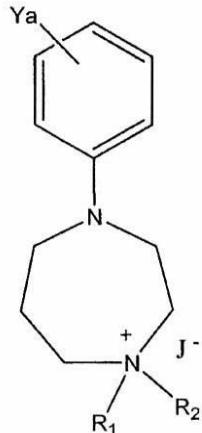
nが、0または2であり；

Jが、ハロゲンである、請求項15に記載の化合物。

【請求項17】

式：

【化6】



20

30

[式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、独立に、メチル、エチル、n-プロピルまたはi-プロピルから選択され；

Yaは、水素であり；

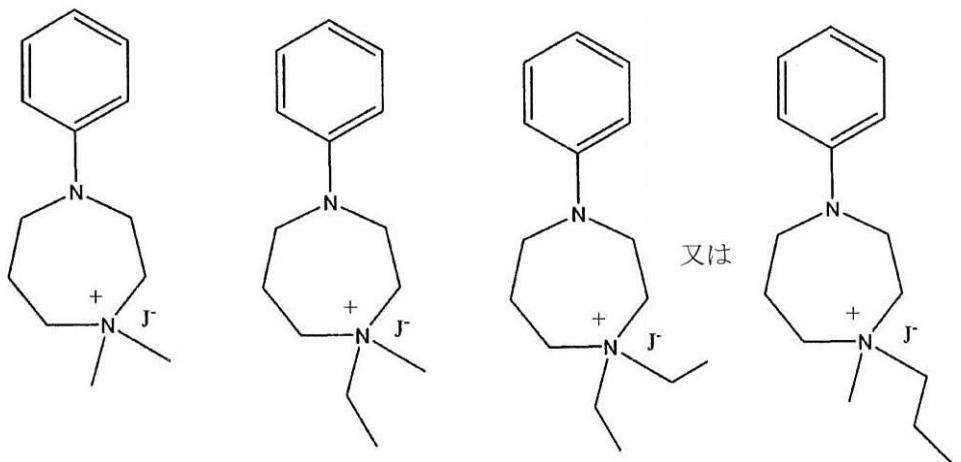
Jは、ハロゲンである。]

を有する、請求項15に記載の化合物。

【請求項18】

前記化合物が、式：

## 【化7】



を有する、請求項15に記載の化合物。

## 【請求項19】

$R_1$ および $R_2$ は、独立に、1~10個の炭素原子を有するアルキルであり；

$Xa$ は、CHまたはNであり；

$Ya$ は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシリ、1~6個の炭素原子を有するアルキル、および1~6個の炭素原子を有するアルコキシから選択される1またはそれ以上の置換基であり；ならびに

$n$ は、0または2である、請求項15に記載の化合物。

## 【請求項20】

$R_1$ および $R_2$ は、独立に、1~10個の炭素原子を有するアルキルであり；

$Xa$ は、CHまたはNであり；

$Ya$ は、水素またはハロゲンであり；ならびに

$n$ は、2である、請求項15に記載の化合物。

## 【請求項21】

$R_1$ および $R_2$ は、独立に、メチル、エチル、n-プロピルまたはi-プロピルから選択され；

$Xa$ は、CHまたはNであり；

$Ya$ は、水素またはハロゲンであり；ならびに

$n$ は、2である、請求項15に記載の化合物。

## 【請求項22】

$Xa$ は、CHであり、かつ、 $Ya$ は、水素である、請求項21に記載の化合物。

## 【請求項23】

$J$ は、フルオライド、クロライド、プロマイド、ヨーダイド、サルフェート、またはスルホネートである、請求項15に記載の化合物。

## 【請求項24】

前記化合物が、式：

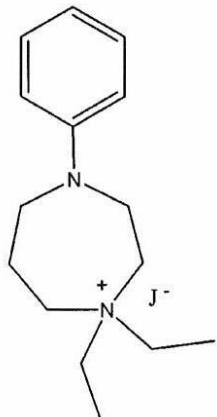
10

20

30

40

## 【化8】



10

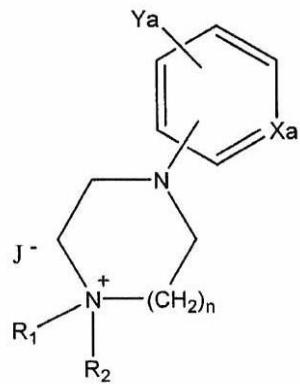
[式中、Jはスルホネートである。]  
を有する、請求項15に記載の化合物。

## 【請求項25】

肺細胞ニコチン受容体においてアゴニスト応答を誘発するための医薬組成物であって、式：

## 【化9】

20



30

[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、独立に、低級アルキルであり；  
Xaは、CHまたはNであり；

Yaは、水素、ハロゲン、アミノ、アミジノ、アミド、アジド、シアノ、グアニド、ヒドロキシル、ニトロ、ニトロソ、尿素、サルフェート、サルファイト、スルホネート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホネート、アシル、アシロキシ、1～10個の炭素原子を有するアルキル、1～10個の炭素原子を有するアルコキシ、1～10個の炭素原子を有するアルキルチオ、1～10個の炭素原子を有するアルキルアミノ、1～10個の炭素原子を有するアルカノール、アラルキル、および6～10個の炭素原子を有するアリールから選択される1つ以上の置換基であり；

nは、0または2であり；

Jは、対イオンである。]

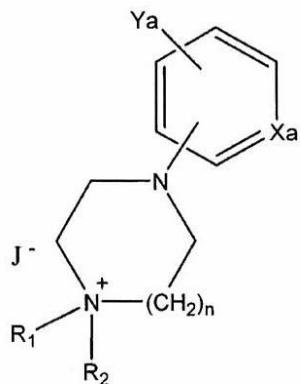
を有する化合物の有効量を含む前記医薬組成物。

## 【請求項26】

40

気道平滑筋弛緩および気管支拡張を誘発するための医薬組成物であって、式：

## 【化10】



10

[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、独立に、低級アルキルであり；

Xaは、CHまたはNであり；

Yaは、水素、ハロゲン、アミノ、アミジノ、アミド、アジド、シアノ、グアニド、ヒドロキシル、ニトロ、ニトロソ、尿素、サルフェート、サルファイト、スルホネート、スルホニアミド、ホスフェート、ホスホネート、アシル、アシロキシ、1～10個の炭素原子を有するアルキル、1～10個の炭素原子を有するアルコキシ、1～10個の炭素原子を有するアルキルチオ、1～10個の炭素原子を有するアルキルアミノ、1～10個の炭素原子を有するアルカノール、アラルキル、および6～10個の炭素原子を有するアリールから選択される1つ以上の置換基であり；

20

nは、0または2であり；

Jは、対イオンである。]

を有する化合物の有効量を含む前記医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

関連出願に対するクロス-リファレンス

2002年3月25日に出願したPCT/CA02/00412の国内段階出願である2004年2月24日に出願した一部継続シリアルNo. 10/469,999である2004年7月15日に出願した一部継続シリアルNo. 10/890,987.

30

## 【技術分野】

## 【0002】

発明の背景a) 発明の分野

本発明は、ニコチン受容体アゴニストまたはそれらの類縁体および誘導体の使用または投与を通じての、種々の肺疾患を含む、炎症疾患の処置に関する。

## 【背景技術】

## 【0003】

b) 従来技術の説明

正常な男性または女性は、毎時間1立方メートルより多い空気を呼吸し、我々の肺の防御機構は、通常、吸入した空気中に存在する大量の粒子、抗原、病原菌および有毒ガスならびに煙霧を処置する。これら粒子の免疫系との相互作用およびその他の肺防御機構は、通常、防御的で且つ有益である調節された炎症応答の発生を生ずる。概して、このプロセスは、ガス交換が行われる気道および肺胞上皮表面の完全性を保つために自己調節される。しかしながら、ある場合には、炎症応答は、調節することができず、組織損傷の可能性は、増加する。環境暴露、遺伝的個体素因および種々の病気定義因子のタイプに依存して、異常に多数の炎症細胞が呼吸系の異なる部位においてリクルートされ、病気または疾患を生ずる。

40

50

## 【0004】

吸入される又は内在する刺激に対する炎症応答は、血管透過性の非特異的な増加；ヒスタミン、エイコサノイド類、プロスタグランジン類、サイトカイン類およびケモキン類を含め、炎症および走化メディエイタの放出によって特徴づけられる。これらのメディエイタは、血液中に存在する炎症細胞のリクルート（recruitment）を可能とする白血球内皮細胞付着分子の発現および嵌入を調節する。

## 【0005】

さらに特異的な炎症反応には、吸入された抗原に対する悪化した特異的な免疫応答の認識および増加が関与する。この反応は、ぜん息、過敏性肺臓炎(HP)および、多分、サルコイドーシスの発現に関係する。肺損傷に続く修復機構の調節不全は、ぜん息；肺纖維症；慢性閉塞性肺疾患(COPD)；および、慢性HPにおける機能の喪失および纖維症に関与する可能性がある。

10

## 【0006】

HPの発生率は、非喫煙者におけるよりも習慣的な喫煙者のうちではるかに低いことが先に報告されている(1-4)。サルコイドーシスも、また、非喫煙者におけるよりも喫煙者にて頻度が低い(5,6)。HPおよびその他の炎症疾患の発現に及ぼすタバコの喫煙の有益な効果の基礎となる機構は、まだ、知られていないが、ニコチンの免疫調節効果に関連する可能性がある。禁煙後には、喘息の新たな発生又は再発が臨床的に観測される。この点の証明は入手困難であり、ぜん息の予防または治療におけるニコチンのいずれかの保護効果も、その数千の成分を有するタバコの煙のマイナス効果によって、圧倒されてしまう可能性がある。

20

## 【0007】

喫煙の保護効果は、また、その他の疾患でも報告されており、最も多く研究されているのは、潰瘍性大腸炎、炎症腸疾患(7,8)である。ニコチンは、この疾患の処置に使用されて成功を納めた(9,10)。その他の研究では、アルツハイマー病およびパーキンソン病の処置におけるニコチンの潜在的な治療価値が認められる(11,12)。

## 【0008】

ニコチン受容体は、リガンドゲートされたイオン類のチャネルとして作用する5つのポリペプチドサブユニットからなるペントマーである。リガンドが受容体に結合される時、ポリペプチド中にコンフォメーションの変化が生じ、ナトリウムイオンを細胞外液から細胞質へと移動させる中枢チャネルを開放する。4つのタイプのサブユニットが同定されている：α、β、γおよびδである。該受容体は、これら4つのタイプのサブユニットのいずれかの組み合わせから構成され得る(13)。最近の研究では、肺胞マクロファージ(AM)が-7サブユニットを発現することができ(14)、他方、気管支上皮細胞が-3、-5および-7サブユニットを発現し(15)、リンパ球が-2、-5、-7、-2および-4サブユニットを発現する(14)ことが立証されている。纖維芽細胞(16)および気道平滑筋細胞(17)も、また、これらの受容体を発現する。したがって、レジデント肺細胞(AM, 樹枝状細胞, 上皮細胞、纖維芽細胞等)および炎症疾患においてリクルートされるこれらの細胞(リンパ球、多形核細胞)は、ニコチン受容体を発現する。

30

## 【0009】

リンパ球でのニコチン受容体活性化は、細胞内信号に影響を及ぼし、細胞の不完全な活性化をもたらす。事実、ニコチン処置は、蛋白質キナーゼ活性を上昇させ、これにより、ひいては、ホスホリパーゼA2(PLA2)活性を上昇させる。PLA2は、ホスホイノシトール-2-ホスフェート(PIP2)をイノシトール-3-ホスフェート(IP3)およびジアシルグリセロール(DAG)に開裂する役割を果たす(18,19)。IP3が細胞に継続的に存在すると、カルシウム貯蔵部位の脱感作を生ずるようであり、それらの枯渇をもたらす(19)。この観察は、ニコチン処置したリンパ球が転写因子、例えば、NFκ-Bを活性化させるのに十分なカルシウムを細胞質に放出しないという事実を説明しうる(20)。

40

## 【0010】

ニコチンは、タバコの煙の主要な薬理学的成分であり、最もよく知られたニコチン受容

50

体アゴニストの1つである(21)。この天然の物質は、十分に明示された抗炎症および免疫抑制特性を有し(22)、抗纖維增多特性を有する(23)。高レベルのニコチンを含むシガレットからの煙に動物を暴露させると、低ニコチンタバコからの煙よりもさらに免疫抑制的となる(24)。さらに、ラットをニコチンで処置すると、抗原に対する特異な抗体応答を阻害し、T細胞アネルギーを誘発する(25)。これらは、数字上増加するが、喫煙者からのAMは、エンドトキシンに応答する炎症サイトカイン類を分泌する能力の低下を示し((20,25,26))、ニコチンが、この阻害の役割を果たす成分であるようである(26)。また、ある研究は、喫煙者からの末梢血リンパ球が高レベルのFASリガンド(FASL)を発現し、ニコチンが、非喫煙者からのリンパ球についてFASL発現を増加させることを示し、ニコチンが、細胞アポプトシスに影響を及ぼすかもしれないことを示す(27)。ニコチンは、また、ヒト歯肉纖維芽細胞のインビトロにおける増殖および細胞外マトリックス生成に阻害効果を有することも示されている。興味深いことに、ニコチン処置は、ニコチン受容体の発現を上昇させるようである(28)。ニコチンそれ自体は、いずれの長期の副作用を有するようにも思われない安全な物質である(48-49)。肺、心臓および動脈の喫煙関係疾患は、ニコチンによって生じるのではなく、吸入された煙中に存在する数千のその他の薬品によって生ずる。主要な問題は、ニコチンが血液-脳関門を横切り、依存性を誘発することである。タバコ喫煙の有害な効果は、自明である。ニコチンは、タバコ喫煙の毒性効果の原因となるわけではないが、その関連性は存続する。

#### 【0011】

ニコチニアゴニストは、T細胞活性化を低下させ、事実、ニコチンは、共同刺激分子CD28およびCTLA4のT細胞発現に影響を及ぼすことが示されている(29)。

B7/CD28/CTLA4共同刺激経路は、T細胞活性化および恒常性にて重要な調節的な役割を演ずる(30,31)。2つの信号経路が関係する。正の信号は、B7(CD80/CD86)分子のT細胞CD28受容体による嵌入に関係し、これにより、T細胞応答(増殖、活性化、サイトカイン発現および生存)の相乗効果を生ずる(32)。負の信号は、活性化されたT細胞でのCTLA4とのB7相互作用に関係し、T細胞応答の低下をもたらす(33,34)。CD28およびCTLA4誘導された信号間のバランスは、T細胞活性化の結果を変える可能性がある。

#### 【0012】

HPに関し、活性HP(35)およびネズミのHP(36)に罹患した患者のAMについてB7分子発現の上昇は、先に報告されている。マウスのB7-CD28共同刺激経路の遮断が肺炎を抑制することもまた知られている(36)。これらの結果は、また、AM上のB7分子の発現が非喫煙者の中よりも喫煙者の中で低く、インビトロインフルエンザウイルス感染は正常なヒトAM中でB7発現を上昇させることができるが、喫煙者からのAM中では上昇させることができず；これがタバコ煙中に存在するニコチン又はその他の物質によるか否かは、不明であることを示す(35)。B7分子の上昇は、ぜん息(37,38)およびサルコイドーシス(39)についても報告されている。

#### 【0013】

エピバチジンは、知られている限り、最も強力なニコチニアゴニストである(40)。それは、抗炎症および鎮痛性を有する。事実、その鎮痛力は、モルヒネの200倍高い(40)。この分子は、また、リンパ球のインビトロ増殖を阻害することが知られている(41)。エピバチジンの受容体との結合は、非特異的である(42)。残念ながら、エピバチジンは、主に、心臓血管および中枢神経系に重大な毒性副作用を有し、それにより、肺疾患を処置するための抗炎症剤としての使用には不適当とされている(40)。

#### 【0014】

ジメチルフェニルピペラジニウム(DMPP)は、非特異的な合成ニコチニアゴニストである(13)。受容体に対するその潜在力は、ニコチンとほぼ同程度であり、刺激に影響を与える細胞の種類に依存する(43)。ニコチンおよびその他のニコチニアゴニストに優る利点は、その化学的なコンフィギュレーションが血液脳関門を横切るのを防止し、かくして、依存性もその他の中枢神経効果も生じない(13)。DMPPの抗炎症性は、十分には説明されていない。しかし、慢性インビトロ処置は、白血球細胞の数を減少させ、脾臓によるサイトカイン

10

20

30

40

50

生産を低下させ、天然のキラー細胞の活性を減少させることが知られている(44)。気道平滑筋細胞に及ぼすDMPPの効果もまた試験されている。DMPPは、初期の短い収縮効果を有し、細胞が長時間アゴニストと接触する時には、前記収縮効果の後に弛緩効果が続く(45)。この気管支拡張効果は、その他の強力な気管支拡張剤が市場で現在入手可能である(B2アゴニスト)ので、必ずしも、それ自体、DMPPをぜん息の最も有用な処置ではないかもしれない。しかし、このニコチン受容体アゴニストのこれら特性は、この薬剤がその抗炎症特性のためにぜん息患者およびCOPD患者に安全に投与することができる所以である。さらに、DMPPが、重要な器官、例えば、心臓、脳、肝臓または肺にいずれかの毒性効果を有するという明らかな証拠は存在しない。

## 【0015】

10

コルチコステロイドは、強力な抗炎症剤である。それらの全身使用は、いつでも、それらの長期間の使用を妨げる重大な副作用を生ずる。吸入性に乏しい吸入ステロイドは、気道炎症を処置するために有用である。低い投与量では、これら薬剤は、ほとんどまたは全く副作用を有しない。しかし、高い投与量は、経口カンジダ症、声帯麻痺、白内障および骨粗しょう症についての危険性を高める。吸入されたステロイドは、肺間質に及ぼす効果を有せず、抗纖維增多特性を有しない(57)。

## 【0016】

さらに最近の薬剤、例えば、抗ロイコトリエンは、ぜん息患者(58)によっては、有用であるが、COPDおよびその他の肺疾患には効果がない。これらの薬剤は、ロイコトリエン類によって生じた炎症の成分に限定された抗炎症特性を有する(59)。間質肺疾患、例えば、IPF、サルコイドーシス、HPおよびBOOPの処置は、基本的には、全身的なコルチコステロイドの使用にかかっている。この処置は、炎症を部分的にコントロールするのには効果的であるが、残念ながら、重大な副作用を誘発し、基礎となる纖維增多変化を逆転しない。免疫抑制剤、例えば、シクロホスファミドおよびアザチオプリンは、時折、重症のIPFにおいて試験的に使用されるが、それらの治療価値は証明されておらず、せいぜい非常に限られているであろう(60)。本質的に、肺纖維症は、通常、進行性かつ治療不能であり、大部分のIPF患者は、この状態では死ぬ(61)。

20

## 【0017】

肺炎症疾患を含め、炎症疾患の処置の進歩にかかわらず、入手可能な薬剤または作用剤を使用する処置は、望ましくない副作用を生ずることがしばしばである。例えば、COPDの炎症は、見かけ上、コルチコステロイド抵抗性であり、したがって、この状態を処置するための新規な抗炎症薬剤の開発の必要性が認識されている(46)。

30

## 【0018】

同様に、コルチコステロイドおよびその他の免疫抑制剤は、肺纖維症を処置するために日常的に使用されており、これらは、辺縁効力のみが証明されている(47)。

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0019】

かくして、副作用を生ずることなく、それらの症状を軽減するような、肺炎症疾患をはじめとする、炎症疾患を処置する新規かつ信頼できる方法に対しての必要性が存在する。

40

## 【課題を解決するための手段】

## 【0020】

発明の概要

本発明に従えば、炎症疾患を処置するための新規な方法が提供される。詳しくは、ニコチン受容体、例えば、ニコチン受容体アゴニストまたはそれらの類縁体もしくは誘導体と結合するかまたはその機能を調節する作用物質の使用または投与を通して、肺炎症疾患を処置するための新規な方法を説明する。

## 【0021】

1つの態様にて、したがって、肺炎症疾患を治療または予防するための方法であって、ニコチン受容体の機能を調節する化合物の有効量を投与することを含む方法が提供される

50

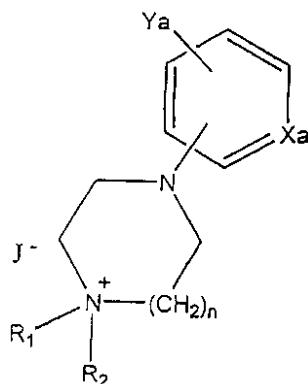
。

## 【0022】

さらなる態様にて、式：

## 【0023】

## 【化1】



10

## 【0024】

[式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、独立に、1~10個の炭素原子を有する低級アルキルであり；

Xaは、CHまたはNであり；

Yaは、水素、ハロゲン、アミノ、アミジノ、アミド、アジド、シアノ、グアニド、ヒドロキシル、ニトロ、ニトロソ、尿素、サルフェート、サルファイト、スルホネート、スルホニアミド、ホスフェート、ホスホネート、アシル、アシロキシ、1~6個の炭素原子を有するアルキル、1~6個の炭素原子を有するアルコキシ、1~6個の炭素原子を有するアルキルチオ、1~6個の炭素原子を有するアルキルアミノ、1~6個の炭素原子を有するアルカノール、アラルキル、および6~10個の炭素原子を有するアリール；および、3~10員のヘテロ環から選択される1つ以上の置換基であり；

20

nは、0~2の整数であり；

Jは、対イオンである。]

を有する化合物もまた提供される。

## 【0025】

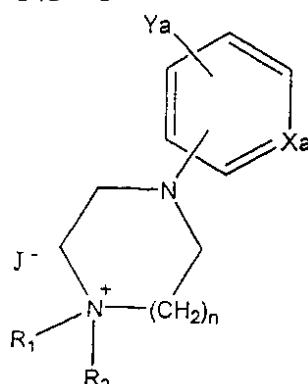
30

なおさらなる態様にて、肺炎症疾患を処置するための医薬組成物であって、ニコチン受容体と薬学的に許容可能な賦形剤とを含む組成物が提供される。

さらなる態様にて、気道平滑筋弛緩を誘発するための方法であって、式：

## 【0026】

## 【化2】



40

## 【0027】

[式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、Xa、YaおよびJは、本明細書に記載する通りである。]

を有する化合物の有効量を投与することを含む方法が提供される。

もう1つの態様にて、本発明によって、肺細胞ニコチン受容体におけるアゴニスト応答を誘発するための方法であって、有効量のニコチン受容体アゴニストを投与することを含

50

む方法が提供される。

【0028】

好ましい実施態様の説明

本発明のその他の目的、利点および特徴は、添付の図面との関連でのみ例示された好ましい非制限的実施態様に関する以下の説明を読めば、より一層明らかとなるであろう。

【0029】

炎症肺疾患を処置するためにニコチンあるいはその他のニコチン受容体アゴニストまたはそれらの類縁体もしくは誘導体を使用するという着想は、新規である。ニコチンおよびその他のニコチン受容体アゴニストまたはそれらの類縁体もしくは誘導体の目覚しい抗炎症性かつ免疫抑制特性にもかかわらず、アレルギー性およびその他の炎症肺疾患の処置におけるそれらの有用性は、以前には、開示されていなかった。タバコに関連する欠点が、肺疾患の処置におけるニコチニアゴニストまたはそれらの類縁体もしくは誘導体にての従来からの関心の欠如の主要な理由である。

10

【0030】

したがって、本発明は、炎症肺疾患、例えば、ぜん息、COPD、間質性肺纖維症(IPF)、サルコイドーシス、HPおよび、肺炎を引き起こす閉塞性細気管支炎(BOOP)を処置するために、ニコチン受容体アゴニスト、例えば、DMPP；および、それらの類縁体および誘導体の使用を提案するものである。薬剤は、具体的な疾患もしくは状態に応じて、全身効果を最小とするために、種々のかつ好ましいビヒクルでエアロゾル投与によって肺に直接供給することを目標とするかまたは経口にて投与することができる。

20

【0031】

抗炎症性、免疫抑制および/または気管支拡張性、さらに、ニコチン受容体アゴニストならびにそれらの類縁体および誘導体の少ない副作用は、これらの薬剤を、気管支または間質炎症を特徴とする多種多様な肺疾患の処置のために医学的に使用するのに好適なものとする。これらの疾患としては、例えば、ぜん息、COPD、IPF、サルコイドーシス、HPおよびBOOPのような疾患が挙げられる。

【0032】

1つの実施態様では、本発明は、肺炎疾患を治療または予防するための方法であって、ニコチン受容体の機能を調節する化合物を有効量投与することを含む方法を提供する。

1つの実施態様では、本方法は、肺炎疾患を処置するのに有用である。

30

【0033】

1つの実施態様では、本発明の方法に使用される化合物は、ニコチン受容体アゴニストである。

1つの実施態様では、ニコチン受容体アゴニストは、ジメチルフェニルピペラジニウム(DMPP)、ニコチン、エピバチジン、シチシン、アセチルコリンおよびそれらの類縁体からなる群より選択される。

【0034】

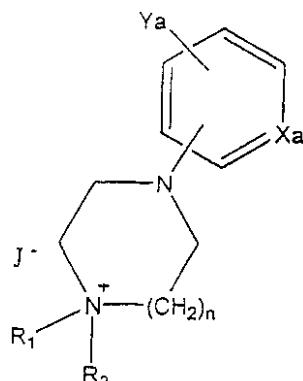
もう1つの実施態様では、本発明の方法において使用される化合物は、

i) 式：

【0035】

40

## 【化3】



10

## 【0036】

[式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、独立に、1~10個の炭素原子を有する低級アルキルであり；X'aは、CHまたはNであり；

Y'aは、水素、ハロゲン、アミノ、アミジノ、アミド、アジド、シアノ、グアニド、ヒドロキシル、ニトロ、ニトロソ、尿素、サルフェート、サルファイト、スルホネート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホネート、アシル、アシロキシ、1~6個の炭素原子を有するアルキル、1~6個の炭素原子を有するアルコキシ、1~6個の炭素原子を有するアルキルチオ、1~6個の炭素原子を有するアルキルアミノ、1~6個の炭素原子を有するアルカノール、アラルキル、および6~10個の炭素原子を有するアリール；および、3~10員のヘテロ環から選択される1つ以上の置換基であり；

nは、0~2の整数であり；

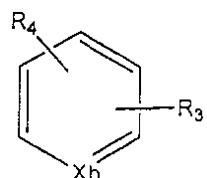
Jは、対イオンである。]

を有する化合物；又は

ii) 式：

## 【0037】

## 【化4】



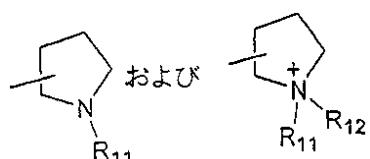
30

## 【0038】

[式中、R<sub>3</sub>は、

## 【0039】

## 【化5】



40

## 【0040】

から選択され；

Xbは、NまたはN<sup>+</sup>-R<sub>10</sub>であり；

R<sub>4</sub>は、水素、ハロゲン、アミノ、アミジノ、アミド、アジド、シアノ、グアニド、ヒドロキシル、ニトロ、ニトロソ、尿素、サルフェート、サルファイト、スルホネート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホネート、アシル、アシロキシ、1~10個の炭素原子を有するアルキル、1~10個の炭素原子を有するアルコキシ、1~10個の炭素原子を有するアルキルチオ、1~10個の炭素原子を有するアルキルアミノ、1~10個の炭素原子を有するア

50

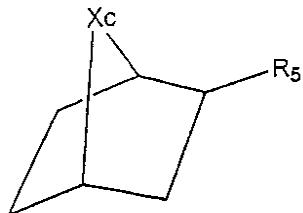
ルカノール、アラルキル、および6~10個の炭素原子を有するアリールから選択される1つ以上の置換基であり；

各R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は、独立に、1~10個の炭素原子を有するアルキルであるが、ただし、対イオンは、XbがN<sup>+</sup>-R<sub>10</sub>である時に、存在する。]を有する化合物；又は

iii) 式：

【0041】

【化6】



10

【0042】

[式中、Xcは、NR<sub>13</sub>またはN<sup>+</sup>-R<sub>13</sub>R<sub>14</sub>であり、R<sub>13</sub>およびR<sub>14</sub>は、独立に、1~10個の炭素原子を有するアルキルであり；

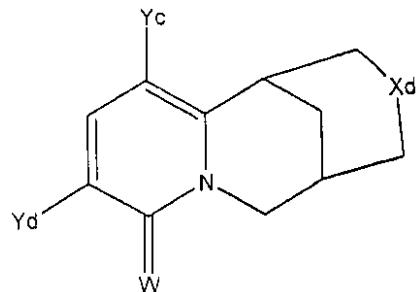
R<sub>5</sub>は、3~10員のヘテロ環であるが、ただし、対イオンは、XcがN<sup>+</sup>-R<sub>13</sub>R<sub>14</sub>である時に、存在する。]を有する化合物；又は

20

iv) 式：

【0043】

【化7】



30

【0044】

[式中、Wは、OまたはNであり；

各YcおよびYdは、独立に、水素、ハロゲン、アミノ、アミジノ、アミド、アジド、シアノ、グアニド、ヒドロキシル、ニトロ、ニトロソ、尿素、サルフェート、サルファイト、スルホネート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホネート、アシル、アシロキシ、1~10個の炭素原子を有するアルキル、1~10個の炭素原子を有するアルコキシ、1~10個の炭素原子を有するアルキルチオ、1~10個の炭素原子を有するアルキルアミノ、1~10個の炭素原子を有するアルカノール、アラルキル、および6~10個の炭素原子を有するアリールから選択され；

40

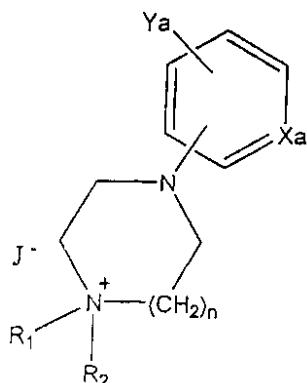
Xdは、NR<sub>15</sub>またはN<sup>+</sup>-R<sub>15</sub>R<sub>16</sub>であり、R<sub>15</sub>およびR<sub>16</sub>は、独立に、1~10個の炭素原子を有するアルキルであるが、ただし、対イオンは、XdがN<sup>+</sup>-R<sub>15</sub>R<sub>16</sub>である時に、存在する。]を有する化合物である。

【0045】

さらなる実施態様にて、本発明の方法にて有用な化合物は、式：

【0046】

## 【化8】



10

## 【0047】

[式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、独立に、1~10個の炭素原子を有するアルキルであり；Xaは、CHまたはNであり；Yaは、水素、ハロゲン、アミノ、アミジノ、アミド、アジド、シアノ、グアニド、ヒドロキシル、ニトロ、ニトロソ、尿素、サルフェート、サルファイト、スルホネート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホネート、アシル、アシロキシ、1~10個の炭素原子を有するアルキル、1~10個の炭素原子を有するアルコキシ、1~10個の炭素原子を有するアルキルチオ、1~10個の炭素原子を有するアルキルアミノ、1~10個の炭素原子を有するアルカノール、アラルキル、および6~10個の炭素原子を有するアリール；および、3~10員ヘテロ環から選択される1つ以上の置換基であり；nは、0~2の整数であり；Jは、対イオンである。]を有する。

## 【0048】

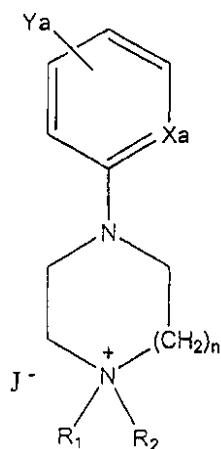
なおさらなる実施態様にて、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、独立に、1~10個の炭素原子を有する、場合によっては、置換された低級アルキルであり；Xaは、CHであり；Yaは、水素、ハロゲン、アミノ、アミド、ヒドロキシル、1~6個の炭素原子を有するアルキル、1~6個の炭素原子を有するアルコキシおよび1~6個の炭素原子を有するアルカノールから選択される1つ以上の置換基であり；nは、1または2であり；Jは、ハロゲンである。

## 【0049】

もう1つの実施態様にて、本発明の方法にて使用される化合物は、式：

## 【0050】

## 【化9】



40

50

## 【0051】

[式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、独立に、1~6個の炭素原子を有する、置換されていてもよい低級アルキルであり；

Xaは、CHであり；

Yaは、水素、ハロゲン、アミノ、アミド、ヒドロキシル、1~6個の炭素原子を有するアルキル、1~6個の炭素原子を有するアルコキシおよび1~6個の炭素原子を有する低級アルカノールから選択される1つ以上の置換基であり；

nは、1または2であり；

Jは、ハロゲンである。]

を有する。

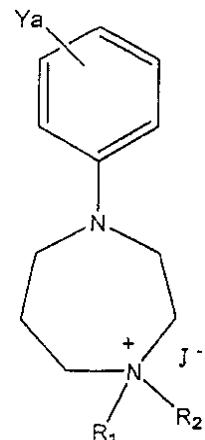
10

## 【0052】

さらなる実施態様にて、化合物は、式：

## 【0053】

## 【化10】



20

## 【0054】

[式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、独立に、メチル、エチル、n-プロピルまたはi-プロピルから選択され；

Yaは、水素であり；

30

Jは、ハロゲンである。]

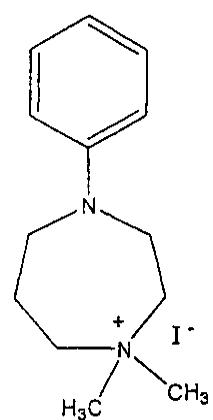
を有する。

## 【0055】

さらなる実施態様にて、本発明の方法にて使用される化合物は、式：

## 【0056】

## 【化11】



40

ASM-002

## 【0057】

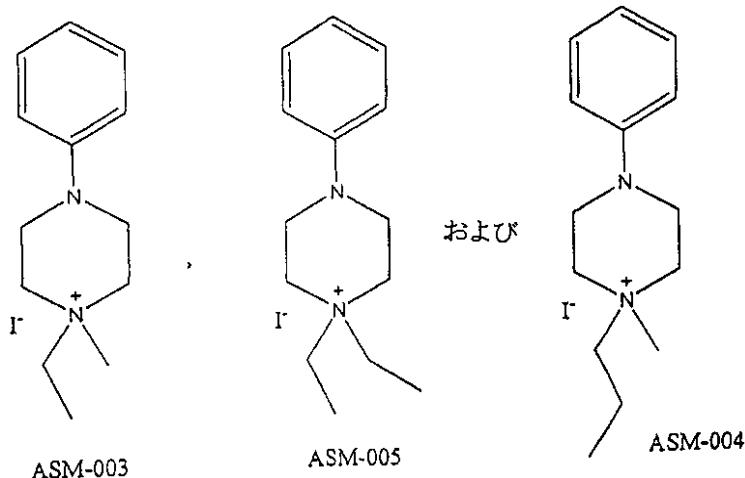
50

を有する。

さらなる実施態様にて、本発明の方法にて使用される化合物は、

【0058】

【化12】



10

【0059】

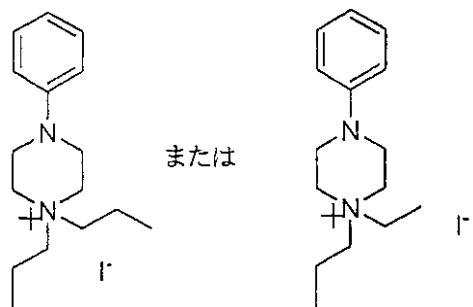
から選択される式を有する。

なおさらなる実施態様にて、本発明の方法にて使用される化合物は、

20

【0060】

【化13】



30

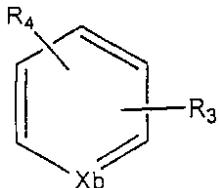
【0061】

から選択される式を有する。

1つの実施態様にて、本発明に従う方法は、

【0062】

【化14】



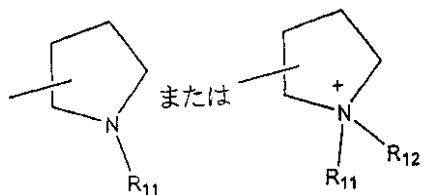
40

【0063】

[式中、R<sub>3</sub>は、

【0064】

## 【化15】



## 【0065】

から選択され；

Xbは、NまたはN<sup>+</sup>-R<sub>10</sub>であり；

R<sub>4</sub>は、水素、ハロゲン、アミノ、アミジノ、アミド、アジド、シアノ、グアニド、ヒドロキシル、ニトロ、ニトロソ、尿素、サルフェート、サルファイト、スルホネート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホネート、アシル、アシロキシ、1~10個の炭素原子を有するアルキル、1~10個の炭素原子を有するアルコキシ、1~10個の炭素原子を有するアルキルチオ、1~10個の炭素原子を有するアルキルアミノ、1~10個の炭素原子を有するアルカノール、アラルキル、および6~10個の炭素原子を有するアリールから選択される1つ以上の置換基であり；

各R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は、独立に、1~10個の炭素原子を有するアルキルであるが、ただし、対イオンは、XbがN<sup>+</sup>-R<sub>10</sub>である時に、存在する。]

を有する化合物を使用する。

10

20

## 【0066】

1つの実施態様では、R<sub>4</sub>は、水素、ハロゲン、アミノ、アミド、ヒドロキシル、1~6個の炭素原子を有するアルキル、1~6個の炭素原子を有するアルコキシおよび1~6個の炭素原子を有するアルカノールから選択される1つ以上の置換基であり；R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は、独立に、1~6個の炭素原子を有するアルキルである。

## 【0067】

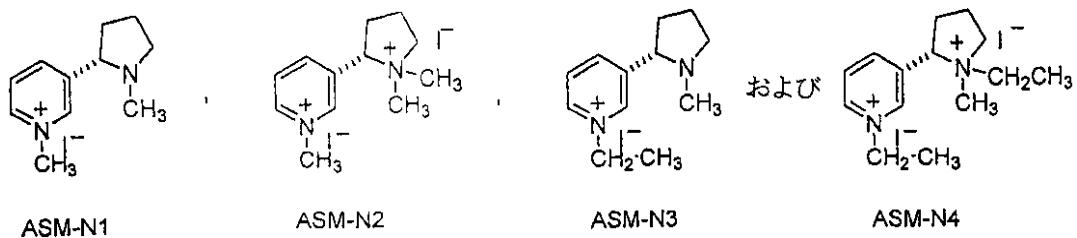
さらなる実施態様では、R<sub>4</sub>は、水素およびハロゲンから選択される1つ以上の置換基であり；R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は、独立に、1~6個の炭素原子を有するアルキルである。

さらなる実施態様では、本発明の方法にて使用される化合物は、

30

## 【0068】

## 【化16】



ASM-N1

ASM-N2

ASM-N3

ASM-N4

## 【0069】

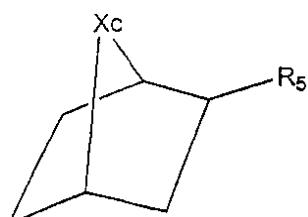
40

から選択される式を有する。

1つの実施態様では、本発明の方法は、式：

## 【0070】

## 【化17】



50

## 【0071】

[式中、 $Xc$ は、 $NR_{13}$ または $N^+-R_{13}R_{14}$ であり、 $R_{13}$ および $R_{14}$ は、独立に、1~10個の炭素原子を有するアルキルであり；

$R_5$ は、3~10員ヘテロ環であるが、  
ただし、対イオンは、 $Xc$ が $N^+-R_{13}R_{14}$ である時に、存在する。]  
を有する化合物を使用する。

## 【0072】

1つの実施態様では、 $R_{13}$ および $R_{14}$ は、独立に、1~6個の炭素原子を有するアルキルである。

もう1つの実施態様では、 $R_{13}$ および $R_{14}$ は、独立に、1~6個の炭素原子を有するアルキルであり； $R_5$ は、3~6員ヘテロ環である。 10

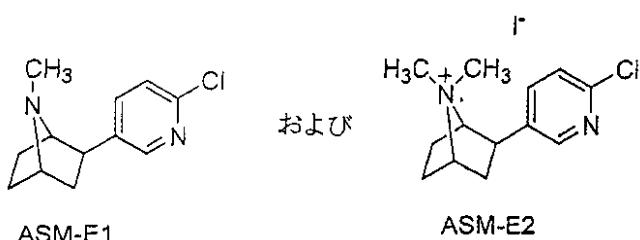
## 【0073】

さらなる実施態様では、 $R_{13}$ および $R_{14}$ は、独立に、1~6個の炭素原子を有するアルキルであり； $R_5$ は、場合によっては、置換されたピリジルである。

さらなる実施態様では、本発明の方法で使用される化合物は、

## 【0074】

## 【化18】



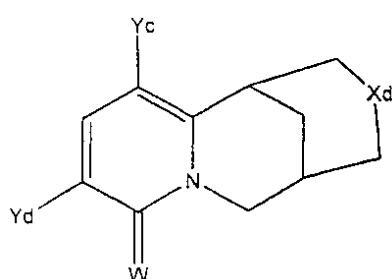
## 【0075】

から選択される式を有する。

1つの実施態様では、本発明の方法は、式：

## 【0076】

## 【化19】



## 【0077】

[式中、 $W$ は、 $O$ または $S$ であり；

各 $Yc$ および $Yd$ は、独立に、水素、ハロゲン、アミノ、アミジノ、アミド、アジド、シアノ、グアニド、ヒドロキシル、ニトロ、ニトロソ、尿素、サルフェート、サルファイト、スルホネート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホネート、アシル、アシロキシ、1~10個の炭素原子を有するアルキル、1~10個の炭素原子を有するアルコキシ、1~10個の炭素原子を有するアルキルチオ、1~10個の炭素原子を有するアルキルアミノ、1~10個の炭素原子を有するアルカノール、アラルキル、および6~10個の炭素原子を有するアリールから選択される置換基であり；

$Xd$ は、 $NR_{15}$ または $N^+-R_{15}R_{16}$ であり、 $R_{15}$ および $R_{16}$ は、独立に、1~10個の炭素原子を有するアルキルであるが、  
ただし、対イオンは、 $Xd$ が $N^+-R_{15}R_{16}$ である時に、存在する。]  
を有する化合物を使用する。

10

20

30

40

50

## 【0078】

1つの実施態様にて、YcおよびYdは、独立に、水素、ハロゲン、アミノ、アミド、ヒドロキシル、1~6個の炭素原子を有するアルキル、1~6個の炭素原子を有するアルコキシおよび1~6個の炭素原子を有するアルカノールから選択される1つ以上の置換基である。

## 【0079】

1つの実施態様では、Wは、0であり；各YcおよびYdは、独立に、水素、ハロゲン、アミノ、アミド、ヒドロキシル、1~6個の炭素原子を有するアルキル、1~6個の炭素原子を有するアルコキシおよび1~6個の炭素原子を有するアルカノールから選択される1つ以上の置換基であり；Xdは、NR<sub>15</sub>またはN<sup>+</sup>-R<sub>15</sub>R<sub>16</sub>であり、R<sub>15</sub>およびR<sub>16</sub>は、独立に、1~6個の炭素原子を有するアルキルである。

10

## 【0080】

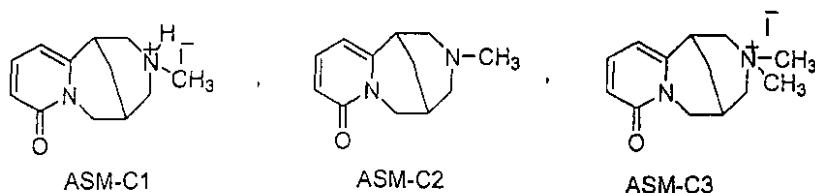
さらなる実施態様では、Wは、0であり；各YcおよびYdは、独立に、水素およびハロゲンから選択される1つ以上の置換基であり；Xdは、NR<sub>15</sub>またはN<sup>+</sup>-R<sub>15</sub>R<sub>16</sub>であり、R<sub>15</sub>およびR<sub>16</sub>は、独立に、1~6個の炭素原子を有するアルキルである。

## 【0081】

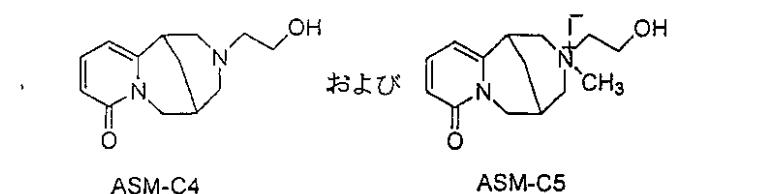
さらなる実施態様では、本発明の方法で使用される化合物は、

## 【0082】

## 【化20】



20



30

## 【0083】

から選択される式を有する。

1つの実施態様では、肺炎症疾患は、ぜん息；慢性閉塞性肺疾患(COPD)；間質肺纖維症(IPF)；サルコイドーシス；過敏性肺臓炎(HP)；慢性HP；および、肺炎を引き起こす閉塞性細気管支炎(BOOP)からなる群より選択される。

## 【0084】

1つの実施態様では、肺炎症疾患は、ぜん息；慢性閉塞性肺疾患(COPD)；間質肺纖維症(IPF)；サルコイドーシス；過敏性肺臓炎(HP)；および、慢性HPからなる群より選択される。

40

## 【0085】

さらなる実施態様では、肺炎症疾患は、

慢性閉塞性肺疾患(COPD)；

サルコイドーシス；

過敏性肺臓炎(HP)である：

さらなる実施態様では、肺炎症疾患は、ぜん息である。

## 【0086】

本発明の1つの実施態様では、本発明の方法にて使用される化合物は、経口、非経口、局所または吸入により投与される。

あるいは、本化合物は、経口、局所または吸入により投与される。

50

## 【0087】

本発明の1つの実施態様では、本発明の方法にて使用される化合物は、経口投与される。

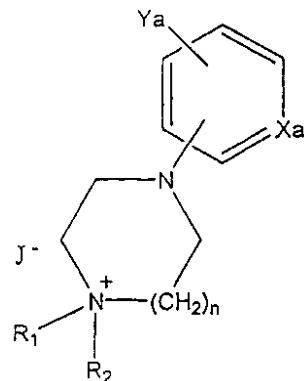
1つの実施態様にて、本明細書に記載する化合物は、肺炎症疾患を処置するための薬剤を製造するために有用である。

## 【0088】

1つの実施態様にて、式：

## 【0089】

## 【化21】



10

## 【0090】

20

[式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、独立に、1~10個の炭素原子を有する低級アルキルであり；Xaは、CHまたはNであり；

Yaは、水素、ハロゲン、アミノ、アミジノ、アミド、アジド、シアノ、グアニド、ヒドロキシル、ニトロ、ニトロソ、尿素、サルフェート、サルファイト、スルホネート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホネート、アシル、アシロキシ、1~6個の炭素原子を有するアルキル、1~6個の炭素原子を有するアルコキシ、1~6個の炭素原子を有するアルキルチオ、1~6個の炭素原子を有するアルキルアミノ、1~6個の炭素原子を有するアルカノール、アラルキル、および6~10個の炭素原子を有するアリール；および、3~10員のヘテロ環から選択される1つ以上の置換基であり；

nは、0~2の整数であり；

30

Jは、対イオンである。]

を有する新規な化合物が提供される。

## 【0091】

さらなる実施態様にて、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、独立に、1~6個の炭素原子を有する、場合によつては、置換されたアルキルであり；

Xaは、CHであり；

Yaは、水素、ハロゲン、アミノ、アミド、ヒドロキシル、1~6個の炭素原子を有するアルキル、1~6個の炭素原子を有するアルコキシおよび1~6個の炭素原子を有するアルカノールから選択される1つ以上の置換基であり；

40

nは、1または2であり；

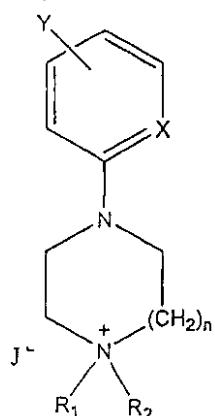
Jは、ハロゲンである。

## 【0092】

1つの実施態様にて、本化合物は、式：

## 【0093】

## 【化22】



10

## 【0094】

[式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、独立に、1~6個の炭素原子を有する、置換されていてもよいアルキルであり；

Xは、CHであり；

Yは、水素、ハロゲン、アミノ、アミド、ヒドロキシリ、1~6個の炭素原子を有するアルキル、1~6個の炭素原子を有するアルコキシおよび1~6個の炭素原子を有するアルカノールから選択される1つ以上の置換基であり；

nは、1または2であり；

Jは、ハロゲンである。]

を有する。

## 【0095】

さらなる実施態様にて、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、独立に、メチル、エチル、n-プロピルまたはi-プロピルから選択され；

Xは、CHであり；

Yは、水素であり；

nは、1または2であり；

Jは、ハロゲンである。

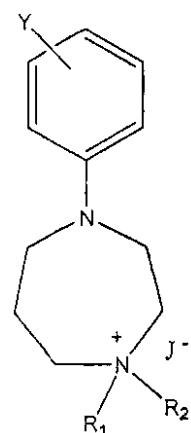
## 【0096】

20

別の実施態様では、本化合物は、式：

## 【0097】

## 【化23】



30

## 【0098】

[式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、独立に、メチル、エチル、n-プロピルまたはi-プロピルから選択され；

Yは、水素であり；

Jは、ハロゲンである。]

40

50

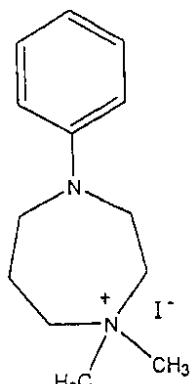
を有する。

【0099】

なおさらなる実施態様にて、本化合物は、式：

【0100】

【化24】



ASM-002

10

【0101】

を有する。

第1のニコチン受容体アゴニストとしては、ジメチルフェニルピペラジニウム(DMPP)、ニコチン、エピバチジン、シチシン、アセチルコリンおよびそれらの類縁体が挙げられる。

20

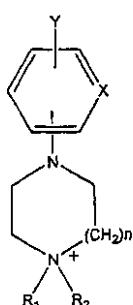
【0102】

あるいは、本発明に従う処置および使用に使用することのできるニコチン受容体アゴニストとしては、以下のニコチン受容体アゴニストおよびそれらの類縁体が挙げられる：

【0103】

【化25】

1·DMPP 及びその類縁体



30

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	Y	N
DMPP	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	-	1
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH	-	1又は2
	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH	-	又は2
	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	-	1又は2
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	-	2
	CH <sub>3</sub>	-	N	-	1
	H	-	N	ハロゲン	1

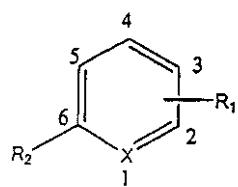
40

【0104】

50

## 【化26】

## 2-ニコチン及び類縁体

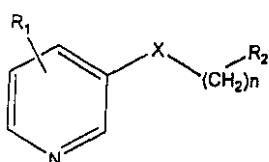


10

化合物	X	R <sub>1</sub>	R <sub>1</sub> の位置	R <sub>2</sub>
ニコチン	N		3	H
	N		3	H
	N		3	H
	N		3	H
	N		4	H
	N		3	ハロゲン
	N		3	H
	N		3	H
【0105】				40

## 【化27】

## ピリジルエーテルの3-類縁体

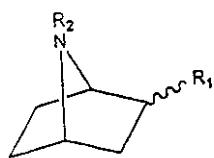


化合物	X	R <sub>1</sub>	R <sub>1</sub> の位置	R <sub>2</sub>	n	10
	O	H	-		1	
	O アリール、アルキル		5		1	
	置換された フェニル					
	O ハロゲン		6		1	20
	O	H	-		1, 2又は3	
					R <sub>1</sub> 及びR <sub>2</sub> =アルキル, n=1又は2	
	NCH	H	-		1, 2又は3	
	3				R <sub>1</sub> 及びR <sub>2</sub> =アルキル, n=1又は2	30

【0106】

## 【化28】

## 4-エピバチジン及び類縁体



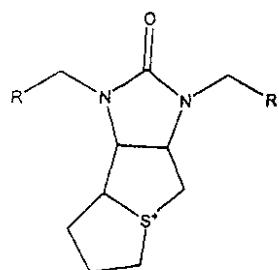
10

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	
エピバチジン		X = ハロゲン	H
		X = ハロゲン	H
			H
			H
		X = ハロゲン	H 又は CH <sub>3</sub> (アルキル)
			H 又は CH <sub>3</sub> (アルキル)
		R1 及び R2 = アルキル, n = 1 又は 2	
		X = N+(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H 又は CH <sub>3</sub> (アルキル)

【0107】

【化29】

5-トリメタファン及び類縁体



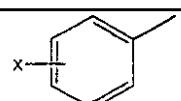
10

化合物

R

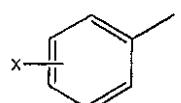
X

トリメタファン



20

ハロゲン

 $N^+(CH_3)_3$ 

-

 $N^+(CH_2CH_3)_3$ 

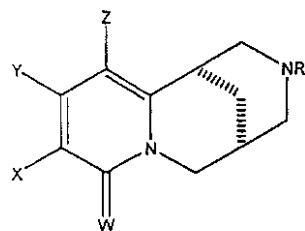
-

【0108】

30

## 【化30】

## 6-シチシン及び類縁体



10

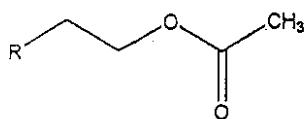
化合物	R	W	X	Y	Z
シチシン	H	O	H	H	H
	nBu	O	H	H	H
	H	O	ハロゲン	H	ハロゲン
	H	S	H	H	H
	$(CH_3)_2$	C又はS	ハロゲン	H	ハロゲン
	$(CH_2CH_3)CH_3$	C又はS	H	H	H
	$(CH_2CH_3)_2$	C又はS	H	H	H

30

## 【0109】

## 【化31】

## 7-アセチルコリン及び類縁体



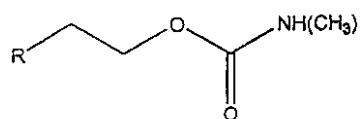
40

化合物	R
アセチルコリン	$N^+(CH_3)_3$
	$N^+(CH_2CH_3)_2CH_3$
	$N^+(CH_2CH_3)_3$

## 【0110】

## 【化32】

8-N-メチルカルバミルコリン及び類縁体



化合物

R

10

N-

 $N^+(CH_3)_3$ 

メチルカルバミルコリン

\*

 $N^+(CH_2CH_3)_2CH_3$ 

\*

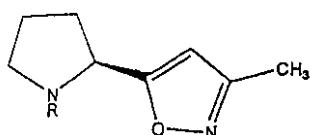
 $N^+(CH_2CH_3)_3$ 

## 【0111】

## 【化33】

9-ABT-418 及び類縁体

20



30

化合物

R

ABT-418

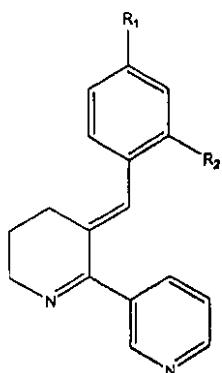
CH<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

## 【0112】

40

## 【化34】

## 10-GTS-21 及び類縁体



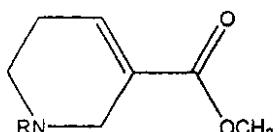
10

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
GTS-21	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
	N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
	OCH <sub>3</sub>	N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>

## 【0113】

## 【化35】

## 11-アレコリン及び類縁体



30

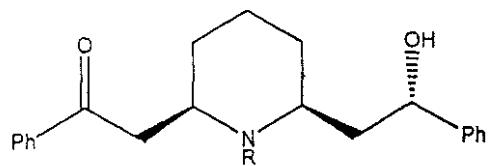
化合物	R
アレコリン	CH <sub>3</sub>

40

## 【0114】

## 【化36】

## 12-ロベリン及び類縁体



10

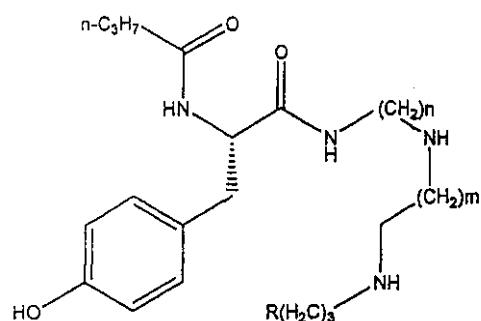
化合物	R
ロベリン	H
	$(\text{CH}_3)_2$
	$(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_3$
	$(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$

20

## 【0115】

【化37】

フィラントキシン-433の13-類縁体



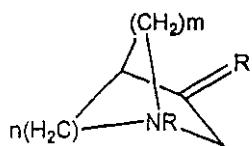
10

化合物	R	n	m	20
	NH <sub>2</sub>	4	3	
	N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1, 2, 3又は4	1, 2又は3	
	N <sup>+</sup> (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1, 2, 3又は4	1, 2又は3	
	N <sup>+</sup> (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1, 2, 3又は4	1, 2又は3	

【0116】

【化38】

## 14-アザ二環式類縁体



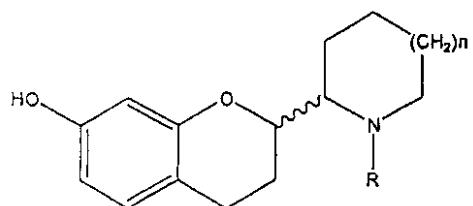
10

化合物	R	R	n	m
	-		2	2
	-		2	20
	-		2	2
	-		2	2
	CH <sub>3</sub>	1又は2	1又は2	30
	CH <sub>3</sub>	1又は2	1又は2	

【0117】

【化39】

## SIB-1553の15-類縁体



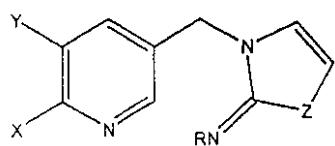
10

化合物	R	n	
	CH <sub>3</sub>	1(スレオ)	
	CH <sub>3</sub>	0(エリスロ)	
	CH <sub>3</sub>	0(スレオ)	20
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0又は1	
	(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub>	0又は1	
	(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0又は1	

【0118】

## 【化40】

## イミダクロプリトの16-類縁体



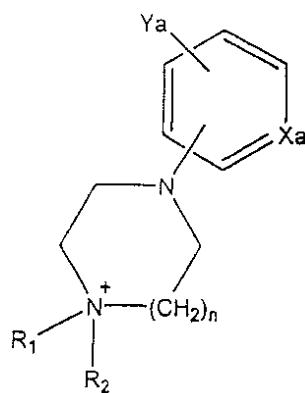
化合物	R	X	Y	Z	10
	NO <sub>2</sub>	Cl	H	NH	
	H	Cl	N <sub>3</sub>	S	
	NO <sub>2</sub>	Cl	N <sub>3</sub>	S	
	N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	Cl	H	NH	20
	NO <sub>2</sub>	N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	NH	
	NO <sub>2</sub>	Cl	N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NH	

## 【0119】

DMPPの以下の類縁体は、炎症肺疾患の処置のために、特に興味深く、式：

## 【0120】

## 【化41】



## 【0121】

[式中、R<sub>1</sub>は、メチルまたはエチルであり、R<sub>2</sub>は、メチル、エチルまたはプロピルであり、Xは、CHであり、Yは、水素であり、nは、1または2である。] を有する。

## 【0122】

“低級アルキル”という用語は、1から10個の炭素原子、好ましくは、1~6個の炭素原子を有する直鎖、分岐鎖または環式炭化水素部分を表し、これは、鎖中に1つ以上の不飽和を有し、場合によっては、置換されていてもよい。例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシル、アリル、ビニル、アセチレニル、エチレニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニ

10

20

30

40

50

ル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプテニル、ヘプタジエニル、ヘプタトリエニル、オクテニル、オクタジエニル、オクタトリエニル、オクタテトラエニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニルおよびシクロヘキシルが挙げられるがこれらに限定されるものではない。“低級アルキル”という用語は、また、1つ以上の水素原子がハロゲンによって置換されているアルキル、すなわち、アルキルハライドも包含することを意味する。例としては、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、ジクロロメチル、クロロメチル、トリフルオロエチル、ジフルオロエチル、フルオロエチル、トリクロロエチル、ジクロロエチル、クロロエチル、クロロフルオロメチル、クロロジフルオロメチル、ジクロロフルオロエチルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。10

#### 【0123】

“低級アルコキシ”という用語は、酸素原子を介して隣接の原子に共有結合しているアルキルを表す。例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、t-ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシおよびネオヘキシルオキシが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0124】

“低級アルキルチオ”という用語は、硫黄原子を介して隣接の原子に共有結合しているアルキルを表す。例としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオおよびt-ブチルチオが挙げられるが、これらに限定されるものではない。20

#### 【0125】

“低級アルキルアミノ”という用語は、窒素原子を介して隣接の原子に共有結合しているアルキルを表し、モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノであってもよいが、アルキルは、同一または異なる。例としては、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、sec-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、アミノネオペンチルアミノ、t-ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、イソヘキシルアミノおよびネオヘキシルアミノが挙げられるが、これらに限定されるものではない。30

#### 【0126】

“低級アルカノール”という用語は、水素の1つがヒドロキシル基によって置換されている“アルキル”部分を表す。アルカノールという用語は、また、1つ以上の水素原子がハロゲンによって置換されているアルカノールをも包含することを意味する。例としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、シクロプロパノールもしくはトリフルオロエタノールまたはフルオロメタノールが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0127】

“アラルキル”という用語は、C<sub>1-6</sub>アルキルによって隣接原子に結合したアリール基を表す。例としては、ベンジル、ベンズヒドリル、トリチル、フェネチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、4-フェニルブチルおよびナフチルメチルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。40

#### 【0128】

“アリール”という用語は、6~10個の炭素原子を有する少なくとも1つのベンゼノイドタイプの環(すなわち、単環式または多環式であってもよい)を含有する炭素環部分を表し、これは、場合によっては、1つ以上の置換基で置換されていてもよい。あるいは、6個の炭素原子を含有する環であってもよい。例としては、フェニル、トリル、ジメチルフェニル、アミノフェニル、アニリニル、ナフチル、アンスリル、フェナ NSリルまたはビフェニルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。50

## 【0129】

“アシル”という用語は、カルボン酸から誘導される基と定義され、-OH基の置換によって得られる。それが関係する酸と同様に、アシル基は、直鎖、分岐鎖または環式脂肪族または芳香族であってもよい。例としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、カプロイル、イソカプロイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル、ベンゾイル、ナフトイル、トルオイル、シンナモイル、フロイル、グリセロイル、サリチロイルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

## 【0130】

“アシロキシ”という用語は、酸素原子を介して隣接原子に共有結合したアシルを表す。例としては、ホルミロキシ、アセチロキシ、プロピオニロキシ、ブチロキシ、イソブチリロキシ、バレリロキシ、イソバレリロキシ、ピバロイロキシ、カプロイロキシ、イソカプロイロキシ、アクリロイロキシ、プロピオロイロキシ、メタクリロイロキシ、クロトノイロキシ、イソクロトノイロキシ、ベンゾイロキシ、ナフトイロキシ、トルオイロキシ、ヒドロアトロポイロキシ、アトロポイロキシ、シンナモイロキシ、フロイロキシ、グリセロイロキシ、トロポイロキシ、ベンジロイロキシ、サリチロイロキシ、アニソイロキシ、バニロイロキシ、ベラトロイロキシ、ピペロニロイロキシ、プロトカテクオイロキシおよびガロイロキシが挙げられるが、これらに限定されるものではなく、好ましくは、ホルミロキシ、アセチロキシ、プロピオニロキシ、ブチロキシ、イソブチロキシ、バレリロキシ、イソバレリロキシ、ピバロイロキシ、ベンゾイロキシおよびナフトイロキシが好ましい。

## 【0131】

“ハロゲン原子”という用語は、具体的には、フルオライド原子、クロライド原子、ブロマイド原子またはヨーダイド原子である。

“対イオン”という用語は、電子的に中性を保つためにイオン種に付随するイオンを包含することを意味する。本明細書で使用する対イオンの例としては、フルオライド、クロライド、ブロマイド、ヨーダイド、サルフェート、スルホネートが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

## 【0132】

“独立に”という用語は、置換基が各置換基について同一または異なる定義であってもよいことを意味する。

“ヘテロ環”という用語は、3~10員の、場合によっては、置換、飽和、未飽和または芳香族環式部分を表し、前記環式部分には、酸素(O)、硫黄(S)または窒素(N)から選択される少なくとも1つのヘテロ原子が介在する。あるいは、ヘテロ環は、3~6員環または5~6員環でもよい。ヘテロ環は、単環式または多環式環であってもよい。例としては、アゼピニル、アジリジニル、アゼチル、アゼチジニル、ジアゼピニル、ジチアジアジニル、ジオキサアゼピニル、ジオキソラニル、ジチアゾリル、フラニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、モルホリニル、モルホリノ、オキセタニル、オキサジアゾリル、オキシラニル、オキサジニルオキサゾリル、ピペラジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピリジル、ピラニル、ピラゾリル、ピロリル、ピロリジニル、チアトリアゾリル、テトラゾニル、チアジアゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、チエニル、テトラジニル、チアジニル、トリアジニル、チアジニルおよびチオピラニル、フロイソキサゾリル、イミダゾチアゾリル、チエノイソチアゾリル、チエノチアゾリル、イミダゾピラゾリル、シクロペンタピラゾリル、ピロロピロリル、チエノチエニル、チアジアゾロピリミジニル、チアゾロチアジニル、チアゾロピリミジニル、チアゾロピリジニル、オキサゾロピリミジニル、オキサゾロピリジル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピラジニル、ブリニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジニル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、ベンズオキサチオリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジチオリル、インドリジニル、インドリニル、イソインドリニル、フロピリミジニル、フロピリジル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル

10

20

30

40

50

、チエノピリミジニル、チエノピリジル、ベンゾチエニル、シクロペニタオキサジニル、シクロペニタフラニル、ベンズオキサジニル、ベンゾチアジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾピラニル、ピリドピリダジニルおよびピリドピリミジニルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0133】

本出願の目的に対して、“動物”という用語は、ヒト、霊長類、家畜(例えば、馬、牛、豚、山羊、羊、猫、犬、モルモット、マウス等)およびその他の哺乳動物を指すことを意味する。概して、この用語は、高度に発達した脈管系を有する(ヒト以外の)動物を指すために使用される。

【0134】

本発明の目的に対して、アゴニストもしくは作用物質またはリガンドは、ニコチン受容体と結合し、その機能を調節する分子または化合物である。好ましい作用物質は、受容体特異性であり、血液脳関門を横切らない、例えば、DMPPである。数多くの薬品類で、有用な作用物質が見出されるかもしれないが、それらは、典型的には、有機化合物、好ましくは、小さい有機化合物である。小さい有機化合物は、分子量150より大であるが、約4,500未満、好ましくは、約1500未満、さらに好ましくは、約500未満である。類の例としては、ペプチド類、糖類、ステロイド類、ヘテロ環類、多炭素環類、置換された芳香族化合物類等が挙げられる。

【0135】

ニコチニアゴニスト類は、炎症肺疾患類；および、これらの疾患に付随することの多い気流閉塞を特に処置するために現在使用されているあらゆる薬剤を必ずしも代替しない。気管支拡張剤は、気管支痙攣即放に有用であり続ける。しかし、気管支拡張剤は、炎症の根本的な原因には効果を有しない。

【0136】

ニコチニアゴニストは、ステロイドを使わないかまたは代替する薬剤として有用である。これらの薬剤は、肺食細胞への送達を目標とすることにより、気道および間質炎症の両方をコントロールするのに役立つ。コルチコステロイドに優るニコチニアゴニストの1つの主要な利点は、副作用がほとんど生じないことが期待される上に、コルチコステロイドでは不可能であるが、これらのアゴニストが纖維芽細胞に直接作用し、それ故、気道内および肺内で纖維症を防止または治癒しうるという事実である。IPF(すなわち、HPおよびサルコイドーシスの主要な続発症)及び気道纖維症が慢性ぜん息において広く見られる場合、間質纖維症が目安となる症状である(57)。

【0137】

炎症肺疾患のための強力な新規処置として、その他の物質が活発に研究されている。多くのサイトカイン類が特に標的とされている(例えば、IL-5, IL-13, IL-16等)(62)。炎症に関係する経路が複雑であるので、いずれか1つの特異なサイトカインまたはその他の炎症メディエイタでは、これらの肺疾患の処置に有意なインパクトを与えることはできないようである。ニコチン受容体アゴニストおよびそれらの類縁体および誘導体は、コルチコステロイドと大きな相違ないが、炎症応答の広範な領域を標的とするという利点を有する。その点に、炎症肺疾患の処置におけるそれらの潜在な可能性が存在する。

【0138】

選択された作用物質は、効能、安定性、薬学的相容性等を高めるために修飾することができる。作用物質の構造同定は、さらなる作用物質を同定し、創出し、スクリーンするためを利用することができる。例えば、ペプチド剤が同定される場合、それらは、例えば、それらの蛋白質安定性を高めるために、上記したような、種々の方法で修飾される。安定化のその他の方法としては、例えば、リポソーム等における封入が挙げられる。主題の結合剤は、当業者公知のいずれかの慣用的な方法にて製造される。

【0139】

治療上の使用については、ニコチン受容体の機能に影響を及ぼす作用物質は、いずれかの慣用的な手段によって投与するのがよい。小さい有機物質は、好ましくは、経口投与さ

10

20

30

40

50

れ；その他の組成物および作用物質は、好ましくは、薬学的にまたは生理学的に許容可能なキャリヤー、例えば、リン酸塩緩衝塩水等にて、便宜的に、非経口投与される。典型的には、組成物は、そのままにしておいた生理学的液体、例えば、血液または滑液に加えられる。

## 【0140】

本発明に従えば、肺炎症疾患を処置するための医薬組成物であって、ニコチン受容体アゴニストと薬学的に許容可能な賦形剤とを含む組成物であるもう1つの実施態様が提供される。

## 【0141】

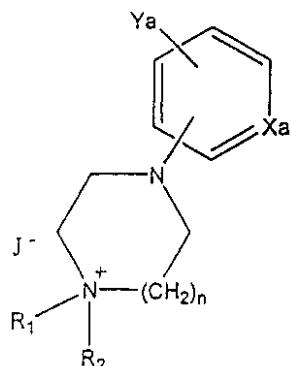
キャリヤーまたは賦形剤は、配合物のその他の成分と相溶性であり、かつ、その受容者に有害でないという意味にて、“許容可能”である必要がある。 10

別の実施態様では、肺炎症疾患を処置するための医薬組成物であって、

i) 式：

## 【0142】

## 【化42】



10

20

## 【0143】

[式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、独立に、1~10個の炭素原子を有する低級アルキルであり； Xaは、CHまたはNであり；

Yaは、ハロゲン、アミノ、アミジノ、アミド、アジド、シアノ、グアニド、ヒドロキシル、ニトロ、ニトロソ、尿素、サルフェート、サルファイト、スルホネート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホネート、アシル、アシロキシ、1~6個の炭素原子を有するアルキル、1~6個の炭素原子を有するアルコキシ、1~6個の炭素原子を有するアルキルチオ、1~6個の炭素原子を有するアルキルアミノ、1~6個の炭素原子を有するアルカノール、アラルキル、および6~10個の炭素原子を有するアリール；および、3~10員ヘテロ環から選択される1つ以上の任意の置換基であり； 30

nは、0~2の整数であり；

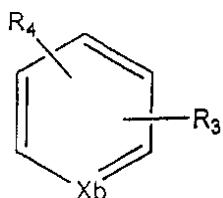
Jは、対イオンである。]

を有する化合物；又は

ii) 式：

## 【0144】

## 【化43】



30

40

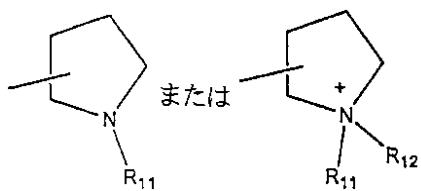
## 【0145】

[式中、R<sub>3</sub>は、

50

【0146】

【化44】



【0147】

から選択され；

Xbは、NまたはN<sup>+</sup>-R<sub>10</sub>であり；

10

R<sub>4</sub>は、水素、ハロゲン、アミノ、アミジノ、アミド、アジド、シアノ、グアニド、ヒドロキシリ、ニトロ、ニトロソ、尿素、サルフェート、サルファイト、スルホネート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホネート、アシル、アシロキシ、1~10個の炭素原子を有するアルキル、1~10個の炭素原子を有するアルコキシ、1~10個の炭素原子を有するアルキルチオ、1~10個の炭素原子を有するアルキルアミノ、1~10個の炭素原子を有するアルカノール、アラルキル、および6~10個の炭素原子を有するアリールから選択される1つ以上の置換基であり；

各R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は、独立に、1~10個の炭素原子を有するアルキルであるが、ただし、対イオンは、XbがN<sup>+</sup>-R<sub>10</sub>である時に、存在する。】

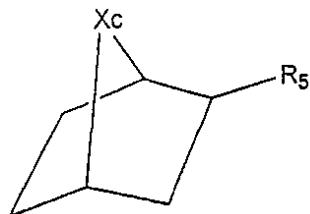
20

を有する化合物；又は

iii) 式：

【0148】

【化45】



30

【0149】

[式中、Xcは、NR<sub>13</sub>またはN<sup>+</sup>-R<sub>13</sub>R<sub>14</sub>であり、R<sub>13</sub>およびR<sub>14</sub>は、独立に、1~10個の炭素原子を有するアルキルであり；

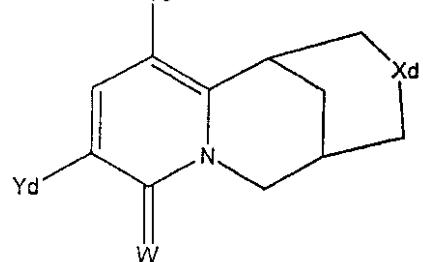
R<sub>5</sub>は、3~10員のヘテロ環であるが、ただし、対イオンは、XcがN<sup>+</sup>-R<sub>13</sub>R<sub>14</sub>である時に、存在する。】

を有する化合物；又は

iv) 式：

【0150】

【化46】



40

【0151】

[式中、Wは、OまたはSであり；

各YcおよびYdは、独立に、水素、ハロゲン、アミノ、アミジノ、アミド、アジド、シア

50

ノ、グアニド、ヒドロキシル、ニトロ、ニトロソ、尿素、サルフェート、サルファイト、スルホネート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホネート、アシル、アシロキシ、1~10個の炭素原子を有するアルキル、1~10個の炭素原子を有するアルコキシ、1~10個の炭素原子を有するアルキルチオ、1~10個の炭素原子を有するアルキルアミノ、1~10個の炭素原子を有するアルカノール、アラルキル、および6~10個の炭素原子を有するアリールから選択される置換基であり；

Xdは、NR<sub>15</sub>またはN<sup>+</sup>-R<sub>15</sub>R<sub>16</sub>であり、R<sub>15</sub>およびR<sub>16</sub>は、独立に、1~10個の炭素原子を有するアルキルであるが、

ただし、対イオンは、XdがN<sup>+</sup>-R<sub>15</sub>R<sub>16</sub>である時に、存在する。] 10  
を有する化合物と；

薬学的に許容可能な賦形剤と；  
を含む組成物を提供する。

#### 【0152】

1つの実施態様では、本明細書中に定義する医薬組成物は、さらに、気管支拡張剤、抗炎症剤、ロイコトリエン受容体アンタゴニストまたはホスホジエステラーゼ阻害剤(PDE)、例えば、PDE IVから選択される1つ以上の治療剤であってもよい。

#### 【0153】

さらなる実施態様では、気管支拡張剤は、2アゴニストまたは抗コリン作動剤である 20  
。

さらなる実施態様では、抗炎症剤は、コルチコステロイドである。

#### 【0154】

さらなる実施態様では、PDE抑制剤は、PDE IVである。

もう1つの実施態様では、本発明は、治療上有効な量の、本発明の方法に有用な化合物と、治療上有効な量の、少なくとも1つ以上の治療剤とを含む組み合わせを提供する。

#### 【0155】

当業者であれば、さらに追加の治療剤が必要とされるかまたは所望される場合、比率を容易に調節しうるであろうことは明白であろう。本明細書に記載する組み合わせの範囲は、本明細書に列挙する治療剤に限定されず、原則として、肺炎症疾患の予防および治療に有用ないずれの治療剤も包含することは理解されるであろう。 30

#### 【0156】

ペプチド剤については、その濃度は、概して、約50~500 μg/mlの範囲であろう。あるいは、それは、投与される投薬量では、体重基準でKg当り約1mg~数10g以上の許容可能な範囲で投与できる。その他の添加剤、例えば、安定剤、殺菌剤等も含ませることができる。これらの添加剤は、慣用的な量で含有されるであろう。

#### 【0157】

処置に使用される必要のある本発明の化合物の量は、選択される個々の化合物のみならず、また、投与ルート；処置が必要とされる状態の性質；患者の年齢および状態によっても変化するであろうし、最終的には、担当の医師または獣医の判断によるであろう。概して、投与される量は、経験的に決定され、典型的には、受容者の約10 μg~1000mg/kgもしくは10 μg~100mg/kgまたは、例えば、10 μg~1mg/kgの範囲である。 40

#### 【0158】

所望の投与量は、便宜上、1回投与量、または、適当な間隔、例えば、1日当り2回、3回、4回以上に分けて投与される分割投与量で表されうる。

治療に使用するのに、本発明の化合物または組み合わせは、原料薬品として投与することも可能であるものの、医薬組成物として活性成分を表すことが好ましい。

#### 【0159】

例えば、多くのこのような治療剤は、直接注射もしくは注入；局所；例えば、エアロゾルを介して気管内/鼻腔内投与；眼内；または、移植片(例えば、コラーゲン、浸透圧ポン 50

プ、治療ペプチド類とともに適当に形質転換された細胞等を含む移植片)内/上の取り扱いに適している。

【0160】

医薬組成物は、また、経口、鼻腔、局所(例えば、頬および舌下)、経皮または非経口(例えば、筋肉内、皮下および静脈内)投与に適したもの;または、吸入による投与に適した形のものをも含む。配合物は、適当な場合、便宜上、はっきり区別される投薬単位で提供され、医薬分野で周知のいずれかの方法によって調製することができる。方法は、全て、活性化合物を液体キャリヤーもしくは微細に分割された固体キャリヤーまたはこれらの両方と合わせ、ついで、必要な場合には、その生成物を所望の配合物に造形する工程を含む。

10

【0161】

経口投与に適した医薬組成物は、便宜上、各々が活性成分の予め決められた量を含有するはっきり区別される単位、例えば、カプセル、カシェーまたは錠剤として;粉末または顆粒として;溶液、懸濁液として;または、エマルジョンで提供してもよい。活性成分は、また、巨丸剤(bolus)、舐剤またはペーストとしても提供できる。経口投与用の錠剤およびカプセルは、慣用的な賦形剤、例えば、結合剤、充填剤、滑剤、崩壊剤または湿潤剤を含有してもよい。錠剤は、当分野周知の方法に従い塗被することもできる。経口液体製剤は、例えば、水性または油性懸濁液、溶液、エマルジョン、シロップまたはエリキシル剤の形であってもよく、または、使用前に水またはその他の適当なビヒクルと合わせるための乾燥製品として提供することもできる。このような液体製剤は、慣用的な添加剤、例えば、懸濁剤、乳化剤、(食用油を含んでもよい)非水性ビヒクルまたは保存剤を含有してもよい。

20

【0162】

本発明の化合物および組み合わせは、また、非経口投与用(例えば、注射、例えば、ボーラス注射または連続注入による)に配合することもでき、アンプル、予備充填シリンジ、小体積輸液内の、または、添加された保存剤を含むまたは多数回投与容器内の、単位剤形にて表すのがよい。組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液またはエマルジョンのような形であってもよく、配合剤、例えば、懸濁剤、安定剤および/または分散剤を含有してもよい。あるいは、活性成分は、使用前に、適当なビヒクル、例えば、発熱物質を含まない滅菌水と合わせるための、滅菌固体の無菌単離によるか、または、溶液からの凍結乾燥により得られる、粉末形であってもよい。

30

【0163】

口内に局所投与するのに適した組成物としては、香味基材、通常、ショ糖およびアカシアまたはトラガカント中に活性成分を含むロゼンジ;不活性基材、例えば、ゼラチンおよびグリセリンまたはショ糖およびアカシア中に活性成分を含むトローチ;および、適当な液体キャリヤー中に活性成分を含むうがい剤が挙げられる。

【0164】

吸入による投与については、本発明の化合物および組み合わせは、慣用的には、注入器;ネブライザもしくは加圧されたパック;または、エアロゾルスプレーを供給する他の慣用的な手段から供給される。加圧されたパックは、適当な噴射剤、例えば、ジクロロジフロオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素またはその他の適当なガスを含んでもよい。加圧されたエアロゾルの場合、投薬単位は、計量した量を供給するためのバルブを設けることによって決定することができる。

40

【0165】

あるいは、吸入による投与については、本発明の化合物および組み合わせは、乾燥粉末組成物、例えば、化合物と適当な粉末基材、例えば、ラクトースまたは澱粉との粉末混合物の形を取ってもよい。粉末組成物は、例えば、カプセルまたはカートリッジまたは、例えば、それから吸入器または注入器の助けを借りて粉末を投与することのできるゼラチンもしくはプリスター・パックの単位剤形で表すこともできる。

【0166】

50

炎症肺疾患に及ぼすニコチンアンタゴニストの効果を研究するために、2つの動物モデルを使用した。すなわち、HPモデルおよびぜん息モデルである。これらのモデルの両方で、ニコチン受容体アゴニストの(選択的および非選択的)効果を肺生理機能および炎症について検討した。インビトロ研究は、それによりニコチニアゴニストが炎症を低下させる機構を理解するために、動物研究からまたは患者から単離した炎症細胞および市販入手可能な細胞系統を使用して行った。

#### 【0167】

最初に、非特異的アゴニスト、すなわち、あらゆるニコチン受容体サブユニット(ニコチン、ジメチルフェニルピペラジニウム(DMPP)およびエピバチジン)に結合するアゴニストで、実験を行った(13,42)。4サブユニット特異性アゴニスト、シチシン(42)は、また、特異な刺激が、また、抗炎症効果を有するか否かを知るために試験した。 10

#### 【実施例】

#### 【0168】

##### 実施例I

###### インビボHP研究-1-過敏性炎症

マウスにおける長期間誘発された過敏性肺臓炎(HP)に及ぼすニコチニアゴニストの効果  
ニコチン受容体のニコチンによる刺激が炎症サイトカイン抑制によるHP抗原に対する免疫応答および特異な抗原媒介細胞活性化の抑制を低下させることを示す。

#### 【0169】

このモデルは、先に記載したように、HPの発生率が非喫煙者におけるよりも喫煙者にて低く(50)、このモデルが十分に説明されているので、選択した。HPは、農夫肺の原因物質であり、HPの一形態であるサッカロポリスボラレクチビルギュラ(Saccharapolyspora rectivirgula)(SR)抗原の投与によって誘発された。マウスは、腹腔内(IP)ニコチンにより、1日当り2回、0.5~2.0mg/kgの範囲の投与により、同時に処置した。ニコチン投与は、これらマウスの気管支肺胞洗浄(BAL)で見出される総細胞の数を有意に低下させる。ニコチン処置によって最も影響を受ける個体群は、図1にて見られるように、リンパ球であった。主として、リンパ球個体群の減少により、ニコチン処置したマウスの総細胞計算数の顕著な抑制が存在したことが分かるであろう。肺マクロファージおよびリンパ球を単離し、アンチ-CD3+組み換え型IL-2で刺激した。これら細胞によるIFN- $\gamma$ mRNA、すなわち、HPおよびその他の肺炎症疾患の発現に関することが公知のサイトカインの生成(52)を測定した。ニコチン処置した動物からの細胞は、非処置動物からの細胞よりもIFN- $\gamma$ mRNAが有意に低いことを示した。図2は、IFN- $\gamma$ mRNAの有意な抑制が観測されたことを示す。 20 30

#### 【0170】

##### 実施例II

###### ニコチニアゴニストがサイトカイン発現に及ぼす効果を示すインビトロ研究

インビボモデルにてニコチンの抑制効果に関する機構をさらに明らかにするために、肺胞マクロファージ細胞系統を使用した。

#### 【0171】

AMJ2-C11細胞についてのニコチンまたはDMPP処置の効果をRT-PCRによるTNF- $\alpha$ 、IL-10 mRNA発現について試験した。これらのサイトカインは、肺炎症疾患、例えば、HP、ぜん息およびサルコイドーシスの発現に関係する(52-55)。ニコチンおよびDMPP処置は、TNF mRNA発現の(40  $\mu$ Mニコチンで処置したLPS刺激細胞における発現の98%低下までの)非常な減少を示したが、投与量依存的ではなかった。結果が発現の% (100%はLPS単独群によって生じる)で表されている図3を参照する。バンドの強度は、TNF- $\alpha$ バンドの強度を1-Aクチンの強度で除することによって得られた。種々の投与量(ニコチンおよびDMPPについて40~160  $\mu$ M)による刺激細胞の処置は、TNF- $\alpha$ mRNA発現の低下を誘発した。最も大きい効果は、ニコチンの40  $\mu$ M濃度により得られたが(発現の98%低下)、他方、DMPPのあらゆる投与量は、発現の60~50%低下を生じた。同様の結果は、SR-刺激細胞でも観測された。図5と同様の方法で結果を表す図4を参照する。種々の投与量(ニコチンについて80および160  $\mu$ M、かつ、DMPPについて40~160  $\mu$ M)での刺激細胞の処置は、TNF- $\alpha$ mRNA発現の低下を誘発 40 50

した。ニコチンの160  $\mu$ M投与量でのみ、mRNA発現の効果を有するものの、他方、DMPPの40および80  $\mu$ M投与量は、TNF- mRNA発現の60%までの低下を誘発した。この非投与量依存性応答は、媒体中多量のアゴニストによるニコチン受容体脱感作によって説明することができる。IL-10 mRNA発現は、また、ニコチンおよびDMPP処置によっても低下した。最大の低下は、40  $\mu$ Mニコチンの投与量で生じた(LPS刺激された；mRNA発現の88%低下；結果を表す図5を参照)。種々の投与量(ニコチンおよびDMPPの両方について40～160  $\mu$ M)による刺激細胞の処置は、IL-10 mRNA発現の低下を誘発した。発現の最も大きい低下(87%低下)は、40  $\mu$ Mニコチンにより生じた。DMPPは、3つ全ての投与量について発現の55～40%低下を誘発した。80  $\mu$ M DMPPの投与量で、SR-刺激細胞で、87%のIL-10 mRNA発現低下が観測され、それらの結果は、図6に示されている。種々の投与量(ニコチンについて80および160  $\mu$ M、DMPPについて40～80  $\mu$ M)によるSR-刺激細胞の処置は、IL-10 mRNA発現の低下を誘発した。ニコチン処置によるmRNA発現での最も大きい低下は、160  $\mu$ Mで生じ(発現の60%低下)、DMPP処置による80  $\mu$ Mで生じた(発現の90%低下)。

#### 【0172】

AMJ2-C11細胞がIFN- mRNAを発現しないようであるので、RT-PCRによるDMPPのIFN- 発現の及ぼす効果を試験するために、もう1つのマクロファージ細胞系統(RAW 264.7, ATCC)を使用した(データは、示さず)。細胞は、SR抗原50  $\mu$ g/mlで刺激し、DMPPにより40～160  $\mu$ Mの範囲の投与量でインキュベートした。DMPP処置は、40  $\mu$ M投与量により75%まで、これら細胞内でIFN- の発現を低下させた。図5と同様の方法で結果を表す図7を参照する。DMPPの種々の投与量による刺激細胞の処置は、IFN- mRNA発現の低下を誘発した。発現の最も大きい低下(80%低下)は、40  $\mu$ M DMPPにより生じた。

#### 【0173】

##### 実施例III

##### ニコチンアゴニストが共同刺激分子発現に及ぼすインビトロ効果

ニコチンおよびDMPPのB7(CD80)分子発現に及ぼす効果をインビトロで試験した。AMJ2-C11細胞(マウス肺胞マクロファージ, ATCCから)を40  $\mu$ MニコチンまたはDMPPでインキュベートし、LPS(0.1  $\mu$ g/ml)またはSR抗原(50  $\mu$ g/ml)で48時間刺激した。処置した細胞のCD80の発現の割合は、LPSおよびSR刺激非処置細胞に見出される発現の約半分であった。ニコチン処置(48時間40  $\mu$ M)がLPS刺激細胞では20%まで発現を低下させたことを示す図8(a)を参照する。DMPP処置(48時間40  $\mu$ M)がLPS刺激細胞では17%まで、SR刺激細胞では20%まで、発現を低下させたことを示す図8(b)も参照する。

#### 【0174】

##### 実施例IV

##### ヒトBAL細胞(AMおよびリンパ球)についての研究

1つの目的は、DMPPまたは同様の薬剤で患者を処置することであるので、この薬剤の効果は、HPに罹患した患者からのリンパ球について変化した。BALは、HPに罹患した患者について実施した。その他のBAL細胞からリンパ球を単離して、PHAで刺激し、DMPPでインキュベートした。DMPPの投与量-応答は、IFN- についての(RT-PCRによる)サイトカインmRNA生成について試験した。DMPP処置がこれら細胞におけるIFN- の発現を低下させることを示す図9を参照する。

#### 【0175】

気管支肺胞洗浄を正常な患者について実施し、肺胞マクロファージを単離した。SR-刺激およびニコチンまたはDMPP処置した細胞は、再度、非処置細胞に比べて約半分のCD86の発現を示した。DMPPで処置した細胞は、非処置細胞より50%低いCD86を発現することを示す図10を参照する。

#### 【0176】

##### 実施例V

##### その他のニコチンアゴニストが短期間SR-誘発急性炎症に及ぼす効果の研究

農夫肺の原因物質であるサッカロポリスピラレクチビルギュラ(Saccharapolyspora reticuligula)(SR)抗原のマウスに対する鼻腔内点滴注入は、肺における顕著な炎症応答を誘

10

20

30

40

50

発する。好中球は、炎症部位にリクルートされる第1の炎症細胞である。DMPP(0.5mg/kg)、ニコチン(0.5mg/kg)およびエピバチジン(2μg/kg)でマウスを処置すると、SR-誘発された炎症に著しい抑制効果を示した。ニコチンおよびエピバチジンによる処置は、24時間後、SR-誘発された炎症に有意な抑制効果を示した。ニコチンアゴニストは、6時間ごとに50μl体積鼻腔内投与され、SR鼻腔内点滴注入後、24時間でマウスは死んだ。

#### 【0177】

ニコチンおよびエピバチジンで、有意な抑制効果が観測されたが、DMPPでは観測されなかった。しかし、DMPPで処置するかまたは処置しなかったマウスの数が15まで増加した後、我々は、非処置群と比較して、有意な抑制を観測しなかった(図12)。

#### 【0178】

TNF(前炎症サイトカイン)のレベルは、DMPP-処置したマウスの気管支肺胞洗浄で低く(図13は、DMPPがBALF TNFレベルを有意に減少させたことを示す)、炎症の低下がより低いTNF濃度から生ずる可能性があることを示す。

#### 【0179】

##### 実施例VI

##### インビボぜん息モデル

卵白アルブミン感作させたマウスで、同様の実験を実施した。DMPPは、吸入したアレルギー抗原およびメタコリンに対する炎症応答および過応答の両方を減少させると主張されている。

#### 【0180】

PBS中2mgの水酸化アルミニウムに乳化させた20μgのOVA蛋白質(ニワトリの卵のアルブミン; Sigma-Aldrich)の腹腔内注射によって、Balb/cマウス群を感作させた。4週間後、誘発投与量の1.5%/50μl OVAを鼻腔内投与した。誘発試験は3日間連続で毎日行い、ついで、最後にエアロゾル暴露した後24時間、肺のアレルギー性炎症について、マウスを評価した。誘発試験期間の間、種々の濃度のDMPPでマウス群を処置した。気管支肺胞洗浄(BAL)を実施し、液体から細胞を分離するために、流体を400gで遠心分離した。図14は、OVA攻撃された非処置マウスでは細胞の数が非常に上昇したことを示す。DMPP処置は、0.5および2.0mg/kg投与量で細胞計算数を有意に低下させた。図15は、OVA誘発試験されたマウス(OVA OVA)が対照群(sal sal)と比較してそれらのBALにてより多くの好酸球およびリンパ球を有したことを示す。DMPP処置は、全ての群にてBAL中の好酸球およびリンパ球の両方の存在を有意に低下させた(n=8; p<0.05)。図16は、OVA誘発試験を行ったマウス(OVA OVA)が対照群(sal sal)と比較して、より多くの好酸球およびリンパ球を有したことを示す。DMPP処置は、全ての群にてBAL中の好酸球およびリンパ球の両方の存在を有意に低下させた(n=8; p<0.05)。図17は、DMPP処置が0.1および0.5mg/kg投与量にて好酸球およびリンパ球の計算数を有意に低下させ、0.5mg/kgがDMPPの抗炎症効果について最も有効な投与量であることを示す。

#### 【0181】

肺IL-5レベルを決定するために、上澄み液を使用した。BAL細胞の総数および微分細胞計算数を評価した。図18は、OVA誘発試験がBAL中のIL-5レベルを増加させるものの、他方、DMPP処置がマウスの0.5mg/kg処置した群でのIL-5レベルに有意な抑制効果を有したこと示す。

#### 【0182】

気道応答を評価するために、DMPPの任意の投与量で、実験を繰り返した。

#### 【0183】

##### AHRの測定

コンピューター制御ベンチレータ(FlexiVENT™)を使用し、麻酔し、気管切開し、通風したマウスで、メタコリンに応答する気道過反応性(AHR)を測定した。

#### 【0184】

頸静脈を介して、メタコリンの投与量を増加させて(0mg/kg ~ 32.5mg/kg)、投与した。図19は、ぜん息のマウスと比較して、DMPPが肺抵抗性の増大%を低下させたことを示す。

10

20

30

40

50

図20は、ぜん息のマウスと比較して、DMPPが処置したマウスでPC200を有意に低下させたことを示す( $p = 0.04$  ;  $n=6$ )。

【0185】

実施例VII

IL-4のmRNA発現に及ぼすアゴニスト処置の効果

IL-4のmRNA発現、すなわち、ぜん息の発現に関係することが周知のサイトカインに及ぼすアゴニスト処置の効果も試験した(53)。92%までの40  $\mu$ M(図9)DMPPによるニコチン減少IL-4 mRNA発現は、IL-4 mRNA発現を完全に阻止した。図5と同様の方法で結果を示す図21を参照する。種々の投与量(ニコチンおよびDMPPの両方について40～160  $\mu$ M)で細胞を処置した。ニコチン処置は、IL-4 mRNAの低下を誘発した(40  $\mu$ M群で発現の90%までの低下)。先に示したように、SR抗原で細胞を刺激した時に、IL-4 mRNA発現は存在しなかった。 10

【0186】

実施例VIII

好酸球移行に及ぼす種々のアゴニストの作用

ぜん息の炎症に及ぼすニコチニアゴニストの低下効果をさらに研究するために、我々は、好酸球移行に及ぼす種々のアゴニストの作用を試験した。

【0187】

好酸球およびその他の炎症細胞の肺組織への浸潤は、ぜん息の重要な特徴であり、気道炎症および過応答性の原因である。血行から肺への炎症細胞の通過には、血管内皮、基底膜および細胞外マトリックス成分を介しての移動が関係する。炎症細胞は、プロテナーゼを生成することによって基底膜を横切る。これらの予備インビトロ実験では、人工の基底膜(Matrigel<sup>®</sup>(上付き文字Rは、登録商標を意味する)塗被された走化性チャンバ)に通じて精製した血液好酸球の移動に及ぼす種々のニコチニアゴニストの効果を検討した。DMPPは、好酸球移行の投与量関連抑制を誘発し(図22は、DMPPが人工基底膜を横切る好酸球移行の投与量関連抑制を誘発することを示す。)、他方、この効果は、アンタゴニストメカミルアミン(MEC)によって解消された(図23は、メカミルアミンがDMPPの効果を解消することを示し、ニコチン受容体活性化がDMPP抑制効果に対して必要であることを示唆する)。この抑制効果は、さらに、ニコチン、エピバチジンおよびシチシンを含めその他のニコチニアゴニストで確認され(図24)、これらは、全て、血液好酸球の移行を低下させた。結果は、アゴニストを含まない対照条件と比較して(アゴニスト処置した細胞の)抑制の割合(%)として表される。 20 30

【0188】

これらの結果は、ニコチニアゴニストが基底膜成分を分解するプロテナーゼの合成または活性化を低下させ、これにより好酸球の肺粘膜への移動が抑制されることを示唆する。

【0189】

実施例IX

ニコチニアゴニストのコラーゲン生成に及ぼす効果

ぜん息は、上皮下コラーゲン沈着を含め、その疾患の慢性の原因となる気道構造変化を特徴とする。コラーゲン合成と纖維芽細胞によるその分解との間の不均衡がこのプロセスに関係する(56)。予備実験では、我々は、原発正常な纖維芽細胞によって生成されるコラーゲンA1合成に及ぼすニコチニアゴニストの効果を研究した。コラーゲンA1遺伝子発現は、RT-PCRによって評価した。 40

【0190】

結果は、非処置細胞との比較によるアゴニスト処置細胞での遺伝子発現の割合(%)として表す。

DMPPは、投与量依存してコラーゲンA1遺伝子発現を抑制する(図25)。ニコチンは、1および10  $\mu$ Mで、幾分かの抑制効果を有するものの、他方、高濃度では、多分、受容体の脱感作により、効果がない(図26)。抑制を達成するためにはより低い投与量が必要である可能性があり、低投与量での試験が実施されるであろう。抑制効果は、エピバチジンでも観察される(図27)。 50

## 【0191】

DMPPの以下の類縁体で、同様の試験を行い、等価な結果が得られた。

## 【0192】

実施例XDMPP類縁体の効果

我々のDMPP結果に基づき、4つの新たなDMPP類縁体が開発され、それらの抗炎症効果、過応答性の改善および平滑筋弛緩効果について試験した。DMPPと同様に、ASM-002、ASM-03、ASM-004およびASM-005は、ニコチニアセチルコリン受容体の合成アゴニストである。これらは、第4級塩構造をとるため、非常に親水性であり、したがって、血液脳関門を容易に横切ることがない。その結果、これらは依存性を誘発しにくい。

10

## 【0193】

実施例XI抗炎症効果：DMPP類縁体の腫瘍壞死因子(TNF)放出に及ぼす効果

フィコールパック密度勾配によって、ぜん息患者の血液からヒト単核細胞を単離し、組織培養プレートに付着させ、ニコチンの濃度を増加させ又は増加させることなく、LPS(10ng/ml)により、37℃で、18時間刺激した。TNF、すなわち、強力な前炎症メディエイタの放出をELISA法により細胞培養上澄み液中で測定した。結果をLPS刺激未処置細胞からの放出割合(%)として表す(図28)。ASM-005を除いて、試験した全ての類縁体は、TNF放出に抑制効果を示した(n=8~10; p0.01~0.007)。

20

## 【0194】

実施例XIIDMPP類縁体のロイコトリエンC4(LTC4)生成に及ぼす効果

ぜん息にて最も増加した炎症細胞である血液好酸球を、ビード共役抗-CDモノクロナル抗体および磁気活性化細胞選別を使用して陰性選択により単離した。種々のDMPP類縁体で細胞を18時間プレインキュベートし、ついで、1M血小板活性化因子(PAF)で刺激して、LTC4を生成させ、これを酵素免疫検定法によって測定した。結果は、試験した4類縁体のうち3つがLTC4放出を低下させることができることを示す(表1)。

## 【0195】

## 【表1】

表1 DMPPおよび類縁体の LTC 放出に及ぼす効果

	LTC4 pg/ml
-	1725.80
DMPP	545.0
ASM002	246.40
ASM003	613.90
ASM004	601.60

30

## 【0196】

実施例XIII平滑筋弛緩効果：DMPP類縁体のマウス気管気道平滑筋応答に及ぼす効果

DMPP類縁体の気道平滑筋細胞に及ぼす弛緩効果を証明するために、単離したマウスの気管について、等尺性の研究を行った。37℃でクレーブス炭酸水素塩溶液を含有し、95%O<sub>2</sub>-5%CO<sub>2</sub>をバブルさせた器官浴(organ bath)中にトランスデューサを無理やり入れるために、気管リングを等尺的に取り付け、メタコリンの最大下濃度(10<sup>-5</sup>)で予め収縮させ、その類縁体の蓄積投与量でその浴に加えた。伸張の変化を記録した。最大収縮の割合(%)として、結果を表す(図29)。DMPPと同様に、その類縁体は、メタコリンで予め収縮させた

40

50

気管平滑筋の投与量依存性弛緩を誘発した。

【0197】

全体として、これらの結果は、ASM-002、ASM-003、ASM-004およびASM-005、すなわち、新たに合成した類縁体がDMPPと同様の抗炎症および平滑筋弛緩効果を生じさせることを示した。

【0198】

実施例XIV

マウスモデル

ASM-002の肺炎症に及ぼす効果

卵白アルブミン感作マウス(n=8)をアレルゲンで抗原投与し、同時に、ASM-002の濃度を増加させつつ(0.5～4mg/kg/日)、3日間、鼻腔内処置した。気管支肺胞洗浄によって回収される細胞の数を肺炎症の尺度として使用した。 10

【0199】

図30に示すように、ASM-002は、ぜん息マウスの肺の細胞炎症を投与量依存的に有意に抑制する( $ED_{50} = 0.71\text{mg/kg}$ , n=8)。

【0200】

実施例XV

マウスモデル

ぜん息のマウスモデルでの肺抵抗性に及ぼすASM-002の効果

気管支狭窄剤であるメタコリンに対する肺の応答をFlexi-vent<sup>®</sup>装置によって測定した。卵白アルブミン感作動物をASM-002(4mg/kg)で3日間およびメタコリン攻撃前10分間鼻腔内処置し、未処置のOVA感作動物と比較した。未感作動物の陰性の対照群と、メタコリン攻撃前10分にSalbutamol(Ventolin)を受容した陽性の対照群も含まれていた。 20

【0201】

結果によれば、陰性の対照群と比較されたOVA-感作マウスでは、メタコリンによって誘発される肺抵抗性は増加した(図31)。未処置マウスと比較してASM-002処置したマウスでは、肺抵抗性の有意な低下(ベースラインへの回帰)が観測される(n=8, p<0.02)。この効果は、Salbutamol(Ventolin<sup>TM</sup>)で達成されるのと同等であり、この最も一般的な気管支拡張剤Salbutamol(Ventolin<sup>TM</sup>)は、気管支収縮症状を軽減するために、現在、ぜん息に使用されている(n=4, p<0.02)。 30

【0202】

実施例XVI

犬のぜん息モデル

このモデルにて、線形動物アスカリスヌーム(Ascaris suum)に天然で感作された12匹の犬を交差研究計画で使用した。3匹づつの犬の4つの群をランダムに形成し、抗原に暴露させ、各動物は、未処置のまま、又はASM-002(食物中に4mg/kg 2×日)若しくはプレドニゾン(食物中に、1mg/kg 1×日)を受容させ、最も一般的に使用されるコルチコステロイド剤をぜん息の炎症を処置するために使用した。

【0203】

ASM-002およびプレドニゾン<sup>TM</sup>の肺炎症に及ぼす比較効果

気管支肺胞洗浄にて、細胞の炎症を評価した。

図32で示すように、ASM-002(8mg/kg)は、抗炎症犬に最も高い頻度で使用されるプレドニゾン<sup>TM</sup>と同等の効能で、ぜん息の犬の肺の細胞炎症を有意に抑制する。 40

【0204】

実施例XVII

肺過応答性の犬モデルにおけるASM-002の効果

過応答性は、(肺抵抗性を増加させるために)非特異性外部刺激様メタコリン又は抗原に反応する肺の能力として表される。過応答性抗原感作(ぜん息)犬は、非アレルギー性犬と比較して、より低濃度のメタコリンと反応するであろう。同様に、肺過応答性の改善は、同レベルの肺抵抗性を誘発するのに必要とされるメタコリン濃度の増加によって示される 50

。

## 【0205】

ASM-002またはプレドニゾン<sup>TM</sup>で処置するか又はしないまま、メタコリンの濃度を増加させて投与し、肺抵抗性を記録した。

図33に示すように、ASM-002は、12中7匹の過応答性の犬の肺抵抗性を減少させた。12の犬のうち1匹も、プレドニゾンによる過応答性の改善を示さなかった( $p=0.005$ )。

## 【0206】

実施例XVIIIASM-002の筋弛緩性

ASM-002の気道平滑筋細胞に及ぼす弛緩効果をさらに立証するために、単離したマウスの気管、犬の肺からの気管支リングおよび切除したヒト肺からの気管支リングについて、等尺性の研究を行った。先に記載したように、37<sup>o</sup>でクレーブス炭酸水素塩溶液を含有し、95%O<sub>2</sub>-5%CO<sub>2</sub>をバブルさせた器官浴中にトランスデューサを無理やり入れるために、気管または気管支リングを等尺的に取り付け、メタコリンの最大下濃度(10<sup>-5</sup>)で予め収縮させ、蓄積投与量のASM-002を加えた。伸張の変化を記録した。マウス(図34,  $p=0.002$ )、犬(図35,  $p=0.004$ )およびヒト(図36)について、最大収縮の割合(%)として、結果を表す。実施例XIV~XVIIIのこれらの結果は、ASM-002が予め収縮させたマウスの気管、犬およびヒトの気管支に及ぼす弛緩効果を表すことを示す。

10

## 【0207】

実施例XXインビトロ研究

ASM-002の抗炎症活性が先の実施例のマウスおよび犬にてインビトロで観察された。さらに効果を特性づけるために、ぜん息患者から単離されたヒト血液細胞による2つの強力な炎症メディエイタの放出を抑制する能力に関して犬を試験した。

20

## 【0208】

腫瘍壊死因子(TNF)は、炎症部位に放出されるメディエイタである。ヒト血液単核細胞をリポポリサッカライド(LPS)によりインビトロで刺激すると、多量のTNFが生成された。ASM-002を投与量を増加させながら加え、TNFのレベルを測定した(図37, EC<sub>50</sub> = 3 μM, n=6, 5 μMで $p=0.0045$ , 10 μMで0.0014および50 μMで0.0003)。TNF放出の投与量依存性抑制がASM-002で観察された。

30

## 【0209】

実施例XXILPS-刺激血液単核細胞によるTNF生成に及ぼす、ASM-002、DMPP及びデキサメタソンの比較効果

図38に示すように、未処置対照細胞からの結果を割合(%)で表す。全ての薬剤は、40 μM濃度で加えられた。結果は5つの異なる実験(5対象)の平均である。ASM-002は、ヒト血液単核細胞からのTNF放出のみならずデキサメタソンおよびDMPPを抑制する( $p=0.02$  ~ 0.001)。

## 【0210】

ロイコトリエンC4(LTC<sub>4</sub>)は、ぜん息において高度に生成される炎症脂質メディエイタであり、それは、血液好酸球により多量に放出される。

40

ヒト血液好酸球は、ぜん息患者の血液から単離され、血小板活性化因子(PAF)によりインビトロで刺激されて、多量のLTC4を生成し、80 μMのASM-002で処置され又は処置されなかった。

## 【0211】

ASM-処置された好酸球によるLTC4生成の有意な抑制が観測された(図39,  $p=0.0007$ )。結果は、(6人の患者に対する)6つの異なる実験の平均を表す。

結果は、ASM-002が組み合わせ抗炎症および気管支拡張性と過応答性の改善を示し、これらは、ぜん息およびその他の閉塞呼吸疾患の軽減および処置に非常に有効でありうることを示す。

50

## 【0212】

実施例XXIIその他のニコチニアセチルコリン受容体類縁体

本明細書に記載したその他の類縁体、例えば、ニコチン、シチシンおよびエピバチジンも、肺炎症の処置にニコチン受容体抑制剤として使用することができる。

## 【0213】

抗炎症効果：

フィコル-パック密度勾配によって、ヒト血液単核細胞を単離し、組織培養プレートに付着させ、LPS(100ng/ml)により、ニコチン類縁体の濃度を増加または増加させることなく、37℃で刺激した。得られた結果を図40に開示し、有意なレベルを表2に示す。

10

## 【0214】

## 【表2】

表2

ニコチン類縁体のLPS刺激に及ぼす効果の有意なレベル

p=

濃度 (M)	ニコチン p=	ASM-N1 p=	ASM-N2 p=	ASM-N3 p=	ASM-N4 p=
10 <sup>-4</sup>	0,034	0,011	0,006	0,037	0,035
10 <sup>-5</sup>	0,032	0,015	0,001	0,008	0,039

20

## 【0215】

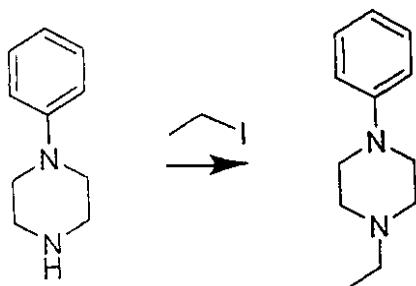
その4つのニコチン類縁体の濃度を増加させると、TNF放出の有意な減少が観察された。

## 【0216】

実施例XXIII

## 【0217】

## 【化47】



30

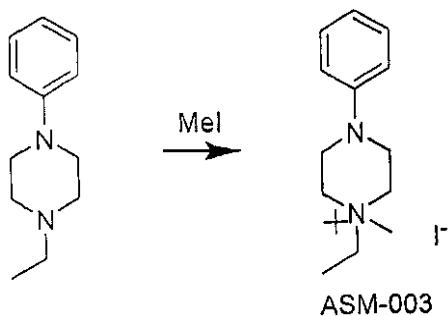
## 【0218】

1-フェニルピペラジン(1当量)、ヨードエタン(1当量)および炭酸ナトリウム(2当量)をt-ブタノール中で混合した。混合物を20時間還流した。混合物を、ついで、クロロホルムに溶解させ、水で3回抽出した。有機層を1N HCl水溶液で3回洗浄した。水層をNaOHペレットで塩基性pHまで塩基化した。塩基性水層を、ついで、クロロホルムで3回抽出し、合わせた有機抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、蒸発乾固させた。クロロホルム中0~5% MeOHの勾配を使用し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーを使用して、粗製の生成物を精製した。所望される生成物が黄色のオイルとして得られた。(収率52%)。

40

## 【0219】

## 【化48】



10

## 【0220】

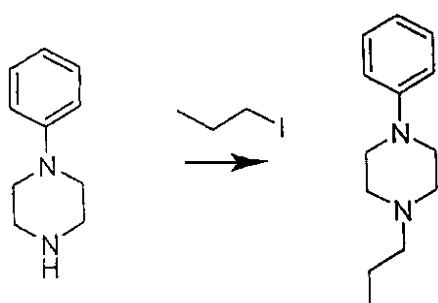
N-エチルフェニルピペラジン(1当量, 0.6mmol)とヨードメタン(過剰 > 10当量, 1ml)をエーテル中室温で4日間攪拌した。生ずるASM-003の白色沈殿を減圧濾過により単離した。(収率75%)。

## 【0221】

## 実施例XXIV

## 【0222】

## 【化49】



20

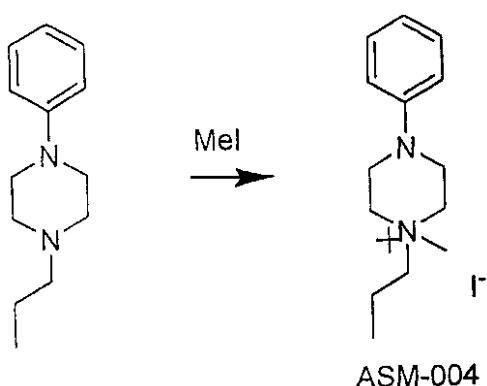
## 【0223】

1-フェニルピペラジン(1当量)、ヨードプロパン(1当量)および炭酸ナトリウム(2当量)をt-ブタノール中で混合した。混合物を20時間還流した。混合物を、ついで、クロロホルムに溶解させ、水で3回抽出した。有機層を1N HCl水溶液で3回洗浄した。水層をNaOHペレットで塩基性pHまで塩基性化した。塩基性水層を、ついで、クロロホルムで3回抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ、蒸発乾固させた。クロロホルム中0~5% MeOHの勾配を使用し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーを使用して、粗製の生成物を精製した。所望される生成物が黄色のオイルとして得られた。(収率83%)。

30

## 【0224】

## 【化50】



40

## 【0225】

N-プロピルフェニルピペラジン(1当量, 0.6mmol)とヨードメタン(過剰 > 10当量, 1ml)を混合し、エーテル中室温で2日間攪拌した。混合物を、ついで、追加量のヨードメタン(>10当量)とTHFおよびエーテルの(1:1)混合物とともに48時間還流した。混合物を蒸発させ

50

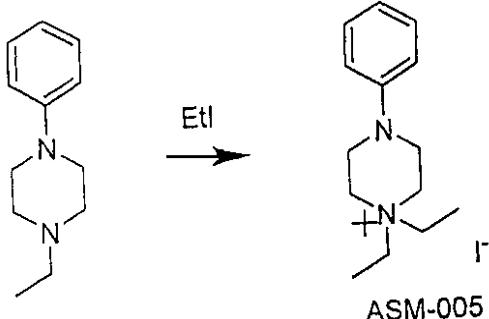
、エーテルで希釈すると、ASM-004の白色沈殿を生成し、減圧濾過により、単離した。(収率86%)。

【0226】

実施例XXV

【0227】

【化51】



【0228】

実施例XXIIIで製造したN-エチルフェニルピペラジン(1当量, 0.5mmol)とヨードエタン(過剰 > 10当量, 1ml)をエーテル中室温で2日間攪拌した。混合物を、ついで、追加量のヨードエタン(>10当量)とTHFおよびエーテルの(1:1)混合物とともに48時間還流した。混合物を蒸発させ、エーテルで希釈すると、ASM-005の白色沈殿を生成し、減圧濾過により、単離した(収率62%)。

【0229】

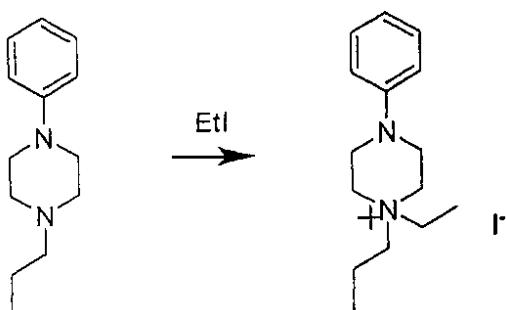
あるいは、N-エチルフェニルピペラジン(1当量, 3.94mmol)とヨードエタン(過剰 > 10当量, 3ml)をアセトニトリル中室温で攪拌した。混合物を蒸発させ、エーテルで希釈すると、ASM-005の白色沈殿を生成し、減圧濾過により、単離した(収率27%)。

【0230】

実施例XXVI

【0231】

【化52】



【0232】

N-プロピルフェニルピペラジン(1当量, 0.51mmol)とヨードエタン(過剰 > 10当量, 1ml)をエーテル中室温で2日間攪拌した。混合物を、ついで、追加量のヨードエタン(>10当量)とTHFおよびエーテルの(1:1)混合物とともに48時間還流した。混合物を蒸発させ、エーテルで希釈すると、白色沈殿を生成し、減圧濾過により、単離した(収率11%)。

【0233】

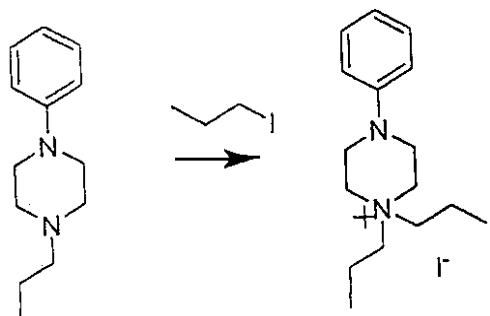
あるいは、N-プロピルフェニルピペラジン(1当量, 0.1mmol)とヨードエタン(過剰 > 10当量, 1ml)を還流アセトン中で24時間攪拌した。混合物を蒸発させ、エーテルで希釈すると、白色沈殿を生成し、減圧濾過により、単離した(収率75%)。

【0234】

実施例XXVII

【0235】

### 【化 5 3】



10

【 0 2 3 6 】

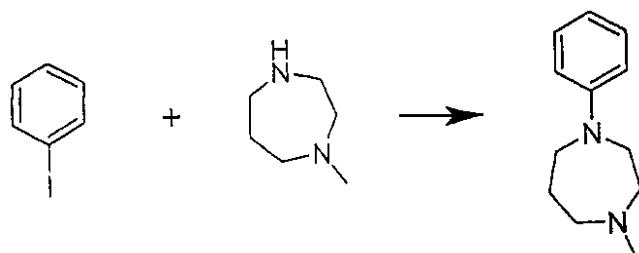
N-プロピルフェニルピペラジン(1当量, 0.53mmol)とヨードプロパン(過剰 > 10当量, 1mL)をエーテル中室温で2日間攪拌した。混合物を、ついで、追加量のヨードプロパン(>10当量, 1mL)とTHFおよびエーテルの(1:1)混合物とともに48時間還流した。混合物を蒸発させ、エーテルで希釈すると、白色沈殿を生成し、減圧濾過により、単離した(収率10%)。

〔 0 2 3 7 〕

## 実施例XXVIII

[ 0 2 3 8 ]

### 【化 5 4】



20

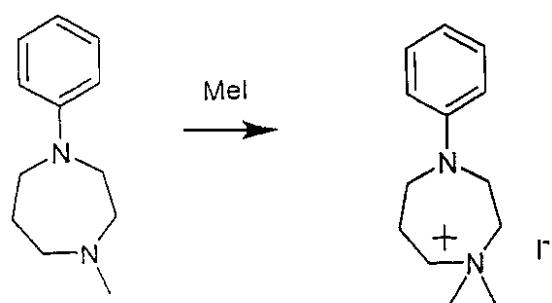
[ 0 2 3 9 ]

窒素下フレーム乾燥した丸底フラスコで、ヨードベンゼン(1当量, 1.47mmol)、N-メチルホモピペラジン(1.2当量, 1.76mmol)、エチレングリコール(2当量, 2.94mmol)、CuI(5%mol)およびK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(2当量, 2.94mmol)をイソプロパノール(3ml)に懸濁させた。混合物を17時間攪拌しつつ還流させた。生ずる混合物を室温まで冷却し、水を加えた(5ml)。混合物をエーテル(4×10ml)で抽出し、合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下、蒸発乾固させた。クロロホルム中0%および7.5%(2M NH<sub>3</sub>)MeOHの勾配を使用し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーを使用して、粗製の生成物を精製した。所望される生成物は、黄色のオイルとして得られた。(収率64%)。

30

[ 0 2 4 0 ]

### 【化 5.5】



ASM-002

40

〔 0 2 4 1 〕

N-メチルフェニルホモピペラジン(1当量, 0.36mmol)とヨードメタン(過剰 > 10当量, 1mL)をエーテル中室温で25時間攪拌した。混合物を、減圧下、蒸発させ、エーテルで希釈し

50

、生ずる白色固体を減圧下で濾過した。1,1-ジメチル-4-フェニルホモピペラジニウムヨーダイド(収率: 66%)。融点: 158 ~ 160。

【0242】

【化56】

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d6 (ppm): (q, 2H) 7.18, (q, 2H) 6.74, (t, 1H) 6.64, (br s, 2H, 3.74), (m, 2H) 3.52, (m, 2H) 3.44, (t, 2H) 3.40, (s, 6H) 3.17, (bs s, 2H) 2.21.

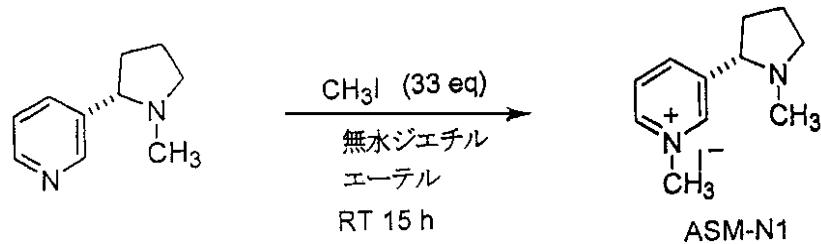
<sup>13</sup>C NMR DMSO-d6: 149, 129, 117, 112, 66, 65, 53, 47, 43, 22.

【0243】

実施例XXIX

【0244】

【化57】



10

20

【0245】

ニコチン(160mg, 0.987mmol)をジエチルエーテル(5ml)に溶解させ、過剰のヨードメタン(33当量, 2ml)を加え、暗所にて室温で一晩、15時間攪拌した。

混合物を減圧下で濾過し、固体をジエチルエーテルで洗浄した。ASM-N1の白色沈殿が得られた(収率91%)。

【0246】

【化58】

<sup>1</sup>H NMR acetone-d6 (ppm): (m, 1H) 1.75, (m, 1H) 1.85, (m, 1H) 2.0, (s, 3H) 2.26, (m, 2H) 2.42, (m, 1H) 3.25 (t, 1H) 3.59, (s, 3H) 4.67 (t, 1H) 8.21, (d, 1H) 8.66, (d, 1H) 9.13, (s, 1H) 9.22.

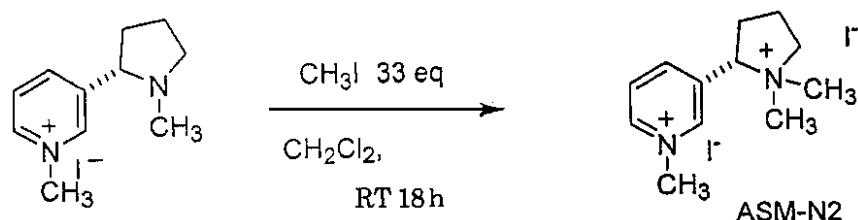
30

【0247】

実施例XXX

【0248】

【化59】



40

【0249】

無水ジクロロメタン(15ml)中先に得られたニコチン塩化合物(ASM-N1)(100mg, 0.32mmol)に、過剰のヨードメタン(33当量, 0.64ml)を加え、暗所にて室温で一晩、18時間攪拌した。

【0250】

混合物を減圧下で濾過し、固体をジエチルエーテルで洗浄した。白色沈殿が得られた(収率26%)。

【0251】

50

【化 6 0】

<sup>1</sup>H NMR acetone-d<sub>6</sub> (ppm): (m, 3H) 2.26, (m, 1H) 2.71, (s, 3H) 2.82, (s, 3H) 3.14 (m, 1H) 3.76, (m, 1H) 3.86, (s, 3H) 4.40, (t, 1H) 5.04, (t, 1H) 8.31, (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 9.17, (s, 1H) 9.31.

【 0 2 5 2 】

### 実施例XXXI

【 0 2 5 3 】

### 【化 6 1】

【 0 2 5 4 】

ニコチン(390mg, 2.4mmol)をジエチルエーテル(10ml)に溶解し、過剰のヨードエタン(3当量, 6.3ml)を加え、暗室室温で7日間攪拌した。

溶剤を蒸発させ、ジクロロメタンを加えて(100ml)、ASM-N4の白黄色の沈殿を生じさせた。

[ 0 2 5 5 ]

有機層を蒸発させ、生ずるオイルをジエチルエーテルで洗浄すると、ASM-N3を生成した。

【 0 2 5 6 】

【化 6 2】

<sup>1</sup>H NMR acetone-d<sub>6</sub> (ppm) of ASM-N3: (t, 3H) 1.70, (m, 1H) 1.82, (m, 1H) 1.95, (s, 3H), 2.26 (m, 3H) 2.43, (m, 1H) 3.30 (m, 1H) 3.70, (q, 2H) 4.95, (m, 1H) 8.20, (d, 1H) 8.69, (d, 1H) 9.29, (s, 1H) 9.39.

<sup>1</sup>H NMR acetone-d6 (ppm) of ASM-N4: (2t, 3H) 1.2 et 1.5, (t, 3H) 1.75, (m, 1H) 1.85, (m, 2H) 2.05 (s, 3H) 2.41, (m, 1H) 2.71, (m, 2H) 3.45, (2q, 2H) 3.78 et 3.95, (m, 1H) 4.12, (q, 2H) 4.98, (m, 1H) 8.27, (d, 1H) 8.86, (d, 1H) 9.40, (s, 1H) 9.56

【 0 2 5 7 】

### 実施例XXXII

[ 0 2 5 8 ]

【化 6 3】

シチシン  $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2 / 1 \text{ h} / \text{暗室}]{\text{CH}_3\text{I} (10 \text{ eq})}$  ASM-C1

[ 0 2 5 9 ]

ジクロロメタン中ヨードメタン(10当量)を、実施例XXIXに記載の手順と同様にして、暗所で1時間使用し、ASM-C1を製造した。特性決定の結果は構造と矛盾しなかった。

[ 0 2 6 0 ]

実施例XXXIII

【0261】

【化64】



【0262】

10

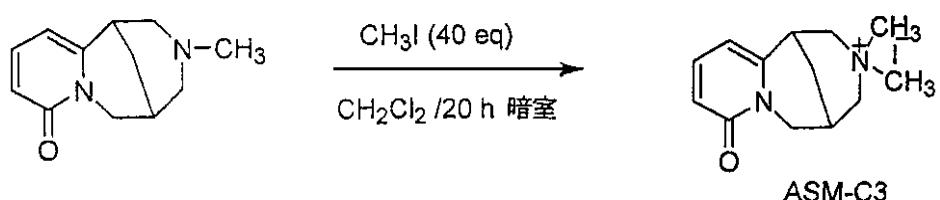
J. Med. Chem. (2001), 44, 3946-3955に記載の手順と同様にして、ホルムアルデヒドおよびギ酸を使用し、ASM-C2を製造した。特性決定の結果は構造と矛盾しなかった。

【0263】

実施例XXXIV

【0264】

【化65】



20

【0265】

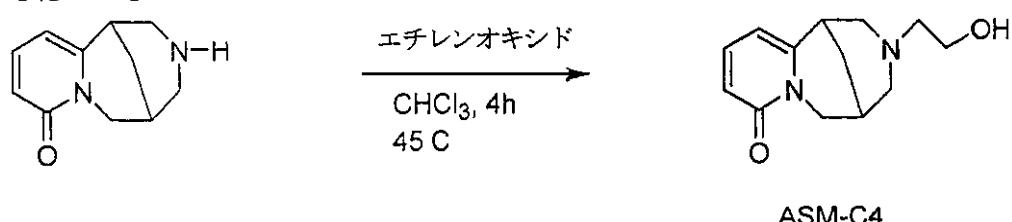
実施例XXIXに記載の手順と同様にして、ジクロロメタン中ヨードメタン(40当量)を暗所で20時間使用してASM-C3を製造した。特性決定の結果は構造と矛盾しなかった。

【0266】

実施例XXXV

【0267】

【化66】



30

【0268】

II Farmaco 54(1999) 438-451に記載の手順と同様にして、エチレンオキシドを使用して、ASM-C4を製造した。特性決定の結果は構造と矛盾しなかった。

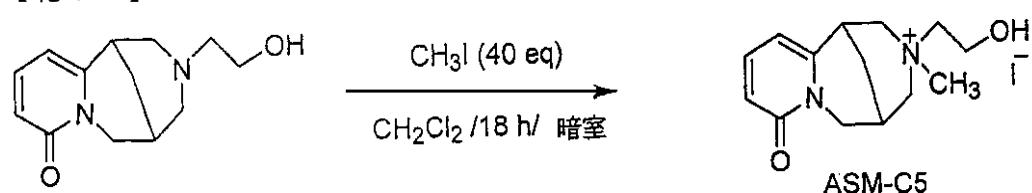
【0269】

実施例XXXVI

【0270】

40

【化67】



【0271】

実施例XXIXに記載の手順と同様にして、ジクロロメタン中ヨードメタン(40当量)を暗所で18時間使用して、ASM-C5を製造した。特性決定の結果は構造と矛盾しなかった。

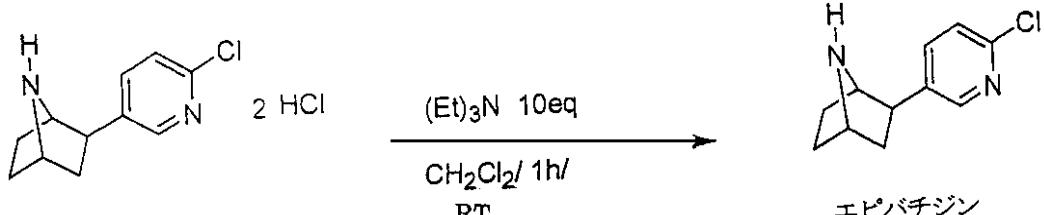
50

【0272】

実施例XXXVII

【0273】

【化68】



(+)-エピバチジン 2 塩酸塩

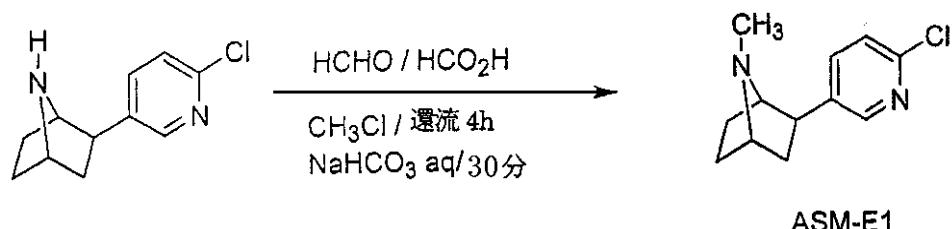
10

【0274】

(+)-エピバチジンジヒドロクロライドをジクロロメタン中室温で1時間トリエチルアミン(10当量)で処理し、ついで、エピバチジンを標準的な単離プロトコールに従い単離した。

【0275】

【化69】



20

【0276】

J. Med. Chem. 2001, 44, 3946-3955に記載の手順と同様にして、エピバチジン、ホルムアルデヒドおよび蟻酸を使用して、ASM-E1を製造した。特性決定の結果は構造と矛盾しなかった。

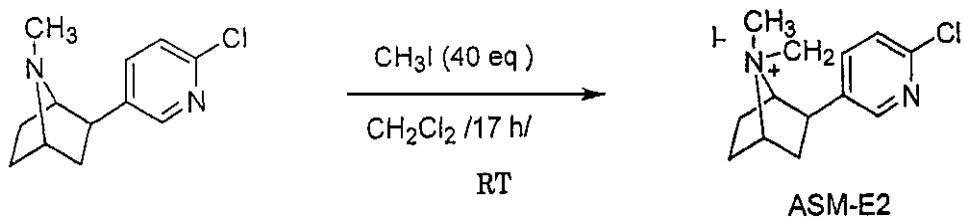
【0277】

30

実施例XXXVIII

【0278】

【化70】



【0279】

40

実施例XXIXに記載したと同様にして、ジクロロメタン中ヨードメタン(40当量)を、室温で17時間使用して、ASM-E1を製造した。特性決定の結果は構造と矛盾しなかった。

本発明を、その好ましい実施態様により、上記のように、本明細書にて記載したが、特許請求の範囲の請求項に記載した本発明の精神および性質から逸脱することなく、本発明は、変更または変形することができる。

【0280】

【化71】

**REFERENCES**

1. Cormier, Y., J. Belanger, and P. Durand. 1985. Factors influencing the development of serum precipitins to farmer's lung antigen in Quebec dairy farmers. *Thorax* 40(2):138-42.
2. Cormier, Y., L. Gagnon, F. Berube-Genest, and M. Fournier. 1988. Sequential bronchoalveolar lavage in experimental extrinsic allergic alveolitis. The influence of cigarette smoking. *Am Rev Respir Dis* 137(5):1104-9. 10
3. Cormier, Y., E. Israel-Assayag, G. Bedard, and C. Duchaine. 1998. Hypersensitivity pneumonitis in peat moss processing plant workers. *Am J Respir Crit Care Med* 158(2):412-7.
4. Gariepy, L., Y. Cormier, M. Laviolette, and A. Tardif. 1989. Predictive value of bronchoalveolar lavage cells and serum precipitins in asymptomatic dairy farmers. *Am Rev Respir Dis* 140(5):1386-9. 20
5. Lawrence, E. C., T. B. Fox, R. B. Teague, K. Bloom, and R. K. Wilson. 1986. Cigarette smoking and bronchoalveolar T cell populations in sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci* 465:657-64.

【0281】

【化72】

6. Valeyre, D., P. Soler, C. Clerici, J. Pre, J. P. Battesti, R. Georges, and A. J. Hance. 1988. Smoking and pulmonary sarcoidosis: effect of cigarette smoking on prevalence, clinical manifestations, alveolitis, and evolution of the disease. *Thorax* 43(7):516-24.
7. Rubin, D. T., and S. B. Hanauer. 2000. Smoking and inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 12(8):855-62.
8. Thomas, G. A., J. Rhodes, J. T. Green, and C. Richardson. 2000. Role of smoking in inflammatory bowel disease: implications for therapy. *Postgrad Med J* 76(895):273-9.
9. Guslandi, M. 1999. Nicotine treatment for ulcerative colitis. *Br J Clin Pharmacol* 48(4):481-4.
10. 10. Guslandi, M. 1999. Long-term effects of a single course of nicotine treatment in acute ulcerative colitis: remission maintenance in a 12-month follow-up study. *Int J Colorectal Dis* 14(4-5):261-2.
11. Rezvani, A. H., and E. D. Levin. 2001. Cognitive effects of nicotine. *Biol Psychiatry* 49(3):258-67.
12. Kelton, M. C., H. J. Kahn, C. L. Conrath, and P. A. Newhouse. 2000. The effects of nicotine on Parkinson's disease. *Brain Cogn* 43(1-3):274-82.
13. Bertram, K.G.1998.Basic and clinical pharmacology.Editions Appelton and Lange. 30  
Stanford, Connecticut.
14. Sekhon, H. S., Y. Jia, R. Raab, A. Kuryatov, J. F. Pankow, J. A. Whitsett, J. Lindstrom, and E. R. Spindel. 1999. Prenatal nicotine increases pulmonary alpha7 nicotinic receptor expression and alters fetal lung development in monkeys. *J Clin Invest* 103(5):637-47.
15. Maus, A. D., E. F. Pereira, P. I. Karachunski, R. M. Horton, D. Navaneetham, K. Macklin, W. S. Cortes, E. X. Albuquerque, and B. M. Conti-Fine. 1998. Human and 40

【0282】

【化73】

rodent bronchial epithelial cells express functional nicotinic acetylcholine receptors.  
Mol Pharmacol 54(5):779-88.

16. Shriver, S. P., H. A. Bourdeau, C. T. Gubish, D. L. Tirpak, A. L. Davis, J. D. Luketich, and J. M. Siegfried. 2000. Sex-specific expression of gastrin-releasing peptide receptor: relationship to smoking history and risk of lung cancer. J Natl Cancer Inst 92(1):24-33. 10
17. Ferguson, D. G., M. A. Haxhiu, A. J. To, B. Erokwu, and I. A. Dreshaj. 2000. The alpha3 subtype of the nicotinic acetylcholine receptor is expressed in airway-related neurons of the nucleus tractus solitarius, but is not essential for reflex bronchoconstriction in ferrets. Neurosci Lett 287(2):141-5.
18. Singh, S. P., R. Kalra, P. Puttfarcken, A. Kozak, J. Tesfaigzi, and M. L. Sopori. 2000. Acute and chronic nicotine exposures modulate the immune system through different pathways. Toxicol Appl Pharmacol 164(1):65-72. 20
19. Kalra, R., S. P. Singh, S. M. Savage, G. L. Finch, and M. L. Sopori. 2000. Effects of cigarette smoke on immune response: chronic exposure to cigarette smoke impairs antigen-mediated signaling in T cells and depletes IP3-sensitive Ca(2+) stores. J Pharmacol Exp Ther 293(1):166-71.
20. Sugano, N., K. Shimada, K. Ito, and S. Murai. 1998. Nicotine inhibits the production of inflammatory mediators in U937 cells through modulation of nuclear factor-kappaB activation. Biochem Biophys Res Commun 252(1):25-8. 30
21. Yates, S. L., M. Bencherif, E. N. Fluhler, and P. M. Lippiello. 1995. Up-regulation of nicotinic acetylcholine receptors following chronic exposure of rats to mainstream cigarette smoke or alpha 4 beta 2 receptors to nicotine. Biochem Pharmacol 50(12):2001-8. 40
22. Sopori, M. L., and W. Kozak. 1998. Immunomodulatory effects of cigarette smoke. J Neuroimmunol 83(1-2):148-56.

【0283】

## 【化74】

23. Lahmouzi, J., F. Simain-Sato, M. P. Defresne, M. C. De Pauw, E. Heinen, T. Grisar, J. Legros, and R. Legrand. 2000. Effect of nicotine on rat gingival fibroblasts in vitro. *Connect Tissue Res* 41(1):69-80.
24. Geng, Y., S. M. Savage, S. Razanai-Boroujerdi, and M. L. Sopori. 1996. Effects of nicotine on the immune response. II. Chronic nicotine treatment induces T cell anergy. *J Immunol* 156(7):2384-90. 10
25. McCrea, K. A., J. E. Ensor, K. Nall, E. R. Bleecker, and J. D. Hasday. 1994. Altered cytokine regulation in the lungs of cigarette smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 150(3):696-703.
26. Ohta, T., N. Yamashita, M. Maruyama, E. Sugiyama, and M. Kobayashi. 1998. Cigarette smoking decreases interleukin-8 secretion by human alveolar macrophages. *Respir Med* 92(7):922-7. 20
27. Suzuki, N., S. Wakisaka, Y. Takeba, S. Mihara, and T. Sakane. 1999. Effects of cigarette smoking on Fas/Fas ligand expression of human lymphocytes. *Cell Immunol* 192(1):48-53.
28. Zia, S., A. Ndoye, V. T. Nguyen, and S. A. Grando. 1997. Nicotine enhances expression of the alpha 3, alpha 4, alpha 5, and alpha 7 nicotinic receptors modulating calcium metabolism and regulating adhesion and motility of respiratory epithelial cells. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 97(3):243-62. 30
29. Zhang, S., and T. M. Petro. 1996. The effect of nicotine on murine CD4 T cell responses. *Int J Immunopharmacol* 18(8-9):467-78.
30. Bugeon, L., and M. J. Dallman. 2000. Costimulation of T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 162(4 Pt 2):S164-8. 40
31. Green, J. M. 2000. The B7/CD28/CTLA4 T-cell activation pathway. Implications for inflammatory lung disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 22(3):261-4.

## 【0284】

【化75】

32. Lenschow, D. J., T. L. Walunas, and J. A. Bluestone. 1996. CD28/B7 system of T cell costimulation. *Annu Rev Immunol* 14:233-58.
33. Walunas, T. L., and J. A. Bluestone. 1998. CTLA-4 regulates tolerance induction and T cell differentiation in vivo. *J Immunol* 160(8):3855-60.
34. Walunas, T. L., D. J. Lenschow, C. Y. Bakker, P. S. Linsley, G. J. Freeman, J. M. Green, C. B. Thompson, and J. A. Bluestone. 1994. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity* 1(5):405-13. 10
35. Israel-Assayag, E., A. Dakhama, S. Lavigne, M. Laviolette, and Y. Cormier. 1999. Expression of costimulatory molecules on alveolar macrophages in hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 159(6):1830-4.
36. Israel-Assayag, E., M. Fournier, and Y. Cormier. 1999. Blockade of T cell costimulation by CTLA4-Ig inhibits lung inflammation in murine hypersensitivity pneumonitis. *J Immunol* 163(12):6794-9. 20
37. Larche, M., S. J. Till, B. M. Haselden, J. North, J. Barkans, C. J. Corrigan, A. B. Kay, and D. S. Robinson. 1998. Costimulation through CD86 is involved in airway antigen-presenting cell and T cell responses to allergen in atopic asthmatics. *J Immunol* 161(11):6375-82.
38. Mathur, M., K. Herrmann, Y. Qin, F. Gulmen, X. Li, R. Krimins, J. Weinstock, D. Elliott, J. A. Bluestone, and P. Padrid. 1999. CD28 interactions with either CD80 or CD86 are sufficient to induce allergic airway inflammation in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 21(4):498-509. 30
39. Nicod, L. P., and P. Isler. 1997. Alveolar macrophages in sarcoidosis coexpress high levels of CD86 (B7.2), CD40, and CD30L. *Am J Respir Cell Mol Biol* 17(1):91-6.
40. Kesimal, A. C., C. T. Gentry, M. S. Panesar, M. A. Bowes, J. M. Vernier, R. Cube, K. Walker, and L. Urban. 2000. Analgesic profile of the nicotinic acetylcholine 40

【0285】

【化76】

receptor agonists, (+)-epibatidine and ABT-594 in models of persistent inflammatory and neuropathic pain. *Pain* 86(1-2):113-8.

41. Mellon, R. D., and B. M. Bayer. 1999. The effects of morphine, nicotine and epibatidine on lymphocyte activity and hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses. *J Pharmacol Exp Ther* 288(2):635-42.
42. Yokotani, K., M. Wang, S. Okada, Y. Murakami, and M. Hirata. 2000. Characterization of nicotinic acetylcholine receptor-mediated noradrenaline release from the isolated rat stomach. *Eur J Pharmacol* 402(3):223-9.
43. Yost, C. S., and B. D. Winegar. 1997. Potency of agonists and competitive antagonists on adult- and fetal- type nicotinic acetylcholine receptors. *Cell Mol Neurobiol* 17(1):35-50.
44. Fecho, K., K. A. Maslonek, L. A. Dykstra, and D. T. Lysle. 1993. Alterations of immune status induced by the sympathetic nervous system: immunomodulatory effects of DMPP alone and in combination with morphine. *Brain Behav Immun* 7(3):253-70.
45. Thompson, D. C., R. J. Altieri, and L. Diamond. 1990. Nicotinic agonist modulation of feline bronchomotor tone. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 17(2):83-97.
46. Barnes PJ. 2001. Future Advances in COPD Therapy. *Respiration* 68(5):441-8.
47. Lasky JA and Ortiz, LA. 2001. Antifibrotic therapy for the treatment of pulmonary fibrosis. *Am J Med Sci* 322(4):213-21.
48. Baron, J. A. 1996. Beneficial effects of nicotine and cigarette smoking: the real, the possible and the spurious. *Br Med Bull* 52(1):58-73.
49. Waldum, H. L., O. G. Nilsen, T. Nilsen, H. Rorvik, V. Syversen, A. K. Sanvik, O. A. Haugen, S. H. Torp, and E. Brenna. 1996. Long-term effects of inhaled nicotine. *Life Sci* 58(16):1339-46.

【0286】

【化 7 7】

50. Warren, C. P. 1977. Extrinsic allergic alveolitis: a disease commoner in non-smokers. Thorax 32(5):567-9.
51. Cormier, Y., G. M. Tremblay, M. Fournier, and E. Israel-Assayag. 1994. Long-term viral enhancement of lung response to *Saccharopolyspora rectivirgula*. Am J Respir Crit Care Med 149(2 Pt 1):490-4.
52. Gudmundsson, G., and G. W. Hunninghake. 1997. Interferon-gamma is necessary for the expression of hypersensitivity pneumonitis. J Clin Invest 99(10):2386-90.
53. Denis, M., M. Bedard, M. Laviolette, and Y. Cormier. 1993. A study of monokine release and natural killer activity in the bronchoalveolar lavage of subjects with farmer's lung. Am Rev Respir Dis 147(4):934-9.
54. Wahlstrom, J., K. Katchar, H. Wigzell, O. Olerup, A. Eklund, and J. Grunewald. 2001. Analysis of intracellular cytokines in cd4(+) and cd8(+) lung and blood t cells in sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 163(1):115-21.
55. Cohn, L., C. Herrick, N. Niu, R. Homer, and K. Bottomly. 2001. IL-4 promotes airway eosinophilia by suppressing IFN-gamma production: defining a novel role for IFN-gamma in the regulation of allergic airway inflammation. J Immunol 166(4):2760-7.
56. Laliberte R., Rouabchia M, Bosse M, Chakir J. 2001. Decreased capacity of asthmatic bronchial fibroblasts to degrade collagen. Matrix Biol Jan;19(8):743-53.
57. Boulet, L. P., H. Turcotte, M. Laviolette, F. Naud, M. C. Bernier, S. Martel, and J. Chakir. 2000. Airway hyperresponsiveness, inflammation, and subepithelial collagen deposition in recently diagnosed versus long-standing mild asthma. Influence of inhaled corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med 162(4 Pt 1):1308-13.
58. Dempsey, O. J. 2000. Leukotriene receptor antagonist therapy. Postgrad Med J. 76(902):767-73.

【0 2 8 7】

## 【化78】

59. Busse, W. W. 1998. Leukotrienes and inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 157(6 Pt 2):S210-3; discussion S247-8.
60. Zisman, D. A., J. P. Lynch, G. B. Toews, E. A. Kazerooni, A. Flint, and F. J. Martinez. 2000. Cyclophosphamide in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective study in patients who failed to respond to corticosteroids. *Chest* 117(6):1619-26. 10
61. Redington, A. E. 2000. Fibrosis and airway remodelling. *Clin Exp Allergy* 30 Suppl 1:42-5.
62. Frew, A.J., and Plummeridge MJ. 2001. Alternative agents in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 108(1):3-10.

## 【図面の簡単な説明】

## 【0288】

- 【図1】図1は、BAL細胞における総および微分細胞計算数を示す。
- 【図2】図2は、単離された肺単核細胞におけるIFN- $\gamma$  mRNA発現を示す。
- 【図3】図3は、24時間LPS刺激によって誘発されるTNF- $\alpha$  mRNA発現を示す。
- 【図4】図4は、24時間SR刺激によって誘発されるTNF- $\alpha$  mRNA発現を示す。
- 【図5】図5は、24時間LPSによって誘発されるIL-10 mRNA発現を示す。
- 【図6】図6は、24時間SR刺激によって誘発されるIL-10 mRNA発現を示す。ニコチン処置は、160  $\mu$ M(発現の60%低下)で生じ、DMPP処置では、80  $\mu$ M(発現の90%低下)で生じた。
- 【図7】図7は、24時間LPS刺激によるRAW264.7細胞にて誘発されるIFN- $\gamma$  mRNA発現を示す。
- 【図8】図8(a)及び(b)は、LPS(38%)またはSR抗原(35%)のいずれかによって誘発されるCD80の発現を示す。 30

- 【図9】図9は、HP患者について行ったBALから単離されるTリンパ球におけるIFN- $\gamma$  mRNA発現を示す。

- 【図10】図10は、正常な患者について行ったBALからの総細胞におけるCD86発現を示す。

- 【図11】図11は、DMPP、ニコチンおよびエピバチジン処置したマウスからのBAL細胞を示す。

- 【図12】図12は、動物の数が増加する時に見られる肺炎症に及ぼすDMPPの有意な抑制効果を示す。

- 【図13】図13は、DMPP処置したマウスからのBAL流体中のTNF- $\alpha$ レベルを示す。

- 【図14】図14は、ぜん息のマウスのBAL中の総細胞蓄積に及ぼすDMPPの投与量の増加についての腹腔内処置の効果を示す。 40

- 【図15】図15は、投与量応答についての微分計算数を示す。

- 【図16】図16は、ぜん息マウスのBAL中の総細胞蓄積に及ぼすDMPP IP処置効果についての第2の投与量応答を示す。

- 【図17】図17は、第2の投与量応答からの微分計算数を示す。

- 【図18】図18は、対照、ぜん息および処置したマウスからのBAL IL-5レベルを示す。

- 【図19】図19は、正常；ぜん息；および、0.5mg/kg鼻腔内DMPP処置したぜん息からのメタコリン誘発攻撃後の肺抵抗性を示す。

- 【図20】図20は、200%肺抵抗性増大(PC 200)の誘発攻撃投与量の見積もりを示す。

- 【図21】図21は、24時間LPS刺激によって誘発されるIL-4 mRNA発現を示す。 50

【図22】図22は、DMPPの血液好酸球移行に及ぼす効果を示す。

【図23】図23は、DMPPの血液好酸球移行に及ぼす抑制効果に及ぼすメカミルアミン、ニコチンアンタゴニストの効果を示す。

【図24】図24は、血液の好酸球の移行に及ぼす追加のニコチニアゴニスト(ニコチン、エピバチジンおよびシチシン)の効果を示す。

【図25】図25は、ヒト肺纖維芽細胞によるコラーゲン1A mRNA発現に及ぼすDMPPの効果を示す。

【図26】図26は、ヒト肺纖維芽細胞によるコラーゲン1A mRNAに及ぼすニコチンの効果を示す。

【図27】図27は、ヒト肺纖維芽細胞によるコラーゲン1A mRNA発現に及ぼす、もう1つのニコチニアゴニストであるエピバチジンの効果を示す。 10

【図28】図28は、TNF放出に及ぼす、DMPP、ASM-002、ASM-003、ASM-004およびASM-005の効果を示す。

【図29】図29は、マウス気管気道平滑筋応答に及ぼす、DMPP、ASM-002、ASM-003、ASM-004およびASM-005の効果を示す。

【図30】図30は、肺炎症に及ぼすASM-002の効果を示す。

【図31】図31は、ぜん息のマウスモデルにおける肺抵抗性に及ぼすASM-002の効果を示す。

【図32】図32は、肺炎症に及ぼすASM-002およびプレドニゾンの比較効果を示す。

【図33】図33は、肺過応答性の犬モデルにおけるASM-002の効果を示す。 20

【図34】図34は、マウスの気管に及ぼすASM-002の筋弛緩性を示す。

【図35】図35は、犬気管支リングに及ぼすASM-002の筋弛緩性を示す。

【図36】図36は、ヒト気管支リングに及ぼすASM-002の筋弛緩性を示す。

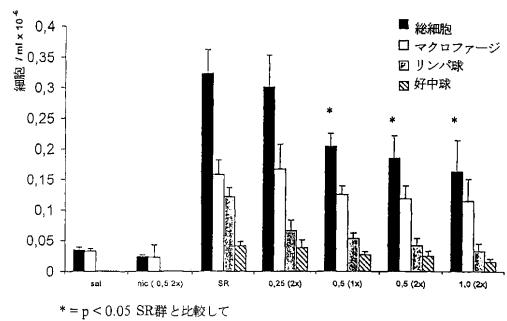
【図37】図37は、ぜん息患者から単離されるヒト血液細胞による強力な炎症メディエイタ放出に及ぼすASM-002の抑制効果を示す。

【図38】図38は、DMPPによるASM-002の比較効果；および、LPS刺激された血液単核細胞によるTNF生成に及ぼすデキサメタゾンの比較効果を示す。

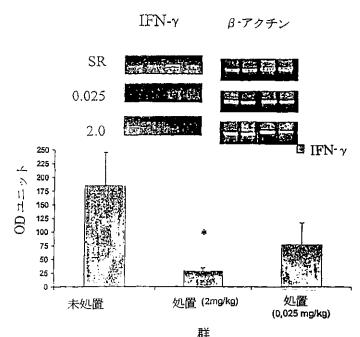
【図39】図39は、ASM-002によるLTC4生成の抑制を示す。

【図40】図40は、TNF生成に及ぼす、ニコチン、ASM-N1、ASM-N2、ASM-N3、ASM-N4およびASM-002の効果を示す。 30

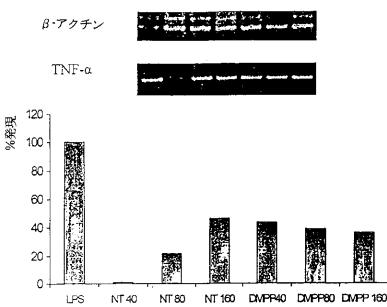
【図1】



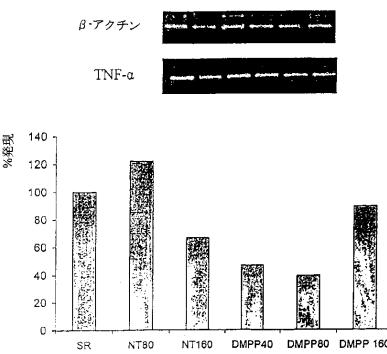
【図2】



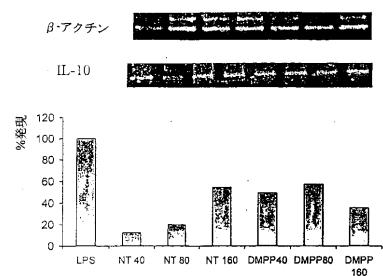
【図3】



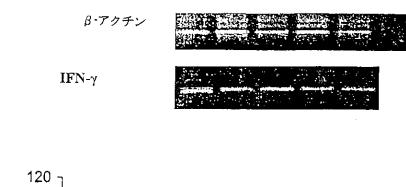
【図4】



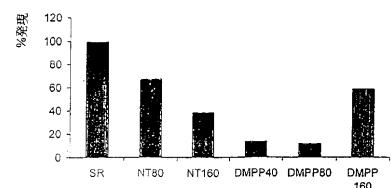
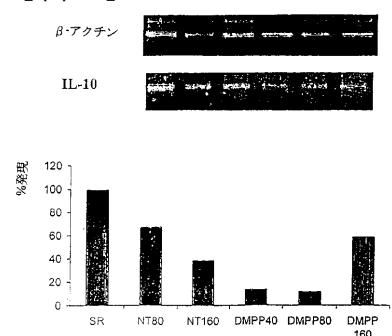
【図5】



【図7】



【図6】



【図 8】

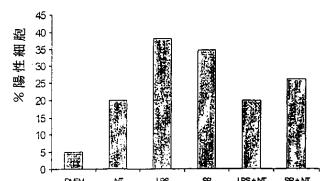


図 8a

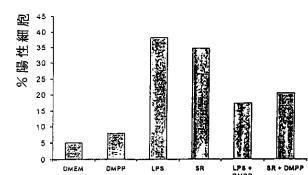
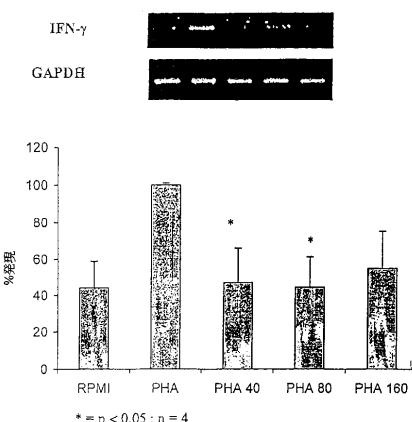
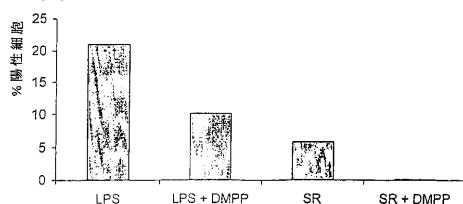


図 8b

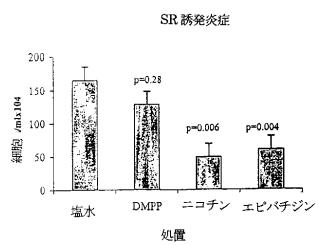
【図 9】



【図 10】



【図 11】



【図 12】



【図 13】

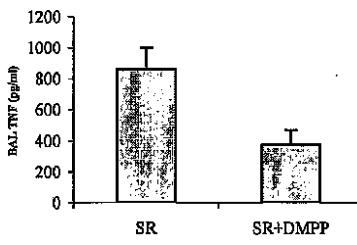
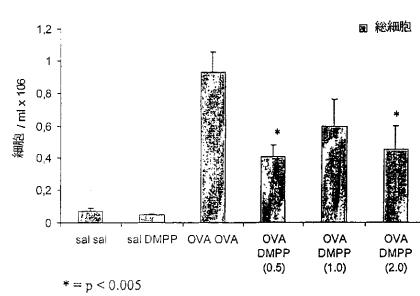
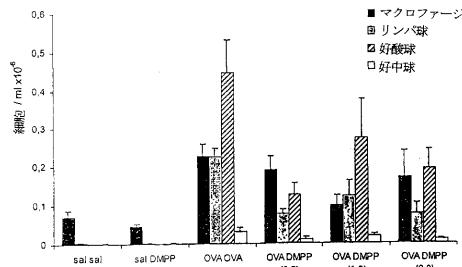


Fig. 13

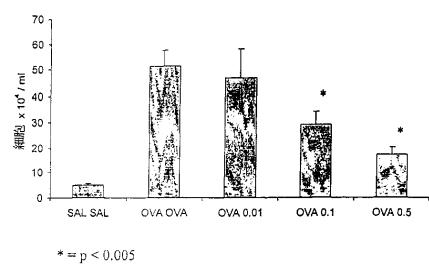
【図 14】



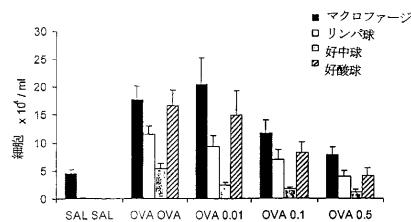
【図15】



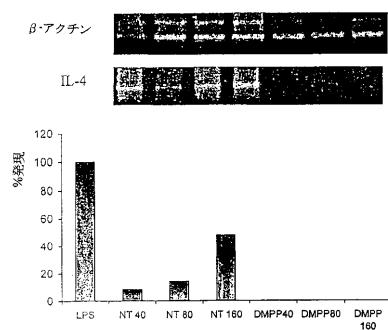
【図16】



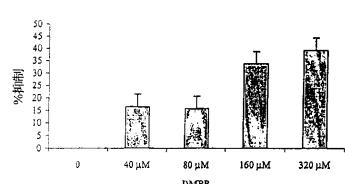
【図17】



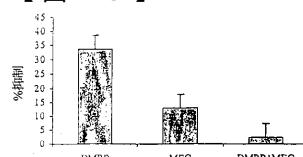
【図21】



【図22】



【図23】



【図18】

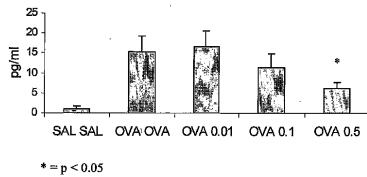
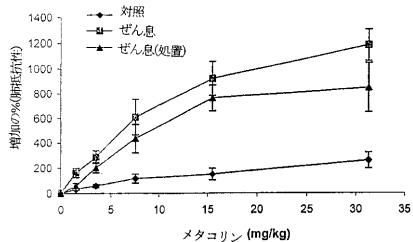
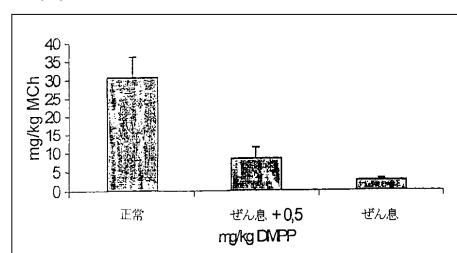


Fig. 18

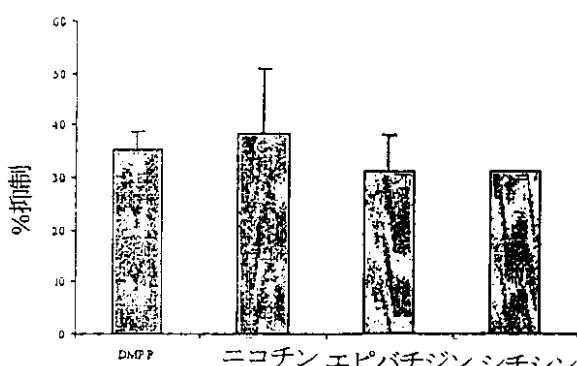
【図19】



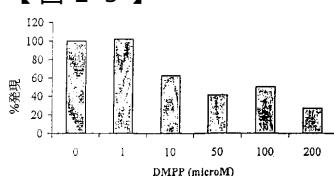
【図20】



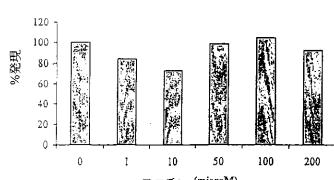
【図21】



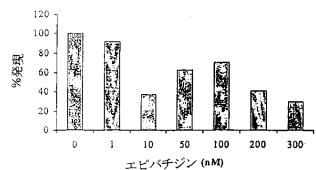
【図25】



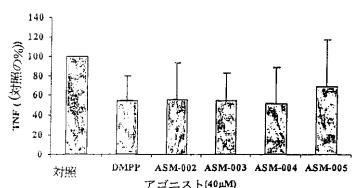
【図26】



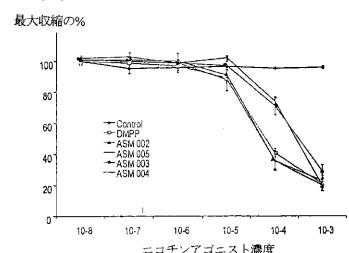
【図27】



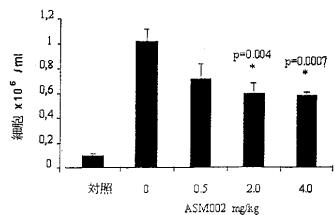
【図28】



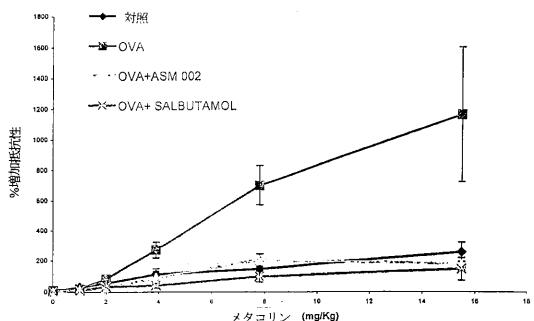
【図29】



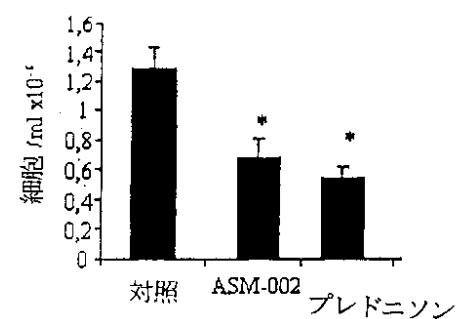
【図30】



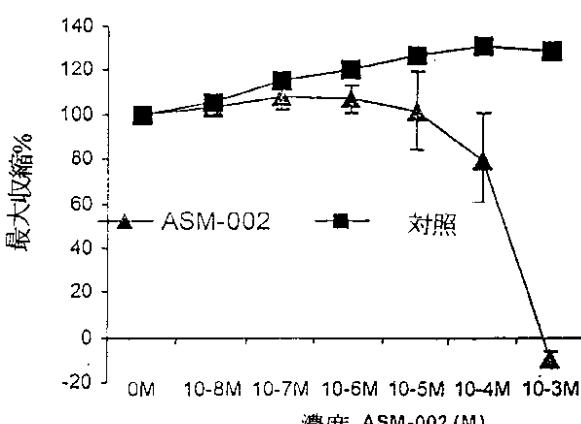
【図31】



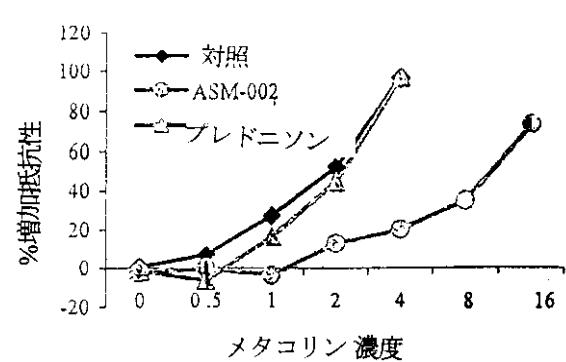
【図32】



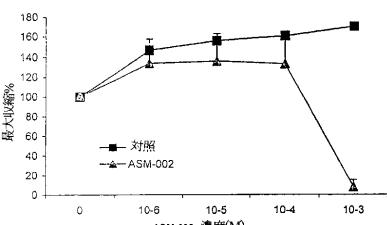
【図34】



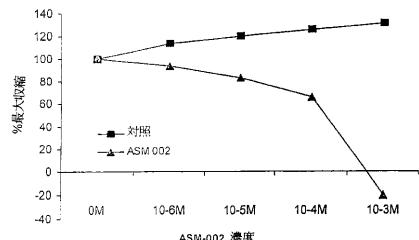
【図33】



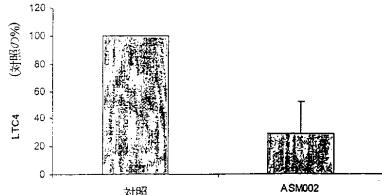
【図35】



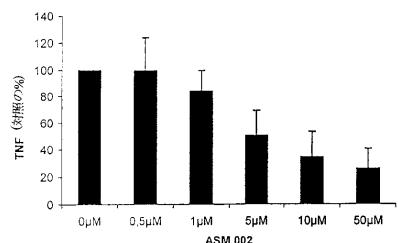
【図3-6】



【図3-9】

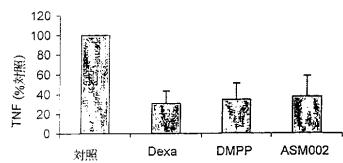


【図3-7】

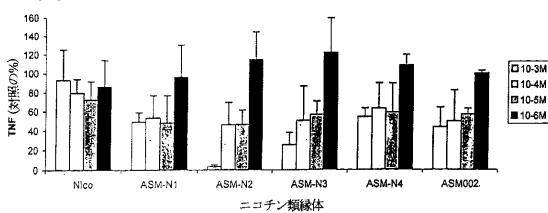


【図3-8】

ぜん息患者



【図4-0】



---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 61 P 11/06 (2006.01) A 61 P 11/06

(74)代理人 100096013  
弁理士 富田 博行  
(74)代理人 100139642  
弁理士 相馬 貴昌  
(72)発明者 コルミエ, イヴォン  
カナダ国ケベック ジー0エイ 2アール0, ヌーヴィル, シュマン・ロメル 436  
(72)発明者 イスラエル - アサヤグ, イヴリン  
カナダ国ケベック ジー1エックス 3ジェイ8, サント - フォイ, ルーティエ 655  
(72)発明者 ブランチエ, マリー - レネー  
カナダ国ケベック ジー0エイ 4イ - 0, イレ・ドルレアン, サン - ピエール, デ・リラ 11  
21  
(72)発明者 ゴドレオール, レーネ・セ  
カナダ国ケベック ジー7エイ 2エヌ3, サン - ニコラス, シュマン・オービン 2102  
(72)発明者 ラブリー, フィリップ  
カナダ国ケベック ジー1エム 4シ - 6, ケベック, リュー・デ・ローベリーズ 3423

審査官 濱下 浩一

(56)参考文献 国際公開第02/076434 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 295/02  
A61K 31/495  
A61K 31/551  
A61K 45/00  
A61P 11/00  
A61P 11/06  
CAplus/REGISTRY(STN)