

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成23年11月17日 (2011.11.17)

【公表番号】特表2011-500683(P2011-500683A)

【公表日】平成23年1月6日 (2011.1.6)

【年通号数】公開・登録公報2011-001

【出願番号】特願2010-529955(P2010-529955)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4725 (2006.01)

A 6 1 K 31/472 (2006.01)

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/4725

A 6 1 K 31/472

A 6 1 K 31/517

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成23年9月30日 (2011.9.30)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

糖尿病性網膜症、黄斑浮腫又は術後の眼炎症の処置において使用するための治療薬であって、該治療薬は、LFA-1及びICAMの相互作用を阻害することを特徴とする治療薬。

【請求項 2】

糖尿病性網膜症に起因する損傷が、黄斑浮腫、網膜血管新生、網膜にわたる線維血管性成長、視力喪失、基底膜肥厚化、網膜浮腫、又は網膜虚血であることを特徴とする請求項 1 に記載の治療薬。

【請求項 3】

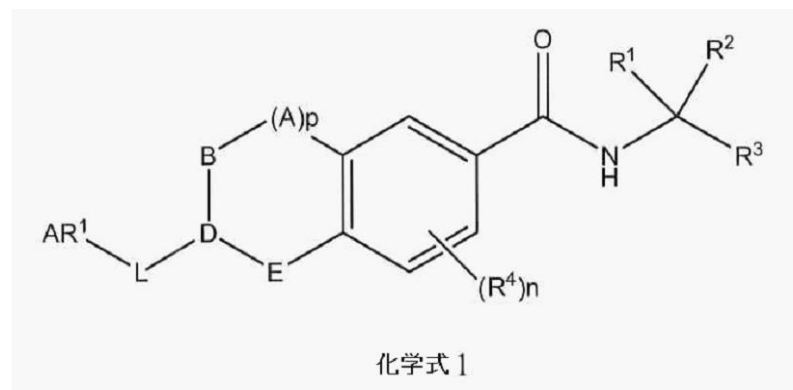
前記 ICAM が、ICAM-1、ICAM-2、若しくは ICAM-3 であり、又は前記治療薬が、LFA-1 アンタゴニストであり、好ましくは、前記 LFA-1 アンタゴニストが、ICAM-1 結合部位と重複する LFA-1 の L サブユニットにおける高親和性結合部位に結合するか、若しくは前記 LFA-1 アンタゴニストが、LFA-1 の L サブユニットにおいて ICAM-1 の結合と直接的に競合し、任意に、前記 LFA-1 アンタゴニストが、LFA-1 の L サブユニットにおいて ICMA-1 の結合のアロステリックアンタゴニストであり、例えば、前記 LFA-1 アンタゴニストが、抗体であるこ

とを特徴とする請求項1に記載の治療薬。

【請求項4】

前記 L F A - 1 アンタゴニストが、化学式 (I) (化 1) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩もしくはエステルであって、

【化 1】



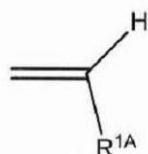
式中、 R^1 及び R^2 は、夫々独立して、水素、アミノ酸側鎖、 $-(CH_2)_mOH$ 、 $-(CH_2)_m$ アリール、 $-(CH_2)_m$ ヘテロアリール (m は 0 - 6)、 $-CH(R^{1A})(OR^{1B})$ 、 $-CH(R^{1A})(NHR^{1B})$ 、 $U-T-Q$ 、又は $U-T-Q$ で任意に置換された脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、もしくはヘテロ脂環式部分であり；

U は、不在、 $-O-$ 、 $-S(O)_0-2-$ 、 $-SO_2N(R^{1A})-$ 、 $-N(R^{1A})-$ 、 $-N(R^{1A})C(=O)-$ 、 $-N(R^{1A})C(=O)-O-$ 、 $-N(R^{1A})C(=O)-N(R^{1B})-$ 、 $-N(R^{1A})-SO_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、 $-C(=O)-N(R^{1A})-$ 、 $-OC(=O)N(R^{1A})-$ 、 $-C(=N-R^{1E})-$ 、 $-C(=N-R^{1E})-O-$ 、 $-C(=N-R^{1E})-N(R^{1A})-$ 、 $-O-C(=N-R^{1E})-N(R^{1A})-$ 、 $-N(R^{1A})C(=N-R^{1E})-$ 、 $-N(R^{1A})C(=N-R^{1E})-O-$ 、 $-N(R^{1A})C(=N-R^{1E})-N(R^{1B})-$ 、 $-P(=O)(OR^{1A})-O-$ 、又は $-P(=O)(R^{1A})-O-$ であり；

T は、不在、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、又はアルキルヘテロアリール部分であり；及び

Q は、水素、ハロゲン、シアノ、イソシアネート、 $-OR^{1B}$ ； $-SR^{1B}$ ； $-N(R^{1B})_2$ 、 $-NHC(=O)OR^{1B}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{1B})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{1B}$ 、 $-NH SO_2 R^{1B}$ 、 $NH SO_2 N(R^{1B})_2$ 、 $-NH SO_2 NHC(=O)OR^{1B}$ 、 $-NHC(=O)NH SO_2 R^{1B}$ 、 $-C(=O)NHC(=O)OR^{1B}$ 、 $C(=O)NHC(=O)R^{1B}$ 、 $-C(=O)NHC(=O)N(R^{1B})_2$ 、 $-C(=O)NH SO_2 R^{1B}$ 、 $-C(=O)NH SO_2 N(R^{1B})_2$ 、 $C(=S)N(R^{1B})_2$ 、 $-SO_2 R^{1B}$ 、 $-SO_2 OR^{1B}$ 、 $-SO_2 N(R^{1B})_2$ 、 $-SO_2 -NHC(=O)OR^{1B}$ 、 $-OC(=O)-N(R^{1B})_2$ 、 $-OC(=O)R^{1B}$ 、 $-OC(=O)NHC(=O)R^{1B}$ 、 $-OC(=O)NH SO_2 R^{1B}$ 、 $-OSO_2 R^{1B}$ 、又は脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、もしくはヘテロアリール部分であり、あるいは、ここで、 R^1 及び R^2 は、一緒になると、脂環式もしくは複素環部分であり、又は一緒になると、(化 2) であり、

【化 2】



R^{1A} 及び R^{1B} は、夫々存在すると、独立して、水素、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、もしくはアルキルヘテロアリール部分、 $-C(=O)R^{1C}$ 、又は $-C(=O)NR^{1C}R^{1D}$ であり； R^{1C} 及び R^{1D}

D は、夫々存在すると、独立して、水素、ヒドロキシル、又は、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、もしくはアルキルヘテロアリール部分であり；及び、 R^{1E} は、水素、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、もしくはアルキルヘテロアリール部分、 $-CN$ 、 $-OR^{1C}$ 、 $-NR^{1C}R^{1D}$ 、又は $-SO_2R^{1C}$ であり；

R^3 は、 $-C(=O)OR^{3A}$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-CH_2OR^{3A}$ 、 $-CH_2OC(=O)$ 、 $-アルキル$ 、 $-C(=O)NH(R^{3A})$ 、 $-CH_2X^0$ であり； R^{3A} は、夫々存在すると、独立して、水素、保護基、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリール、ヘテロアルキルヘテロアリール部分、又は薬学的に許容可能な塩もしくはエステルであり、あるいは、 R^{3A} は、 R^1 及び R^2 と一緒になると、複素環部分を形成し； X^0 は、 F 、 Br 又は I から選択されるハロゲンであり；

R^4 は、夫々存在すると、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、もしくはアルキルヘテロアリール部分であり、あるいは、 GR^{G1} であり、 G は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 NR^{G2} 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^{G2}$ 、 $C(=O)-$ 、 $-NR^{G2}C(=O)-$ 、又は $-SO_2NR^{G2}$ であり、及び R^{G1} 及び R^{G2} は、独立して、水素、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、もしくはアルキルヘテロアリール部分であり；

n は、 $0 - 4$ の整数であり；

AR^1 は、単環式又は多環式アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、脂環式又は複素環式部分であり；

A 、 B 、 D 、及び E は、価数が容認するように単結合又は二重結合のいずれかによって結合され； A 、 B 、 D 、及び E は、夫々存在すると、独立して、 $C=O$ 、 CR^iR^{ii} 、 NR^i 、 CR^i 、 N 、 O 、 S 、 $-S(=O)$ 、又は SO_2 であり； R^i 及び R^{ii} は、夫々存在すると、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、もしくはアルキルヘテロアリール部分であり、あるいは、 GR^{G1} であり、ここで G は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{G2}$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^{G2}$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-NR^{G2}C(=O)-$ 、又は $-SO_2NR^{G2}$ であり、及び、 R^{G1} 及び R^{G2} は、独立して、水素、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、もしくはアルキルヘテロアリール部分、あるいは、任意の2つの隣接物が一緒になると、脂環式、ヘテロ脂環式、アリール、又はヘテロアリール部分を示し；

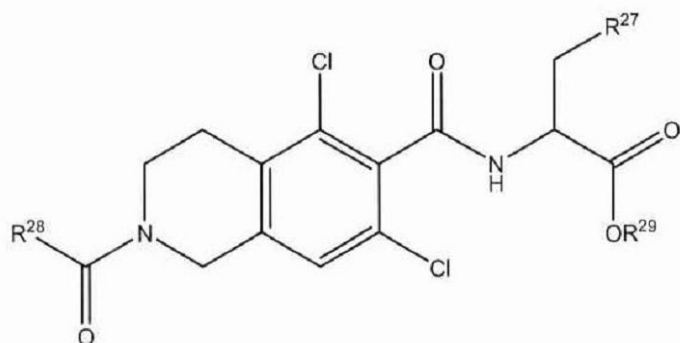
p は、 $0 - 4$ の整数であり；及び

L は、不在、又は $V - W - X - Y - Z$ であり、 V 、 W 、 X 、 Y 、及び Z は、夫々存在すると、独立して、不在、 $C=O$ 、 NR^{L1} 、 $-O-$ 、 $-C(R^{L1})=$ 、 $=C(R^{L1})-$ 、 $-C(R^{L1})(R^{L2})$ 、 $C(=N - OR^{L1})$ 、 $C(=NR^{L1})$ 、 $-N=$ 、 $S(O)_0 - 2$ であり；置換もしくは非置換 C_{1-6} アルケニリデンもしくは C_{2-6} アルケニリジン鎖であり、ここで、2つまでの非隣接メチレン単位は、独立して、 $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(C=O)NR^{L3}$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{L3}$ 、 $-NR^{L3}NR^{L4}$ 、 $-NR^{L3}NR^{L4}C(=O)-$ 、 $-NR^{L3}C(=O)-$ 、 $NR^{L3}CO_2-$ 、 $NR^{L3}C(=O)NR^{L4}$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L3}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L3}$ 、 $-NR^{L3}SO_2NR^{L4}$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NR^{L3}$ によって任意に置き換えられ； R^{L3} 及び R^{L4} は、夫々存在すると、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、もしくはアシル；又は、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、もしくはアルキルヘテロアリール部分であり；並びに、 R^{L1} 及び R^{L2} は、夫々存在すると、独立して、水素、ヒドロキシル、保護ヒ

ドロキシ、アミノ、保護アミノ、チオ、保護チオ、ハロゲン、シアノ、イソシアネート、カルボキシ、カルボキシアリール、ホルミル、ホルミルオキシ、アジド、ニトロ、ウレイド、チオウレイド、チオシアナト、アルコキシ、アリールオキシ、メルカプト、スルホンアミド、ベンズアミド、トシル、又は脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、もしくはアルキルヘテロアリール部分であり、あるいは、 R^{L1} 及び R^{L2} は、1つ又はそれ以上で存在すると、一緒になり、又は、V、W、X、Y、もしくはZのうちの1つと一緒に、脂環式もしくは複素環式部分を形成するか、又はアリールもしくはヘテロアリール部分を形成し；

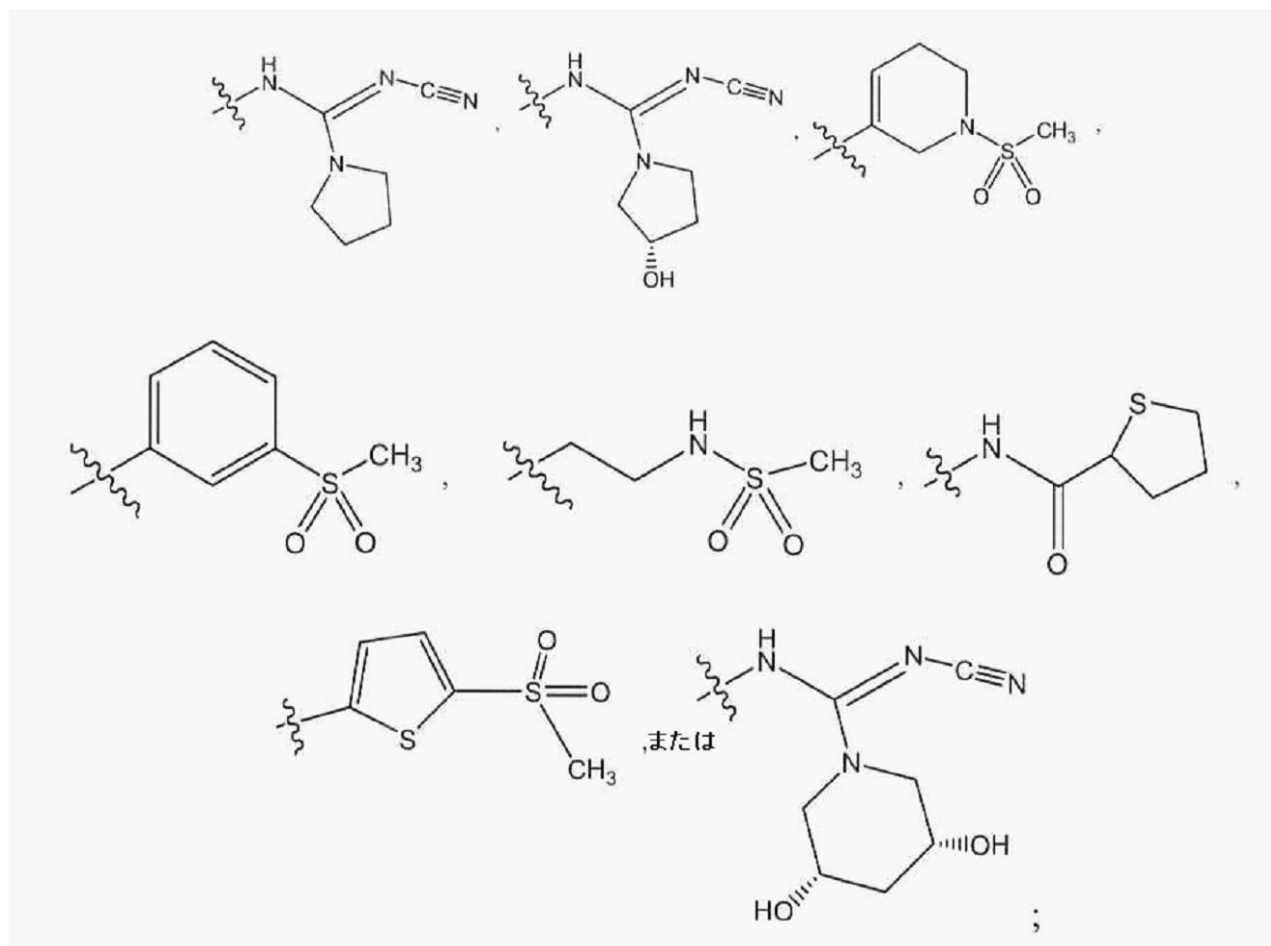
任意に、前記化学式 (I) の化合物が、化学式 (II) (化3) の化合物であって、

【化3】



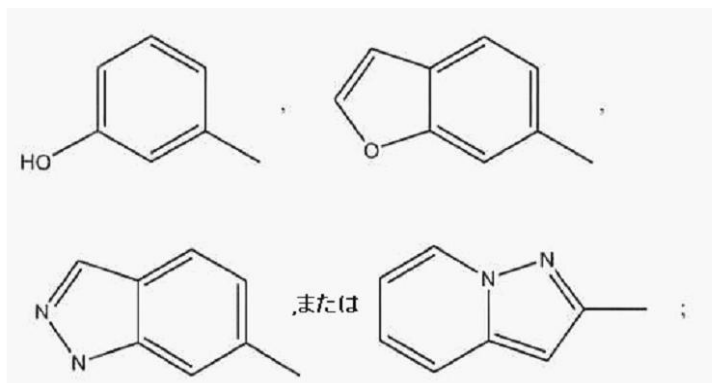
式中、 R^{27} は (化4) のうちの1つであり、

【化4】



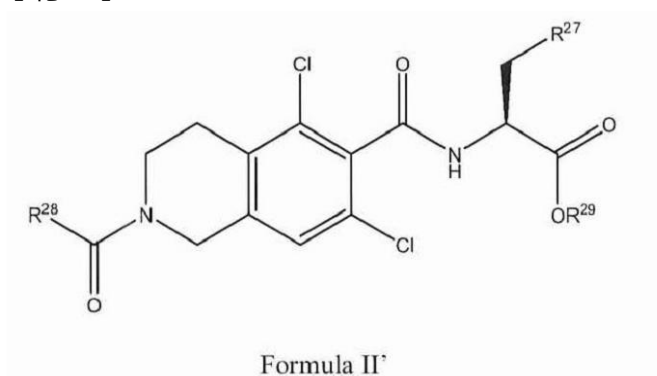
R^{28} は、(化5) のうちの1つであり、

【化 5】



および、 R^{29} は、水素、薬学的に許容可能な塩又はエステルであり、好ましくは、化学式 (II) の化合物は、化学式 (II') (化 6) のような立体化学構造を含む、ことを特徴とする請求項 3 に記載の治療薬。

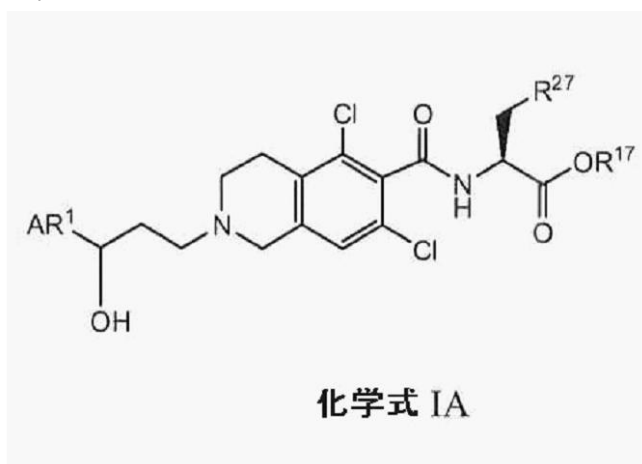
【化 6】



【請求項 5】

前記化学式 (I) の化合物が、化学式 (IA) (化 7)、(IIA) (化 8)、又は (IIB) (化 9) のうちの 1 つの化合物であって、

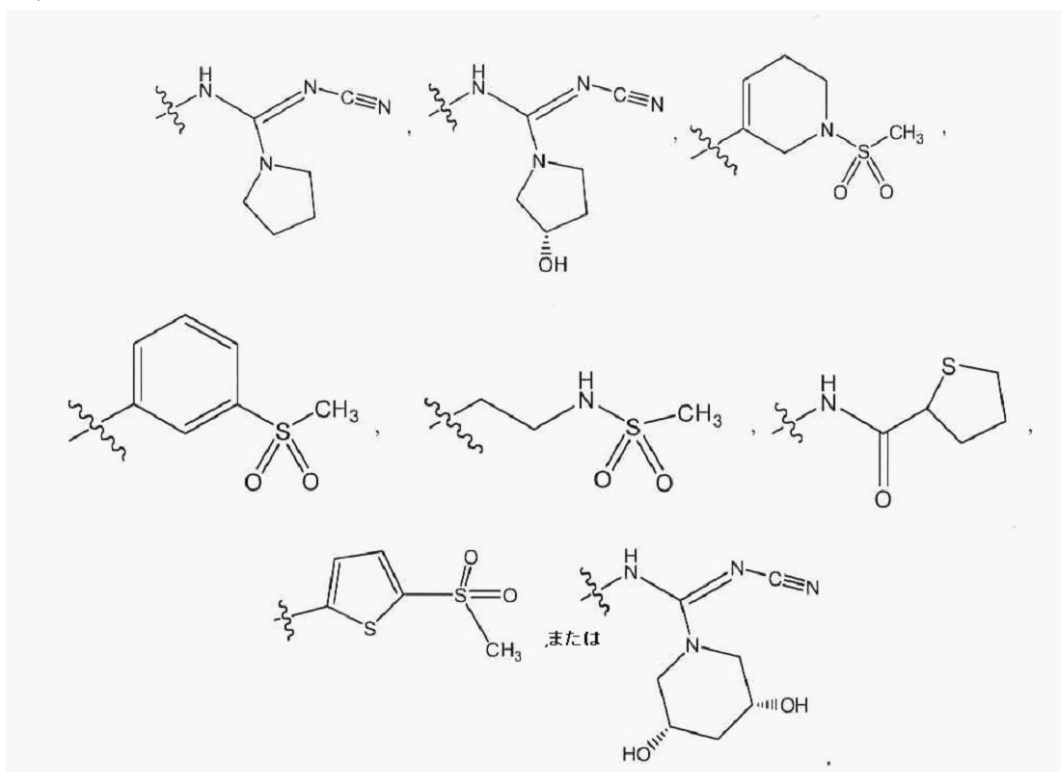
【化 7】



Chemical structure IIA is a 6,8-dichloro-4-methyl-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepine derivative. The structure features a benzene ring fused to a seven-membered diazepine ring. The benzene ring has chlorine atoms at positions 6 and 8. The diazepine ring has a methyl group at position 4 and is substituted at position 2 with a (E)-3-((R¹⁷)oxycarbonyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl group. The diazepine ring is also substituted at position 7 with a (S)-1-((R²⁷)oxycarbonyl)-2-aminopropan-1-yl group.

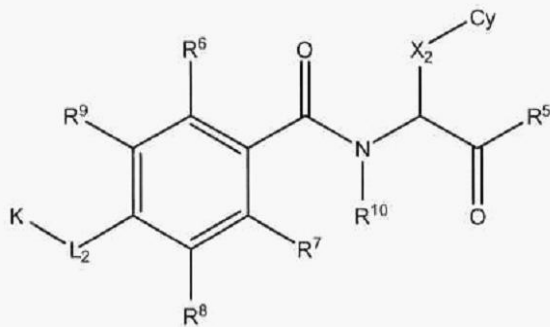
化学式 IIB

【化 1 0】



【請求項 6】

前記 L F A - 1 アンタゴニストが、化学式 (I I I) (化 1 1) の化合物を含み、
【化 1 1】



化学式 III

式中、C y は、ヒドロキシル、メルカプト、チオアルキル、ハロゲン、オキソ、チオ、アミノ、アミノアルキル、アミジン、グアニジン、ニトロ、アルキル、アルコキシ、もしくはアシルで任意に置換された芳香族炭素環、芳香族複素環、又は非芳香族複素環であり；

X₂ は、- C H₂ - N R^{1 0} - [二価炭化水素鎖] - であり、ここで、該二価炭化水素鎖は、ヒドロキシル、メルカプト、ハロゲン、アミノ、アミノアルキル、ニトロ、オキソ、又はチオで任意に置換され；

K は、ヒドロキシル、メルカプト、ハロゲン、オキソ、チオ、チオアルキル、アミノ、アミノアルキル、炭素環もしくは複素環、炭化水素、ハロ置換炭化水素、アミノ、アミジン、グアニジン、シアノ、ニトロ、アルコキシ、もしくはアシルで任意に置換された複素環であり；

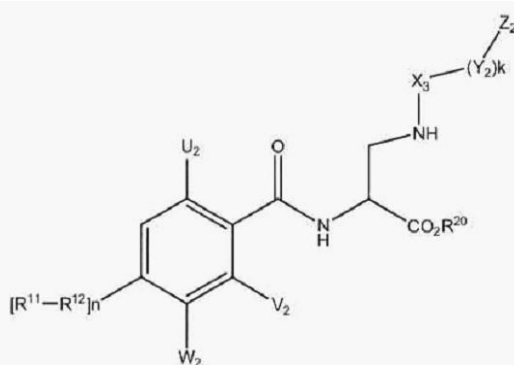
L₂ は、[二価炭化水素鎖] - N R^{1 0} - C H₂ - であり、ここで、該二価炭化水素鎖は、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、もしくはチオで任意に置換され、R^{1 0} は、H もしくはアルキルであり；

R⁵ は、H、O H、アミノ、O - 炭素環、又はアミノ、炭素環、複素環で任意に置換されたアルコキシであり、あるいは、薬学的に許容可能な塩もしくはエステルであり；

R^{6 - 9} は、独立して、H、ヒドロキシル、メルカプト、ハロゲン、シアノ、アミノ、アミジン、グアニジン、ニトロ、もしくはアルコキシであり；

R^{1 0} は、H又は、炭素環もしくは複素環で任意に置換された炭化水素鎖であり；及び、その塩、溶媒和物、及び水和物を含み；

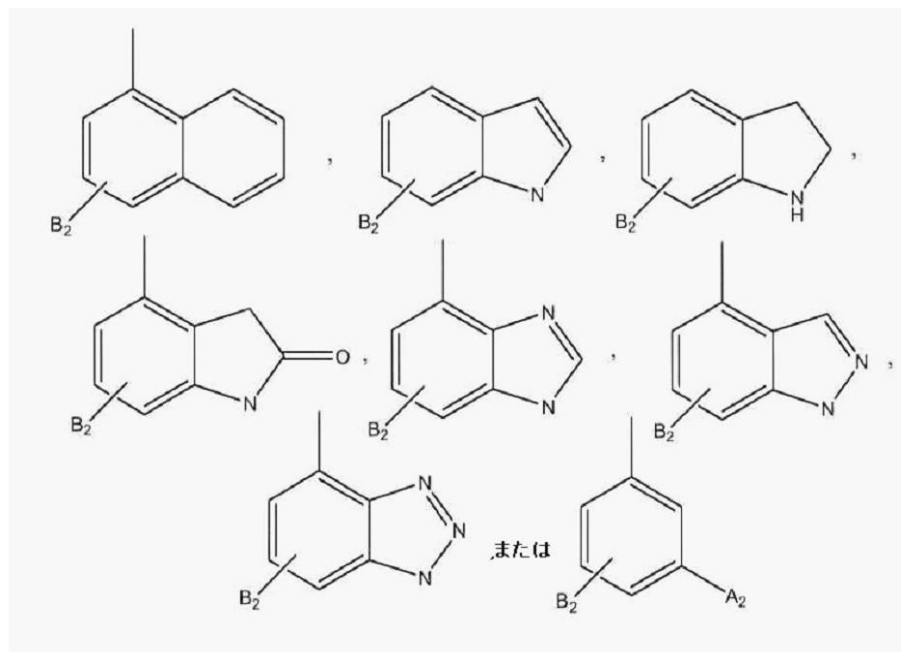
又は、前記 L F A - 1 アンタゴニストが、化学式 (I V) (化 1 2) の化合物であり、
【化 1 2】



化学式 IV

式中、R^{1 1} は、化学式 (化 1 3) のうちの 1 つの基であり、

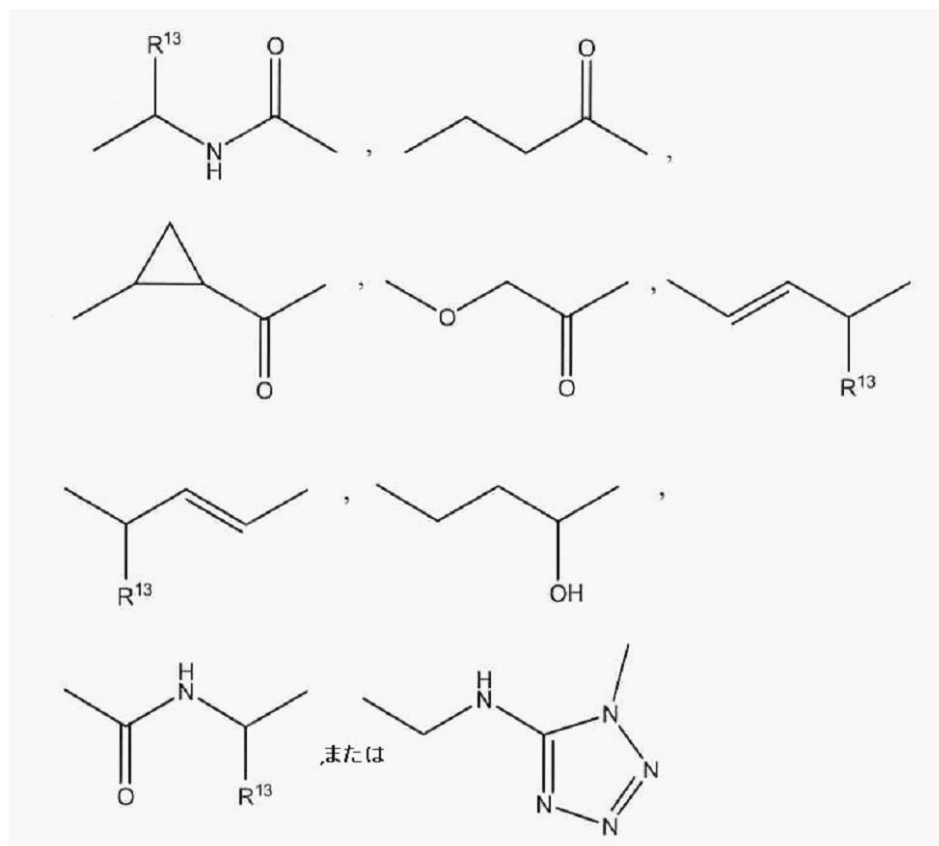
【化 1 3】



A は、水素、ヒドロキシ、アミノ、又はハロゲンであり、B はアミノ、カルボキシ、水素、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ハロゲン、低級アルキル、又は低級アルコキシであり；

R^{12} は、化学式（化 1 4）のうちの 1 つの基であり、

【化 1 4】



R^{13} は、水素、カルボキシ、又は低級アルキルであり；

n は 0 又は 1 であり；

U_2 、 V_2 、及び W_2 は、 U_2 と V_2 との両方が水素ではない条件下で、独立して、水素、ハロゲン、又は低級アルキルであり；

X_3 は、カルボニル、フェニル置換低級アルキレン、イミノ、置換イミノ、又はスルホ

ニルであり；

Y_2 は、アミノ、置換アミノ、低級アルキル、もしくはシクロ低級アルキルのうちの 1 つ又はそれ以上で置換されることが可能な低級アルキレンであり、あるいは、 Y_2 は低級アルケニレンもしくは低級アルキレンチオであり；

k は、0 又は 1 であり；

k が 1 である場合、 Z_2 は、水素、低級アルキルチオ、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、アミノであり；

k が 0 又は 1 である場合、 Z_2 は、1 - アダマンチル、ジフェニルメチル、3 - [[(5 - クロロピリジン - 2 - イル) アミノ] カルボニル] ピラジン - 2 - イル、ヒドロキシ、フェニルメトキシ、2 - クロロ - 4 - [[(3 - ヒドロキシフェニル) メチル] アミノ] カルボニル] フェニル、[2 , 6 - ジクロロフェニル) メトキシ] フェニルであり；

k が 0 又は 1 である場合、 Z_2 は、同一もしくは相違することができる 0 乃至 3 のヘテロ原子を含むシクロアルキルもしくはアリール、又はその環が独立して同一もしくは相違することができる 0 乃至 3 のヘテロ原子を含むシクロアルキルもしくはアリールである 2 もしくは 3 の環を含む縮合環系であり、それらの環のいずれかは、非置換、又は、ハロゲン、シアノ、アミノ、置換アミノ、アミノスルホニル、ニトロ、オキソ、ヒドロキシ、アリール、アリールオキシ、非置換低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ置換低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカンスルホニル、低級アルキルチオ、アセチル、アミノカルボニル、ヒドラジノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アセトキシのうちの少なくとも 1 つ、又はさらにアミノ低級アルキルで置換されることができ；

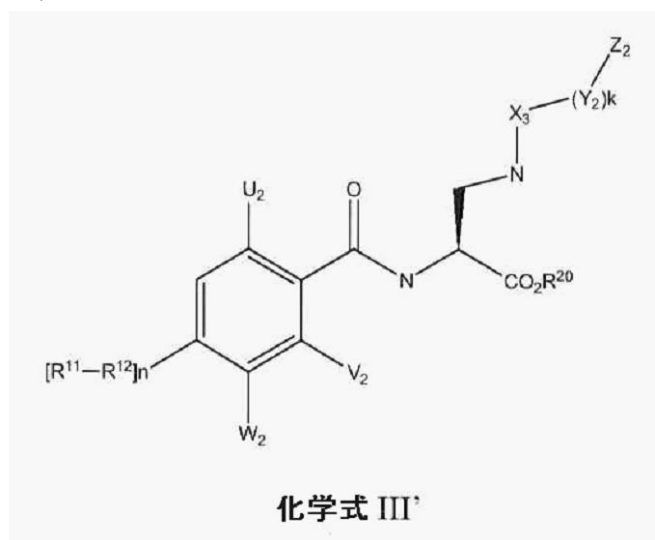
及び、

R^{20} は、水素、薬学的に許容可能な塩もしくはエステルであり、

任意に、化学式 (I I I) の化合物が、化学式 (I I I ') (化 1 5) に示される立体化学構造をさらに含む、

ことを特徴とする請求項 3 に記載の治療薬。

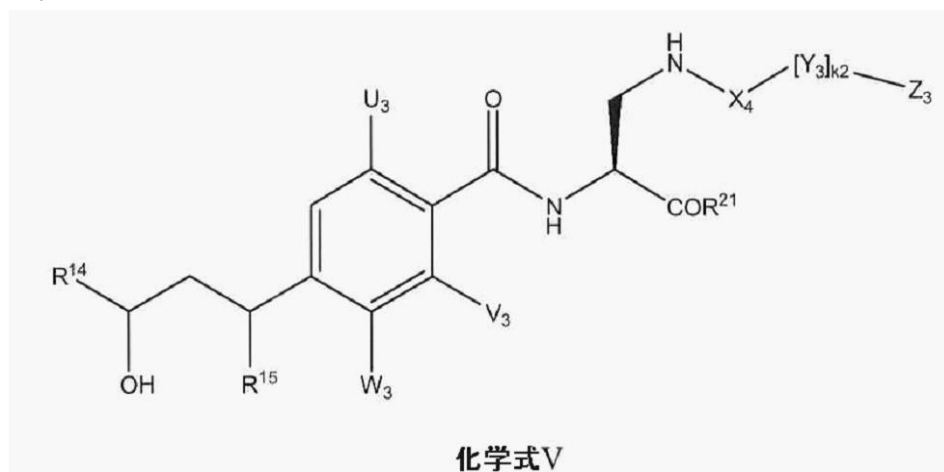
【化 1 5】



【請求項 7】

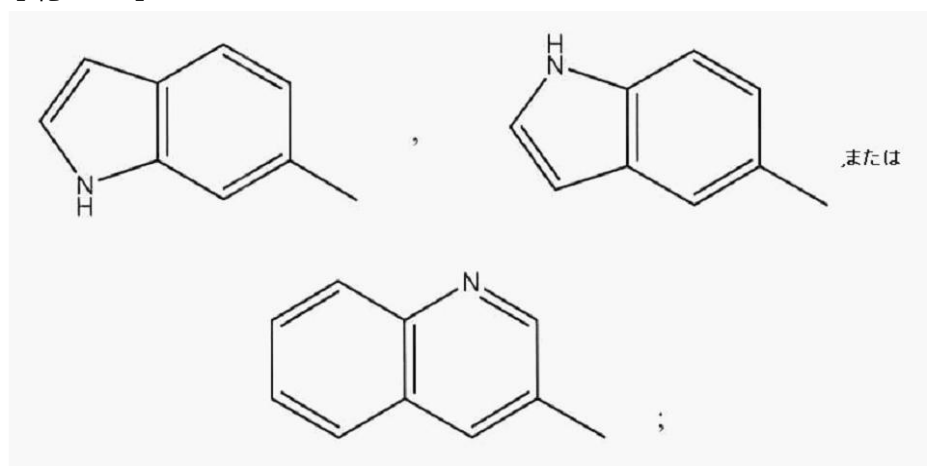
前記 L F A - 1 アンタゴニストが、化学式 (V) (化 1 6) の化合物であって、

【化 1 6】



式中、 R^{14} は、化学式（化 1 7）のうちの 1 つの基であり、

【化 1 7】



R^{15} は、水素、カルボキシ、又は低級アルキルであり；

U_3 、 V_3 、及び W_3 は、独立して、水素、ハロゲンであり；

U_3 、 V_3 、及び W_3 は、 U_3 及び V_3 の両方が水素ではない条件下で、低級アルキルであり；

X_4 は、カルボニル、フェニル置換低級アルキレン、イミノ、置換イミノ、又はスルホニルであり；

Y_3 は、低級アルケニレン、低級アルキレンチオであり、あるいは、アミノ、アセチルアミノ、もしくはシクロ低級アルキルで置換可能な低級アルキレンであり；

k_2 は 0 又は 1 であり；

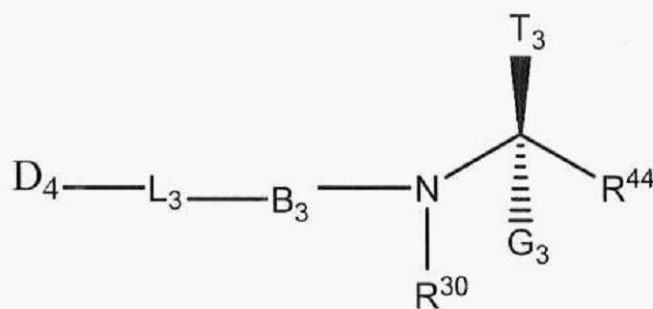
k_2 が 1 である場合は、 Z は、水素、低級アルキルチオ、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、又はアミノであり；

k_2 が 0 又は 1 である場合は、 Z_3 は、1 - アダマンチル、ジフェニルメチル、3 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) アミノ] カルボニル] ピラジン - 2 - イルであり；

k_2 が 0 もしくは 1 である場合は、 Z は、同一もしくは相違することができる 0 乃至 3 のヘテロ原子を含むシクロアルキルもしくはアリール、又はその環が独立して同一もしくは相違することができる 0 乃至 3 のヘテロ原子を含むシクロアルキルもしくはアリールである 2 もしくは 3 の環を含む縮合環系であることができ、それらの環のいずれも非置換、又はハロゲン、シアノ、アミノ、置換アミノ、アミノスルホニル、ニトロ、オキソ、ヒドロキシ、アリール、アリールオキシ、非置換低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ置換低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、もしくはアセトキシのうちの少なくとも 1 つで置換されることができ；及び

R^{21} は、水素、薬学的に許容可能な塩もしくはエステルであり、

又は、前記 L F A - 1 アンタゴニストが、化学式 (V I) (化 1 8) の化合物であって、
【化 1 8】



化学式 VI

式中、 D_4 は、単環式、二環式、もしくは三環式の飽和、不飽和、もしくは芳香族環であり、各環は環内に 5、6 もしくは 7 の原子を有し、ここで環内の原子は炭素であるか、又は、窒素、酸素、及び硫黄の群から選択される 1 乃至 4 のヘテロ原子であり、ここで、任意の炭素もしくは硫黄環原子は、任意に酸化されることができ、各環は 0 - 3 の $R^{3\ 1}$ で置換され、

L_3 は、

- $L^3 - L^2 - L^1 -$ 、

- $L^4 - L^3 - L^2 - L^1 -$ 、及び

- $L^5 - L^4 - L^3 - L^2 - L^1 -$ の群から選択される二価連結基であり、

ここで、 L^1 は、オキシ (- O -)、 $S(O)_s$ 、 $C(=O)$ 、 $CR^{3\ 2}$ 、 $R^{3\ 2}$ 、 $CR^{3\ 2}het$ 、 $NR^{3\ 0}$ 、及び N から選択され、

L^2 は、オキシ (- O -)、 $S(O)_s$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=N - O - R^{3\ 3})$ 、 $CR^{3\ 4}R^{3\ 4'}$ 、 $CR^{3\ 4}$ 、 $hetNR^{3\ 0}$ 、及び N から選択され、

L^3 は、オキシ (- O -)、 $S(O)_s$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=N - O - R^{3\ 3})$ 、 $CR^{3\ 5}R^{3\ 5'}$ 、 $CR^{3\ 5}$ 、 $hetNR^{3\ 0}$ 、及び N から選択され、

L^4 は、不在であるか、あるいは、オキシ (- O -)、 $S(O)_s$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=N - O - R^{3\ 3})$ 、 $CR^{3\ 6}R^{3\ 6'}$ 、 $CR^{3\ 6}$ 、 $NR^{3\ 0}$ 、及び N から選択され、

L^5 は、不在であるか、又は、 $L^1 - L^3$ のうちの 1 つだけが het であることができる、及び $L^1 - L^3$ のうちの 1 つが het である場合に他の $L^1 - L^5$ が不在であることができる条件下で、オキシ (- O -)、 $S(O)_s$ 、 $C(=O)$ 、 $CR^{3\ 7}R^{3\ 7'}$ 、 $CR^{3\ 7}$ 、 $NR^{3\ 0}$ 、及び N であり、

ここで、 $R^{3\ 2}$ 、 $R^{3\ 2'}$ 、 $R^{3\ 4}$ 、 $R^{3\ 4'}$ 、 $R^{3\ 5}$ 、 $R^{3\ 5'}$ 、 $R^{3\ 6}$ 、 $R^{3\ 6'}$ 、 $R^{3\ 7}$ 、及び $R^{3\ 7'}$ は、夫々独立して、 $R^{3\ 8}$ 、 $R^{3\ 9}$ 、及び U - Q - V - W から選択され、

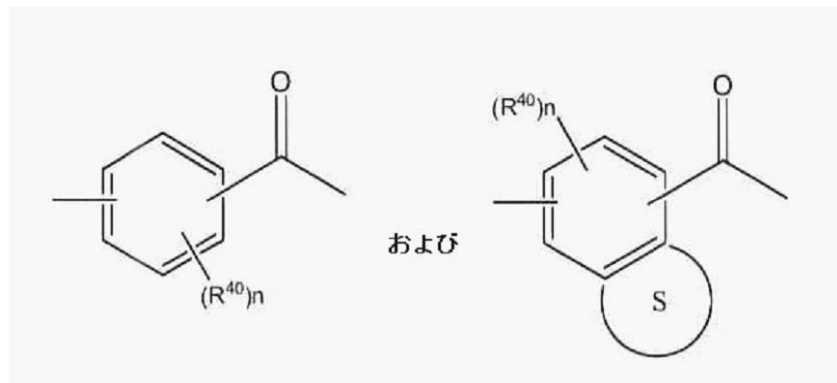
任意で、 $R^{2\ 4}$ 及び $R^{3\ 4'}$ は、個別もしくは一緒になって、B 上の置換基 RP を介して B_3 と飽和、不飽和、もしくは芳香族縮合環を形成することができ、縮合環は環内に 5、6 もしくは 7 の原子を含み、任意で O、S、及び N の群から選択される 1 乃至 3 のヘテロ原子を含み、ここで、S 又は N のいずれかは任意に酸化されることができ、

任意で、 $R^{3\ 5}$ 及び $R^{3\ 5'}$ は、個別もしくは一緒になって、並びに $R^{3\ 6}$ 及び $R^{3\ 6'}$ は、個別もしくは一緒になって、 D_3 上の置換基 $R^{3\ 1}$ を介して D_3 と飽和、不飽和、もしくは芳香族縮合環を形成することができ、縮合環は、環内に 5、6 もしくは 7 の原子を含み、任意で O、S、及び N の群から選択される 1 - 3 のヘテロ原子を含み、ここで S 又は N のいずれかは任意に酸化されることができ、

さらに任意で、 $L^1 - L^5$ 中の各 $R^{3\ 2} - R^{3\ 7}$ 、 $NR^{3\ 0}$ 、もしくは N は、 $L^1 - L^5$ 中の任意の他の $R^{3\ 2} - R^{3\ 7}$ 、 $NR^{3\ 0}$ 、もしくは N と一緒に、飽和、不飽和、もしくは芳香族いずれかの、N、O、及び S から選択される 1 - 3 の追加のヘテロ原子を任意

に含む5、6もしくは7員の単素環もしくは複素環を形成することができ、ここで任意の炭素もしくは硫黄環原子は、任意に酸化されることができ、各環は0 - 3の $R^{3\ 1}$ で置換され；及び、ここでsは0 - 2であり；Bは(化19)の群から選択され、

【化19】



ここで、(化20)は、5、6又は7の原子を含む縮合複素環又は単素環であり、環は、不飽和、部分飽和、もしくは芳香族であり、ヘテロ原子は、1 - 3のO、S、及びNから選択され、

【化20】



Y_3 は、CH及び $NR^{3\ 0}$ から選択され；nは0 - 3であり；

G_3 は、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルから選択され、任意でGはTと一緒にあって、-V - Wで任意に置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成することができ；

T_3 は、

天然型 - アミノ酸側鎖、

及び $U_4 - Q_4 - V_4 - W_4$ の群から選択され；

U_4 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_0 - C_6$ アルキル - Q、 $C_2 - C_6$ アルケニル - Q、及び $C_2 - C_6$ アルキニル - Qの群から選択される任意に置換された二価ラジカルであり；ここで、任意のアルキル、アルケニル、もしくはアルキニル上の置換基は、1 - 3の $R^{3\ 8}$ であり；

Q_4 は、不在であるか、又はO -、-S(O)_s -、-SO₂ - N($R^{3\ 0}$) -、-N($R^{3\ 0}$) -、-N($R^{3\ 0}$) - C(=O) -、-N($R^{3\ 0}$) - C(=O) - N($R^{3\ 0}$) -、-N($R^{3\ 0}$) - C(=O) - O -、-N($R^{3\ 0}$) - SO₂ -、-C(=O) -、-C(=O) - O -、-het -、-C(=O) - N($R^{3\ 0}$) -、-O - C(=O) - N($R^{3\ 0}$) -、-PO(OR^{3 0})O -、及びP(O)O -の群から選択され；

ここで、

sは、0 - 2であり、及び

hetは、単環式又は二環式の5、6、7、9、又は10員の複素環であり、各環は、N、O、及びSから選択される1 - 4のヘテロ原子を含み、ここで複素環は、飽和、部分飽和、もしくは芳香族であることができ、任意のNもしくはSは任意に酸化され、複素環は0 - 3の $R^{4\ 1}$ で置換され；

V_4 は、不在であるか、又は $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_0 - C_6$ アルキル - $C_6 - C_{10}$ アリール、及び $C_0 - C_6$ アルキル - hetから選択される任意に置換された二価基であり；

ここで、任意のアルキル上の置換基は1 - 3の $R^{3\ 8}$ であり、任意のアリールもしくはhet上の置換基は1 - 3の $R^{3\ 1}$ であり；

W_4 は、水素、OR^{3 3}、SR^{4 2}、NR^{3 0}R^{3 0}、NH - C(=O) - O - R^{4 3}、NH - C(=O) - NRⁿRⁿ、NH - C(=O) - R^{4 3}、NH - SO₂ - R^{3 7}、NH - SO₂ - NR^{3 0}R^{3 0}、NH - SO₂ - NH - C(=O) - R^{4 3}、NH - C(

$=O) - NH - SO_2 - R^{37}$ 、 $C(=O) - NH - C(=O) - O - R^{43}$ 、 $C(=O) - NH - C(=O) - R^{43}$ 、 $C(=O) - NH - C(=O) - NR^{30}R^{30}$ 、 $C(=O) - NH - SO_2 - R^{37}$ 、 $C(=O) - NH - SO_2 - NR^{30}R^{30}$ 、 $C(=S) - NR^{30}R^{30}$ 、 $SO_2 - R^{37}$ 、 $SO_2 - O - R^{37}$ 、 $SO_2 - NR^{37}R^{37}$ 、 $SO_2 - NH - C(=O) - O - R^{43}$ 、 $SO_2 - NH - C(=O) - NR^{30}R^{30}$ 、 $SO_2 - NH - C(=O) - R^{43}$ 、 $O - C(=O) - NR^{30}R^{30}$ 、 $O - C(=O) - R^{43}$ 、 $O - C(=O) - NH - C(=O) - R^{43}$ 、 $O - C(=O) - NH - SO_2 - R^{46}$ 、及び $O - SO_2 - R^{37}$ の群から選択され；

R^{44} は、 $C(=O) - R^{45}$ 、 $C(=O) - H$ 、 $CH_2(OH)$ 、及び $CH_2O - C(=O) - C_1 - C_6$ アルキルから選択され；

R^{38} は、 R^{38} 、又は 1 - 3 の R^{38} で置換された R^{38} であり；

ここで、 R^{38} は、水素、ハロ(F、Cl、Br、I)、シアノ、イソシアネート、カルボキシ、カルボキシ - $C_1 - C_{11}$ アルキル、アミノ、アミノ - $C_1 - C_8$ アルキル、アミノカルボニル、カルボキサミド、カルバモイル、カルバモイルオキシ、ホルミル、ホルミルオキシ、アジド、ニトロ、イミダゾイル、ウレイド、チオウレイド、チオシアナト、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、メルカプト、スルホンアミド、het、フェノキシ、フェニル、ベンズアミド、トシル、モルホリノ、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリニル、イミダゾリル、及びインドリルの群から選択され；

R^{38} は、 $C_0 - C_{10}$ アルキル - Q - $C_0 - C_6$ アルキル、 $C_0 - C_{10}$ アルケニル - Q - $C_0 - C_6$ アルキル、 $C_0 - C_{10}$ アルキニル - Q - $C_0 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_{11}$ シクロアルキル - Q - $C_0 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル - Q - $C_0 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル - $C_6 - C_{12}$ アリール - Q - $C_0 - C_6$ アルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール - $C_1 - C_6$ アルキル - Q - $C_0 - C_6$ アルキル、 $C_0 - C_6$ アルキル - het - Q - $C_0 - C_6$ アルキル、 $C_0 - C_6$ アルキル - Q - het - $C_0 - C_6$ アルキル、het - $C_0 - C_6$ アルキル - Q - $C_0 - C_6$ アルキル、 $C_0 - C_6$ アルキル - Q - $C_6 - C_{12}$ アリール、及び Q - $C_1 - C_6$ アルキルの群から選択され；

R^{43} は、水素、及び置換もしくは非置換の $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{11}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキル - $C_6 - C_{12}$ アリール、 $C_6 - C_{10}$ アリール - $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル - het、het - $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_6 - C_{12}$ アリール、及び het から選択され、ここで、任意のアルキル、アルケニル、もしくはアルキニル上の置換基は 1 - 3 の R^{38} であり、任意のアリールもしくは het 上の置換基は、1 - 3 の R^{31} であり；

R^{31} は、 R^{40} 及び R^{41} から選択され；

R^{41} は、OH、 OCF_3 、 OR^{43} 、 SR^{42} 、ハロ(F、Cl、Br、I)、CN、イソシアネート、 NO_2 、 CF_3 、 $C_0 - C_6$ アルキル - $NR^{30}R^{30}$ 、 $C_0 - C_6$ アルキル - $C(=O) - NR^{30}R^{30}$ 、 $C_0 - C_6$ アルキル - $C(=O) - R^{38}$ 、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキル - フェニル、フェニル - $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルオキシカルボニル、フェニル - $C_0 - C_6$ アルキルオキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル - het、het - $C_1 - C_6$ アルキル、 $SO_2 - het$ 、 $-O - C_6 - C_{12}$ アリール、 $-SO_2 - C_6 - C_{12}$ アリール、 $-SO_2 - C_1 - C_6$ アルキル、及び het の群から選択され、

ここで、任意のアルキル、アルケニル、もしくはアルキニルは、OH、ハロ(F、Cl、Br、I)、ニトロ、アミノ、及びアミノカルボニルから選択される 1 - 3 の基で任意に置換されることができ、任意のアリールもしくは het 上の置換基は、1 - 2 のヒドロキシ、ハロ(F、Cl、Br、I)、 CF_3 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ニトロ、及びアミノであり；

R^{42} は、 $S - C_1 - C_6$ アルキル、 $C(=O) - C_1 - C_6$ アルキル、 $C(=O) -$

$\text{NR}^3 \text{O} \text{R}^3 \text{O}'$ 、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、ハロ (F、Cl、Br、I) - $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、ベンジル、及びフェニルから選択され；

$\text{R}^3 \text{O}$ は、 $\text{R}^4 \text{O}$ 、 $\text{NH} - \text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{R}^4 \text{O}$ 、 $\text{NH} - \text{C}(=\text{O}) - \text{R}^4 \text{O}$ 、 $\text{NH} - \text{C}(=\text{O}) - \text{NHR}^4 \text{O}$ 、 $\text{NH} - \text{SO}_2 - \text{R}^4 \text{O}$ 、 $\text{NH} - \text{SO}_2 - \text{NH} - \text{C}(=\text{O}) - \text{R}^4 \text{O}$ 、 $\text{NH} - \text{C}(=\text{O}) - \text{NH} - \text{SO}_2 - \text{R}^3 \text{O}$ 、 $\text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{R}^4 \text{O}$ 、 $\text{C}(=\text{O}) - \text{R}^4 \text{O}$ 、 $\text{C}(=\text{O}) - \text{NHR}^4 \text{O}$ 、 $\text{C}(=\text{O}) - \text{NH} - \text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{R}^4 \text{O}$ 、 $\text{C}(=\text{O}) - \text{NH} - \text{C}(=\text{O}) - \text{R}^4 \text{O}$ 、 $\text{C}(=\text{O}) - \text{NH} - \text{SO}_2 - \text{R}^4 \text{O}$ 、 $\text{C}(=\text{O}) - \text{NH} - \text{SO}_2 - \text{NHR}^3 \text{O}$ 、 $\text{SO}_2 - \text{R}^3 \text{O}$ 、 $\text{SO}_2 - \text{O} - \text{R}^3 \text{O}$ 、 $\text{SO}_2 - \text{N}(\text{R}^4 \text{O})_2$ 、 $\text{SO}_2 - \text{NH} - \text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{R}^4 \text{O}$ 、 $\text{SO}_2 - \text{NH} - \text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{R}^4 \text{O}$ 、及び $\text{SO}_2 - \text{NH} - \text{C}(=\text{O}) - \text{R}^4 \text{O}$ の群から選択され；

$\text{R}^3 \text{O}'$ は、水素、ヒドロキシ、及び置換もしくは非置換の $\text{C}_1 - \text{C}_{11}$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_{11}$ アルコキシ、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{11}$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルケニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル - $\text{C}_6 - \text{C}_{12}$ アリール、 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリール - $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリール - $\text{C}_0 - \text{C}_6$ アルキルオキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル - het 、 $\text{het} - \text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_6 - \text{C}_{12}$ アリール、 het 、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルカルボニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルコキシカルボニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキルカルボニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルコキシカルボニル、 $\text{C}_6 - \text{C}_{11}$ アリールオキシカルボニル、 $\text{C}_7 - \text{C}_{11}$ アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールアルキルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルスルホニル、及び $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリールスルホニルから選択され、ここで、任意のアルキル、アルケニル、もしくはアルキニル上の置換基は、1 - 3 の $\text{R}^3 \text{O}$ であり、任意のアリール、 het 、もしくはヘテロアリール上の置換基は、1 - 3 の $\text{R}^3 \text{O}'$ であり；

$\text{R}^3 \text{O}$ 及び $\text{R}^3 \text{O}'$ は、それらが結合している共通の窒素と一緒に、モルホリニル、ピペラジニル、チアモルホリニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、インドリニル、イソインドリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリニル、チアゾリジニル、及びアザビシクロノニルから選択される任意に置換された複素環を形成することができ、ここで、置換基は 1 - 3 の $\text{R}^3 \text{O}$ であり；

$\text{R}^3 \text{O}$ は、水素、及び置換もしくは非置換の $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルカルボニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル、及びベンゾイルから選択され、ここで、任意のアルキル上の置換基は、1 - 3 の $\text{R}^3 \text{O}$ であり、任意のアリール上の置換基は、1 - 3 の $\text{R}^4 \text{O}$ であり；

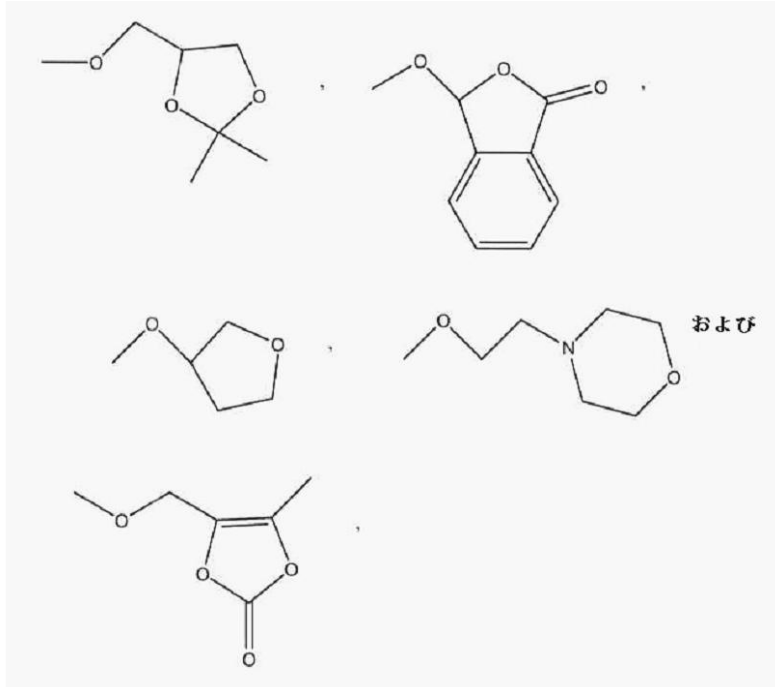
$\text{R}^4 \text{O}$ は、OH、ハロ (F、Cl、Br、I)、CN、イソシアネート、 $\text{OR}^4 \text{O}$ 、 $\text{SOR}^4 \text{O}$ 、 NO_2 、 CF_3 、 $\text{R}^4 \text{O}$ 、 $\text{NR}^3 \text{O} \text{R}^3 \text{O}'$ 、 $\text{NR}^3 \text{O} \text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{R}^4 \text{O}$ 、 $\text{NRC}(=\text{O}) - \text{R}^4 \text{O}$ 、 $\text{C}_0 - \text{C}_6$ アルキル - $\text{SO}_2 - \text{R}^4 \text{O}$ 、 $\text{C}_0 - \text{C}_6$ アルキル - $\text{SO}_2 - \text{NR}^3 \text{O} \text{R}^3 \text{O}'$ 、 $\text{C}(=\text{O}) - \text{R}^4 \text{O}$ 、 $\text{O} - \text{C}(=\text{O}) - \text{R}^4 \text{O}$ 、 $\text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{R}^4 \text{O}$ 、及び $\text{C}(=\text{O}) - \text{NR}^3 \text{O} \text{R}^3 \text{O}'$ の群から選択され、ここで、任意のアルキル、アルケニル、もしくはアルキニル上の置換基は、1 - 3 の $\text{R}^3 \text{O}$ であり、任意のアリールもしくは het 上の置換基は 1 - 3 の $\text{R}^3 \text{O}'$ であり；

$\text{R}^4 \text{O}$ は、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルケニル、 $\text{C}_0 - \text{C}_6$ アルキル - フェニル、フェニル - $\text{C}_0 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_0 - \text{C}_6$ アルキル - het 、及び $\text{het} - \text{C}_0 - \text{C}_6$ アルキルから選択される置換もしくは非置換基であり、ここで、任意のアルキル、アルケニル、もしくはアルキニル上の置換基は、1 - 3 の $\text{R}^3 \text{O}$ であり、任意のアリールもしくは het 上の置換基は、1 - 3 の $\text{R}^3 \text{O}'$ であり；

$\text{R}^4 \text{O}$ は、ヒドロキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_{11}$ アルコキシ、 $\text{C}_3 - \text{C}_{12}$ シクロアルコキシ、 $\text{C}_8 - \text{C}_{12}$ アラルコキシ、 $\text{C}_8 - \text{C}_{12}$ アルシクロアルコキシ、 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリールオキシ、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ アルキルカルボニルオキシアルキルオキシ、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ アルコキシ

カルボニルオキシアルキルオキシ、 $C_3 - C_{10}$ アルコシカルボニルアルキルオキシ、 $C_5 - C_{10}$ シクロアルキルカルボニルオキシアルキルオキシ、 $C_5 - C_{10}$ シクロアルコシカルボニルオキシアルキルオキシ、 $C_5 - C_{10}$ シクロアルコシカルボニルアルキルオキシ、 $C_8 - C_{12}$ アリールオキシカルボニルアルキルオキシ、 $C_8 - C_{12}$ アリールオキシカルボニルオキシアルキルオキシ、 $C_8 - C_{12}$ アリールカルボニルオキシアルキルオキシ、 $C_5 - C_{10}$ アルコシアルキルカルボニルオキシアルキルオキシ、 $(R^{30})(R^{30})N(C_1 - C_{10} \text{ アルコキシ})-$ 、(化 2 1) からなる群から選択される置換もしくは非置換基であり、

【化 2 1】

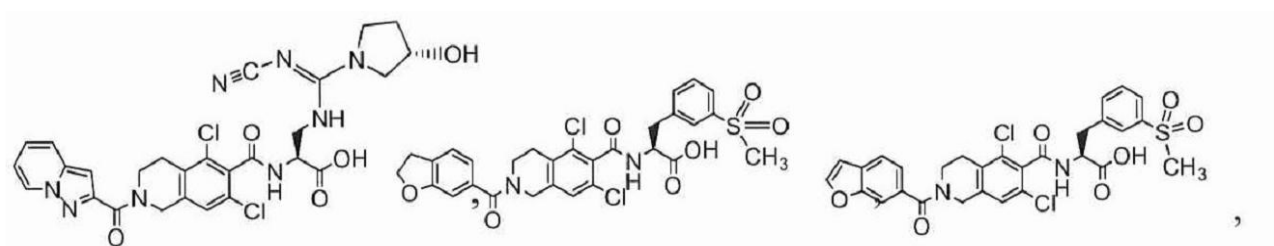


ここで、任意のアルキル、アルケニル、もしくはアルキニル上の置換基は、1 - 3 の R^{38} であり、任意のアリールもしくは *het* 上の置換基は、1 - 3 の R^{31} であり、及びその薬学的に許容可能な塩である、
ことを特徴とする請求項 3 に記載の治療薬。

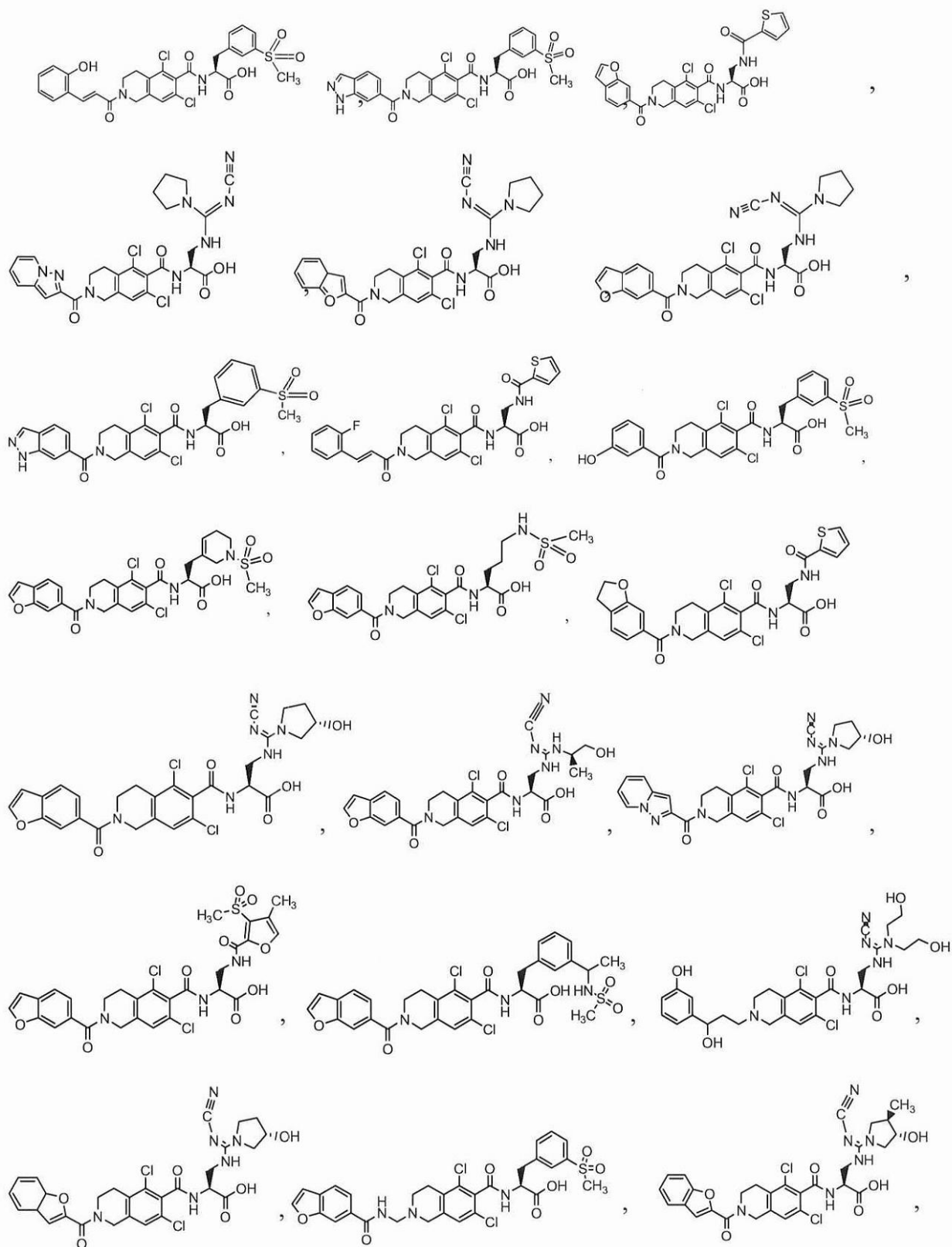
【請求項 8】

前記 L F A - 1 アンタゴニストが、以下の化合物 (化 2 2) (化 2 3) (化 2 4) (化 2 5) (化 2 6) (化 2 7) (化 2 8) のうちの 1 つ、又はそれらの薬学的に許容可能な塩及びエステルであることを特徴とする請求項 3 に記載の治療薬。

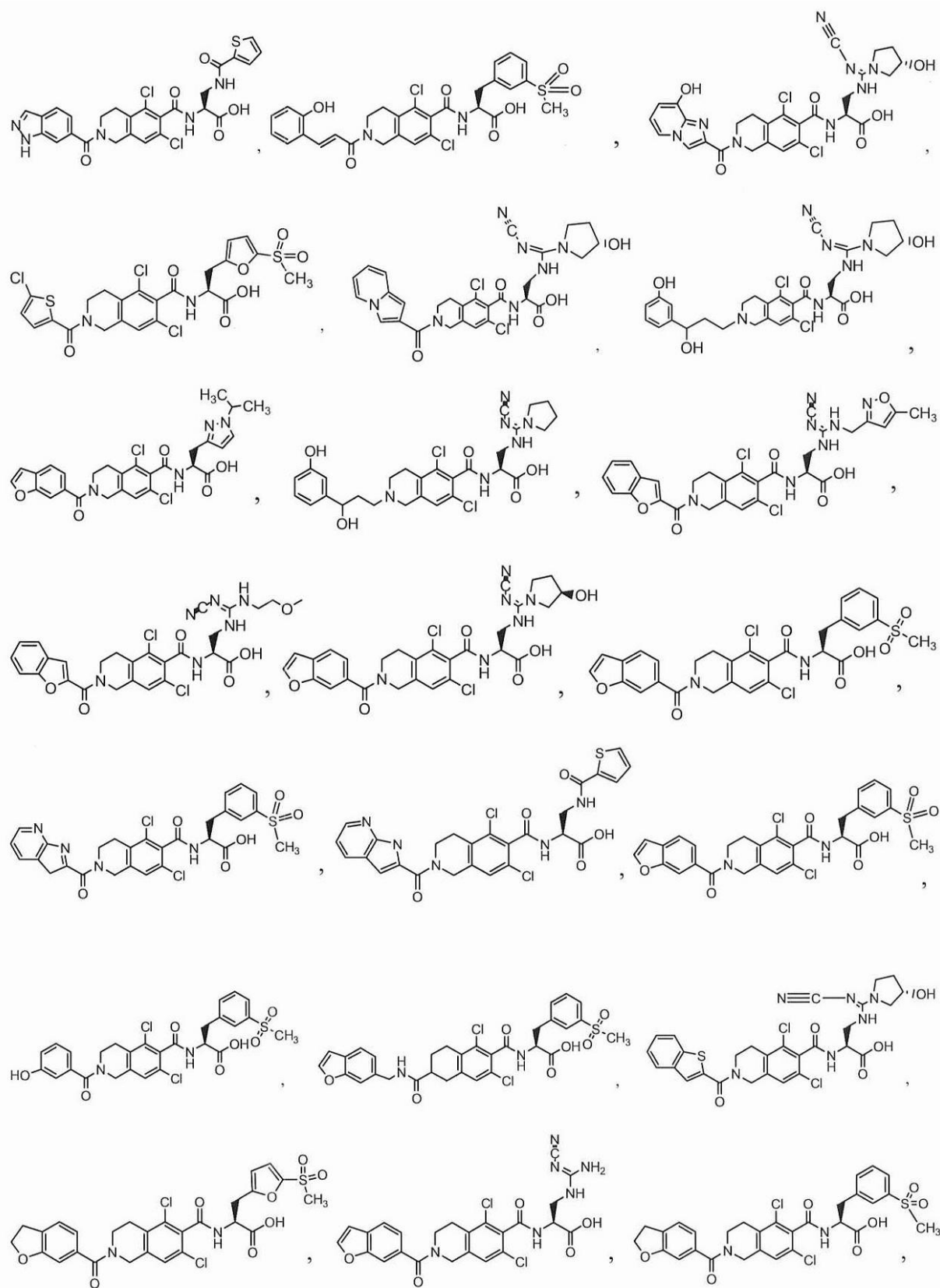
【化 2 2】



【化 2 3】



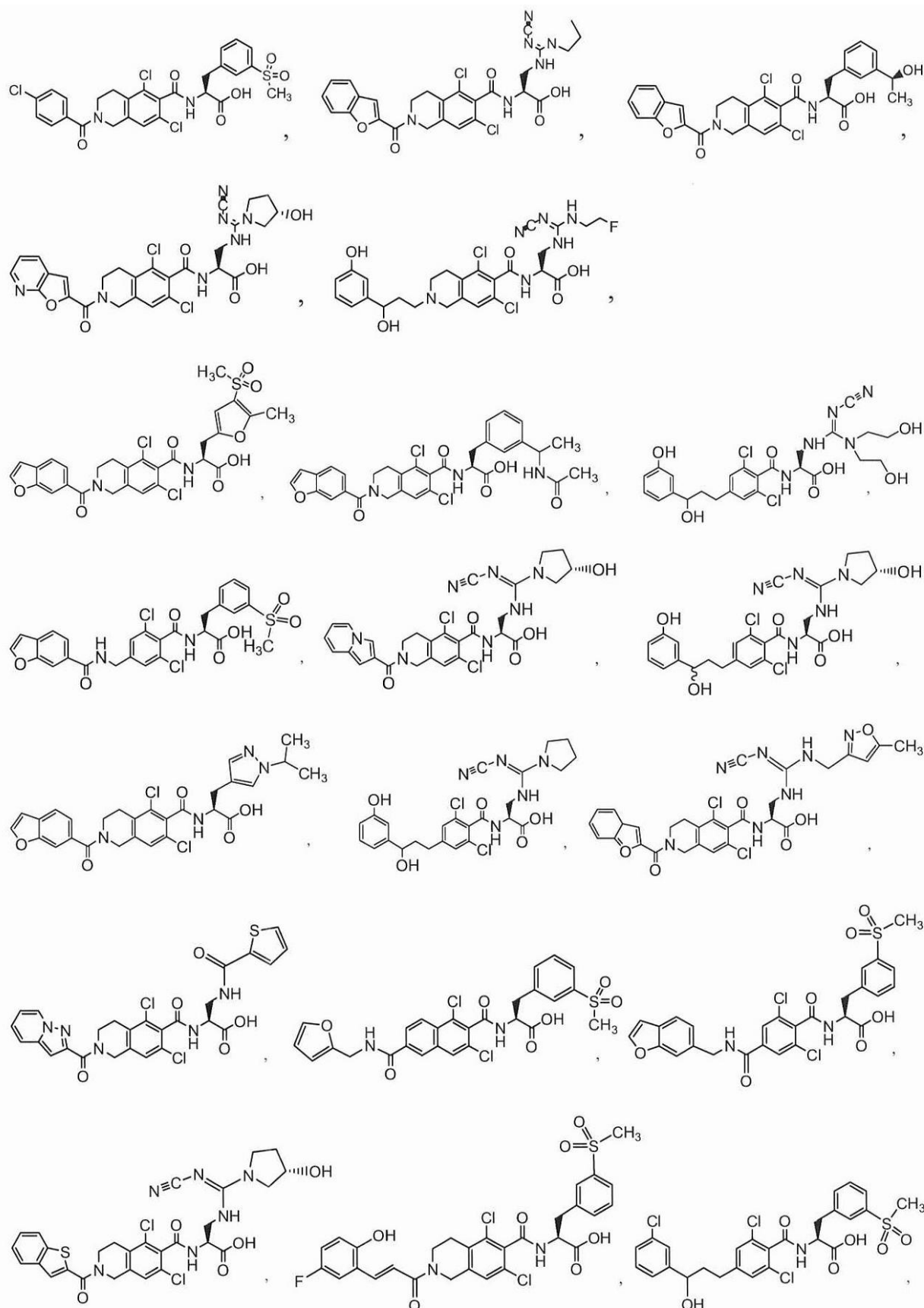
【化 2 4】



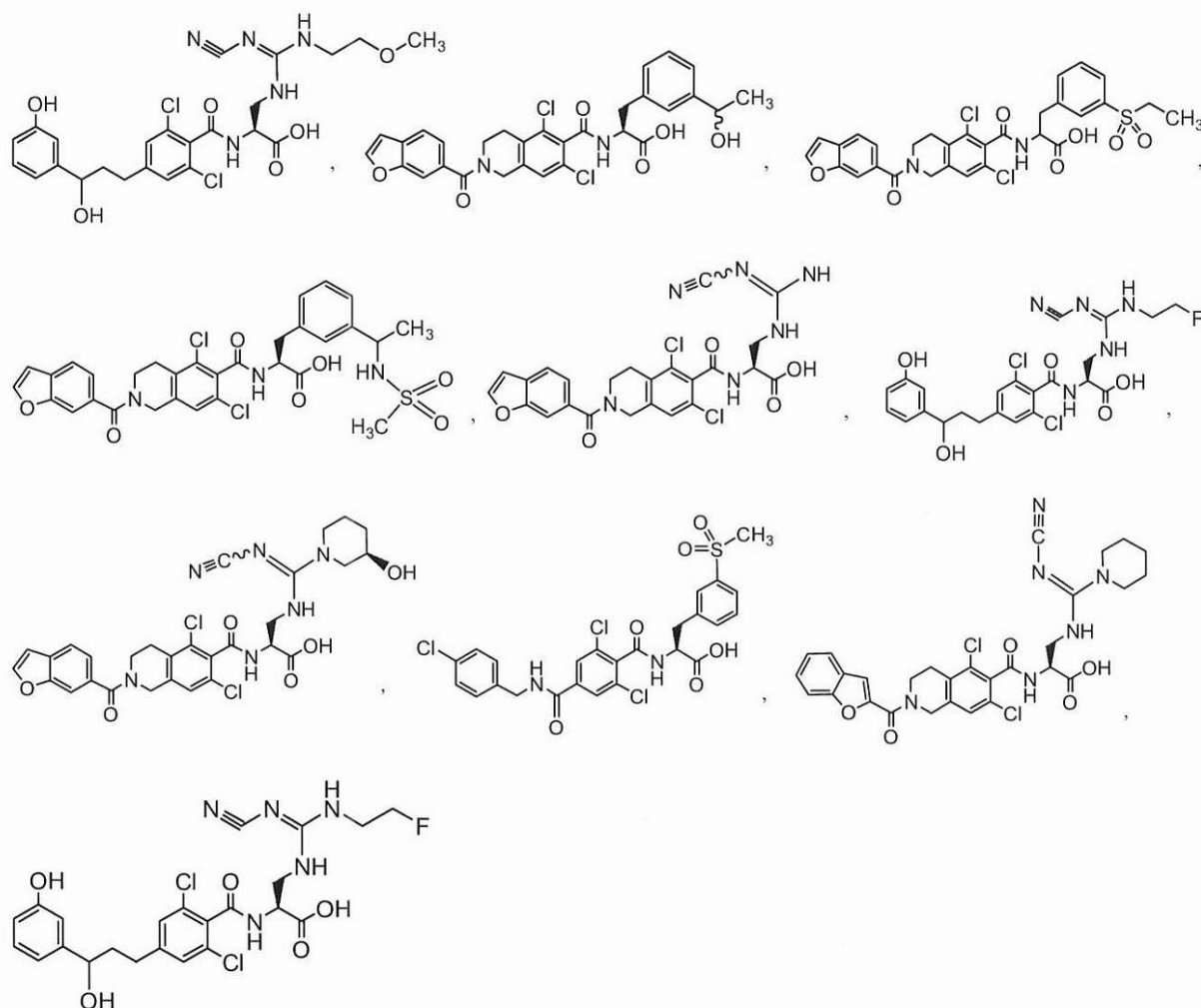
Chemical structures of 12 novel compounds (12a-12l) as enantiomers of 1,2-dichloro-4,5-bis(2-chloro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-1,3-dioxane-6-carbonyl)-3,4-dichlorobenzene-1,2-diol. The structures show various substituents on the chiral centers, including sulfonamides, amides, nitriles, and other functional groups.

Chemical structures of various substituted 6,8-dichloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxepines, including derivatives with hydroxyl, sulfonamide, and other functional groups, separated by commas.

【化 27】



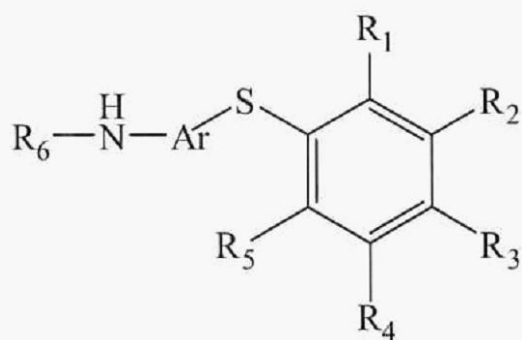
【化 2 8】



【請求項 9】

前記 L F A - 1 アンタゴニストが、化学式 (V I I) (化 2 9) の化合物、及びそれらの薬学的に許容可能な塩及びプロドラッグであって、

【化 2 9】



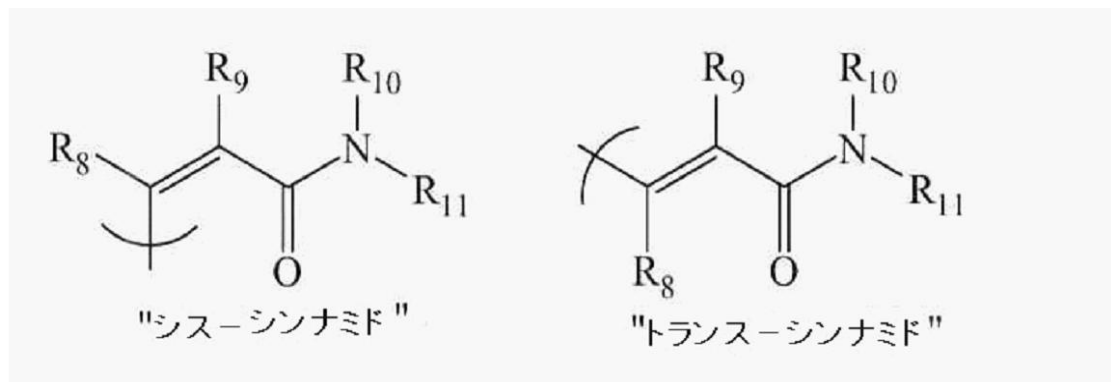
化学式 VII

式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 は、夫々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルケノキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホン酸塩、チオ、又はその他のカルボニル含有基であり、

R^6 は、非置換アルキル、非置換飽和シクロアルキル、非置換カルボキシアルキル、又は非置換ヘテロシクロアルキルであり、ここで、非置換飽和シクロアルキル、非置換カルボキシアルキル、及び非置換ヘテロシクロアルキルは、アルキル基を介して化学式 (V I I) の NH に結合され、ここで、非置換カルボキシアルキルは、分枝アルキル鎖を含むが、ただし、 R_1 及び R_3 の少なくとも 1 つが、以下 A. B. C. D. E. から選択され：

A. (化 3 0) として定義されるシス - シンナミド又はトランス - シンナミドから選択されるシンナミドであり、

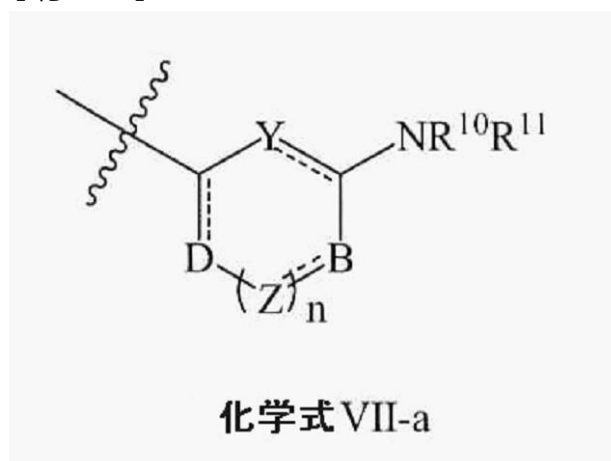
【化 3 0】



R_8 及び R_9 は、夫々独立して、水素、アルデヒド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホン酸塩、スルホニル、チオ、又はその他のカルボニル含有基であり；

B. 化学式 (V I I - a) (化 3 1) の置換基であり、

【化 3 1】

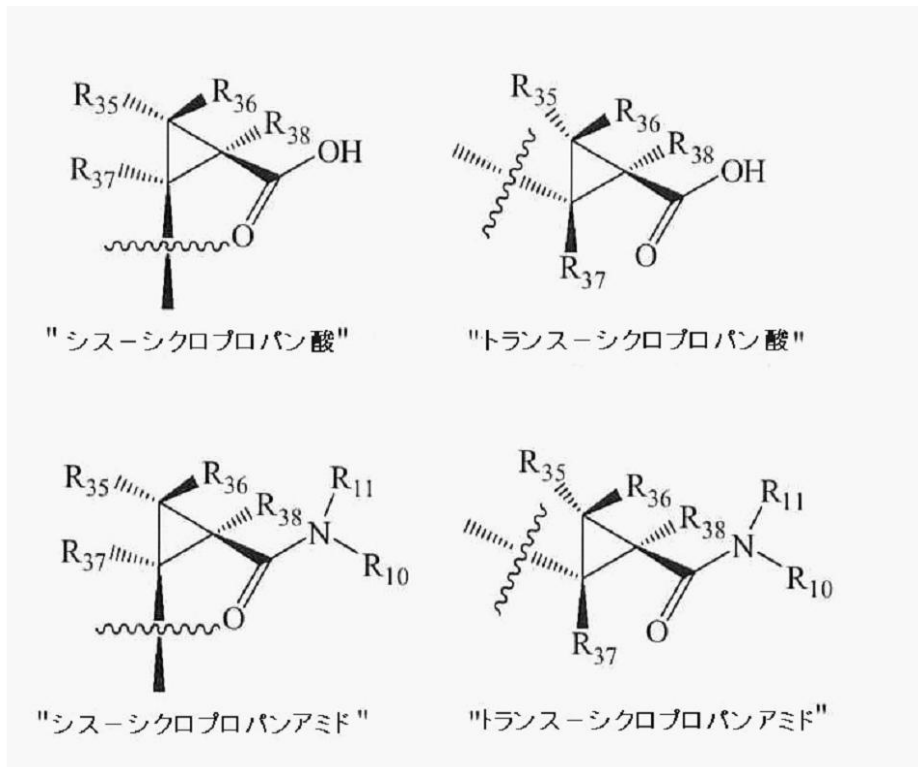


D、B、Y、及び Z は、夫々独立して、 $-CR^{31}=$ 、 $-CR^{32}R^{33}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、又は $-NR^{34}-$ であり；

n は、0 乃至 3 の整数であり；及び R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、及び R^{34} は、夫々独立して、水素、アルキル、カルボキシ、ヒドロキシアルキル、モノアルキルアミノカルボニルアルキル、ジアルキルアミノカルボニルアルキル、又はカルボキシアルキルであり；

C. (化 3 2) として定義されるシス - シクロプロパン酸、トランス - シクロプロパン酸、シス - シクロプロパンアミド、及びトランス - シクロプロパンアミドから選択されるシクロプロピル誘導体であり；

【化 3 2】

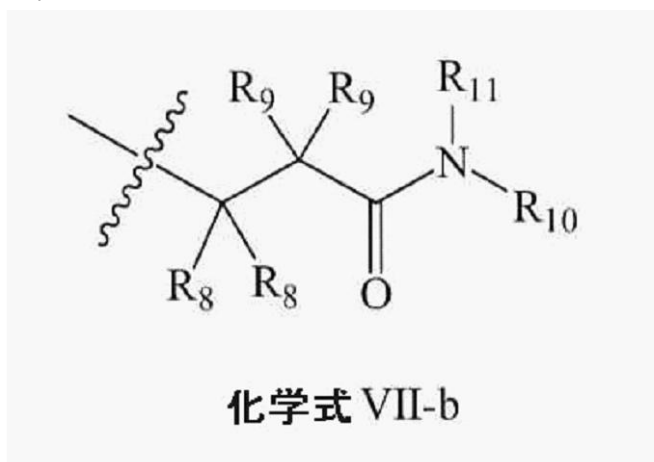


R_{35} 及び R_{36} は、夫々独立して、水素、アルキル、カルボキシ、ヒドロキシアルキル、又はカルボキシアルキルであり、及び

R_{37} 及び R_{38} は、夫々独立して、水素、アルキル、カルボキシアルキル、モノアルキルアミノカルボニルアルキル、又はジアルキルアミノカルボニルアルキルであり；

D. 化学式 (VII-b) (化 3 3) の置換基であり、

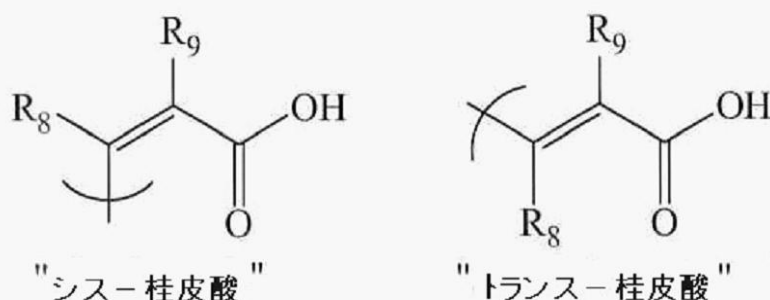
【化 3 3】



R_8 及び R_9 は、上記に定義された如くであり；

E. 化学式 (VII-c) (化 3 4) の桂皮酸であり、

【化 3 4】



化学式 VII-c

R_8 及び R_9 は、上記に定義された如くであり；

R_{10} 及び R_{11} は、夫々独立して、水素、アルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アリール、アリールアルキル、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホニルチオ、又はその他のカルボニル含有基であり、あるいは、

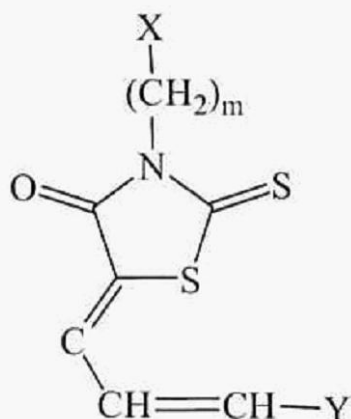
R_{10} 及び R_{11} は、Nと一緒に、少なくとも1つの置換基を含むヘテロシクリル基を形成し、該置換基は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルケノキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリーロキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホン酸塩、チオ、又はその他のカルボニル含有基であり、あるいは、

R_1 及び R_2 、及び/又は、 R_4 及び R_5 は、 R_3 がシンナミド、化学式(VII-a)の置換基、化学式(VII-b)の置換基、又は上記に定義されるシクロプロピル誘導体であるとき、一緒に結合して、5乃至7員のシクロアルキル、アリール、又はヘテロシクリル環を形成し；あるいは、 R_2 及び R_3 、及び/又は、 R_3 及び R_4 、及び/又は、 R_4 及び R_5 は、 R_1 がシンナミド、化学式(VII-a)の置換基、化学式(VII-b)の置換基、及び上記に定義されるシクロプロピル誘導体から選択されるとき、結合して、5乃至7員のシクロアルキル、アリール、又はヘテロシクリル環を形成し；及び

Ar は、少なくとも1つの置換基を有する置換アリール又は置換ヘテロアリールであり、該置換基が、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルケノキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリーロキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホン酸塩、チオ、又はその他のカルボニル含有基であり；

又は、前記 LFA-1 アンタゴニストが、化学式(VIII) (化35) の化合物であって、

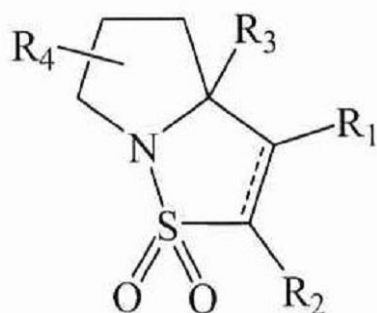
【化 3 5】



化学式 VIII

式中、 m は、0、1、又は2であり； X は、非置換又は1もしくはそれ以上の置換基で置換された、 H 、シクロアルキル又はフェニルであり、該置換基は、低級アルキル、ヒドロキシ、又はハロゲンであり； n は、0又は1であり； Y は、フェニル、フラニル、インドール、又はピロールであり、これらは全て、1又はそれ以上の置換基で置換されることができ、該置換基は、独立して、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、(3,5-ジメチルフェノキシ)プロポキシ、又はフェニルであり、ここでフェニルは、1又はそれ以上のハロゲン原子、ニトロ、アミノ、又はカルボキシル基で、さらに置換されることができ；

又は、前記 L F A - 1 アンタゴニストが、化学式 (IX) (化 3 6) の化合物であり、
【化 3 6】



式中、点線は、結合又は非結合であり、 R_1 は、水素、任意に置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、 SH 、 SR_5 、シアノ、ハロゲン、又はアミノであり；あるいは、

点線は、非結合であり、 R_1 は、二重結合を介して環系に結合され、オキソであり；

R_2 は、水素であり、あるいは、 R_2 は、任意に置換されたシクロアルキル、アリール、又はヘテロシクリルであり；

R_3 は、水素、 $COOR_6$ 、又はアミノカルボニルであり、あるいは、 R_3 は、任意に置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、又はヘテロシクロオキシであり；

R_4 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 SH 、任意に置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、又はアルキルチオであり、あるいは、 R_4 は、トリアルキルシリルもしくはトリアルキルシリルオキシ、 N_3 、又はアミノであり、あるいは、

R_4 は、ヘテロ原子として窒素原子を少なくとも1つ含むヘテロシクリルであり、窒素原子を介して、化学式 (IX) の化合物へと結合され、あるいは、 R_4 は、オキソであり

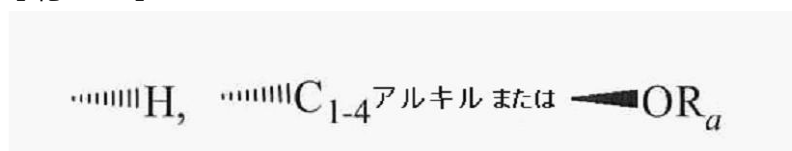
; 及び

R_5 及び R_6 は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、又はヘテロシクリルであり；

前記 L F A - 1 アンタゴニストが、化学式 (X) (化 3 7) の化合物であって、
【化 3 7】



式中、a - - - b 及び - - - の夫々は、独立して、単結合又は二重結合のいずれかであり； R_1 は、(化 3 8) であり、
【化 3 8】



R_1 は、H、任意にOHで置換される C_{1-6} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、又はアリール - C_{1-4} アルキルであり；

R_2 は、OHであり；- O - CO - R_5 であり；

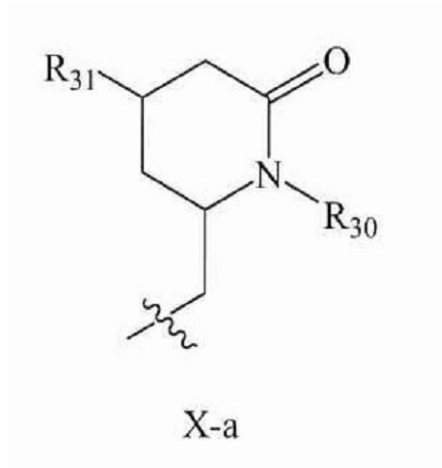
R_4 は、H又はOR₁₉であり、ここで、 R_{19} は、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ - C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ - C_{1-6} アルキル、アリール - C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコシカルボニル - C_{1-4} アルキルであり；

R_5 は、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル - C_{1-4} アルキル、アリール、又はアリール - C_{1-4} アルキルであり；あるいは、 R_5 は、- O - R_6 であり、ここで、 R_6 は、そのカルボニル残基を介してOに結合した - アミノ酸の残基であり；あるいは、 R_5 は、- CHR₇ - - COR₈であり、ここで、 R_7 は、H、 C_{1-4} アルキル、ヘテロ C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル - C_{1-4} アルキル、アリール、又はアリール - C_{1-4} アルキルであり、及び R_8 は、OH、 C_{1-4} アルコキシ、又はNR₉R₁₀であり；

R_9 及び R_{10} の夫々は、独立して、Hもしくは C_{1-4} アルキルであり、あるいは、 R_9 及び R_{10} は、それらが結合する窒素と一緒にヘテロアリール基を形成し；

R_3 は、化学式 (X - a) (化 3 9) のラクタムであり、

【化 3 9】

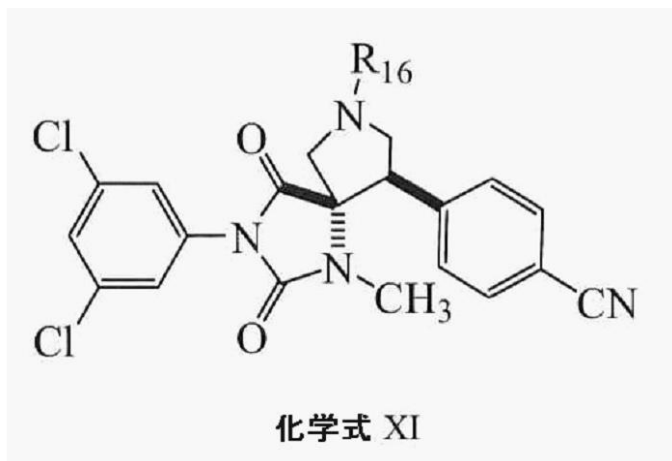


R_{30} は、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、 C_{3-7} シクロアルキル - C_{1-4} アルキル、アリール - C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリール - C_{1-4} であり；及び

R_{31} は、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ - カルボニル - C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ - C_{1-5} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシ - C_{1-5} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシ - カルボニル - C_{1-4} アルキル、アミノ - C_{1-4} アルコキシ、 $HOOC - C_{1-4}$ アルコキシ、 $HOOC - C_{1-4}$ アルキル、 $R_{9a}R_{10a}N - C_{1-5}$ アルコキシであり、ここで R_{9a} 及び R_{10a} は、独立して R_9 又は R_{10} であり；

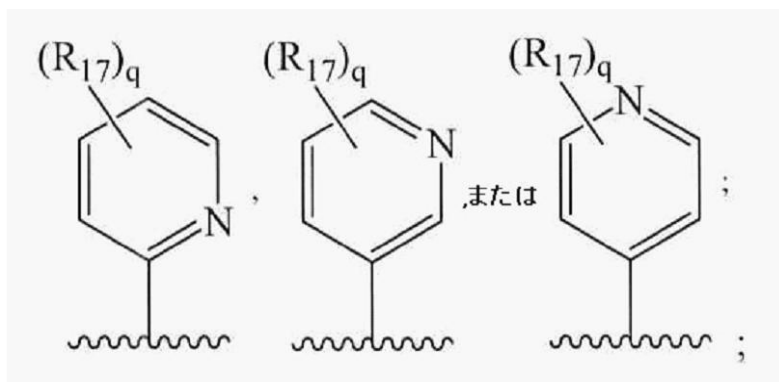
又は、前記 LFA-1 アンタゴニストが、化学式 (XI) (化 40) の化合物、及びその光学異性体、その薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であって、

【化 4 0】



式中、 R_{16} は、(化 41) であり；

【化 4 1】



各 R_{17} は、独立して、 $-OR_{18}$ 、 $-NR_{18}R_{19}$ 、 $-C(=O)R_{18}$ 、 $-CO_2R_{18}$ 、 $-C(=O)NR_{18}R_{19}$ 、 $-NR_{18}C(=O)R_{19}$ 、 $-NR_{18}C(=O)OR_{19}$ 、 $-S(O)_pR_{19}$ 、 $-NR_{18}SO_2R_{19}$ 、又は $-SO_2NR_{18}R_{19}$ であり；

R_{18} 及び R_{19} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、又は置換シクロアルキルであり；

q は、1、2、又は3であり；及び

p は、1又は2である、

ことを特徴とする請求項3に記載の治療薬。

【請求項10】

前記治療薬が、局所的、経口的、眼周辺、眼内、注射を介して、経鼻的、エアロゾルを介して、挿入を介して、埋め込み型装置を介して、又は滴下を介して投与され；好ましくは、前記治療薬が、液滴、洗浄液、ネブライザー液、ジェル、軟膏、エアロゾル、スプレー、ポリマーミクロもしくはナノ粒子、溶液、懸濁液、固体、生分解性マトリックス、粉末、結晶、泡状物質、又はリボソームである担体媒体物中において投与され、任意に、前記治療薬が局所的に投与され、該局所投与が、ポンプ・カテーテルシステム、注入、連続的又は選択的放出装置、生体吸収性移植体、連続的又は持続的放出製剤、及びコンタクトレンズからなる群から選択される装置を介して、前記化合物を前記眼に注入することを含み；又は、代替的に、前記治療薬が注入によって投与され、該注入が、眼内、硝子体内、眼周囲、皮下、結膜下、眼球後、又は前房内に、実施されることを特徴とする請求項1に記載の治療薬。

【請求項11】

治療的に有効量の前記治療薬が、眼に、局所性又は全身性送達によって送達され、又は前記投与が、前記化合物のジェル、クリーム、粉末、泡状物質、結晶、リボソーム、スプレー、ポリマーミクロもしくはナノ粒子、又は液状懸濁液形態における眼内滴下投与によって達成され、好ましくは、前記化合物が、被験体に、約 1×10^{-8} 乃至約 1×10^{-1} モル/リットルの眼内又は網膜の濃度を達成するために十分な量で投与されることを特徴とする請求項1に記載の治療薬。

【請求項12】

前記化合物が、少なくとも1年に1回、少なくとも1日に1回、少なくとも1週間に1回、又は少なくとも1ヶ月に1回投与され、および任意に、被験体が糖尿病性網膜症の治療が必要であることを決定する工程をさらに含むことを特徴とする請求項1に記載の治療薬。

【請求項13】

前記 LFA-1 アントゴニストの投与の前に、併用して、同時に、又は後に、第2の治療薬を投与する工程をさらに含み、好ましくは、前記第2の治療薬が、抗酸化剤、抗炎症剤、抗菌剤、ステロイド剤、プロテインキナーゼCインヒビター、アンジオテンシン変換酵素インヒビター、血管新生抑制剤、補体インヒビター、及び抗アポトーシス剤からなる群から選択され、前記第2の治療薬が、LFA-1上にアロステリック競合結合部位を備える抗接着治療薬であり、例えば、前記第2の治療薬が、抗接着治療抗体又は抗体フラグメントであることを特徴とする請求項1に記載の治療薬。

【請求項14】

被験体に、糖尿病性網膜症診断検査を実施する工程と、

前記診断検査の結果に基づき、前記被験体が糖尿病性網膜症を患っているか否かを決定する工程と、

前記糖尿病性網膜症の診断時に、前記被験体に、有効量のリンパ球機能関連抗原-1 (LFA-1) アントゴニストを薬学的に許容可能な製剤において投与する工程とを備えることを特徴とする方法。

【請求項15】

請求項1に記載の治療薬および薬学的に許容可能な担体を含む眼送達用に製剤された医

薬組成物であって、好ましくは、請求項 1 の化合物が、化学式 (I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I I)、(I X)、(X)、又は (X I) の化合物であり、任意に、該医薬組成物が、局所的投与、注入を介した投与、又は移植体としての投与に好適であることを特徴とする医薬組成物。