

【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】

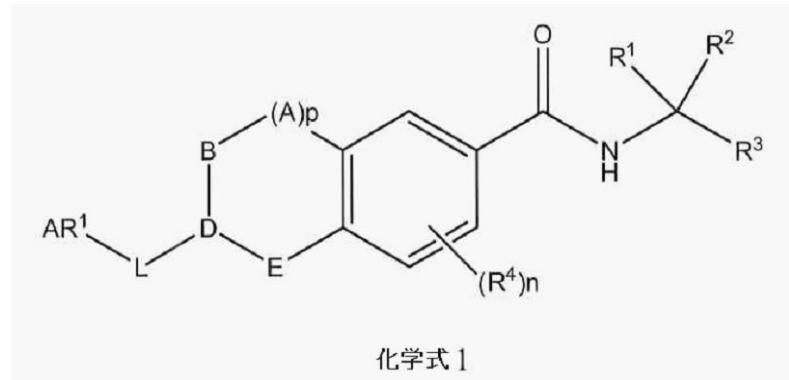
前記ICAMが、ICAM-1、ICAM-2、若しくはICAM-3であり、又は前記治療薬が、LFA-1アンタゴニストであり、好ましくは、前記LFA-1アンタゴニストが、ICAM-1結合部位と重複するLFA-1のLサブユニットにおける高親和性結合部位に結合するか、若しくは前記LFA-1アンタゴニストが、LFA-1のLサブユニットにおいてICAM-1の結合と直接的に競合し、任意に、前記LFA-1アンタゴニストが、LFA-1のLサブユニットにおいてICMA-1の結合のアロステリックアンタゴニストであり、例えば、前記LFA-1アンタゴニストが、抗体であるこ

とを特徴とする請求項1に記載の治療薬。

【請求項4】

前記 LFA-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 】



化学式 1

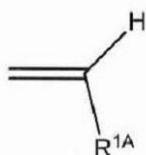
式中、R¹ 及び R² は、夫々独立して、水素、アミノ酸側鎖、-(CH₂)_mOH、-(CH₂)_mアリール、-(CH₂)_mヘテロアリール (m は 0 - 6)、-CH(R^{1A})(OR^{1B})、-CH(R^{1A})(NHR^{1B})、U-T-Q、又は U-T-Q で任意に置換された脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、もしくはヘテロ脂環式部分であり；

U は、不在、 - O - 、 - S (O) _{0 - 2} - 、 - SO ₂ N (R ^{1 A}) 、 - N (R ^{1 A}) - 、 - N (R ^{1 A}) C (= O) - 、 - N (R ^{1 A}) C (= O) - O - 、 - N (R ^{1 A}) C (= O) - N (R ^{1 B}) - 、 - N (R ^{1 A}) - 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 ^{1 A}) - 、 - OC (= O) N (R ^{1 A}) - 、 - C (= N - R ^{1 E}) - 、 - C (= N - R ^{1 E}) - O - 、 - C (= N - R ^{1 E}) - N (R ^{1 A}) - 、 - O - C (= N - R ^{1 E}) - N (R ^{1 A}) - 、 - N (R ^{1 A}) C (= N - R ^{1 E}) - 、 - N (R ^{1 A}) C (= N - R ^{1 E}) - O - 、 - N (R ^{1 A}) C (= N - R ^{1 E}) - N (R ^{1 B}) - 、 - P (= O) (O R ^{1 A}) - O - 、 又は - P (= O) (R ^{1 A}) - O - であり；

丁は、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、-OR¹B；-SR¹B；-N(R¹B)₂、-NHCO¹B、-NHC(=O)N(R¹B)₂、-NHC(=O)R¹B、-NH₂SO₂R¹B、NH₂SO₂N(R¹B)₂、-NH₂SO₂NHC(=O)OR¹B、-NHC(=O)NH₂SO₂R¹B、-C(=O)NHC(=O)OR¹B、C(=O)NHC(=O)R¹B、-C(=O)NHC(=O)N(R¹B)₂、-C(=O)NH₂SO₂R¹B、-C(=O)NH₂SO₂N(R¹B)₂、C(=S)N(R¹B)₂、-SO₂R¹B、-SO₂R¹B、-SO₂N(R¹B)₂、-SO₂-NHC(=O)OR¹B、-OC(=O)-N(R¹B)₂、-OC(=O)R¹B、-OC(=O)NHC(=O)R¹B、-OC(=O)NHSO₂R¹B、-OSO₂R¹B、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、R¹及びR²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、R¹_E 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、-C_N、-OR₁^C、-NR₁^CR₁^D、又は-SO₂R₁^C であり；

R³ は、-C(=O)OR^{3A}、-C(=O)H、-CH₂OR^{3A}、-CH₂OC(=O)-アルキル、-C(=O)NH(R^{3A})、-CH₂X⁰ 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、R¹ 及び R² と一緒にになると、複素環部分を形成し；X⁰ は、F、Br 又は I から選択されるハロゲンであり；

R⁴ は、夫々存在すると、独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、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-、-SO₂-、C(=O)O-、-C(=O)NR^{G2}-、C(=O)-、-NR^{G2}C(=O)-、又は-SO₂NR^{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；

AR¹ 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、CRⁱRⁱ_i、NRⁱ、CRⁱ、N、O、S、-S(=O)、又はSO₂ であり；Rⁱ 及び Rⁱ_i は、夫々存在すると、独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、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-SO₂NR^{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；

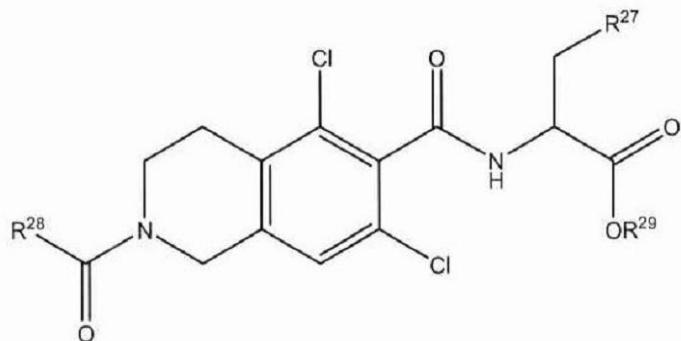
p は、0-4 の整数であり；及び

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-O-R^{L1})、C(=NR^{L1})、-N=、S(O)₀₋₂ であり；置換もしくは非置換 C₁₋₆ アルケニリデンもしくは C₂₋₆ 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)-、-CO₂-、-C(=O)C(=O)-、-C(C=O)NR^{L3}-、-OC(=O)-、-O-C(=O)NR^{L3}-、-NR^{L3}NR^{L4}-、-NR^{L3}NR^{L4}C(=O)-、-NR^{L3}C(=O)-、NR^{L3}CO₂-、NR^{L3}C(=O)NR^{L4}-、-S(=O)₂-、-NR^{L3}SO₂-、-SO₂NR^{L3}、-NR^{L3}SO₂NR^{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、もしくはアシリル；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

ドロキシリ、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、カルボキシアルキル、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、メルカブト、スルホニアミド、ベンズアミド、トシリル、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つと一緒にになり、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；

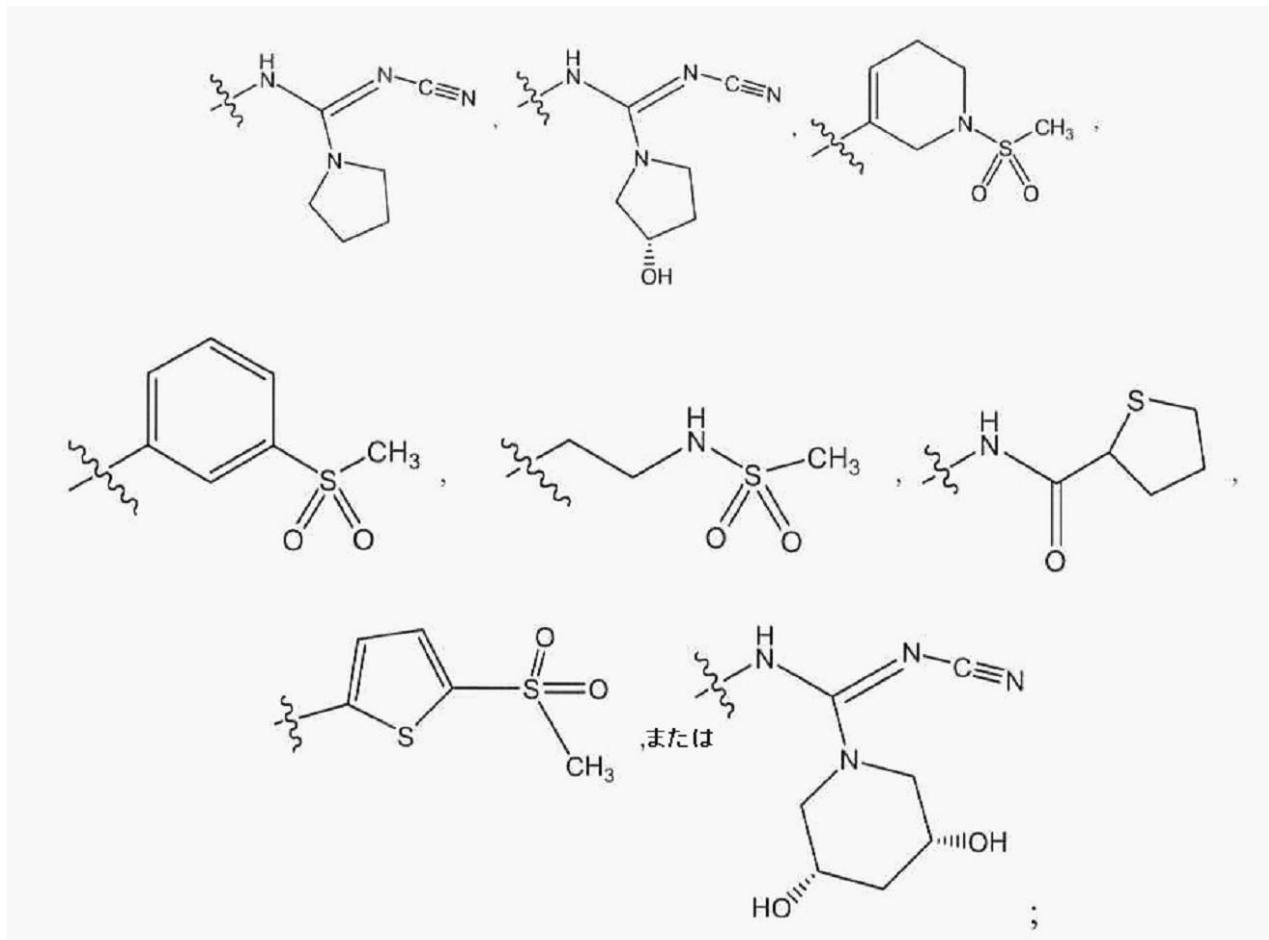
任意に、前記化学式(I)の化合物が、化学式(II)(化3)の化合物であって、

【化3】



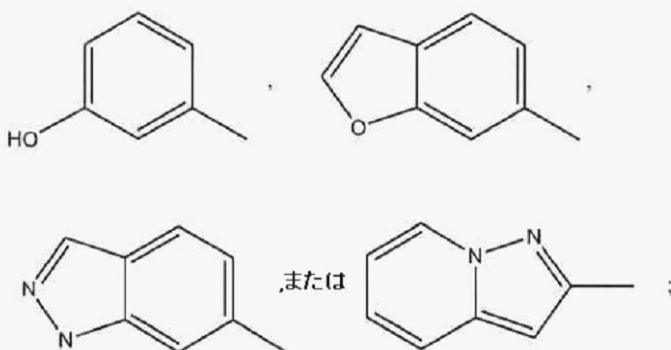
式中、R²⁷は(化4)のうちの1つであり、

【化4】



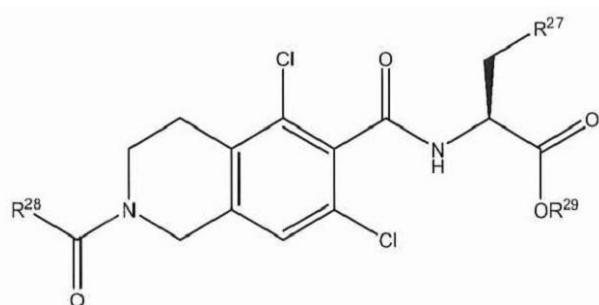
R²⁸は、(化5)のうちの1つであり、

【化5】



および、R²⁹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】

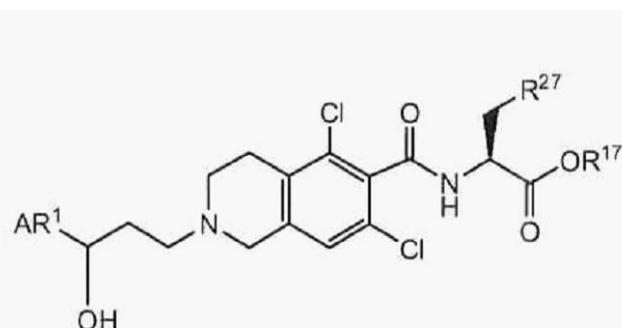


Formula II'

【請求項5】

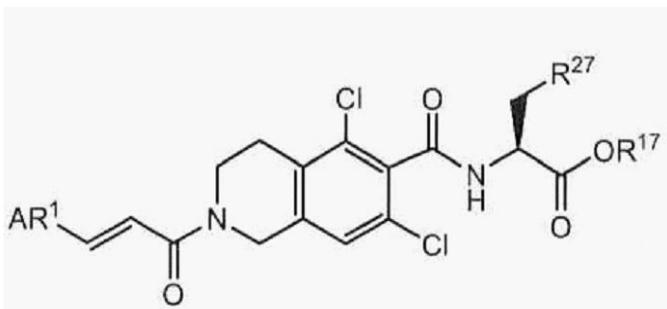
前記化学式(I)の化合物が、化学式(IA) (化7)、(IIA) (化8)、又は(IIIB) (化9)のうちの1つの化合物であって、

【化7】



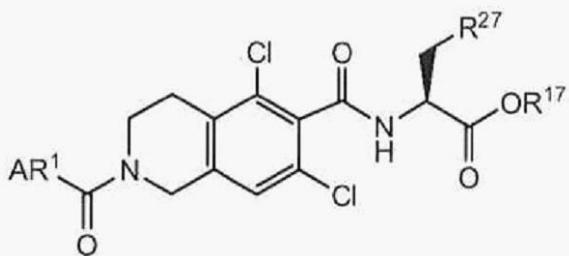
化学式IA

【化 8】



化学式 II A

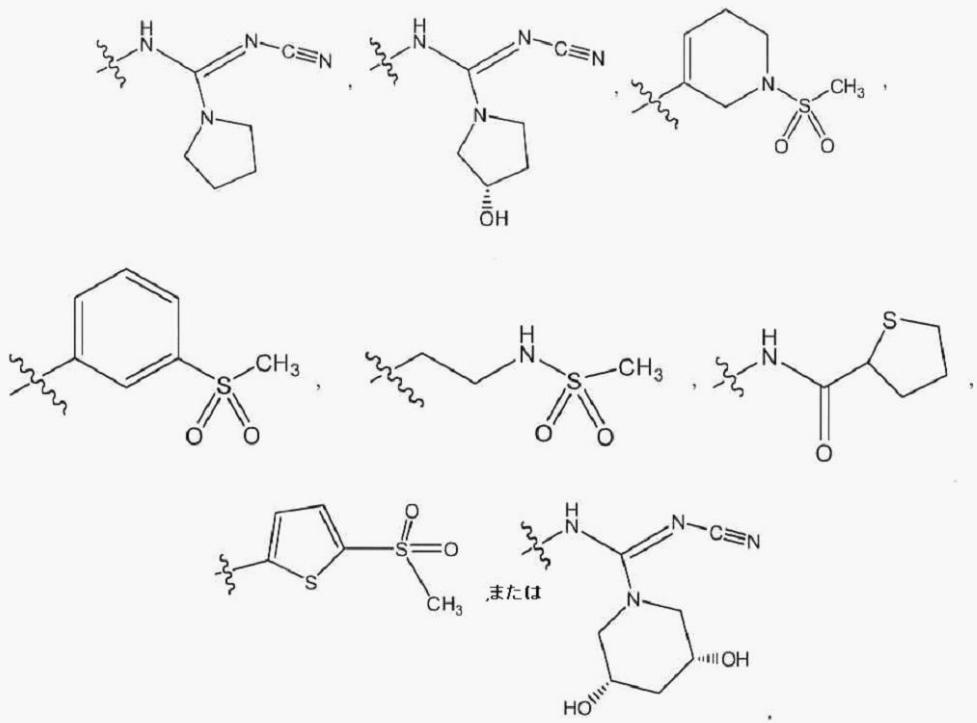
【化 9】



化学式 IIB

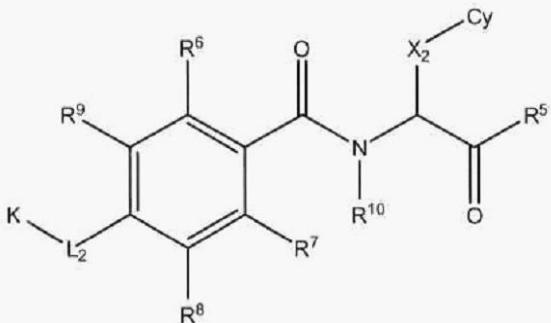
式中、R¹～R⁷は、水素、薬学的に許容可能な塩又はエステルであり、R²～R⁷は、(化10)のうちの1つである、ことを特徴とする請求項4に記載の治療薬。

【化 1 0 】



【請求項 6】

前記 LFA-1 アンタゴニストが、化学式 (III) (化 11) の化合物を含み、
【化 11】



化学式III

式中、Cy 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、-CH₂-NR^{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；

L は、[二価炭化水素鎖] - NR^{1 0} - CH₂ - 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；

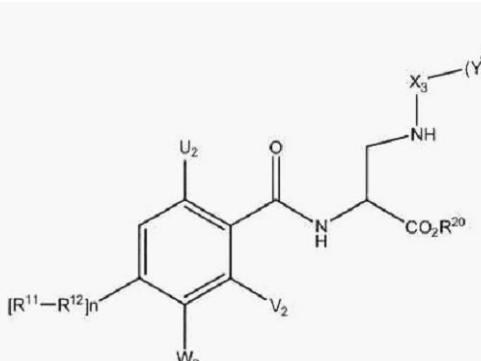
R⁵ は、H、OH、アミノ、O-炭素環、又はアミノ、炭素環、複素環で任意に置換されたアルコキシであり、あるいは、薬学的に許容可能な塩もしくはエステルであり；

R⁶ - 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 LFA-1 アンタゴニストが、化学式 (IV) (化 12) の化合物であり、

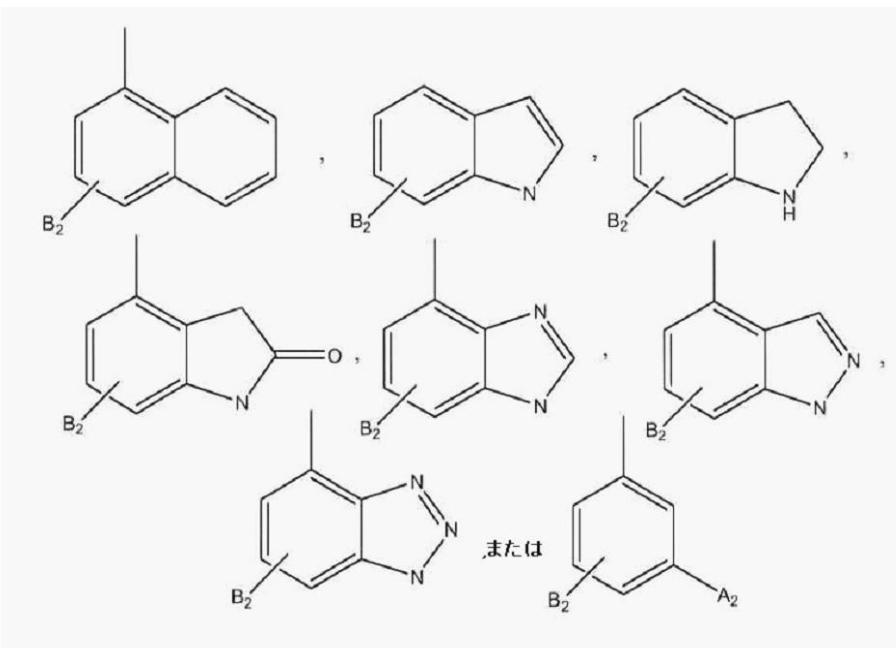
【化 12】



化学式IV

式中、R^{1 1} は、化学式 (化 13) のうちの 1 つの基であり、

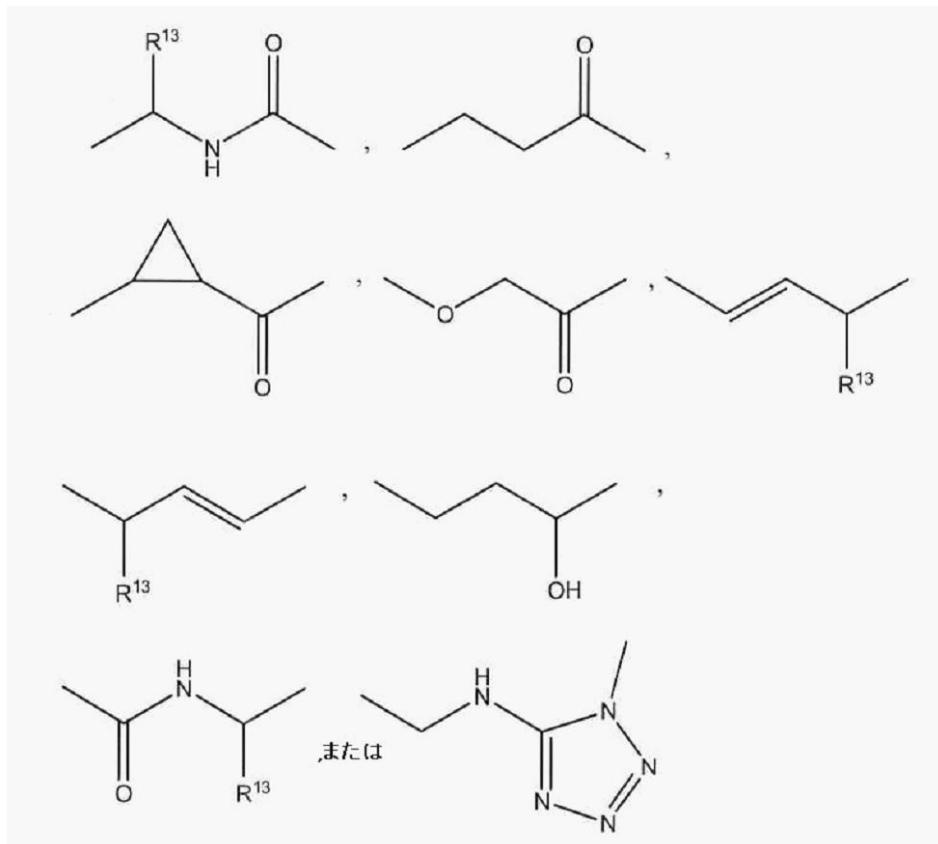
【化13】



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^{1 2}は、化学式（化14）のうちの1つの基であり、

【化14】



R^{1 3}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；

U₂、V₂、及びW₂は、U₂とV₂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；

X₃は、カルボニル、フェニル置換低級アルケン、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；

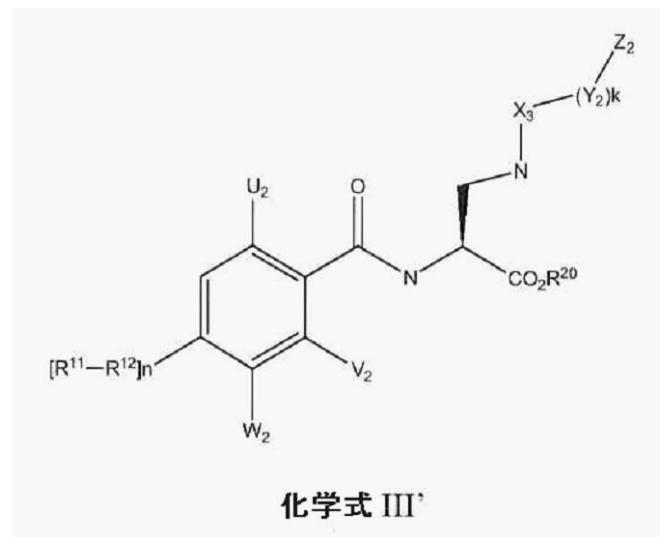
k が 0 又は 1 である場合、 Z_2 は、1-アダマンチル、ジフェニルメチル、3-[[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル]ピラジン-2-イル、ヒドロキシフェニルメトキシ、2-クロロ-4-[[[(3-ヒドロキシフェニル)メチル]アミノ]カルボニル]フェニル、[2,6-ジクロロフェニル]メトキシ]フェニルであり；

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することができ；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 (III) の化合物が、化学式 (III') (化 15) 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。

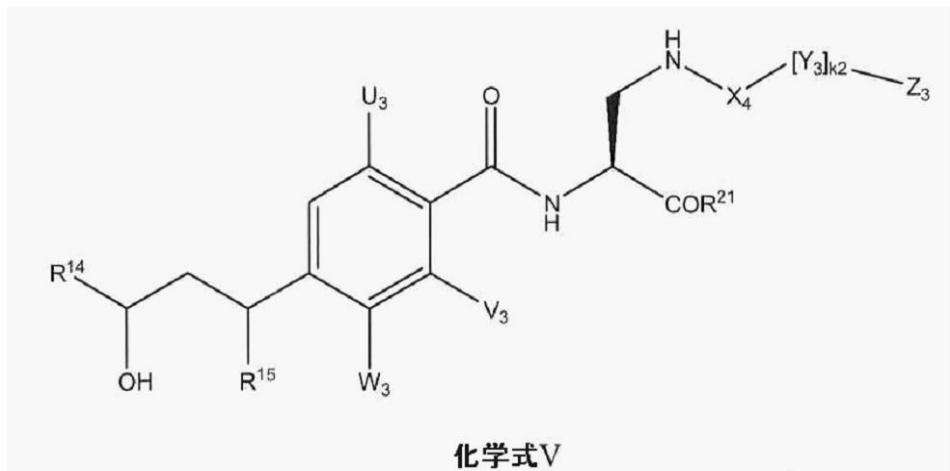
【化 15】



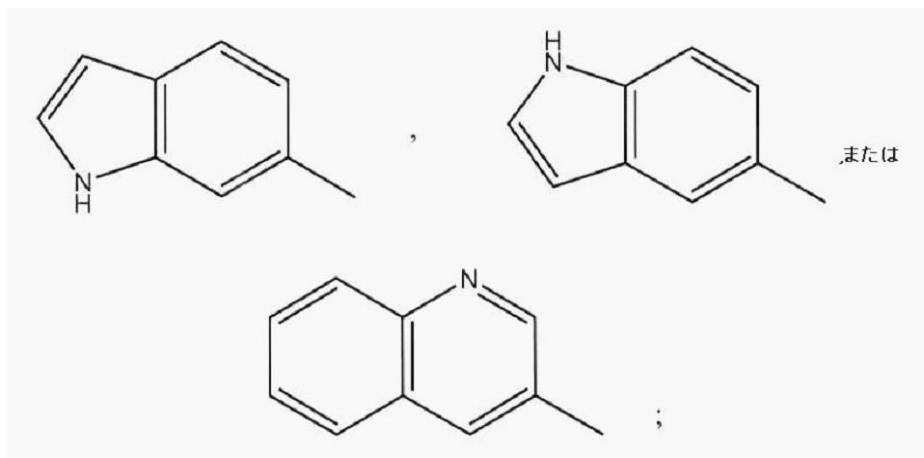
【請求項 7】

前記 LFA-1 アンタゴニストが、化学式 (V) (化 16) の化合物であって、

【化16】

式中、R^{1~4} は、化学式(化17)のうちの1つの基であり、

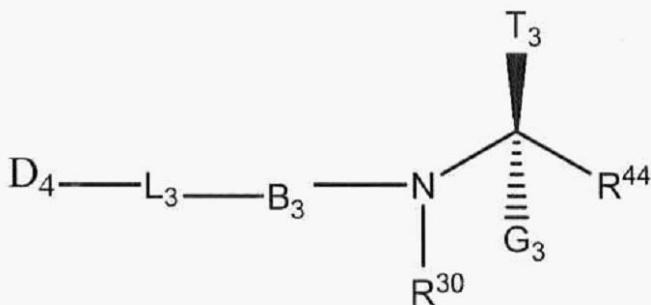
【化17】

R^{1~5} は、水素、カルボキシ、又は低級アルキルであり；U₃、V₃、及びW₃ は、独立して、水素、ハロゲンであり；U₃、V₃、及びW₃ は、U₃ 及びV₃ の両方が水素ではない条件下で、低級アルキルであり；X₄ は、カルボニル、フェニル置換低級アルケン、イミノ、置換イミノ、又はスルホニルであり；Y₃ は、低級アルケニレン、低級アルケンチオであり、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ケンであり；k₂ は0又は1であり；k₂ が1である場合は、Zは、水素、低級アルキルチオ、-COOH、-CONH₂、又はアミノであり；k₂ が0又は1である場合は、Z₃ 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；

k₂ 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^{2~1} 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 LFA-1 アンタゴニストが、化学式 (VI) (化 18) の化合物であって、
【化 18】



化学式VI

式中、D₄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R³⁻¹で置換され；

L₃は、

- L³ - L² - L¹ -、

- L⁴ - L³ - L² - L¹ -、及び

- L⁵ - L⁴ - L³ - L² - L¹ - の群から選択される二価連結基であり、

ここで、L¹は、オキソ(-O-)、S(O)_s、C(=O)、CR³⁻²、R³⁻²、CR³⁻²het、NR³⁻⁰、及びNから選択され、

L²は、オキソ(-O-)、S(O)_s、C(=O)、C(=N-O-R³⁻³)、CR³⁻⁴R³⁻⁴、CR³⁻⁴hetNR³⁻⁰、及びNから選択され、

L³は、オキソ(-O-)、S(O)_s、C(=O)、C(=N-O-R³⁻³)、CR³⁻⁵R³⁻⁵、CR³⁻⁵hetNR³⁻⁰、及びNから選択され、

L⁴は、不在であるか、あるいは、オキソ(-O-)、S(O)_s、C(=O)、C(=N-O-R³⁻³)、CR³⁻⁶R³⁻⁶、CR³⁻⁶、NR³⁻⁰、及びNから選択され、

L⁵は、不在であるか、又は、L¹-L³のうちの1つだけがhetであることができる、及びL¹-L³のうちの1つがhetである場合に他のL¹-L⁵が不在であることができる条件下で、オキソ(-O-)、S(O)_s、C(=O)、CR³⁻⁷R³⁻⁷、CR³⁻⁷、NR³⁻⁰、及びNであり、

ここで、R³⁻²、R³⁻²、R³⁻⁴、R³⁻⁴、R³⁻⁵、R³⁻⁵、R³⁻⁶、R³⁻⁶、R³⁻⁷、及びR³⁻⁷、は、夫々独立して、R³⁻⁸、R³⁻⁹、及びU-Q-V-Wから選択され、

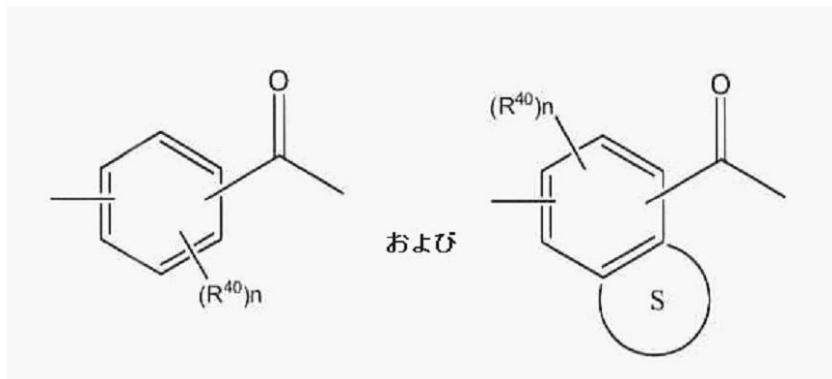
任意で、R²⁻⁴及びR³⁻⁴、は、個別もしくは一緒にになって、B₃上の置換基RPを介してB₃と飽和、不飽和、もしくは芳香族縮合環を形成することができ、縮合環は環内に5、6もしくは7の原子を含み、任意でO、S、及びNの群から選択される1乃至3のヘテロ原子を含み、ここでS又はNのいずれかは任意に酸化されることができ；

任意で、R³⁻⁵及びR³⁻⁵、は、個別もしくは一緒にになって、並びにR³⁻⁶及びR³⁻⁶、は、個別もしくは一緒にになって、D₃上の置換基R³⁻¹を介してD₃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、L¹-L⁵中の各R³⁻²-R³⁻⁷、NR³⁻⁰、もしくはNは、L¹-L⁵中の任意の他のR³⁻²-R³⁻⁷、NR³⁻⁰、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 $O - 3$ 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 1 9】



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 2 0】



Y₃ は、CH 及び NR³ から選択され；n は 0 - 3 であり：

G₃ は、水素及び C₁ - C₆ 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 C₃ - C₆ シクロアルキルを形成することができ；

T₃ 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：

Q₄ は、不在であるか、又は O - 、 - S (O)_s - 、 - S O₂ - 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}) - S O₂ - 、 - C (= O) - O - 、 - h e t - 、 - C (= O) - N (R^{3 0}) - 、 - O - C (= O) - N (R^{3 0}) - 、 - P O (O R^{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R⁴⁻¹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 - h e t 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 $h-e-t$ 上の置換基は 1 - 3 の R^{3-1} であり；

W₄ 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)-

= O) - N H - S O₂ - R^{3 7}、C (= O) - N H - C (= O) - O - R^{4 3}、C (= O) - N H - C (= O) - R^{4 3}、C (= O) - N H - S O₂ - R^{3 7}、C (= O) - N H - S O₂ - N R^{3 0} R^{3 0}、C (= O) - N R^{3 0} R^{3 0}、S O₂ - R^{3 7}、S O₂ - O - R^{3 7}、S O₂ - N R^{3 7} R^{3 7}、S O₂ - N H - C (= O) - O - R^{4 3}、S O₂ - N H - C (= O) - N R^{3 0} R^{3 0}、O - C (= O) - R^{4 3}、O - C (= O) - N H - C (= O) - R^{4 3}、O - C (= O) - N H - S O₂ R^{4 6}、及び O - S O₂ - R^{3 7} の群から選択され；
R^{4 4} は、C (= O) - R^{4 5}、C (= O) - H、C H₂ (O H)、及び C H₂ O - C (= O) - C₁ - C₆ アルキルから選択され；

R^{3 8} は、R^{3 8}、又は 1 - 3 の R^{3 8} で置換された R^{3 8}、であり；
ここで、R^{3 8} は、水素、ハロ (F、C1、Br、I)、シアノ、イソシアネート、カルボキシ、カルボキシ - C₁ - C₁ アルキル、アミノ、アミノ - C₁ - C₈ 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、C₁ - C₆ 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、トシリ、モルホリノ、モルホリニル、ピペラジニル、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^{3 8}、は、C₀ - C_{1 0} アルキル - Q - C₀ - C₆ アルキル、C₀ - C_{1 0} アルケニル - Q - C₀ - C₆ アルキル、C₀ - C_{1 0} アルキニル - Q - C₀ - C₆ アルキル、C₃ - C_{1 1} シクロアルキル - Q - C₀ - C₆ アルキル、C₃ - C_{1 0} シクロアルケニル - Q - C₀ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルキル - C₆ - C_{1 2} アリール - Q - C₀ - C₆ アルキル、C₆ - C_{1 0} アリール - C₁ - C₆ アルキル - Q - C₀ - C₆ アルキル、C₀ - C₆ アルキル - het - Q - C₀ - C₆ アルキル、C₀ - C₆ アルキル - Q - C₀ - C₆ アルキル、C₀ - C₆ アルキル - Q - C₁ - C₆ アリール、及び Q - C₁ - C₆ アルキルの群から選択され；

R^{4 3} は、水素、及び置換もしくは非置換の C₁ - C_{1 0} アルキル、C₂ - C_{1 0} アルケニル、C₂ - C_{1 0} アルキニル、C₃ - C_{1 1} シクロアルキル、C₃ - C_{1 0} シクロアルケニル、C₁ - C₆ アルキル - C₆ - C_{1 2} アリール、C₆ - C_{1 0} アリール - C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルキル - het、het - C₁ - C₆ アルキル、C₆ - C_{1 2} 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^{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；

R^{3 1} は、R^{4 0} 及び R^{4 1} から選択され；
R^{4 1} は、O H、O C F₃、O R^{4 3}、S R^{4 2}、ハロ (F、C1、Br、I)、C N、イソシアネート、N O₂、C F₃、C₀ - C₆ アルキル - N R^{3 0} R^{3 0}、C₀ - C₆ アルキル - C (= O) - N R^{3 0} R^{3 0}、C₀ - C₆ アルキル - C (= O) - R^{3 8}、C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₈ アルコキシ、C₂ - C₈ アルケニル、C₂ - C₈ アルキニル、C₃ - C₆ シクロアルキル、C₃ - C₆ シクロアルケニル、C₁ - C₆ アルキル - フェニル、フェニル - C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルキルオキシカルボニル、フェニル - C₀ - C₆ アルキルオキシ、C₁ - C₆ アルキル - het、het - C₁ - C₆ アルキル、S O₂ - het、- O - C₆ - C_{1 2} アリール、- S O₂ - C₆ - C_{1 2} アリール、- S O₂ - C₁ - C₆ 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、O H、ハロ (F、C1、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、C1、Br、I)、C F₃、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、ニトロ、及びアミノであり；

R^{4 2} は、S - C₁ - C₆ アルキル、C (= O) - C₁ - C₆ アルキル、C (= O) -

N R ³ 0 R ³ 0 , 、 C ₁ - C ₆ アルキル、ハロ(F 、 C 1 、 Br 、 I) - C ₁ - C ₆ アルキル、ベンジル、及びフェニルから選択され ;

R ³ 0 は、 R ⁴ ₃ 、 NH - C (= O) - O - R ⁴ ₃ 、 NH - C (= O) - R ⁴ ₃ 、 NH - C (= O) - N H R ⁴ ₃ 、 NH - SO ₂ - R ⁴ ₆ 、 NH - SO ₂ - NH - C (= O) - R ⁴ ₃ 、 NH - C (= O) - NH - SO ₂ - R ³ ₇ 、 C (= O) - O - R ⁴ ₃ 、 C (= O) - R ⁴ ₃ 、 C (= O) - N H R ⁴ ₃ 、 C (= O) - NH - C (= O) - O - R ⁴ ₃ 、 C (= O) - NH - C (= O) - R ⁴ ₃ 、 C (= O) - NH - SO ₂ - R ⁴ ₆ 、 C (= O) - NH - SO ₂ - N H R ³ ₇ 、 SO ₂ - R ³ ₇ 、 SO ₂ - O - R ³ ₇ 、 SO ₂ - N (R ⁴ ₃) ₂ 、 SO ₂ - NH - C (= O) - O - R ⁴ ₃ 、 SO ₂ - NH - C (= O) - O - R ⁴ ₃ 、 及び SO ₂ - NH - C (= O) - R ⁴ ₃ の群から選択され ;

R ³ 0 , は、水素、ヒドロキシ、及び置換もしくは非置換の C ₁ - C ₁ ₁ アルキル、 C ₁ - C ₁ ₁ アルコキシ、 C ₂ - C ₁ ₀ アルケニル、 C ₂ - C ₁ ₀ アルキニル、 C ₃ - C ₁ ₁ シクロアルキル、 C ₃ - C ₁ ₀ シクロアルケニル、 C ₁ - C ₆ アルキル - C ₆ - C ₁ ₂ アリール、 C ₆ - C ₁ ₀ アリール - C ₁ - C ₆ - アルキル、 C ₆ - C ₁ ₀ アリール - 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、 C ₆ - C ₁ ₂ アリール、 het 、 C ₁ - C ₆ アルキルカルボニル、 C ₁ - C ₈ アルコキシカルボニル、 C ₃ - C ₈ シクロアルキルカルボニル、 C ₃ - C ₈ シクロアルコキシカルボニル、 C ₆ - C ₁ ₁ アリールオキシカルボニル、 C ₇ - C ₁ ₁ 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、 C ₁ - C ₆ アルキルスルホニル、 及び C ₆ - C ₁ ₀ 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 R ³ ₈ 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 R ³ ₁ であり ;

R ³ 0 及び R ³ 0 , は、それらが結合している共通の窒素と一緒にになって、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 R ³ ₈ であり ;

R ³ 3 は、水素、及び置換もしくは非置換の C ₁ - C ₆ アルキル、 C ₁ - C ₆ アルキルカルボニル、 C ₂ - C ₆ アルケニル、 C ₂ - C ₆ アルキニル、 C ₃ - 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 R ³ ₈ であり、任意のアリール上の置換基は、 1 - 3 の R ⁴ ₀ であり ;

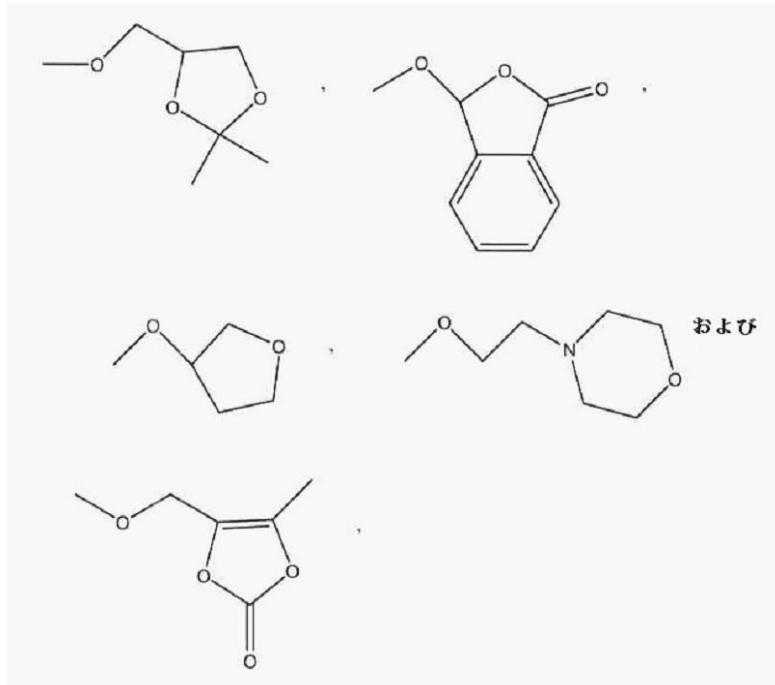
R ⁴ 0 は、 OH 、ハロ(F 、 C 1 、 Br 、 I) 、 CN 、イソシアネート、 OR ⁴ ₃ 、 S R ⁴ ₂ 、 S O R ⁴ ₃ 、 N O ₂ 、 C F ₃ 、 R ⁴ ₃ 、 N R ³ ₀ R ³ ₀ , 、 N R ³ ₀ C (= O) - O - R ⁴ ₃ 、 N R C (= O) - R ⁴ ₃ 、 C ₀ - C ₆ アルキル - SO ₂ - N R ³ ₀ R ³ ₀ , 、 C (= O) - R ⁴ ₃ 、 O - C (= O) - R ⁴ ₃ 、 C (= O) - O - R ⁴ ₃ 、 及び C (= O) - N R ³ ₀ R ³ ₀ , 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 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 ;

R ⁴ 6 は、 C ₁ - C ₈ アルキル、 C ₂ - C ₈ アルケニル、 C ₂ - C ₈ アルキニル、 C ₃ - C ₈ シクロアルキル、 C ₃ - C ₆ シクロアルケニル、 C ₀ - C ₆ アルキル - フェニル、フェニル - C ₀ - C ₆ アルキル、 C ₀ - C ₆ アルキル - het 、及びhet - C ₀ - 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 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 ;

R ⁴ 5 は、ヒドロキシ、 C ₁ - C ₁ ₁ アルコキシ、 C ₃ - C ₁ ₂ シクロアルコキシ、 C ₈ - C ₁ ₂ アラルコキシ、 C ₈ - C ₁ ₂ アルシクロアルコキシ、 C ₆ - C ₁ ₀ アリールオキシ、 C ₃ - C ₁ ₀ アルキルカルボニルオキシアルキルオキシ、 C ₃ - C ₁ ₀ アルコキシ

カルボニルオキシアルキルオキシ、 $C_3 - C_{10}$ アルコキ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、 $C_5 - C_{10}$ アルコキシアルキルカルボニルオキシアルキルオキシ、(R^{3,0})(R^{3,0})N(C₁ - C₁₀アルコキシ) - 、(化21)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21】



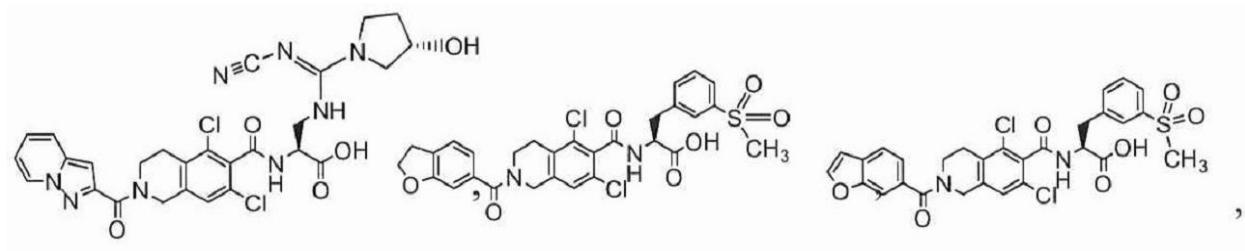
ここで、任意のアルキル、アルケニル、もしくはアルキニル上の置換基は、1 - 3のR^{3,8}であり、任意のアリールもしくはhet上の置換基は、1 - 3のR^{3,1}であり、及びその薬学的に許容可能な塩である、

ことを特徴とする請求項3に記載の治療薬。

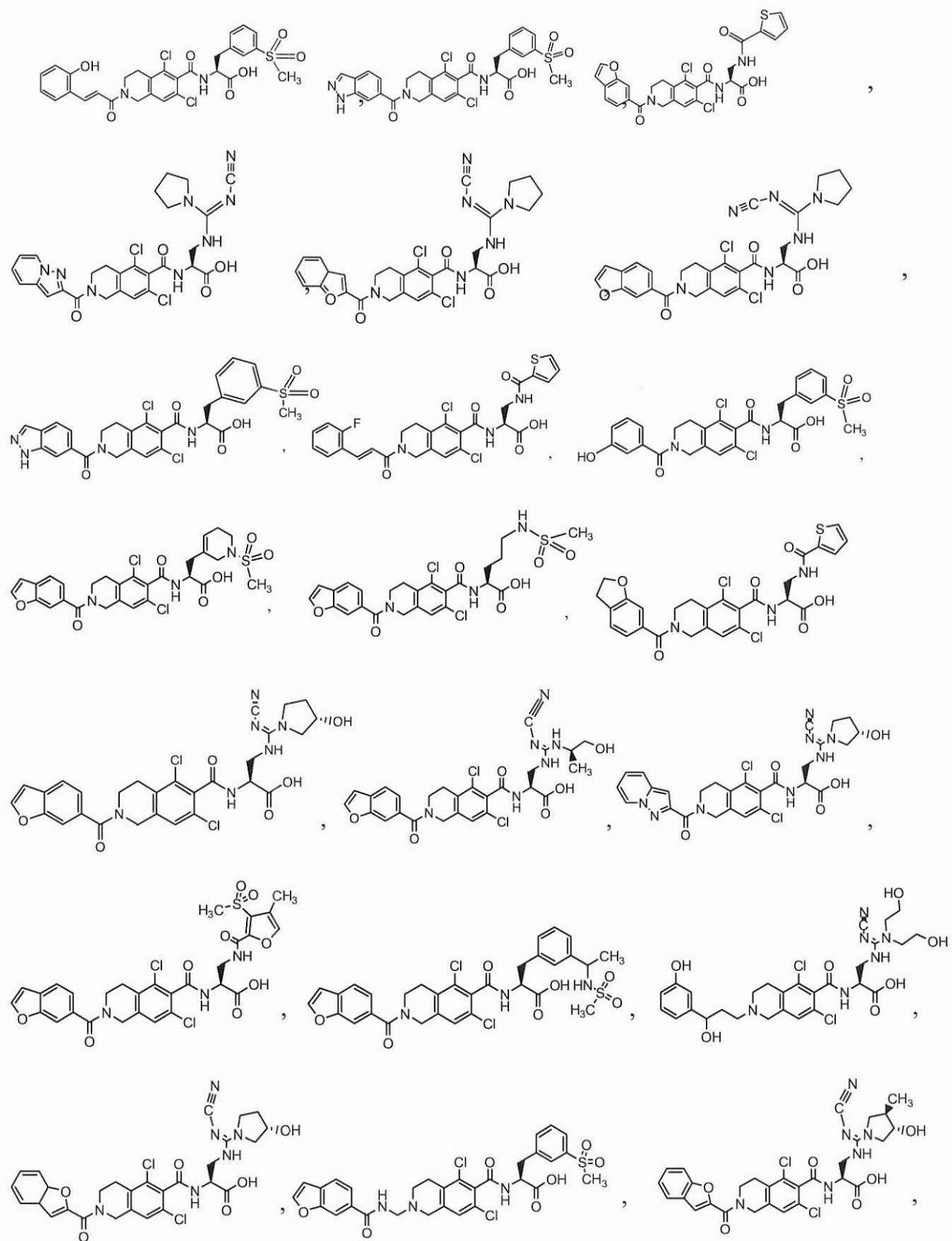
【請求項8】

前記LFA-1アンタゴニストが、以下の化合物(化22) (化23) (化24) (化25) (化26) (化27) (化28)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。

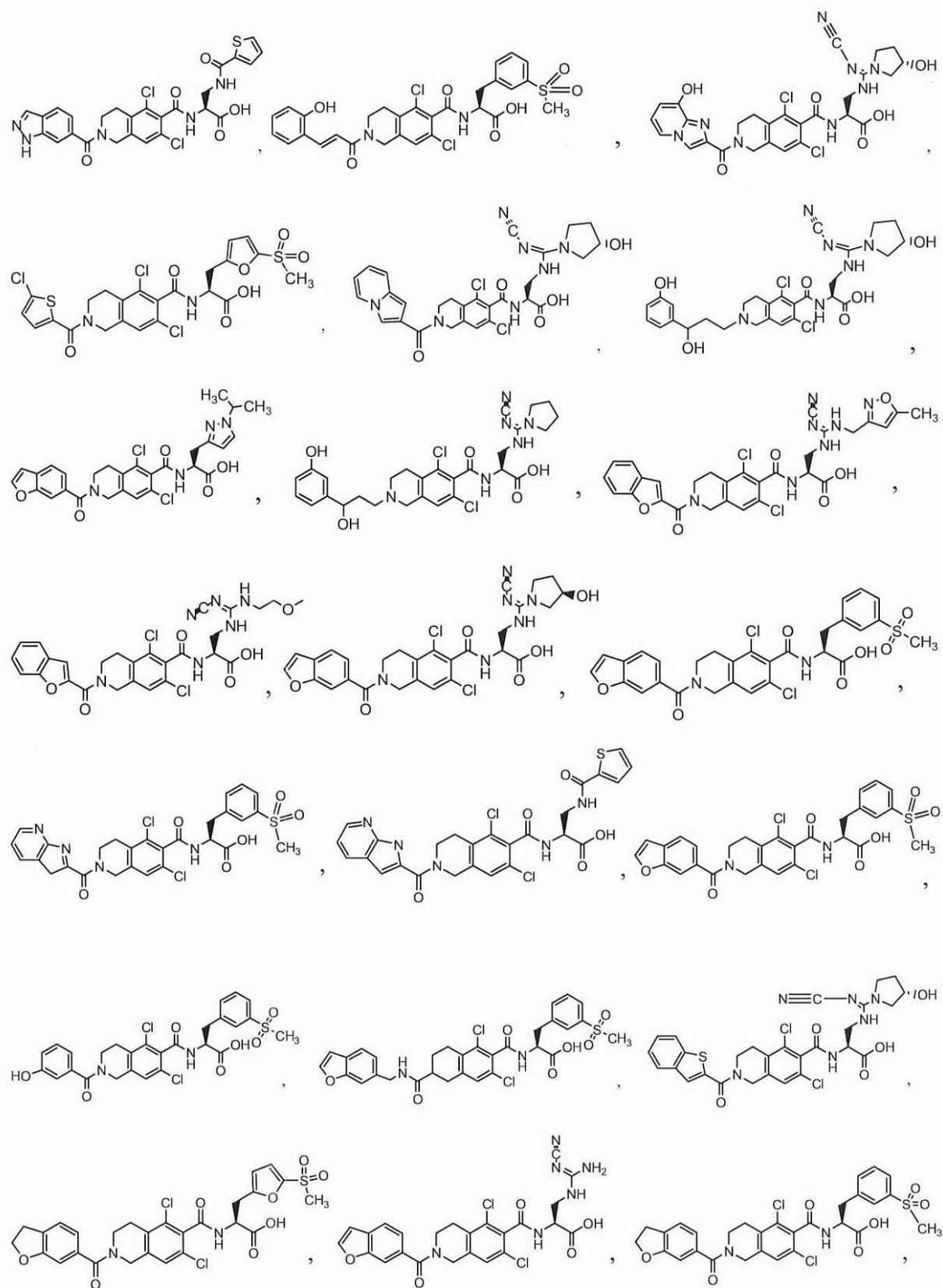
【化22】



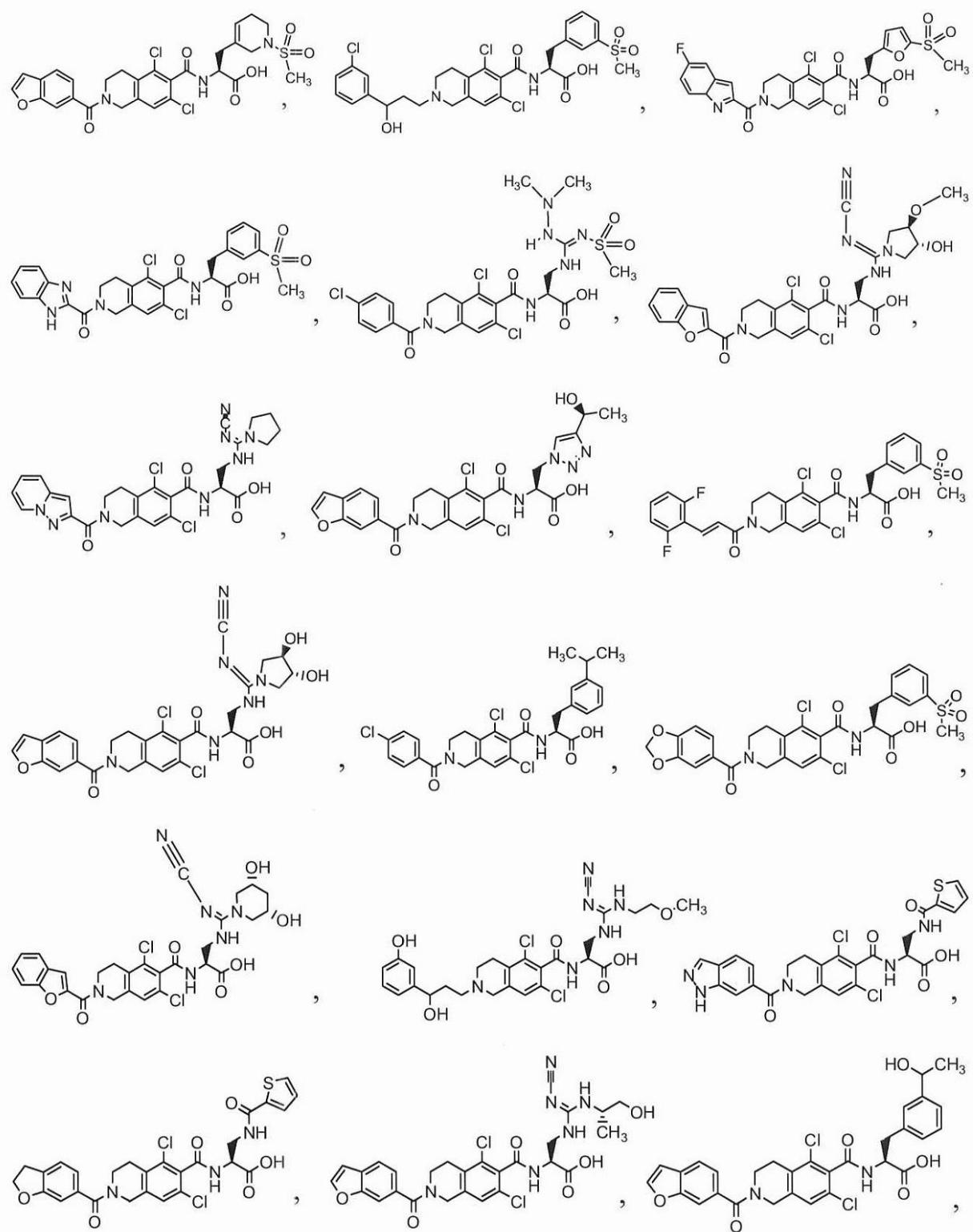
【化 2 3】



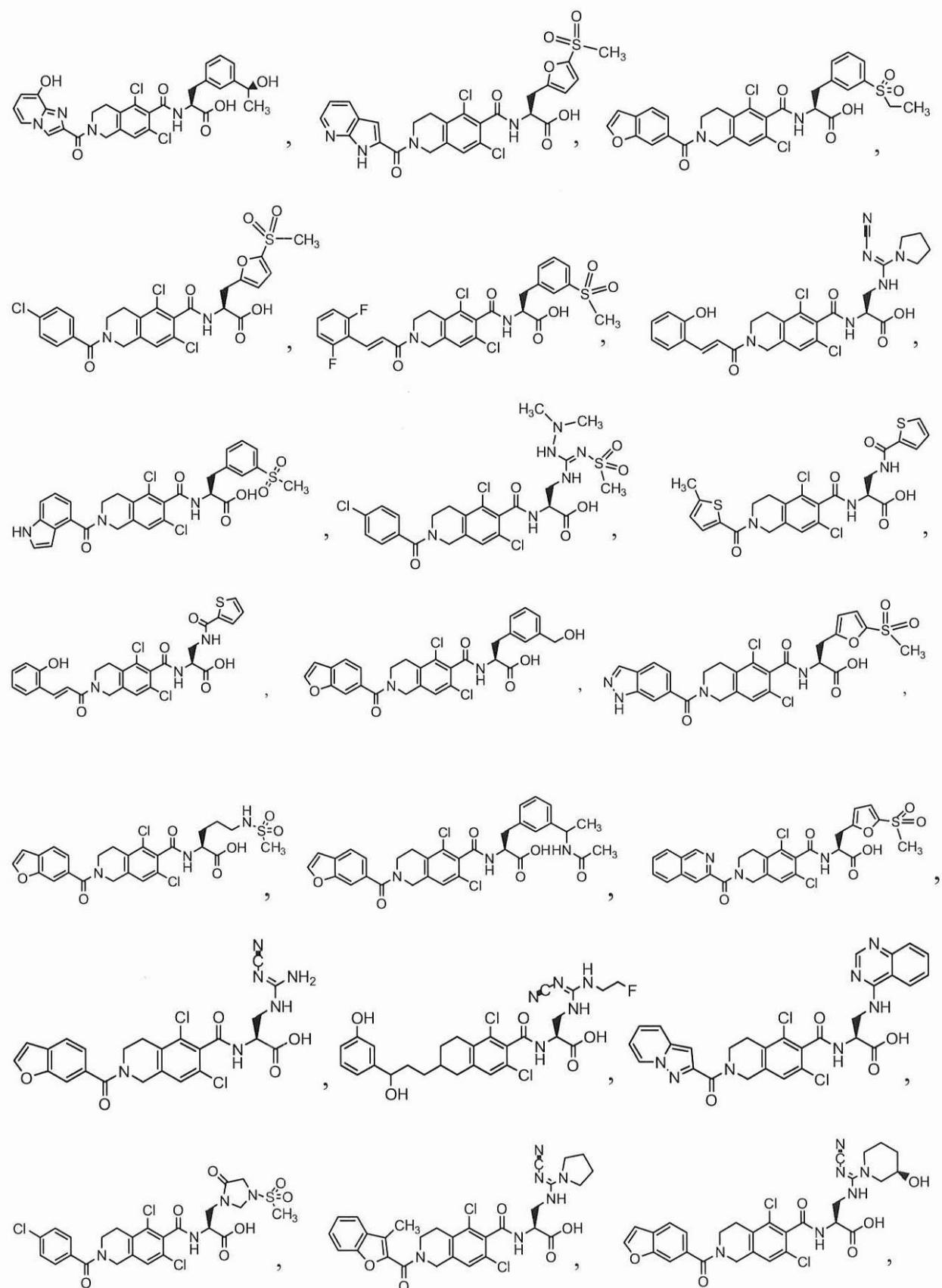
【化 2 4】



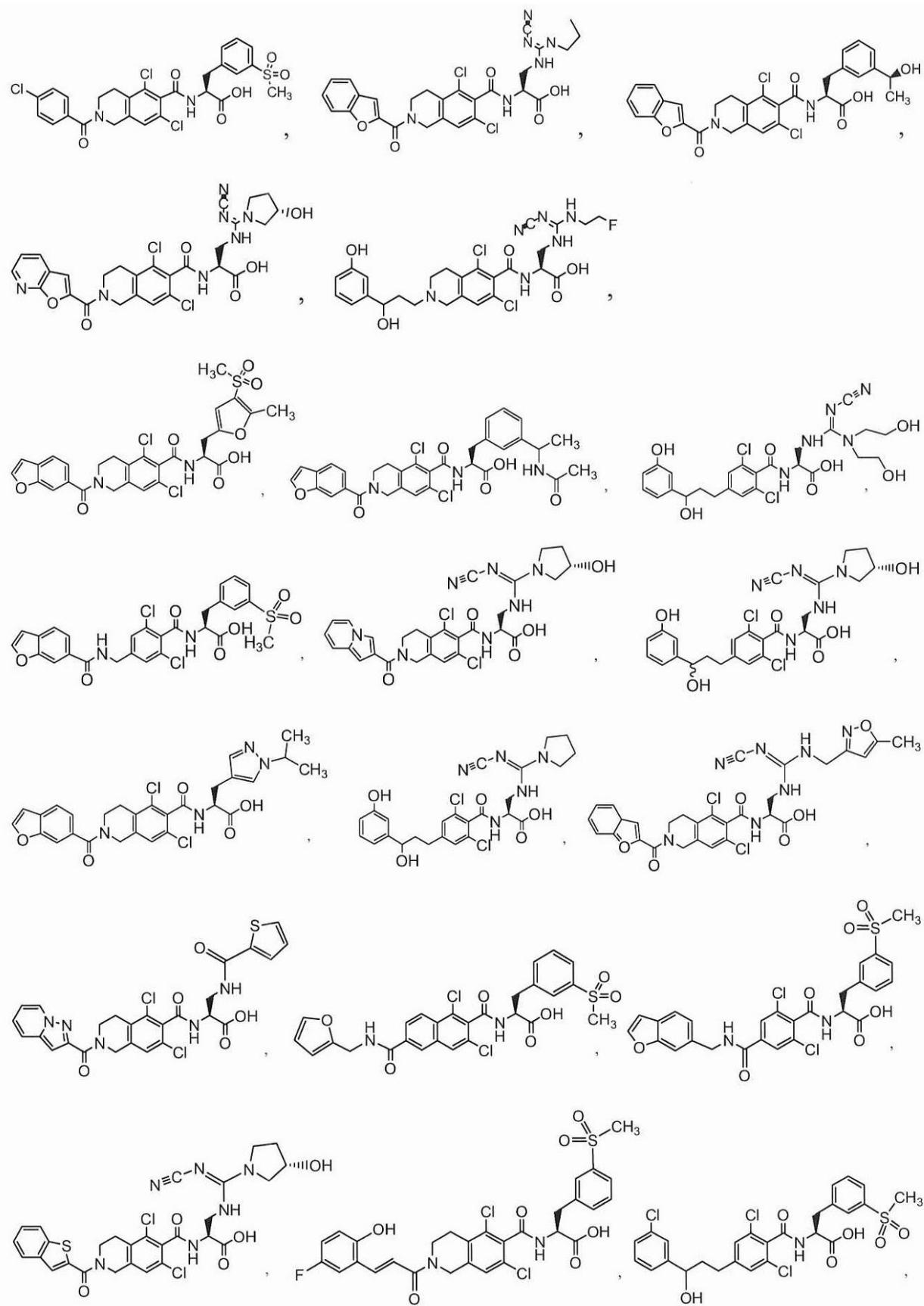
【化 2 5 】



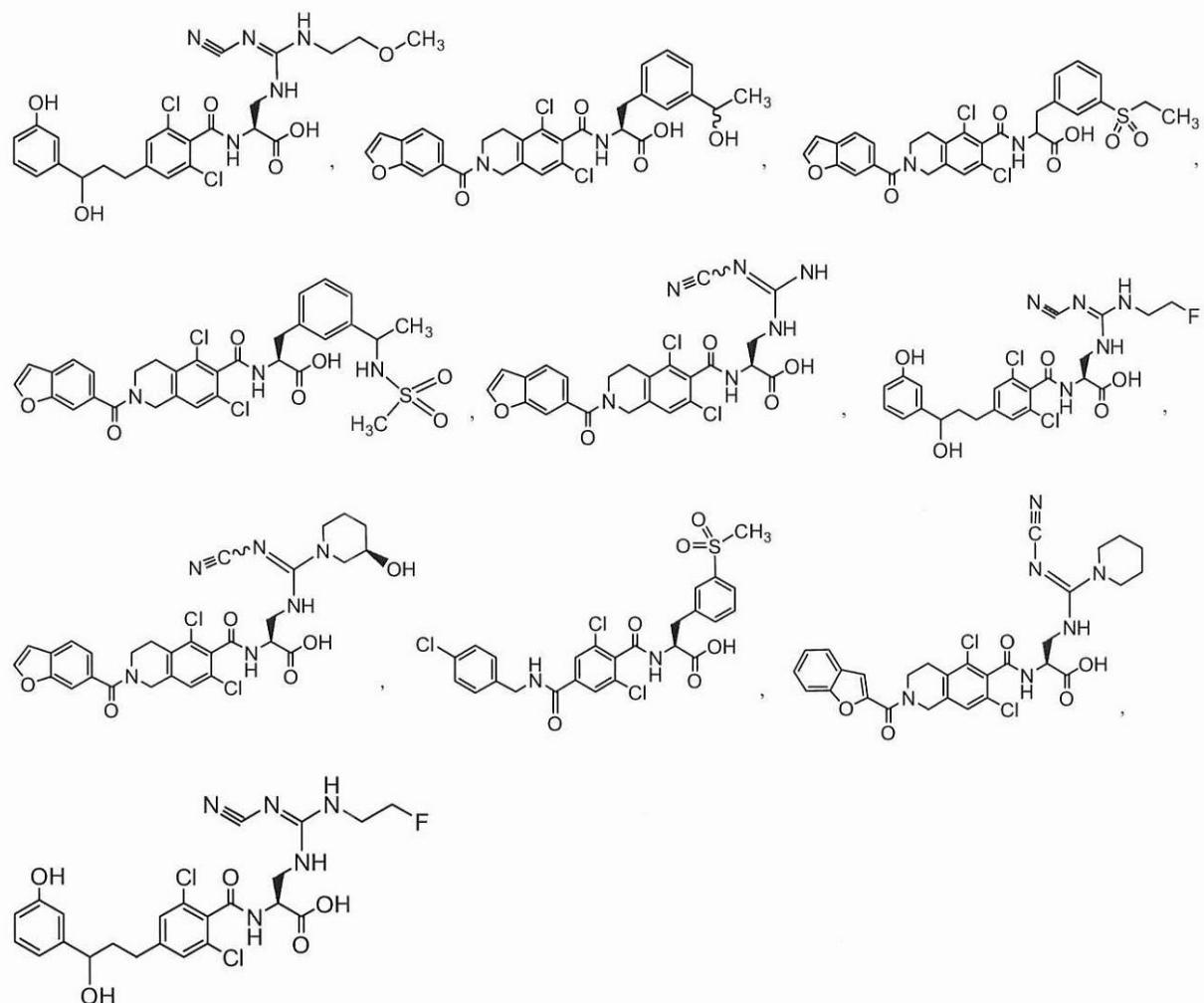
【化 2 6】



【化 27】



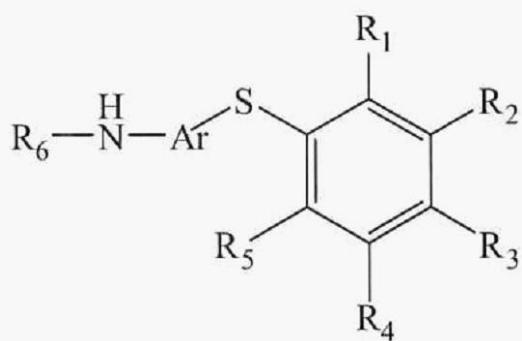
【化 2 8】



【請求項9】

前記 LFA-1 アンタゴニストが、化学式 (VII) (化 29) 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】

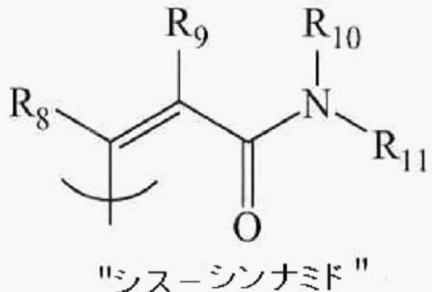


化学式VII

式中、R₁、R₂、R₃、R₄、及びR₅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リルアルキルは、アルキル基を介して化学式(VI)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 30) 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、

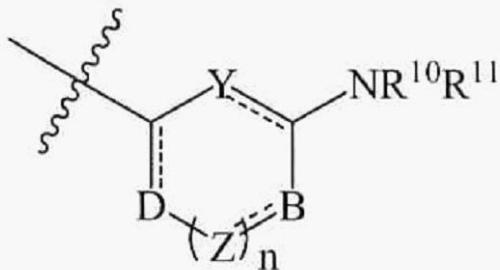
【化 30】



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(VII-a) (化 31) の置換基であり、

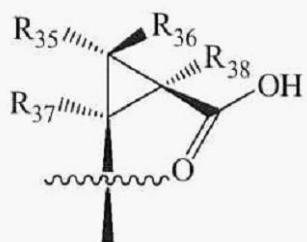
【化 31】



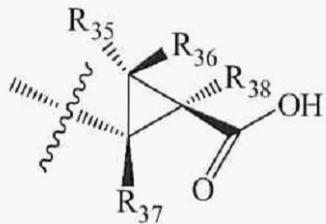
化学式VII-a

D 、 B 、 Y 、 及び Z は、夫々独立して、 $-CR^{3\ 1}$ 、 $-CR^{3\ 2}R^{3\ 3}$ 、 $-C(O)$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、又は $-NR^{3\ 4}$ であり；
 n は、0 乃至 3 の整数であり；及び $R^{3\ 1}$ 、 $R^{3\ 2}$ 、 $R^{3\ 3}$ 、及び $R^{3\ 4}$ 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 32) 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；

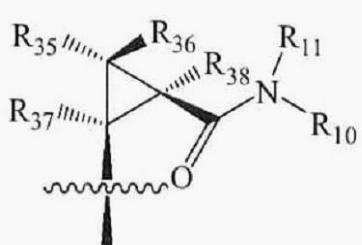
【化32】



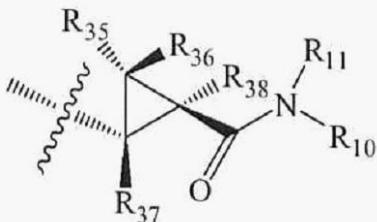
"シスーシクロプロパン酸"



"トランスーシクロプロパン酸"



"シスーシクロプロパンアミド"



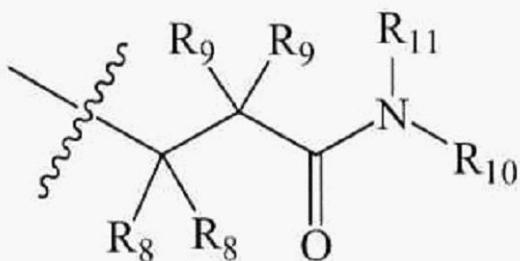
"トランスーシクロプロパンアミド"

R₃₅ 及び R₃₆ 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

R₃₇ 及び R₃₈ 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33) の置換基であり、

【化33】

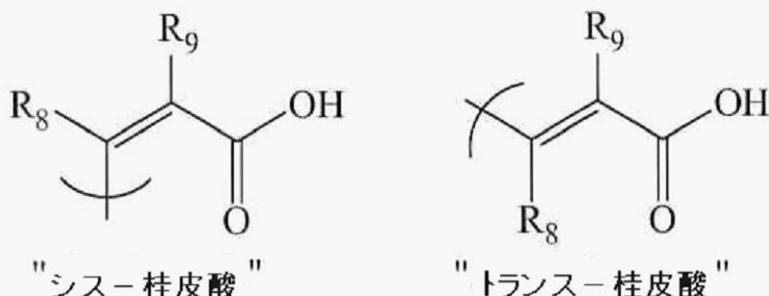


化学式VII-b

R₈ 及び R₉ は、上記に定義された如くであり；

E. 化学式 (VII-c) (化34) の桂皮酸であり、

【化34】



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、

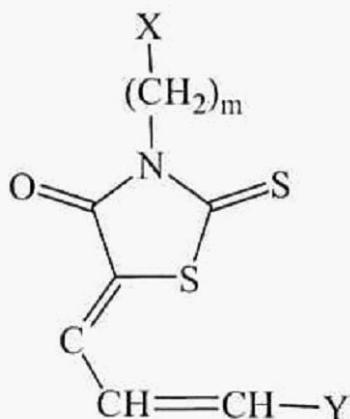
R_{10} 及び R_{11} は、Nと一緒にになって、少なくとも1つの置換基を含むヘテロシクリル基を形成し、該置換基は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルケノキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホン酸塩、チオ、又はその他のカルボニル含有基であり、あるいは、

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、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

A_r 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；

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

【化35】

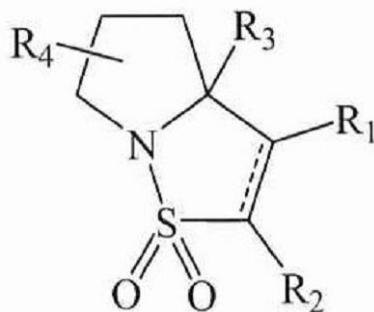


化学式VIII

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、さらに置換でき；

又は、前記LFA-1アンタゴニストが、化学式(IX)(化36)の化合物であり、

【化36】



式中、点線は、結合又は非結合であり、R₁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, SR₅、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、R₁は、二重結合を介して環系に結合され、オキソであり；

R₂は、水素であり、あるいは、R₂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；

R₃は、水素、COOR₆、又はアミノカルボニルであり、あるいは、R₃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；

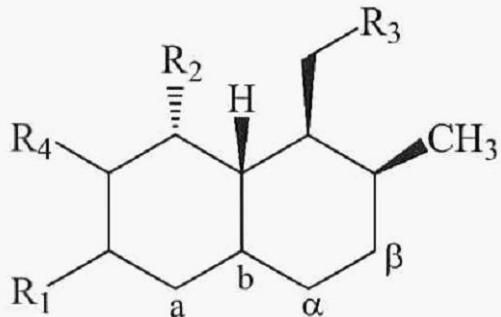
R₄は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、SH、任意に置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、又はアルキルチオであり、あるいは、R₄は、トリアルキルシリルもしくはトリアルキルシリルオキシ、N₃、又はアミノであり、あるいは、

R₄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、R₄は、オキソであり

; 及び

R₅ 及び R₆ 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；

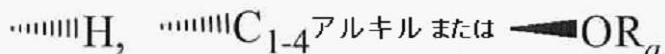
前記 LFA-1 アンタゴニストが、化学式 (X) (化 37) の化合物であって、
【化 37】



化学式X

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； R₁ は、(化 38) であり、

【化 38】



R₁ は、H、任意に OH で置換される C₁₋₆アルキル、又は C₁₋₄アルコキシ、C₂₋₆アルケニル、又はアリール - C₁₋₄アルキルであり；

R₂ は、OH であり； -O-CO-R₅ であり；

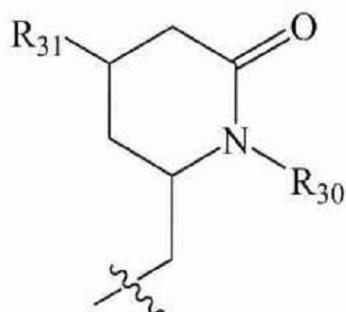
R₄ は、H 又は OR₁₋₉ であり、ここで、R₁₋₉ は、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₄アルコキシ - C₁₋₆アルキル、アリール - C₁₋₄アルキル、又は C₁₋₄アルコキシカルボニル - C₁₋₄アルキルであり；

R₅ は、C₁₋₈アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル - C₁₋₄アルキル、アリール、又はアリール - C₁₋₄アルキルであり；あるいは、R₅ は、-O-R₆ であり、ここで、R₆ 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、R₅ は、-CHR₇-COR₈ であり、ここで、R₇ は、H、C₁₋₄アルキル、ヘテロC₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル - C₁₋₄アルキル、アリール、又はアリール - C₁₋₄アルキルであり、及び R₈ は、OH、C₁₋₄アルコキシ、又は NR₉R₁₀ であり；

R₉ 及び R₁₀ の夫々は、独立して、H もしくは C₁₋₄アルキルであり、あるいは、R₉ 及び R₁₀ 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；

R₃ は、化学式 (X-a) (化 39) のラクタムであり、

【化39】



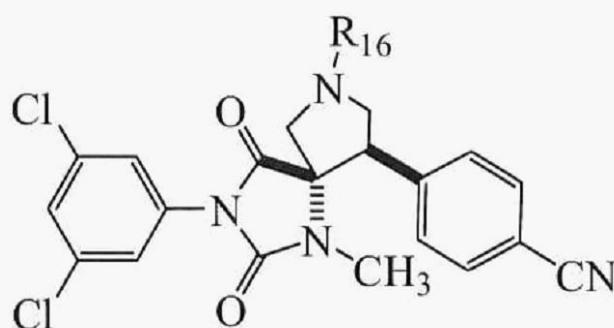
X-a

R₃₀は、C₁～₈アルキル、C₃～₇シクロアルキル、アリール、C₃～₇シクロアルキル-C₁～₄アルキル、アリール-C₁～₄アルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリール-C₁～₄であり；及び

R₃₁は、OH、C₁～₄アルコキシ、C₁～₄アルキル、C₁～₄アルコキシ-カルボニル-C₁～₄アルキル、ヒドロキシ-C₁～₅アルコキシ、C₁～₄アルコキシ-C₁～₅アルコキシ、C₁～₄アルコキシ-カルボニル-C₁～₄アルキル、アミノ-C₁～₄アルコキシ、HOOC-C₁～₄アルコキシ、HOOC-C₁～₄アルキル、R₉aR₁₀aN-C₁～₅アルコキシであり、ここでR₉a及びR₁₀aは、独立してR₉又はR₁₀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、

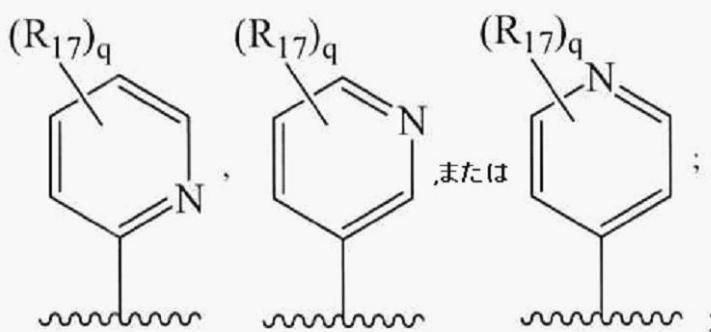
【化40】



化学式 XI

式中、R₁₆は、(化41)であり；

【化41】



各 R_{1-7} は、独立して、-OR₁₋₈、-NR₁₋₈R₁₋₉、-C(=O)R₁₋₈、-CO₂R₁₋₈、-C(=O)NR₁₋₈R₁₋₉、-NR₁₋₈C(=O)R₁₋₉、-NR₁₋₈C(=O)OR₁₋₉、-S(O)_pR₁₋₉、-NR₁₋₈SO₂R₁₋₉、又は-SO₂NR₁₋₈R₁₋₉であり；

R₁₋₈ 及び R₁₋₉ 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、又はリポ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、生体吸収性移植物、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、リポソーム、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} 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 アンタ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) アンタ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)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、又は(XI)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、又は移植物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。