

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-507514

(P2007-507514A)

(43) 公表日 平成19年3月29日(2007.3.29)

| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|-------------------------------------|----------------|-------------|
| A 6 1 K 31/498 (2006.01) | A 6 1 K 31/498 | 4 C 0 6 3 |
| A 6 1 K 31/551 (2006.01) | A 6 1 K 31/551 | 4 C 0 8 6 |
| C 0 7 D 241/44 (2006.01) | C 0 7 D 241/44 | 4 H 0 3 9 |
| C 0 7 D 403/04 (2006.01) | C 0 7 D 403/04 | |
| A 6 1 P 29/00 (2006.01) | A 6 1 P 29/00 | |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 62 頁) 最終頁に続く | | |

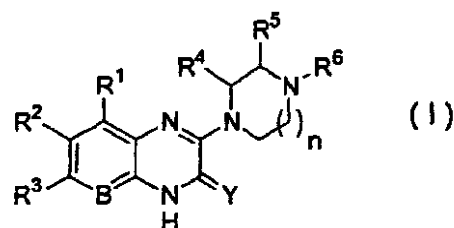
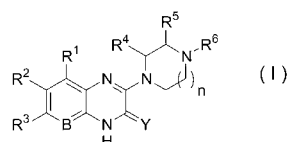
| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|---------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2006-534060 (P2006-534060) | (71) 出願人 | 390033008 |
| (86) (22) 出願日 | 平成16年9月29日 (2004. 9. 29) | | ジャンセン・ファーマシューチカ・ナーム |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成18年5月10日 (2006. 5. 10) | | ローゼ・フェンノートシャツプ |
| (86) 国際出願番号 | PCT/US2004/032003 | | JANSSEN PHARMACEUTI |
| (87) 国際公開番号 | W02005/033088 | | CA NAAMLOZE VENNOOT |
| (87) 国際公開日 | 平成17年4月14日 (2005. 4. 14) | | SCHAP |
| (31) 優先権主張番号 | 60/507, 176 | | ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト |
| (32) 優先日 | 平成15年9月30日 (2003. 9. 30) | | ウルンホウトセベーク30 |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | (74) 代理人 | 100060782 |
| | | | 弁理士 小田島 平吉 |
| | | (72) 発明者 | エドワーズ, ジェイムズ・ビー |
| | | | アメリカ合衆国カリフォルニア州9212 |
| | | | 9サンディエゴ・ヘスビーコート8723 |
| | | 最終頁に続く | |

(54) 【発明の名称】 キノキサリン化合物

(57) 【要約】

キノキサリン化合物、組成物、それらの製造方法、そしてそれらを白血球動員の抑制、 H_4 受容体の調節そして炎症、 H_4 受容体媒介病および関連病の如き病気の治療で用いる方法。式 (I) :

【化1】



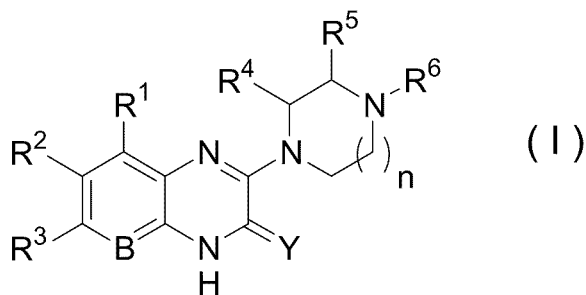
[式中、B は、他の員および置換基の割り当てから独立して、N または CR⁷ であり、Y は、他の員および置換基の割り当てから独立して、O、S または NH であり、n は、員および置換基の割り当てから独立して、1 または 2 である]。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ある被験体における H_4 受容体媒介病を治療または予防する薬剤組成物であって、式 (I) :

【化 1】



10

[式中、

B は、他の員および置換基の割り当てから独立して、 N または CR^7 であり、

Y は、他の員および置換基の割り当てから独立して、 O 、 S または NH であり、

n は、員および置換基の割り当てから独立して、1または2であり、

置換基 R^{1-3} および R^7 は、各々、他の員および置換基の割り当てから独立して、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-OC_{3-6}$ シクロアルキル、 $-OCH_2Ph$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、ニトロ、 $-NR^aR^b$ 、シアノ、フェニルであり、ここで、 R^a および R^b は、各々、他の置換基の割り当てから独立して、 H 、 C_{1-4} アルキル、フェニル、ベンジルまたはフェネチルから選択され、そしてここで、前記 R^{1-3} 、 R^7 、 R^a および R^b のいずれの中のものからフェニル、アルキルおよびシクロアルキル部分も、場合により、他の置換基の割り当てから独立して、 C_{1-3} アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノおよび C_{1-3} アルコキシから選択される1から3個の置換基で置換されていてもよく、

R^4 および R^5 は、各々、他の員および置換基の割り当てから独立して、 H または C_{1-6} アルキルであり、

R^6 は、他の員および置換基の割り当てから独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-5} アルケニル (sp^2 -炭素員が R^6 結合窒素員と直接には結合していない)、 C_{3-5} アルキニル (sp -炭素員が R^6 結合窒素員と直接には結合していない)、 CH_2CH_2O または $-C_{1-4}$ アルキル- O - C_{1-4} アルキルであるか、

別法として、 R^6 は、 R^5 、 R^5 結合炭素員および R^6 結合窒素員と一緒にあって5員、6員もしくは7員の複素環式環HetCyc1を形成していてもよく、ここで、前記環HetCyc1は、 O 、 S 、 $>NH$ または $>NC_{1-6}$ アルキルから選択される追加的ヘテロ原子を0または1個有し、そしてここで、前記環HetCyc1は、各々が他の置換基の割り当てから独立して C_{1-3} アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノおよび C_{1-3} アルコキシから選択される0、1、2または3個の置換基で置換されている]

で表される H_4 受容体調節薬、これの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および薬学的に受け入れられる塩およびエステルの中の少なくとも1種を H_4 受容体媒介病の治療または予防に有効な治療的に有効な量で含んで成る薬剤組成物。

【請求項 2】

B が CR^7 である請求項1記載の組成物。

【請求項 3】

Y が O である請求項1記載の組成物。

【請求項 4】

n が1である請求項1記載の組成物。

50

【請求項 5】

R^{1-3} および R^7 が各々他の員および置換基の割り当てから独立して H, -F, -Cl, -Br, -I, -C_{H3}, -CH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、-Oシクロペンチル、-Oシクロヘキシル、-CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -CN およびフェニルから成る群から選択される請求項 1 記載の組成物。

【請求項 6】

R^{1-3} および R^7 が独立して水素、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ニトロ、クロロおよびフルオロから成る群から選択される請求項 1 記載の組成物。

10

【請求項 7】

R^{1-3} および R^7 の中の 1 つまたは 2 つが水素ではない請求項 1 記載の組成物。

【請求項 8】

R^4 および R^5 が独立して

a) H, および

b) -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, n-ブチル, i-ブチル, t-ブチルから成る群から選択される請求項 1 記載の組成物。

【請求項 9】

R^4 および R^5 が独立して H または -CH₃ である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 10】

R^6 が

a) H,

b) CH₂CH₂OH, および

c) -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, n-ブチル, i-ブチル, t-ブチル, -CH₂CH₂OC_{H3}, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH(CH₃)₂, -CH₂CH₂O-n-ブチル, -CH₂CH₂O-i-ブチルおよび -CH₂CH₂O-t-ブチル

から成る群から選択される請求項 1 記載の組成物。

【請求項 11】

R^6 が H, -CH₃ および -CH₂CH₃ から成る群から選択される請求項 1 記載の組成物。

【請求項 12】

R^6 が隣接して位置する R^5 に加えてそれらが結合している炭素および窒素と一緒にあってピロリジン - 1, 2 - イル、ピラゾリジン - 1, 5 - イル、ピペリジン - 1, 2 - イル、ピペラジン - 1, 2 - イル、モルホリン - 4, 5 - イルおよびチオモルホリン - 4, 5 - イルから成る群から選択される請求項 1 記載の組成物。

30

【請求項 13】

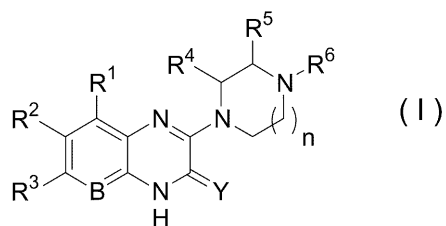
R^6 が隣接して位置する R^5 に加えてそれらが結合している炭素および窒素と一緒にあってピロリジン - 1, 2 - イルまたはピペリジン - 1, 2 - イルである請求項 1 記載の組成物。

【請求項 14】

ある被験体における白血球動員を抑制する薬剤組成物であって、式 (I) :

40

【化 2】



10

[式中、

Bは、他の員および置換基の割り当てから独立して、NまたはCR⁷であり、

Yは、他の員および置換基の割り当てから独立して、O、SまたはNHであり、

nは、員および置換基の割り当てから独立して、1または2であり、

置換基R¹⁻³およびR⁷は、各々、他の員および置換基の割り当てから独立して、H、F、Cl、Br、I、C₁₋₄アルキル、C₂₋₅アルケニル、C₂₋₅アルキニル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルチオ、-C₃₋₆シクロアルキル、-OC₃₋₆シクロアルキル、-OCH₂Ph、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、ニトロ、-NR^aR^b、シアノ、フェニルであり、ここで、R^aおよびR^bは、各々、他の置換基の割り当てから独立して、H、C₁₋₄アルキル、フェニル、ベンジルまたはフェネチルから選択され、そしてここで、前記R¹⁻³、R⁷、R^aおよびR^bのいずれの中のものからフェニル、アルキルおよびシクロアルキル部分も、場合により、他の置換基の割り当てから独立して、C₁₋₃アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノおよびC₁₋₃アルコキシから選択される1から3個の置換基で置換されているように、

R⁴およびR⁵は、各々、他の員および置換基の割り当てから独立して、HまたはC₁₋₆アルキルであり、

R⁶は、他の員および置換基の割り当てから独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₃₋₅アルケニル（sp²-炭素員がR⁶結合窒素員と直接には結合していない）、C₃₋₅アルキニル（sp-炭素員がR⁶結合窒素員と直接には結合していない）、CH₂CH₂Oまたは-C₁₋₄アルキル-O-C₁₋₄アルキルであるか、

別法として、R⁶は、R⁵、R⁵結合炭素員およびR⁶結合窒素員と一緒に5員、6員もしくは7員の複素環式環HetCyc1を形成しているように、ここで、前記環HetCyc1は、O、S、>NHまたは>NC₁₋₆アルキルから選択される追加的ヘテロ原子を0または1個有し、そしてここで、前記環HetCyc1は、各々が他の置換基の割り当てから独立してC₁₋₃アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノおよびC₁₋₃アルコキシから選択される0、1、2または3個の置換基で置換されている]

で表される白血球動員抑制薬、これの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および薬学的に受け入れられる塩およびエステルの中の少なくとも1種を被験体における白血球動員を抑制するに有効な治療的に有効な量で含んで成る薬剤組成物。

40

【請求項 15】

BがCR⁷である請求項 14 記載の組成物。

【請求項 16】

YがOである請求項 14 記載の組成物。

【請求項 17】

nが1である請求項 14 記載の組成物。

【請求項 18】

R¹⁻³およびR⁷が各々他の員および置換基の割り当てから独立してH、-F、-Cl、-Br、-I、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、-Oシクロペンチル、-Oシクロヘキシル、-CF₃、-OCF₃、-SC

50

F_3 , $-OH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-CN$

およびフェニルから成る群から選択される請求項 1 4 記載の組成物。

【請求項 1 9】

R^{1-3} および R^7 が独立して水素、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ニトロ、クロロおよびフルオロから成る群から選択される請求項 1 4 記載の組成物。

【請求項 2 0】

R^{1-3} および R^7 の中の 1 つまたは 2 つが水素ではない請求項 1 4 記載の組成物。

【請求項 2 1】

R^4 および R^5 が独立して

10

a) H , および

b) $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, n -ブチル, i -ブチル, t -ブチル

から成る群から選択される請求項 1 4 記載の組成物。

【請求項 2 2】

R^4 および R^5 が独立して H または $-CH_3$ である請求項 1 4 記載の組成物。

【請求項 2 3】

R^6 が

a) H ,

b) CH_2CH_2OH , および

c) $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, n -ブチル, i -ブチル, t -ブチル, $-CH_2CH_2OC$ 20
 H_3 , $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2O$ - n -ブチル, $-CH_2$
 CH_2O - i -ブチルおよび $-CH_2CH_2O$ - t -ブチル

から成る群から選択される請求項 1 4 記載の組成物。

【請求項 2 4】

R^6 が H , $-CH_3$ および $-CH_2CH_3$ から成る群から選択される請求項 1 4 記載の組成物。

【請求項 2 5】

R^6 が隣接して位置する R^5 に加えてそれらが結合している炭素および窒素と一緒にあって
 ピロリジン - 1, 2 - イル、ピラゾリジン - 1, 5 - イル、ピペリジン - 1, 2 - イル、
 ピペラジン - 1, 2 - イル、モルホリン - 4, 5 - イルおよびチオモルホリン - 4, 5 -
 イルから成る群から選択される請求項 1 4 記載の組成物。

30

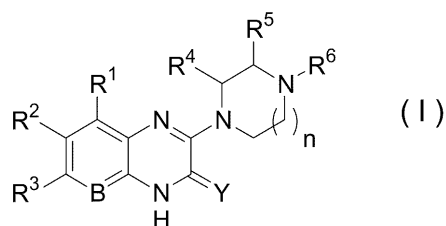
【請求項 2 6】

R^6 が隣接して位置する R^5 に加えてそれらが結合している炭素および窒素と一緒にあって
 ピロリジン - 1, 2 - イルまたはピペリジン - 1, 2 - イルである請求項 1 4 記載の組成
 物。

【請求項 2 7】

抗炎症性組成物であって、式 (I) :

【化 3】



40

[式中、

Bは、他の員および置換基の割り当てから独立して、Nまたは CR^7 であり、

Yは、他の員および置換基の割り当てから独立して、O、SまたはNHであり、

nは、員および置換基の割り当てから独立して、1または2であり、

50

置換基 R^{1-3} および R^7 は、各々、他の員および置換基の割り当てから独立して、H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-OC_{3-6}$ シクロアルキル、 $-OCH_2Ph$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, $-OH$, ニトロ, $-NR^aR^b$, シアノ、フェニルであり、ここで、 R^a および R^b は、各々、他の置換基の割り当てから独立して、H, C_{1-4} アルキル、フェニル、ベンジルまたはフェネチルから選択され、そしてここで、前記 R^{1-3} , R^7 , R^a および R^b のいずれの中のものなるフェニル、アルキルおよびシクロアルキル部分も、場合により、他の置換基の割り当てから独立して、 C_{1-3} アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノおよび C_{1-3} アルコキシから選択される1から3個の置換基で置換されていてもよく、

R^4 および R^5 は、各々、他の員および置換基の割り当てから独立して、Hまたは C_{1-6} アルキルであり、

R^6 は、他の員および置換基の割り当てから独立して、H, C_{1-6} アルキル、 C_{3-5} アルケニル(sp^2 -炭素員が R^6 結合窒素員と直接には結合していない)、 C_{3-5} アルキニル(sp -炭素員が R^6 結合窒素員と直接には結合していない)、 CH_2CH_2O または $-C_{1-4}$ アルキル- O - C_{1-4} アルキルであるか、

別法として、 R^6 は、 R^5 、 R^5 結合炭素員および R^6 結合窒素員と一緒に5員、6員もしくは7員の複素環式環HetCyc1を形成していてもよく、ここで、前記環HetCyc1は、O, S, $>NH$ または $>NC_{1-6}$ アルキルから選択される追加的ヘテロ原子を0または1個有し、そしてここで、前記環HetCyc1は、各々が他の置換基の割り当てから独立して C_{1-3} アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノおよび C_{1-3} アルコキシから選択される0、1、2または3個の置換基で置換されている]

で表される抗炎症性化合物、これの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および薬学的に受け入れられる塩およびエステルの中の少なくとも1種を炎症を治療または予防するに有効な治療的に有効な量で含んで成る組成物。

【請求項28】

Bが CR^7 である請求項27記載の組成物。

【請求項29】

YがOである請求項27記載の組成物。

【請求項30】

nが1である請求項27記載の組成物。

【請求項31】

R^{1-3} および R^7 が各々他の員および置換基の割り当てから独立してH, -F, -Cl, -Br, -I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $-O$ シクロペンチル、 $-O$ シクロヘキシル、 $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, $-OH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-CN$ およびフェニルから成る群から選択される請求項27記載の組成物。

【請求項32】

R^{1-3} および R^7 が独立して水素、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ニトロ、クロロおよびフルオロから成る群から選択される請求項27記載の組成物。

【請求項33】

R^{1-3} および R^7 の中の1つまたは2つが水素ではない請求項27記載の組成物。

【請求項34】

R^4 および R^5 が独立して

a) H, および

b) $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, n-ブチル, i-ブチル, t-ブチルから成る群から選択される請求項27記載の組成物。

【請求項35】

R^4 および R^5 が独立してHまたは $-CH_3$ である請求項27記載の組成物。

【請求項36】

10

20

30

40

50

R^6 が

- a) H,
 b) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, および
 c) $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, n-ブチル, i-ブチル, t-ブチル, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}$
 H_3 , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{n}-\text{ブチル}$, $-\text{CH}_2$
 $\text{CH}_2\text{O}-\text{i}-\text{ブチル}$ および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{t}-\text{ブチル}$

から成る群から選択される請求項 27 記載の組成物。

【請求項 37】

R^6 が H, $-\text{CH}_3$ および $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ から成る群から選択される請求項 27 記載の組成物。

【請求項 38】

R^6 が隣接して位置する R^5 に加えてそれらが結合している炭素および窒素と一緒にあって
 ピロリジン - 1, 2 - イル、ピラゾリジン - 1, 5 - イル、ピペリジン - 1, 2 - イル、
 ピペラジン - 1, 2 - イル、モルホリン - 4, 5 - イルおよびチオモルホリン - 4, 5 -
 イルから成る群から選択される請求項 27 記載の組成物。

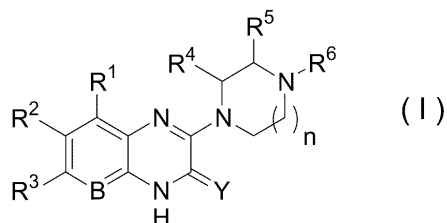
【請求項 39】

R^6 が隣接して位置する R^5 に加えてそれらが結合している炭素および窒素と一緒にあって
 ピロリジン - 1, 2 - イルまたはピペリジン - 1, 2 - イルである請求項 27 記載の組成
 物。

【請求項 40】

ある被験体における炎症を治療または予防する方法であって、炎症反応に関連して前記
 被験体に式 (I) :

【化 4】



[式中、

Bは、他の員および置換基の割り当てから独立して、Nまたは CR^7 であり、

Yは、他の員および置換基の割り当てから独立して、O、SまたはNHであり、

nは、員および置換基の割り当てから独立して、1または2であり、

置換基 R^{1-3} および R^7 は、各々、他の員および置換基の割り当てから独立して、H、F、Cl、
 Br、I、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキ
 ルチオ -、 $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-\text{OC}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-\text{OCH}_2\text{Ph}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{SCF}$
 $_3$, $-\text{OH}$, ニトロ, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, シアノ、フェニルであり、ここで、 R^a および R^b は、各々、他の
 置換基の割り当てから独立して、H、 C_{1-4} アルキル、フェニル、ベンジルまたはフェネチ
 ルから選択され、そしてここで、前記 R^{1-3} , R^7 , R^a および R^b のいずれの中のものなるフェ
 ニル、アルキルおよびシクロアルキル部分も、場合により、他の置換基の割り当てから独
 立して、 C_{1-3} アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノおよび C_{1-3} アルコキシから選択される
 1 から 3 個の置換基で置換されていてもよく、

R^4 および R^5 は、各々、他の員および置換基の割り当てから独立して、Hまたは C_{1-6} アルキ
 ルであり、

R^6 は、他の員および置換基の割り当てから独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-5} アルケニル
 (sp^2 -炭素員が R^6 結合窒素員と直接には結合していない)、 C_{3-5} アルキニル (sp -炭素員
 が R^6 結合窒素員と直接には結合していない)、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ または $-\text{C}_{1-4}$ アルキル- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ アル

10

20

30

40

50

キルであるか、

別法として、 R^6 は、 R^5 、 R^5 結合炭素員および R^6 結合窒素員と一緒にあって5員、6員もしくは7員の複素環式環HetCyc1を形成していてもよく、ここで、前記環HetCyc1は、O、S、>NHまたは>NC₁₋₆アルキルから選択される追加的ヘテロ原子を0または1個有し、そしてここで、前記環HetCyc1は、各々が他の置換基の割り当てから独立してC₁₋₃アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノおよびC₁₋₃アルコキシから選択される0、1、2または3個の置換基で置換されている]

で表される抗炎症性化合物、これの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および薬学的に受け入れられる塩およびエステルの中の少なくとも1種を治療的に有効な量で含んで成る薬剤組成物を投与することを含んで成る方法。

10

【請求項41】

BがC R^7 である請求項40記載の方法。

【請求項42】

YがOである請求項40記載の方法。

【請求項43】

nが1である請求項40記載の方法。

【請求項44】

R^{1-3} および R^7 が各々他の員および置換基の割り当てから独立してH、-F、-Cl、-Br、-I、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、-Oシクロペンチル、-Oシクロヘキシル、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-CN

20

およびフェニルから成る群から選択される請求項40記載の方法。

【請求項45】

R^{1-3} および R^7 が独立して水素、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ニトロ、クロロおよびフルオロから成る群から選択される請求項40記載の方法。

【請求項46】

R^{1-3} および R^7 の中の1つまたは2つが水素ではない請求項40記載の方法。

【請求項47】

R^4 および R^5 が独立して

30

a) H、および

b) -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチル

から成る群から選択される請求項40記載の方法。

【請求項48】

R^4 および R^5 が独立してHまたは-CH₃である請求項40記載の方法。

【請求項49】

R^6 が

a) H、

b) CH₂CH₂OH、および

c) -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、-CH₂CH₂OC

40

H₃、-CH₂CH₂OCH₂CH₃、-CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂OCH(CH₃)₂、-CH₂CH₂O-n-ブチル、-CH₂CH₂O-i-ブチルおよび -CH₂CH₂O-t-ブチル

から成る群から選択される請求項40記載の方法。

【請求項50】

R^6 がH、-CH₃および-CH₂CH₃から成る群から選択される請求項40記載の方法。

【請求項51】

R^6 が隣接して位置する R^5 に加えてそれらが結合している炭素および窒素と一緒にあってピロリジン-1,2-イル、ピラゾリジン-1,5-イル、ピペリジン-1,2-イル、ピペラジン-1,2-イル、モルホリン-4,5-イルおよびチオモルホリン-4,5-イルから成る群から選択される請求項40記載の方法。

50

【請求項 5 2】

R⁶が隣接して位置するR⁵に加えてそれらが結合している炭素および窒素と一緒に
ピロリジン - 1, 2 - イルまたはピペリジン - 1, 2 - イルである請求項 4 0 記載の方法
。

【請求項 5 3】

前記炎症反応が物理的刺激に対する反応である請求項 4 0 記載の方法。

【請求項 5 4】

前記炎症反応が化学的刺激に対する反応である請求項 4 0 記載の方法。

【請求項 5 5】

前記炎症反応が感染に対する反応である請求項 4 0 記載の方法。

10

【請求項 5 6】

前記炎症反応が前記被験体に外来の物体が侵入することに対する反応である請求項 4 0
記載の方法。

【請求項 5 7】

前記炎症反応が免疫刺激に対する反応である請求項 4 0 記載の方法。

【請求項 5 8】

前記炎症反応が非免疫刺激に対する反応である請求項 4 0 記載の方法。

【請求項 5 9】

前記炎症反応が下記の病気：アレルギー、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アテ
ローム性動脈硬化症、関節リウマチ、多発性硬化症および炎症性腸疾患の中の少なくとも
1 つに対する反応である請求項 4 0 記載の方法。

20

【請求項 6 0】

前記炎症性腸疾患がクローン病および潰瘍性大腸炎の中の少なくとも 1 つである請求項
4 1 記載の方法。

【請求項 6 1】

前記炎症反応が乾癬、アレルギー性鼻炎、強皮症、自己免疫性甲状腺疾患、免疫媒介糖
尿病および狼瘡の中の 1 つである請求項 4 0 記載の方法。

【請求項 6 2】

前記炎症反応が下記の病気：重症筋無力症、自己免疫性神経障害の中の少なくとも 1 つ
に対する反応である請求項 4 0 記載の方法。

30

【請求項 6 3】

前記自己免疫性神経障害がギラン・バレー神経障害である請求項 6 2 記載の方法。

【請求項 6 4】

前記炎症反応が自己免疫性ブドウ膜炎、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血、自己免疫性
血小板減少症、側頭動脈炎、抗リン脂質症候群、全身性血管炎の中の少なくとも 1 つに対
する反応である請求項 4 0 記載の方法。

【請求項 6 5】

前記全身性血管炎がヴェーゲナー肉芽腫症である請求項 6 4 記載の方法。

【請求項 6 6】

前記炎症反応がベーチェット病、疱疹状皮膚炎、尋常性天疱瘡、白斑、原発性胆汁性肝
硬変、自己免疫性肝炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性精巣炎、副腎の自己免疫病、多発
性筋炎、皮膚筋炎、脊椎関節症の中の少なくとも 1 つに対する反応である請求項 4 0 記載
の方法。

40

【請求項 6 7】

前記脊椎関節症が強直性脊椎炎である請求項 6 6 記載の方法。

【請求項 6 8】

前記炎症反応がシェーグレン症候群に対する反応である請求項 4 0 記載の方法。

【請求項 6 9】

前記炎症反応が急性炎症である請求項 4 0 記載の方法。

【請求項 7 0】

50

前記炎症反応がアレルギー性炎症である請求項 40 記載の方法。

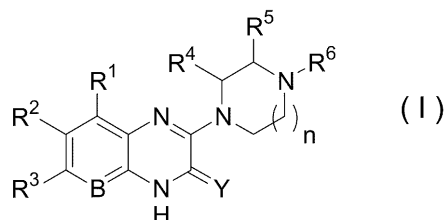
【請求項 71】

前記炎症反応が慢性炎症である請求項 40 記載の方法。

【請求項 72】

ある被験体における H_4 受容体媒介病を治療または予防する方法であって、前記被験体に式 (I) :

【化 5】



10

[式中、

Bは、他の員および置換基の割り当てから独立して、NまたはCR⁷であり、

Yは、他の員および置換基の割り当てから独立して、O、SまたはNHであり、

nは、員および置換基の割り当てから独立して、1または2であり、

20

置換基R¹⁻³およびR⁷は、各々、他の員および置換基の割り当てから独立して、H、F、Cl、Br、I、C₁₋₄アルキル、C₂₋₅アルケニル、C₂₋₅アルキニル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルチオ、-C₃₋₆シクロアルキル、-OC₃₋₆シクロアルキル、-OCH₂Ph、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、ニトロ、-NR^aR^b、シアノ、フェニルであり、ここで、R^aおよびR^bは、各々、他の置換基の割り当てから独立して、H、C₁₋₄アルキル、フェニル、ベンジルまたはフェネチルから選択され、そしてここで、前記R¹⁻³、R⁷、R^aおよびR^bのいずれの中のものからフェニル、アルキルおよびシクロアルキル部分も、場合により、他の置換基の割り当てから独立して、C₁₋₃アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノおよびC₁₋₃アルコキシから選択される1から3個の置換基で置換されていてもよく、

R⁴およびR⁵は、各々、他の員および置換基の割り当てから独立して、HまたはC₁₋₆アルキルであり、

30

R⁶は、他の員および置換基の割り当てから独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₃₋₅アルケニル(sp²-炭素員がR⁶結合窒素員と直接には結合していない)、C₃₋₅アルキニル(sp-炭素員がR⁶結合窒素員と直接には結合していない)、CH₂CH₂Oまたは-C₁₋₄アルキル-O-C₁₋₄アルキルであるか、

別法として、R⁶は、R⁵、R⁵結合炭素員およびR⁶結合窒素員と一緒に5員、6員もしくは7員の複素環式環HetCyc1を形成していてもよく、ここで、前記環HetCyc1は、O、S、>NHまたは>NC₁₋₆アルキルから選択される追加的ヘテロ原子を0または1個有し、そしてここで、前記環HetCyc1は、各々が他の置換基の割り当てから独立してC₁₋₃アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノおよびC₁₋₃アルコキシから選択される0、1、2または3個の置換基で置換されている]

40

で表されるH₄受容体調節薬、これの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および薬学的に受け入れられる塩およびエステルの中の少なくとも1種を治療的に有効な量で含んで成る薬剤組成物を投与することを含んで成る方法。

【請求項 73】

BがCR⁷である請求項 72 記載の方法。

【請求項 74】

YがOである請求項 72 記載の方法。

【請求項 75】

nが1である請求項 72 記載の方法。

50

【請求項 7 6】

R^{1-3} および R^7 が各々他の員および置換基の割り当てから独立して H, -F, -Cl, -Br, -I, -C_{H3}, -CH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、-Oシクロペンチル、-Oシクロヘキシル、-CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -CN およびフェニルから成る群から選択される請求項 7 2 記載の方法。

【請求項 7 7】

R^{1-3} および R^7 が独立して水素、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ニトロ、クロロおよびフルオロから成る群から選択される請求項 7 2 記載の方法。

10

【請求項 7 8】

R^{1-3} および R^7 の中の 1 つまたは 2 つが水素ではない請求項 7 2 記載の方法。

【請求項 7 9】

R^4 および R^5 が独立して

a) H, および

b) -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, n-ブチル, i-ブチル, t-ブチル

から成る群から選択される請求項 7 2 記載の方法。

【請求項 8 0】

R^4 および R^5 が独立して H または -CH₃ である請求項 7 2 記載の方法。

【請求項 8 1】

R^6 が

a) H,

b) CH₂CH₂OH, および

c) -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, n-ブチル, i-ブチル, t-ブチル, -CH₂CH₂OC_{H3}, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH(CH₃)₂, -CH₂CH₂O-n-ブチル, -CH₂CH₂O-i-ブチルおよび -CH₂CH₂O-t-ブチル

から成る群から選択される請求項 7 2 記載の方法。

【請求項 8 2】

R^6 が H, -CH₃ および -CH₂CH₃ から成る群から選択される請求項 7 2 記載の方法。

【請求項 8 3】

R^6 が隣接して位置する R^5 に加えてそれらが結合している炭素および窒素と一緒にあってピロリジン - 1, 2 - イル、ピラゾリジン - 1, 5 - イル、ピペリジン - 1, 2 - イル、ピペラジン - 1, 2 - イル、モルホリン - 4, 5 - イルおよびチオモルホリン - 4, 5 - イルから成る群から選択される請求項 7 2 記載の方法。

30

【請求項 8 4】

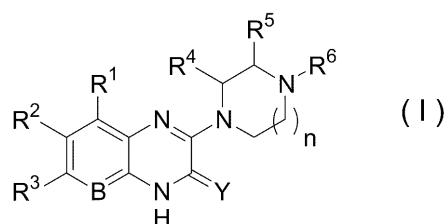
R^6 が隣接して位置する R^5 に加えてそれらが結合している炭素および窒素と一緒にあってピロリジン - 1, 2 - イルまたはピペリジン - 1, 2 - イルである請求項 7 2 記載の方法。

【請求項 8 5】

H₄ 受容体を調節する方法であって、H₄ 受容体を式 (I) :

40

【化 6】



[式中、

50

Bは、他の員および置換基の割り当てから独立して、NまたはCR⁷であり、
Yは、他の員および置換基の割り当てから独立して、O、SまたはNHであり、
nは、員および置換基の割り当てから独立して、1または2であり、
置換基R¹⁻³およびR⁷は、各々、他の員および置換基の割り当てから独立して、H、F、Cl、
Br、I、C₁₋₄アルキル、C₂₋₅アルケニル、C₂₋₅アルキニル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキ
ルチオ-、-C₃₋₆シクロアルキル、-OC₃₋₆シクロアルキル、-OCH₂Ph、-CF₃、-OCF₃、-SCF
₃、-OH、ニトロ、-NR^aR^b、シアノ、フェニルであり、ここで、R^aおよびR^bは、各々、他の
置換基の割り当てから独立して、H、C₁₋₄アルキル、フェニル、ベンジルまたはフェネチ
ルから選択され、そしてここで、前記R¹⁻³、R⁷、R^aおよびR^bのいずれの中のものなるフェ
ニル、アルキルおよびシクロアルキル部分も、場合により、他の置換基の割り当てから独
立して、C₁₋₃アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノおよびC₁₋₃アルコキシから選択される
1から3個の置換基で置換されていてもよく、
R⁴およびR⁵は、各々、他の員および置換基の割り当てから独立して、HまたはC₁₋₆アルキ
ルであり、
R⁶は、他の員および置換基の割り当てから独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₃₋₅アルケニル
(sp²-炭素員がR⁶結合窒素員と直接には結合していない)、C₃₋₅アルキニル(sp-炭素員
がR⁶結合窒素員と直接には結合していない)、CH₂CH₂Oまたは-C₁₋₄アルキル-O-C₁₋₄アル
キルであるか、
別法として、R⁶は、R⁵、R⁵結合炭素員およびR⁶結合窒素員と一緒にあって5員、6員もし
くは7員の複素環式環HetCyc1を形成していてもよく、ここで、前記環HetCyc1は、O、S、
>NHまたは>NC₁₋₆アルキルから選択される追加的ヘテロ原子を0または1個有し、そして
ここで、前記環HetCyc1は、各々が他の置換基の割り当てから独立してC₁₋₃アルキル、ハ
ロ、ヒドロキシ、アミノおよびC₁₋₃アルコキシから選択される0、1、2または3個の置
換基で置換されている]
で表される化合物、これらの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および薬学的に受け
入れられる塩およびエステルの中の少なくとも1種を含んで成る調節薬と接触させること
を含んで成る方法。
【請求項86】
BがCR⁷である請求項85記載の方法。
【請求項87】
YがOである請求項85記載の方法。
【請求項88】
nが1である請求項85記載の方法。
【請求項89】
R¹⁻³およびR⁷が各々他の員および置換基の割り当てから独立してH、-F、-Cl、-Br、-I、-C
H₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペ
ンチル、シクロヘキシル、-Oシクロペンチル、-Oシクロヘキシル、-CF₃、-OCF₃、-SC
F₃、-OH、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-CN
およびフェニルから成る群から選択される請求項85記載の方法。
【請求項90】
R¹⁻³およびR⁷が独立して水素、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロ
メトキシ、ニトロ、クロロおよびフルオロから成る群から選択される請求項85記載の方
法。
【請求項91】
R¹⁻³およびR⁷の中の1つまたは2つが水素ではない請求項85記載の方法。
【請求項92】
R⁴およびR⁵が独立して
a) H、および
b) -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチル
から成る群から選択される請求項85記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 9 3】

R^4 および R^5 が独立して H または $-\text{CH}_3$ である請求項 8 5 記載の方法。

【請求項 9 4】

R^6 が

a) H,

b) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, および

c) $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, n-ブチル, i-ブチル, t-ブチル, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-n$ -ブチル, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-i$ -ブチルおよび $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-t$ -ブチル

から成る群から選択される請求項 8 5 記載の方法。

10

【請求項 9 5】

R^6 が H, $-\text{CH}_3$ および $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ から成る群から選択される請求項 8 5 記載の方法。

【請求項 9 6】

R^6 が隣接して位置する R^5 に加えてそれらが結合している炭素および窒素と一緒になってピロリジン - 1, 2 - イル、ピラゾリジン - 1, 5 - イル、ピペリジン - 1, 2 - イル、ピペラジン - 1, 2 - イル、モルホリン - 4, 5 - イルおよびチオモルホリン - 4, 5 - イルから成る群から選択される請求項 8 5 記載の方法。

【請求項 9 7】

R^6 が隣接して位置する R^5 に加えてそれらが結合している炭素および窒素と一緒になってピロリジン - 1, 2 - イルまたはピペリジン - 1, 2 - イルである請求項 8 5 記載の方法

20

【請求項 9 8】

前記調節薬が受容体拮抗薬である請求項 8 5 記載の方法。

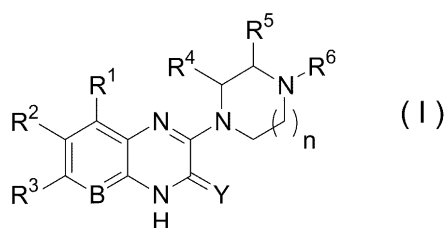
【請求項 9 9】

前記調節薬が受容体部分的作動薬である請求項 8 5 記載の方法。

【請求項 1 0 0】

ある被験体における白血球動員を抑制する方法であって、前記被験体に式 (I) :

【化 7】



30

[式中、

Bは、他の員および置換基の割り当てから独立して、Nまたは CR^7 であり、

Yは、他の員および置換基の割り当てから独立して、O、SまたはNHであり、

40

nは、員および置換基の割り当てから独立して、1または2であり、

置換基 R^{1-3} および R^7 は、各々、他の員および置換基の割り当てから独立して、H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-\text{OC}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-\text{OCH}_2\text{Ph}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{OH}$, ニトロ, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, シアノ、フェニルであり、ここで、 R^a および R^b は、各々、他の置換基の割り当てから独立して、H, C_{1-4} アルキル、フェニル、ベンジルまたはフェネチルから選択され、そしてここで、前記 R^{1-3} , R^7 , R^a および R^b のいずれの中のものからフェニル、アルキルおよびシクロアルキル部分も、場合により、他の置換基の割り当てから独立して、 C_{1-3} アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノおよび C_{1-3} アルコキシから選択される1から3個の置換基で置換されていてもよく、

50

R^4 および R^5 は、各々、他の員および置換基の割り当てから独立して、Hまたは C_{1-6} アルキルであり、

R^6 は、他の員および置換基の割り当てから独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-5} アルケニル (sp^2 -炭素員が R^6 結合窒素員と直接には結合していない)、 C_{3-5} アルキニル (sp -炭素員が R^6 結合窒素員と直接には結合していない)、 CH_2CH_2O または $-C_{1-4}$ アルキル- O - C_{1-4} アルキルであるか、

別法として、 R^6 は、 R^5 、 R^5 結合炭素員および R^6 結合窒素員と一緒にあって5員、6員もしくは7員の複素環式環HetCyc1を形成していてもよく、ここで、前記環HetCyc1は、O、S、 $>NH$ または $>NC_{1-6}$ アルキルから選択される追加的ヘテロ原子を0または1個有し、そしてここで、前記環HetCyc1は、各々が他の置換基の割り当てから独立して C_{1-3} アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノおよび C_{1-3} アルコキシから選択される0、1、2または3個の置換基で置換されている]

で表される白血球動員抑制薬、これの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および薬学的に受け入れられる塩およびエステルの中の少なくとも1種を治療的に有効な量で含んで成る薬剤組成物を投与することを含んで成る方法。

【請求項101】

Bが CR^7 である請求項100記載の方法。

【請求項102】

YがOである請求項100記載の方法。

【請求項103】

nが1である請求項100記載の方法。

【請求項104】

R^{1-3} および R^7 が各々他の員および置換基の割り当てから独立してH、-F、-Cl、-Br、-I、- CH_3 、- CH_2CH_3 、- OCH_3 、- OCH_2CH_3 、- $OCH(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、-Oシクロペンチル、-Oシクロヘキシル、- CF_3 、- OCF_3 、-SC F_3 、-OH、- NO_2 、- NH_2 、- $NHCH_3$ 、- $N(CH_3)_2$ 、- $N(CH_2CH_3)_2$ 、-CNおよびフェニルから成る群から選択される請求項100記載の方法。

【請求項105】

R^{1-3} および R^7 が独立して水素、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ニトロ、クロロおよびフルオロから成る群から選択される請求項100記載の方法。

【請求項106】

R^{1-3} および R^7 の中の1つまたは2つが水素ではない請求項100記載の方法。

【請求項107】

R^4 および R^5 が独立して

a) H、および

b) - CH_3 、- CH_2CH_3 、- $CH_2CH_2CH_3$ 、- $CH(CH_3)_2$ 、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチルから成る群から選択される請求項100記載の方法。

【請求項108】

R^4 および R^5 が独立してHまたは- CH_3 である請求項100記載の方法。

【請求項109】

R^6 が

a) H、

b) CH_2CH_2OH 、および

c) - CH_3 、- CH_2CH_3 、- $CH_2CH_2CH_3$ 、- $CH(CH_3)_2$ 、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、- $CH_2CH_2OCH_3$ 、- $CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、- $CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$ 、- $CH_2CH_2OCH(CH_3)_2$ 、- CH_2CH_2O -n-ブチル、- CH_2CH_2O -i-ブチルおよび- CH_2CH_2O -t-ブチル

から成る群から選択される請求項100記載の方法。

【請求項110】

R^6 がH、- CH_3 および- CH_2CH_3 から成る群から選択される請求項100記載の方法。

【請求項 1 1 1】

R⁶が隣接して位置するR⁵に加えてそれらが結合している炭素および窒素と一緒にあってピロリジン - 1, 2 - イル、ピラゾリジン - 1, 5 - イル、ピペリジン - 1, 2 - イル、ピペラジン - 1, 2 - イル、モルホリン - 4, 5 - イルおよびチオモルホリン - 4, 5 - イルから成る群から選択される請求項 1 0 0 記載の方法。

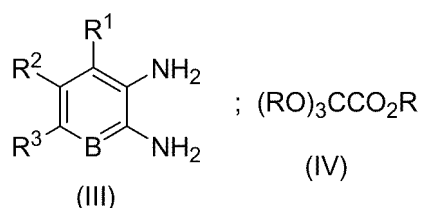
【請求項 1 1 2】

R⁶が隣接して位置するR⁵に加えてそれらが結合している炭素および窒素と一緒にあってピロリジン - 1, 2 - イルまたはピペリジン - 1, 2 - イルである請求項 1 0 0 記載の方法。

【請求項 1 1 3】

キノキサリン化合物の製造方法であって、式 (I I I) で表されるジアミノ化合物と式 (I V) で表されるエステルを反応

【化 8】



10

20

30

40

50

[ここで、

B は、他の員および置換基の割り当てから独立して、N または CR⁷ であり、置換基 R¹⁻³ および R⁷ は、各々、他の員および置換基の割り当てから独立して、H, F, Cl, Br, I, C₁₋₄ アルキル、C₂₋₅ アルケニル、C₂₋₅ アルキニル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオ -、-C₃₋₆ シクロアルキル、-OC₃₋₆ シクロアルキル、-OCH₂Ph, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, ニトロ, -NR^aR^b, シアノ、フェニルであり、ここで、R^a および R^b は、各々、他の置換基の割り当てから独立して、H, C₁₋₄ アルキル、フェニル、ベンジルまたはフェネチルから選択され、そしてここで、前記 R¹⁻³, R⁷, R^a および R^b のいずれの中のものからフェニル、アルキルおよびシクロアルキル部分も、場合により、他の置換基の割り当てから独立して、C₁₋₃ アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノおよび C₁₋₃ アルコキシから選択される 1 から 3 個の置換基で置換されていてもよく、そして

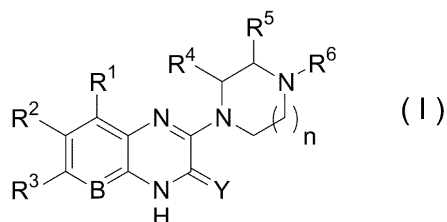
R は、C₁₋₆ アルキルおよびベンジルの中の 1 つである]

させることを含んで成る方法。

【請求項 1 1 4】

前記キノキサリン化合物が式 (I) :

【化 9】



[式中、

Y は、他の員および置換基の割り当てから独立して、O, S または NH であり、

nは、他の員および置換基の割り当てから独立して、1または2であり、

R⁴およびR⁵は、各々、他の員および置換基の割り当てから独立して、HまたはC₁₋₆アルキルであり、

R⁶は、他の員および置換基の割り当てから独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₃₋₅アルケニル (sp²-炭素員がR⁶結合窒素員と直接には結合していない)、C₃₋₅アルキニル (sp-炭素員がR⁶結合窒素員と直接には結合していない)、CH₂CH₂Oまたは-C₁₋₄アルキル-O-C₁₋₄アルキルであるか、

別法として、R⁶は、R⁵、R⁵結合炭素員およびR⁶結合窒素員と一緒に5員、6員もしくは7員の複素環式環HetCyc1を形成していてもよく、ここで、前記環HetCyc1は、O、S、>NHまたは>NC₁₋₆アルキルから選択される追加的ヘテロ原子を0または1個有し、そしてここで、前記環HetCyc1は、各々が他の置換基の割り当てから独立してC₁₋₃アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノおよびC₁₋₃アルコキシから選択される0、1、2または3個の置換基で置換されている]

10

で表される化合物の中の少なくとも1種である請求項113記載の方法。

【請求項115】

Rがメチルおよびエチルの中の一方向である請求項113記載の方法。

【請求項116】

前記反応を少なくとも約40の温度で実施する請求項113記載の方法。

【請求項117】

前記反応を約100の温度で実施する請求項116記載の方法。

20

【請求項118】

前記反応を沸点が少なくとも約100の溶媒中で実施する請求項113記載の方法。

【請求項119】

前記反応を好適にはトルエン中で実施する請求項113記載の方法。

【請求項120】

前記反応が更に反応媒体にルイス酸触媒もしくはプロトン酸触媒を混合することも含んで成る請求項113記載の方法。

【請求項121】

前記ルイス酸触媒がランタニドのトリフレートである請求項120記載の方法。

【請求項122】

前記ルイス酸触媒がイッテルビウムトリフレート、スカンジウムトリフレート、塩化亜鉛、銅トリフレートまたはこれらの混合物の中の1つである請求項120記載の方法。

30

【請求項123】

前記ルイス酸触媒がイッテルビウムトリフレートである請求項122記載の方法。

【請求項124】

前記プロトン酸触媒がp-トルエンスルホン酸である請求項120記載の方法。

【請求項125】

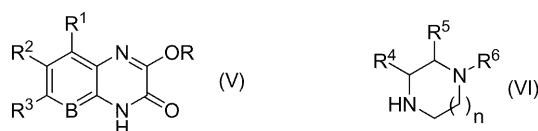
前記プロトン酸触媒をディーン-スターク条件下で用いる請求項124記載の方法。

【請求項126】

前記ジアミノ化合物と前記エステルの前記反応で生じた式(V)で表される化合物と式(VI)で表される第二級アミンの付加-脱離反応

40

【化10】



[ここで、Rは、式(VI)で表される化合物の中の基ORが前記付加-脱離反応におけ

50

る適切な脱離基であるようなRである]

を実施することも更に含んで成る請求項20記載の方法。

【請求項127】

前記第二級アミンがピペラジン誘導体またはホモピペラジン誘導体である請求項126記載の方法。

【請求項128】

前記付加 - 脱離反応を少なくとも約40 の温度で実施する請求項126記載の方法。

【請求項129】

前記温度が少なくとも約100 である請求項128記載の方法。

【請求項130】

前記温度が約175 の温度である請求項128記載の方法。

【請求項131】

前記付加 - 脱離反応の前記実施が更に触媒を反応媒体に混合することも含んで成る請求項126記載の方法。

【請求項132】

前記触媒がヒドロキシピリジンである請求項131記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬学的に活性のある新規な縮合複素環式化合物、より詳細にはキノキサリン化合物、そしてそれらをヒスタミンH₄受容体が媒介する疾患および病気の治療または予防で用いる方法に関する。

【背景技術】

【0002】

ヒスタミンは最初はホルモンとして同定され（非特許文献1）、そしてそれからいろいろな生理学的過程で主要な役割を果たしていることが立証されたが、そのような役割には、H₁受容体による炎症性「三重反応」（非特許文献2）、H₂受容体による胃酸分泌（非特許文献3）およびH₃受容体による中枢神経系の神経伝達物質放出（非特許文献4）が含まれる（論評に関しては非特許文献5を参照）。前記3種類のヒスタミン受容体サブタイプは全部がG蛋白質共役受容体のスーパーファミリーの員であることが立証された（非特許文献6、7、8）。ヒスタミンが示す追加的機能も報告されたが、しかしながら、その受容体は同定されていない。例えば、ヒスタミンおよびR - -メチルヒスタミンがヒト好酸球におけるカルシウム動員を活性化する可能性があることをRaible他が1994年に立証した（非特許文献9）。そのような反応をH₃受容体拮抗薬であるチオペラミドが阻止した。しかしながら、R - -メチルヒスタミンが示す効力の方がヒスタミンが示すそれよりも有意に低く、このことは、公知H₃受容体サブタイプが関与していることと一致しなかった。従って、Raible他は、好酸球上にH₁でもH₂でもH₃でもない新規なヒスタミン受容体が存在すると仮定した。極最近になって、いくつかのグループが4番目のヒスタミン受容体サブタイプであるH₄受容体を同定かつ特徴付けた（非特許文献10、11、12、13、14）。この受容体はアミノ酸数が390の7回膜貫通型G蛋白質共役受容体であり、それはヒスタミンH₃受容体に約40%の相同性を示す。H₄受容体は、主に脳に存在するH₃受容体とは対照的に、非特許文献11（上を参照）および特許文献15に報告されているように、とりわけ好酸球およびマスト細胞の中により高い濃度で発現する。このH₄受容体は、優先的に免疫応答細胞上に発現することから、免疫反応中にヒスタミンが果たす調節機能に密に関係している。

【0003】

ヒスタミンが免疫性および自己免疫性疾患に関連して示す生物学的活性は、アレルギー反応およびこれの有害な影響、例えば炎症などと密に関連している。免疫反応が現れるイベントには、物理的刺激（外傷を包含）、化学的刺激、感染および外来物体による侵入が含まれる。そのような炎症反応は痛み、体温上昇、発赤、発汗、機能低下またはこれらの

10

20

30

40

50

組み合わせによって特徴づけられる。

【0004】

マスト細胞脱顆粒（エキソサイトーシス）によってヒスタミンが放出されかつ炎症反応がもたらされるが、これは最初にヒスタミンが調節する膨疹および発赤反応で特徴づけ可能である。幅広く多様な免疫刺激（例えばアレルゲンまたは抗体）および非免疫（例えば化学的）刺激によってマスト細胞の活性化、動員および脱顆粒が引き起こされ得る。マスト細胞が活性化されるとアレルギー性（ H_1 ）炎症反応が始まり、それによって今度は他のエフェクター細胞の動員が引き起こされ、それらが更に炎症反応の一因になる。ヒスタミン H_2 受容体は胃酸分泌を調節しそしてヒスタミン H_3 受容体は中枢神経系における神経伝達物質の放出に影響を与える。

10

【0005】

H_4 受容体を調節すると、炎症性メディエータの放出が制御されかつ白血球動員が抑制されることで、 H_4 媒介疾患および病気（アレルギー反応の有害な影響、例えば炎症などを包含）の予防および／または治療を行うことが可能になる。本発明に従う化合物は H_4 受容体を調節する特性を有する。本発明に従う化合物は白血球の動員を抑制する特性を有する。本発明に従う化合物は抗炎症特性を有する。

【0006】

炎症が主題の教科書の例には非特許文献16、17、18および19が含まれる。

【0007】

炎症および炎症に関係した病気に関する背景および論文資料を下記の如き論文に見ることが出来る（非特許文献20、21、22、23、24、25、26、27）。

20

【0008】

本明細書における炎症は、ヒスタミンの放出（これは少なくとも1種の刺激で引き起こされる）の結果としてもたらされる反応を指す。そのような刺激の例は免疫刺激および非免疫刺激である。

【0009】

炎症は多数の病気、例えばアレルギー、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アテローム性動脈硬化症、関節リウマチ、多発性硬化症、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎を包含）、乾癬、アレルギー性鼻炎、強皮症、自己免疫性甲状腺疾患、免疫媒介（また1型としても知られる）糖尿病および狼瘡（これらは病気のある段階における炎症が過度であるか或は長期であることで特徴づけられる）などの中のいずれか1つが原因で起こる。炎症をもたらす他の自己免疫病には、重症筋無力症、自己免疫性神経障害、例えばギラン・バレー神経障害など、自己免疫性ブドウ膜炎、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血、自己免疫性血小板減少症、側頭動脈炎、抗リン脂質症候群、全身性血管炎、例えばヴェーゲナー肉芽腫症など、ベーチェット病、疱疹状皮膚炎、尋常性天疱瘡、白斑、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、自己免疫性卵巣炎および精巣炎、副腎の自己免疫病、多発性筋炎、皮膚筋炎、脊椎関節症、例えば強直性脊椎炎など、およびシェーグレン症候群が含まれる。炎症の発症および進展に関して、炎症疾患または炎症媒介疾患または病気には、これらに限定するものでないが、急性炎症、アレルギー性炎症および慢性炎症が含まれる。

30

40

【0010】

引用した文献は引用することによって本明細書に組み入れられる。

【非特許文献1】G. BargerおよびH.H. Dale, J. Physiol. (London) 1910, 41:19-59

【非特許文献2】A.S.F. AshおよびH.O. Schild, Br. J. Pharmac. Chemother. 1966, 27:427-439

【非特許文献3】J.W. Black他, Nature 1972, 236:385-390

【非特許文献4】J.-M. Arrang他, Nature 1983, 302:832-837

【非特許文献5】S.J. Hill他, Pharmacol. Rev. 1997, 49(3):253-278

【非特許文献6】I. Gantz他, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1991, 88:429-433

【非特許文献7】T.W. Lovenberg他, Mol. Pharmacol. 1999, 55(6):1101-1107

50

- 【非特許文献 8】M. Yamashita他, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1991, 88:11515-11519
- 【非特許文献 9】D.G. Raible他, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994, 149:1506-1511
- 【非特許文献 10】T. Oda他, J. Biol. Chem. 2000, 275(47):36781-36786
- 【非特許文献 11】C. Liu他, Mol. Pharmacol. 2001, 59(3):420-426
- 【非特許文献 12】T. Nguyen他, Mol. Pharmacol. 2001, 59(3):427-433
- 【非特許文献 13】Y. Zhu他, Mol. Pharmacol. 2001, 59(3):434-441
- 【非特許文献 14】K.L. Morse他, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001, 296(3):1058-1066
- 【非特許文献 15】C.L. Hofstra他, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003, 305(3):1212-1221 10
- 【非特許文献 16】J. I. GallinおよびR. Snyderman, Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates, 第 3 版, (Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999)
- 【非特許文献 17】V. Stvrtnova, J. JakubovskyおよびI. Hulin, “ Inflammation and Fever ”, Pathophysiology Principles of Diseases (Textbook for Medical Students, Academic Press, 1995)
- 【非特許文献 18】Cecil他, Textbook Of Medicine, 第 18 版 (W.B. Saunders Company, 1988)
- 【非特許文献 19】Steadmans Medical Dictionary 20
- 【非特許文献 20】C. Nathan, Points of control in inflammation, Nature 2002, 420:846-852
- 【非特許文献 21】K.J. Tracey, The inflammatory reflex, Nature 2002, 420:853-859
- 【非特許文献 22】L.M. CoussensおよびZ. Werb, Inflammation and cancer, Nature 2002, 420:860-867
- 【非特許文献 23】P. Libby, Inflammation in atherosclerosis, Nature 2002, 420:868-874
- 【非特許文献 24】C. BenoistおよびD. Mathis, Mast cells in autoimmune disease, Nature 2002, 420:875-878
- 【非特許文献 25】H.L. WeinerおよびD.J. Selkoe, Inflammation and therapeutic vaccination in CNS diseases, Nature 2002, 420:879-884 30
- 【非特許文献 26】J. Cohen, The immunopathogenesis of sepsis, Nature 2002, 420:885-891
- 【非特許文献 27】D. Steinberg, Atherogenesis in perspective: Hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime, Nature Medicine 2002, 8(11):1211-1217

【発明の開示】

【0011】

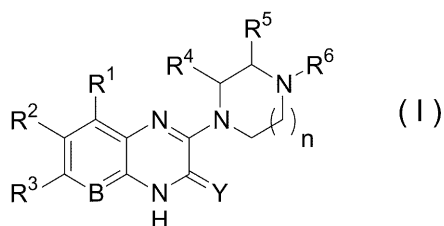
発明の要約

本発明は、式 (I) :

【0012】

40

【化 1】



(I)

【 0 0 1 3 】

[式中、

Bは、他の員および置換基の割り当てから独立して、NまたはCR⁷であり、

Yは、他の員および置換基の割り当てから独立して、O、SまたはNHであり、

nは、員および置換基の割り当てから独立して、1または2であり、

置換基R¹⁻³およびR⁷は、各々、他の員および置換基の割り当てから独立して、H、F、Cl、Br、I、C₁₋₄アルキル、C₂₋₅アルケニル、C₂₋₅アルキニル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルチオ-、-C₃₋₆シクロアルキル、-OC₃₋₆シクロアルキル、-OCH₂Ph、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、ニトロ、-NR^aR^b、シアノ、フェニルであり、ここで、R^aおよびR^bは、各々、他の置換基の割り当てから独立して、H、C₁₋₄アルキル、フェニル、ベンジルまたはフェネチルから選択され、そしてここで、前記R¹⁻³、R⁷、R^aおよびR^bのいずれの中のものなるフェニル、アルキルおよびシクロアルキル部分も、場合により、他の置換基の割り当てから独立して、C₁₋₃アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノおよびC₁₋₃アルコキシから選択される1から3個の置換基で置換されていてもよく、

R⁴およびR⁵は、各々、他の員および置換基の割り当てから独立して、HまたはC₁₋₆アルキルであり、

R⁶は、他の員および置換基の割り当てから独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₃₋₅アルケニル(sp²-炭素員がR⁶結合窒素員と直接には結合していない)、C₃₋₅アルキニル(sp-炭素員がR⁶結合窒素員と直接には結合していない)、CH₂CH₂Oまたは-C₁₋₄アルキル-O-C₁₋₄アルキルであるか、

別法として、R⁶は、R⁵、R⁵結合炭素員およびR⁶結合窒素員と一緒に5員、6員もしくは7員の複素環式環HetCyc1を形成していてもよく、ここで、前記環HetCyc1は、O、S、>NHまたは>NC₁₋₆アルキルから選択される追加的ヘテロ原子を0または1個有し、そしてここで、前記環HetCyc1は、各々が他の置換基の割り当てから独立してC₁₋₃アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノおよびC₁₋₃アルコキシから選択される0、1、2または3個の置換基で置換されている]

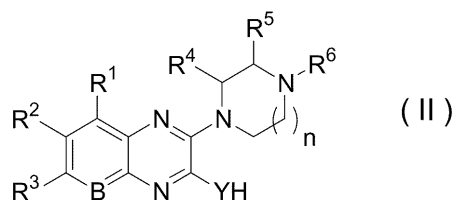
で表される化合物、これの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体または薬学的に受け入れられる塩またはエステルを特徴とする。

【 0 0 1 4 】

また、本分野の通常の技術者は、本発明に従う化合物は互変異性型としても存在し得ることを認識するであろう。これが当てはまる時、本明細書で1つの互変異性型を言及する場合、これはそのような互変異性型の中の少なくとも1つを言及することを意味し、そしてそのような互変異性型の全部が本発明の範囲内である。例えば式(I)で表される化合物は式(II)：

【 0 0 1 5 】

【 化 2 】



【 0 0 1 6 】

で表される互変異性型として存在し得る。そのような式(II)で表される化合物もまた本発明の範囲内に含まれる。

【 0 0 1 7 】

同様に、前記式(I)で表される化合物およびこれらの薬学的に受け入れられる塩およびエステルの異性体型も本発明の範囲内に含まれ、そのような異性体型の中の1つを本明

10

20

30

40

50

細書で言及する場合、それはそのような異性体型の中の少なくとも1つを指すことを意味する。本技術分野の通常の技術を有する技術者は、本発明に従うある化合物は例えば単一の異性体型として存在し得るが他の化合物は位置異性体混合物の形態で存在し得ることを認識するであろう。

【0018】

記述する説明および請求項の中のいずれかの部分で明確に述べるか否かに拘わらず、特に明記しない限り、本発明の文脈における各置換基および員の割り当ては他の如何なる員および置換基の割り当てからも独立していると理解する。置換基の用語に関する1番目の例として、置換基 $S^1_{example}$ が S_1 および S_2 の中の一方でありかつ置換基 $S^2_{example}$ が S_3 および S_4 の中の一方である場合、そのような割り当ては $S^1_{example}$ が S_1 でありそして $S^2_{example}$ が S_3 である選択、 $S^1_{example}$ が S_2 でありそして $S^2_{example}$ が S_4 である選択、 $S^1_{example}$ が S_1 でありそして $S^2_{example}$ が S_3 である選択、 $S^1_{example}$ が S_2 でありそして $S^2_{example}$ が S_4 である選択、そしてそのような選択の中の1つ各々の相当する選択に従って与えられる本発明の態様を指す。従って、本明細書では、簡潔さの目的で、より短縮した用語「 $S^1_{example}$ が S_1 および S_2 の中の一方でありそして $S^2_{example}$ が S_3 および S_4 の中の一方である」を用いるが、制限するものでない。置換基の用語に関する前記1番目の例（一般的形態で記述）は、本明細書に記述するいろいろな置換基 R の割り当てを例示することを意味する。本明細書の上に置換基に関して示した慣例は、適用可能な場合、X、Y、Z および W および指数 n などの員にも及ぶ。

10

20

【0019】

その上、員または置換基のいずれかに2つ以上の割り当てを与える場合、本発明の態様は、その挙げた割り当ておよびこれらの相当物から成され得るいろいろな組分けを包含する。置換基の用語に関する2番目の例として、置換基 $S_{example}$ が S_1 、 S_2 および S_3 の中の1つであることを本明細書に記述する場合、その記述は、 $S_{example}$ が S_1 である本発明の態様、 $S_{example}$ が S_2 である本発明の態様、 $S_{example}$ が S_3 である本発明の態様、 $S_{example}$ が S_1 および S_2 の中の一方である本発明の態様、 $S_{example}$ が S_1 および S_3 の中の一方である本発明の態様、 $S_{example}$ が S_2 および S_3 の中の一方である本発明の態様、 $S_{example}$ が S_1 、 S_2 および S_3 の中の1つである本発明の態様、そして $S_{example}$ がそのような選択の中の1つ各々のいずれかの相当物である本発明の態様を指す。従って、本明細書では、簡潔さの目的で、より短縮した用語「 $S_{example}$ が S_1 、 S_2 および S_3 の中の1つである」を用いるが、制限するものでない。置換基の用語に関する前記2番目の例（一般的形態で記述）は、本明細書に記述するいろいろな置換基 R の割り当てを例示することを意味する。この上に置換基に関して本明細書に示した慣例は、適用可能な場合、X、Y、Z および W および指数 n などの員にも及ぶ。

30

【0020】

本明細書で用語「 C_{i-j} 」（ $j > i$ ）をある種類の置換基に適用する場合、これは、 i から j （ i および j を包含）の数の炭素員の各々および全員に関して実現する本発明の態様を指すことを意味する。例として、用語 C_{1-3} は、独立して、炭素員数が1の態様（ C_1 ）、炭素員数が2の態様（ C_2 ）および炭素員数が3の態様（ C_3 ）を指す。

40

【0021】

置換基、化合物員または指数を指すいずれかの変数が2つ以上存在する時、その割り当ての全範囲を、そのような変数の他の如何なる存在に対する特定の割り当て1種または2種以上からも独立させて、各存在に適用することを意味する。

【0022】

この上で割り当ておよび用語に対して行った解釈的考慮に従い、本明細書である組に対して行う明確な言及は、それが化学的に意味がある場合、特に明記しない限り、そのような組の態様を独立して言及すること、そして明確に言及した組のサブセットの可能な態様の各々および全員を言及することを意味すると理解する。

50

【 0 0 2 3 】

本発明は、また、ある被験体における H_4 受容体媒介病を治療または予防する薬剤組成物も特徴とし、これは、式 (I) で表される H_4 受容体調節薬、これの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および薬学的に受け入れられる塩およびエステルの中の少なくとも 1 種を H_4 受容体媒介病を治療または予防するに治療的に有効な量で含んで成る。加うるに、本発明は、ある被験体における白血球動員を抑制する薬剤組成物も特徴とし、これは、式 (I) で表される白血球動員抑制薬、これの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および薬学的に受け入れられる塩およびエステルの中の少なくとも 1 種を被験体における白血球動員を抑制するに治療的に有効な量で含んで成る。本発明は、加うるに、式 (I) で表される抗炎症性化合物、これの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および薬学的に受け入れられる塩およびエステルの中の少なくとも 1 種を炎症を治療または予防するに治療的に有効な量で含んで成る抗炎症性組成物も特徴とする。

10

【 0 0 2 4 】

本発明は、ある被験体における炎症を治療または予防する方法を特徴とし、この方法は、炎症反応に関連して前記被験体に式 (I) で表される抗炎症性化合物、これの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および薬学的に受け入れられる塩およびエステルの中の少なくとも 1 種を治療的に有効な量で含んで成る薬剤組成物を投与することを含んで成る。本発明は、また、ある被験体における H_4 受容体媒介病を治療または予防する方法も特徴とし、この方法は、前記被験体に式 (I) で表される H_4 受容体調節薬、これの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および薬学的に受け入れられる塩およびエステルの中の少なくとも 1 種を治療的に有効な量で含んで成る薬剤組成物を投与することを含んで成る。加うるに、本発明は、 H_4 受容体を調節する方法も特徴とし、この方法は、 H_4 受容体を式 (I) で表される化合物、これの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および薬学的に受け入れられる塩およびエステルの中の少なくとも 1 種と接触させることを含んで成る。その上、本発明は、ある被験体における白血球動員を抑制する方法も特徴とし、この方法は、前記被験体に式 (I) で表される白血球動員抑制薬、これの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および薬学的に受け入れられる塩およびエステルの中の少なくとも 1 種を治療的に有効な量で含んで成る薬剤組成物を投与することを含んで成る。

20

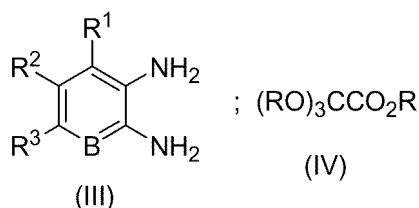
【 0 0 2 5 】

本発明は、キノキサリン化合物、例えば式 (I) で表される化合物、またはこれの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体または薬学的に受け入れられる塩もしくはエステルなどを製造する方法を特徴とし、この方法は、式 (III) で表されるジアミノ化合物と式 (IV) で表されるエステルを反応させることを含んで成り、ここで、 R^{1-3} および B の意味は、本明細書の上に記述した通りであり、そして R は、 C_{1-6} アルキルおよびベンジルの中の 1 つである。式 (III) および (IV) で表される化合物の構造は下記の如くである：

30

【 0 0 2 6 】

【 化 3 】



40

【 0 0 2 7 】

詳細な説明

50

本発明は、本明細書で定義する如き式 (I) で表される化合物、式 (I) で表される少なくとも 1 種の化合物を含有させた薬剤組成物、使用方法 (病気、例えば H_4 受容体が媒介する病気の治療および / または予防を包含)、そしてそのような化合物および薬剤組成物を製造する方法に向けたものである。

【0028】

下記の用語を以下に定義し、かつ本開示全体に渡ってそれらを用いる。

【0029】

「アルキル」は、基が生じるように水素が少なくとも 1 個取り除かれた直鎖および / または分枝炭化水素を包含する。アルキル基にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、1-メチルプロピル、ペンチル、イソペンチル、*s*-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどが含まれる。アルキルにシクロアルキルを包含させない。

10

【0030】

「アルケニル」は、炭素 - 炭素二重結合 (sp^2) を少なくとも 1 個有する上述した如き直鎖および分枝炭化水素基を包含する。炭素員数を表す接頭辞で特に示さない限り、アルケニルにはエテニル (またはビニル)、プロペ - 1 - エニル、プロペ - 2 - エニル (またはアリル)、イソプロペニル (または 1 - メチルビニル)、ブテ - 1 - エニル、ブテ - 2 - エニル、ブタジエニル、ペンテニル、ヘキサ - 2, 4 - ジエニルなどが含まれる。アルケニルにシクロアルケニルを包含させない。

【0031】

20

「アルキニル」は、炭素 - 炭素三重結合 (sp) を少なくとも 1 個有する上述した如き直鎖および分枝炭化水素基を包含する。炭素員数を表す接頭辞で特に示さない限り、アルキニルにはエチニル、プロピニル、ブチニルおよびペンチニルが含まれる。本明細書では、二重結合と三重結合を混合して有する炭化水素基、例えば 2 - ペンテニ - 4 - イニルなどはアルキニルとして分類分けする。

【0032】

「アルコキシ」は、アルキル基を分子の残りとつなげている末端の酸素を有する直鎖もしくは分枝アルキル基を包含する。アルコキシにはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*t*-ブトキシ、ペントキシなどが含まれる。「アミノアルキル」、「チオアルキル」および「スルホニルアルキル」はアルコキシに類似しているが、アルコキシの末端酸素原子がそれぞれ NH (または NR)、 S および SO_2 に置き換わっている。

30

【0033】

炭素員数を表す接頭辞で特に示さない限り、「シクロアルキル」にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが含まれる。

【0034】

環構造の中の員数を表す接頭辞で特に示さない限り、「ヘテロシクリル」または「複素環」は、炭素原子を含有していてヘテロ原子が特に明記しない限り N 、 O および S から選択される 3 員から 8 員の芳香、飽和もしくは部分飽和単環もしくは縮合環系である。ヘテロシクリルの例にはチアゾリル、フリル、ピラニル、イソベンゾフラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キノリル、フラザニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピベリジル、ピベラジニル、インドリニルおよびモルホリニルが含まれる。好適なヘテロシクリルまたは複素環式基には、例えばモルホリニル、ピベラジニル、ピロリジニル、ピリジル、シクロヘキシルイミノ、シクロヘプチルイミノ、より好適にはピベリジルが含まれる。

40

【0035】

「ハロ」はフルオロ、クロロ、プロモおよびヨードを包含し、好適にはフルオロまたは

50

クロロである。

【 0 0 3 6 】

標準的化学命名法と同様に、本明細書では、フェニル基は「フェニル」または「Ph」を指す。

【 0 0 3 7 】

「患者」または「被験体」は、関連した疾患または病気に関連して観察、実験、治療または予防を必要としている哺乳動物、例えば人および動物（例えば犬、猫、馬、ラット、兎、マウス、人以外の霊長類）などを包含する。そのような患者は好適には人である。

【 0 0 3 8 】

「組成物」は、指定材料を指定量（有効量を包含）で含んで成る製品ばかりでなく指定材料を指定量で組み合わせることで直接または間接的にもたらされる如何なる生成物も包含する。

【 0 0 3 9 】

「治療的に有効な量」または「有効量」および文法的に関連した用語は、活性化合物または薬剤が研究者、獣医、医者または他の臨床医が求める生物学的もしくは医薬的反応（治療すべき病気または疾患の症状の軽減を包含）を組織系、動物または人に引き出す量を意味する。

【 0 0 4 0 】

頭文字の表

| 用語 | 頭文字 |
|-------------------|---------|
| テトラヒドロフラン | T H F |
| N, N - ジメチルホルムアミド | D M F |
| N, N - ジメチルアセトアミド | D M A |
| ジメチルスルホキサイド | D M S O |
| t - ブチルカルバモイル | B O C |
| ウシ血清アルブミン | B S A |
| 高圧液クロ | H P L C |
| 薄層クロマトグラフィー | T L C |

【 0 0 4 1 】

本発明の特に好適な化合物には、 R^{1-6} 、B、Yおよびnが本明細書の上で定義した意味およびこれらの相当物または以下の割り当ておよびこれらの相当物の中の少なくとも1つのいずれかを有する式(I)で表されるキノキサリン化合物、またはこれの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体または薬学的に受け入れられる塩またはエステルが含まれる。本明細書で定義する定義、請求項または態様のいずれに関しても適宜下記の如き割り当てを用いることができる：

Bが CR^7 である；

YがOである；

nが1である；

R^{1-3} および R^7 が各々他の員および置換基の割り当てから独立してH、-F、-Cl、-Br、-I、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、-Oシクロペンチル、-Oシクロヘキシル、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-CN

およびフェニルから成る群から選択される；

より好適には、 R^{1-3} および R^7 が独立して水素、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ニトロ、クロロおよびフルオロから成る群から選択される〔その上、 R^{1-3} および R^7 の中の1つまたは2つが水素ではないのが最も好適である〕；

R^4 および R^5 が独立して

a) H、および

b) -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、n-ブチル、i-ブチルおよびt-ブチルから成る群から選択され；

10

20

30

40

50

より好適には、 R^4 および R^5 が独立してHまたは $-\text{CH}_3$ である；

R^6 が

a) H,

b) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, および

c) $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, n-ブチル, i-ブチル, t-ブチル, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{n}-\text{ブチル}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{i}-\text{ブチル}$ および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{t}-\text{ブチル}$

から成る群から選択され；

より好適には、 R^6 がH, $-\text{CH}_3$ および $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ から成る群から選択される；

好適な R^6 が隣接して位置する R^5 に加えてそれらが結合している炭素および窒素と一緒にな
ってピロリジン - 1, 2 - イル、ピラゾリジン - 1, 5 - イル、ピペリジン - 1, 2 - イル、
ピペラジン - 1, 2 - イル、モルホリン - 4, 5 - イルおよびチオモルホリン - 4, 5 - イルの中の1つであり；

より好適な R^6 が隣接して位置する R^5 に加えてそれらが結合している炭素および窒素と一緒に
なってピロリジン - 1, 2 - イルおよびピペリジン - 1, 2 - イルの中の1つである；
そして

前記置換基の割り当ての組み合わせ。

【0042】

本明細書に示す化合物の数種はキラリティーを持ちそして/または幾何学的異性中心を
持ち、例えばE - およびZ - 異性体などであると理解する。本発明は本発明の化合物を特
徴付ける活性を有するそのような光学的異性体（立体異性体およびラセミ混合物を包含）
、ジアステレオマーおよび幾何学的異性体の全部を包含する。加うるに、本明細書に示す
特定の化合物は溶媒和形態ばかりでなく溶媒和していない形態でも存在し得る。本発明は
本発明の化合物を特徴付ける活性を有するそのような溶媒和形態および非溶媒和形態の全
部を包含すると理解する。また、ある種の分析技術で検出可能なように修飾を受けさせて
おいた本発明に従う化合物も本発明の範囲内である。そのような化合物の例は同位体標識
化合物、例えば ^{18}F 同位体標識化合物などであり、それらは検出および/または画像形
成技術、例えば陽電子放出断層撮影（PET）および単光子放射型コンピュータ断層撮影
（SPECT）などでプローブとして使用可能である。そのような化合物の別の例は、反
応速度研究で使用可能な同位体標識化合物、例えば重水素および/または三重水素標識化
合物などである。

【0043】

本明細書に示す置換および置換組み合わせは、これを明確に示すか否かに拘わらず、置
換されている員の結合価に矛盾しない置換を指すと理解する。例えば、炭素員に適用する
置換はCの4結合価を指し、それを窒素員に適用する場合のそれはNの3結合価を指し、
そして電荷が正であることで通常特徴づけられる窒素員の場合のそれは4結合価を指す。
結合価許容任意選択は本技術分野の通常の技術の一部である。

【0044】

「その薬学的に受け入れられる塩またはエステル」は、本発明の化合物の塩およびエ
ステル形態（これらは薬剤師に明らかであろう）、即ち本発明の前記化合物の薬理学的特
性に好ましい影響を与えるであろう無毒の塩およびエステル形態を指す。好ましい薬理学的
特性を有する化合物、即ち十分な食味、吸収、分布、代謝および排泄をもたらすような
薬理学的特性を有する無毒の化合物は薬剤師に明らかであろう。そのような選択にとって
また重要である他の要因（現実により実際的である）は、原料のコスト、結晶化の容易さ
、収率、安定性、吸湿性、および結果としてもたらされるバルク薬剤の流動性である。

【0045】

そのような薬学的に受け入れられる塩を生じさせる時に用いることができる代表的な酸
および塩基には下記が含まれる：

酢酸、2, 2 - ジクロロ乳酸、アシル化アミノ酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコル
ビン酸、L - アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4 - アセトアミド安息香

酸、(+) - 樟脳酸、カンファースルホン酸、(+) - (1S) - カンファー - 10 - スルホン酸、カブリン酸、カブロン酸、カプリル酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン - 1, 2 - ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2 - ヒドロキシ - エタンスルホン酸、蟻酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸 (glucoheptonic acid)、D - グルコン酸、D - グルクロン酸、L - グルタミン酸、- オキソ - グルタル酸、グリコール酸、ヒプリン酸 (hipuric acid)、臭化水素酸、塩酸、(+) - L - 乳酸、(±) - DL - 乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、(-) - L - リンゴ酸、マロン酸、(±) - DL - マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン - 2 - スルホン酸、ナフタレン - 1, 5 - ジスルホン酸、1 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロチン酸、しゅう酸、パルミチン酸、パモ酸、燐酸、L - ピログルタミン酸、サリチル酸、4 - アミノ - サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、こはく酸、硫酸、タンニン酸、(+) - L - 酒石酸、チオシアン酸、p - トルエンスルホン酸およびウンデシレン酸を包含する酸、およびアンモニア、L - アルギニン、ベネタミン、ベンザチン、水酸化カルシウム、コリン、デアノル、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2 - (ジエチルアミノ) - エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - メチル - グルカミン、ヒドラパミン、1H - イミダゾール、L - リシン、水酸化マグネシウム、4 - (2 - ヒドロキシエチル) - モルホリン、ピペラジン、水酸化カリウム、1 - (2 - ヒドロキシエチル) - ピロリジン、第二級アミン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメタミンおよび水酸化亜鉛を包含する塩基。

10

20

【0046】

例えば S. M. Berge 他、「Pharmaceutical Salts」、J. Pharm. Sci. 1977、66: 1 - 19 (これは引用することによって本明細書に組み入れられる) を参照のこと。適切なエステル例には C₁₋₇ アルキル、C₅₋₇ シクロアルキル、フェニル、置換フェニルおよびフェニル C₁₋₆ アルキル - エステルが含まれる。好適なエステルにはメチルエステルが含まれる。

【0047】

本発明は、本発明の化合物のプロドラッグを本発明の範囲内に包含する。そのようなプロドラッグは、一般に、生体内で所望化合物に容易に変化し得る当該化合物の機能的誘導体であろう。従って、本発明の治療方法では、用語「投与する」に、記述したいろいろな疾患を具体的に開示した化合物または具体的には開示することができなかったが患者に投与した後に生体内で指定化合物に変化する化合物で治療することを包含させる。同様に、用語「化合物」を本発明の範囲内の化合物に適用する場合、これは式 (I) で表される特定の化合物または投与後に具体的に開示した化合物にインビボで変化する化合物 (即ちプロドラッグ) [このようなプロドラッグを本明細書に明確には開示しないかもしれないが] も包含する。適切なプロドラッグ誘導体の選択および調製に適した通常の手順が例えば「Design of Prodrugs」、H. Bundgaard 編集、Elsevier、1985 などに記述されている。

30

【0048】

式 (I) で表される化合物には、本明細書に示した定義およびこれらの相当物の組み合わせの中の一つを満足させる化合物が含まれる。

40

【0049】

式 I で表される態様を実施例 1 - 23 に記述する如く製造しかつそれらを下記から成る群から選択する：

実施例

化合物

- 1 8 - メチル - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1H - キノキサリン - 2 - オン；
- 2 8 - メチル - 3 - ピペラジン - 1 - イル - 1H - キノキサリン - 2 - オン；
- 3 8 - ニトロ - 3 - ピペラジン - 1 - イル - 1H - キノキサリン - 2 - オン；
- 4 7, 8 - ジフルオロ - 3 - ピペラジン - 1 - イル - 1H - キノキサリン - 2 - オン；

50

- 5 8 - メチル - 3 - (3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン ;
- 6 3 - (3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン ;
- 7 3 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 8 - メチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オン ;
- 9 6 - クロロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン ;
- 10 7 - クロロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン ;
- 12 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オン ;
- 13 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 7 - トリフルオロメチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オン ;
- 14 6 , 7 - ジクロロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン ;
- 15 6 , 7 - ジクロロ - 3 - ピペラジン - 1 - イル - 1 H - キノキサリン - 2 - オン ;
- 16 6 , 7 - ジクロロ - 3 - (4 - メチル - [1 , 4] ジアゼパン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン ;
- 17 6 , 7 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン ;
- 19 7 - クロロ - 6 - メチル - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン ;
- 20 6 - クロロ - 7 - メチル - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン ;
- 21 6 - フルオロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン ;
- 22 7 , 8 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン ; および
- 23 8 - クロロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オン。

10

20

30

【 0 0 5 0 】

式 I で表される追加的態様をスキーム 1 および 2 そして実施例 2 4 - 2 8 に概略を示す合成方法に従って位置異性体の 1 : 1 の混合物である成分として製造しかつそれらを下記から成る群から選択する :

実施例

化合物

- 2 4 3 - ピペラジン - 1 - イル - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オン ;
- 2 4 3 - ピペラジン - 1 - イル - 7 - トリフルオロメチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オン ;
- 2 5 6 - クロロ - 7 - フルオロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン ;
- 2 5 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン ;
- 2 6 7 - クロロ - 3 - ピペラジン - 1 - イル - 1 H - キノキサリン - 2 - オン ;
- 2 6 6 - クロロ - 3 - ピペラジン - 1 - イル - 1 H - キノキサリン - 2 - オン ;
- 2 7 6 - クロロ - 3 - (3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン ;
- 2 7 7 - クロロ - 3 - (3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン ;
- 2 8 3 - (3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - キ

40

50

ノキサリン - 2 - オン ; および

28 3 - (3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 7 - トリフルオロメチル - 1 H - キ
ノキサリン - 2 - オン。

【 0 0 5 1 】

キノキサリン化合物、例えば式 (I) で表される化合物、またはこれの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体または薬学的に受け入れられる塩もしくはエステルなどを製造する方法の態様は、この上に示したように、式 (I I I) で表されるジアミノ化合物と式 (I V) で表されるエステルを反応させることを含んで成るが、この態様には、下記の中の少なくとも 1 つを満足させる方法が含まれる :

R^{1-7} 、B および Y が本明細書の上で記述した意味およびこれらの相当物のいずれかを有する ; 10

R がメチルおよびエチルの中の一つである ;

前記反応を少なくとも約 40 の温度、ある態様では約 100 の温度で実施する ;

前記反応を沸点が少なくとも約 100 の溶媒中で実施する ;

前記反応を好適にはトルエン中で実施する ;

前記反応が更に反応媒体にルイス酸触媒もしくはプロトン酸触媒を混合することも含んで成る [ランタニドのトリフレート (t r i f l a t e) がルイス酸触媒の例である。いくつかの特定態様における前記ルイス酸触媒はイッテルビウムトリフレート、スカンジウムトリフレート、塩化亜鉛、銅トリフレートまたはこれらの混合物の中の 1 つであり、より 20
具体的ないくつかの態様における前記ルイス酸触媒はイッテルビウムトリフレートであり、そして具体的ないくつかの態様における前記プロトン酸触媒は p - トルエンスルホン酸であり、これを好適にはディーン - スターク条件下で用いる] ;

前記方法が更に前記ジアミノ化合物と前記エステルの前記反応で生じた式 (V) で表される化合物と式 (V I) で表される第二級アミンの付加 - 脱離反応を実施することを含んで成る [ここで、いくつかの態様では、R を、式 (V I) で表される化合物の中の基 OR が前記付加 - 脱離反応における適切な脱離基であるように選択し、そしてここで、いくつかの態様では、前記第二級アミンはピペラジン誘導体またはホモピペラジン誘導体である] ;

前記付加 - 脱離反応を少なくとも約 40 の温度、具体的ないくつかの態様では少なくとも約 100 の温度、より具体的ないくつかの態様では約 175 の温度で実施する ; お 30
よび

前記付加 - 脱離反応の実施が更に触媒を反応媒体に混合することも含んで成り、より具体的ないくつかの態様では前記触媒はヒドロキシピリジンである。

【 0 0 5 2 】

式 (I) で表される H_4 受容体調節薬、これの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および薬学的に受け入れられる塩およびエステルの中の少なくとも 1 種を治療的に有効な量で含んで成る、ある被験体における H_4 受容体媒介病を治療または予防する薬剤組成物の具体例は、更に、薬学的に受け入れられる担体も含有して成る。

【 0 0 5 3 】

式 (I) で表される白血球動員抑制薬、これの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ 40
体および薬学的に受け入れられる塩およびエステルの中の少なくとも 1 種を治療的に有効な量で含んで成る、ある被験体における白血球動員を抑制する薬剤組成物の具体例は、更に、薬学的に受け入れられる担体も含有して成る。

【 0 0 5 4 】

式 (I) で表される抗炎症性化合物、これの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および薬学的に受け入れられる塩およびエステルの中の少なくとも 1 種を治療的に有効な量で含んで成る抗炎症性組成物の具体例は更に薬学的に受け入れられる担体も含有して成る。

【 0 0 5 5 】

炎症反応に関連して前記被験体に式 (I) で表される抗炎症性化合物、これの鏡像異性 50

体、ジアステレオマー、ラセミ体および薬学的に受け入れられる塩およびエステルの中の少なくとも1種を治療的に有効な量で含んで成る薬剤組成物を投与することを含んで成る、ある被験体における炎症を治療または予防する方法の具体例には、前記炎症反応が下記の病気：炎症性疾患、アレルギー性疾患、皮膚疾患、自己免疫性疾患、リンパ系疾患、敏感肌および免疫不全疾患の中の少なくとも1つに対する反応である方法が含まれる。

【0056】

炎症反応に関連して前記被験体に式(I)で表される抗炎症性化合物、これの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および薬学的に受け入れられる塩およびエステルの中の少なくとも1種を治療的に有効な量で含んで成る薬剤組成物を投与することを含んで成る、ある被験体における炎症を治療または予防する方法の具体例には、前記炎症反応が化学療法に対する反応である方法が含まれる。

10

【0057】

炎症反応に関連して前記被験体に式(I)で表される抗炎症性化合物、これの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および薬学的に受け入れられる塩およびエステルの中の少なくとも1種を治療的に有効な量で含んで成る薬剤組成物を投与することを含んで成る、ある被験体における炎症を治療または予防する方法の具体例には、下記：前記炎症反応が物理的刺激に対する反応である；前記炎症反応が化学的刺激に対する反応である；前記炎症反応が感染に対する反応である；前記炎症反応が前記被験体に外来の物体が侵入することに対する反応である；前記炎症反応が免疫刺激に対する反応である；前記炎症反応が非免疫刺激に対する反応である；前記炎症反応が下記の病気：アレルギー、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、アテローム性動脈硬化症、関節リウマチ、多発性硬化症および炎症性腸疾患(より具体的には、前記炎症性腸疾患はクローン病および潰瘍性大腸炎の中の少なくとも1つである)、乾癬、アレルギー性鼻炎、強皮症、自己免疫性甲状腺疾患、免疫媒介糖尿病および狼瘡の中の少なくとも1つに対する反応である；前記炎症反応が下記の病気：重症筋無力症、自己免疫性神経障害(より具体的には前記自己免疫性神経障害はギラン・バレー神経障害である)、自己免疫性ブドウ膜炎、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血、自己免疫性血小板減少症、側頭動脈炎、抗リン脂質症候群、全身性血管炎(より具体的には前記全身性血管炎はヴェーゲナー肉芽腫症である)、ベーチェット病、疱疹状皮膚炎、尋常性天疱瘡、白斑、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性精巣炎、副腎の自己免疫病、多発性筋炎、皮膚筋炎、脊椎関節症(より具体的には前記脊椎関節症が強直性脊椎炎である)およびシェーグレン症候群の中の少なくとも1つに対する反応である；前記炎症反応が急性炎症である；前記炎症反応がアレルギー性炎症である；および前記炎症反応が慢性炎症である；の中の少なくとも1つを満たす方法が含まれる。本発明に従う炎症反応に「関連した」投与には、炎症が検出される前、炎症発症時および炎症発症後の中の少なくとも1つである時点で投与することが含まれる。

20

30

【0058】

H₄受容体を式(I)で表される化合物、これの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および薬学的に受け入れられる塩およびエステルの中の少なくとも1種と接触させることを含んで成る、H₄受容体を調節する方法の具体例には、下記：前記式(I)で表される化合物、これの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および薬学的に受け入れられる塩およびエステルの中の少なくとも1種が受容体拮抗薬としてH₄受容体を調節すること、および前記式(I)で表される化合物、これの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および薬学的に受け入れられる塩およびエステルの中の少なくとも1種が受容体部分的作動薬としてH₄受容体を調節することの中の少なくとも1つを満たす方法が含まれる。

40

【0059】

活性薬剤、例えば式(I)で表される化合物などを2種以上投与する場合の治療的に有効な量は合同で有効な量であり得る。

【0060】

本発明の具体例は、式(I)で表される化合物、これの鏡像異性体、ジアステレオマー

50

、ラセミ体の中の少なくとも１種と薬学的に受け入れられる担体を混合することで生じさせた薬剤組成物である。本発明の具体例は、式（Ⅰ）で表される化合物、これの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体の中の少なくとも１種と薬学的に受け入れられる担体を混合することを含んで成る薬剤組成物製造方法である。

【００６１】

本発明の別の例は、式（Ⅰ）で表される化合物、これの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および薬学的に受け入れられる塩およびエステルの中の少なくとも１種を含んで成る組成物を本明細書に示す病気の中のいずれか１つ（そのような病気の中の１つは炎症である）を治療する薬剤を調製する時に用いる例である。本発明の別の例は、式（Ⅰ）で表される化合物、これの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および薬学的に受け入れられる塩およびエステルの中の少なくとも１種を含んで成る組成物を本明細書に示す病気の中のいずれか１つ（そのような病気の中の１つは炎症である）を治療または予防する時に用いる例である。

10

【００６２】

本発明に従う化合物の製造は本分野の技術の範囲内の方法に従いそして／または本発明の方法、例えば以下に示すスキームおよび実施例に記述する方法などに従いかつマトリックスまたは組み合わせ方法を用いて実施可能である。本明細書に示すいろいろな化合物を得ようとする時、最終的に必要な置換基（適宜保護を受けさせるか或は受けさせない）を反応スキーム全体に渡って担持する出発材料を用いてもよい。出発材料は商業源から入手可能であるか或は本分野の技術者に公知の方法を用いて合成可能である。別法として、最終的に必要な置換基の代わりに反応スキーム全体に渡って担持可能でありかつ適宜必要な置換基に交換可能な適切な基を用いる必要があり得る。不斉中心を有する如何なる生成物も通常技術でその鏡像異性体に分離可能である。本分野の通常の技術者は本発明に従う化合物を製造しようとする時に本明細書に示す指針を修飾かつ採用することができるであろう。

20

【００６３】

本明細書に示す方法の具体例は、化学的に意味のある場合、１つ以上の段階、例えば加水分解、ハロゲン置換、保護および脱保護などを包含する。そのような段階は本明細書に示す教示および本分野の通常の技術に照らして実施可能である。

【００６４】

本発明の化合物調製方法のいずれかを実施している時、関係している分子のいずれかが有する敏感なまたは反応性基を保護する必要がありそして／またはその方が望ましい可能性がある。加うるに、本発明の化合物に保護基を用いた修飾を受けさせることも可能であり、そのような化合物も前駆体もプロドラッグもまた本発明の範囲内である。これは通常の保護基、例えば J. F. W. McOmie 編集「Protective Groups in Organic Chemistry」、Plenum Press、1973、そして T. W. Greene および P. G. M. Wuts、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第3版、John Wiley & Sons、1991などに記述されている如き保護基を用いて達成可能である。そのような保護基は本技術分野で公知の方法を用いて後の便利な段階で除去可能である。

30

40

【００６５】

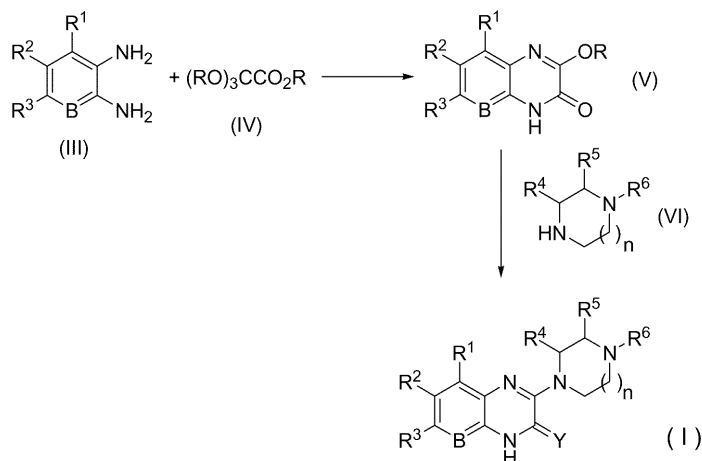
本明細書では、式（Ⅰ）で表される化合物を製造する方法を記述する目的で、そのような化合物を「キノキサリン化合物」と呼ぶ。この用語に従い、「キノキサリン化合物」は、BがNおよびC^{R7}の中のいずれか一方である式（Ⅰ）で表される化合物およびまた式（Ⅰ）で表される化合物を本明細書に記述する如くもたらし得る化合物（BがNおよびC^{R7}の中のいずれか一方であるキノキサリン骨組みを有する）も指す。従って、本明細書の以下に示す反応スキームの中の化合物（Ⅴ）、（ⅤⅠⅠⅠ）および（ⅠⅩ）もまたキノキサリン化合物と呼ぶ。

【００６６】

50

【化 4】

スキーム1



10

【0067】

スキーム1を参照して、下記の注釈および追加事項を開示する。出発材料〔ジアミノ化合物(III)、エステル(IV)および第二級アミン(VI)を包含〕は商業的に入手可能であるか或はそれらの合成は本分野の技術の範囲内である。

20

【0068】

エステル(IV)中の基Rは数多くのC₁ - C₆アルキル基およびベンジル基の中のいずれであってもよい。そのような基の具体例は、好適には、化合物(V)中の基-ORが化合物(V)と第二級アミン(VI)の付加-脱離反応に適切な脱離基であるように選択した前記置換基である。Rは好適にはメチルまたはエチルである。

【0069】

スキーム1では、第二級アミン(VI)をピペラジンまたはホモピペラジン誘導体として示す。スキーム1中のYがSまたはNHの場合の式(I)で表される化合物は、化合物(IX)を生じさせるハロゲン置換段階そして本明細書の以下に記述するスキーム2に従って式(I)で表される化合物を生じさせる次の変換段階をスキーム1に補うことで得ることができる。

30

【0070】

ジアミノ化合物、例えば式(III)で表される化合物などとエステル、例えばエステル(IV)などの反応を好適には少なくとも約40℃、より好適には約100℃の温度で実施する。従って、そのような反応の反応媒体は好適には高沸点の溶媒または高沸点の溶媒混合物から生じさせた媒体である。そのような溶媒の例はトルエン、ジオキサン、キシレン、1,2-ジクロロエタンおよびこれらの混合物である。好適な溶媒はトルエンである。前記反応を好適にはルイス酸触媒、例えばイッテルビウムのトリフレート(Yb(OTf)₃)、スカンジウムのトリフレート(Sc(OTf)₃)、ZnCl₂およびCu(OTf)₂などを用いて実施する。前記ルイス酸触媒は好適にはイッテルビウムのトリフレートである。別法として、この反応をプロトン酸触媒、例えばp-トルエンスルホン酸などを用い、好適にはディーンスターク(Dean-Stark)トラップを用いて実施する。

40

【0071】

キノキサリン化合物(V)は第二級アミン、例えば化合物(VI)などと一緒に付加-脱離反応を起こして式(I)で表される化合物を生じる。この反応を好適にはそのような種類の反応に適した溶媒もしくは溶媒混合物中で実施する。そのような溶媒の例はトルエン、ジオキサン、THF、ベンゾトリフルオライド、DMF、1,2-ジクロロエタンお

50

よびこれらの混合物である。その上、前記反応を好適には少なくとも約 40 の温度、より好適には少なくとも約 100 の温度で実施する。従って、そのような反応に適した溶媒は好適には高沸点の溶媒もしくは高沸点の溶媒混合物である。好適な溶媒はトルエンである。他の態様では、反応媒体に触媒、例えばヒドロキシピリジン化合物などを入れる。

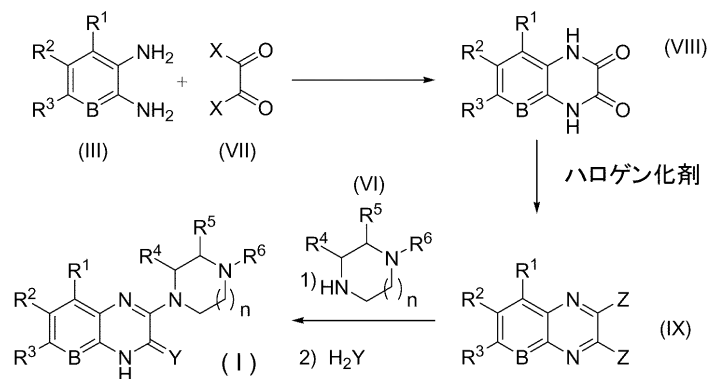
【0072】

反応媒体をより高い温度に加熱しそして / または触媒を反応媒体に混合すると反応時間が短くなる。本発明のある態様では、約 175 に及ぶ温度に加熱した。

【0073】

【化5】

スキーム2



10

20

【0074】

スキーム2を参照して、下記の注釈および追加事項を開示する。出発材料は商業的に入手可能であるか或はそれらの合成は本分野の技術の範囲内である。

【0075】

オクザレート誘導体(VII)と適切に置換されているジアミノ化合物(III)の縮合反応でキノキサリン-ジオン化合物(VIII)を得る。オクザレート(VII)は好適にはしゅう酸ジメチル、しゅう酸ジエチルまたは塩化オクザリルである。この反応を好適には約 -20 から約 100 の範囲の温度で実施する。

30

【0076】

キノキサリン-ジオン化合物(VIII)にハロゲン置換を受けさせることでZがハロ、好適にはクロロを表すキノキサリン化合物(IX)を生じさせる。このハロゲン置換で使用可能なハロゲン化剤の例は塩化チオニル、臭化チオニルおよびオキシ塩化燐であり、前記ハロゲン置換を本技術分野で公知の条件下で実施する。

【0077】

ハロゲン置換キノキサリン(IX)と適切に置換されているピペラジンもしくはホモピペラジン(VI)を公知の反応条件下で反応させた後、更にH₂Y(ここで、Yはこの上で定義した通りである)で処理することで式(I)で表される化合物を生じさせる。

40

【0078】

本分野の通常の技術者が理解するであろうように、スキーム1および2に従う方法を用いて式(I)で表される化合物を単一の異性体として生じさせることができるか或は式(I)で表される化合物を位置異性体混合物の形態で生じさせることができる。本明細書の以下に示す実施例8には、とりわけ、本明細書に記述する方法を式(I)で表される化合物が位置異性体混合物の形態で生じるように実施する例を示す。本明細書の以下に示す実施例1には、とりわけ、本明細書に記述する方法を式(I)で表される化合物が単一の異性体として生じるように実施する例を示す。

【0079】

50

本発明に従う化合物調製方法によって立体異性体の混合物がもたらされる場合、そのような異性体は通常技術、例えばジアステレオマー塩の生成、速度論的分割〔これの変法、例えば動力学的分割、優先的結晶化、生体内変換、酵素による変換および調製用クロマトグラフィーを包含〕などによる分割で分離可能である。そのような化合物はラセミ混合物の形態で調製可能であるか或は鏡像特異的合成または分割のいずれかを用いて個々の鏡像異性体を生じさせることも可能である。そのような化合物を標準技術、例えば光学活性酸、例えば(−)-ジ-p-トルオイル-D-酒石酸および/または(+)-ジ-p-トルオイル-L-酒石酸などを用いて塩を生じさせることでジアステレオマー対を生じさせた後に分別結晶を行いそして遊離塩基を再生させることなどで、それらの成分である鏡像異性体に分割することができる。また、ジアステレオマーエステルまたはアミドを生じさせた後にクロマトグラフィーで分離しそしてキラリティーを持つ補助剤を除去することで、そのような化合物の分割を行うことも可能である。別法として、キラルHPLCカラムを用いて化合物の分離を行うことも可能である。

10

【0080】

説明をより簡潔にする目的で、本明細書に示す量的表現のいくつかには用語「約」による制限を受けさせていない。用語「約」を明確に用いるか否かに拘わらず、本明細書に示す量は全てが所定の実際の値を指すことを意味しかつまた前記所定値の近似値（本分野の通常の技術を基にして妥当であると推測される）〔実験および/または測定条件による前記所定値の近似値を包含〕も指すことを意味すると理解する。

【0081】

20

H₄受容体が免疫細胞（ある種の白血球およびマスト細胞を包含）の中に発現することから、それは一連の免疫疾患および炎症疾患（例えばアレルギー性、慢性または急性炎症）に治療的媒介を行うに重要な標的になる。具体的には、H₄受容体のリガンドはいろいろな哺乳動物病気状態の治療または予防で用いるに有用であると期待する。

【0082】

従って、本発明に従い、開示する化合物がH₄受容体の部分的作動薬であるか或は拮抗薬であるかに拘わらず、本組成物は以下に示す病気および疾患に関連した症状の改善、それらの治療および予防で用いるに有用である：炎症性疾患、アレルギー性疾患、皮膚疾患、自己免疫性疾患、リンパ系疾患および免疫不全疾患（本明細書の上により具体的に示した病気および疾患を包含）。この開示する化合物はまた化学療法におけるアジュバントとしても有用であるか或は敏感肌の治療で用いるにも有用であり得る。

30

【0083】

本発明の面は、(a)式(I)で表される化合物、これの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および薬学的に受け入れられる塩およびエステルの中の少なくとも1種（好適な化合物は本明細書に記述する如き化合物である）と薬学的に受け入れられる担体を含んで成る薬剤組成物、(b)(1)式(I)で表される化合物、これの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および薬学的に受け入れられる塩およびエステルの中の少なくとも1種または本明細書に記述する如き1種以上の好適な化合物と薬学的に受け入れられる担体を含んで成る薬剤組成物および(2)本明細書に示した病気の中のいずれか1つ、例えばH₄媒介疾患または病気、より詳細には炎症を治療または予防する目的で前記組成物を投与するための使用説明書を含んで成る包装された薬剤を包含する。

40

【0084】

本発明の具体例では、ある患者におけるH₄媒介病を治療または予防する方法を提供し、この方法は、前記患者に式(I)で表される化合物、これの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および薬学的に受け入れられる塩およびエステルの中の少なくとも1種および他の開示したか或は好適な化合物を含んで成る組成物を薬学的に有効な量で投与することを含んで成る。そのような病気にはH₄受容体の作用が関与している。本発明は、例えば、ある患者におけるH₄媒介病を治療する方法などを特徴とし、この方法は、前記患者に式(I)で表される化合物、これの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および薬学的に受け入れられる塩およびエステルの中の少なくとも1種を含んで成る組成物を薬

50

学的に有効な H_4 拮抗薬で投与することを含んで成る。疾患の「治療」および文法的に関連した用語を本明細書で用いる場合、これはその原因および/または影響を無くすか或は他の様式で改善することを意味する。疾患またはイベントの発症の「抑制」および文法的に関連した用語、そして疾患または病気の「予防」および文法的に関連した用語の如き用語は、そのような発症を防止するか、遅らせるか或は起こり易さを低くすることを意味する。

【0085】

拮抗薬が示す効果をまた逆作動薬でもたらしことも可能である。逆作動薬は、ある化合物が積極的に受容体が常時活動を示さないようにする特性を記述するものである。常時活動は、強制的にヒト H_4 受容体を過剰発現するようにした細胞を用いて識別可能である。常時活動の測定は、cAMP 刺激剤、例えばホルスコリンなどで処理した後に cAMP 濃度を検査するか或は cAMP 濃度に敏感なレポーター遺伝子を測定することで実施可能である。 H_4 受容体を過剰発現する細胞は、これをホルスコリンで処理すると、それを発現しない細胞に比べて cAMP 濃度が低いことが分かる。 H_4 作動薬として機能する化合物は、 H_4 を発現する細胞の中のホルスコリン刺激 cAMP 濃度を用量依存様式で低くする。 H_4 逆作動薬として機能する化合物は、 H_4 を発現する細胞の中の cAMP 濃度を用量依存様式で刺激して高くする。 H_4 拮抗薬として機能する化合物は、 H_4 作動薬で誘発させた cAMP 抑制を妨害するか或は H_4 逆作動薬で誘発させた cAMP 上昇を妨害する。

10

【0086】

本発明のさらなる態様には、哺乳動物のヒスタミン H_4 受容体機能を抑制する化合物、炎症または炎症反応をインビボまたはインビトロで抑制する化合物、哺乳動物のヒスタミン H_4 受容体蛋白質の発現を修飾する化合物、多形核白血球の活性化をインビボまたはインビトロで抑制する化合物または前記の組み合わせである開示した化合物、そしてその開示した化合物を用いることを含んで成る相当する治療、予防および診断方法が含まれる。

20

【0087】

用語「単位投薬物」およびこれの文法的に相当する形態物を、本明細書では、人である患者および他の動物に単位投薬として用いるに適した物理的に個別の単位を指す目的で用い、各単位は、活性材料をこれが所望の薬理学的効果をもたらすように計算して前以て決めておいた薬理学的に有効な量で含有する。本発明の新規な単位投薬形態物の仕様は、活性材料の特徴で決まりかつそれに直接依存し、そして配合技術に固有の制限、例えば活性材料を人および他の動物に治療の目的で用いることができるか否かなどの制限に依存する。

30

【0088】

本薬剤組成物の調製は通常的配合技術を用いかつ通常薬学的賦形剤を用いて実施可能である。適切な単位投薬形態物の例は錠剤、カプセル、ピル、粉末、粉末小包、顆粒、ウエハースなど、いずれかの単位投薬形態物を複数に分離させた物ばかりでなく液状の溶液および懸濁液である。ある種の液状形態は水溶液である一方、液状形態の他の態様は非水性である。経口投薬形態物はエリキシル、シロップ、カプセル、錠剤などであり得る。固体状担体の例には、ピルまたは錠剤の製造で通常用いられる材料、例えばラクトース、澱粉、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、燐酸ジカルシウム、マンニトールなど、増粘剤、例えばトラガカントおよびメチルセルロース USP、微細 SiO_2 、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウムなどが含まれる。経口用の典型的な液状賦形剤にはエタノール、グリセロール、水などが含まれる。必要に応じて、投薬形態物調製技術の通常技術の有する技術者に公知の通常技術を用いて、あらゆる賦形剤を希釈剤（例えば炭酸ナトリウムおよびカルシウム、燐酸ナトリウムおよびカルシウム、およびラクトース）、崩壊剤（例えばコーンスターチおよびアルギン酸）、顆粒剤、滑剤（例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸およびタルク）、結合剤（例えば澱粉およびゼラチン）、増粘剤（例えばパラフィン、ワックスおよび石油）、風味剤、着色剤、防腐剤などと混合してもよい。被膜を存在させてもよく、それには、例えばモノステアリン酸グリセリルおよび/またはジステアリン酸グリセリルが含まれる。経口用途用の力

40

50

ブセルには、活性材料が固体状希釈剤と混ざり合っている硬質ゼラチンカプセル、および活性材料が水または油、例えば落花生油、液状パラフィンまたはオリーブ油などと混ざり合っている軟質ゼラチンカプセルが含まれる。

【0089】

非経口投薬形態物の調製は水または別の無菌担体を用いて実施可能である。非経口用溶液は個々の投薬量に再分割するに適した容器を用いて包装可能である。本発明の化合物を筋肉内、腹腔内、皮下および静脈内で用いる場合、それを一般的にはpHおよび等張性が適切になるように緩衝剤を入れておいた無菌の水溶液もしくは懸濁液の状態で提供する。適切な水性媒体には、リンゲル溶液および等張性塩化ナトリウムが含まれる。水性懸濁液に懸濁剤、例えばセルロース誘導体、アルギン酸ナトリウム、ポリビニル-ピロリドンおよびトラガカントなど、および湿潤剤、例えばレシチンなどを入れてもよい。水性懸濁液に適切な防腐剤にはp-ヒドロキシ安息香酸エチルおよびn-プロピルが含まれる。非経口製剤には、薬学的に受け入れられる水性もしくは非水性溶液、分散液、懸濁液、乳液、およびそれらを生じさせるに適した無菌粉末が含まれる。担体の例には、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、植物油および注射可能有機エステル、例えばオレイン酸エチルなどが含まれる。被膜、例えばレシチンなど、界面活性剤などを用いるか或は適切な粒径が保持されるようにすることで流動性を維持することができる。固体状投薬形態用の担体には、(a)充填剤または増量剤、(b)結合剤、(c)保湿剤、(d)崩壊剤、(e)溶解遅延剤、(f)吸収促進剤、(g)吸着剤、(h)滑剤、(i)緩衝剤および(j)噴射剤が含まれる。

10

20

【0090】

組成物にまたアジュバント、例えば防腐剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤など、抗菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノールおよびソルビン酸など、等張剤、例えば糖または塩化ナトリウムなど、吸収を長引かせる作用剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなど、および吸収を速める作用剤などを含有させることも可能である。

【0091】

生理学的に受け入れられる担体は本技術分野で良く知られている。液状担体の例は、本発明に従う化合物の溶液、乳液および分散液を生じさせる溶液である。適切な抗酸化剤、例えばメチルパラベンおよびプロピルパラベンなどを甘味剤と同様に固体状および/または液状組成物に存在させてもよい。

30

【0092】

乳液組成物で典型的に用いられる適切な乳化剤を本発明に従う薬剤組成物に入れてもよい。そのような乳化剤は標準的出版物、例えばH. P. Fiedler、1989、Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie、Kosmetik und abgrenzende Gebiete、Cantor編集、Aulendorf、ドイツおよびHandbook of Pharmaceutical Excipients、1986、American Pharmaceutical Association、Washington, DCおよびthe Pharmaceutical Society of Great Britain、ロンドン、UK（これらは引用することによって本明細書に組み入れられる）に記述されている。また、ゲル化剤を本発明に従う組成物に添加することも可能である。ポリアクリル酸誘導体、例えばカルボマーなどがゲル化剤の例であり、より特別には、いろいろな種類のカルボポール(carbopol)を典型的には約0.2%から約2%の量で用いる。懸濁液はクリーム、軟膏（無水軟膏を包含）、油中水エマルジョン、水中油エマルジョン、エマルジョンゲルまたはゲルとして調製可能である。

40

【0093】

本発明の化合物は経口および非経口経路（静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、直腸、のう内、膈内、膀胱内、局所または局部投与を包含）および吸入（口腔または鼻腔、好適にはスプレーの形態）で投与可能であると考えている。本発明の化合物を経口で投与する場合

50

、これを一般的には錠剤、カプセルの形態または溶液または懸濁液として提供する。他の投与方法には徐放製剤、例えば皮下移植片および皮膚パッチなどが含まれる。

【0094】

本発明の化合物の有効量は通常方法を用いて確認可能である。所定の患者に必要な特定の投薬レベルは数多くの要因に依存し、そのような要因には、病気のひどさ、治療が必要な症状の種類、投与経路、患者の体重、年齢および一般的状態および他の薬剤の投与が含まれる。

【0095】

一般的には、1日当たりの投薬量（単一の投薬としてか或は分割した投薬として投与するかにかかわらず）は1日当たり約0.01mgから約1000mg、より一般的には1日当たり1mgから約500mg、最も一般的には1日当たり10mgから約200mgの範囲であろうと考えている。典型的な投薬量（単位体重当たりの投薬量として表す）は約0.0001mg/kgから約15mg/kg、特に約0.01mg/kgから約7mg/kg、最も特別には約0.15mg/kgから2.5mg/kgであると予測する。

10

【0096】

予想される経口投薬量の範囲には、1 - 4回に分けて投与するとして、1日当たり約0.01から500mg/kg、より好適には約0.05から約100mg/kgが含まれる。本発明のある種の化合物は1日当たり約0.05から約50mg/kgの範囲の用量で経口投与可能である一方、他の化合物は1日当たり0.05から約20mg/kgの用量で経口投与可能である。阻害剤を輸液する時の用量は、約1.0から約 1.0×10^4 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{分})$ の範囲であり得、輸液の期間は数分から数日間であり得、前記阻害剤を薬学的担体と混合しておく。本発明の化合物を局所的に投与する場合、それを薬学的担体と一緒に賦形剤に対する薬剤の濃度が約0.1から約10%になるように混合してもよい。カプセル、錠剤または他の製剤（例えば液体および膜被覆錠剤）は0.5から200mg、例えば1、3、5、10、15、25、35、50mg、60mgおよび100mgの範囲であってもよく、それを開示した方法に従って投与してもよい。1日当たりの投薬量は正常な体重の成人当たり例えば10mgから5000mgの範囲であると考えている。

20

【実施例】

【0097】

30

一般的実験手順：

BruckerモデルDPX400（400MHz）またはDPX500（500MHz）のいずれかの分光計を用いてNMRスペクトルを得た。以下に示す ^1H NMRデータのフォーマットは下記である：テトラメチルシラン標準場の下方の化学シフト（ppm）[多重度、結合定数J（Hz）、積分]。

【0098】

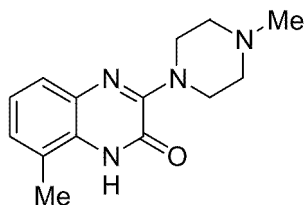
エレクトロスプレーイオン化（ESI）が用いられているAgilentシリーズの1100MSDを示すように正モードまたは負モードのいずれかで用いることで質量スペクトルを得た。分子式に関して「計算した質量」は当該化合物のモノアイソトピック質量である。

40

【実施例1】

【0099】

【化 6】



10

【 0 1 0 0 】

8 - メチル - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

方法 A

一般的手順 1 :

A : 3 - メトキシ - 8 - メチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

2 , 3 - ジアミノトルエン (2.00 g, 16.4ミリモル)とトリメトキシ酢酸メチルエステル (5.37 g, 37.7 ミリモル)とイッテルピウムトリフレート (1.0 g, 1.64 ミリモル)をトルエン (50 mL)に入れることで生じさせた混合物を密封管内で 1 0 0 に 1 4 時間加熱した。この反応混合物を冷却した後、沈澱物を真空濾過で集めた。その沈澱物をトルエン (2 x 50 mL)で洗浄した後、真空下で乾燥させることで 3 - メトキシ - 8 - メチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オンを 1.5 g (48%)得て、これをさらなる精製無しに用いた。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_{10}H_{10}N_2O_2$, 190.2; m/z 測定値: 191.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11.34 (br s, 1H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13-7.10 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 2.59 (s, 3H).

一般的手順 2 :

B . 8 - メチル - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

3 - メトキシ - 8 - メチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オン (50 mg, 0.26 ミリモル)をトルエン (2 mL)に入れて密封管に入れ、これに N - メチルピペラジン (0.88 mL, 0.71 ミリモル)および 2 - ヒドロキシピリジン (5 mg)を加えた。この混合物を 1 2 0 に 1 2 時間加熱した。その溶液を冷却した後、溶媒を真空下で除去した。その粗残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (0-10% MeOH/ジクロロメタン (DCM))で精製することで表題の化合物を 43 mg (59%)得た。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_{14}H_{18}N_4O$, 258.3; m/z 測定値: 259.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 10.42 (br s, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 7.05 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.07-4.00 (m, 4H), 2.60-2.57 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 153.8, 151.1, 133.5, 127.6, 126.9, 124.4, 124.1, 123.0, 55.6, 47.0, 47.0, 16.9.

方法 B

一般的手順 3 :

8 - メチル - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

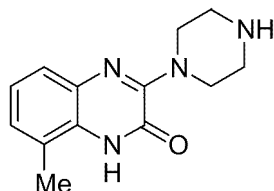
3 - メトキシ - 8 - メチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オン (50 mg, 0.26 ミリモル)と N - メチルピペラジン (0.88 mL, 0.71 ミリモル)と触媒量の 2 - ヒドロキシピリジンをトルエン (2 mL)に入れることで生じさせた混合物を EmrysTM Synthesizer (Personal Chemistry)を用いたマイクロ波照射下で 1 7 0 に 1 0 分間加熱した。溶媒を真空下で除去した後、その粗残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (0-10% MeOH/DCM)で精製することで表題の化合物を 50 mg (68%)得た。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_{14}H_{18}N_4O$, 258.3; m/z 測定値: 259.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 10.4

2 (br s, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 7.05 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.07-4.00 (m, 4H), 2.60-2.57 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3): 153.8, 151.1, 133.5, 127.6, 126.9, 124.4, 124.1, 123.0, 55.6, 47.0, 47.0, 16.9.

【実施例 2】

【0101】

【化 7】



10

【0102】

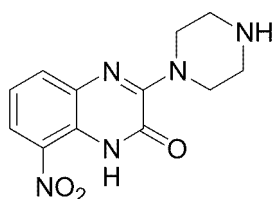
8 - メチル - 3 - ピペラジン - 1 - イル - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

3 - メトキシ - 8 - メチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オン (50 mg, 0.26 ミリモル) およびピペラジン (113 mg, 1.32 ミリモル)を用い、一般的手順 2 に記述したようにして反応を実施した。精製を行うことで表題の化合物を 23 mg (46%)得た。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$, 244.3; m/z 測定値: 245.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 9.5 (br s, 1H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 7.05 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.98-3.95 (m, 4H), 3.08-3.02 (m, 4H), 2.42 (s, 3H).

【実施例 3】

【0103】

【化 8】



30

【0104】

8 - ニトロ - 3 - ピペラジン - 1 - イル - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

A . 3 - メトキシ - 8 - ニトロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

3 - ニトロ - 1, 2 - フェニレンジアミン (2.0 g, 13.1 ミリモル)を用い、一般的手順 1 に記述したようにして反応を実施した。その反応混合物を室温になるまで冷却した後、真空下で濃縮し、そしてさらなる精製無しに用いた。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_4$, 221.0; m/z 測定値: 222.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H).

B . 8 - ニトロ - 3 - ピペラジン - 1 - イル - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

3 - メトキシ - 8 - ニトロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン (100 mg, 0.45 ミリモル) およびピペラジン (155 mg, 1.80 ミリモル)を用い、一般的手順 2 に記述したようにして反応を実施した。シリカゲルクロマトグラフィー (0-5% MeOH/DCM)による精製で表題の化

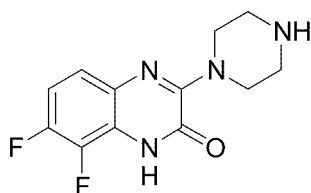
50

合物を21 mg (17%)得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.10-4.08 (m, 4H), 3.03-3.00 (m, 4H).

【実施例4】

【0105】

【化9】



10

【0106】

7, 8 - ジフルオロ - 3 - ピペラジン - 1 - イル - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

A . 7, 8 - ジフルオロ - 3 - メトキシ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

3, 4 - トリフルオロメチル - 1, 2 - フェニレンジアミン (680 mg, 4.68 ミリモル) を用い、一般的手順1に記述したようにして反応を実施した。その反応混合物を室温になるまで冷却した後、真空下で濃縮して、さらなる精製無しに用いた。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: C₁₀H₇F₂N₂O, 211.0; m/z 測定値: 212.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 12.72 (br s, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 4.00 (s, 3H).

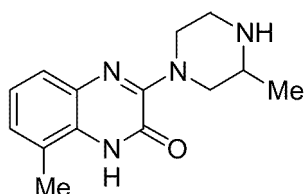
B . 7, 8 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

7, 8 - ジフルオロ - 3 - メトキシ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン (100 mg, 0.47 ミリモル) およびピペラジン (163 mg, 1.88 ミリモル) を用い、一般的手順2に記述したようにして反応を実施した。シリカゲルクロマトグラフィー (0-5% MeOH/DCM) による精製で表題の化合物を30 mg (25%)得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.23-7.19 (m, 1H), 7.02-6.95 (m, 1H), 3.96-3.94 (m, 4H), 3.04-3.00 (m, 4H).

【実施例5】

【0107】

【化10】



40

【0108】

8 - メチル - 3 - (3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

3 - メトキシ - 8 - メチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オン (50 mg, 0.26 ミリモル) および2 - メチルピペラジン (132 mg, 1.32 ミリモル) を用い、一般的手順2に記述したようにして反応を実施した。逆相クロマトグラフィー (C₁₈; 10-90% MeOH/MeCN) による精製で生成物をTFA塩として得て、NaHCO₃を用いてそれを遊離塩基にすることで表題の化合物

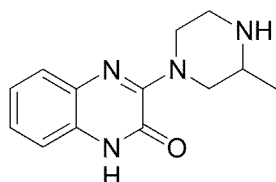
50

物を 27 mg (42%) 得た。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_{14}H_{18}N_4O$, 258.3; m/z 測定値: 259.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 9.5 (br s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.81-4.78 (m, 2H), 3.03-3.00 (m, 4H), 2.66-2.63 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

【実施例 6】

【0109】

【化 11】



10

【0110】

3 - (3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

A . 3 - メトキシ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

1, 2 - フェニレンジアミン (2.0g, 18.5 ミリモル) を用い、一般的手順 1 に記述したようにして反応を実施した。その反応混合物を室温になるまで冷却した後、真空下で濃縮して、さらなる精製無しに用いた。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_9H_8N_2O_2$, 176.0; m/z 測定値: 177.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 11.72 (br s, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.31-7.21 (m, 2H), 3.95 (s, 3H).

20

B . 3 - (3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

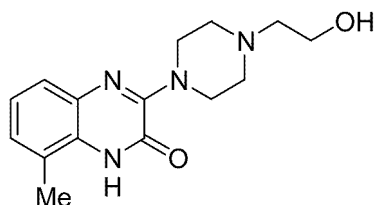
3 - メトキシ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン (100 mg, 0.56 ミリモル) および ピペラジン (226 mg, 2.22 ミリモル) を用い、一般的手順 2 に記述したようにして反応を実施した。シリカゲルクロマトグラフィー (0-5% MeOH/DCM) による精製で表題の化合物を 50 mg (36%) 得た。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_{13}H_{16}N_4O$, 244.1; m/z 測定値: 245.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 9.05 (br s, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.21-7.08 (m, 3H), 4.81-4.79 (m, 2H), 3.35-3.02 (m, 4H), 2.56-2.53 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

30

【実施例 7】

【0111】

【化 12】



40

【0112】

3 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 8 - メチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

3 - メトキシ - 8 - メチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オン (50 mg, 0.26 ミリモル) および N - ヒドロキシエチルピペラジン (0.16 mL, 1.32 ミリモル) を用い、一般的手順 2 に

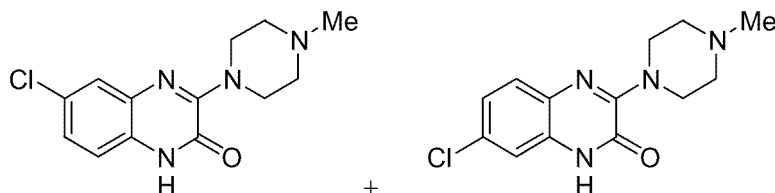
50

記述したようにして反応を実施した。逆相クロマトグラフィー (C_{18} ; 10-90% MeOH/MeCN, 1% TFA)による精製で生成物をTFA塩として得て、 $NaHCO_3$ を用いてそれを遊離塩基にすることで表題の化合物を10 mg (13%)得た。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_{15}H_{20}N_4O_2$, 288.3; m/z 測定値: 289.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 9.7 (br s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.06 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.03-4.00 (m, 4H), 3.68-3.65 (m, 2H), 2.88-2.70 (m, 6H), 2.43 (s, 3H).

【実施例8】

【0113】

【化13】



10

【0114】

6 - クロロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オンおよび7 - クロロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

20

方法A

A . 6 - クロロ - 3 - メトキシ - 1 H - キノキサリン - 2 - オンおよび7 - クロロ - 3 - メトキシ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

4 - クロロ - 1, 2 - フェニレンジアミン (500 mg, 3.50ミリモル)、トリメトキシ - 酢酸メチルエステル (862 mg, 5.25ミリモル)およびイッテルピウムトリフレート (43 mg, 0.07 ミリモル)を用い、一般的手順1に記述したようにして反応を実施した。沈澱物を集めた後、クロロホルム (20 mL)に溶解させた。その溶液を炭で脱色し、濾過した後、真空下で濃縮することで生成物を位置異性体が1 : 1の混合物として1.4 g (48%)得た。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_9H_7ClN_2O_2$, 210.0; m/z 測定値: 211.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.59-7.54 (m, 2H), 7.33 (dd, $J = 8.8$, 2.3, 1H), 7.26-7.22 (m, 3H), 4.07-4.00 (m, 6H). 前記混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (20-50% 酢酸エチル / ヘキサン)で精製することで6 - クロロ - 3 - メトキシ - 1 H - キノキサリン - 2 - オンを100 mgおよび7 - クロロ - 3 - メトキシ - 1 H - キノキサリン - 2 - オンを150 mg得た。6 - クロロ - 3 - メトキシ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11.45 (br s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.27-7.24 (dd, $J = 8.6$, 2.3 Hz, 1H), 4.16-4.13 (m, 3H). 7 - クロロ - 3 - メトキシ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11.40 (br s, 1H), 7.66 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.34-7.32 (dd, $J = 8.6$, 2.3 Hz, 1H), 7.27-7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.15-4.13 (m, 3H).

30

40

B . 6 - クロロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オンおよび7 - クロロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

6 - クロロ - 3 - メトキシ - 1 H - キノキサリン - 2 - オンと7 - クロロ - 3 - メトキシ - 1 H - キノキサリン - 2 - オンの混合物 (全体で100 mg, 0.48 ミリモル)およびN - メチルピペラジン (0.27 mL, 2.38 ミリモル)を用い、一般的手順2に記述したようにして反応を実施した。逆相クロマトグラフィー (C_{18} ; 10-90% MeOH/MeCN, 1% TFA)による精製で生成物をTFA塩として得て、 $NaHCO_3$ を用いてそれを遊離塩基にすることで表題の位置異性体が1 : 1の混合物を30 mg (23%)得た。MS (エレクトロスプレー): 下記として計

50

算した質量: $C_{13}H_{15}ClN_4O$, 278.1; m/z 測定値: 279.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11.12 (br s, 2H), 7.50 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.09-4.04 (m, 8H), 2.58-2.55 (m, 8H), 2.36 (s, 6H).

方法 B

一般的手順 4 :

A . 2, 3, 6 - トリクロロ - キノキサリン

6 - クロロ - 1, 4 - ジヒドロ - キノキサリン - 2, 3 - ジオン (500 mg, 2.54 ミリモル) とオキシ塩化リン (3 mL) の混合物を DMF (0.1 mL) で処理した後、この反応混合物を還流に 16 時間加熱した。この溶液を室温になるまで冷却した後、氷の上に注意深く注いだ。結果として生じた固体を集め、水 (2 x 20 mL) で洗浄した後、真空下で乾燥させることで 2, 3, 6 - トリクロロ - キノキサリンを 510 mg (86%) 得て、これをさらなる精製無しに用いた。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_8H_3Cl_3N_2$, 233.9; m/z 測定値: 235.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.03 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.77-7.74 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 2H).

一般的手順 5 :

B . 2, 6 - ジクロロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キノキサリンおよび 3, 6 - ジクロロ - 2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キノキサリン

2, 3, 6 - トリクロロ - キノキサリン (100 mg, 0.43 ミリモル) を DMF (3 mL) に入れることで生じさせた溶液に N - メチルピペラジン (0.47 mL, 0.43 ミリモル) を加えた。この反応混合物を 12 時間撹拌した後、溶媒を真空下で除去した。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することで 2, 6 - ジクロロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キノキサリンを 47 mg および 3, 6 - ジクロロ - 2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キノキサリンを 28 mg 得た。2, 6 - ジクロロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キノキサリン: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.80 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.46-7.43 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 2H), 3.63-3.62 (m, 4H), 2.64-2.61 (m, 4H), 2.38 (s, 3H). 3, 6 - ジクロロ - 2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キノキサリン: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.85 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.59-7.56 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 2H), 3.63-3.61 (m, 4H), 2.64-2.62 (m, 4H), 2.39 (s, 3H).

一般的手順 6 :

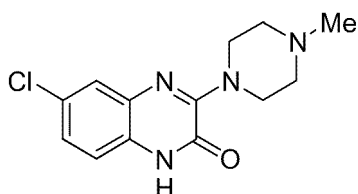
C . 6 - クロロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1H - キノキサリン - 2 - オンおよび 7 - クロロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1H - キノキサリン - 2 - オン

2, 6 - ジクロロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キノキサリンと 3, 6 - ジクロロ - 2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キノキサリンが 1 : 1 の混合物 (全体で 50 mg, 0.17 ミリモル) を THF (2 mL) に溶解させた後、1 M LiOH (1 mL) を加えた。この溶液を還流に 16 時間加熱した。この反応混合物を水 (5 mL) とクロロホルム (5 mL) の間で分離させた。その有機相を乾燥させた後、溶媒を蒸発させることで表題の位置異性体が 1 : 1 の混合物を 20 mg (43%) 得た。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_{13}H_{15}ClN_4O$, 278.1; m/z 測定値: 279.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11.12 (br s, 2H), 7.50 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.09-4.04 (m, 8H), 2.58-2.55 (m, 8H), 2.36 (s, 6H).

【実施例 9】

【0115】

【化 1 4】



【 0 1 1 6】

10

6 - クロロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

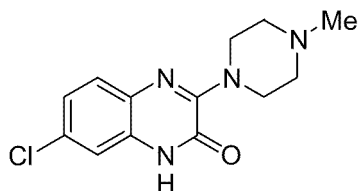
2 , 6 - ジクロロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キノキサリン (63 mg, 0.21 ミリモル) を用い、一般的手順 6 に記述したようにして反応を実施することで表題の化合物を 51% の収率で得た (30 mg). MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_{13}H_{15}ClN_4O$, 278.1; m/z 測定値: 279.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 12.21 (br s, 1H), 7.36 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.20-7.17 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.94-3.91 (m, 4H), 2.42-2.40 (m, 4H), 2.21 (s, 3H).

【実施例 1 0】

【 0 1 1 7】

20

【化 1 5】



30

【 0 1 1 8】

7 - クロロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

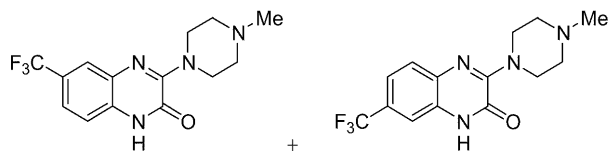
3 , 6 - ジクロロ - 2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キノキサリン (20 mg, 0.07 ミリモル) を用い、一般的手順 6 に記述したようにして反応を実施することで表題の化合物を 34% の収率で得た (7 mg). MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_{13}H_{15}ClN_4O$, 278.1; m/z 測定値: 279.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 9.88 (br s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.17-7.14 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.04-4.02 (m, 4H), 2.58-2.55 (m, 4H), 2.35 (s, 3H).

【実施例 1 1】

40

【 0 1 1 9】

【化 1 6】



【 0 1 2 0】

50

3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オンおよび 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 7 - トリフルオロメチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

A . 3 - メトキシ - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オンおよび 3 - メトキシ - 7 - トリフルオロメチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

4 - トリフルオロメチル - 1 , 2 - フェニレンジアミン (2.00 g, 11.35ミリモル)を用い、一般的手順 1 に記述したようにして反応を実施した。その反応混合物を冷却した後、真空下で濃縮し、その粗残留物を酢酸エチルに溶解させた。その溶液をシリカゲルの詰め物に通した後、濃縮することで生成物を位置異性体が 1 : 1 の混合物として 1.5 g (54%) 得た。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_{10}H_7F_3N_2O_2$, 244.1; m/z 測定値: 245.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12.21 (br s, 2H), 7.96 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.21-4.18 (m, 6H). 前記 1 : 1 の混合物の一部をシリカゲルクロマトグラフィーにかけて 20-50% THF/ヘキサンで溶離させて精製することで 3 - メトキシ - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オンを 500 mg および 3 - メトキシ - 7 - トリフルオロメチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オンを 200 mg 得た。3 - メトキシ - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オン: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12.43 (br s, 1H), 7.94 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.60-7.58 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.17-4.15 (m, 3H). 3 - メトキシ - 7 - トリフルオロメチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オン: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12.18 (br s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.55-7.53 (dd, $J = 8.6, 1.5$ Hz, 1H), 4.18 (s, 3H).

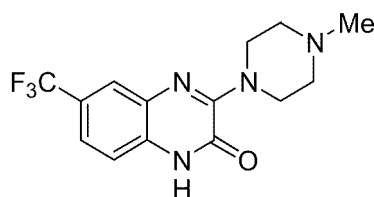
B . 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オンおよび 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 7 - トリフルオロメチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

3 - メトキシ - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オンと 3 - メトキシ - 7 - トリフルオロメチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オンが 1 : 1 の混合物 (全体で 96 mg, 0.37 ミリモル) を用い、一般的手順 3 に記述したようにして反応を実施した。逆相クロマトグラフィー (C_{18} ; 10-90% MeOH/MeCN, 1% TFA) による精製で生成物を TFA 塩として得て、 $NaHCO_3$ を用いてそれを遊離塩基にすることで表題の位置異性体が 1 : 1 の混合物を 60 mg (56%) 得た。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_{14}H_{15}F_3N_4O$, 312.2; m/z 測定値: 313.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 12.35 (br s, 2H), 7.61 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 4H), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.00-3.95 (m, 8H), 2.43-2.40 (m, 8H), 2.20 (s, 3H).

【実施例 1 2】

【0 1 2 1】

【化 1 7】



40

【0 1 2 2】

3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

3 - メトキシ - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オン (100 mg, 0.4

50

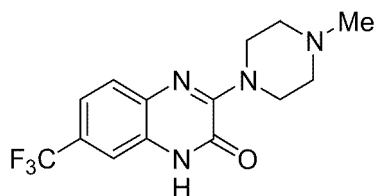
1ミリモル)を用い、一般的手順3に記述したようにして反応を実施した。逆相クロマトグラフィー (C_{18} ; 10-90% MeOH/MeCN, 1% TFA)による精製で生成物をTFA塩として得て、 $NaHCO_3$ を用いてそれを遊離塩基にすることで表題の化合物を70 mg (55%)得た。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_{14}H_{15}F_3N_4O$, 312.2; m/z 測定値: 313.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11.34 (br s, 2H), 7.79 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.43-7.41 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.13-4.10 (m, 4H), 2.61-2.59 (m, 4H), 2.37 (s, 3H).

【実施例13】

【0123】

【化18】

10



【0124】

20

3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-7-トリフルオロメチル-1H-キノキサリン-2-オン

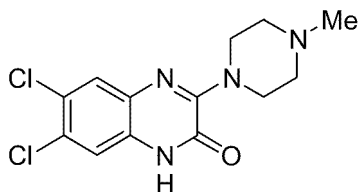
3-メトキシ-7-トリフルオロメチル-1H-キノキサリン-2-オン (100 mg, 0.41ミリモル)を用い、一般的手順3に記述したようにして反応を実施した。逆相クロマトグラフィー (C_{18} ; 10-90% MeOH/MeCN, 1% TFA)による精製で生成物をTFA塩として得て、 $NaHCO_3$ を用いてそれを遊離塩基にすることで表題の化合物を70 mg (55%)得た。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_{14}H_{15}F_3N_4O$, 312.2; m/z 測定値: 313.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 10.55 (br s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.45-7.46 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.18-4.15 (m, 4H), 2.60-2.57 (m, 4H), 2.36 (s, 3H).

30

【実施例14】

【0125】

【化19】



40

【0126】

6,7-ジクロロ-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-1H-キノキサリン-2-オン

方法A

A. 6,7-ジクロロ-3-メトキシ-1H-キノキサリン-2-オン

4,5-ジクロロ-1,2-フェニレンジアミン (300 mg, 1.69ミリモル)を用い、一般的手順1に記述したようにして反応を実施した。沈澱物を真空濾過で集めた後、さらなる精製無しに用いた (150 mg, 36%). MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_9H_6Cl_2N_2O_2$, 243.9; m/z 測定値: 245.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$):

50

7.71 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.95 (s, 3H). ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 156.5, 150.3, 130.7, 130.5, 128.8, 127.3, 125.2, 116.2, 54.8.

B. 6, 7-ジクロロ-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-1H-キノキサリン-2-オン

6, 7-ジクロロ-3-メトキシ-1H-キノキサリン-2-オン (292 mg, 1.19 ミリモル)を用い、一般的手順2に記述したようにして反応を実施した。シリカゲルクロマトグラフィー(0-5% MeOH/ DCM)による精製で表題の化合物を180 mg (49%)得た。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$, 312.1; m/z 測定値: 313.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 9.98 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.01-3.98 (m, 4H), 2.43-2.39 (m, 4H), 2.20 (s, 3H). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3): 153.0, 151.4, 132.9, 128.5, 128.3, 127.5, 126.8, 115.6, 55.3, 46.6, 46.1, 30.0. 10

方法B

A. 2, 6, 7-トリクロロ-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-キノキサリン

市販の2, 3, 6, 7-テトラクロロ-キノキサリン (1.00 g, 3.76 ミリモル)およびN-メチルピペラジン(0.43 mL, 3.95 ミリモル)を用い、一般的手順5に記述したようにして反応を実施した。シリカゲルクロマトグラフィー (4% MeOH/DCM)による精製で2, 6, 7-トリクロロ-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-キノキサリンを1.1 g (89%)得た。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_4$, 330.0; m/z 測定値: 331.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.95 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 3.65-3.62 (m, 4H), 2.65-2.62 (m, 4H), 2.38 (s, 3H). 20

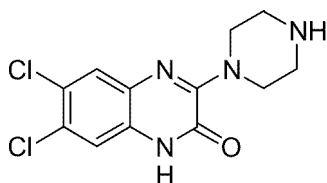
B. 6, 7-ジクロロ-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-1H-キノキサリン-2-オン

2, 6, 7-トリクロロ-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-キノキサリン (100 mg, 0.30 ミリモル)および3 M KOH (1 mL)を用い、一般的手順6に記述したようにして反応を実施することで表題の化合物を60 mg (64%)得た。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$, 312.1; m/z 測定値: 313.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 9.98 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.02-3.99 (m, 4H), 2.43-2.40 (m, 4H), 2.20 (s, 3H). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3): 153.0, 151.4, 132.9, 128.5, 128.3, 127.5, 126.8, 115.6, 55.3, 46.6, 46.1, 30.0. 30

【実施例15】

【0127】

【化20】



40

【0128】

6, 7-ジクロロ-3-ピペラジン-1-イル-1H-キノキサリン-2-オン

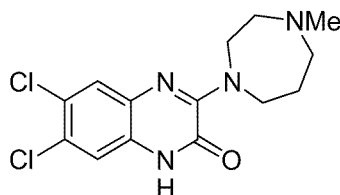
6, 7-ジクロロ-3-メトキシ-1H-キノキサリン-2-オン (100 mg, 0.41 ミリモル)およびピペラジン(177 mg, 2.05 ミリモル)を用い、一般的手順3に記述したようにして反応を実施した。逆相クロマトグラフィー (C_{18} ; 10-90% MeOH/MeCN, 1% TFA)による精製で生成物をTFA塩として得て、 NaHCO_3 を用いてそれを遊離塩基にすることで表題の化合物を25 mg (16%)得た。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$, 298.0; m/z 測定値: 299.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.58 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.05-4.02 (m, 4H), 3.06-3.03 (m, 4H). ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3): 153.0, 151.4, 132.9, 128.5, 128.3, 127.5, 126.8, 115.6, 55.3, 46.6, 46.1, 30.0. 50

153.4, 151.1, 133.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.0, 115.5, 48.5, 46.7, 30.1.

【実施例 16】

【0129】

【化21】



10

【0130】

6,7-ジクロロ-3-(4-メチル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-1H-キノキサリン-2-オン

A. 2,6,7-トリクロロ-3-(4-メチル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-キノキサリン

市販の2,3,6,7-テトラクロロ-キノキサリン (100 mg, 0.38 ミリモル) および N-メチル-ホモメチルピペラジン (0.05 mL, 0.38 ミリモル) を用い、一般的手順5に記述したようにして反応を実施した。シリカゲルクロマトグラフィー (4% MeOH/DCM) による精製で2,6,7-トリクロロ-3-(4-メチル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-キノキサリンを25 g (19%) 得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.90 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 3.92-3.83 (m, 4H), 2.87-2.85 (m, 2H), 2.68-2.65 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.13-2.10 (m, 2H).

20

B. 6,7-ジクロロ-3-(4-メチル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-1H-キノキサリン-2-オン

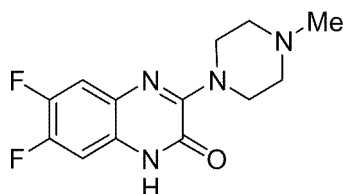
2,6,7-トリクロロ-3-(4-メチル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-キノキサリン (25 mg, 0.07 ミリモル) および 3 M KOH (1 mL) を用い、一般的手順6に記述したようにして反応を実施することで表題の化合物を10 mg (42%) 得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.51 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.10-4.02 (m, 4H), 2.86-2.84 (m, 2H), 2.63-2.60 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.09-2.07 (m, 2H).

30

【実施例 17】

【0131】

【化22】



40

【0132】

6,7-ジフルオロ-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-1H-キノキサリン-2-オン

A. 6,7-ジフルオロ-3-メトキシ-1H-キノキサリン-2-オン

4,5-ジフルオロ-1,2-フェニレンジアミン (1.00 mg, 6.90 ミリモル) を用い、一般的手順1に記述したようにして反応を実施した。沈澱物を真空濾過で集めた後、さ

50

らなる精製無しに用いた (1.44 g, 98%)。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_9H_6F_2N_2O_2$, 212.2; m/z 測定値: 213.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 12.43 (br s, 1H), 7.63-7.58 (dd, J = 11.1, 8.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 11.1, 8.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

B. 6, 7-ジフルオロ-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-1H-キノキサリン-2-オン

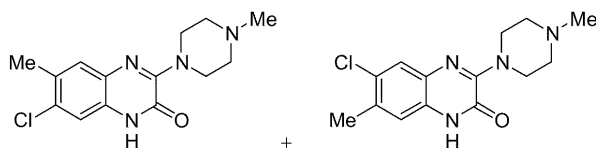
6, 7-ジフルオロ-3-メトキシ-1H-キノキサリン-2-オン (200 mg, 0.94 ミリモル)を用い、一般的手順2に記述したようにして反応を実施した。シリカゲルクロマトグラフィー (0-5% MeOH/DCM)による精製で表題の化合物を180 mg (49%)得た。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_{13}H_{14}F_2N_4O$, 280.3; m/z 測定値: 281.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.31-7.26 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 10.6, 7.8 Hz, 1H), 4.03-4.00 (m, 4H), 2.59-2.56 (m, 4H), 2.35 (s, 3H).

10

【実施例18】

【0133】

【化23】



20

【0134】

7-クロロ-6-メチル-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-1H-キノキサリン-2-オンおよび6-クロロ-7-メチル-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-1H-キノキサリン-2-オン

A. 7-クロロ-3-メトキシ-6-メチル-1H-キノキサリン-2-オンおよび6-クロロ-3-メトキシ-7-メチル-1H-キノキサリン-2-オン

4-クロロ-5-メチル-1,2-フェニレンジアミン (200 mg, 1.28ミリモル)を用い、一般的手順1に記述したようにして反応を実施した。その溶液を室温になるまで冷却した後、真空下で濃縮し、そしてさらなる精製無しに用いた。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_{10}H_9ClN_2O_2$, 224.0; m/z 測定値: 225.1 $[M+H]^+$.

30

B. 7-クロロ-6-メチル-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-1H-キノキサリン-2-オンおよび6-クロロ-7-メチル-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-1H-キノキサリン-2-オン

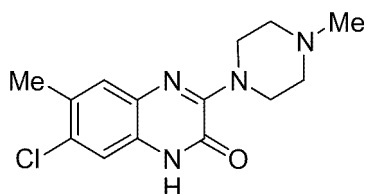
6-クロロ-3-メトキシ-7-メチル-1H-キノキサリン-2-オンと7-クロロ-3-メトキシ-6-メチル-1H-キノキサリン-2-オンの粗混合物 (全体で1.28ミリモル)を用い、一般的手順2に記述したようにして反応を実施した。シリカゲルクロマトグラフィー (0-5% MeOH/DCM)による精製で表題の位置異性体が1:1の混合物を30 mg (8%)得た。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_{14}H_{17}ClN_4O$, 292.1; m/z 測定値: 293.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 10.17 (br s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.10-4.07 (m, 4H), 2.68-2.66 (m, 4H), 2.42-2.38 (s, 6H).

40

【実施例19】

【0135】

【化 2 4】



【0136】

10

7 - クロロ - 6 - メチル - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

A . 2 , 3 , 6 - トリクロロ - 7 - メチル - キノキサリン

6 - クロロ - 7 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ - キノキサリン - 2 , 3 - ジオン (1.30 g , 6.19 ミリモル)を用い、一般的手順 4 に従って反応を実施した。その結果として得た固体を酢酸エチル / ヘキサンから再結晶化させることで 2 , 3 , 6 - トリクロロ - 7 - メチル - キノキサリンを 700 mg (46%)得た。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_{14}H_{16}Cl_2N_4$, 245.8; m/z 測定値: 246.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.03 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 2.61 (s, 3H).

B . 2 , 6 - ジクロロ - 7 - メチル - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キノキサリンおよび 2 , 7 - ジクロロ - 6 - メチル - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キノキサリン

20

2 , 3 , 6 - トリクロロ - 7 - メチル - キノキサリン (500 mg, 2.04 ミリモル)を用い、一般的手順 5 に従って反応を実施した。シリカゲルクロマトグラフィー (2:1のヘキサン / THF)を用いた精製で 2 , 6 - ジクロロ - 7 - メチル - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キノキサリンを 105 mg および 2 , 7 - ジクロロ - 6 - メチル - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キノキサリンを 134 mg 得た。2 , 6 - ジクロロ - 7 - メチル - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キノキサリン: MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_{14}H_{16}Cl_2N_4$, 310.1; m/z 測定値: 311.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.85 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 3.59-3.56 (m, 4H), 2.64-2.62 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). 2 , 7 - ジクロロ - 6 - メチル - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キノキサリン: MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_{14}H_{16}Cl_2N_4$, 310.1; m/z 測定値: 311.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.86 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 3.61-3.58 (m, 4H), 2.64-2.60 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

30

C . 7 - クロロ - 6 - メチル - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

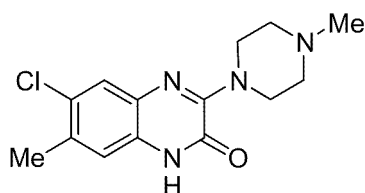
2 , 7 - ジクロロ - 6 - メチル - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キノキサリン (50 mg, 0.16 ミリモル)を用い、一般的手順 6 に従って反応を実施した。有機抽出液から溶媒を蒸発させることで表題の化合物を 10 mg (21%)得た。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_{14}H_{17}ClN_4O$, 292.1; m/z 測定値: 293.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 12.05 (br s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.90-3.87 (m, 4H), 2.43-2.42 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

40

【実施例 20】

【0137】

【化 2 5】



10

【0 1 3 8】

6 - クロロ - 7 - メチル - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

2 , 6 - ジクロロ - 7 - メチル - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キノキサリン (126 mg, 0.41 ミリモル)を用い、一般的手順 6 に従って反応を実施した。有機抽出液から溶媒を蒸発させることで表題の化合物を 85 mg (67%)得た。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_{14}H_{17}ClN_4O$, 292.1; m/z 測定値: 293.3 $[M+H]^+$.

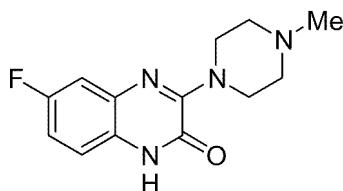
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 12.17 (br s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.90-3.87 (m, 4H), 2.42-2.40 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

【実施例 21】

20

【0 1 3 9】

【化 2 6】



30

【0 1 4 0】

6 - フルオロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

A . 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノキサリン - 2 , 3 - ジオン

4 - フルオロ - 1 , 2 - フェニレンジアミン (1.00 g, 7.92 ミリモル)をしゅう酸ジエチル(6 mL)と一緒にして 130 に 16 時間加熱した。沈澱物を真空濾過で集めた後、ヘキサン(2 x 20 mL)で洗浄した。その粗生成物を空气中で乾燥させた後、さらなる精製無しに用いた (1.32 g, 92%)。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_8H_5FN_2O_2$, 180.0; m/z 測定値: 181.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.17-7.13 (m, 1H), 6.95-6.90 (m, 2H).

40

B . 2 , 3 - ジクロロ - 6 - フルオロ - キノキサリン

6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノキサリン - 2 , 3 - ジオン (1.30 g, 7.22 ミリモル)を用い、一般的手順 4 に従って反応を実施した。その結果として得た固体を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化させることで 2 , 3 - ジクロロ - 6 - フルオロ - キノキサリンを 500 mg (32%)得た。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_8H_3Cl_2FN_4$, 216.0; m/z 測定値: 217.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.07-8.03 (dd, $J = 9.4, 5.3$ Hz, 1H), 7.69-7.66 (dd, $J = 9.0, 2.8$ Hz, 1H), 7.60-7.51 (m, 1H).

C . 2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キノキサリン

2 , 3 - ジクロロ - 6 - フルオロ - キノキサリン (240 mg, 1.11 ミリモル)、N - メチ

50

ルピペラジン (0.12 mL, 1.11 ミリモル)を用い、一般的手順 5 に従う反応をDCM (2 mL) 中で実施した。シリカゲルクロマトグラフィー (10-30% THF/ヘキサン)による精製で生成物を 200 mg (65%)得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.88-7.84 (dd, J = 9.1, 5.8 Hz, 1H), 7.46-7.43 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H).

D. 6 - フルオロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

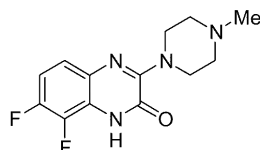
2 , 6 - ジクロロ - 7 - メチル - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - キノキサリン (40 mg, 0.14 ミリモル)を用い、一般的手順 6 に従って反応を実施した。有機抽出液から溶媒を蒸発させることで粗生成物を 30 mg 得て、それを調製用薄層クロマトグラフィーで更に精製することで表題の化合物を 10 mg (27%)得た。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: C₁₃H₁₅FN₄O, 262.3; m/z 測定値: 263.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.58 (br s, 1H), 7.21-7.18 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.04-7.00 (dd, J = 9.1, 5.8 Hz, 1H), 6.96-6.91 (m, 1H), 4.13-4.10 (m, 4H), 2.59-2.56 (m, 4H), 2.36 (s, 3H).

10

【実施例 2 2】

【0 1 4 1】

【化 2 7】



20

【0 1 4 2】

7 , 8 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

A. 7 , 8 - ジフルオロ - 3 - メトキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン

3 , 4 - トリフルオロメチル - 1 , 2 - フェニレンジアミン (680 mg, 4.68 ミリモル)を用い、一般的手順 1 に記述したようにして反応を実施した。その溶液を室温になるまで冷却した後、真空下で濃縮し、そしてさらなる精製無しに用いた。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: C₁₀H₇F₂N₂O, 211.0; m/z 測定値: 212.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 12.72 (br s, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 4.00 (s, 3H).

30

B. 7 , 8 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

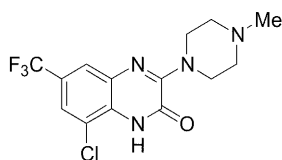
7 , 8 - ジフルオロ - 3 - メトキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン (100 mg, 0.47 ミリモル)を用い、一般的手順 2 に記述したようにして反応を実施した。シリカゲルクロマトグラフィー (0-5% MeOH/DCM)による精製で表題の化合物を 40 mg (31%)得た。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: C₁₃H₁₄F₂N₄O, 280.1; m/z 測定値: 281.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.45 (br s, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 4.04-4.02 (m, 4H), 2.58-2.55 (m, 4H), 2.35 (s, 3H).

40

【実施例 2 3】

【0 1 4 3】

【化 2 8】



【0144】

8 - クロロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オン 10

A . 8 - クロロ - 3 - メトキシ - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - 1 , 2 - フェニレンジアミン (2.0 mg, 9.50 ミリモル)を用い、一般的手順 1 に記述したようにして反応を実施した。その反応混合物を室温になるまで冷却した後、濾過で沈澱物を 1 . 5 g 集めて、精製無しに用いた。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_{10}H_6ClF_3N_2O_2$, 278.0; m/z 測定値: 279.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.81 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.11 (s, 3H).

B . 8 - クロロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オン 20

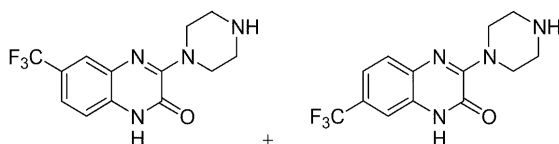
8 - クロロ - 3 - メトキシ - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オン (165 mg, 0.59 ミリモル)を用い、一般的手順 2 に記述したようにして反応を実施した。シリカゲルクロマトグラフィー (0-5% MeOH/DCM)による精製で表題の化合物を 150 mg (73%)得た。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_{14}H_{14}ClF_3N_4O$, 346.1; m/z 測定値: 347.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.93 (br s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.15-4.12 (m, 4H), 2.56-2.53 (m, 4H), 2.30 (s, 3H).

【実施例 2 4】

【0145】

【化 2 9】

30



【0146】

3 - ピペラジン - 1 - イル - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オンおよび 3 - ピペラジン - 1 - イル - 7 - トリフルオロメチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オン 40

3 - メトキシ - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オンと 3 - メトキシ - 7 - トリフルオロメチル - 1 H - キノキサリン - 2 - オンが 1 : 1 の混合物 (全体で 100 mg, 0.41 ミリモル)およびピペラジン (176 mg, 2.05 ミリモル)を用い、一般的手順 3 に記述したようにして反応を実施した。逆相クロマトグラフィー (C_{18} ; 10-90% MeOH/MeCN, 1% TFA)による精製で表題の位置異性体が 1 : 1 の混合物である生成物を TFA 塩 (10 mg, 8%)として得た。MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_{13}H_{13}F_3N_4O$, 298.2; m/z 測定値: 299.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6): 7.57-7.55 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 4H), 4.30-4.26 (m, 4H), 3.41-3.38 (m, 4H).

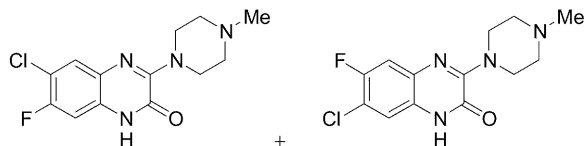
以下の実施例 2 5 - 2 8 に示す位置異性体混合物の調製を適切な出発材料を用いて一般 50

的手順 1 および 2 に従うことで実施した。当該混合物を逆相クロマトグラフィー (C_{18} ; 10-90% MeOH/MeCN, 1% TFA) で精製することで生成物を TFA 塩として得た。NMR スペクトルは全部実施例 11 に示すように位置異性体が 1 : 1 の混合物であることと一致していた。適切なキノキサリン - ジオンを用いて一般的手順 4 - 6 に従うことで個々の位置異性体を調製することができる。

【実施例 25】

【0147】

【化30】



10

【0148】

6 - クロロ - 7 - フルオロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オンおよび 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

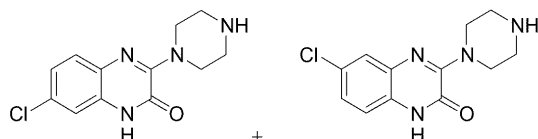
MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_{13}H_{14}ClFN_4O$, 296.1; m/z 測定値: 297.2 $[M+H]^+$ (観察したピークは 1 つ).

20

【実施例 26】

【0149】

【化31】



30

【0150】

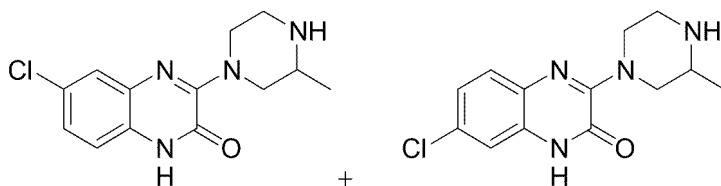
7 - クロロ - 3 - ピペラジン - 1 - イル - 1 H - キノキサリン - 2 - オンおよび 6 - クロロ - 3 - ピペラジン - 1 - イル - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_{12}H_{13}ClN_4O$, 264.0; m/z 測定値: 265.0 $[M+H]^+$ (観察したピークは 1 つ).

【実施例 27】

【0151】

【化32】



40

【0152】

6 - クロロ - 3 - (3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オンおよび 7 - クロロ - 3 - (3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

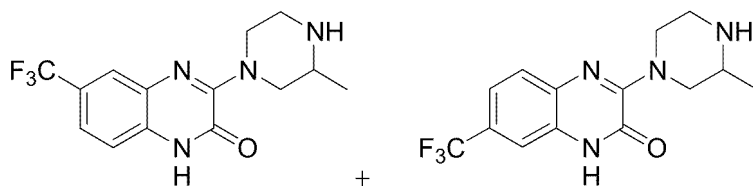
50

MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_{13}H_{15}ClN_4O$, 278.1; m/z 測定値: 279.1 $[M+H]^+$ (観察したピークは1つ).

【実施例 28】

【0153】

【化33】



10

【0154】

3-(3-メチル-ピペラジン-1-イル)-6-トリフルオロメチル-1H-キノキサリン-2-オンおよび3-(3-メチル-ピペラジン-1-イル)-7-トリフルオロメチル-1H-キノキサリン-2-オン

MS (エレクトロスプレー): 下記として計算した質量: $C_{14}H_{15}F_3N_4O$, 312.1; m/z 測定値: 313.2 $[M+H]^+$ (観察したピークは1つ).

20

生物学的実施例

組換え型ヒトヒスタミン H_4 受容体を用いた結合検定

SK-N-MC細胞またはCOS7細胞にpH4Rによる一時的トランスフェクションを受けさせた後、 150 cm^2 の組織培養皿の中で増殖させた。細胞を食塩水溶液で洗浄し、細胞かき取り具でかき取った後、遠心分離(1000 rpm 、5分間)で集めた。前記細胞沈澱物を 20 mM のトリス-HClに入れ、Polytron組織ホモジナイザーを高速で用いて10秒間均一にすることを通して、細胞膜を調製した。ホモジネートを 1000 rpm の遠心分離に4で5分間かけた。次に、その上澄み液を集めた後、 $20,000\times g$ の遠心分離に4で25分間かけた。最終的沈澱物を 50 mM のトリス-HClに入れて再懸濁させた。細胞膜を ^3H -ヒスタミン($5-70\text{ nM}$)と一緒に過剰量のヒスタミン(10000 nM)の存在有り無しでインキュベートした。インキュベーションを室温で45分間実施した。Whatman GF/Cフィルターを用いた迅速濾過で膜を収穫した後、氷冷 50 mM のトリスHClで4回洗浄した。その後、フィルターを乾燥させ、シンチラントと混合した後、放射能の計数を実施した。ヒトヒスタミン H_4 受容体を発現するSK-N-MCまたはCOS7細胞を用い、上述した反応物をいろいろな濃度の阻害剤または試験化合物の存在下でインキュベートすることで、他の化合物が示す結合親和性そしてそれらが結合している ^3H -リガンドを追いつく能力を有するか否かを測定した。 ^3H -ヒスタミンを用いた競合結合検定で K_i 値を実験的に測定した K_D 値が 5 nM でリガンドの濃度が 5 nM であることを基にしてY.-C. ChengおよびW.H. Prusoff (Biochem. Pharmacol. 1973, 22(23):3099-3108): $K_i = (IC_{50}) / (1 + ([L]/(K_D)))$ に従って計算した。データを表1に示す。

30

40

【0155】

【表 1】

結合検定の結果

表 1

| 実施 | K_i (nM) | EX | K_i (nM) | |
|----|------------|----|------------|----|
| 例 | | | | |
| 1 | 6 | 15 | 56 | 10 |
| 2 | 16 | 16 | 1610 | |
| 3 | 640 | 17 | 74 | |
| 4 | 430 | 18 | 112 | |
| 5 | 40 | 19 | 93 | |
| 6 | 681 | 20 | 83 | |
| 7 | 852 | 21 | 39 | 20 |
| 8 | 21 | 22 | 30 | |
| 9 | 84 | 23 | 166 | |
| 10 | 31 | 24 | 467 | |
| 11 | 11 | 25 | 12 | |
| 12 | 24 | 26 | 152 | |
| 13 | 19 | 27 | 467 | 30 |
| 14 | 32 | 28 | 743 | |

【0156】

マスト細胞走化性検定

マスト細胞が粘膜上皮に蓄積することがアレルギー性鼻炎および喘息の良く知られた特徴である。加うるに、いろいろな炎症病でマスト細胞の数が増えることも知られている。そのいくつかはマスト細胞が炎症部位に走化することが原因で起こる。そのような特定媒介物への走化をインビトロで模擬することができる。孔径が $8\ \mu\text{m}$ のトランスウエル (Transwell) (Costar、ケンブリッジ、MA) を室温で $100\ \text{ng/mL}$ のヒトフィブロネクチン (Sigma) ($100\ \mu\text{L}$) で 2 時間覆った。フィブロネクチンを除去した後、その下部のチャンバに BSA が 5% の RPMI ($600\ \mu\text{L}$) を $10\ \mu\text{M}$ のヒスタミンの存在下で加えた。いろいろなヒスタミン受容体 (HR) 拮抗薬を試験する目的で、上部および下部のチャンバに試験化合物の溶液を $10\ \mu\text{M}$ および / または $1\ \mu\text{M}$ 加えた。上部のチャンバにマスト細胞 (2×10^5 個 / 穴) を加えた。そのプレートを 37 で 3 時間インキュベートした。トランスウエルを取り出した後、下部のチャンバに入っている細胞の数をフローサイトメーターで 60 秒間数えた。

【0157】

【表 2】

| 10 μ M のヒス タミン | HR 拮抗薬 (μ M): | | 結合検定 |
|-----------------------|--------------------|-----|------------|
| | 10 | 1 | |
| 実施例 | 阻害% | 阻害% | K_i (nM) |
| 1 | | 76 | 6 |
| 2 | | 50 | 16 |
| 12 | | 99 | 24 |
| 14 | 80 | 71 | 32 |
| 25 | 79 | 81 | 12 |

10

【0158】

H₄ 発現の細胞型分布

RNeasy キット (Qiagen, Valencia, CA) を用い、この製造業者の説明書に従って、RNA をいろいろな細胞から調製した。RNeasy キット (Qiagen, Valencia, CA) を用いて、精製したヒト細胞から全 RNA を抽出した後、RT 反応キット (Invitrogen) を用い、この製造業者の説明書に従うことで、それを逆転写させて cDNA を生じさせた。ヒト H₄ 受容体特異的プライマーである 5' -ATGCCAGATACTAATAGCACA および 5' -CAGTCGGTCAGTATCTTCT を用いた RT - PCR で H₄ 受容体の RNA を検出した。H₄ 受容体の増幅させた PCR 帯は 1170 bp である。

20

結果

RT - PCR の結果は、H₄ 受容体がマスト細胞、樹状細胞、好塩基球および好酸球上に発現することを示している。そのような肯定的な結果は公開された文献（例えば背景章に示した Oda 他, Nguyen 他および Morse 他）と一致している。感染した組織にマスト細胞および好酸球が蓄積することは、アレルギー性鼻炎および喘息の主な特徴の 1 つである。H₄ 受容体の発現がそのような細胞型に見られたことから、H₄ 受容体信号伝達がヒスタミンに反応して起こすマスト細胞および好酸球の侵入を媒介している可能性がある。下記の表に RT - PCR による H₄ 発現の細胞型分布を報告する。

30

【0159】

【表 3】

| 種 | 細胞型 | H ₄ |
|---------------|-----------------------|----------------|
| ヒト | 好酸球 | + |
| | 未熟樹状細胞 | + |
| | 成熟樹状細胞 | + |
| | マスト細胞 | + |
| | 好塩基球 | + |
| | CD14 ⁺ 単球 | - |
| | CD4 ⁺ T 細胞 | + |
| | CD8 ⁺ T 細胞 | - |
| | B 細胞 | - |
| | 好中球 | - |
| マウス／ (ラット) | 好酸球 | + |
| | 腹膜マスト細胞(ラット) | + |
| | 骨髓由来 | + |
| | マスト細胞 | + |
| | 未熟樹状細胞 | + |
| | 成熟樹状細胞 | + |
| | 骨髓由来 | - |
| | マクロファージ | - |
| | 腹膜マクロファージ | - |
| | CD4 ⁺ T 細胞 | - |
| | CD8 ⁺ T 細胞 | - |
| | B 細胞 | - |

10

20

30

【0160】

ヒスタミンH₄受容体拮抗薬による好酸球形状変化の抑制

好酸球がアレルギー反応部位に蓄積することはアレルギー性鼻炎および喘息の良く知られた特徴である。この例は、ヒスタミンH₄受容体拮抗薬がヒスタミンに反応してヒト好酸球が起こす形状変化反応を阻止し得ることを示している。形状変化は好酸球の走化に先行して起こる細胞特徴である。

方法

F i c o l l 勾配を用いてヒト顆粒球をヒト血液から単離した。5 - 10 XのQ i a g e n溶解用緩衝液を用いて赤血球を室温で5 - 7分間溶解させた。顆粒球を収穫した後、F A C S緩衝液で1回洗浄した。これらの細胞を反応用緩衝液に2 × 10⁶個の細胞 / m Lの密度で再懸濁させた。特定のヒスタミン受容体拮抗薬による阻害を試験する目的で、90 μ Lの前記細胞懸濁液(~ 2 × 10⁵個の細胞)をいろいろな試験化合物溶液の1つ(10 μ M)と一緒にインキュベートした。30分後、いろいろな濃度のヒスタミンの中の1つを11 μ L加えた。10分後、細胞を氷に移しそして氷凝固着用緩衝液(2%のホルムアルデヒド)を250 μ L用いて1分間固着させた。ゲート自己蛍光フォワード散乱検定(g a t e d a u t o f l u o r e s c e n c e f o r w a r d s c a t t e r a s s a y)(G A F S)(S.A. Bryan et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002, 165(12):1602-1609)を用いて形状の変化を量化した。

40

結果 - ヒスタミンがH₄受容体による好酸球形状変化を媒介

50

好酸球が起こす形状の変化は、走化に先行して起こる細胞骨格の変化が原因で生じ、従って、走化性の尺度である。以下の表に示すデータは、ヒスタミンが好酸球の形状変化を用量依存様式で誘発することを示している。ヒスタミン受容体 (HR) 拮抗薬を用いてどのヒスタミン受容体が形状変化の一因になっているかを選別した。ヒスタミン H_1 受容体に特異的な拮抗薬 (ジフェンヒドラミン) または H_2 受容体に特異的な拮抗薬 (ラナチジン) はヒスタミンが誘発する形状変化を変えなかった。しかしながら、二重 H_3 / H_4 拮抗薬 (チオペラミド) および特定のヒスタミン H_4 受容体拮抗薬 [(5 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - イル) - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン、 $K_i = 5 \text{ nM}$] はヒスタミンが誘発した好酸球の形状変化をそれぞれ 1.5 および $0.27 \mu\text{M}$ の IC_{50} で抑制した。

10

【0161】

【表4】

| | 折り畳み変化 (Fold Change) | | | | |
|-----------------------------|----------------------|------|------|------|------|
| ヒスタミン (μM): | 10 | 1 | 0.1 | 0.01 | 0 |
| HR 拮抗薬無し | 1.34 | 1.31 | 1.21 | 1.01 | 1.00 |
| 10 μM H_1 拮抗薬 | 1.09 | 1.05 | 1.05 | 1.01 | 1.00 |
| 10 μM チオペラミド | 1.08 | 1.05 | 1.01 | 1.04 | 1.00 |
| 10 μM ジフェンヒドラミン | 1.63 | 1.50 | 1.18 | 1.03 | 1.00 |
| 10 μM ラナチジン | 1.64 | 1.49 | 1.21 | 1.04 | 1.00 |

20

30

【0162】

ヒスタミン H_4 受容体拮抗薬による好酸球走化性の抑制

好酸球がアレルギー反応部位に蓄積することはアレルギー性鼻炎および喘息の良く知られた特徴である。標準的方法を用いて好酸球をヒト血液から精製する。孔径が $5 \mu\text{m}$ のトランスウエル (Costar, Cambridge, MA) を用い、これを 100 ng/mL のヒトフィブロネクチン (Sigma) ($100 \mu\text{L}$) で被覆して、走化性検定を室温で2時間実施する。フィブロネクチンを除去した後、下部のチャンバにBSAが5%のRPMI ($600 \mu\text{L}$) をヒスタミンの存在 ($1.25 - 20 \mu\text{M}$ の範囲) 下で加える。いろいろなヒスタミン受容体拮抗薬を試験する目的で、上部および下部のチャンバに試験化合物を $10 \mu\text{M}$ 加えてもよい。好酸球を上部チャンバに加える一方でヒスタミンまたは走化性因子を下方のチャンバに入れる。プレートを37で3時間インキュベートする。トランスウエルを取り出した後、下部チャンバに入っている細胞の数をフローサイトメーターで60秒間数えてもよい、或はGiemsa染色で量化してもよい。

40

マウスにザイモサンで誘発させた腹膜炎をヒスタミン H_4 受容体拮抗薬で抑制

ヒスタミン H_4 受容体拮抗薬がザイモサン (これはサッカロマイセスセロヴィシエの細胞壁に存在する不溶性多糖成分である) で誘発させた腹膜炎を阻止し得ることを立証した

50

。それはマウスに腹膜炎を誘発させる目的で通常用いられ、マスト細胞依存様式で作用すると思われる。そのようなモデルを用いて本発明の化合物に試験を受けさせることでそれらを抗炎症薬として用いることができることを立証することができる。時間0の時にマウスに化合物またはPBSをs.c.またはp.o.のいずれかで投与する。15分後の各マウスに1mgのザイモサンA(Sigma)をi.p.で与える。4時間後にマウスを屠殺した後、腹腔をEDTA含有量が3mMのPBSを3mL用いて洗浄する。その洗浄液を一定分量(100 μ L)で取り出しそしてTurk溶液(3%の酢酸に結晶バイオレットを0.01%入れた)で1:10に希釈することを通して、移動した白血球の数を測定する。次に、そのサンプルを渦巻き攪拌した後、Neubauer血球計算板にその染色細胞溶液を10 μ L入れる。顕微鏡(Olympus B061)を用いて示差細胞計数を実施する。多形核白血球(PMN; >95%好中球)の色特徴および核と細胞質の外観を考慮するとそれらを容易に識別することができる。ザイモサンによる処理を行うと好中球の数が上昇するが、これは炎症反応に典型的である。H₄受容体拮抗薬による処理を行うと前記上昇が阻止される。

10

喘息およびアレルギー性鼻炎の動物モデルにおけるH₄受容体拮抗薬によるマスト細胞走化性の抑制

動物モデルを用いた試験でマスト細胞がアレルギー性炎症に反応して蓄積しそしてそれがH₄受容体拮抗薬によって阻止され得るか否かを観察する。そのようなモデルを用いて本発明の化合物に試験を受けさせることでそれらをアレルギー性鼻炎または喘息用治療薬として用いることができることを立証することができる。マウスにオボアルブミン/ミョウバン(0.2mLのAl(OH)₃中10 μ g; 2%)を0日および14日目に腹腔内注入することによる感作を受けさせる。21日目から23日目にマウスにPBSまたはオボアルブミンによるチャレンジを受けさせ、そして最後のチャレンジを24日目に受けさせてから24時間後に屠殺する。気管の断片を取り出した後、ホルマリンに入れて固着させる。気管をパラフィンに埋め込みそして縦方向に切断した後、トルイジンブルーを用いてマスト細胞を染色する。別法として、気管をOCTに入れて凍結させて凍結状態で切断を行い、そしてIgE染色でマスト細胞を識別する。マスト細胞を各気管断片内の場所に依りて粘膜下または上皮下として量化する。アレルゲンと接触すると上皮下のマスト細胞の数が多くなり、そしてこの影響はH₄受容体拮抗薬によって阻止されるはずである。

20

【0163】

30

本発明の特徴および利点は本分野の通常の技術者に明らかであろう。本分野の通常の技術者は本開示(要約、詳細な説明、背景、実施例および請求項を包含)を基にしているいろいろな条件および使用に対して修飾および適応を行うことができるであろう。本明細書に記述した出版物は引用することによって全体が本明細書に組み入れられる。そのような他の態様もまた本発明の範囲内である。

【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International Application No PCT/US2004/032003 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|------------|--|----------------------|---|--|------|---|--------------------------------------|--------|---|--|------|---|-------------------|--------|-----|--|-------|---|---|-------|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D295/02 C07D295/08 A61K31/496 A61P29/00 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>GB 1 440 722 A (MERCK CO INC) 23 June 1976 (1976-06-23)</td> <td>1-39</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>claim 1; examples 1,4,5,7-9 -----</td> <td>40-132</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>LUMMA ET AL: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 24, 1981, pages 93-101, XP002092960 ISSN: 0022-2623</td> <td>1-39</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>table II -----</td> <td>40-132</td> </tr> <tr> <td>P,A</td> <td>WO 2004/009586 A (BIOVITRUM AB; NILSSON, BJOERN; THOR, MARKUS; CERNERUD, MAGNUS; LUNDSTR) 29 January 2004 (2004-01-29) claim 1 -----</td> <td>1-132</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>EP 0 008 864 A (FISONS PLC) 19 March 1980 (1980-03-19) claim 1 -----</td> <td>1-132</td> </tr> </tbody> </table> | | | Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No | X | GB 1 440 722 A (MERCK CO INC) 23 June 1976 (1976-06-23) | 1-39 | A | claim 1; examples 1,4,5,7-9 ----- | 40-132 | X | LUMMA ET AL: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 24, 1981, pages 93-101, XP002092960 ISSN: 0022-2623 | 1-39 | A | table II ----- | 40-132 | P,A | WO 2004/009586 A (BIOVITRUM AB; NILSSON, BJOERN; THOR, MARKUS; CERNERUD, MAGNUS; LUNDSTR) 29 January 2004 (2004-01-29) claim 1 ----- | 1-132 | A | EP 0 008 864 A (FISONS PLC) 19 March 1980 (1980-03-19) claim 1 ----- | 1-132 |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | GB 1 440 722 A (MERCK CO INC) 23 June 1976 (1976-06-23) | 1-39 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | claim 1; examples 1,4,5,7-9 ----- | 40-132 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | LUMMA ET AL: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 24, 1981, pages 93-101, XP002092960 ISSN: 0022-2623 | 1-39 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | table II ----- | 40-132 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| P,A | WO 2004/009586 A (BIOVITRUM AB; NILSSON, BJOERN; THOR, MARKUS; CERNERUD, MAGNUS; LUNDSTR) 29 January 2004 (2004-01-29) claim 1 ----- | 1-132 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | EP 0 008 864 A (FISONS PLC) 19 March 1980 (1980-03-19) claim 1 ----- | 1-132 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| * Special categories of cited documents *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Date of the actual completion of the international search 3 March 2005 | | Date of mailing of the international search report 23/03/2005 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Baston, E | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/032003

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| GB 1440722 | A | 23-06-1976 | AU 7073174 A | 08-01-1976 |
| | | | BE 817608 A1 | 13-01-1975 |
| | | | BG 21606 A3 | 20-07-1976 |
| | | | CH 605919 A5 | 13-10-1978 |
| | | | DD 112127 A5 | 20-03-1975 |
| | | | DE 2433397 A1 | 06-02-1975 |
| | | | DK 342674 A | 03-03-1975 |
| | | | ES 428107 A1 | 16-11-1976 |
| | | | FI 193974 A | 14-01-1975 |
| | | | FR 2236499 A1 | 07-02-1975 |
| | | | IE 39869 B1 | 17-01-1979 |
| | | | JP 50037791 A | 08-04-1975 |
| | | | LU 70510 A1 | 27-03-1975 |
| | | | NL 7408705 A | 15-01-1975 |
| | | | NO 742351 A | 10-02-1975 |
| | | | RO 63539 A1 | 15-07-1978 |
| | | | SE 417316 B | 09-03-1981 |
| | | | SE 7408486 A | 14-01-1975 |
| | | | ZA 7404466 A | 25-02-1976 |
| WO 2004009586 | A | 29-01-2004 | WO 2004009586 A1 | 29-01-2004 |
| | | | US 2004063693 A1 | 01-04-2004 |
| EP 0008864 | A | 19-03-1980 | AU 4985379 A | 21-02-1980 |
| | | | DK 338379 A | 16-02-1980 |
| | | | EP 0008864 A1 | 19-03-1980 |
| | | | ES 483398 A1 | 01-09-1980 |
| | | | FI 792507 A | 16-02-1980 |
| | | | GR 69706 A1 | 09-07-1982 |
| | | | JP 55115875 A | 06-09-1980 |
| | | | NO 792653 A | 18-02-1980 |
| | | | PT 70064 A | 01-09-1979 |
| | | | US 4296114 A | 20-10-1981 |
| | | | ZA 7904209 A | 30-07-1980 |

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

| | | |
|--------------------------------|---------------|-------|
| A 6 1 P 31/00 (2006.01) | A 6 1 P 31/00 | |
| A 6 1 P 37/02 (2006.01) | A 6 1 P 37/02 | |
| A 6 1 P 37/08 (2006.01) | A 6 1 P 37/08 | |
| A 6 1 P 11/06 (2006.01) | A 6 1 P 11/06 | |
| A 6 1 P 9/10 (2006.01) | A 6 1 P 9/10 | |
| A 6 1 P 19/02 (2006.01) | A 6 1 P 19/02 | |
| A 6 1 P 25/00 (2006.01) | A 6 1 P 25/00 | |
| A 6 1 P 1/04 (2006.01) | A 6 1 P 1/04 | |
| A 6 1 P 17/06 (2006.01) | A 6 1 P 17/06 | |
| A 6 1 P 27/16 (2006.01) | A 6 1 P 27/16 | |
| A 6 1 P 17/00 (2006.01) | A 6 1 P 17/00 | |
| A 6 1 P 37/06 (2006.01) | A 6 1 P 37/06 | |
| A 6 1 P 5/14 (2006.01) | A 6 1 P 5/14 | |
| A 6 1 P 3/10 (2006.01) | A 6 1 P 3/10 | |
| A 6 1 P 17/02 (2006.01) | A 6 1 P 17/02 | |
| A 6 1 P 21/04 (2006.01) | A 6 1 P 21/04 | |
| A 6 1 P 27/02 (2006.01) | A 6 1 P 27/02 | |
| A 6 1 P 7/06 (2006.01) | A 6 1 P 7/06 | |
| A 6 1 P 7/04 (2006.01) | A 6 1 P 7/04 | |
| A 6 1 P 1/16 (2006.01) | A 6 1 P 1/16 | |
| A 6 1 P 15/00 (2006.01) | A 6 1 P 15/00 | |
| A 6 1 P 13/12 (2006.01) | A 6 1 P 13/12 | |
| A 6 1 P 21/00 (2006.01) | A 6 1 P 21/00 | |
| A 6 1 P 37/04 (2006.01) | A 6 1 P 37/04 | |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 |
| C 0 7 B 61/00 (2006.01) | C 0 7 B 61/00 | 3 0 0 |

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ベナブル, ジェニファー・デイ

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 0 1 4 デルマル・カミノデルカント 1 2 8 2 5

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB02 CC36 DD34 EE01

4C086 AA01 AA02 AA04 BC52 BC54 GA07 GA16 MA01 MA04 NA14
 ZA02 ZA33 ZA34 ZA45 ZA51 ZA55 ZA59 ZA68 ZA75 ZA81
 ZA89 ZA94 ZA96 ZB07 ZB08 ZB09 ZB11 ZB13 ZB15 ZB31
 ZC06 ZC35 ZC42
 4H039 CA42 CD10 CD40 CH10 CL25