

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4828823号
(P4828823)

(45) 発行日 平成23年11月30日(2011.11.30)

(24) 登録日 平成23年9月22日(2011.9.22)

(51) Int.Cl.

F I

C 0 7 D 235/26	(2006.01)	C O 7 D 235/26	C S P B
C 0 7 D 235/28	(2006.01)	C O 7 D 235/28	B
A 6 1 K 31/4184	(2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16	

請求項の数 6 (全 81 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-511273 (P2004-511273)
 (86) (22) 出願日 平成15年6月6日(2003.6.6)
 (65) 公表番号 特表2005-533049 (P2005-533049A)
 (43) 公表日 平成17年11月4日(2005.11.4)
 (86) 国際出願番号 PCT/AU2003/000717
 (87) 国際公開番号 W02003/104203
 (87) 国際公開日 平成15年12月18日(2003.12.18)
 審査請求日 平成18年6月2日(2006.6.2)
 (31) 優先権主張番号 PS 2832
 (32) 優先日 平成14年6月7日(2002.6.7)
 (33) 優先権主張国 オーストラリア(AU)
 (31) 優先権主張番号 PS 2834
 (32) 優先日 平成14年6月7日(2002.6.7)
 (33) 優先権主張国 オーストラリア(AU)

(73) 特許権者 504449170
 コーティカル・ピーティーワイ・リミテッド
 オーストラリア・ビクトリア・3168・
 クレイトン・ライト・ストリート・27-
 31
 (74) 代理人 100064908
 弁理士 志賀 正武
 (74) 代理人 100089037
 弁理士 渡邊 隆
 (74) 代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦
 (74) 代理人 100110364
 弁理士 実広 信哉

最終頁に続く

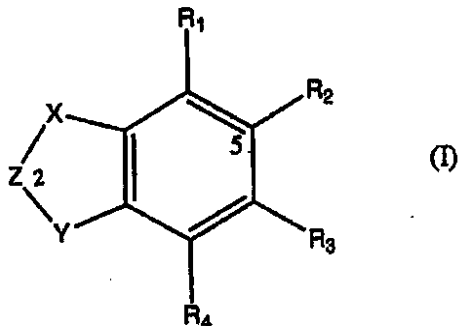
(54) 【発明の名称】 治療用分子および方法-1

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)：

【化1】



(式中、

Xは、-N(R₆)-であり；

Yは、-N(R₇)-であり；

Zは、-C(O)-であり；

R₁は、水素または(CR₅R_{5'})_nハロゲンであり；

R₂は、C₁-C₂₀アルキル、C₂-C₂₀アルケニル、C₂-C₂₀アルキニル、(CR₁₂R_{12'})_mC(O)R₈、(

$(CR_{12}R_{12'})_mC(S)R_8$ 、 $(CR_{12}R_{12'})_mS(O)R_8$ 、 $(CR_{12}R_{12'})_mS(O)_2R_8$ 、 $(CR_{12}R_{12'})_mOR_9$ 、 $(CR_{12}R_{12'})_mSR_9$ 、 $(CR_{12}R_{12'})_mNR_{10}R_{11}$ 、 $(CR_{12}R_{12'})_mC(=NR_{24})R_{22}$ および $(CR_{12}R_{12'})_mR_{13}$ から選択され;

R_3 は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 $(CR_{16}R_{16'})_pNR_{14}R_{15}$ 、 $(CR_{16}R_{16'})_pOR_{17}$ 、 $(CR_{16}R_{16'})_p$ ハロゲン、及び $(CR_{16}R_{16'})_pNO_2$ から選択され;

R_4 は、水素またはハロゲンであり;

R_5 および R_5' は、水素であり;

R_6 は、水素または C_1 - C_3 アルキルであり;

R_7 は、水素または C_1 - C_3 アルキルであり;

R_8 は、水素、 C_1 - C_{20} アルキル、 C_2 - C_{20} アルケニル、 C_2 - C_{20} アルキニル、 OR_{19} 、 SR_{19} 、 $N(R_{20})_2$ 、 $[NH-CH(R_{21})-C(O)]_q-OR_{29}$ 、および $(CR_{12}R_{12'})_tR_{13}$ からなる群より選択され;

R_9 は、水素であり;

R_{10} および R_{11} は、水素及び $C(O)R_{23}$ から独立して選択され;

各 R_{12} および R_{12}' は、水素であり;

R_{13} は、 OR_{25} 、 SR_{25} 、ハロゲン、 $N(R_{25})_2$ 及び $C(O)R_{31}$ から選択され;

R_{14} および R_{15} は、それぞれ水素であり;

R_{16} および R_{16}' は、水素であり;

R_{17} は、水素であり;

R_{19} および 各 R_{20} は、水素、 C_1 - C_{20} アルキル、及び $(CR_{26}R_{26'})_tR_{27}$ から独立して選択され;

;

R_{21} は、アミノ酸の特性基であり、ここで、アミノ酸は、アラニン、フェニルアラニン、セリン、ホモセリン、またはノルバリンであり;

R_{22} は、 $NH(C_1-C_6$ アルキル)であり;

R_{23} は、 $(CR_{26}R_{26'})_tR_{27}$ であり;

各 R_{24} は、水素および C_1 - C_6 アルキルから独立して選択され;

各 R_{25} は、水素及び C_1 - C_6 アルキルから独立して選択され;

各 R_{26} および R_{26}' は、独立に水素であり;

R_{27} は、 OR_{30} 、 SR_{30} 、及びアリールから選択され;

各 R_{29} は、水素および C_1 - C_3 アルキルから独立して選択され;

各 R_{30} は、 C_1 - C_3 アルキル、および複素環基から独立して選択され;

R_{31} は、複素環オキシ基であり;

n は、0または1~3の整数であり;

m は、0または1~20の整数であり;

p は、0または1~6の整数であり;

q は、1~5の整数であり;

t は、1~10の整数であり;

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよび複素環基は任意に置換されていてもよい)

のMIFサイトカイン阻害剤。

【請求項2】

R_1 が、水素、F、ClまたはBrからなる群から選択される請求項1に記載の阻害剤。

【請求項3】

R_3 が、水素、ハロゲン、 C_1 - C_6 アルキル、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nNO_2$ 、または $-(CH_2)_n-OH$ (式中、 n は請求項1で定義する通りである)

からなる群から選択される請求項1または2に記載の阻害剤。

【請求項4】

慢性関節リウマチの治療用の、請求項1~3のいずれか一項に記載の阻害剤。

【請求項5】

式(III):

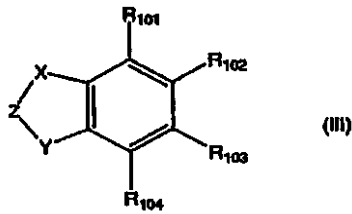
10

20

30

40

【化2】



(式中、

Xは、-NH-であり；

Yは、-NH-であり；

Zは、-C(O)-であり；

R₁₀₁は、水素またはBrから選択され；

R₁₀₂は、CO₂R₁₀₅、C(O)N(R₁₀₇)₂、C(=N)NHC₁₋₆アルキル、C(O)[NHCH(R₁₀₈)C(O)]_q-OR₁₀₉、NHC(O)(CH₂)_nS複素環基、C(O)SC₁₋₆アルキルおよびSO₂NHC₁₋₁₀アルキルから選択され；

R₁₀₃は、水素、F、Cl、Br、C₁₋₆アルキル、NH₂、NO₂、OH、CF₃、C(O)C₁₋₃アルキルまたはSHから選択され；

R₁₀₄は、水素またはプロモから選択され；

R₁₀₅は、C₂₋₂₀アルケニルまたは(CH₂)_tOC₁₋₃アルキルから選択され；

各R₁₀₇は、水素、C₁₋₂₀アルキル、C₂₋₂₀アルケニル、(CH₂)_tアリーールおよび(CH₂)_t複素環基から独立して選択され；

R₁₀₈は、アミノ酸の特性基であり、ここで、アミノ酸は、アラニン、フェニルアラニン、セリン、ホモセリン、またはノルバリンであり；

R₁₀₉は、水素、C₁₋₃アルキルであり；

nは0または1~3の整数、qは1~5の整数、tは1~10の整数であり；

ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーールおよび複素環基は任意に置換されていてもよい)

の化合物またはその薬理的に許容できる塩からなるMIFサイトカイン阻害剤。

【請求項6】

ベンズイミダゾール-2-オン-5-n-ペンタノエート。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、概括的に言えば、炎症性または癌性の疾患または症状などの細胞の活性化に起因する疾患または症状の治療に関する。特に、本発明は、マクロファージ遊走阻害因子(MIF)のサイトカインまたは生物学的活性、およびMIFサイトカインまたは生物学的活性が関与している疾患または症状を抑制するための複素環誘導体の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

MIFは最初に同定されたT細胞誘導性の可溶性リンホカインである。MIFは、最初はマクロファージ遊走を修正する能力を備えた可溶性因子として記載された(1)。MIFに起因するとされた生物学的作用の原因分子は1989年に同定されクローニングされた(2)。当初は炎症部位でマクロファージを活性化することが見出されたが、それは、免疫系において多能性の作用を有することが示されている。MIFは、炎症、傷害、虚血または悪性腫瘍を含むヒト疾患中で発現することが示されている。また、MIFは、グルココルチコイドの抗炎症性効果を圧倒することによるグルココルチコイドとのユニークな関係も有する。

【0003】

最近の研究は、MIFモノクローナル抗体の拮抗作用が、敗血症、ある種の癌および遅効性過敏症の治療に有用であり得ることを示している。MIFの抗体拮抗作用は、アジュバントまたはコラーゲン誘導性関節炎動物モデルや炎症性および免疫性疾患の他のモデルにおいても活性を有することが示されている。

10

20

30

40

50

【0004】

MIFの抗体拮抗作用は治療的処理をもたらす1つの潜在的な方法であるが、そのような生体分子は商業ベースで製造するのには高価で、かつ、それを投与する方法も制限される場合があり(一般に注射による)、他の手段による投与、例えば経口投与用処方には簡単には転用できない。

【0005】

小分子抑制剤は、生物学的治療処理の使用に伴うこれらの困難の1つまたは複数を克服し得る。したがって、MIFのサイトカインまたは生物学的活性の小分子抑制剤が必要とされている。単独であれまたは他の治療との併用であれ、MIFの小分子抑制剤は広範囲の疾患において治療効果を有するであろう。

10

【0006】

式(1)の化合物と組み合わせて使用し得る薬剤の例としては、グルココルチコイド、抗リウマチ剤、免疫抑制剤、抗サイトカイン療法剤、窒素活性化タンパク質(MAP)キナーゼのアンタゴニストまたは抑制剤、核因子カッパ-B(NF- κ B)シグナル伝達路のアンタゴニストまたは抑制剤、抗体、接着分子および共同刺激的分子と相互作用するタンパク質治療剤または小分子治療剤、気管支拡張剤、エイコサノイド合成経路のアンタゴニスト、炎症性腸疾患の治療のために使用される薬剤、抗癌剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド、干渉性RNAおよびリボザイムが挙げられる。

【0007】

例えば、グルココルチコイドは50年以上にわたってヒトの疾患治療に用いられており、炎症、傷害、虚血または悪性腫瘍を含む一連の疾患に有効である。疾患予後に対するその効果については議論が続いているが、炎症の諸症状および徴候に対するその影響は、特に短期的には、劇的なものとなり得る。

20

【0008】

その利点および効果にもかかわらず、グルココルチコイドの使用は、普遍的で予測可能な投薬量依存の毒性によって制限されている。グルココルチコイド治療は、クッシング症候群(副腎腺が内生的なグルココルチコイドを過剰に生じる疾患)に似た免疫抑制(感染症への感受性の増大をもたらす)、体重増加、体形の変化、高血圧症、浮腫、糖尿病、白内障、骨粗鬆症、傷治癒力の低下、皮膚の薄化、血管の脆弱化、(女性における)多毛および雄性化の他の特徴を含む副作用を伴う。子供では、成長遅延も注目される。これらの副作用はクッシング様副作用として知られている。

30

【0009】

グルココルチコイドの副作用は投薬量依存であるので、グルココルチコイドを他の治療剤とともに投与する併用療法など、投薬要求量を低減する試みが探求されてきた。これらの併用療法は「ステロイド減量」療法と呼ばれることもある。しかし、こうした他の治療剤はグルココルチコイドの有効性を阻害する生体事象に直接効果を及ぼすものではないため、現在利用可能な併用療法は非特異的である。これらの併用療法はまた、通常は重大な副作用を伴う。

【0010】

さらに、グルココルチコイドは多数の疾患において完全には効果がなく、このことから「耐ステロイド性」疾患の概念がもたらされた。グルココルチコイドの効果を増大させ増強する薬剤によれば、これらの薬剤の投薬量低減が可能になるばかりでなく、「耐ステロイド性」疾患もステロイド感受性にするであろう。

40

【非特許文献1】Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, 1989, VCH Publishers and Advanced Organic Chemistry, J. March, 4th Edition (1992), Wiley InterScience

【非特許文献2】Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Green & P. Wutz, John Wiley & Son, 3rd Edition, 1999

【特許文献1】米国特許第4695648号

【発明の開示】

50

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

グルココルチコイドの投薬レベルの低減を可能にする、有効な治療法が必要とされている。さらに「耐ステロイド性の」疾患の有効な治療法が必要とされている。好ましくは、そのような治療法または処理法は、グルココルチコイドの有効性を制限する因子に直接効果を及ぼすものであろう。

【0012】

MIFの治療拮抗作用は「ステロイド減量」効果をもたらし、または「耐ステロイド性」疾患において治療効果を有するかもしれない。サイトカインなどの他の向炎症性分子と異なり、グルココルチコイドはMIFの発現および/または放出を誘導し得る(3)、(4)。さらに、MIFは、グルココルチコイドの効果に直接拮抗し得る。これは、マクロファージTNF、IL-1、IL-6およびIL-8分泌の場合について(5)、(6)、また、T細胞増殖およびIL-2放出について(7)示されている。In vivoで、MIFは、エンドトキシンショックおよび実験的関節炎(5)、(8)を含むモデル中の強力なグルココルチコイドアンタゴニスト効果を及ぼす。グルココルチコイドで治療された炎症性またはその他の疾患について言えば、この場合、MIFは発現されるが、炎症のグルココルチコイド阻害を妨げる効果を及ぼす。したがって、MIFの治療拮抗作用がグルココルチコイドの抗炎症効果を抑制するMIFの役割を除去し、これによりグルココルチコイドが広がるのを可能にしているのではないかと示唆される。これは真の「ステロイド減量」療法の最初の例になるであろう。この仮説を支持するものとして、抗MIF抗体治療がラットのアジュバント関節炎(9)において副腎摘除術の効果を逆転させるといふ観察結果がある。MIFの天然グルココルチコイド「抗調節(counter-regulator)」効果を中和することによって、炎症性疾患、特にグルココルチコイド耐性(10)、(11)に関係している疾患において、MIF拮抗作用により、ステロイド投薬を低減することができるか、またはさらに投薬を不要となし得るのではないかという構想が描かれる。したがって、MIFのサイトカインまたは生物学的活性の治療のアンタゴニストが必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0013】

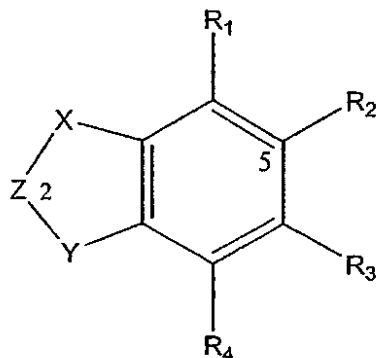
特に断らない限り、本明細書および添付する特許請求の範囲全体を通して、「含む」という単語ならびに「含み」および「含んでいる」などのその変化形は、そこで述べられている整数もしくはステップまたは整数もしくはステップの群を包含することを意図するが、他の整数もしくはステップまたは整数もしくはステップの群を排除するものではないと了解されるであろう。

【0014】

第1の態様では、本発明は、サイトカインまたは生物学的活性を抑制する有効量の式(I)の化合物:

【0015】

【化1】



(I)

10

20

30

40

50

【 0 0 1 6 】

(式中、

Xは、-O-、-S-、-C(R₅)(R₅·)-または-N(R₆)-から選択され、好ましくは水素結合供与体または受容体を含み；

Yは、-N(R₇)-、-O-、-S-または-C(R₇)₂-から選択され；

Zは、-C(O)-、-C(S)-、-C(=NR₆)-、-S(O)-または-(S)O₂-から選択され；

R₁は、水素、C₁₋₃アルキル、(CR₅R₅·)_nOR₇、(CR₅R₅·)_nSR₇、(CR₅R₅·)_nN(R₆)₂および(CR₅R₅·)_nハロゲンから選択され；

R₂は、C_{1-C20}アルキル、C_{2-C20}アルケニル、C_{2-C20}アルキニル、(CR₁₂R₁₂·)_mC(O)R₈、(CR₁₂R₁₂·)_mC(S)R₈、(CR₁₂R₁₂·)_mS(O)R₈、(CR₁₂R₁₂·)_mS(O)₂R₈、(CR₁₂R₁₂·)_mOR₉、(CR₁₂R₁₂·)_mSR₉、(CR₁₂R₁₂·)_mNR₁₀R₁₁、(CR₁₂R₁₂·)_mC(=NR₂₄)R₂₂および(CR₁₂R₁₂·)_mR₁₃から選択され；

10

R₃は、水素、C_{1-C6}アルキル、(CR₁₆R₁₆·)_pNR₁₄R₁₅、(CR₁₆R₁₆·)_pOR₁₇、(CR₁₆R₁₆·)_pSR₁₇、(CR₁₆R₁₆·)_pハロゲン、(CR₁₆R₁₆·)_pNO₂、(CR₁₆R₁₆·)_nC(O)R₂₈、(CR₁₆R₁₆·)_nC(=NR₂₄)R₂₂、(CR₁₆R₁₆·)_nS(O)R₁₇、(CR₁₆R₁₆·)_nS(O)₂R₁₇、(CR₁₆R₁₆·)_nS(O)₃R₁₇および(CR₁₆R₁₆·)_pC(R₁₈)₃から選択され；

R₄は、水素、ハロゲンC_{1-C3}アルキル、C₂₋₃アルケニル、C₂₋₃アルキニルおよび(CR₁₂R₁₂·)_nC(R₁₈)₃から選択され；

各R₅およびR₅·は、水素、C_{1-C3}アルキル、ハロゲン、OR₇、SR₇およびN(R₆)₂水素から独立して選択され；

20

各R₆は、水素、C_{1-C3}アルキルおよびOR₇から独立して選択され；

各R₇は、水素およびC_{1-C3}アルキルから独立して選択され；

R₈は、水素、C_{1-C20}アルキル、C_{2-C20}アルケニル、C_{2-C20}アルキニル、OR₁₉、SR₁₉、N(R₂₀)₂、[NH-CH(R₂₁)-C(O)]_q-OR₂₉、[糖]_qおよび(CR₁₂R₁₂·)_tR₁₃から選択され；

R₉は、水素、C_{1-C20}アルキル、C_{2-C20}アルケニル、C_{2-C20}アルキニル、(CR₁₂R₁₂·)_tR₁₃、C(O)R₂₃、CO₂R₂₃、C(S)R₂₃、C(S)OR₂₃、S(O)R₂₃、S(O)₂R₂₃、[C(O)CH(R₂₁)NH]_q-R₂₃および[糖]_qから選択され；

R₁₀およびR₁₁は、水素、C_{1-C20}アルキル、C_{2-C20}アルケニル、C_{2-C20}アルキニル、(CR₁₂R₁₂·)_mR₁₃、C(O)R₂₃、C(S)R₂₃、S(O)R₂₃、S(O)₂R₂₃、[C(O)CH(R₂₁)NH]_q-R₂₃、-[糖]_qおよびNHC(=NR₂₅)-NH₂から独立して選択され；

30

各R₁₂およびR₁₂·は、水素、C_{1-C6}アルキル、C_{2-C6}アルケニル、C_{2-C6}アルキニル、OR₂₄、SR₂₄、ハロゲン、N(R₂₄)₂、CO₂R₂₄、CN、NO₂、アリーールまたは複素環基から独立して選択され；

R₁₃は、OR₂₅、SR₂₅、ハロゲン、N(R₂₅)₂、C(O)R₃₁、CN、C(R₁₈)₃、アリーールまたは複素環基から選択され；

R₁₄およびR₁₅は、水素、C_{1-C3}アルキル、OR₁₇、(CR₁₆R₁₆·)_pC(R₁₈)₃から独立して選択され；

各R₁₆およびR₁₆·は、水素、C_{1-C3}アルキル、ハロゲン、OR₁₇、SR₁₇およびN(R₁₇)₂から独立して選択され；

各R₁₇は、水素およびC_{1-C3}アルキルから独立して選択され；

40

各R₁₈は、水素およびハロゲンから独立して選択され；

R₁₉および各R₂₀は、水素、C_{1-C20}アルキル、C_{2-C20}アルケニル、C_{2-C20}アルキニル、(CR₂₆R₂₆·)_tR₂₇から独立して選択され；

R₂₁は、アミノ酸の特性基であり；

R₂₂は、C_{1-C6}アルキル、NH₂、NH(C₁₋₆アルキル)、N(C₁₋₆アルキル)₂、OR₂₉またはSR₂₉から選択され；

R₂₃は、水素、C_{1-C20}アルキル、C_{2-C20}アルケニル、C_{2-C20}アルキニル、アリーール(CR₂₆R₂₆·)_tR₂₇から選択され；

各R₂₄は、水素およびC_{1-C6}アルキルから独立して選択され；

各R₂₅は、水素、C_{1-C6}アルキル、C₁₋₃アルコキシC₁₋₃アルキル、アリーールおよび複素環基

50

から独立して選択され;

各 R_{26} および R_{26}' は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、 OR_{29} 、 SR_{29} 、ハロ、 $N(R_{29})_2$ 、 CO_2R_{29} 、CN、 NO_2 、アリーールおよび複素環基から独立して選択され;

R_{27} は、水素、 OR_{30} 、 SR_{30} 、ハロ、 $N(R_{30})_2$ 、 CO_2R_{30} 、アリーールおよび複素環基から選択され;

R_{28} は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 OR_{29} 、 SR_{29} または $N(R_{29})_2$ から選択され;

各 R_{29} は、水素および C_1 - C_3 アルキルから独立して選択され;

各 R_{30} は、水素、 C_1 - C_3 アルキル、アリーールおよび複素環基から独立して選択され;

R_{31} は、 C_{1-3} アルキル、OH、 C_{1-3} アルコキシ、アリーール、アリーールオキシ、複素環基および複素環オキシ基から選択され;

n は、0または1~3の整数であり;

m は、0または1~20の整数であり;

p は、0または1~6の整数であり;

q は、1~5の整数であり;

t は、1~10の整数であり;

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーールおよび複素環基は任意に置換されていてもよい)またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグにMIFを接触させることを含むMIFのサイトカインまたは生物学的活性を抑制する方法を提供する。

【0017】

別の態様では、本発明は、治療、予防または診断に有効な量の式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグをこれを必要とする患者に投与することを含むMIFサイトカインまたは生物学的活性が関与している疾患または症状を治療、予防または診断する方法を提供する。

【0018】

さらに別の態様では、MIFサイトカインまたは生物学的活性が関与している疾患または症状の治療、予防または診断のための薬剤の製造における式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグの使用が提供される。

【0019】

特に、本発明は、以下を含む群:

リウマチ性疾患(慢性関節リウマチ、骨関節炎、乾癬性関節炎、リウマチ性多発性筋痛を含むがこれらに限定されない)、脊椎関節症(強直性脊椎炎、反応性関節炎、ライター症候群を含むがこれらに限定されない)、結晶性関節症(痛風、偽痛風、ピロリン酸カルシウム沈着症(calcium pyrophosphate deposition disease)を含むがこれらに限定されない)、ライム病、結合組織疾患(全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、多発性筋炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群を含むがこれらに限定されない)、脈管炎(結節性多発性動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、チャージ-ストラウス症候群を含むがこれらに限定されない)、糸球体腎炎、間質性腎炎、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病を含むがこれらに限定されない)、消化性潰瘍、胃炎、食道炎、肝臓疾患(肝硬変、肝炎を含むがこれらに限定されない)、自己免疫疾患(糖尿病、甲状腺炎、重症筋無力症、硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変症を含むがこれらに限定されない)、肺疾患(びまん性間質性肺疾患、塵肺、線維化性肺炎、喘息、気管支炎、気管支拡張症、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸障害症候群を含むがこれらに限定されない)、癌(原発性または転移)(結腸癌、リンパ腫、肺癌、黒色腫、前立腺癌、乳癌、胃癌、白血病、子宮頸癌、多発性骨髄腫および転移癌を含むがこれらに限定されない)、アテローム性動脈硬化症(例えば、虚血性心臓病、心筋梗塞、卒中、末梢血管の疾患)、視床下部-脳下垂体-副腎軸の障害、脳障害(例えば、痴呆、アルツハイマー病、多発性硬化症、脱髄性疾患)、角膜疾患、虹彩炎、虹彩毛様体炎、白内障、葡萄膜炎、サーコイドーシス、血管新生異常を特徴とする疾患(例えば、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、癌)、子宮内膜機能(月経、着床、出産、子宮内膜症)、乾癬、エンドトキシン(敗血性)ショック、エキソトキシン(敗血性)ショック、感染症性(真性敗血症)ショック

10

20

30

40

50

ク、他の感染症併発症、骨盤の炎症性疾患、移植拒絶、アレルギー、アレルギー性鼻炎、骨疾患(例えば、骨粗鬆症、ペイジエット病)、アトピー性皮膚炎、紫外線B波によって引き起こされる皮膚の細胞活性化(例えば、日焼け、皮膚癌)、マラリア熱の併発症、糖尿病、苦痛、外傷または虚血の炎症性の結果、睾丸の機能障害および傷治癒から選択される疾患または症状を含む自己免疫疾患、固形または造血器腫瘍、または慢性もしくは急性の炎症性疾患を治療、診断または予防する方法であって、治療、診断または予防に有効な量の式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグをこれを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。

【0020】

本発明のさらに別の態様は、前記疾患または症状の治療のための薬剤の製造における式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグの使用を提供する。

10

【0021】

本発明のさらに別の態様は、式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグおよび薬理的に許容できる担体(希釈剤または賦形剤)を含む薬理組成物を提供する。

【0022】

別の態様では、本発明は、式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグおよび第2の治療剤を哺乳動物に投与することを含むMIFサイトカインまたは生物学的活性が関与している疾患または症状の治療または予防方法を提供する。

20

【0023】

別の態様では、本発明は、グルココルチコイドによる治療効果が示される疾患または症状の予防または治療方法であって、哺乳動物にグルココルチコイドおよび式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法を提供する。

【0024】

さらに別の態様では、本発明は、哺乳動物にグルココルチコイドおよび式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグを投与することを含むステロイド耐性疾患の治療方法を提供する。

【0025】

さらに別の態様では、本発明は、グルココルチコイドと同時に別個にまたは連続して式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグを投与することを含む哺乳動物において前記グルココルチコイドの効果を増強する方法を提供する。

30

【0026】

さらに別の態様では、本発明は、グルココルチコイドおよび式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグを含む薬理組成物を提供する。

【0027】

本発明のさらに別の態様では、グルココルチコイドによる治療効果が示される疾患または症状の治療または予防のために式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグとともに投与する医薬の製造におけるグルココルチコイドの使用が提供される。

40

【0028】

本発明のさらに別の態様では、グルココルチコイドによる治療効果が示される疾患または症状の治療または予防のためにグルココルチコイドとともに投与する医薬の製造における式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグの使用が提供される。

【0029】

本発明のさらに別の態様では、グルココルチコイドによる治療効果が示される疾患または症状の治療または予防のための医薬の製造におけるグルココルチコイドおよび式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグの使用が提供される。

50

【0030】

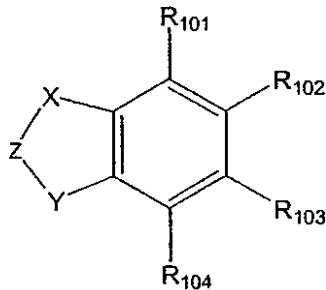
好適な実施形態では、式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグは特にヒト患者における疾患または症状の治療または予防のために使用される。

【0031】

本発明のさらに別の態様では、式(III)の化合物：

【0032】

【化2】



(III)

10

【0033】

(式中、

Xは、-O-、-NH-、-O-または-CH₂-であり；

Yは、-NH-、-O-または-CH₂-であり；

Zは、-C(O)-、-C(S)-または-S(O)-であり；

R₁₀₁は、水素、C₁₋₃アルキル、OH、SH、NH₂、NHC₁₋₃アルキル、F、ClまたはBrから選択され；

R₁₀₂は、C₁₋₂₀アルキル、C₂₋₂₀アルケニル、CO₂H、CO₂R₁₀₅、-NH₂、F、Cl、Br、(CH₂)_wR₁₀₆、C(O)N(R₁₀₇)₂、C(=N)NHC₁₋₆アルキル、SO₂C₁₋₆アルキル、C(O)[NHCH(R₁₀₈)C(O)]_q-OR₁₀₉、C(O)糖、C(O)NH(CH₂)_nアリーール、NHC(O)(CH₂)_n複素環基、C(O)SC₁₋₆アルキル、C(O)(CH₂)_nCO₂H、SO₂OC₁₋₁₀アルキルおよびSO₂NHC₁₋₁₀アルキルから選択され；

R₁₀₃は、水素、F、Cl、Br、C₁₋₆アルキル、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_n-OH、-(CH₂)_n-CF₃、-(CH₂)_nC(O)C₁₋₃アルキルまたは-(CH₂)_n-SHから選択され；

R₁₀₄は、水素、メチル、エチル、CH₂C(R₁₁₀)₃、C(R₁₁₀)₃、-CH₂=CH₂、フルオロ、クロロまたはプロモから選択され；

R₁₀₅は、水素、C₁₋₂₀アルキル、C₂₋₂₀アルケニルまたは(CH₂)_tOC₁₋₃アルキルから選択され；

R₁₀₆は、SH、SC₁₋₆アルキル、OH、OC₁₋₆アルキル、糖、CO₂H、NH₂、複素環基またはアリーールから選択され；

各R₁₀₇は、水素、C₁₋₂₀アルキル、C₂₋₂₀アルケニル、(CH₂)_tアリーールおよび(CH₂)_t複素環基から独立して選択され；

R₁₀₈は、アミノ酸の特性基であり；

R₁₀₉は、水素、C₁₋₃アルキルであり；

各R₁₁₀は、水素およびハロゲンから独立して選択され；

nは0または1~3の整数、qは1~5の整数、wは1~6の整数、tは1~10の整数であり；ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーールおよび複素環基は任意に置換されていてもよい）またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグが提供される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0034】

本願で使用する場合、「アルキル」という用語は、単独での使用であれ、NHCアルキル、N(Cアルキル)₂など合成語としての使用であれ、適宜1~3、1~6、1~10または1~20の炭素原子を有する一価の、直鎖、分岐、または、適当な場合には環状の脂肪族残基を指し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、n-ブチル、se

50

c-ブチル、t-ブチルおよびシクロブチル、n-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、シクロペンチル、n-ヘキシル、1-、2-、3-または4-メチルペンチル、1-、2-または3-エチルブチル、1または2-プロピルプロピルまたはシクロヘキシルを指す。

【0035】

アルキル基は、ハロ(例えば、クロロ、フルオロまたはブロモ)、CN、NO₂、CO₂H、CO₂C₁₋₆アルキル、CONH₂、CONH(C₁₋₆アルキル)、CONH(C₁₋₆アルキル)₂、OH、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、メトキシ、エトキシ、ブチルオキシ、アシル、カルボキシアルキル、アセチル、トリフルオロメチル、ベンジルオキシ、フェノキシ、NH₂、NH(C₁₋₆アルキル)またはNH(C₁₋₆アルキル)₂により1または複数回、任意に置換されていてもよい。好ましい任意の置換基は極性置換基である。好ましい任意の置換基は水酸基、NH₂およびCO₂Hである。アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、iso-プロポキシ、シクロプロポキシ、およびブトキシ(n-、sec-、t-またシクロ)ペントキシおよびヘキシルオキシが挙げられる。アルコキシ基の「アルキル」部分は上記のように置換されていてもよい。

10

【0036】

本願で使用する場合、「アルケニル」という用語は、直鎖、分岐、または適当な場合には環状の、炭素原子間に1または複数個の二重結合を有する炭素含有残基を指す。そのような残基の例としては、ビニル、アリル、ブテニルまたは、パルミトレイン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸またはアラキドン酸に由来するものなどのより長い炭素鎖が挙げられる。アルケニル基は、ハロ(例えば、クロロ、フルオロまたはブロモ)、CN、NO₂、CO₂H、CO₂C₁₋₆アルキル、CONH₂、CONH(C₁₋₆アルキル)、CONH(C₁₋₆アルキル)₂、OH、ヒドロキシアルキル、メチル、エチル、ブチル、プロピル、アルコキシ、アシル、カルボキシアルキル、アセチル、トリフルオロメチル、ベンジルオキシ、フェノキシ、NH₂、NH(C₁₋₆アルキル)またはNH(C₁₋₆アルキル)₂により1または複数回、任意に置換されていてもよい。好ましい任意の置換基は、NH₂、OHまたはCO₂Hなどの極性置換基である。

20

【0037】

本願で使用する場合、「アルキニル」という用語は、直鎖、分岐、炭素原子間に1または複数個の三重結合を有する炭素含有残基を指す。そのような残基の例としては、プロパルギル、ブチニルおよびヘキシニルが挙げられる。アルキニル基は、ハロ(例えば、クロロ、フルオロまたはブロモ)、CN、NO₂、CO₂H、COC₁₋₆アルキル、CO₂NH₂、CONH(C₁₋₆アルキル)、CONH(C₁₋₆アルキル)₂、OH、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アシル、カルボキシアルキル、アセチル、トリフルオロメチル、ベンジルオキシ、フェノキシ、NH₂、NH(C₁₋₆アルキル)またはNH(C₁₋₆アルキル)₂により1または複数回、任意に置換されていてもよい。好ましい任意の置換基は、NH₂、OHおよびCO₂Hなどの極性置換基である。

30

【0038】

適当なNH(アルキル)およびN(アルキル)₂の例としては、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、n-プロピルアミノ、ジエチルアミノおよびジ-イソプロピルアミノが挙げられる。

【0039】

「ハロゲン」(または「ハロ」)という用語は、フッ素(フルオロ)、塩素(クロロ)、臭素(ブロモ)またはヨウ素(ヨード)を指す。

40

【0040】

「糖」という用語は、グルコース、ガラクトース、マンノース、アロース、アルトロース、グロース、イドース、タロース、リボース、アラビノースまたはキシロースに由来したものなどのピラノシルまたはフラノシル部分を指す。そのような糖の誘導体としては、デオキシまたはアミノピラノシルまたはフラノシル糖誘導体が挙げられる。各糖部分は糖部分の水酸基を介して式(1)の化合物に取り込まれる。

【0041】

本願で使用する場合、「アミノ酸の特性基」は天然または非天然のアミノ酸のC₂での置

50

換基を指し、それはアミノ酸を定義する。アミノ酸はL-配置でもD-配置でもよい。例えば、メチルはアラニンの特性基であり、フェニルメチルはフェニルアラニンの特性基であり、ヒドロキシメチルはセリンの特性基であり、ヒドロキシエチルはホモセリンの特性基であり、また、n-プロピルはノルバリンの特性基である。

【0042】

本願で使用する場合、アリアル基は、フェニル基またはナフタレンなどのC₆-C₁₀アリアル基を指す。アリアル基は、ハロ(例えば、クロロ、フルオロまたはブロモ)、CN、NO₂、CO₂H、CO₂C₁₋₆アルキル、CONH₂、CONH(C₁₋₆アルキル)、CONH(C₁₋₆アルキル)₂、OH、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アシル、カルボキシアルキル、アセチル、トリフルオロメチル、ベンジルオキシ、フェノキシ、NH₂、NH(C₁₋₆アルキル)またはNH(C₁₋₆アルキル)₂により1または複数回、任意に置換されていてもよい。好ましい任意の置換基は極性置換基であり、特に水酸基、ヒドロキシアルキルまたはハロである。

10

【0043】

本願で使用する場合、「複素環基」という用語は、O、NまたはSから独立して選択された少なくとも1つのヘテロ原子を含む環状の、脂肪族または芳香族残基を指す。適当な複素環基の例としては、フリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピペリジニル、ピロリル、チオフェニル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、キノリル、イソキノリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリルおよびプリニルが挙げられる。複素環基は、ハロ(例えば、クロロ、フルオロまたはブロモ)、CN、NO₂、CO₂H、CO₂C₁₋₆アルキル、CONH₂、CONH(C₁₋₆アルキル)、CONH(C₁₋₆アルキル)₂、OH、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アシル、カルボキシアルキル、アセチル、トリフルオロメチル、ベンジルオキシ、フェノキシ、NH₂、NH(C₁₋₆アルキル)またはNH(C₁₋₆アルキル)₂により1または複数回、任意に置換されていてもよい。

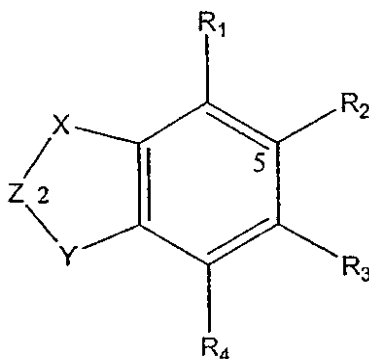
20

【0044】

第1の態様では、本発明は、サイトカインまたは生物学的活性を抑制する有効量の式(I)の化合物:

【0045】

【化3】



(I)

30

【0046】

(式中、

Xは、-O-、-S-、-C(R₅)(R₅·)-または-N(R₆)-から選択され、好ましくは水素結合供与体または受容体を含み;

Yは、-N(R₇)-、-O-、-S-または-C(R₇)₂-から選択され;

Zは、-C(O)-、-C(S)-、-C(=NR₆)-、-S(O)-または-(S)O₂-から選択され;

R₁は、水素、C₁₋₃アルキル、(CR₅R₅·)_nOR₇、(CR₅R₅·)_nSR₇、(CR₅R₅·)_nN(R₆)₂および(CR₅R₅·)_nハロから選択され;

R₂は、C₁-C₂₀アルキル、C₂-C₂₀アルケニル、C₂-C₂₀アルキニル、(CR₁₂R₁₂·)_mC(O)R₈、(CR₁₂R₁₂·)_mC(S)R₈、(CR₁₂R₁₂·)_mS(O)R₈、(CR₁₂R₁₂·)_mS(O)₂R₈、(CR₁₂R₁₂·)_mOR₉、(CR₁₂R₁₂·

40

50

$)_mSR_9$ 、 $(CR_{12}R_{12'})_mNR_{10}R_{11}$ 、 $(CR_{12}R_{12'})_mC(=NR_{24})R_{22}$ および $(CR_{12}R_{12'})_mR_{13}$ から選択され;

R_3 は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 $(CR_{16}R_{16'})_pNR_{14}R_{15}$ 、 $(CR_{16}R_{16'})_pOR_{17}$ 、 $(CR_{16}R_{16'})_pSR_{17}$ 、 $(CR_{16}R_{16'})_p$ ハロゲン、 $(CR_{16}R_{16'})_pNO_2$ 、 $(CR_{16}R_{16'})_nC(O)R_{28}$ 、 $(CR_{16}R_{16'})_nC(=NR_{24})R_{22}$ 、 $(CR_{16}R_{16'})_nS(O)R_{17}$ 、 $(CR_{16}R_{16'})_nS(O)_2R_{17}$ 、 $(CR_{16}R_{16'})_nS(O)_3R_{17}$ および $(CR_{16}R_{16'})_pC(R_{18})_3$ から選択され;

R_4 は、水素、ハロゲン、 C_1 - C_3 アルキル、 C_2 - C_3 アルケニル、 C_2 - C_3 アルキニルおよび $(CR_{12}R_{12'})_nC(R_{18})_3$ から選択され;

各 R_5 および R_5' は、水素、 C_1 - C_3 アルキル、ハロゲン、 OR_7 、 SR_7 および $N(R_6)_2$ から独立して選択され;

各 R_6 は、水素、 C_1 - C_3 アルキルおよび OR_7 から独立して選択され;

各 R_7 は、水素および C_1 - C_3 アルキルから独立して選択され;

R_8 は、水素、 C_1 - C_{20} アルキル、 C_2 - C_{20} アルケニル、 C_2 - C_{20} アルキニル、 OR_{19} 、 SR_{19} 、 $N(R_{20})_2$ 、 $[NH-CH(R_{21})-C(O)]_q-OR_{29}$ 、 $[糖]_q$ および $(CR_{12}R_{12'})_tR_{13}$ から選択され;

R_9 は、水素、 C_1 - C_{20} アルキル、 C_2 - C_{20} アルケニル、 C_2 - C_{20} アルキニル、 $(CR_{12}R_{12'})_tR_{13}$ 、 $C(O)R_{23}$ 、 CO_2R_{23} 、 $C(S)R_{23}$ 、 $C(S)OR_{23}$ 、 $S(O)R_{23}$ 、 $S(O)_2R_{23}$ 、 $[C(O)CH(R_{21})NH]_q-R_{23}$ および $[糖]_q$ から選択され;

R_{10} および R_{11} は、水素、 C_1 - C_{20} アルキル、 C_2 - C_{20} アルケニル、 C_2 - C_{20} アルキニル、 $(CR_{12}R_{12'})_mR_{13}$ 、 $C(O)R_{23}$ 、 $C(S)R_{23}$ 、 $S(O)R_{23}$ 、 $S(O)_2R_{23}$ 、 $[C(O)CH(R_{21})NH]_q-R_{23}$ 、 $-[糖]_q$ および $NHC(=NR_{25})-NH_2$ から独立して選択され;

各 R_{12} および R_{12}' は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、 OR_{24} 、 SR_{24} 、ハロゲン、 $N(R_{24})_2$ 、 CO_2R_{24} 、 CN 、 NO_2 、アリーールまたは複素環基から独立して選択され;

R_{13} は、 OR_{25} 、 SR_{25} 、ハロゲン、 $N(R_{25})_2$ 、 $C(O)R_{31}$ 、 CN 、 $C(R_{18})_3$ 、アリーールまたは複素環基から選択され;

R_{14} および R_{15} は、水素、 C_1 - C_3 アルキル、 OR_{17} 、 $(CR_{16}R_{16'})_pC(R_{18})_3$ から独立して選択され;

各 R_{16} および R_{16}' は、水素、 C_1 - C_3 アルキル、ハロゲン、 OR_{17} 、 SR_{17} および $N(R_{17})_2$ から独立して選択され;

各 R_{17} は、水素および C_1 - C_3 アルキルから独立して選択され;

各 R_{18} は、水素およびハロゲンから独立して選択され;

R_{19} および各 R_{20} は、水素、 C_1 - C_{20} アルキル、 C_2 - C_{20} アルケニル、 C_2 - C_{20} アルキニル、 $(CR_{26}R_{26'})_tR_{27}$ から独立して選択され;

R_{21} は、アミノ酸の特性基であり;

R_{22} は、 C_1 - C_6 アルキル、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 OR_{29} または SR_{29} から選択され;

R_{23} は、水素、 C_1 - C_{20} アルキル、 C_2 - C_{20} アルケニル、 C_2 - C_{20} アルキニル、アリーール $(CR_{26}R_{26'})_tR_{27}$ から選択され;

各 R_{24} は、水素および C_1 - C_6 アルキルから独立して選択され;

各 R_{25} は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-3} アルキル、アリーールおよび複素環基から独立して選択され;

各 R_{26} および R_{26}' は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、 OR_{29} 、 SR_{29} 、ハロゲン、 $N(R_{29})_2$ 、 CO_2R_{29} 、 CN 、 NO_2 、アリーールおよび複素環基から独立して選択され;

R_{27} は、水素、 OR_{30} 、 SR_{30} 、ハロゲン、 $N(R_{30})_2$ 、 CO_2R_{30} 、アリーールおよび複素環基から選択され;

R_{28} は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 OR_{29} 、 SR_{29} または $N(R_{29})_2$ から選択され;

各 R_{29} は、水素および C_1 - C_3 アルキルから独立して選択され;

各 R_{30} は、水素、 C_1 - C_3 アルキル、アリーールおよび複素環基から独立して選択され;

R_{31} は、 C_{1-3} アルキル、 OH 、 C_{1-3} アルコキシ、アリーール、アリーールオキシ、複素環基およ

10

20

30

40

50

び複素環オキシ基から選択され;
 nは、0または1~3の整数であり;
 mは、0または1~20の整数であり;
 pは、0または1~6の整数であり;
 qは、1~5の整数であり;
 tは、1~10の整数であり;

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよび複素環基は任意に置換されていてもよい)またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグにMIFを接触させることを含むMIFのサイトカインまたは生物学的活性を抑制する方法を提供する。

【0047】

好適な実施形態では、次の定義の1または複数個を適用する:

Xは、-N(H)-、-N(C₁₋₃アルキル)-、-N(OH)-、-N(OC₁₋₃アルキル)-、-O-、-S-、-CH₂-、-CH(OH)-、-CH(NH₂)-、-CH(C₁₋₃アルキル)-、-CH(ハロ)-、-CH(SH)-、-CH(OC₁₋₃アルキル)またはCH(SC₁₋₃アルキル)-;より好ましくは、-N(H)-、-CH₂-、-S-または-O-。

Yは、-NH-、-N(C₁₋₃アルキル)-、-O-、-S-またはCH₂;より好ましくは-O-、-NH-または-CH₂-;

Zは、-C(O)-、-C(S)-、-S(O)-、-C(=NH)-、-C(=NC₁₋₃アルキル)-、-C(=NOH)-または-C(=NOC₁₋₃アルキル);より好ましくは-C(O)-、-C(S)-または-S(O)-;

R₁は、水素、CH₃、OH、SH、NH₂、NHCH₃、F、ClまたはBr、より好ましくは水素、CH₃、BrまたはNHCH₃;

R₂は、C₁₋₂₀アルキル、C₁₋₂₀アルケニル、(CR₁₂R_{12'})_m複素環基、(CR₁₂R_{12'})_mアリール、(CR₁₂R_{12'})_mハロ、(CR₁₂R_{12'})_mOH、(CR₁₂R_{12'})_mOC₁₋₂₀アルキル、(CR₁₂R_{12'})_mOC₂₋₂₀アルケニル、(CR₁₂R_{12'})_mOC(O)C₁₋₂₀アルキル、(CR₁₂R_{12'})_mOC(O)C₂₋₂₀アルケニル、(CR₁₂R_{12'})_mOC(O)アリール、(CR₁₂R_{12'})_mO[C(O)CH(R₂₁)NH]_r-H、(CR₁₂R_{12'})_mO[糖]_r、(CR₁₂R_{12'})_mNH₂(CR₁₂R_{12'})_mNHC₁₋₂₀アルキル、(CR₁₂R_{12'})_mN(C₁₋₂₀アルキル)₂、(CR₁₂R_{12'})_mNHC₂₋₂₀アルケニル、(CR₁₂R_{12'})_mN(C₂₋₂₀アルケニル)₂、(CR₁₂R_{12'})_mN(C₁₋₂₀アルキル)(C₂₋₂₀アルケニル)、(CR₁₂R_{12'})_mNHC(O)C₁₋₂₀アルキル、(CR₁₂R_{12'})_mNHC(O)C₂₋₂₀アルケニル、(CR₁₂R_{12'})_mNHC(O)アリール、(CR₁₂R_{12'})_mNH[C(O)CH(R₂₁)NH]_r-H、(CR₁₂R_{12'})_mNH-[糖]_r、(CR₁₂R_{12'})_mSO₃H、(CR₁₂R_{12'})_mSO₃C₁₋₂₀アルキル、(CR₁₂R_{12'})_mSO₃C₂₋₂₀アルケニル、(CR₁₂R_{12'})_mC(O)C₁₋₂₀アルキル、(CR₁₂R_{12'})_mC(O)C₂₋₂₀アルケニル、(CR₁₂R_{12'})_mCO₂H、(CR₁₂R_{12'})_mCO₂C₁₋₂₀アルキル、(CR₁₂R_{12'})_mCO₂C₂₋₂₀アルケニル、(CR₁₂R_{12'})_mC(O)NHC₁₋₂₀アルキル、(CR₁₂R_{12'})_mC(O)N(C₁₋₂₀アルキル)₂、(CR₁₂R_{12'})_mC(O)NHC₂₋₂₀アルケニル、(CR₁₂R_{12'})_mC(O)N(C₂₋₂₀アルケニル)₂、(CR₁₂R_{12'})_mC(O)N(C₁₋₂₀アルキル)(C₂₋₂₀アルケニル)、(CR₁₂R_{12'})_mC(O)[NHCH(R₂₁)C(O)]_r-OH、(CR₁₂R_{12'})_mC(O)[NHCH(R₂₁)C(O)]_r-OCH₃、(CR₁₂R_{12'})_mC(O)[糖]_r、(CR₁₂R_{12'})_mSC₁₋₆アルキル、(C(=N)NHC₁₋₆アルキル)(式中、各R₁₂およびR_{12'}は、水素、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、ハロゲン、OH、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、OC₁₋₆アルキル、CO₂H、CO₂C₁₋₃アルキル、NH₂、NHC₁₋₃アルキル、N(C₁₋₃アルキル)₂、CN、NO₂、アリールまたは複素環基から独立して選択され;R₂₁は、アミノ酸の特性基であり、mは0または1から20の整数であり、rは1から5の整数であり)から選

択され;より好ましくは、R₂は、(CH₂)₁₋₆CO₂H、C₁₋₂₀アルキル、C₁₋₂₀アルケニル、CO₂C₁₋₆アルキル、(CH₂)₀₋₆NH₂、(CH₂)₁₋₆複素環基、(CH₂)₁₋₆アリール(ここで、アリールは1または複数個のOHまたはヒドロキシC₁₋₃アルキル基で任意に置換されていてもよい)、CO₂C₁₋₆アルキレンOC₁₋₆アルキル(ここで、C₁₋₆アルキルはOHで任意に置換されていてもよい)、C(O)[NHCH(R₂₁)C(O)]_r-OH、C(O)[NHCH(R₂₁)C(O)]_r-OCH₃、SO₃C₁₋₁₀アルキル、SO₂NHC₁₋₁₀アルキル、C(=N)NHC₁₋₆アルキル、(CH₂)₁₋₃O糖、(CH₂)₁₋₃SC₁₋₆アルキル、C(O)C₁₋₆アルキルCO₂H、C(O)SC₁₋₆アルキル、NHC(O)C₁₋₃アルキルS複素環基、C(O)NH(CH₂)₁₋₃アリール(ここで、アリールは1または複数個のOHで任意に置換されていてもよい)から選択され;
 R₃は、水素、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nNO₂、-(CH₂)_n-OH、(CH₂)_nC(O)C₁₋₃アルキル、-(CH₂)_n-CF₃または-(CH₂)_n-SHであり、nは0または1~3の整数;より好ましくは、R₃は水素、NH₂、(CH₂)_nC(O)C₁₋₃アルキル、NO₂、Br、OHまたはCH₃であり;

10

20

30

40

50

R₄は、水素、メチル、エチル、-CH₂=CH₂、CH₂CF₃、フルオロ、クロロまたはブロモであり、より好ましくは水素またはブロモ、特に水素である。

【0048】

各(CR₅R₅')中、R₅とR₅'の少なくとも1つは水素であり、nによって示される(CR₅R₅')の数は2を超え、好ましくはR₅とR₅'の2個未満は水素以外であり、より好ましくは、(CR₅R₅')_nは、nが鎖中のメチレン基の数を示す非置換アルキレン鎖を表わす。

【0049】

各(CR₁₂R₁₂')中、R₁₂とR₁₂'の少なくとも1つは水素であり、mによって示される(CR₁₂R₁₂')の数は5を超え、好ましくはR₁₂とR₁₂'の5個未満は水素以外であり、より好ましくは、(CR₁₂R₁₂')_mは、mが鎖中のメチレン基の数を示す非置換アルキレン鎖を表わす。

10

【0050】

各(CR₁₆R₁₆')中、R₁₆とR₁₆'の少なくとも1つは水素であり、nによって示される(CR₁₆R₁₆')の数は2を超え、好ましくはR₁₆とR₁₆'の2個未満は水素以外であり、pによって示される(CR₁₆R₁₆')の数は好ましくは4を超え、好ましくはR₁₆とR₁₆'の4個未満は水素以外であり、より好ましくは、(CR₁₆R₁₆')_nおよび(CR₁₆R₁₆')_pは、nまたはpが鎖中のメチレン基の数を示す非置換アルキレン鎖を表わす。

【0051】

各(CR₂₆R₂₆')中、R₂₆とR₂₆'の少なくとも1つは水素であり、tによって示される(CR₂₆R₂₆')の数は5を超え、好ましくはR₂₆とR₂₆'の5個未満は水素以外であり、より好ましくは、(CR₂₆R₂₆')_tは、tが鎖中のメチレン基の数を示す非置換アルキレン鎖を表わす。

20

【0052】

アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよび複素環基は、ハロゲン、水酸基、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、C₁₋₆アルキル、カルボン酸、カルボン酸エステル、アミノ、アルキル置換アミノ、-CNおよび-NO₂、特にハロゲン、水酸基、ヒドロキシアルキルおよびカルボン酸からなる群から選択される1または複数個の置換基で任意に置換されていてもよい。

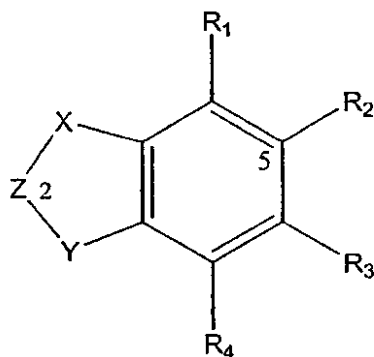
【0053】

本発明のある好ましい形態では、式(I)の化合物は以下のものを含む：

【0054】

【化4】

30



(I)

40

【0055】

(式中、

Xは、-O-、-S-、-C(R₅)(R₅')-または-N(R₆)-から選択され、好ましくは水素結合の供与体または受容体を含み；

Yは、-N(R₇)-または-C(R₇)₂-から選択され；

Zは、-C(O)-、-C(S)-、-C(=NR₆)-、-S(O)-または-S(O)₂-から選択され；

R₁は、水素、C₁₋₃アルキル、(CR₅R₅')_nOR₇、(CR₅R₅')_nSR₇、(CR₅R₅')_nN(R₆)₂および(CR₅R₅')_nハロから選択され；

R₂は、C₁-C₂₀アルキル、C₂-C₂₀アルケニル、C₂-C₂₀アルキニル、(CR₁₂R₁₂')_mC(O)R₈、(CR

50

$_{12}R_{12'}$) $_m$ C(S)R₈、 $(CR_{12}R_{12'})_m$ S(O)R₈、 $(CR_{12}R_{12'})_m$ S(O)₂R₈、 $(CR_{12}R_{12'})_m$ OR₉、 $(CR_{12}R_{12'})_m$ SR₉、 $(CR_{12}R_{12'})_m$ NR₁₀R₁₁、 $(CR_{12}R_{12'})_m$ C(=NR₂₄)R₂₂および $(CR_{12}R_{12'})_m$ R₁₃から選択され;

R₃は、水素、C₁-C₆アルキル、 $(CR_{16}R_{16'})_p$ NR₁₄R₁₅、 $(CR_{16}R_{16'})_p$ OR₁₇、 $(CR_{16}R_{16'})_p$ SR₁₇、 $(CR_{16}R_{16'})_p$ ハロゲン、 $(CR_{16}R_{16'})_p$ NO₂、 $(CR_{16}R_{16'})_n$ C(O)R₂₈、 $(CR_{16}R_{16'})_n$ C(=NR₂₄)R₂₂、 $(CR_{16}R_{16'})_n$ S(O)R₁₇、 $(CR_{16}R_{16'})_n$ S(O)₂R₁₇、 $(CR_{16}R_{16'})_n$ S(O)₃R₁₇および $(CR_{16}R_{16'})_p$ C(R₁₈)₃から選択され;

R₄は、水素、ハロゲン、C₁-C₃アルキル、C₂₋₃アルケニル、C₂₋₃アルキニルおよび $(CR_{12}R_{12'})_n$ C(R₁₈)₃から選択され;

各R₅およびR_{5'}は、水素、C₁-C₃アルキル、ハロゲン、OR₇、SR₇およびN(R₆)₂から独立して選択され;

各R₆は、水素、C₁-C₃アルキルおよびOR₇から独立して選択され;

各R₇は、水素およびC₁-C₃アルキルから独立して選択され;

R₈は、水素、C₁-C₂₀アルキル、C₂-C₂₀アルケニル、C₂-C₂₀アルキニル、OR₁₉、SR₁₉、N(R₂₀)₂、[NH-CH(R₂₁)-C(O)]_q-OR₂₉、[糖]_qおよび $(CR_{12}R_{12'})_t$ R₁₃から選択され;

R₉は、水素、C₁-C₂₀アルキル、C₂-C₂₀アルケニル、C₂-C₂₀アルキニル、 $(CR_{12}R_{12'})_t$ R₁₃、C(O)R₂₃、CO₂R₂₃、C(S)R₂₃、C(S)OR₂₃、S(O)R₂₃、S(O)₂R₂₃、[C(O)CH(R₂₁)NH]_q-R₂₃および[糖]_qから選択され;

R₁₀およびR₁₁は、水素、C₁-C₂₀アルキル、C₂-C₂₀アルケニル、C₂-C₂₀アルキニル、 $(CR_{12}R_{12'})_m$ R₁₃、C(O)R₂₃、C(S)R₂₃、S(O)R₂₃、S(O)₂R₂₃、[C(O)CH(R₂₁)NH]_q-R₂₃、-[糖]_qおよびNHC(=NR₂₅)-NH₂から独立して選択され;

各R₁₂およびR_{12'}は、水素、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、OR₂₄、SR₂₄、ハロゲン、N(R₂₄)₂、CO₂R₂₄、CN、NO₂、アリールまたは複素環基から独立して選択され;

R₁₃は、OR₂₅、SR₂₅、ハロゲン、N(R₂₅)₂、C(O)R₃₁、CN、C(R₁₈)₃、アリールまたは複素環基から選択され;

R₁₄とR₁₅は、水素、C₁-C₃アルキル、OR₁₇、 $(CR_{16}R_{16'})_p$ C(R₁₈)₃から独立して選択され;

各R₁₆およびR_{16'}は、水素、C₁-C₃アルキル、ハロゲン、OR₁₇、SR₁₇およびN(R₁₇)₂から選択され;

各R₁₇は、水素およびC₁-C₃アルキルから独立して選択され;

各R₁₈は、水素およびハロゲンから独立して選択され;

R₁₉および各R₂₀は、水素、C₁-C₂₀アルキル、C₂-C₂₀アルケニル、C₂-C₂₀アルキニル、 $(CR_{26}R_{26'})_t$ R₂₇から独立して選択され;

R₂₁は、アミノ酸の特性基であり;

R₂₂は、C₁-C₆アルキル、NH₂、NH(C₁₋₆アルキル)、N(C₁₋₆アルキル)₂、OR₂₉またはSR₂₉から選択され;

R₂₃は、水素、C₁-C₂₀アルキル、C₂-C₂₀アルケニル、C₂-C₂₀アルキニル、アリール $(CR_{26}R_{26'})_t$ R₂₇から選択され;

各R₂₄は、水素およびC₁-C₆アルキルから独立して選択され;

各R₂₅は、水素、C₁-C₆アルキル、C₁₋₃アルコキシC₁₋₃アルキル、アリールおよび複素環基から独立して選択され;

各R₂₆およびR_{26'}は、水素、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、OR₂₉、SR₂₉、ハロゲン、N(R₂₉)₂、CO₂R₂₉、CN、NO₂、アリールおよび複素環基から独立して選択され;

R₂₇は、水素、OR₃₀、SR₃₀、ハロゲン、N(R₃₀)₂、CO₂R₃₀、アリールおよび複素環基から選択され;

R₂₈は、水素、C₁₋₆アルキル、OR₂₉、SR₂₉またはN(R₂₉)₂から選択され;

各R₂₉は、水素およびC₁-C₃アルキルから独立して選択され;

各R₃₀は、水素、C₁-C₃アルキル、アリールおよび複素環基から独立して選択され;

R₃₁は、C₁-C₃アルキル、OH、C₁-C₃アルコキシ、アリール、アリールオキシ基、複素環基

10

20

30

40

50

および複素環オキシ基から選択され;

nは、0または1~3の整数であり;

mは、0または1~20の整数であり;

pは、0または1~6の整数であり;

qは、1~5の整数であり;

tは、1~10の整数であり;

ここで、アルキル基、アルケニル、アルキニル、アリールおよび複素環基は任意に置換されていてもよい)。

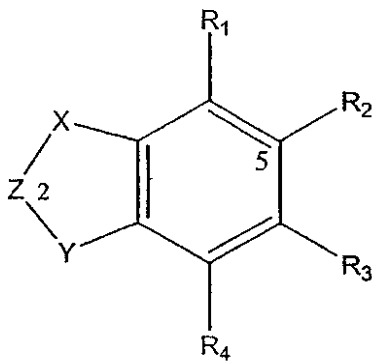
【0056】

本発明のある好ましい形態では、式(I)の化合物は以下のものを含む:

10

【0057】

【化5】



(I)

20

【0058】

(式中、

Xは、-O-、-S-、-C(R₅)₂-または-N(R₆)-であり;

Yは、-N(R₇)-、-O-、-S-または-C(R₇)₂-であり;

Zは、-C(O)-、-C(S)-、-S(O)-または-C(=NR₆)であり;

R₁は、水素、CH₃、OH、SH、NH₂、NHCH₃、F、ClまたはBrであり;

R₂は、C₁-C₂₀アルキル、C₂-C₂₀アルケニル、C₂-C₂₀アルキニル、(CR₁₂R_{12'})_mC(O)R₈、-(CR₁₂R_{12'})_mC(S)R₈、-(CR₁₂R_{12'})_mS(O)R₈、-(CR₁₂R_{12'})_mS(O)₂R₈、-(CR₁₂R_{12'})_mOR₉、-(CR₁₂R_{12'})_mSR₉、-(CR₁₂R_{12'})_mNR₁₀R₁₁、(CR₁₂R_{12'})_mC(=NR₂₄)R₂₂または(CR₁₂R_{12'})_mR₁₃であり、ここで、m、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R_{12'}、R₁₃、R₂₂およびR₂₄は上に定義され;

30

R₃は、水素、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nNO₂、-(CH₂)_n-OH、-(CH₂)_nC(O)C₁₋₃アルキル、-(CH₂)_nCF₃または(CH₂)_nSHであり、nは上に定義され;

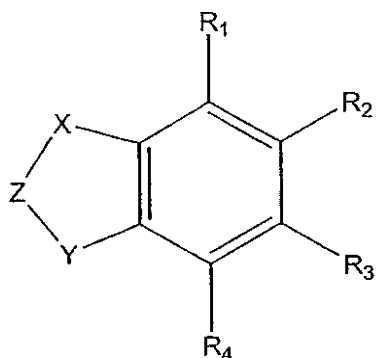
R₄は、水素、ハロゲン、メチル、エチル、CH₂CF₃または-CH₂=CH₂である)。

【0059】

式(I)の好ましい化合物以下のものを含む:

【0060】

【化6】



10

【0061】

(式中、

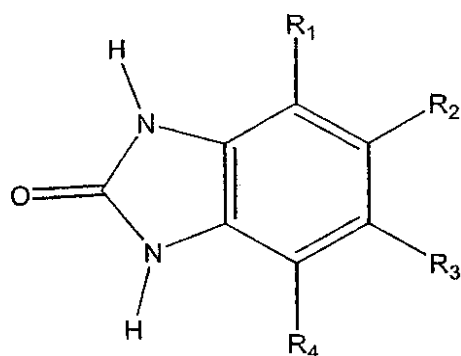
Xは、 $-N(R_6)-$ であり；Yは、 $-N(R_7)-$ または $-C(R_7)_2-$ であり；Zは、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ または $-C(=NH)$ であり； R_1 は、水素、 CH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、F、ClまたはBrであり； R_2 は、上に R_2 について定義する通りであり； R_3 は、水素、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $(CH_2)_nNH_2$ 、 $(CH_2)_nNO_2$ 、 $(CH_2)_nOH$ 、 $(CH_2)_nC(O)CH_3$ 20
または $(CH_2)_nCF_3$ であり、nに上に定義され； R_4 は、水素、ハロゲン、メチル、エチル、 CH_2CF_3 または $-CH_2=CH_2$ である)。

【0062】

式(I)の好ましい化合物は、式(II)を有するベンゾイミダゾール化合物である。

【0063】

【化7】



(II)

30

【0064】

(式中、

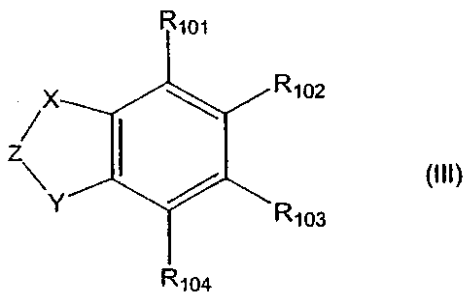
 R_1 は、水素、 CH_3 、 $NHCH_3$ 、F、ClまたはBrであり； 40 R_2 は、上に R_2 について定義する通りであり； R_3 は、水素、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $(CH_2)_nNH_2$ 、 $(CH_2)_nNO_2$ 、 $(CH_2)_nOH$ 、 $CH_2C(O)CH_3$
、 $(CH_2)_nCF_3$ であり、nに上に定義され； R_4 は、水素、ハロゲン、メチル、エチル、 CH_2CF_3 または $-CH_2=CH_2$ である)。

【0065】

式(I)の他の好ましい化合物は式(III)を有する化合物である：

【0066】

【化8】



10

【0067】

(式中、

Xは、-O-、-NH-または-CH₂-であり；Yは、-NH-、-O-または-CH₂-であり；

Zは、-C(O)-、-C(S)-または-S(O)-であり；

R₁₀₁は、水素、C₁₋₃アルキル、OH、SH、NH₂、NHC₁₋₃アルキル、F、ClまたはBrから選択され；

R₁₀₂は、C₁₋₂₀アルキル、C₂₋₂₀アルケニル、CO₂H、CO₂R₁₀₅、-NH₂、F、Cl、Br、(CH₂)_w R₁₀₆、C(O)N(R₁₀₇)₂、C(=N)NHC₁₋₆アルキル、SO₂C₁₋₆アルキル、C(O)[NHCH(R₁₀₈)C(O)]_q-OR₁₀₉、C(O)糖、CONH(CH₂)_nアリール、NHC(O)(CH₂)_nS複素環基、C(O)SC₁₋₆アルキル、C(O)(CH₂)_nCO₂H、SO₂OC₁₋₁₀アルキルおよびSO₂NHC₁₋₁₀アルキルから選択され；

R₁₀₃は、水素、F、Cl、Br、C₁₋₆アルキル、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nNO₂、-(CH₂)_n-OH、-(CH₂)_n-CF₃、-(CH₂)_nC(O)C₁₋₃アルキルまたは-(CH₂)_n-SHから選択され；R₁₀₄は、水素、メチル、エチル、CH₂C(R₁₁₀)₃、C(R₁₁₀)₃、-CH₂=CH₂、フルオロ、クロロまたはプロモから選択され；R₁₀₅は、水素、C₁₋₂₀アルキル、C₂₋₂₀アルケニルまたは(CH₂)_tOC₁₋₃アルキルから選択され；R₁₀₆は、SH、SC₁₋₆アルキル、OH、OC₁₋₆アルキル、糖、CO₂H、NH₂、複素環基またはアリールから選択され；各R₁₀₇は、水素、C₁₋₂₀アルキル、C₂₋₂₀アルケニル、(CH₂)_tアリールおよび(CH₂)_t複素環基から独立して選択され；R₁₀₈は、アミノ酸の特性基であり；R₁₀₉は、水素、C₁₋₃アルキルであり；各R₁₁₀は、水素およびハロゲンから独立して選択され；

nは0または1~3の整数、qは1~5の整数、wは1~6の整数、tは1~10の整数であり；ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよび複素環基は任意に置換されていてもよい。

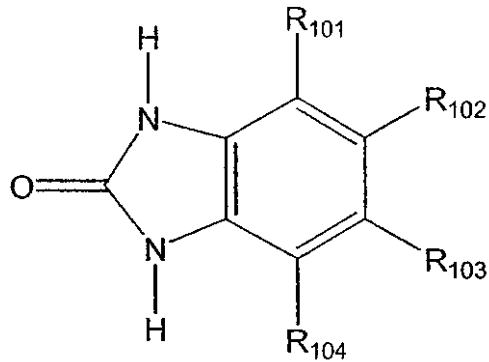
【0068】

式(I)の好ましい化合物は、式(IV)を有するベンゾイミダゾール化合物である。

【0069】

40

【化9】



(IV)

10

【0070】

(式中、

R_{101} は、水素、 CH_3 、 OH 、 SH 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 F 、 Cl または Br から選択され；

R_{102} は、 C_{1-20} アルキル、 C_{2-20} アルケニル、 CO_2H 、 CO_2R_{105} 、 $-NH_2$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 $(CH_2)_w R_{106}$ 、 $C(O)N(R_{107})_2$ 、 $C(=N)NHC_{1-6}$ アルキル、 SO_2C_{1-6} アルキル、 $C(O)[NHCH(R_{108})C(O)]_q-OR_{109}$ 、 $C(O)$ 糖、 $CONH(CH_2)_n$ アリール、 $NHC(O)(CH_2)_n$ 複素環基、 $C(O)SC_{1-6}$ アルキル、 $C(O)(CH_2)_n CO_2H$ 、 SO_2OC_{1-10} アルキル および SO_2NHC_{1-10} アルキル から選択され；

R_{103} は、水素、 F 、 Cl 、 Br 、 C_{1-6} アルキル、 $(CH_2)_n NH_2$ 、 $-(CH_2)_n NO_2$ 、 $-(CH_2)_n OH$ 、 $-(CH_2)_n CF_3$ 、 $CH_2C(O)CH_3$ または $-(CH_2)_n SH$ から選択され；

20

R_{104} は、水素、メチル、エチル、 CH_2CF_3 、 $-CH_2=CH_2$ フルオロ、クロロまたはプロモから選択され；

R_{105} は、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 $(CH_2)_t OC_{1-3}$ アルキル から選択され；

R_{106} は、 SH 、 SC_{1-6} アルキル、 OH 、 OC_{1-6} アルキル、糖、 CO_2H 、 NH_2 、複素環基またはアリールから選択され；

各 R_{107} は、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 $(CH_2)_t$ アリール および $(CH_2)_t$ 複素環基から独立して選択され；

R_{108} は、アミノ酸の特性基であり；

R_{109} は、水素、 C_{1-3} アルキルであり；

30

各 R_{110} は、独立して水素およびハロゲンから選択され；

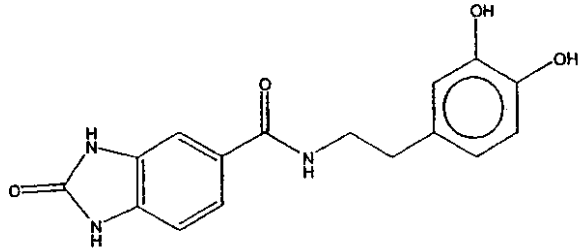
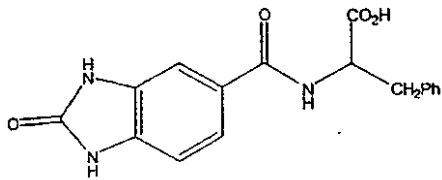
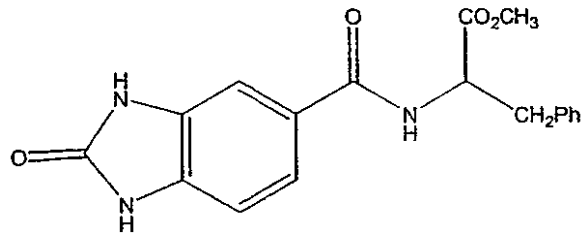
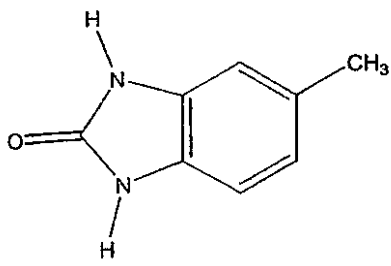
n は 0 または 1~3 の整数、 q は 1~5 の整数、 w は 1~6 の整数、 t は 1~10 の整数であり；ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよび複素環基は任意に置換されていてもよい。

【0071】

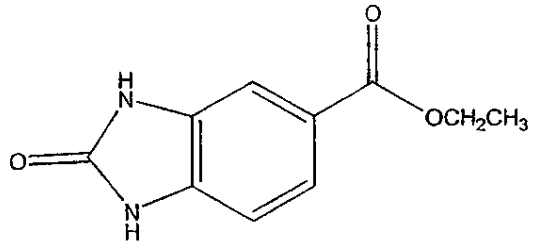
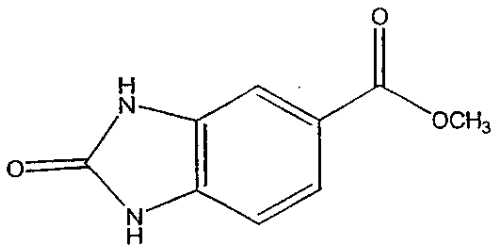
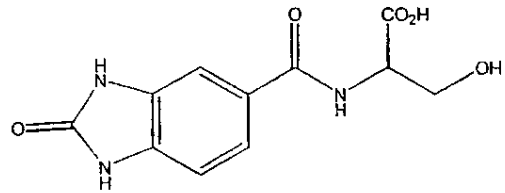
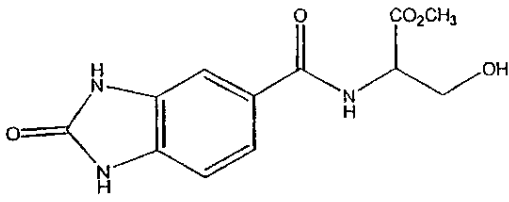
適当な化合物の例としては以下のものが挙げられる。

【0072】

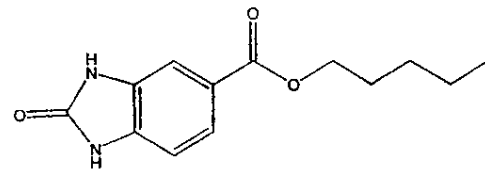
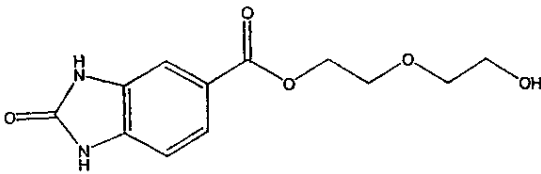
【化 1 0 A】



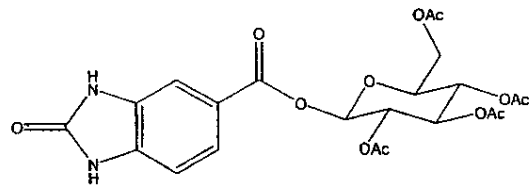
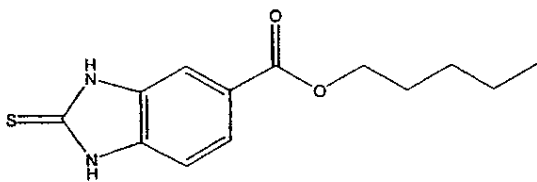
【化 10 B】



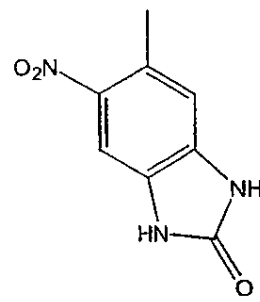
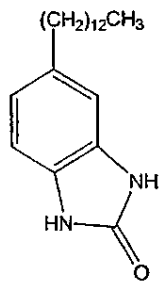
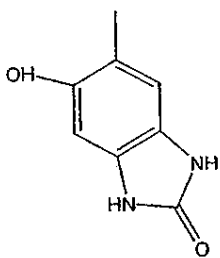
10



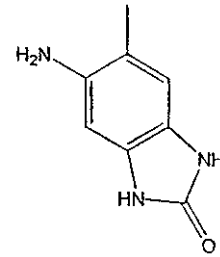
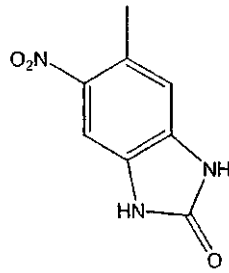
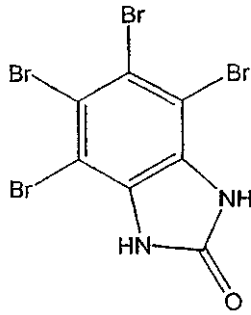
20



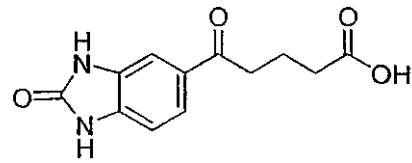
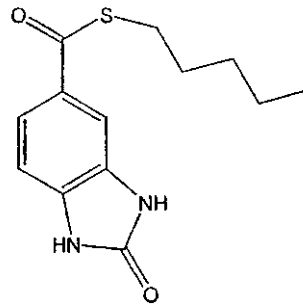
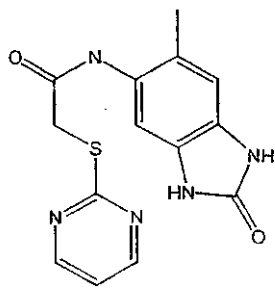
30



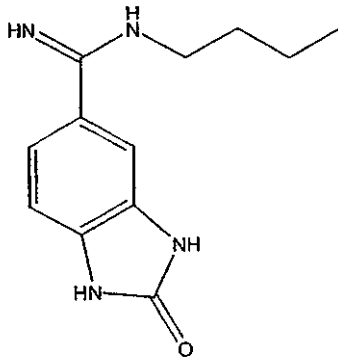
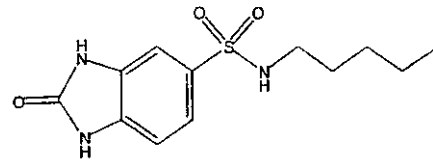
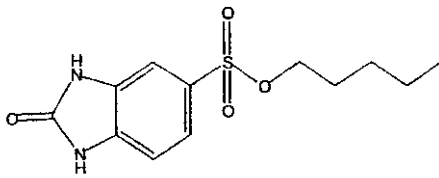
【化10C】



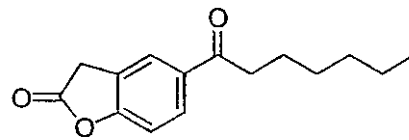
10



20



30



【0073】

40

式(1)の化合物は、本願に描かれもしくは記載される方法または当技術分野で知られている方法を使用して調製できる。式(1)の特定の化合物を合成するためには、本願に記載される方法または当技術分野で知られている方法に若干の修正が必要とされるかもしれないことが、理解されるであろう。化合物の合成に適用し得る一般的な合成手順は、Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, 1989, VCH Publishers and Advanced Organic Chemistry, J. March, 4th Edition (1992), Wiley InterScienceやその参考文献などの標準的参考文献に見られる。ある種の反応性基が合成プロセスの間に保護と脱保護を必要とする場合があることも認識されるであろう。反応性官能基に対する適当な保護および脱保護方法は、当技術分野で知られている(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Green & P. Wutz, John Wiley & Son, 3rd Edition, 1999)。

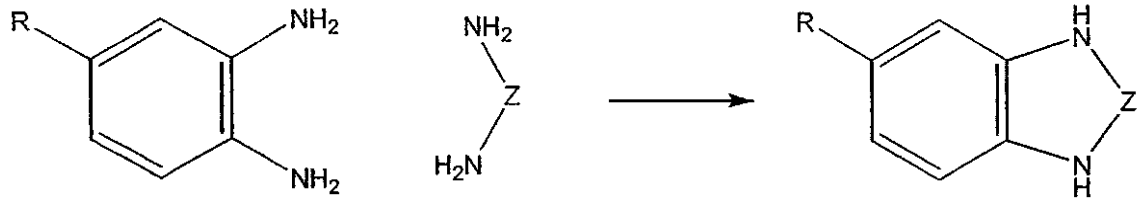
50

【 0 0 7 4 】

したがって、本発明のある実施形態については、式(1)の化合物(式中、XおよびYがNで、Zが-C(O)-、-S(O)-または-(C=NR₆)-である)は、スキーム1(3)に描く例として挙げる一般的な方法によって調製できる。適当な出発原料は市販品として入手できるか、または当技術分野で知られた方法を使用して調製できる。

【 0 0 7 5 】

【 化 1 1 】



10

Scheme 1

【 0 0 7 6 】

Rが-CO₂Hまたは-C(S)OHである場合、標準的なアルキル化、エステル化またはアミド形成方法により化合物をさらに誘導して、ケトン、チオケトン、エステル、チオエステル、アミドおよびチオアミドとしてもよい。Rが水酸基、メルカプト基またはアミノの場合、標準的なアシル化するかアルキル化方法によりこれらの基をさらに誘導して、エステル、チオエステル、アミド、エーテル、チオエーテルおよびN-アルキル基としてもよい。アミドのC=NH(NH₂)への転換は、例えば、NH₃/乾燥メタノールなどのアミノリシスによって達成される。

20

【 0 0 7 7 】

RがCO₂Hである場合、Arndt-Eistert合成、例えば、カルボン酸をハロゲン化アシルに転換し、ジアゾケトンに転換することにより、ベンゼン核とカルボン酸基の間にメチレン基を挿入することができる。ジアゾケトンの転位(例えば、酸化銀と水による)は、CH₂-CO₂H基への接近を可能にする。これらのステップの繰り返しは、メチレン基のさらなる組み込みを可能にする。上記のようにしてCO₂H基を変換できる。

30

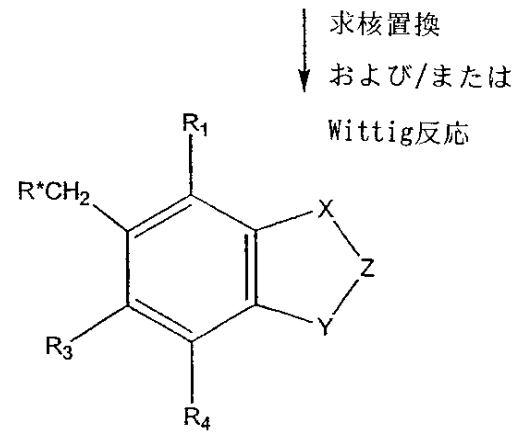
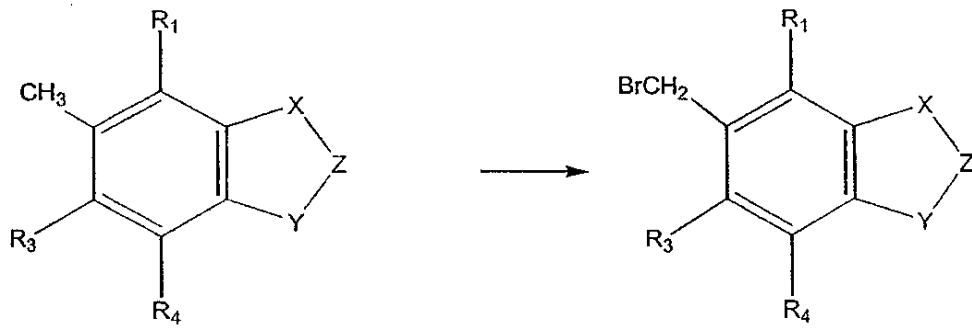
【 0 0 7 8 】

他の実施形態では、式(1)の化合物(R₂が置換されたメチル基である場合)は、メチル置換基(R₂)をハロメチル置換基に転換(例えば、NBSなどのN-ハロスクシンイミドを用いた処理による)した後、適当な求核分子による求核置換および/または例えばWittig反応によるさらなるメチレン基の挿入によって調製できる(スキーム2を参照。ここで、R*は、例えば(CH₂)_mOH、(CH₂)_mSH、(CH₂)_mNH₂、(CH₂)_mC(O)C₁₋₂₀アルキル、(CH₂)_mOC(O)C₁₋₁₀アルキル、(CH₂)_mOC₁₋₂₀アルキル、(CH₂)_mOフェニル、(CH₂)_mOベンジル、(CH₂)_mNHC₁₋₂₀アルキル、(CH₂)_mN(C₁₋₂₀アルキル)₂、(CH₂)_mNHフェニル、(CH₂)_mNHベンジル、(CH₂)_mSC₁₋₂₀アルキル、(CH₂)_mSC(O)C₁₋₁₀アルキル、(CH₂)_mSフェニル、(CH₂)_mSベンジル、(CH₂)_mNH糖、(CH₂)_mS糖、(CH₂)_mO糖、(CH₂)_mNHC(O)C₁₋₁₀アルキル、(CH₂)_mNHC(O)フェニル、(CH₂)_mNHC(O)ベンジル、(CH₂)_mNHCO₂C₁₋₆アルキル、(CH₂)_mNHCO₂フェニルまたは(CH₂)_mNHCO₂ベンジル(式中、mは0または1~20)であり得る)。

40

【 0 0 7 9 】

【化12】



Scheme 2

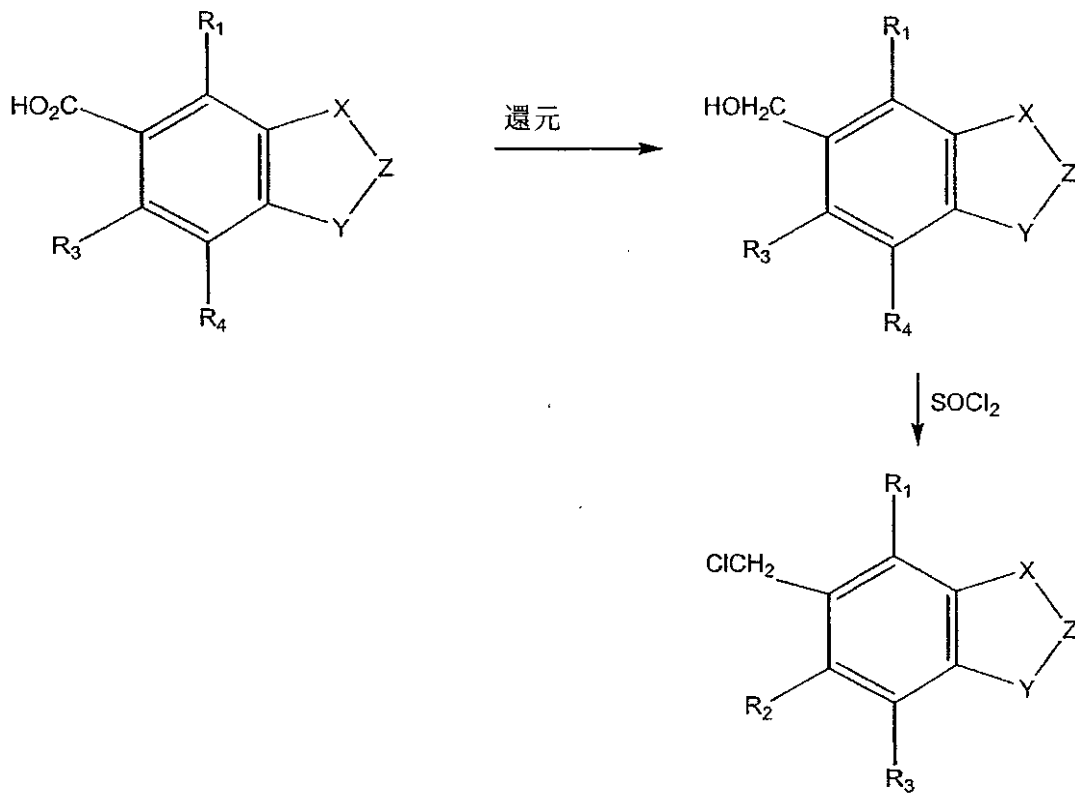
【0080】

別の実施形態では、 LiAlH_4 などの還元剤を用いた適当なカルボン酸誘導体の反応後、ハロゲン化(例えば、塩化チオニルによる処理)によって、 R_2 が CH_2 ハロである化合物を調製できる(スキーム3)。

【0081】

30

【化13】



10

20

Scheme 3

【0082】

R₂がCH₂ハロである化合物を、CuLiの存在下、ハロゲン化C₁₋₆アルキル、ハロ(CH₂)_n複素環基とカップリングすることで、R₂置換基がC₁₋₆アルキル、(CH₂)_n複素環基である対応する化合物を得ることができる。

【0083】

塩基の存在下で、CH₂ハロをNH₂-NH-C(=NH)-NH₂と反応させることで、R₂がCH₂-NH-NH-C(=NH)-NH₂である化合物への接近を可能にする。あるいは、CH₂ハロ基をハロ(CH₂)_pNH-NH-C(=NH)-NH₂(式中、pは1または2)と反応させることで、pが2または3である基(CH₂)_pNH-NH-C(=NH)-NH₂を得ることができる。

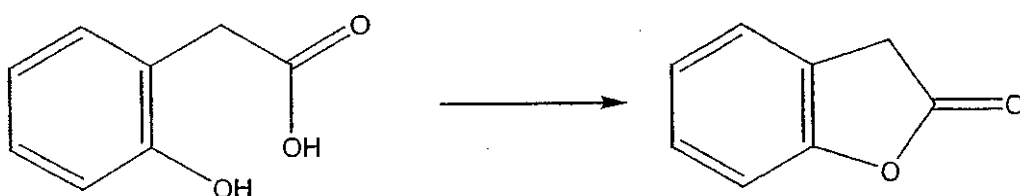
30

【0084】

式(1)の他の実施形態は既知の方法によって調製できる。例えば、フラン、チオフェンおよびインドール誘導体は、ヒドロキシ酸、チオール酸またはアミノ酸の環化によってそれぞれ調製できる。例えば、

【0085】

【化14】



Scheme 4

40

【0086】

「塩またはプロドラッグ」という用語は、薬理的に許容できる任意の塩、エステル、

50

溶媒和物、水酸化物その他の化合物を含み、受容者への投与で、本願において記載する式(1)の化合物を(直接または間接的に)もたすことができる。「プロドラッグ」という用語は、その最も広い意味で使用され、in vivoで本発明の化合物に変換される誘導体を包含する。そのような誘導体は当業者には容易に想起され、例えば、遊離の水酸基が酢酸塩などのエステルに変換された化合物または遊離のアミノ基がアミドに変換された化合物を含むであろう。本発明の化合物の水酸基またはアミノ基をアシル化するための手順は、当技術分野においてよく知られており、適当な触媒または塩基の存在下、化合物を適当なカルボン酸、無水物または塩化アシルと処理することを含み得る。

【0087】

薬理的に許容できる適当な塩類としては、限定的なものではないが、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、炭酸、ホウ酸、スルファミン酸、臭化水素酸などの薬理的に許容できる無機酸の塩類、または酢酸、プロピオン酸、酪酸、酒石酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、乳酸、粘液酸、グルコン酸、安息香酸、コハク酸、シュウ酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、サリチル酸、スルファニル酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、エデト酸、ステアリン酸、パルミチン酸、オレイン酸、ラウリン酸、パントテン酸、タンニン酸、アスコルビン酸および吉草酸などの薬理的に許容できる有機酸の塩類が挙げられる。

10

【0088】

塩基の塩類としては、限定的なものではないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウムおよびアルキルアンモニウムなどの薬理的に許容できる陽イオンにより形成されるものが挙げられる。

20

【0089】

塩基性窒素を含む基は、塩化(臭化およびヨウ化)メチル、エチル、プロピルおよびブチルなどのハロゲン化低級アルキル;ジメチル硫酸およびジエチル硫酸などのジアルキル硫酸;その他などの薬剤によって四級化されたものでもよい。

【0090】

式(1)の化合物の中には不斉中心を有するものもあり、したがって、これらは1種を超える立体異性体の形で存在し得ることも理解されるであろう。したがって、本発明はまた、このように1または複数個の不斉中心で実質的に純粋な(例えば、約95%または97%eeなど約90%ee超、または99%ee超)異性体の形の化合物およびそのラセミ混合物などの混合物に関する。このような異性体は、例えば、キラルな中間体を使用した不斉合成によって、またはキラル分割によって調製し得る。

30

【0091】

別の態様では、本発明は、治療、予防または診断に有効な量の式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグをこれを必要とする患者に投与することを含むMIFサイトカインまたは生物学的活性が関与している疾患または症状を治療、予防または診断する方法を提供する。

【0092】

さらに別の態様では、MIFサイトカインまたは生物学的活性が関与している疾患または症状の治療、予防または診断のための薬剤の製造における式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグの使用が提供される。

40

【0093】

本発明のさらに別の態様では、式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグを含む、MIFサイトカインまたは生物学的活性が関与している疾患または症状の治療、予防または診断のための薬剤が提供される。

【0094】

本願で使用する場合、MIFは、ヒトまたは他の動物MIFおよび誘導体、ならびに少なくとも部分的にMIFサイトカインまたは生物学的活性を保持するその天然の変種を含む。したがって、治療される患者は、ヒトでもよいし哺乳動物などの他の動物でもよい。非ヒト患者としては、限定的なものではないが、霊長類、家畜動物(例えば、ヒツジ、雌牛、ウマ

50

、ブタ、ヤギ)、ペット(例えば、イヌ、ネコ)、鳥および研究所の実験動物(例えば、マウス、ラット、モルモット、ウサギ)が挙げられる。MIFは植物(したがって、「MIF」は植物MIFともいう)中でも発現されるため、適当な場合には、式(1)の化合物を作物防除などの植物学/農業の適用場面において使用してもよい。

【0095】

本願において「MIFのサイトカインまたは生物学的活性」という場合、自己自律分泌、内分泌腺、パラクリン、サイトカイン、ホルモンもしくは成長因子活性を介したまたは細胞内の効果による細胞機能に対するサイトカインまたは生物学的効果を含む。

【0096】

特に、本発明は、以下を含む群:

リウマチ性疾患(慢性関節リウマチ、骨関節炎、乾癬性関節炎、リウマチ性多発性筋痛を含むがこれらに限定されない)、脊椎関節症(強直性脊椎炎、反応性関節炎、ライター症候群を含むがこれらに限定されない)、結晶性関節症(痛風、偽痛風、ピロリン酸カルシウム沈着症を含むがこれらに限定されない)、ライム病、結合組織疾患(全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、多発性筋炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群を含むがこれらに限定されない)、脈管炎(結節性多発性動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、チャーグ-ストラウス症候群を含むがこれらに限定されない)、糸球体腎炎、間質性腎炎、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病を含むがこれらに限定されない)、消化性潰瘍、胃炎、食道炎、肝臓疾患(肝硬変、肝炎を含むがこれらに限定されない)、自己免疫疾患(糖尿病、甲状腺炎、重症筋無力症、硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変症を含むがこれらに限定されない)、肺疾患(びまん性間質性肺疾患、塵肺、線維化性肺炎、喘息、気管支炎、気管支拡張症、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸障害症候群を含むがこれらに限定されない)、癌(原発性または転移)(結腸癌、リンパ腫、肺癌、黒色腫、前立腺癌、乳癌、胃癌、白血病、子宮頸癌、多発性骨髄腫および転移癌を含むがこれらに限定されない)、アテローム性動脈硬化症(例えば、虚血性心臓病、心筋梗塞、卒中、末梢血管の疾患)、視床下部-脳下垂体-副腎軸の障害、脳障害(例えば、痴呆、アルツハイマー病、多発性硬化症、脱髄性疾患)、角膜疾患、虹彩炎、虹彩毛様体炎、白内障、葡萄膜炎、サーコイドーシス、血管新生異常を特徴とする疾患(例えば、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、癌)、子宮内膜機能(月経、着床、出産、子宮内膜症)、乾癬、エンドトキシン(敗血性)ショック、エキソトキシン(敗血性)ショック、感染症性(真性敗血症)ショック、他の感染症併発症、骨盤の炎症性疾患、移植拒絶、アレルギー、アレルギー性鼻炎、骨疾患(例えば、骨粗鬆症、ペイジエット病)、アトピー性皮膚炎、紫外線B波によって引き起こされる皮膚の細胞活性化(例えば、日焼け、皮膚癌)、マラリア熱の併発症、糖尿病、苦痛、外傷または虚血の炎症性の結果、睾丸の機能障害および傷治癒から選択される疾患または症状を含む自己免疫疾患、固形または造血器腫瘍、または慢性もしくは急性の炎症性疾患を治療、診断または予防する方法であって、治療、予防または診断に有効な量の式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグをこれを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。

【0097】

好適な実施形態では、本発明は、以下を含む群:リウマチ性疾患(慢性関節リウマチ、骨関節炎、乾癬性関節炎、リウマチ性多発性筋痛を含むがこれらに限定されない)、脊椎関節症(強直性脊椎炎、反応性関節炎、ライター症候群を含むがこれらに限定されない)、結晶性関節症(痛風、偽痛風、ピロリン酸カルシウム沈着症を含むがこれらに限定されない)、結合組織疾患(全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、多発性筋炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群を含むがこれらに限定されない)、糸球体腎炎、間質性腎炎、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病を含むがこれらに限定されない)、消化性潰瘍、胃炎、食道炎、肝臓疾患(肝硬変、肝炎を含むがこれらに限定されない)、自己免疫疾患(糖尿病、甲状腺炎、重症筋無力症を含むがこれらに限定されない)、肺疾患(びまん性間質性肺疾患、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸障害症候群を含むがこれらに限定されない)、癌(原発性または転移)(結腸癌、リンパ腫、肺癌、黒色腫、前立腺癌、乳癌、胃癌、

10

20

30

40

50

白血病、子宮頸癌、多発性骨髄腫および転移癌を含むがこれらに限定されない)、アテローム性動脈硬化症(例えば、虚血性心臓病、心筋梗塞)、脳障害(例えば、多発性硬化症、脱髄性疾患)、虹彩炎、虹彩毛様体炎、葡萄膜炎、サーコイドーシス、血管新生異常を特徴とする疾患(例えば、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、癌)、乾癬、エンドトキシン(敗血性)ショック、エキソトキシン(敗血性)ショック、感染症性(真性敗血症)ショック、骨盤の炎症性疾患、移植拒絶、アレルギー、アレルギー性鼻炎、骨疾患(骨粗鬆症、ペイジェット病を含むがこれらに限定されない)、アトピー性皮膚炎、マラリア熱の併発症、糖尿病、苦痛、外傷または虚血の炎症性の結果および傷治癒から選択される疾患または症状を含む自己免疫疾患、固形または造血器腫瘍、または慢性もしくは急性の炎症性疾患を治療、診断または予防する方法であって、治療、診断または予防に有効な量の式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグをこれを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。

10

【0098】

本発明の別の好適な実施形態では、以下を含む群:リウマチ性疾患(慢性関節リウマチ、骨関節炎、乾癬性関節炎、リウマチ性多発性筋痛を含むがこれらに限定されない)、脊椎関節症(強直性脊椎炎、反応性関節炎を含むがこれらに限定されない)、結晶性関節症(痛風、偽痛風、ピロリン酸カルシウム沈着症を含むがこれらに限定されない)、結合組織疾患(全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、多発性筋炎、皮膚筋炎を含むがこれらに限定されない)、糸球体腎炎、間質性腎炎、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病を含むがこれらに限定されない)、肝臓疾患(肝硬変、肝炎を含むがこれらに限定されない)、自己免疫疾患(糖尿病、甲状腺炎、重症筋無力症を含むがこれらに限定されない)、肺疾患(喘息、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸障害症候群を含むがこれらに限定されない)、癌(原発性または転移)(結腸癌、リンパ腫、肺癌、白血病、子宮頸癌、多発性骨髄腫および転移癌を含むがこれらに限定されない)、アテローム性動脈硬化症(例えば、虚血性心臓病、心筋梗塞)、脳障害(例えば、多発性硬化症、脱髄性疾患)、葡萄膜炎、サーコイドーシス、血管新生異常を特徴とする疾患(例えば、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、癌)、乾癬、エンドトキシン(敗血性)ショック、エキソトキシン(敗血性)ショック、感染症性(真性敗血症)ショック、移植拒絶、アレルギー、アレルギー性鼻炎、骨疾患(骨粗鬆症、ペイジェット病を含むがこれらに限定されない)、アトピー性皮膚炎、マラリア熱の併発症、糖尿病、苦痛、外傷または虚血の炎症性の結果および傷治癒から選択される疾患または症状を含む自己免疫疾患、固形または造血器腫瘍、または慢性もしくは急性の炎症性疾患を治療、診断または予防する方法であって、治療、診断または予防に有効な量の式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグをこれを必要とする患者に投与することを含む方法が提供される。

20

30

【0099】

さらに別の好適な実施形態では、本発明は、以下を含む群:リウマチ性疾患(慢性関節リウマチ、骨関節炎、乾癬性関節炎、リウマチ性多発性筋痛を含むがこれらに限定されない)、脊椎関節症(強直性脊椎炎、反応性関節炎を含むがこれらに限定されない)、結合組織疾患(全身性エリテマトーデス、全身性硬化症を含むがこれらに限定されない)、糸球体腎炎、間質性腎炎、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病を含むがこれらに限定されない)、肝臓疾患(肝硬変、肝炎を含むがこれらに限定されない)、自己免疫疾患(糖尿病、甲状腺炎、重症筋無力症を含むがこれらに限定されない)、肺疾患(喘息、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸障害症候群を含むがこれらに限定されない)、癌(原発性または転移)(結腸癌、リンパ腫、肺癌、白血病、子宮頸癌、多発性骨髄腫および転移癌を含むがこれらに限定されない)、アテローム性動脈硬化症(例えば、虚血性心臓病、心筋梗塞)、脳障害(例えば、多発性硬化症、脱髄性疾患)、乾癬、移植拒絶、アレルギー、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎および傷治癒から選択される疾患または症状を含む自己免疫疾患、固形または造血器腫瘍、または慢性もしくは急性の炎症性疾患を治療、診断または予防する方法であって、治療、診断または予防に有効な量の式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグをこれを必要とする患者に投与することを含む方法を提供す

40

50

る。

【0100】

さらに別の好適な実施形態では、本発明は、以下を含む群：リウマチ性疾患(慢性関節リウマチ、骨関節炎、乾癬性関節炎、リウマチ性多発性筋痛を含むがこれらに限定されない)、脊椎関節症(強直性脊椎炎、反応性関節炎を含むがこれらに限定されない)、結合組織疾患(全身性エリテマトーデス、全身性硬化症を含むがこれらに限定されない)、糸球体腎炎、間質性腎炎、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病を含むがこれらに限定されない)、肝臓疾患(肝硬変、肝炎を含むがこれらに限定されない)、自己免疫疾患(糖尿病、甲状腺炎、重症筋無力症を含むがこれらに限定されない)、肺疾患(喘息、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸障害症候群を含むがこれらに限定されない)、アテローム性動脈硬化症(例えば、虚血性心臓病、心筋梗塞)、脳障害(例えば、多発性硬化症、脱髄性疾患)、乾癬、移植拒絶、アレルギー、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎および傷治癒から選択される疾患または症状を含む自己免疫疾患または慢性もしくは急性の炎症性疾患を治療、診断または予防する方法であって、治療、診断または予防に有効な量の式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグをこれを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。

10

【0101】

さらに別の好適な実施形態では、本発明は、以下を含む群：リウマチ性疾患(慢性関節リウマチ、乾癬性関節炎、リウマチ性多発性筋痛を含むがこれらに限定されない)、脊椎関節症(強直性脊椎炎を含むがこれらに限定されない)、結合組織疾患(全身性エリテマトーデスを含むがこれらに限定されない)、糸球体腎炎、間質性腎炎、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病を含むがこれらに限定されない)、肝臓疾患(肝硬変、肝炎を含むがこれらに限定されない)、自己免疫疾患(糖尿病、甲状腺炎、重症筋無力症を含むがこれらに限定されない)、肺疾患(喘息、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸障害症候群を含むがこれらに限定されない)、アテローム性動脈硬化症(例えば、虚血性心臓病、心筋梗塞)、脳障害(例えば、多発性硬化症、脱髄性疾患)、乾癬、移植拒絶、アレルギー性鼻炎およびアトピー性皮膚炎から選択される疾患または症状を含む自己免疫疾患または慢性もしくは急性の炎症性疾患を治療、診断または予防する方法であって、治療、診断または予防に有効な量の式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグをこれを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。

20

30

【0102】

さらに別の好適な実施形態では、本発明は、以下を含む群：リウマチ性疾患(慢性関節リウマチ、乾癬性関節炎、リウマチ性多発性筋痛を含むがこれらに限定されない)、脊椎関節症(強直性脊椎炎を含むがこれらに限定されない)、結合組織疾患(全身性エリテマトーデスを含むがこれらに限定されない)、糸球体腎炎、間質性腎炎、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病を含むがこれらに限定されない)、肺疾患(喘息、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸障害症候群を含むがこれらに限定されない)、アテローム性動脈硬化症(例えば、虚血性心臓病、心筋梗塞)、脳障害(例えば、多発性硬化症、脱髄性疾患)、乾癬および移植拒絶から選択される疾患または症状を含む自己免疫疾患または慢性もしくは急性の炎症性疾患を治療、診断または予防する方法であって、治療、診断または予防に有効な量の式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグをこれを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。

40

【0103】

本発明のさらに別の態様では、上記の疾患または症状の治療のための薬剤の製造における式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグの使用が提供される。

【0104】

本願で使用する場合、「有効量」という用語は、所望の投薬法による投与を受けた時、所望のMIFサイトカイン阻害活性または処理もしくは治療活性または疾患/条件予防をもたらす化合物の量に関する。

50

【0105】

投薬は、分、時間、日、週、月または年の間隔において、またはこれらの期間のうちのいずれかにおいて連続的に行うことができる。サイトカインまたは生物学的活性を抑制する量はMIFのサイトカインまたは生物学的活性を少なくとも部分的に阻害する量である。治療的な、すなわち治療のための有効量は、所望の投薬法による投与を受けた時、少なくとも部分的に、所望の治療効果に達するか、治療しようとする特定の疾患症状の発症を遅らせ、またはその進行を阻害し、またはその発症または進行を完全にまたは部分的に停止または逆転させるのに十分な化合物の量である。予防有効量は、所望の投薬法による投与を受けた時、特定の疾患または症状の発症を少なくとも部分的に防止または遅らせるのに十分な化合物の量である。診断有効量の化合物は、疾患または症状の診断が可能となるようにMIF化合物複合体の検出を可能にするためにMIFに結合するのに十分な量である。

10

【0106】

適当な投薬量は、1投薬当たり体重1kg当たり約0.1ngから体重1kg当たり1gまでの範囲内とすることができる。投薬量は、好ましくは、1投薬当たり体重1kg当たり1 μ gから体重1kg当たり1gまでの範囲内、例えば、1投薬当たり体重1kg当たり1mgから体重1kg当たり1gまでの範囲内である。1つの実施形態では、投薬量は、1投薬当たり体重1kg当たり1mgから500mgの範囲内である。別の実施形態では、投薬量は、1投薬当たり体重1kg当たり1mgから250mgの範囲内である。さらに別の好適な実施形態では、投薬量は、1投薬当たり体重1kg当たり1mgから100mgの範囲内、例えば、1投薬当たり体重1kg当たり50mg以下である。さらに別の実施形態では、投薬量は、1投薬当たり体重1kg当たり1 μ gから1mgの範囲内である。

20

【0107】

適当な投薬量および投薬法は、担当医師または獣医によって決定され得るが、所望の抑制活性レベル、治療しようとする具体的症状、症状の重篤度および患者の大まかな年齢、健康状態および体重によるであろう。

【0108】

活性成分は、一回の投薬において投与してもよいし一連の投薬において投与してもよい。活性成分単独で投与することも可能であるが、組成物として、好ましくは薬理組成物として提供することが好ましい。

【0109】

本発明の別の態様では、式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグを薬理的に許容できる担体、希釈剤または賦形剤とともに含む薬理組成物が提供される。

30

【0110】

このような組成物の処方は、当業者にはよく知られている。組成物は、担体、希釈剤または賦形剤などの薬理的に許容できる添加物を含んでもよい。こうしたものとしては、適宜、従来のすべての溶剤、分散剤、充填剤、固体の担体、コーティング剤、抗真菌剤および抗菌性薬剤、皮膚浸透剤、界面活性剤、等張剤、吸収薬剤などが挙げられる。本発明の組成物はさらに他の補足的な生理学上活性な薬剤を含んでもよいことが理解されるであろう。

【0111】

担体は、組成物の他の成分と適合性を有し、患者にとって有害ではないという意味において薬理的に許容できるものでなければならない。組成物は、経口、経直腸、吸入、経鼻、経皮、局所(バツカルおよび舌下剤を含む)、経膈、非経口(皮下、筋肉内、脊髄内、静脈内および皮内を含む)投与に適するものを含む。組成物は、単位投薬形式で提供するのが便利でよいが、薬学技術において知られている任意の方法によって調製してもよい。そのような方法は、1または複数個の補助成分を構成する担体と活性成分を結合するステップを含む。一般に、組成物は、液体担体もしくは微粉碎された固体担体またはその両方と活性成分を一様かつ緊密に結合し、次いでそして必要に応じて成形することにより調製される。

40

【0112】

50

治療しようとする疾患または症状によっては、式(1)の化合物が血管/脳障壁と通るのが望ましい場合や望ましくない場合がある。したがって、本発明で使用する組成物は、水または脂質に可溶であるように処方してもよい。

【0113】

経口投与に適した本発明の組成物は、各々前もって定義した活性成分の量を含むカプセル、サシットまたは錠剤などの個別の単位として;粉末または顆粒として;水性または非水性の液体中の溶液または懸濁液として;または水中油型エマルジョンもしくは油中水型のエマルジョンとして提供してもよい。活性成分はポーラス、舐剤またはペーストとして提供してもよい。

【0114】

錠剤は、任意に1または複数の補助成分と共に圧縮または成型によって製造できる。圧縮錠剤は、粉末または顆粒などの自由流動状態の活性成分を、場合によっては、結合剤(例えば、不活性な希釈剤、保存剤、崩壊剤(例えば、ナトリウムデンプングリコレート、架橋したポリビニルピロリドン、架橋したナトリウムカルボキシメチルセルロース)、界面活性剤または分散剤と)と混合し、適当な機械内で圧縮することにより調製できる。成型錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を、適当な機械内で成型することにより製造できる。錠剤は、任意にコーティングまたはスコアリングしてもよいし、所望の放出プロフィールを与えるように、例えば、様々な割合のヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いて活性成分の放出を遅延またはコントロールするように処方してもよい。錠剤は、場合によっては、胃ではなく腸部分で放出されるように腸溶性コーティングを施してもよい。

【0115】

口内の局所投与に適した組成物は、風味剤ベース、通常、ショ糖およびアカシアガムまたはトラガントガム中に活性成分を含むトローチ剤;ゼラチンおよびグリセリンまたはショ糖およびアカシアガムなどの不活性なベース中に活性成分を含むトローチ;および適当な液体担体中に活性成分を含む口内洗浄液を含む。

【0116】

式(1)の化合物は、例えばアトマイザー、エアゾールまたはネブライザー手段によって鼻腔内または吸入によって投与してもよい。

【0117】

皮膚への局所投与に適した組成物は、任意の適当な担体またはベースに溶解または懸濁させた化合物を含み得るし、ローション、ゲル、クリーム、ペースト、軟膏などの形態でもよい。適当な担体としては、鉱油、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン、乳化ワックス、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリアルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられる。本発明の化合物を投与するためにパッチなどの経皮用手段を使用してもよい。

【0118】

直腸投与用組成物は、例えば、カカオバター、ゼラチン、グリセリンまたはポリエチレングリコールを含む適当な担体ベースを備えた坐薬として提供できる。

【0119】

膣投与に適した組成物は、活性成分に加えて当技術分野で適当であると知られている担体などを含むペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡またはスプレー処方物として提供できる。

【0120】

非経口投与に適した組成物は、水性および非水性の等張性無菌の注入溶液(これは酸化防止剤、バッファー、殺菌剤および目的とする受容者の血液と等張の組成物を与える溶質を含んでもよい);および懸濁剤および増粘剤を含み得る水性および非水性の無菌懸濁液を含む。組成物は単位投薬量または多数単位投薬量用容器(例えば、アンプル、ガラス瓶)に密閉して提供でき、例えば、無菌の液体担体の添加だけが必要な(例えば、使用の直前に

10

20

30

40

50

注射のために水を加える)冷凍乾燥(凍結乾燥)された状態で保存できる。即席の注入溶液および懸濁液は、前記した種類の無菌の粉末、顆粒および錠剤から調製することもできる。

【0121】

好ましい単位投薬組成物は、活性成分を1日当たりの投薬量または単位、上記の日単位以下の投薬量、またはその適当な部分を含むものである。

【0122】

上に具体的に言及した活性成分に加えて、本発明の組成物は、当該組成物タイプに関して従来、当技術分野で用いられている他の薬剤を含み得ることは理解されるべきであり、例えば、経口の投与に適したものとしては、結合剤、甘味料、増粘剤、香料、崩壊剤、コーティング剤、保存剤、滑沢剤および/または遅延剤などのさらなる薬剤を含んでもよい。適当な甘味料としては、ショ糖、ラクトース、グルコース、アスパルテームまたはサッカリンが挙げられる。適当な崩壊剤としては、コーンスターチ、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、キサンタンガム、ベントナイト、アルギン酸または寒天が挙げられる。適当な香料としては、ペパーミント油、冬緑油、桜、オレンジまたはラズベリー香料が挙げられる。適当なコーティング剤としては、アクリル酸および/またはメタクリル酸および/またはそれらのエステルポリマーまたはコポリマー、ワックス、脂肪アルコール、ゼイン、シェラックまたはグルテンが挙げられる。適当な保存剤としては、安息香酸ナトリウム、ビタミンE、アルファトコフェロール、アスコルビン酸、メチルパラベン、プロピルパラベンまたは重亜硫酸ナトリウムが挙げられる。適当な潤滑剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、オレイン酸ナトリウム、塩化ナトリウムまたは滑石が挙げられる。適当な遅延剤としては、グリセリルモノステアレートまたはグリセリルジステアレートが挙げられる。

【0123】

式(1)の化合物と共に抗炎症剤(例えば、グルココルチコイドなどのステロイド)などの他の治療上活性な薬剤または抗癌剤が使用できることが認識されるであろう。式(1)の化合物は、他の治療上活性な薬剤と共に投与された時、相加的または相乗的な効果を示すかもしれない。これらは、結合した形式として(つまり活性な薬剤を含む単一の組成物として)投与してもよいし、または個別の薬として同時に投与してもよい。あるいは、他の治療上活性な薬剤は、本発明の化合物で連続してまたは別々に投与してもよい。したがって、本発明は、さらに、本願に記載した疾患または症状の治療で使用される、式(1)および/または複数の他の治療上の活性成分化合物を含むキットおよび組合せに関する。

【0124】

限定されるものではないが、式(1)の化合物と組み合わせ使用することができる薬剤の例としては、以下のものが挙げられる:グルココルチコイド、抗リウマチ剤(メトトレキサート、レフルノミド、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン、金塩を含むがこれらに限定されない);免疫抑制剤;(シクロスポリン、ミコフェニレートモフェティル、アザチオプリン、シクロフォスファミドを含むがこれらに限定されない);抗サイトカイン剤(腫瘍壊死因子のアンタゴニスト、腫瘍壊死因子に対する抗体、腫瘍壊死因子結合タンパク質または腫瘍壊死因子に対する可溶性レセプター、インターロイキン1、インターロイキン3、インターロイキン5、インターロイキン6、インターロイキン8、インターロイキン12、インターロイキン18、インターロイキン17および病理学状態に関係することが分かっている他の抗炎症性サイトカインを含むが、これらに限定されない);有系分裂促進物質で活性化されたタンパク質(MAP)キナーゼのアンタゴニストまたは阻害剤(細胞外シグナル調節されたキナーゼ(ERK)c-Jun N-ターミナルキナーゼ/ストレス活性化タンパク質キナーゼ(JNK/SAPK)、およびp38 MAPキナーゼ、およびMAPキナーゼ依存の細胞活性化に関わる他のキナーゼまたは酵素またはタンパク質のアンタゴニストまたは阻害剤を含むが、これらに限定されない);核因子カッパ-B(NF- κ B)のシグナル伝達経路のアンタゴニストまたは阻害剤(I- κ Bキナーゼ、インターロイキンレセプターにより活性化されるキナーゼ、およびNF- κ B依存の細胞活性化に関わる他のキナーゼまたは酵素またはタンパク質のアンタゴニストま

たは阻害剤を含むが、これらに限定されない);抗体、タンパク質治療剤または接着分子および共同刺激的分子と相互作用する小分子治療剤(細胞間接着分子-1、CD40、CD40配位子、CD28、CD4、CD-3、P-セレクトインまたはE-セレクトインなどのセレクトイン類に対する治療剤を含むが、これらに限定されない);気管支拡張剤、そのような β -アドレノレセプターアゴニストまたは抗コリン作動薬;非ステロイド抗炎症剤、シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤、トロンボキサン阻害剤またはリポキシゲナーゼ阻害剤などのエイコサノイド合成経路のアンタゴニスト;白血球表面抗原に対する抗体または他の薬剤(CD3、CD4、CD5、CD19、CD20、HLA分子に対する抗体またはその他の薬剤を含むが、これらに限定されない);炎症性腸疾患の治療のために使用された薬剤(スルファサラジン、メサラジン、サリチル酸誘導体を含むが、これらに限定されない);抗癌剤(細胞毒素薬、細胞崩壊薬、モノクローナル抗体を含むが、これらに限定されない)。

10

【0125】

別の態様では、本発明は、式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグおよび第2の治療剤を哺乳動物に投与することを含むMIFサイトカインまたは生物学的活性が関与している疾患または症状の治療または予防方法を提供する。

【0126】

本発明の好適な実施形態では、第2の治療剤はグルココルチコイド化合物である。MIFがグルココルチコイドの効果に拮抗するメカニズムは、十分に明らかにはなっていない。炎症に対するグルココルチコイドの効果は、細胞活性化に対して阻害効果を及ぼす遺伝子の転写活性化または細胞活性化に対して刺激効果を及ぼす遺伝子の転写抑制に依存する。転写抑制効果は、部分的には、核因子 κ -B(NF- κ B)および有糸分裂促進物質活性化タンパク質キナーゼ(MAPK)経路などの細胞内シグナル伝達経路に対する効果を介して仲介されている。

20

【0127】

特定の理論に拘束されるものではないが、MIF阻害剤によるシグナル伝達経路の活性化阻害が、グルココルチコイドをより有効にしている可能性はあり得る。グルココルチコイドがMAPK経路の活性化を阻害するという能力は確かではない。グルココルチコイドは、様々な条件の下でMAPK活性化を抑えるかまたは抑えることができないという様々な報告がある(13-15)。ホスホ特異的抗体によって検出されたERKタンパク質のリン酸化によって測定される、ERK(細胞外のシグナル調節キナーゼ、またはp44/42 MAPキナーゼとして知られている)として知られるMAPK経路の活性化は、インターロイキン-1(IL-1)などの刺激によって増加する(図3)。ERK経路もMIFによって活性化されることが知られている(16)。ヒト皮膚の繊維芽細胞を使用した実験では、グルココルチコイドデキサメタゾン、IL-1によるERK経路活性化を阻害しない。しかし、MIFのサイトカインまたは生物学的活性を抑制する化合物とデキサメタゾンの組合せは、ERK活性化を阻害することができた(図3)。

30

【0128】

関与する相互作用する経路についての不完全な理解にもかかわらず、グルココルチコイドと組み合わせてMIFのサイトカインまたは生物学的活性を抑制する化合物を投与することにより、グルココルチコイド単独の場合の効果よりもシグナル伝達経路に対する大きな阻害効果を及ぼすことが可能である。これらのシグナル伝達経路が、炎症性疾患などの症状において細胞活性化の調節に重要であることが知られている場合、このより大きな効果により、与えられた患者においてグルココルチコイドの使用はより低投薬量で済むであろう。すなわち、MIFのサイトカインまたは生物学的活性を抑制する化合物は、「ステロイド減量」効果を有するであろう。

40

【0129】

別の態様では、本発明は、グルココルチコイドによる治療効果が示される疾患または症状の予防または治療方法であって、哺乳動物にグルココルチコイドおよび式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法を提供する。

【0130】

50

さらに別の態様では、本発明は、哺乳動物にグルココルチコイドおよび式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグを投与することを含むステロイド耐性疾患の治療方法を提供する。

【0131】

さらに別の態様では、本発明は、グルココルチコイドと同時に別個にまたは連続して式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグを投与することを含む哺乳動物において前記グルココルチコイドの効果を増強する方法を提供する。

【0132】

さらに別の態様では、本発明は、グルココルチコイドおよび式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグを含む組成物を提供する。

10

【0133】

本発明のさらに別の態様では、グルココルチコイドによる治療効果が示される疾患または症状の治療または予防のために式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグとともに投与する医薬の製造におけるグルココルチコイドの使用が提供される。

【0134】

本発明のさらに別の態様では、グルココルチコイドによる治療効果が示される疾患または症状の治療または予防のためにグルココルチコイドとともに投与する医薬の製造における式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグの使用が提供される。

20

【0135】

本発明のさらに別の態様では、グルココルチコイドによる治療効果が示される疾患または症状の治療または予防のための医薬の製造におけるグルココルチコイドおよび式(1)の化合物またはその薬理的に許容できる塩もしくはプロドラッグの使用が提供される。

【0136】

好ましくは、本発明の方法、使用および組成物において使用するグルココルチコイドの量は、式(1)の化合物が存在しない状態での有効量未満である。グルココルチコイドに反応しない耐ステロイド性の疾患または症状の治療では、式(1)の化合物と組み合わせて有効な任意の量のグルココルチコイドは、式(1)の化合物が存在しない状態での有効量未満と考えられる。したがって、本発明はステロイド減量療法を提供する。

30

【0137】

本発明の好適な実施形態では、グルココルチコイドおよび式(1)の化合物が哺乳動物、好ましくはヒト患者において病気または症状を治療または予防するために使用される。

【0138】

「グルココルチコイドによる治療効果が示される疾患または症状」という用語は、グルココルチコイドの投与によって治療することができる疾患または症状を指し、自己免疫疾患、固形または造血器腫瘍、または慢性もしくは急性の炎症性疾患を含む(但し、これらに限定されない)。そのような疾患または症状の例としては以下のものが挙げられる：

【0139】

リウマチ性疾患(慢性関節リウマチ、骨関節炎、乾癬性関節炎、リウマチ性多発性筋痛を含むがこれらに限定されない)、脊椎関節症(強直性脊椎炎、反応性関節炎、ライター症候群を含むがこれらに限定されない)、結晶性関節症(痛風、偽痛風、ピロリン酸カルシウム沈着症を含むがこれらに限定されない)、ライム病、結合組織疾患(全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、多発性筋炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群を含むがこれらに限定されない)、脈管炎(結節性多発性動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、チャージ-ストラウス症候群を含むがこれらに限定されない)、糸球体腎炎、間質性腎炎、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病を含むがこれらに限定されない)、消化性潰瘍、胃炎、食道炎、肝臓疾患(肝硬変、肝炎を含むがこれらに限定されない)、自己免疫疾患(糖尿病、甲状腺炎、重症筋無力症、硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変症を含むがこれらに限定されない)、肺疾患(びまん性間質性肺疾患、塵肺、線維化性肺炎、喘息、気管支炎、気管支拡張症

40

50

、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸障害症候群を含むがこれらに限定されない)、癌(原発性または転移)(結腸癌、リンパ腫、肺癌、黒色腫、前立腺癌、乳癌、胃癌、白血病、子宮頸癌、多発性骨髄腫および転移癌を含むがこれらに限定されない)、アテローム性動脈硬化症(例えば、虚血性心臓病、心筋梗塞、卒中、末梢血管の疾患)、視床下部-脳下垂体-副腎軸の障害、脳障害(例えば、痴呆、アルツハイマー病、多発性硬化症、脱髄性疾患)、角膜疾患、虹彩炎、虹彩毛様体炎、白内障、葡萄膜炎、サーコイドーシス、血管新生異常を特徴とする疾患(例えば、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、癌)、子宮内膜機能(月経、着床、出産、子宮内膜症)、乾癬、エンドトキシン(敗血性)ショック、エキソトキシン(敗血性)ショック、感染症性(真性敗血症)ショック、他の感染症併発症、骨盤の炎症性疾患、移植拒絶、アレルギー、アレルギー性鼻炎、骨疾患(例えば、骨粗鬆症、ペイジエット病)、アトピー性皮膚炎、紫外線B波によって引き起こされる皮膚の細胞活性化(例えば、日焼け、皮膚癌)、マラリア熱の併発症、糖尿病、苦痛、外傷または虚血の炎症性の結果、睾丸の機能障害および傷治癒。

10

【0140】

これらの疾患または症状はまた、グルココルチコイドによる治療効果が示されるが、グルココルチコイドの効果がないか、期待されるようには有効でない耐ステロイド性の疾患または症状を含み得る。

【0141】

式(1)の化合物は、以下を含む自己免疫疾患、または慢性もしくは急性の炎症性疾患から選択される疾患または症状の治療のために、グルココルチコイドと組み合わせた場合に特に有用であろう。

20

【0142】

リウマチ性疾患(慢性関節リウマチ、骨関節炎、乾癬性関節炎、リウマチ性多発性筋痛を含むがこれらに限定されない)、脊椎関節症(強直性脊椎炎、反応性関節炎、ライター症候群を含むがこれらに限定されない)、結晶性関節症(痛風、偽痛風、ピロリン酸カルシウム沈着症を含むがこれらに限定されない)、結合組織疾患(全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、多発性筋炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群を含むがこれらに限定されない)、脈管炎(結節性多発性動脈炎、ウェグナー肉芽腫症、チャージ-ストラウス症候群を含むがこれらに限定されない)、糸球体腎炎、間質性腎炎、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病を含むがこれらに限定されない)、肝臓疾患(肝硬変、肝炎を含むがこれらに限定されない)、自己免疫疾患(糖尿病、甲状腺炎、重症筋無力症、硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変症を含むがこれらに限定されない)、肺疾患(びまん性間質性肺疾患、塵肺、線維化性肺炎、喘息、気管支炎、気管支拡張症、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸障害症候群を含むがこれらに限定されない)、癌(原発性または転移)(骨髄腫、リンパ腫、肺癌、白血病、子宮頸癌および転移癌を含むがこれらに限定されない)、アテローム性動脈硬化症(例えば、虚血性心臓病、心筋梗塞、卒中、末梢血管の疾患)、視床下部-脳下垂体-副腎軸の障害、脳障害(例えば、多発性硬化症、脱髄性疾患)、角膜疾患、虹彩炎、虹彩毛様体炎、白内障、葡萄膜炎、サーコイドーシス、乾癬、エンドトキシン(敗血性)ショック、エキソトキシン(敗血性)ショック、感染症性(真性敗血症)ショック、他の感染症併発症、移植拒絶、アレルギー、アレルギー性鼻炎、骨疾患(骨粗鬆症を含むがこれに限定されない)、アトピー性皮膚炎、マラリア熱の併発症、外傷または虚血の炎症性の結果および傷治癒。

30

40

【0143】

グルココルチコイドおよび式(1)の化合物の組合せはステロイド減量法で使用する場合、特に有用となり得る。「ステロイド減量」という用語は、治療または予防しようとする疾患または症状に有効な治療を施しつつも、投与するグルココルチコイド量の低減を可能にする併用療法を指す。

【0144】

耐ステロイド性の疾患または症状は、グルココルチコイドによる治療効果が示されるが、グルココルチコイドの効果がないか、期待されるようには有効でない疾患または症状である。この用語は、グルココルチコイドの有効量の投薬が許容しがたい副作用および/ま

50

たは毒性をもたらす疾患または症状を包含する。いくつかの耐ステロイド性の疾患または症状では、グルココルチコイドの投薬量を非常に大きく必要とするので、これらは非応答的と考えられ、したがって、グルココルチコイドでは成功裡に治療できない。また、いくつかの耐ステロイド性の疾患または症状は、疾患または症状の徴候に対してわずかな効果しか達成できないのにグルココルチコイドの多量の投薬量を必要とする場合がある。さらに、患者、疾患または症状によっては、グルココルチコイドによる治療に応答しないか、時間経過とともにグルココルチコイド治療にそれほど敏感でなくなる症状を示す。一般に耐ステロイド性の特徴を示すことのある疾患の例としては、喘息、慢性障害性肺疾患、慢性関節リウマチ、糸球体腎炎、間質性腎炎、全身性エリテマトーデス、炎症性腸疾患および移植拒絶が挙げられる。

10

【0145】

グルココルチコイドは、一群のステロイドホルモンであり、それらは広範囲の疾患または症状の治療または予防に使用される。適当なグルココルチコイドは合成でもよいし天然でもよく、プレドニゾロン、プレドニゾン、酢酸コルチゾン、ベクロメタゾン、フルチカゾン、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、トリアムシノロン、ブデソニドおよびベタメタゾンを含むが、これらに限定されない。当業者は、MIFアンタゴニストとの併用治療において有益な他の適当なグルココルチコイドを識別することができるであろう。

【0146】

本発明の好適な実施形態では、使用されるグルココルチコイドは、プレドニゾン、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、フルチカゾン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、メチルプレドニゾロン、ブデソニド、トリアムシノロン、デキサメタゾンおよびコルチゾンから選択される。最も好ましくは、グルココルチコイドは、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、フルチカゾンおよびベクロメタゾンから選択される。喘息の治療のためにはベクロメタゾンとフルチカゾンが特に好ましい。プレドニゾン、プレドニゾロンおよびメチルプレドニゾロンは、全身性または局所的なものの炎症性疾患の治療に特に好ましい。

20

【0147】

グルココルチコイドおよび式(1)の化合物の量は、組合せにおいて、それらが、グルココルチコイドによる治療効果が示される疾患または症状の完全なまたは部分的な治療または予防をもたらすように選択される。式(1)化合物の量は好ましくはMIFのサイトカインまたは生物学的活性を少なくとも部分的に阻害する量である。グルココルチコイドの量は好ましくは、式(1)の化合物が存在しない状態で要求される量未満である。治療または療法において使用されるグルココルチコイドおよび式(1)の化合物の量は、組合せにおいて、それらが、少なくとも部分的に、所望の治療効果に達するか、治療しようとする疾患または症状の発症を遅らせ、またはその進行を阻害し、またはその発症または進行を完全にまたは部分的に停止または逆転させるように選択される。疾患または症状の予防において使用されるグルココルチコイドおよび式(1)の化合物の量は、組合せにおいて、それらが、少なくとも部分的に、疾患または症状の発症を妨げたり、または遅らせるように選択される。投薬は、分、時間、日、週、月または年の間隔において、またはこれらの期間のうちのいずれかにおいて連続的に行うことができる。

30

40

【0148】

式(1)の化合物の適当な投薬量は、1投薬当たり体重1kg当たり約0.1ngから体重1kg当たり1gまでの範囲内にあるであろう。投薬量は、好ましくは、1投薬当たり体重1kg当たり1 μ gから体重1kg当たり1gまでの範囲内、例えば、1投薬当たり体重1kg当たり1mgから体重1kg当たり1gまでの範囲内である。1つの実施形態では、投薬量は、1投薬当たり体重1kg当たり1mgから500mgの範囲内である。別の実施形態では、投薬量は、1投薬当たり体重1kg当たり1mgから250mgの範囲内である。さらに別の好適な実施形態では、投薬量は、1投薬当たり体重1kg当たり1mgから100mgの範囲内、例えば、1投薬当たり体重1kg当たり50mg以下である。さらに別の実施形態では、投薬量は、1投薬当たり体重1kg当たり1 μ gから1mgの

50

範囲内である。

【0149】

グルココルチコイドの適当な投薬量は、部分的には投与方法、また、投薬が一回投与なのか毎日または分割された投薬量なのか、または連続的な注入なのかに依存するであろう。経口、静脈内、筋肉内、病変内、または体腔内(例えば、関節内、髄腔内、胸郭内)に投与される場合、投薬量は、典型的には1投薬当たり1mgから1000mgの間、好ましくは1mgから100mg、より好ましくは1mgから50mgまたは1mgから10mgである。一回投与、毎日または分割された投薬量として局所的としてまたは吸入によって投与された時、投薬量は、典型的には1ngから1 μ gまたは1ngから1mgまたは1pgから1 μ gである。

【0150】

適当な投薬量および投薬法は、担当医師または獣医によって決定され得るが、所望の阻止活性レベル、治療しようとする具体的症状、症状の重篤度および患者の大まかな年齢、健康状態および体重によるであろう。

【0151】

グルココルチコイドおよび式(1)の化合物は、同時にまたは連続して投与してもよい。活性成分単独で投与することも可能であるが、薬理的に許容できる組成物または個別の薬理的に許容できる組成物として投与することが好ましい。

【0152】

このような組成物の処方当業者にはよく知られており、また式(1)の化合物に関して上に記述した通りである。組成物(複数可)は、担体、希釈剤または賦形剤などの薬理的に許容できる添加物を含んでもよい。こうしたものとしては、適宜、従来のすべての溶剤、分散剤、充填剤、固体の担体、コーティング剤、抗真菌剤および抗菌性薬剤、皮膚浸透剤、界面活性剤、等張剤、吸収薬剤などが挙げられる。本発明の組成物はさらに他の補足的な生理学上活性な薬剤を含んでもよいことが理解されるであろう。

【0153】

好ましい単位投薬組成物は、MIFのサイトカインまたは生物学的活性を抑制するグルココルチコイドおよび/または式(1)の化合物を、1日当たりの投薬量または単位、上記の日単位以下の投薬量、またはその適当な部分で含むものである。

【0154】

本発明の1つの好ましい態様では、式(1)の化合物は、グルココルチコイドと同時にまたは相前後して投与してもよい。このような治療法では、必要とされるグルココルチコイドの量を著しく低減し得る。

【0155】

式(1)の化合物は、唯一の活性な薬剤として、または別の活性な薬剤のいずれか、例えば、グルココルチコイドと共に獣医用組成物に使用するためにも提供し得る。これらは、当技術分野中で知られている任意の適当な手段によって調製できる。そのような組成物の例としては、以下に適するものが挙げられる：

- (a)経口の投与、外用(例えば、水性また非水性の溶液または懸濁液を含む液体)、錠剤、ボラス、粉末、顆粒、飼料との混合用ペレット、舌への適用用ペースト；
- (b)非経口投与薬投与、例えば、無菌の溶液または懸濁液として皮下、筋肉内または静脈注射；および
- (c)局所適用、例えば、クリーム、軟膏、ゲル、ローション；など。

【0156】

MIFと結合するか拮抗するその能力によって、式(1)の化合物またはその塩類または誘導体は、実験室用または診断用またはin vivoの画像形成試薬として使用してもよい。典型的には、そのような使用のためには、ある方法(例えば、放射性同位元素、蛍光、比色定量標識)で化合物に標識を付けるか、結合したキレート化剤となるであろう。特に式(1)の化合物は、MIF用分析システムの一部または他の阻害剤の識別のためにスクリーンにおいて対照として使用することができるであろう。当業者はそのようなスクリーンに精通しており、式(1)の化合物を使用して、容易にそのようなスクリーンを確立することができる

10

20

30

40

50

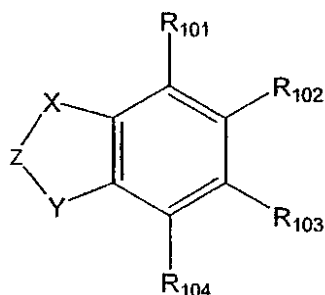
。当業者は、in vivoの診断画像形成用のキレート剤の結合分子の使用にも精通しているであろう。

【0157】

本発明の別の態様では、式(III)の化合物または薬理的に許容できる塩またはそのプロドラッグが提供される：

【0158】

【化15】



(III)

10

【0159】

(式中、

Xは、-O-、-NH-または-CH₂-であり；

Yは、-NH-、-O-、-S-または-CH₂-であり；

Zは、-C(O)-、-C(S)-または-S(O)-であり；

R₁₀₁は、水素、C₁₋₃アルキル、OH、SH、NH₂、NHC₁₋₃アルキル、F、ClまたはBrから選択され；

R₁₀₂は、C₁₋₂₀アルキル、C₂₋₂₀アルケニル、CO₂H、F、Cl、Br、CO₂R₁₀₅、(CH₂)_wR₁₀₆、C(O)N(R₁₀₇)₂、C(=N)NHC₁₋₆アルキル、SO₂C₁₋₆アルキル、C(O)[NHCH(R₁₀₈)C(O)]_q-OR₁₀₉、NH₂、C(O)糖、CONH(CH₂)_nアリーール、NHC(O)(CH₂)_nS複素環基、C(O)SC₁₋₆アルキル、C(O)(CH₂)_nCO₂H、SO₂OC₁₋₁₀アルキルおよびSO₂NHC₁₋₁₀アルキルから選択され；

R₁₀₃は、水素、F、Cl、Br、C₁₋₆アルキル、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nNO₂、-(CH₂)_n-OH、-(CH₂)_n-CF₃、-(CH₂)_nC(O)C₁₋₃アルキルまたは-(CH₂)_n-SHから選択され；

R₁₀₄は、水素、メチル、エチル、CH₂C(R₁₁₀)₃、C(R₁₁₀)₃、-CH₂=CH₂、フルオロ、クロロまたはプロモから選択され；

R₁₀₅は、水素、C₁₋₂₀アルキル、C₂₋₂₀アルケニルまたは(CH₂)_tOC₁₋₃アルキルから選択され；

R₁₀₆は、SH、SC₁₋₆アルキル、OH、OC₁₋₆アルキル、糖、CO₂H、NH₂、複素環基またはアリーールから選択され；

各R₁₀₇は、水素、C₁₋₂₀アルキル、C₂₋₂₀アルケニル、(CH₂)_tアリーールおよび(CH₂)_t複素環基から独立して選択され；

R₁₀₈は、アミノ酸の特性基であり；

R₁₀₉は、水素、C₁₋₃アルキルであり；

各R₁₁₀は、水素およびハロゲンから独立して選択され；

nは0または1~3の整数、qは1~5の整数、wは1~6の整数、tは1~10の整数であり；ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーールおよび複素環基は任意に置換されていてもよい。

【0160】

式(III)の好ましい化合物は式(IV)を有するベンゾイミダゾール化合物である：

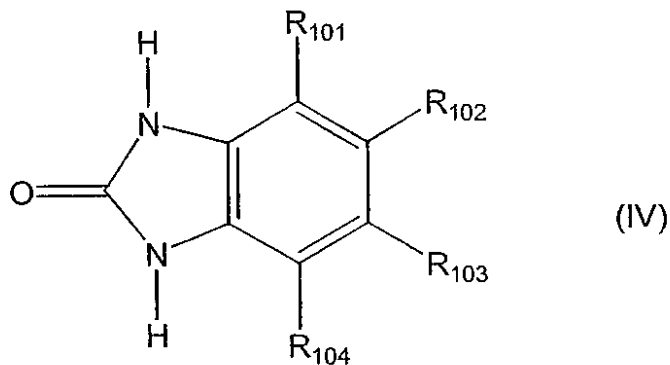
【0161】

20

30

40

【化16】



10

【0162】

(式中、

R_{101} は、水素、 CH_3 、OH、SH、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、F、ClまたはBrから選択され；

R_{102} は、 C_{1-20} アルキル、 C_{2-20} アルケニル、 CO_2H 、F、Cl、Br、 CO_2R_{105} 、 $(CH_2)_wR_{106}$ 、 $C(O)N(R_{107})_2$ 、 $C(=N)NHC_{1-6}$ アルキル、 SO_2C_{1-6} アルキル、 $C(O)[NHCH(R_{108})C(O)]_q-OR_{109}$ 、 NH_2 、 $C(O)$ 糖、 $CONH(CH_2)_n$ アリアル、 $NHC(O)(CH_2)_nS$ 複素環基、 $C(O)SC_{1-6}$ アルキル、 $C(O)(CH_2)_nCO_2H$ 、 SO_2OC_{1-10} アルキルおよび SO_2NHC_{1-10} アルキルから選択され；

20

R_{103} は、水素、F、Cl、Br、 C_{1-6} アルキル、 $(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nNO_2$ 、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-CF_3$ 、 $CH_2C(O)CH_3$ または $-(CH_2)_n-SH$ から選択され；

R_{104} は、水素、メチル、エチル、 CH_2CF_3 、 $-CH_2=CH_2$ フルオロ、クロロまたはプロモから選択され；

R_{105} は、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 $(CH_2)_tOC_{1-3}$ アルキルから選択され；

R_{106} は、SH、 SC_{1-6} アルキル、OH、 OC_{1-6} アルキル、糖、 CO_2H 、 NH_2 、複素環基またはアリアルから選択され；

各 R_{107} は、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 $(CH_2)_t$ アリアルおよび $(CH_2)_t$ 複素環基から独立して選択され；

30

R_{108} は、アミノ酸の特性基であり；

R_{109} は、水素、 C_{1-3} アルキルであり；

各 R_{110} は、独立して水素およびハロゲンから選択され；

n は0または1~3の整数、 q は1~5の整数、 w は1~6の整数、 t は1~10の整数であり；ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、アリアルおよび複素環基は任意に置換されていてもよい。

【0163】

好ましくは、式(III)または式(IV)の化合物について次の定義の少なくとも1または複数個を適用する：

R_{101} は、水素、F、ClまたはBr；

40

R_{102} は、 C_{1-20} アルキル、ハロゲン、 NH_2 、 CO_2H 、 CO_2C_{1-10} アルキル、 $C(O)$ 糖、 $CO_2(CH_2)_nO$ C_{1-6} アルキル、 $CONHC_{1-10}$ アルキル、 $CONH(CH_2)_n$ アリアル、 $CO[NHCH(R_{107})CO]-OH$ および $CO[NHCH(R_{107})CO]OC_{1-3}$ アルキル、 $NHC(O)(CH_2)_nS$ 複素環基、 $C(O)SC_{1-6}$ アルキル、 $C(O)(CH_2)_nCO_2H$ 、 SO_2OC_{1-10} アルキル、 SO_2NHC_{1-10} アルキルまたは $C(=NH)NHC_{1-6}$ アルキル；

R_{103} は、水素、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $(CH_2)_nNH_2$ 、 $(CH_2)_nNO_2$ 、 $(CH_2)_nOH$ または $(CH_2)_nCF_3$ ；

R_{104} は、水素、F、ClまたはBr；

R_{108} は、アミノ酸の特性基、好ましくはセリン(CH_2OH)またはフェニルアラニン(CH_2Ph)からの特性基；

n は0または1~3の整数；および

50

ここで各アルキル基またはアリール基は、好ましくは1または複数個のOH、カルボン酸またはハロで任意に置換されていてもよい。

【0164】

式(III)の好ましい化合物としては以下のものが挙げられる：

ベンズイミダゾール-2-オン-5-n-ペンタノエート、
 5[2(1-オキシ-2-ヒドロキシエチル)エチル]ベンズイミダゾール-2-オン-5-カルボキシレート、
 ベンズイミダゾール-2-オン-5-メタノエート、
 ベンズイミダゾール-2-オン-5-エタノエート、
 ペンチル-ベンゾイミダゾール-2-チオキソ-5-カルボキシレート、 10
 3,4,5-トリス(アセチルオキシ)-6-[(アセチルオキシ)メチル]テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-ベンズイミダゾール-2-オン-5-カルボキシレート、
 5-プロモ-6-メチルベンゾイミダゾール-2-オン、
 5-ヒドロキシ-6-メチルベンゾイミダゾール-2-オン、
 5-ドデカニルベンゾイミダゾール-2-オン、
 4,5,7-トリプロモ-6-メチルベンズイミダゾール-2-オン、
 4,5,6,7-テトラプロモベンズイミダゾール-2-オン、
 5-メチル-6-ニトロベンズイミダゾール-2-オン、
 5-アミノ-6メチルベンズイミダゾール-2-オン、
 N-(6-メチルベンズイミダゾール-5-イル)-2-ピリミジン-2-イル-スルファニル-アセトアミド、 20
 ペンチル-ベンズイミダゾール-2-オン-5-カルボチオエート、
 5-(ベンズイミダゾール-2(3H)-オン-6-イル)-5-オキソペンタン酸、
 2(3H)-ベンズイミダゾロン-5-スルホン酸ペンチルエステル、
 2(3H)-ベンズイミダゾロン-5-スルホン酸ペンチルアミド、
 N-ブチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-1,3-ベンズイミダゾール-5-カルボキシイミダミド；
 5-ヘプタノイルベンゾフラン-2(3H)-オン、
 メチル3-ヒドロキシ-2-[(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-1,3-ベンズイミダゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}プロパノエート、
 3-ヒドロキシ-2-[(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-1,3-ベンズイミダゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}プロパン酸、 30
 メチル2-[(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-1,3-ベンズイミダゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}-3-フェニルプロパノエート、
 2-[(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-1,3-ベンズイミダゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}-3-フェニルプロパン酸、および
 N-(3,4-ジヒドロキシフェニルエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-1,3-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド。

【0165】

特に断らない限り、本明細書における従来技術の参照は、その従来技術がオーストラリアにおいて通常かつ一般的な知識の一部を構成すると認めまたは何らかのかたちでそう示唆していると解されるものではないし、解されるべきではない。 40

【0166】

当業者であれば、本願に記載する発明に、具体的に記載されたもの以外の変形や修正を施し得ることを認識するであろう。本発明は、本発明の思想および範囲に入るそうした変形および修正をすべて含むと理解すべきである。本発明はまた、本明細書で言及または指し示したステップ、特徴、組成物および化合物を、個別的にであれ集合的にであれすべて含み、前記ステップまたは特徴の2以上の任意の組合せをすべて含む。

【0167】

以下、実施例を参照して本発明を説明するが、これらの例は、例示の目的のためだけに含まれるものであり、ここまでに記載してきた発明の一般性を限定する意図ではない。 50

【実施例】

【0168】

式(1)の化合物の合成

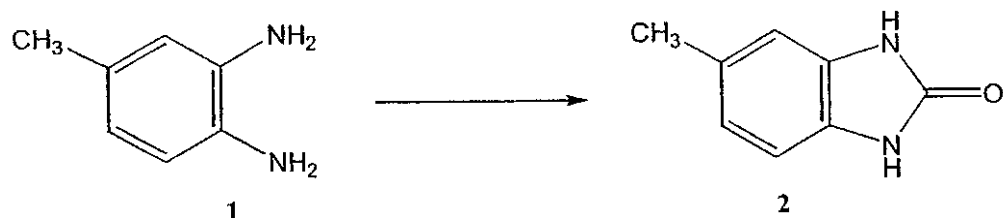
【0169】

(実施例1)

5-メチルベンズイミダゾール-2-オン(2)

【0170】

【化17】



10

【0171】

これはハーヴィーら(12)によって記載されるようにして調製した。

【0172】

尿素(6.00g、0.1000mol)および3,4-ジアミノトルエン(1)(12.20g、0.0999mol)のペンタン-1-オール(40mL)溶液を、窒素雰囲気下、激しく攪拌し加熱還流した。2時間後に加熱をやめ、室温に冷やすとピンク色の固体が析出した。これをろ別し、沸騰エタノールから再結晶(17.98g、400mL中)し、ピンク色の粉末として5-メチルベンズイミダゾール-2-オン(2)を2回にわたって得た。全回収量は8.21g(収率56%)であった。

20

R_f: 0.40 (9:1 CHCl₃:MeOH)、融点: 300~302、文献³融点: 297~300 ;¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD): 2.12 (s, 3H, CH₃)、6.63~6.70 (m, 3H, ArH);LRESI質量スペクトル: m/z 149 (100%, MH⁺)。

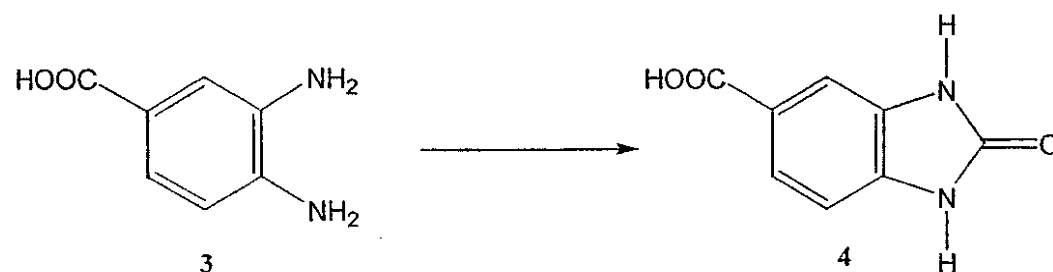
【0173】

(実施例2)

ベンズイミダゾール-2-オン-5-カルボン酸(4)

【0174】

【化18】



40

【0175】

ハーヴィーら(12)によって記載され5-メチルベンズイミダゾール-2-オン(2)の調製のために実施例1で使用した方法を、3,4ジアミノ安息香酸(3)から出発した点を除いて同様に用いた。

【0176】

尿素(1.20g、0.0200mol)および3,4-ジアミノ安息香酸(3)(3.04g、0.0200mol)のペンタン-1-オール(10mL)溶液を、窒素雰囲気下、激しく攪拌し加熱還流した。4時間後に加熱をやめ、室温に冷えるとすぐに水(30mL)を加えた。濃HClでpH1に調節した。得られた暗色固

50

体をろ別し、さらに水(2×20mL)で洗浄し、乾燥して黒色粉末としてベンズイミダゾール-2-オン-5-カルボン酸(4)3.00g(収率84%)を得た。

R_f: 0.09 (9:1 CHCl₃:MeOH)、0.20 (4:1 CHCl₃:MeOH)、

¹H NMR (d₆-DMSO): 6.98 (d, 1H, J_{7,6} 8.1Hz, H-7)、7.45 (d, 1H, J_{4,6} 1.2Hz, H-4)、7.60 (dd, 1H, H-6)、10.78 (bs, 1H, NH)、10.94 (bs, 1H, NH);

LRESI負イオン質量スペクトル: m/z 177 (100%, M-H⁻)。

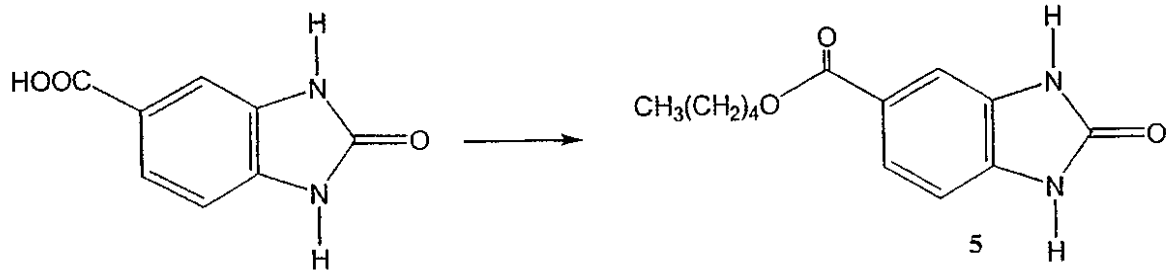
【0177】

(実施例3)

ベンズイミダゾール-2-オン-5-n-ペンタノエート(5)

【0178】

【化19】



10

20

【0179】

ベンズイミダゾール-2-オン-5-カルボン酸(4)(250mg、0.9070mmol)およびDowex 50W-X8 (H⁺)樹脂(250mg)をペンタン-1-オール(40mL)に懸濁させ、混合物を42時間、加熱還流した。固体をろ別し、メタノール(3×20mL)で洗浄し、ろ液を合わせて蒸発乾固し、オフホワイト粉末としてベンズイミダゾール-2-オン-5-n-ペンタノエート(5)(310mg、収率43%)を得た。

R_f: 0.63 (4:1 CHCl₃:MeOH)、

融点: 227 ~ 228、

¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD): 0.88 ~ 0.92 (t類似, 3H, CH₃)、1.33 ~ 1.43 (m, 4H, 2 × CH₂)、1.70 ~ 1.79 (m, 2H, CH₂)、4.25 ~ 4.29 (t類似, 2H, CH₂)、7.04 (d, 1H, J_{7,6} 8.4Hz, H-7)、7.44 (bs, 1H, NH)、7.55 (bs, 1H, NH)、7.66 (bs, 1H, H-4)、7.75 (dd, 1H, J_{6,5} 1.5Hz, H-6);

LRESI負イオン質量スペクトル: m/z 247 (100%, [M-H]⁻);

HRESI正イオン質量スペクトル: C₁₃H₁₇N₂O₃の計算値 249.12391,

C₁₃H₁₆N₂O₃の計算値 C, 62.97; H, 6.50; N, 11.29, 実測値: C, 63.1, H, 6.54, N, 11.05。

【0180】

(実施例4)

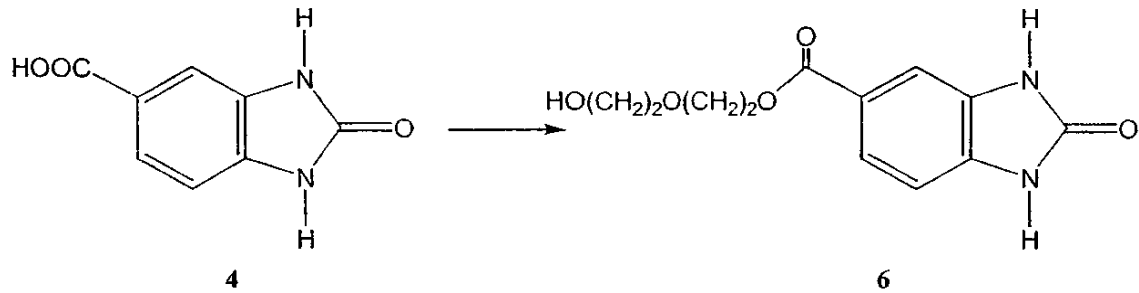
5-[2(1-オキシ-2-ヒドロキシメチル)エチル]ベンズイミダゾール-2-オン-5-カルボキシルレート(6)

【0181】

30

40

【化20】



10

【0182】

ベンズイミダゾール-2-オン-5-カルボン酸(4)(300mg、1.6853mmol)およびDowex 50W-X8 (H⁺)樹脂(300mg)をジエチレンエチレングリコール(50mL)中に懸濁させ、混合物を44時間、加熱還流した。固体をろ別し、メタノール(3×20mL)で洗浄し、ろ液を合わせて真空蒸留で体積を低減した(約2mL)。この残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、4:1 CHCl₃:MeOHの定組成で)で分離し、蒸発乾固してオフホワイト粉末として5-[2(1-オキシ-2-ヒドロキシメチル)エチル]ベンズイミダゾール-2-オン-5-カルボキシレート(6)(310mg、収率43%)を得た。

R_f: 0.63 (4:1 CHCl₃:MeOH)、

融点: 227~228、

¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD): 0.88~0.92 (t類似, 3H, CH₃)、1.33~1.43 (m, 4H, 2×CH₂)、1.70~1.79 (m, 2H, CH₂)、4.25~4.29 (t類似, 2H, CH₂)、7.04 (d, 1H, J_{7,6} 8.4Hz, H-7)、7.44 (bs, 1H, NH)、7.55 (bs, 1H, NH)、7.66 (bs, 1H, H-4)、7.75 (dd, 1H, J_{6,5} 1.5Hz, H-6);

LRESI負イオン質量スペクトル: m/z 247 (100%, [M-H]⁻);

20

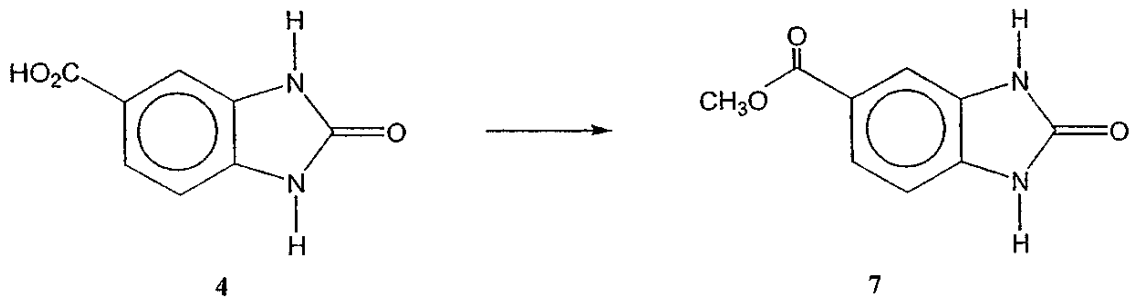
【0183】

(実施例5)

ベンズイミダゾール-2-オン-5-メタノエート

【0184】

【化21】



30

【0185】

ベンズイミダゾール-2-オン-5-カルボン酸(4)(100mg; 0.56mmol)およびDCC(100mg)をメタノール中に懸濁させ、混合物を42時間、加熱還流した。固体をろ別し、メタノール(3×3mL)で洗浄し、ろ液を合わせて蒸発乾固してベンズイミダゾール-2-オン-5-メタノエート(7)を収率61%で得た。

¹HMR (d₆-DMSO): 3.80 (s, 3H, CO₂CH₃)、6.70 (d, 1H, J_{ortho} 8.1Hz, 芳香族)、7.46 (bs, 1H, 4-H 芳香族)、7.61 (d, 1H, J_{ortho} 8.1Hz, 芳香族)、10.82 (bs, 1H, NH)および10.99 (bs, 1H, NH)。

負イオン質量スペクトル: m/z 191 (40%, M-1⁺)。

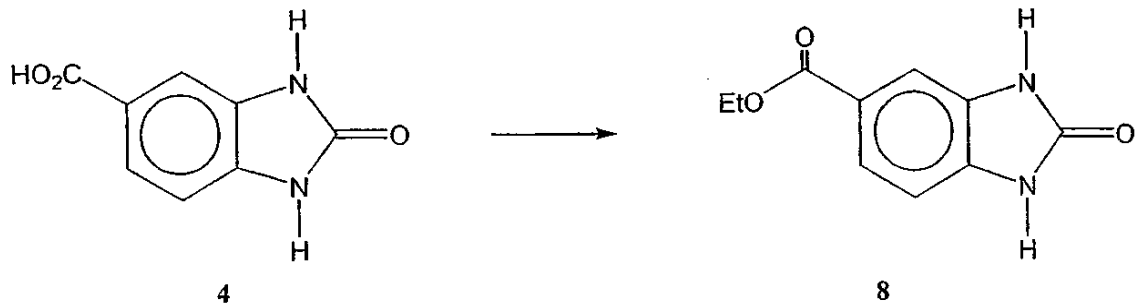
40

【0186】

(実施例6)

50

ベンズイミダゾール-2-オン-5-エタノエート
 【0187】
 【化22】



10

【0188】

ベンズイミダゾール-2-オン-5-カルボン酸(4)(100mg)および濃 H_2SO_4 (0.25mL)をエタノール中に懸濁させ、混合物を20時間、加熱還流した。固体をろ別し、エタノール(50mL)で洗浄し、ろ液を合わせて蒸発乾固して収率69%でベンズイミダゾール-2-オン-5-エタノエート(8)を得た。

1HMR (d_6 -DMSO): 1.20 (t, 3H, $J=6.9Hz$, CH_3 -), 4.26 (q, 2H, $J=6.9Hz$, OCH_2 -), 7.00 (d, 1H, J_{ortho} 8.1Hz, H-7 芳香族)、7.46 (d, 1H, J_{meta} 1.5Hz, 4-H 芳香族)、7.62 (dd, 1H, J_{ortho} 8.2Hzおよび J_{meta} 1.5Hz, 6-H 芳香族)および10.88 (bs, 2H, NH)。
 負イオン質量スペクトル: M/Z 205 (100%, $M-1^+$)。

20

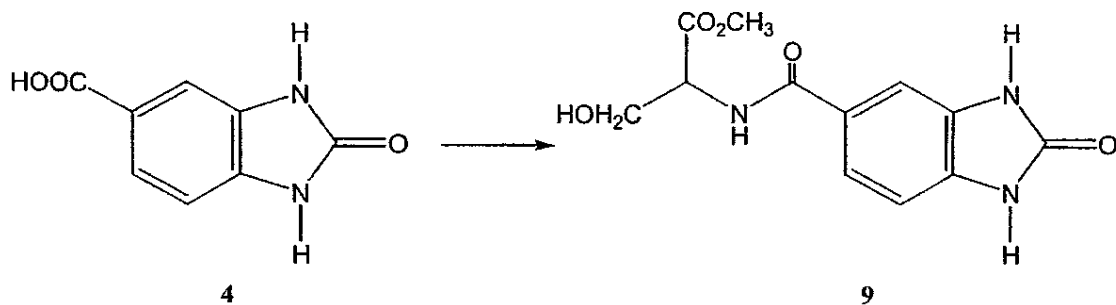
【0189】

(実施例7)

メチル3-ヒドロキシ-2-{(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-1,3-ベンズイミダゾール-5-イル)カルボニル}アミノ}プロパノエート(9)

【0190】

【化23】



30

【0191】

ベンズイミダゾール-2-オン-5-カルボン酸(4)(356mg、2.00mmol)およびL-セリン-メチルエステル塩酸塩(311mg、2.00mmol)をモレキュラーシーブで乾燥させたDMF(6mL)中に懸濁させ氷浴中で冷却した。次いで、続く工程で、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(612mg、4.00mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.696mL、517mg、4.00mmol、Hunnig塩基)および1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(412mg、2.00mmol)を加えた。反応を室温で平衡させ、41時間撹拌した。

40

【0192】

次いで、白色固体ジシクロヘキシル尿素をろ過し、さらにDMF(5mL)で洗浄した。ろ液を合わせ、次いで真空蒸留して黒色の油(2.09g)を得た。これを氷上、クロロホルム(20mL)で練り洗い(triturate)し、ろ過して暗色固体を得た。サンプル(250mg)をDMFポーラスとして構築し、これをカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、4:1 $CHCl_3$:MeOHの定組成で溶出)で

50

分離し、薄い褐色粉末としてベンズイミダゾール-2-オン-5-セリンアミドのカップリング付加物(9)208mgを得た。

R_f 0.41 (4:1 CHCl_3 :MeOH)、

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 3.63 (s, 3H, CO_2CH_3)、3.75~3.79 (t類似, 2H, CH_2)、4.48~4.54 (m, 1H, CH)、5.00 (t, 1H, OH)、6.97 (d, 1H, $J_{7,6}$ 8.1Hz, H-7)、7.47 (bs, 1H, H-4)、7.54 (dd, 1H, $J_{6,5}$ 1.5Hz, H-6)、8.35 (d, 1H, J_{NH} 7.5Hz, NH)、10.83 (bs, 2H, 2 x NH);

LRESI質量スペクトル: m/z 280 (100%, MH^+)。

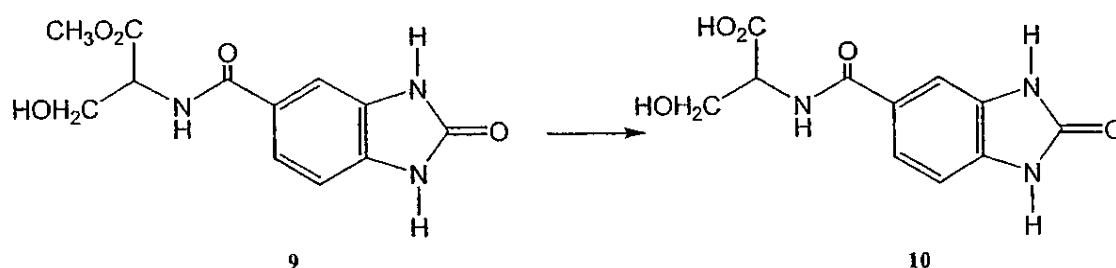
【0193】

(実施例8)

3-ヒドロキシ-2-[[[(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-1,3-ベンズイミダゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}プロパン酸(10)

【0194】

【化24】



【0195】

メチルエステル付加物ベンズイミダゾール-2-オン-5-カルボキシ-(L-セリン)-アミド(9)(100mg、0.3584mmol)をメタノール(10mL)中に懸濁させ、1M NaOH水溶液(0.68mL、0.680mmol)を加えると容易に溶解した。出発原料の消失をTLCでモニターし、室温で一夜攪拌して完全に消失させた。さらにメタノール(30mL)を加えて体積を増し、Dowex 50W-X8(H^+)樹脂の添加によってpHを10から5に慎重に調節した。樹脂を素早く過し、さらにメタノール(4 x 20mL)で洗浄し、ろ液を合わせてロータリーエバポレーターで乾燥させたところ、白色粉末としてベンズイミダゾール-2-オン-5-カルボキシ-(L-セリン)-アミド(10)(91mg、収率96%)が得られた。

R_f : 0.04 (4:1 CHCl_3 :MeOH)、

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 3.74~3.80 (m, 2H, CH_2)、4.38~4.45 (m, 1H, CH)、6.97 (d, 1H, $J_{7,6}$ 8.1Hz, H-7)、7.46 (bs, 1H, H-4)、7.53 (dd, 1H, $J_{6,5}$ 1.5Hz, H-6)、8.16 (d, 1H, J_{NH} 7.5Hz, NH);

LRESI質量スペクトル: 正イオン m/z 266 (100%, MH^+)、負イオン m/z 264 (100%, $[\text{M}-\text{H}]^-$)。

【0196】

(実施例9)

メチル2-[[[(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-1,3-ベンズイミダゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}-3-フェニルプロパノエート(11)

【0197】

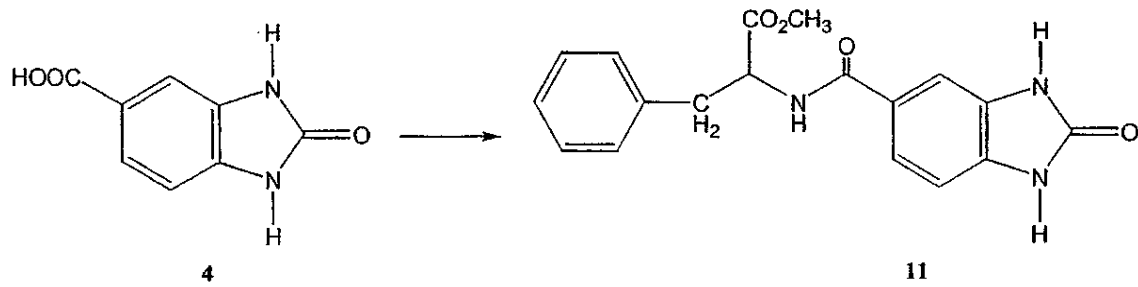
10

20

30

40

【化25】



10

【0198】

ベンズイミダゾール-2-オン-5-カルボン酸(4)(356mg、2.00mmol)およびL-フェニルアラニン-メチルエステル塩酸塩(431mg、2.00mmol)をモレキュラーシーブで乾燥させたDMF(6mL)に懸濁させた懸濁液を、氷浴中で冷却した。次いで、続く工程で、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(612mg、4.00mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.696mL、517mg、4.00mmol(Hunnig塩基))および1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(412mg、2.00mmol)を加えた。反応を室温で平衡させ、44時間撹拌した。

【0199】

次いで、白色固体ジシクロヘキシル尿素をろ過し、さらにDMF(5mL)で洗浄した。ろ液を合わせ、次いで真空蒸留して黒色の油(2.00g)を得た。これをカラムクロマトグラフィー(SiO₂、6:1 CHCl₃:MeOHの定組成で溶出)で分離し、褐色固形物1.15gを主生成物として得た。150mgを取り、次いでこれを再度クロマトグラフィー(SiO₂、9:1 CHCl₃:MeOHの定組成で溶出)にかけ、オフホワイト粉末としてベンズイミダゾール-2-オン-5-フェニルアラニン-アミドのカップリング付加物(11)81mg(全収率90%と等価)を得た。

20

R_f: 0.38 (9:1 CHCl₃:MeOH)、

融点: 220 ~ 221 ;

¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD): 3.06 ~ 3.13 (m, 2H, CH₂), 3.63 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.86 (t類似, 1H, CH), 6.90 (bd, 1H, J 8.1Hz), 7.03 ~ 7.05 (m, 2H), 7.10 ~ 7.18 (m, 3H), 7.28 ~ 7.31 (m, 2H, J 8.1Hz, J 1.5Hz);

LRESI質量スペクトル: m/z 340 (41%, MH⁺), 225 (100%)。

30

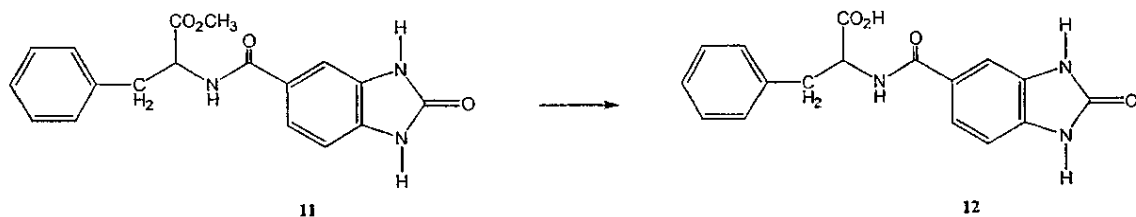
【0200】

(実施例10)

2-{{(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-1,3-ベンズイミダゾール-5-イル)カルボニル}アミノ}-3-フェニルプロパン酸(12)

【0201】

【化26】



40

【0202】

1M NaOH水溶液(0.75mL、0.75mmol)を、メタノール(7.5mL)に溶解したベンズイミダゾール-2-オン-5-カルボキシ-(L-フェニルアラニン)-アミドのメチルエステル付加物(11)(65mg、0.1917mmol)に加え、これを室温で一夜撹拌した。さらにメタノールを加えて体積を50mLに増し、次いで、Dowex 50W-X8(H⁺)樹脂の添加によってpHを10から5に注意深く調節した。樹脂を急速にろ過し、さらにメタノール(4×20mL)で洗浄し、ろ液を合わせてロータ

50

リーエバポレーターで乾燥させたところ油状物を得た。これを熱エタノール中に取り、冷却したところ溶液から白色固体が得られた。これをろ別し乾燥して、白色粉末としてベンズイミダゾール-2-オン-5-カルボキシ-(L-フェニルアラニン)-アミド(12)(60mg、収率97%)を得た。

R_f: 0.03 (9:1 CHCl₃:MeOH)、

融点: 222 ~ 223 、

¹H NMR (CD₃OD): 3.13 (dd, 1H, J_{geminal} 13.5Hz, J 7.8Hz, ベンジル-CH₂)、3.34 (dd, 1H, ベンジル-CH₂)、4.76 (t類似, 1H, J 7.5Hz, CH)、7.03 (bd, 1H, J 8.1Hz)、7.12 ~ 7.27 (m, 5H)、7.43 ~ 7.47 (m, 2H, J 8.4Hz, J 1.5Hz);

LRESI質量スペクトル: m/z 326 (100%, MH⁺)。 10

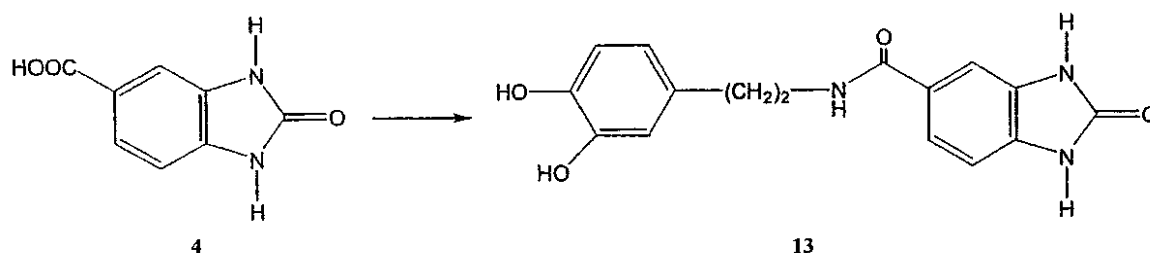
【 0 2 0 3 】

(実施例11)

N-(3,4-ジヒドロキシフェニルエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-1,3-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド(13)

【 0 2 0 4 】

【 化 2 7 】



【 0 2 0 5 】

ベンズイミダゾール-2-オン-5-カルボン酸(4)(356mg、2.00mmol)および3,4-ジヒドロキシフェニルエチルアミン塩酸塩(379mg、2.00mmol)をモレキュラーシーブで乾燥させたDMF(6mL)に懸濁させた懸濁液を、氷浴中で冷却した。次いで、続く工程で、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(612mg、4.00mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.696mL、5.17mg、4.00mmol、Hunnig塩基)および1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(412mg、2.00mmol)を加えた。反応を室温で平衡させ、44時間攪拌した。 30

【 0 2 0 6 】

次いで、白色固体ジシクロヘキシル尿素をろ過し、さらにDMF(2×5mL)で洗浄した。ろ液を合わせ、次いで真空蒸留して暗褐色の油状物(2.39g)を得た。これをメタノール(5mL)中に取り、クロロホルム(10mL)を添加したところ暗色固体が溶液から析出した。これをろ別し、最小量のDMFに溶解し、次いで、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、4:1 CHCl₃:MeOHの定組成で溶出)で薄褐色の粉末としてベンズイミダゾール-2-オン-5-ドーパミン-アミドのカップリング付加物(13)604mg(収率96%)を得た。サンプルを冷4:1 CHCl₃:MeOHで繰り返し洗いし、分光分析およびバイオアッセイ分析用の材料を得るためにろ過、乾燥した。 40

R_f: 0.38 (9:1 CHCl₃:MeOH)、

融点: >250 、融解せず黒ずむ;

¹H NMR (d₆ DMSO): 2.49 (t, 2H, J 1.8Hz, CH₂)、2.62 (t, 2H, J 7.8Hz, CH₂)、6.45 (dd, 1H, J_{6',5'} 8.1, J_{6',2'} 1.8Hz, H-6') 6.60 ~ 6.64 (m, 2H, H-2', H-5')、6.94 (d, 1H, J_{7,6} 8.4Hz, H-7)、7.42 (bs, 1H, H-4)、7.47 (dd, 1H, J_{6,4} 1.5Hz, H-4)、8.33 (bt, 1H, J 5.4Hz, アミド NH)、8.63 (bs, 1H, ヘテロ NH)、8.73 (bs, 1H, ヘテロ NH);

LRESI質量スペクトル: m/z, 負イオン312 (63%, [M-H]⁻)、(249, 39%)、(134, 100%);正イオン 314 (37%, MH⁺)、(211, 69%)、(130, 100%)。 50

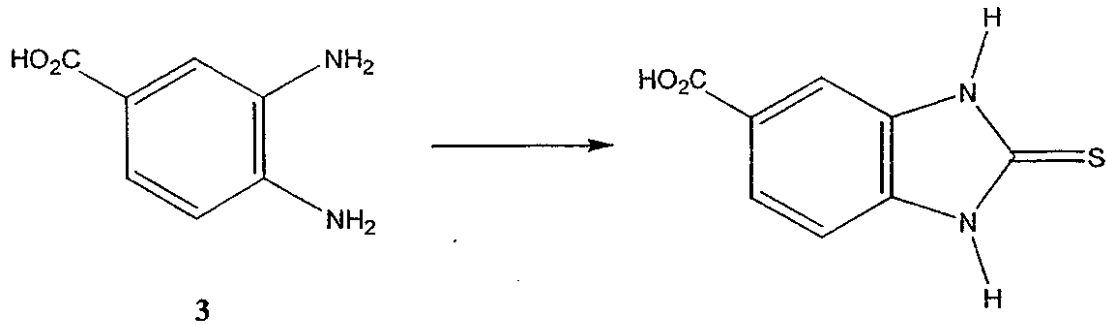
【 0 2 0 7 】

(実施例12)

ベンズイミダゾール-2-チオ-5-カルボン酸(14)

【0208】

【化28】



【0209】

尿素の代わりにチオ尿素を使用した他は、ハーヴィーら(12)によって記載されベンズイミダゾール-2-オン-5-カルボン酸(4)の調製のために実施例2で使用した方法を用いた。

【0210】

チオ尿素(1.52g、2mmol)および3,4-ジアミノ安息香酸(3)(3.04g、2mmol)をペンタン-1-オール(14ml)中、激しく攪拌し、窒素雰囲気下で加熱還流した。5時間後に加熱をやめ、12時間攪拌を継続した。水を加え、pHを1に調節した。溶媒を除去し、黒色の固体を冷水(10ml)で練り洗いし、ろ過して黒色粉末1.94gを得た。質量スペクトル中のLRESI陰イオン:m/z 193(M-H)⁻。

20

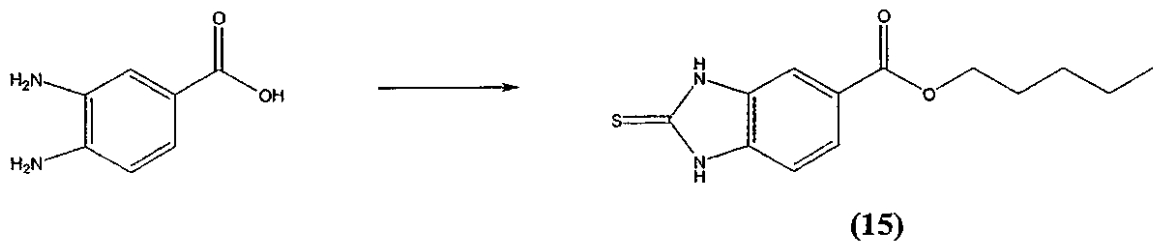
【0211】

(実施例13)

ペンチル-ベンズイミダゾール-2-チオキソ-5-カルボキシレート(15)

【0212】

【化29】



【0213】

無水の1-ペンタノール(50mL)中のジアミン(500mg、3.28mmol)混合物に、チオ尿素(300mg、3.94mmol)を加えた。混合物を6時間還流し、次いで、冷却後ろ過して黒色の固体(471mg、74%)を得た。固体を1M HClおよび水で洗浄した。次いで、乾燥した固体(200mg)を、無水の1-ペンタノール(25ml)中に懸濁させ、これにDowex H⁺樹脂(200mg)を加えた。混合物を42時間還流した。反応混合物を冷却ろ過し、ろ液を濃縮して黒色のゴム状物(193mg、全収率52%)として標題化合物を得た。

40

¹H NMR (CDCl₃): 8.41 (s, 1H, ArH)、8.03 (d, 1H, ArH)、7.82 (d, 1H, ArH)、4.30 (t, 2H, -OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、1.75 (m, 1H, , -OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、1.38 (m, 4H, , -OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、0.89 (m, 3H, , -OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃);

LRMS (ESI): m/z 265 [M+H⁺];

C₁₃H₁₆N₂O₂S: 264.34

【0214】

(実施例14)

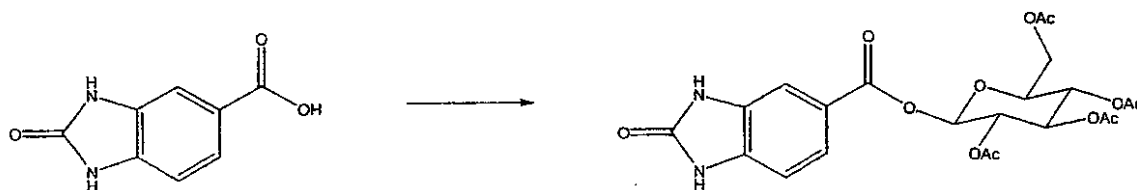
3,4,5-トリス(アセチルオキシ)-6-[(アセチルオキシ)メチル]テトラヒドロ-2H-ピラン-

50

2-イル-ベンゾイミダゾール-2-オン-5-カルボキシレート(16)

【0215】

【化30】



(16)

10

【0216】

無水ピリジン(20mL)中の酸(128mg、0.72mmol)溶液に Ag_2CO_3 (265mg、0.96mmol)およびモレキュラーシーブ(4、2.7g)を加えた。混合物を窒素雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラ-O-アセチル-グルコピラノシルプロミド(100mg、0.24mmol)を反応混合物に加え、室温で一晩攪拌した。次いで、混合物を、セライトによってろ過し、ろ液を濃縮して琥珀色のゴム状物とした。このゴム状物をクロロホルム(5mL)に溶解し、エーテルで練り洗いして白色固体(19mg、15%)として標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.70、8.60 (2x bs, 2x 1H, 2x NH)、7.80 (d, 1H, ArH)、7.70 (s, 1H, ArH)、7.10 (s, 1H, ArH)、5.92 (d, 1H, H-1, $J_{1,2}$ 3.8Hz)、5.36 (m, 2H, H-3 + H-2)、5.23 (m, 1H, H-4)、4.33 (dd, 1H, H-6, J_{gem} 11.7Hz, J_{vic} 4.6Hz)、4.15 (d, 1H, H-6', J_{gem} 11.8Hz)、3.96 (m, 1H, H-5)、2.07、2.05、2.0、1.59 (4x s, 4x 3H, 4x OAc);

LRMS (ESI): m/z 526 [$\text{M}+\text{NH}_4^+$];

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_{12}$: 508.43

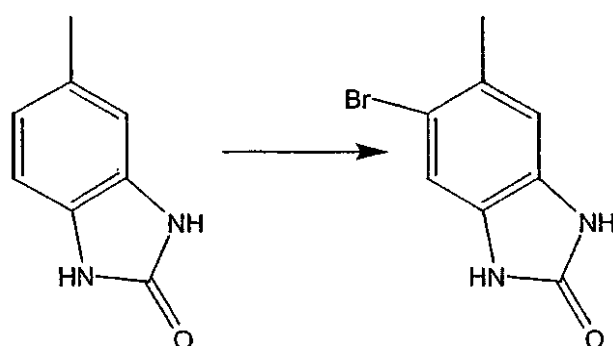
【0217】

(実施例15)

5-プロモ-6-メチルベンゾイミダゾール-2-オン(17)

【0218】

【化31】



(17)

40

【0219】

実施例1において調製した6-メチル-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(1.00g、6.76mmol)、N-ブロモスクシンイミド(1.30g、7.30mmol)および3-クロロペルオキシ安息香酸(0.05g、0.29mmol)の四塩化炭素(15ml)中混合物を、還流下で4時間加熱した。室温まで冷却して混合物をろ過し、メタノールから再結晶してベージュ色の固体(0.80g)として(17)を得た。さらに、メタノールに不溶の固形物を回収してさらに(17)(0.50g)を得、これらの固形物を合わせた(1.30g、85%)。

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 2.29 (s, 3H, CH_3)、6.89 (s, 1H, ArH)、7.06 (s, 1H, ArH)、10.59 (s, 1H, NH)、10.67 (s, 1H, NH)。

50

^{13}C NMR (d_6 -DMSO): 22.9 (CH_3), 111.0 (CH), 112.0 (CH), 114.8 (C), 128.9 (C), 129.7 (C), 130.0 (C), 155.7 (C)。

ESMS: m/z 225.0 (M-1)。

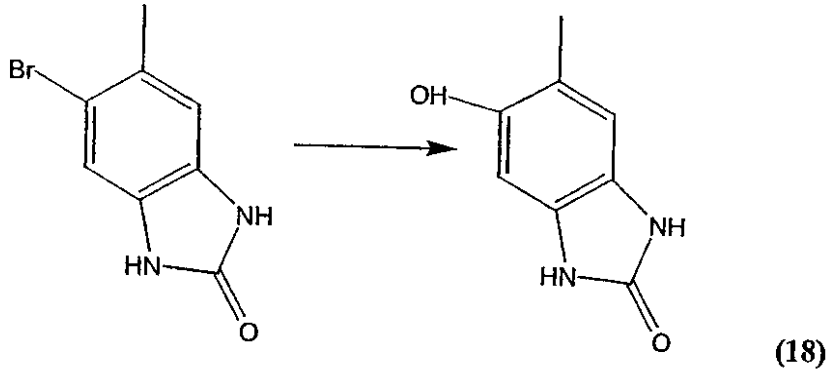
【0220】

(実施例16)

5-ヒドロキシ-6-メチルベンゾイミダゾール-2-オン(18)

【0221】

【化32】



10

【0222】

10%水酸化ナトリウム(5ml)およびエタノール(5ml)中の(16)(0.30g、1.32mmol)の溶液を、還流下で1.5時間加熱した。室温まで冷却して、エタノールを真空中で除去し、混合物をろ過し、白色固体(0.20g、92%)として(18)を得た。

^1H NMR (d_6 -DMSO): 2.28 (s, 3H, CH_3), 6.88 (s, 1H, ArH), 7.05 (s, 1H, ArH), 10.61 (s, 1H, NH), 10.66 (s, 1H, NH)。

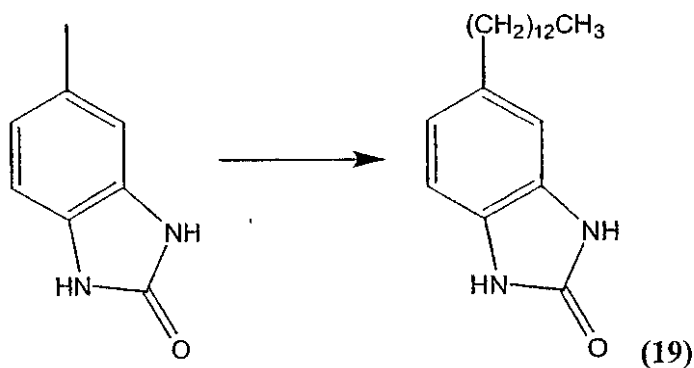
【0223】

(実施例17)

5-ドデカニルベンゾイミダゾール-2-オン(19)

【0224】

【化33】



40

【0225】

ナトリウム(0.05g、2.17mg原子)をエタノール(5ml)に溶解し、これに6-メチル-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(0.20g、1.35mmol)を加え、溶液を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空除去し、白色固体をテトラヒドロフラン(5ml)およびジメチルスルホキシド(5ml)中に取り、これに1-ブロモドデカン(0.34g、1.36mmol)を加え、全体を室温で2時間攪拌した。この混合物にN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)を加え、全体をさらに2時間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を真空中で蒸発させて黄色の残渣を得た。残渣をシリカカラムにかけ、12.5%のヘキサン酢酸エチルでクロマトグラフィー分離して黄色の油状物として(19)を得た。

50

^1H NMR (d_6 -DMSO): 0.84 (t, 3H, $J=4.5\text{Hz}$, CH_3), 1.20 (s, 18H, 9CH_2), 1.32 ~ 1.37 (m, 2H, CH_2), 1.74 ~ 1.79 (m, 2H, CH_2), 3.49 (t, 2H, $J=6.6\text{Hz}$, CH_2), 6.71 ~ 6.76 (m, 3H, 3ArH), 10.45 (bs, 2H, 2NH).

ESMS: m/z 317.3 ($\text{M}+1$).

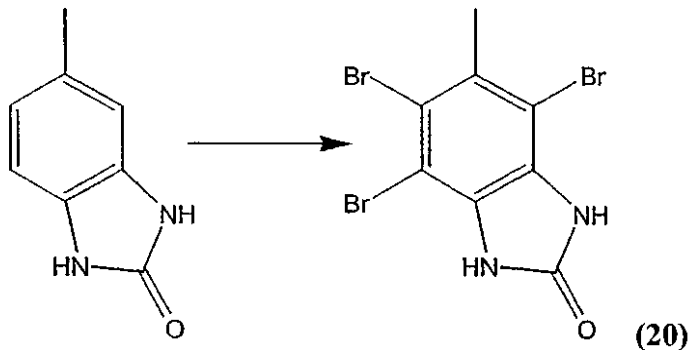
【 0 2 2 6 】

(実施例18)

4,5,7-トリブロモ-6-メチルベンズイミダゾール-2-オン(20)

【 0 2 2 7 】

【化34】



10

20

【 0 2 2 8 】

6-メチル-1,3-ジヒドロ-ベンズイミダゾール-2-オン(0.50g、3.38mmol)、酢酸ナトリウム(1.70g、20.48mmol)の酢酸(4ml)中の混合物を70 で加熱した。臭素(1.60g、10.0mmol)の酢酸(5ml)溶液を10分かけてゆっくり加えた。次いで、混合物を還流下で1時間加熱した。室温まで冷却し、黄色の混合物を氷冷水(100ml)に注ぎろ過した。固体をエタノールから再結晶しベージュの固体(0.76g、58%)として(20)を得た。

^1H NMR (d_6 -DMSO): 2.56 (s, 3H, CH_3), 11.33 (s, 2H, 2NH).

^{13}C NMR (d_6 -DMSO): 30.8 (CH_3), 102.7 (C), 103.4 (C), 117.0 (C), 129.2 (CBr), 129.3 (CBr), 129.6 (CBr), 154.6 (C).

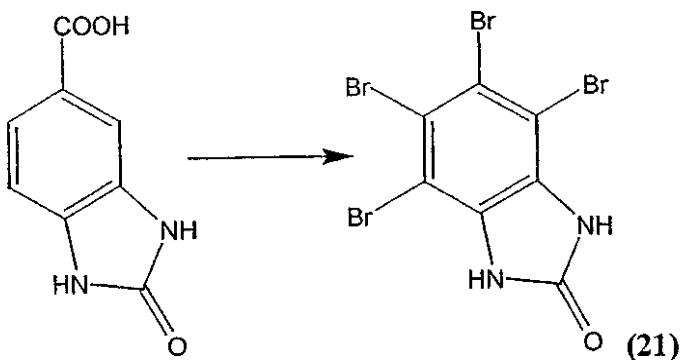
【 0 2 2 9 】

(実施例19)

4,5,6,7-テトラブロモベンズイミダゾール-2-オン(21)

【 0 2 3 0 】

【化35】



30

40

【 0 2 3 1 】

2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸(0.3g、1.7mmol)、酢酸ナトリウム(0.83g、10.0mmol)の酢酸(3ml)中混合物を70 で加熱した。臭素(0.80g、5.0mmol)の酢酸(3ml)溶液を10分かけてゆっくり加えた。次いで、混合物を還流下で1時間加熱した。室温まで冷却し、黄色の混合物を氷冷水(100ml)に注ぎろ過した。固体はエタノー

50

ルから再結晶し金色がかった固体(0.25g、33%)として(21)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 11.59 (s, 1H, COOH)。

ESMS: m/z 444.8 (25%) (M-1)、446.9 (70%)、448.9 (100%)、450.9 (70%)、452.9 (15%)

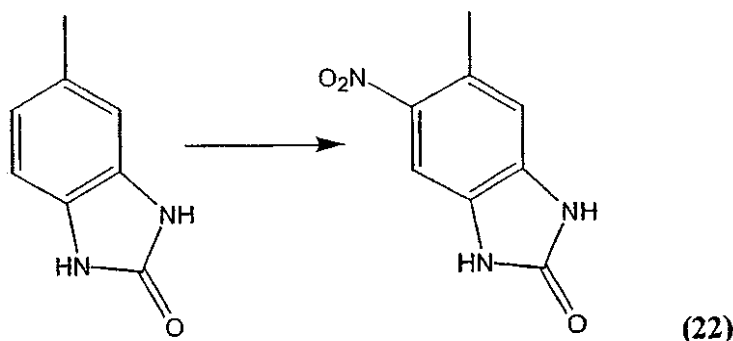
【 0 2 3 2 】

(実施例20)

5-メチル-6-ニトロベンズイミダゾール-2-オン(22)

【 0 2 3 3 】

【化 3 6】



10

20

【 0 2 3 4 】

6-メチル-1,3-ジヒドロ-ベンズイミダゾール-2-オン(0.30g、2.03mmol)の69%硝酸(5ml)中混合物を氷上で2時間攪拌した。黄色の混合物を水でろ過し洗浄して明るい黄色の固体(0.39g、99.7%)として(22)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 2.53 (s, 3H, CH_3)、6.94 (s, 1H, ArH)、7.57 (s, 1H, ArH)、10.96 (s, 1H, NH)、11.20 (s, 1H, NH)。

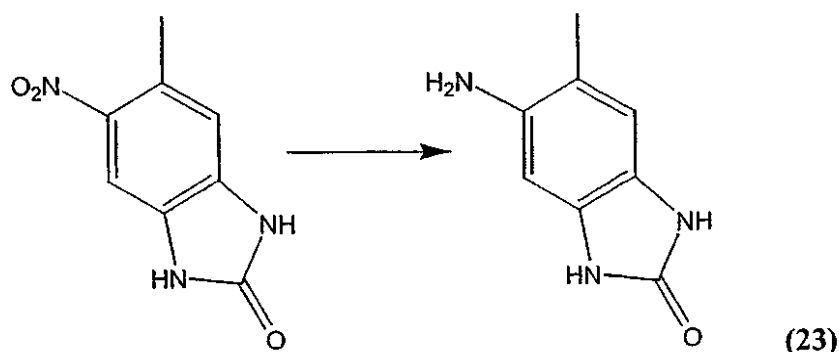
【 0 2 3 5 】

(実施例21)

5-アミノ-6-メチルベンズイミダゾール-2-オン(23)

【 0 2 3 6 】

【化 3 7】



30

40

【 0 2 3 7 】

エタノール(15ml)中の(22)(0.25g、1.30mmol)および炭素(0.05g)担持10%のパラジウムの混合物を、大気圧下で4時間水素化した。触媒をセライトによってろ別し、溶媒を真空中で除去して白色固体として(23)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 2.01 (s, 3H, CH_3)、4.40 (s, 2H, NH_2)、6.29 (s, 1H, ArH)、6.50 (s, 1H, ArH)、9.96 (s, 1H, NH)、10.08 (s, 1H, NH)。

ESMS: m/z 164.0 (M+1)。

【 0 2 3 8 】

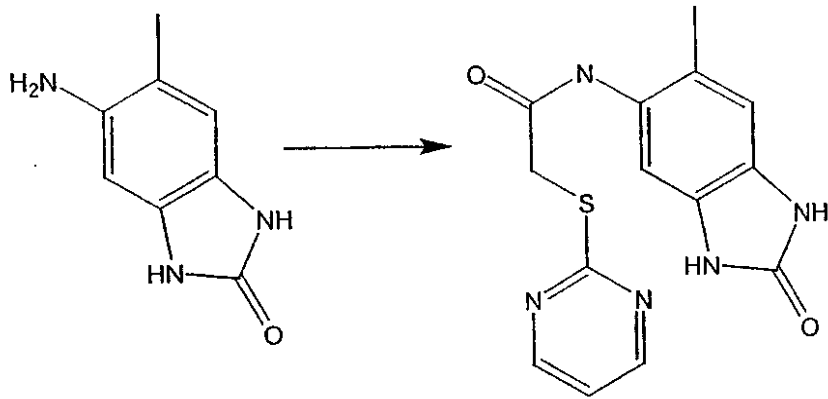
50

(実施例22)

N-(6-メチルベンズイミダゾール-5-イル)-2-ピリミジン-2-イル-スルファニル)-アセト
アミド(24)

【0239】

【化38】



(24)

【0240】

(2-ピリミジルチオ)酢酸(0.14g、0.82mmol)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(0.2
4g、1.48mmol)のジオキサン(5ml)溶液を、還流下で1時間加熱した。溶液を冷却し、(23)(
0.10g、0.61mmol)を加え、混合物を還流下で2時間加熱した。室温まで冷却し、混合物を
ろ過し、ろ液を真空中で蒸発させた。残渣を10%水酸化カリウム(20ml)中に取り、混合物
をろ過して暗褐色固体を得た。これをアセトニトリルから再結晶して褐色の固体として(2
4)を得た。

¹H NMR (d₆-DMSO): 2.20 (s, 3H, CH₃)、3.29 (s, 2H, CH₂)、6.71 (s, 1H, ArH)、7.30
(s, 1H, ArH)、7.93 (s, 1H, ArH)、8.56~8.65 (m, 2H, 2ArH)、10.33 (s, 1H, NH)、1
0.35 (s, 1H, NH)。

ESMS: m/z 314.2 (M-1)。

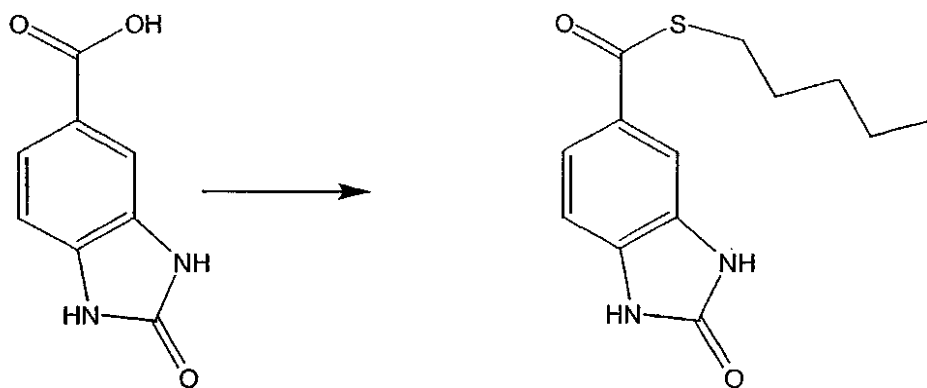
【0241】

(実施例23)

ペンチル-ベンズイミダゾール-2-オン-5-カルボチオエート(25)

【0242】

【化39】



(25)

【0243】

2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(0.20g、1.12mmol)を塩化チオニル(5ml)中、還流下で30分間加熱した。過剰の塩化チオニルを減圧して除去し、残渣をピリジン(5ml)中に取り、1-ペンタチオール(0.23g、2.21mmol)を加え、全体を還流下に2時間置いた。室温まで冷却し、混合物をろ過し、ろ液を真空中で蒸発させた。残渣を10%水酸化カリウム中に取り酢酸エチルで抽出して硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧して除去し、白色固体として(25)を得た。

^1H NMR (d_6 -DMSO): 0.86 (t, 3H, $J=6.9\text{Hz}$, CH_3)、1.31 (m, 4H, 2CH_2)、1.60 (m, 2H, CH_2)、2.99 (t, 2H, $J=7.2\text{Hz}$, CH_2)、7.00 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$, ArH)、7.40 (s, 1H, H-4)、7.61 (s, 1H, $J=8.4\text{Hz}$, ArH)。

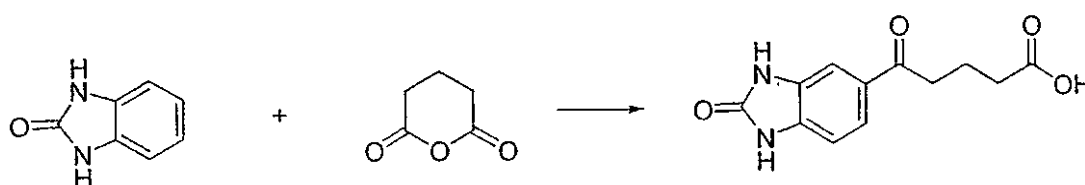
【0244】

(実施例24)

5-(ベンゾイミダゾール-2(3H)-オン-6-イル)-5-オキソペンタン酸(26)

【0245】

【化40】



(26)

【0246】

Kosyakovskaya(17)の手順に従った。グルタル酸無水物(3.42g、30mmol)およびベンゾイミダゾール-2(3H)-オン(4.02g、30mmol)のテトラクロロエタン(100ml)懸濁液に小分け容器を開いて取り出したばかりの塩化アルミニウム(14.0g、105mmol)を加えた。この混合物を105分間120℃まで加熱し、室温まで冷却し、次いで、氷(75g)と濃塩酸(20ml)の混合物上に注いだ。生じた固体を解体するため懸濁液を一夜撹拌した。テトラクロロエタンは、減圧下、混合物を水と共沸蒸留し、水相中に褐色の固体を懸濁させた。固体をろ別し、希塩酸、次いで水で洗浄した。固体を沸騰炭酸ナトリウム水溶液(5%w/v、150ml)に加え溶液をろ過した。冷却した溶液に脱色用の炭を加え、次いで、これを5分間沸騰させた。炭をろ過によって除去し、溶液のpHが4になるまで濃塩酸で処理した。沈殿した固体を一夜撹拌し、ろ別して、一定の重量(褐色の固体の1.6g)となるまで、50℃/20mmHgで真空オーブン中乾燥させた。NMRは、出発原料がまだ残っていることを示す。Kosyakovskaya(17)に示されたように、酢酸からのこの固体部分の再結晶では何らの生成物も回収できなかった。褐色の固体(300mg)部分を重炭酸ナトリウム水溶液(5%w/v、10ml)に溶解し、不溶物をろ過によって除去した。ろ液を濃塩酸で酸性化し、生じた沈殿をろ別し、ポンプ吸引で乾燥した(30mg)。

m/z (EI)観測値248.0799、計算値248.0797($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$)248.0797

^1H -nmr (200MHz, d_6 -DMSO) 11.05 (brs, 1H)、10.89 (brs, 1H)、7.66 (dd, 1H)、7.47 (d, 1H)、7.00 (d, 1H)、3.00 (t, 2H)、2.29 (t, 2H)、1.81 (p, 2H)。

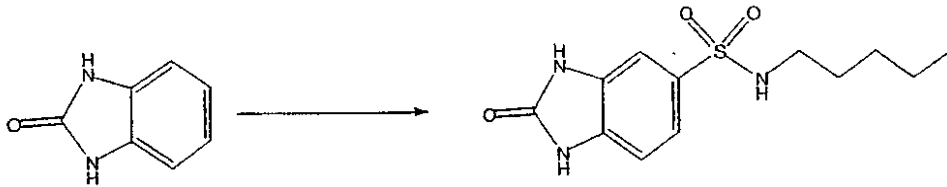
【0247】

(実施例25)

2(3H)-ベンゾイミダゾロン-5-スルホン酸ペンチルアミド(27)

【0248】

【化41】



(27)

【0249】

10

クロロスルホン酸(5ml)を-5℃に冷却し、攪拌しながら2(3H)-ベンズイミダゾロン(1g)を分けて加えた。冷浴を除き、反応混合物を30分かけて室温まで戻し、さらに30分かけて95℃まで加熱した。室温まで冷えた後に、反応溶液2mlを氷(20g)中のn-ペンチルアミン(10ml)に加えた。沈殿が生じた後、懸濁液を一夜放置した。ろ過後、水で十分にすすぎ、銀灰色の小板760mgを得た。少量はメタノールから再結晶したところ、標題化合物のほとんど無色の結晶を得た。

融点 316~318℃;

m/z (EI) 実測値: 283.0992、予想値 (C₁₂H₁₇N₃O₃S) 283.0991; ¹H-nmr (500MHz, d₆-DMSO) 11.01 (bs, 2H)、7.38 (dd, 1H)、7.34 (bt, 1H)、7.28 (d, 1H)、7.04 (d, 1H)、2.64 (m, 2H)、1.35~1.29 (m, 2H)、1.17~1.14 (m, 4H)、0.78 (t, 3H);

20

¹³C-nmr (125.8MHz, d₆-DMSO) 155.35、132.83、132.35、129.63、119.91、108.13、106.59、42.47、28.53、28.21、21.61、13.76。

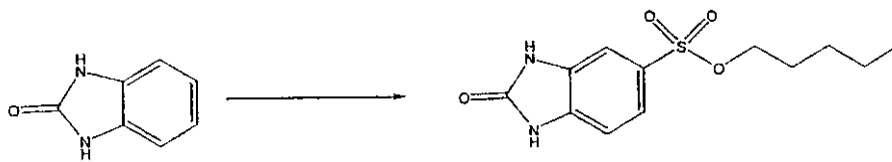
【0250】

(実施例26)

2(3H)-ベンズイミダゾロン-5-スルホンペンチルエステル(28)

【0251】

【化42】



(28)

30

【0252】

同様にして、実施例25からの反応混合物のサンプルをn-ペンチルアミンの代わりにn-ペンタノールでクエンチした。メタノールを使用したクロマトグラフィーでは、サンプルの部分的な分解が生じ、無色の固体(2.1mg)として標題化合物を回収した。

m/z (EI) 実測値: 284.0829、予想値 (C₁₂H₁₆N₂O₄S) 284.0831;

¹H-nmr (200MHz, d₆-DMSO) 11.03 (bs, 2H)、7.38 (dd, 1H)、7.29 (d, 1H)、7.06 (d, 1H)、2.65 (m, 2H)、1.40~1.22 (m, 2H)、1.22~1.06 (m, 4H)、0.78 (t, 3H);

40

¹³C-nmr (50.3MHz, d₆-DMSO) 155.27、132.75、132.27、129.56、119.856、108.07、106.53、70.88、70.82、42.41、28.46、28.14、21.54、13.70。

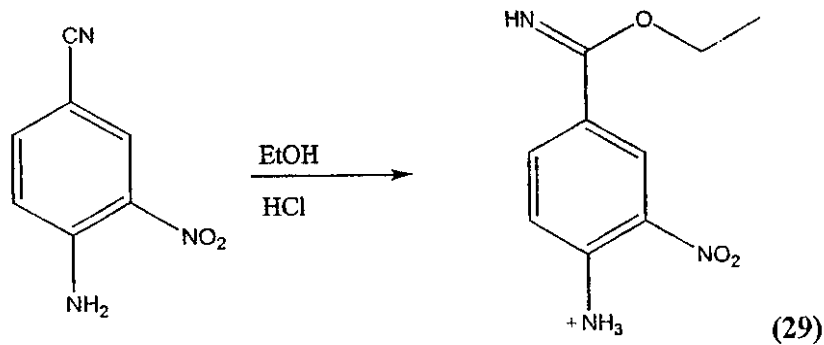
【0253】

(実施例27)

エチル4-アミノ-3-ニトロベンゼンカルボキシイミドエート(29)

【0254】

【化43】



【0255】

アミジンへのニトリルの合成はピンナー反応(18)によって調製した。

【0256】

4-アミノベンゾニトリル(0.5g、3.1mmol)を無水エタノール30mlに溶解し、氷/水浴中で冷却した。溶液を乾燥HClで飽和し、最高温度20℃に維持した。飽和後1時間、溶液を室温で一夜撹拌した。生じた沈殿を回収し、ろ過して、黄色粉末として標題生成物0.55g(86%)を得た。これは、さらに精製することなく、次の反応の中で使用するのに十分な純度であった。

20

¹H NMR (DMSO) 1.46 (t, J 6.9Hz, 3H, CH₃)、4.59 (q, J 6.9Hz, 2H, O-CH₂)、7.17 (d, J 9.3Hz, 1H, Ar-H)、8.09 (dd, J 2.1, 9.0Hz, 1H, Ar-H) 8.81 (d, J 2.1Hz, 1H, Ar-H)。

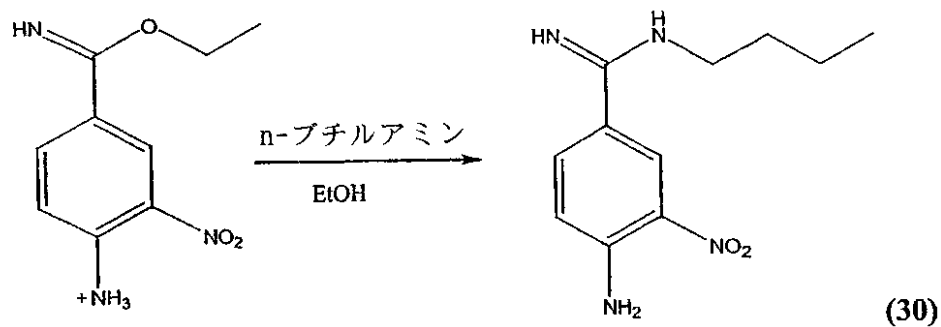
【0257】

(実施例28)

3-アミノ-N-ブチル-3-ニトロベンゼンカルボキシイミダミド(30)

【0258】

【化44】



【0259】

n-ブチルアミン(0.292g、4.0mmol)を使用し、先に蒸留し、無水エタノール15mlでエチル4-アミノ-3-ニトロベンゼンカルボキシイミドエート(0.7g、3.3mmol)の撹拌した懸濁液に加えた。混合物を、室温で12時間、次いでさらに1時間50℃で撹拌した。生じた暗黄色沈殿をろ過によって回収し、沸騰エタノールから再結晶して黄色のプリズムとして得た(収率89%)。

¹H NMR (DMSO) 0.92 (t, J 7.2Hz, 3H, CH₃)、1.38 (m, 2H, CH₂)、1.59 (m, 2H, CH₂)、3.38 (m, 2H, NH-CH₂)、7.16 (d, J 9.0Hz, 1H, Ar-H)、7.76 (dd, J 1.8, 8.7Hz, 1H, Ar-H) 8.49 (d, J, 2.1, 1H, Ar-H). m/z (+ESI, 30V) 237.3 (MH⁺). (19)

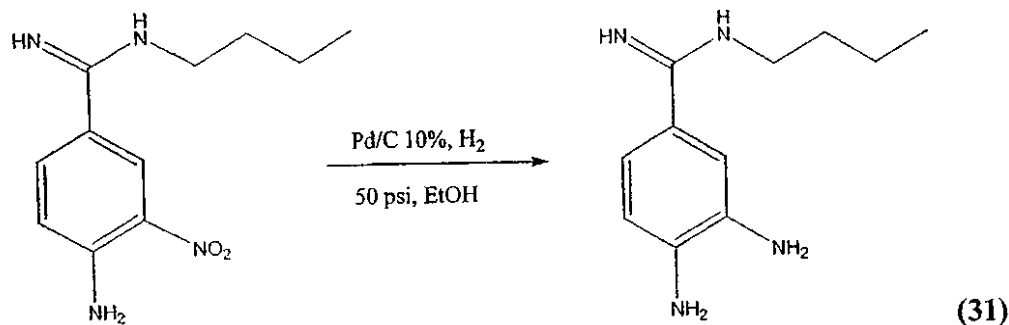
【0260】

(実施例29)

3,4-ジアミノ-N-ブチルベンゼンカルボキシミンアミン(31)

【0261】

【化45】



10

【0262】

乾燥メタノール100ml中、3-アミノ-N-ブチル-3-ニトロベンゼンカルボキシイミダミドおよび10%Pd/C 0.125gを、およそ1時間50psiで水素化処理した。触媒をセライトでろ過し、熱メタノールで洗浄した。ろ液を蒸発させて粘稠な残渣を得、これを乾燥エーテルで練り洗いし、真空下で乾燥した。生成物を沸騰エタノール中、再結晶により精製し紫色の粉末0.56g(97%)として標題生成物を得た(mp150.4)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 0.92 (t, J 7.2Hz, 3H, CH_3)、1.38 (m, 2H, CH_2)、1.59 (m, 2H, CH_2)、3.35 (m, 2H, NH-CH_2)、6.91 (d, J 8.4Hz, 1H, Ar-H)、7.32 (d, J 8.4Hz, 1H, Ar-H) 7.43 (s, 1H, Ar-H). m/z (+ESI, 30V) 207.1 (MH^+)。 (19)

20

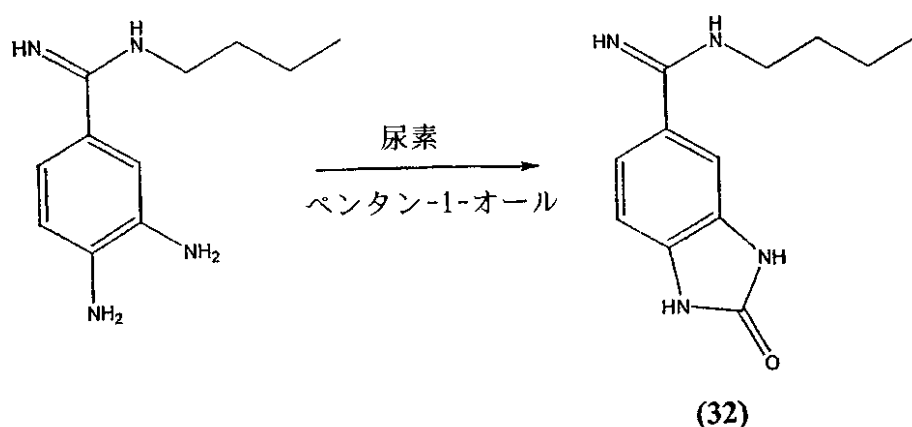
【0263】

(実施例30)

N-ブチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-1,3-ベンゾイミダゾール-5-カルボキシイミダミド(32)

【0264】

【化46】



30

【0265】

尿素(0.15g、2.5mmol)および3,4-ジアミノ-N-ブチルベンゼンカルボキシミンアミン(0.4g、1.9mmol)のペンタン-1-オール溶液10mlを激しく攪拌し窒素雰囲気下で加熱還流した。2時間後に加熱を止め、溶液を室温まで冷却してろ過した。ろ液を減圧下に除去し、粘着性の油状物を得、これを乾燥エーテルで練り洗いし、真空下で乾燥しピンクの粉末0.3g(66%)として標題生成物を得た(mp168) (12)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 0.92 (t, J 7.2Hz, 3H, CH_3)、1.38 (m, 2H, CH_2)、1.59 (m, 2H, CH_2)、3.35 (m, 2H, NH-CH_2)、7.11 (d, J 8.1Hz, 1H, Ar-H)、7.31 (s, 1H, Ar-H)、7.37 (d, J 8.4Hz, 1H, Ar-H). m/z (+ESI, 30V) 233.1 (MH^+)。

50

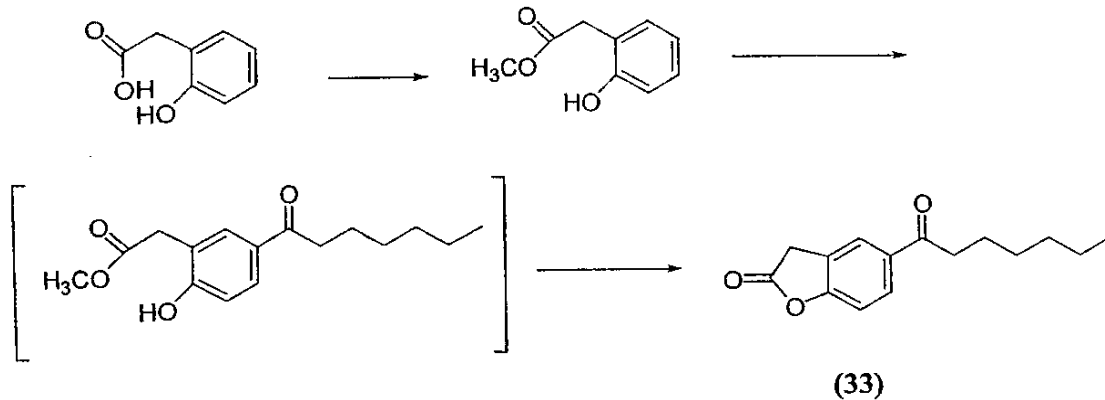
【 0 2 6 6 】

(実施例31)

5-ヘプタノイルベンゾフラン-2(3H)-オン(33)

【 0 2 6 7 】

【化 4 7 】



【 0 2 6 8 】

2-ヒドロキシフェニル酢酸を、米国特許第4695648号(Pharmacia)(特許文献1)中の手順に従ってそのメチルエステルに変換し、次いで、同じ特許に記載されているフリーデル-クラフト法操作の修正により標題化合物に変換した。

20

【 0 2 6 9 】

メチル2-ヒドロキシフェニル酢酸のメチルエステル(1000mg、6.02mmol)のニトロベンゼン(10ml)溶液に、塩化ヘプタノイル(900mg、6.02mmol)を加え、塩化アルミニウム(1.6g、12.0mmol、2当量)を加えた。溶液を18時間60 に加熱し、次いで、氷上で冷却し、塩酸水溶液(1M、50ml)でクエンチした。混合物をジクロロメタン(3×50ml)で抽出し濃縮した。酢酸エチル/石油精油(20:80)を溶出剤として使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより半固体の黄色の残渣を得た。ジクロロメタン/石油精油から-15 で再結晶し薄黄色の固体(129mg)として標題化合物を得た。Mp64-67 。

m/z (EI) 実測値: 246.1258, 予想値 (C₁₅H₁₈O₃): 246.1256;

30

¹H-nmr (500MHz, CDCl₃) 7.93 (d, 1H)、7.91 (s, 1H)、7.13 (d, 1H)、3.77 (s, 2H)、2.90 (t, 2H)、1.69 (p, 2H)、1.20~1.40 (m, 6H)、0.86 (t, 3H);

¹³C-nmr (125.8MHz, CDCl₃) 198.79、173.10、157.82、133.48、129.85、124.69、123.47、110.46、38.40、32.53、31.54、28.91、24.26、22.42、13.94。

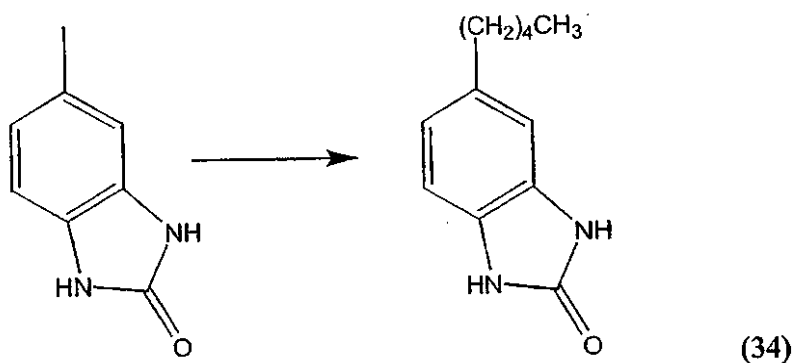
【 0 2 7 0 】

(実施例32)

5-ペンチルベンズイミダゾール-2-オン(34)

【 0 2 7 1 】

【化 4 8 】



50

【0272】

5-メチルベンズイミダゾール-2-オン(50mg、 3.378×10^{-4} mol)の無水エタノール(5ml)溶液に、エタノール(1M、 1.01×10^{-3} mol当量)中に新たに調製したナトリウムエトキシドを、窒素雰囲気下で滴下して加えた。室温で、混合物を窒素雰囲気下3時間攪拌し、次いでエタノールを減圧下に除去した。これに、乾燥DMSO(3ml)と1-プロモブタン(54 μ l、 5.1×10^{-4} mol)の溶液を加え、窒素雰囲気下、室温で一夜攪拌した。次いで、反応混合物を氷でクエンチし、1M塩酸溶液を使用して中和する白色固体生成物が得られた。固体をろ過によって回収し、10%MeOH/CHCl₃による分取液体クロマトグラフィーを使用して精製した。Rf=0.78 ESMS m/z 205[(M+1)/1]

【0273】

生物学的試験

MIF拮抗作用のin vivo アッセイ

ヒト皮膚繊維芽細胞のMIF依存の活性化を利用するバイオアッセイにおいて化合物の活性を研究した。Sampeyら(20)は、サイトカインインターロイキン1(IL-1)によるシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)の発現の誘導がMIFの存在に依存すること、すなわち、特異的抗MIFモノクローナル抗体を使用して防止し得ることを示した。したがって、IL-1誘導性COX-2発現はMIF依存性の事象である。

【0274】

S112ヒト皮膚繊維芽細胞を、RPMI/10%の子牛胎児血清(FCS)中で増殖させた。実験に先立って、細胞をRPMI/0.1%BSA中、18時間、 10^5 細胞/mlで播種した。細胞を組換えヒトIL-1(0.1ng/ml)および各化合物1~100 μ Mで処理した。対照は、組換えヒトIL-1(0.1ng/ml)およびビヒクル(DMSO)のみで処理した。6時間後に細胞を回収し、細胞内のCOX-2タンパク質は浸透化フローサイトメトリーで決定した。0.1%のサポニンで浸透化した細胞を、マウス抗ヒトCOX-2モノクローナル抗体、およびフルオロセインイソチオシアネートで標識されたヒツジ抗マウスF(ab)₂断片で連続して標識した。細胞の蛍光をフローサイトメーターを使用して決定した。少なくとも5000の事象を各測定で計数し、これらは各々二重に行い、ネガティブコントロールの標識された細胞蛍光を差し引いた後、平均の蛍光強度(MFI)において結果を表した。

【0275】

各化合物の効果は、IL-1処理された細胞(対照)MFIからIL-1+化合物処理された細胞MFIを差し引くことにより決定され、阻害率(%)として表した。

【0276】

結果を、下記表1に示す。いずれの場合も、IL-1誘導性COX-2発現の阻害率(%)は平均値として、あるいは、結果が多数の実験から得られる場合は平均値 \pm SEMとして表す。

【0277】

10

20

30

【表1】

化合物	阻害率(%)	濃度 (μM)	実験数
5	52.2+/-2.1%	100	7
5	48.4+/-2.7%	50	23
5	34.0+/-5.3%	25	6
5	21.4+/-2.5%	10	8
5	7.7+/-2.0%	1	7
27	37.40%	50	1
15	33.10%	50	1
13	29.9+/-4.8%	100	3
13	32.2+/-4.7%	50	8
13	14.1+/-0.6%	10	3
13	9.6+/-3.0%	1	3
24	30.30%	50	1
22	30.00%	25	1
20	28.50%	25	1
19	24.50%	50	1
19	21.30%	25	1
17	22.40%	50	1
34	14.90%	10	1
8	19.9+/-3.9%	50	7
12	19.9+/-6.2%	50	4
10	19.3+/-4.1%	50	2
6	17.8+/-3.5%	50	4
11	17.5+/-5.1%	50	3
7	16.7+/-3.3%	50	2
9	14.9+/-5.8%	50	3
32	13.80%	50	1
2	13.0+/-3.3%	50	5
26	9.80%	50	1
23	8.50%	50	1
18	2.4+/-2.3%	50	2

10

20

30

【0278】

図1は、3つの実験で観察された化合物5についての用量作用曲線を示す。ここで、化合物5は1 μM 、10 μM 、50 μM および100 μM の量で加え、試料は上記のIL-1誘導性COX-2発現について分析したものである。

40

グルココルチコイドのMIF拮抗作用に対する効果

グルココルチコイドの存在下でのMIF拮抗作用のin vitroアッセイ

【0279】

IL-1誘導性COX-2発現の分析についての上記のin vitroアッセイを、化合物5(50 μM) (第1欄)、デキサメタゾン(10^{-9}M) (第2欄)またはデキサメタゾン(10^{-9}M)と化合物5(50 μM)の組合せ(第3欄)を使用して繰り返した。結果を表2および図2に示す。

【0280】

【表2】

表2

実験	化合物	阻害率(%)
1	化合物5	45.1
2	デキサメタゾン	46.8
3	化合物5+デキサメタゾン	73.6

10

【0281】

IL-1誘導性ERKリン酸化に対するMIFアンタゴニストおよびグルココルチコイドの効果についてのin vitroアッセイ

S112ヒト皮膚繊維芽細胞をRPMI(無血清)培地において培養し、本願に記載するように、デキサメタゾン(10^{-9} M)またはベンズイミダゾール-2-オン-5-ペンタノエート(化合物5)(50 μ M)を添加しまたは添加せずに、30分間、組換えヒトIL-1 0.1ng/mlで刺激した。ERKのリン酸化(活性化)は、ERKのリン酸化(活性化)形に特異的なmAbを用いたウェスタンブロッティングを用いて評価した。簡単に言えば、21-ゲージ針を通して繰り返し吸引することにより細胞を破断した。氷上10分間のインキュベーションおよび3000rpm、15分間(4)の微少遠心分離後に、上清を取り除き、タンパク質濃度を測定し、溶解物を-80 で保存した。同量の細胞タンパク質を10% SDS-ポリアクリルアミド電気泳動ゲルで分画し、ポリビニリデンジフルオリド膜に移した。製造元の指示書に従い、ホスホp44/42(ERK)および全p44/42に対する抗体を使用してイムノブロッティングを行った。ERK活性化の強度は、生じるプロットの大きさおよび光学密度(暗さ)に比例する。ERKプロットの合計は、リン酸化されたERKの変化がリン酸化の変化であってERKタンパク質の合計量の変化を表すものではないようにするため、負荷量対照として役立つ。これらの実験では、ERK活性化は、非処理細胞(対照)(レーン1)と比較して、IL-1(レーン2)に応じていることが示された。IL-1によるERK活性化は、ベンズイミダゾール-2-オン-5-ペンタノエート(化合物5)(IL-1+MIF-a)(レーン3)またはデキサメタゾンのみ(示していない)では阻害されなかったが、ベンズイミダゾール-2-オン-5-ペンタノエート(化合物5)およびデキサメタゾンの組合せ(IL-1+MIF-a+DEX)(レーン4)によって強力に阻害された。結果を図3に示す。

20

30

【0282】

MIF拮抗作用のin vivoアッセイ:エンドトキシンショック

化合物5の活性をマウスのエンドトキシンショックモデルにおいて検討した。このモデルは、MIFに依存することが以前に示されている(21)。MIFのサイトカインまたは生物学的活性を抑制する物質の投与はIL-1またはIL-6などのサイトカインの血清レベルの低減もたらすと予想されるであろう。400 μ l食塩水中リボ多糖類(LPS)(15mg/kg)の腹膜内注入によってエンドトキシンショックを引き起こした。マウスは、塩溶液のみ(対照)、塩溶液とLPS、またはLPSと化合物5によって15mg/kg体重の投薬量で処理し、腹膜内へのLPS注入の前、24時間、12時間および1時間に腹膜内注入によって投与した。1.5時間後、CO₂吸入させてから首を折ることによりマウスを人道的に殺した。死に先立ち心臓の穿孔によって得られた血液から血清を得て、ELISAによってインターロイキン1(IL-1)およびインターロイキン6(IL-6)を含むサイトカインを測定した。IL-1およびIL-6の生産は、MIFに依存することが以前に示されている(22)。通常な食塩水を使用して腹腔を洗浄することによってマクロファージを得て、24ウェル組織培養プレートにRPMI/10%FCS中、18時間置いた。次いで、培養した腹膜マクロファージ上清をIL-6を含むサイトカインについて分析した。腹膜洗浄上清についてもIL-6を含むサイトカインを分析した。結果を表3および図4に示す。

40

【0283】

【表3】

表3

実験	血清IL-6 (ng/ml)	培養した腹膜マ クロファージ IL-6 (ng/ml)	腹膜洗浄IL-6 (ng/ml)
対照	8.81	3.39	0
LPS単独	261.05	3.40	16.11
LPS+化合物5	99.78	1.33	7.07

10

【0284】

図5は、LPSを単独でまたは化合物5と組み合わせて投与したマウスから得られた血清IL-1 (ng/ml) の分析結果を示す。化合物5で処理した動物では血清IL-1濃度の顕著な低減が観察された。

【0285】

腹腔内注射による15mg/kgのLPSの注入によって上記のように引き起こしたエンドトキシンショックにさらした動物において、化合物5の効果を様々な条件下で試験した。いずれの場合も、化合物は15mg/kgの投薬量で腹腔内注射によって投与した。化合物5の投与は、腹腔内注入(IP)によっても、または経口胃管投与によっても、また、様々な投与方法の下でも、血清IL-1、IL-6およびTNF濃度の低減を伴っていた。これらのデータは、式Iの化合物がin vivoでMIFの生物学またはサイトカイン活性の活性阻害剤であることを示唆する。

20

【0286】

【表4】

表4

LPSに応じた血清サイトカインレベル:化合物5の効果

処置法*	結果	対照	LPS	LPS + 化合物	阻害効果
IP注入 15 mg/kg -24,-6,-1h	血清IL-1 at 1.5h	23.53	42.49	39.82	Y
経口胃管投与 15 mg/kg -24,-6,-1h	血清IL-1 at 1.5h		103.7	47.1	Y
IP注入 15 mg/kg -24,-6,-1h	血清IL-1 at 6h		786.6	170.2	Y
IP注入 15 mg/kg -24,-12,-1h	血清IL-1 at 1.5h		484.8	283.8	Y
IP注入 15 mg/kg -18h	血清IL-1 at 1.5h		301.5	105.9	Y
経口胃管投与 15 mg/kg -24h	血清IL-1 at 1.5h	23.53	292.0	152.6	Y
経口胃管投与 5 mg/kg -24h,-1h	血清IL-1 at 1.5h		237.0	182.5	Y
経口胃管投与 15 mg/kg -24h	血清IL-6 at 1.5h	20360	121100	80250	Y
IP注入 15 mg/kg -24,-12,-1h	血清IL-6 at 1.5h		92790	75260	Y
IP注入 15 mg/kg -24,-12,-1h	血清IL-6 at 6h		261900	162800	Y
IP注入 15 mg/kg -1h	血清IL-6 at 6h		215100	150300	Y
IP注入 5 mg/kg -1h	血清IL-6 at 6h		215100	108200	Y
IP注入 1 mg/kg -1h	血清IL-6 at 6h		215100	101000	Y
IP注入 15 mg/kg -18h	血清TNF at 1.5h		4263	2422	Y

In vitro毒性アッセイ

式(1)の化合物は細胞に対して低毒性であり得る。細胞毒性を評価するために式(1)の化合物の毒性をin vitroで検査した。ヒト皮膚の繊維芽細胞細胞系(S112)細胞をビヒクル(対照)、式(1)の化合物(50 μ M)またはナトリウムニトロプルシド(SNP)(0.5 μ M)にさらした。SNPはS112細胞の投薬量依存のアポトーシスを引き起こすポジティブコントロール薬剤である。毒性は細胞表面アネクシンV結合およびヨウ化プロピジウム染色のフローサイトメトリー検出を使用して、アポトーシス分析によって評価した。少なくとも5000の事象を各実験について分析した。アネクシンVとヨウ化プロピジウムの両方に陽性な細胞をアポトーシス細胞として指定し、アネクシンVとヨウ化プロピジウムの両方に陰性な細胞を生存可能として指定した。これらの標識の各々を備えた細胞のパーセンテージ(%)として結果を表す。式(1)の化合物は対照以上のレベルでアポトーシスを引き起こすことはなかったが、SNPはアポトーシスを高レベルで引き起こした。化合物5についての結果を図6に示す。式(1)の化合物についての多数の結果を図7に示す。

10

【0288】

MIF拮抗作用のin vitroアッセイ:T細胞活性化

Tリンパ球応答の活性化は、自己免疫性および慢性炎症性の疾患の進行において重大な事象である。In vitroおよびin vivoでのTリンパ球活性化は、生体活性MIFの存在に依存することが知られている。例えば、MIFに対する特異的モノクローナル抗体の投与はin vitroでのT細胞活性化の進行およびin vivoでの皮膚の遅効性過敏症応答の進行を阻害することが示されている(22)(7)。MIFのサイトカインおよび生物学的活性に阻害する化合物がin vitroでT細胞活性化を阻害するという事実は、それらの化合物によってもたらされるMIFの生物学的および機能的な拮抗作用を支持するものとして当業者に理解されるであろう。

20

【0289】

C57BL6/J雄マウス(7-10週齢)を、食塩水20 μ Lに溶解しフロイント完全アジュバント(FC A)200 μ Lに乳化させた、メチル化されたウシ血清アルブミン(mBSA)200 μ gを皮下注射することにより免疫した。7日後、10 μ L食塩水+100 μ L FCA中100 μ gmBSAの皮下注射によりマウスをブースター免疫した。さらに7日後に、マウスを殺し、脾臓を無菌的にハンク緩衝塩溶液(HBSS)中に回収した。26G針および2本のmL注射器を使用して、DMEMを洗い流すことにより、シャーレ中に単一細胞懸濁液を調製した。得られた細胞懸濁液を5-7分間遠心分離し、上清を廃棄した。37 $^{\circ}$ C浴中、0.579% NH_4Cl 、0.000037%EDTAおよび0.1% NaHCO_3 を含む溶液を用いて赤血球を溶解させた。次いで、チューブをDMEMで満たし、5-7分間遠心分離した。次いで、細胞を含む沈殿を、 1×10^6 細胞/mLの濃度で5%子牛胎児血清(FCS)および0.05%2-メルカプトエタノールを含むDMEM中に再懸濁させ、96穴プラスチック組織培養プレート中、 1×10^5 細胞/ウェルに置いた。試験物質(化合物またはビヒクル)を加え、37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 にインキュベーター内で1時間インキュベートした。次いで、特異的刺激性抗原(mBSA)を10-50 μ g/mL加え、プレートを37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 インキュベーター内で30時間インキュベートした。次いで、トリチウム化 ^3H -チミジンを0.5 μ Ci/ウェルの濃度で加え、さらに18時間インキュベートした。細胞をパッカー細胞収穫器で収穫し、収穫した物質を750 μ L/チューブシンチレーション流体に加えた。シンチレーション計数はWallacベータ放射カウンタ上で測定した。 ^3H -チミジンのDNAへの組み込みは細胞増殖、したがって抗原特異的T細胞活性化の目安である。

30

40

【0290】

図8に示すように、T細胞増殖は特異的感作抗原(mBSA)が50 μ g/mLで存在するときに、顕著に増加した。化合物5を濃度を増加させて加えた場合、抗原特異的T細胞活性化に対する投薬量依存で、統計的に有意な阻害効果が働いた。図8では、星印が統計的に有意な結果(* $p < 0.05$ および** $p < 0.01$ および*** $p < 0.001$)を示す。

【0291】

ビヒクルのみで処理した細胞と比較してT細胞活性化を50%抑制する濃度(EC50)をPrism(登録商標)ソフトウェアを使用して計算した。T細胞を50 μ g/mLのmBSAで刺激した実験にお

50

ける化合物5についてのEC50は、13.75 μ Mであった。別の化合物についても、このアッセイを使用して、MIFのサイトカインまたは生物学的活性阻害のマーカーとして抗原特異的T細胞活性化を阻害するその能力を試験した。表5は、50または10 μ g/mlのいずれかの濃度のmBSAで行った、このアッセイにおける各化合物のEC50をリストとしてまとめたものである。

【0292】

【表5】

表5

化合物によるT細胞活性化阻害

化合物	mBSA 50 μ g/ml		mBSA 10 μ g/ml	
	EC50 (μ M)	実験数	EC50 (μ M)	実験数
27	1.29	1	9.15	1
26	2.31	1	10.18	1
28	7.37	1	2.19	1
19	9.36	1	2.25	1
15	10.12	1	9.40	1
17	10.72	1	2.91	1
5	13.75	5	15.30	2
33	13.95	1	24.77	1
16	25.99	1	23.84	1
18	33.98	1	19.31	1
7	44.76	3	33.89	1
34	49.89	1	13.50	1
11	50.73	3	44.44	1
9	61.92	3	76.96	1
13	71.73	4	53.28	1
10	77.54	3	>100	1
12	77.89	3	>100	1
8	>100	3	25.43	1
6	>100	3	25.84	1
19	>100	1	45.56	1
32	>100	1	>100	1
25	>100	1	>100	1
22	>100	1	>100	1
2	(実施せず)		7.29	2

【0293】

MIF拮抗作用のin vivoアッセイ:mBSAに対する皮膚の遅効性過敏症反応(DTH)

上記の通り、皮膚の遅効性過敏症反応(DTH)はT細胞活性化のin vivo試験である。モノクローナルの抗MIF抗体によるこれらの反応の抑制によって示されるように、DTH反応は生体に効果するMIFの存在に依存することが示されている(22)。MIFの生物学的活性のサイトカインを阻害する化合物はDTH反応の進行をin vivoで阻害すると期待され得る。抗原誘導性関節炎が進行しているマウスにDTH反応を誘導した(下記を参照)。C57BL6/Jオス・マウス(7-10週齢)をフロイントの完全アジュバント(FCA)200 μ lに乳化したメチル化BSA(mBSA)200 μ gを脇腹皮膚に皮下注射して0日目に免疫した。マウスは、15mg/kg体重の投薬量で腹腔内注入によって24時間につき1回投与することにより化合物5で処理した。7日後、尾の基部での皮内注射によりマウスに100 μ g mBSAおよび100 μ l FCAを与えた。さらに14日後に、左の膝に無菌食塩水10 μ l中30 μ gのmBSAを関節内注射することにより関節炎を引き起

こした(右膝には無菌食塩水のみを注射した)。DTH反応は以下のように誘導した。一方の後肢の足裏に食塩水20 μ l中50 μ gのmBSAを皮内注射することによって実験の終了前24時間にこれらのマウスをチャレンジした。対照として同体積の食塩水を反対側の足裏に注射した。24時間後にマイクロメートルを使用して足の膨大量を計測した。mBSAと食塩水注射皮膚の膨大量の差としてDTHを記録し、足の厚みの変化(mm)として表現した。皮膚厚さの低減は、MIFの生物学的またはサイトカイン活性に対する阻害効果と一致している。

【0294】

図9に示すように、化合物5で処理したマウスにおいてはビヒクルで処理したマウスと比較して皮膚DTH反応における統計的に有意な低減が観察された($p < 0.05$)。

【0295】

MIF拮抗作用のin vivoアッセイ:抗原誘導性関節炎

慢性関節リウマチは、滑液分泌性関節を冒す一般的かつ重篤な慢性の炎症性疾患であり、病因は未知である。慢性関節リウマチは最も一般的な自己免疫性または慢性炎症性疾患のうちの1つであり、その他のそれほど一般的でない自己免疫性および慢性炎症性疾患モデルと見なすことができる。モノクローナル抗-MIF抗体を用いたMIF拮抗作用が疾患に対する著しい阻害する効果を働かせた研究を通じて、MIFは、慢性関節リウマチのいくつかの動物モデルにおいて重要なメディエーターとして確認されている(23)(24)(8)。MIFが不可欠な要因であることが示された慢性関節リウマチの動物モデルに含まれているものとしては、マウスの抗原誘導性関節炎(8)がある。MIFの生物学的活性のサイトカインを阻害する化合物は、マウスの抗原誘導性関節炎の進行をin vivoで阻害すると期待できるかもしれない。

【0296】

抗原誘導性関節炎をマウスに誘導した。C57BL6/Jオス・マウス(7-10週齢)をフロイントの完全アジュバント(FCA)200 μ lに乳化したメチル化BSA(mBSA)200 μ gを脇腹皮膚に皮下注射して0日目に免疫した。マウスは、15mg/kg体重の投薬量で腹腔内注入によって24時間につき1回投与することにより化合物5で処理した。7日後、尾の基部での皮内注射によりマウスに100 μ g mBSAおよび100 μ l FCAを与えた。さらに14日後に、左の膝に無菌食塩水10 μ l中30 μ gのmBSAを関節内注射することにより関節炎を引き起こした(右膝には無菌食塩水のみを注射した)。

【0297】

最初の免疫後28日目に関節炎を組織学的に分析した。膝関節を解剖し、7日間10%バッファーを用いたホルマリン中で固定した。15%エチレンジアミンテトラ酢酸(EDTA)中3週間かけて固定組織を脱灰し、脱水しパラフィン内に埋め込んだ。膝関節の矢状切断部(5 μ m)をサフラニン-0で染色し、ファーストグリーン/鉄ヘマトキシロンで対比染色した。組織断面を4つのパラメーターについて0~3までスコアリングした:滑膜炎は、パンヌス形成を含む関節滑膜の過形成として定義した。関節空隙滲出物は、関節空隙内の白血球(個別のものまたは凝集したもの)として識別した。軟骨劣化は、関節軟骨のサフラニン-0染色の損失として定義した(0=完全に染色された軟骨、3つの=全く染色されていない軟骨)。骨損傷はパンヌスによる軟骨下骨侵入の範囲および深さとして定義した。これらの4つのパラメーターの合計からスコアの合計も生成した(最高12)。

【0298】

マウスを化合物5で処理した結果を図10に示す。図10aには、ビヒクルおよび化合物で処理した動物についての関節炎スコアの合計をグラフとして示す。関節炎スコアの合計には統計的に有意な低減が見られる($p = 0.0024$)。図10bでは、関節炎の個々のパラメーターをグラフとして示す。化合物5で処理した動物については、関節炎のすべての個別パラメーターの重篤度において統計的に著しい有意な低減が見られる。

【0299】

マウスの抗原誘導性関節炎モデルにおいて式Iの別の化合物も試験した。化合物13についての結果を表6に示す。化合物13は、さらにマウスの抗原誘導性関節炎の重篤度に対する阻害効果も示した。

10

20

30

40

50

【0300】

【表6】

表6

マウスの抗原誘導性関節炎に対する化合物13の効果

	関節炎スコアの合計 (平均値 ± SEM)	実験数
ビヒクル	6.25 ± 0.2	2
化合物	5.17 ± 1.9	3

10

【0301】

MIF拮抗作用のin vivoアッセイ:ex vivo T細胞活性化

MIFはT細胞活性化において重要であるため、MIFのサイトカインまたは生物学的活性を抑制することができる化合物は、T細胞反応性に対する阻害効果を及ぼし得ると期待される。そのような化合物のin vivoでの投与は、T細胞が化合物への接触から除かれた後であっても(すなわち、MIFアンタゴニスト化合物によるin vivoでの処理後にT細胞をex vivoで研究すれば)、T細胞反応性に対する効果を働かせると期待される。ex vivoでの抗原特異的T細胞活性化を測定するため、最初の免疫化から28日後に上記のようにしてmBSAで誘導させたマウスの抗原誘導性関節に罹患したマウスの関節炎の四肢から滲出性リンパ節または脾臓を取り出し、5%FCSおよび0.05%2-メルカプトエタノールを含むDMEM中で単一の細胞懸濁液を調製した。1×10⁵細胞/200μlを、mBSAの存在下(0.1、1.0、10μg/ml)または非存在下に、96プレート中、三重に48時間培養した(37℃、5%CO₂)。最終18時間内での³H-チミジン取り込みを測定することによりT細胞増殖応答を決定した。細胞を収穫し、DNA中への放射能取り込みをWallac 1409液体シンチレーション計数器を用いて測定した。三重に行ったそれぞれの培養物の平均値を計算した。各実験は少なくとも3匹の個体動物を含み、示した結果は、各実験における動物群の平均±SEMを表す。T細胞増殖の阻害率(%)は、ビヒクル処理した動物からの細胞の³H-チミジン取り込み量から化合物処理した動物からの細胞の³H-チミジン取り込み量を差し引いた結果を用いて計算した。

20

30

【0302】

図11aは、mBSAに対する応答においてリンパ節T細胞のex vivo活性化に対する、化合物5によるin vivo処理効果をグラフとして描いたものである。図に見られるように、化合物5(黒棒)によってin vivoで処理されたマウスから得た細胞は、ビヒクルで処理されたマウスから得た細胞と比較して、mBSAに反応する低減された増殖応答を示した。少なくとも3つの別個の実験の代表値、各々三連で、それぞれ複数の個体動物を含む。

【0303】

図11bは、mBSAに対する応答において脾臓T細胞のex vivo活性化に対する、化合物13によるin vivo処理効果をグラフとして描いたものである。図に見られるように、化合物13(斜線を引いた棒)によってin vivoで処理されたマウスから得た細胞は、ビヒクルで処理されたマウスから得た細胞と比較して、mBSAに反応する低減された増殖応答を示した。表7に見られるように、化合物13と化合物5のin vivo投与は、各々、ex vivoでの脾臓T細胞増殖に対して阻害効果を及ぼす。

40

【0304】

【表7】

表7

化合物によるin vivo処理におけるex vivoでの脾臓T細胞活性化阻害

化合物	阻害率(%)	[mBSA1] (μg/mL)	実験数
13	28%	10	1
5	30%	10	3
5	33%	1	3

【0305】

MIF拮抗作用のin vitroアッセイ:組換えMIFによって誘導された皮膚繊維芽細胞増殖
MIFが慢性関節リウマチに罹患した患者に由来する細胞を含む、多数の細胞タイプにおいて増殖を誘導できることは当業者によく知られている(25)。モノクローナル抗MIF抗体によるMIF拮抗作用が細胞増殖をin vitroで阻害できることも示されている。MIFのサイトカインまたは生物学的機能を阻害する能力を備えた化合物がMIFの増殖効果を阻害すると予想され得るであろう。

10

【0306】

化合物5の活性を、ヒト皮膚繊維芽細胞のMIF誘導性増殖を利用するバイオアッセイにおいて研究した。S112ヒト皮膚繊維芽細胞を、RPMI/10%子牛胎児血清(FCS)中で増殖させた。実験に先立って、細胞をRPMI/0.1%BSA中 10^5 細胞/mlで18時間播種した。時間ポイント0で、培地をRPMI/10%FCSと取り替え、処理剤を投与した。細胞を組換えヒトマクロファージ遊走阻害因子(MIF)50ng/mlおよび/またはMIF濃度に対し1-1000モル比の化合物5で処理した。30時間後の時点では、細胞を $1\mu\text{Ci}$ /ウェルの ^3H チミジンでパルス処理した。実験開始後48時間の時点で細胞を半自動細胞収穫器を使用して収穫した。DNAに取り込まれた放射能を液体シンチレーションを計数することにより決定し、結果を ^3H チミジン取り込みとして表した。

20

【0307】

図12は、組換えヒトMIFで処理されたS112細胞の増殖に対する化合物5(0.013 μM)の効果をグラフとして描いたものである。顕著で統計的に有意な阻害効果が観察された。示したデータは4回の別個の実験の代表値である。

【0308】

表8では、化合物5の阻害効果をrhMIFで処理された細胞の増殖と比較して、増殖の阻害率(%)として表す。

30

【0309】

【表8】

表8

化合物5によるs112皮膚繊維芽細胞のMIF誘導性増殖の阻害

化合物	阻害率(%)	濃度(μM)	p値	実験数
5	98%	0.013	P<0.001	4

40

【0310】

MIF拮抗作用のin vitroアッセイ:腹腔マクロファージのサイトカイン生産の阻害
MIFはバクテリアのエンドトキシンリポ多糖類(LPS)などの毒素に対する固有の免疫反応参加者であることが知られている。上に示されるように、MIFのアンタゴニストはエンドトキシン誘導性のマクロファージによるサイトカイン生産をin vivoで阻害できる。LPSに応じてMIFのサイトカインまたは生物学的機能を阻害する能力を備えた化合物が、マクロファージによるサイトカイン生産の活性化を阻害すると予想され得るであろう。

【0311】

C57BL6/J雄マウスに、チオグリコレート2mlを腹腔内注射した。5日後に、麻酔をかけた

50

れたマウスの腹膜を冷ハंक緩衝塩溶液3mlで洗うことにより腹膜マクロファージを回収した(5)。数頭のマウスから得た細胞をプールし、5%FCSを補充したDMEM中で洗浄し、再懸濁させた。細胞を 1×10^5 細胞/ウェルで96穴プラスチック製組織培養プレートに植菌した。細胞を37℃で5%CO₂インキュベーター中で1時間、化合物またはピヒクルで処理した。次いで、細胞をLPS(10-100ng/ml)または組換えヒトインターフェロン- γ (10単位/ml)で処理し、24時間インキュベートした。24時間後に、各ウェルから上清50 μ lを注意して取りELISAプレートに移した。インターロイキン1(IL-1)またはインターロイキン6(IL-6)の濃度をELISAによって測定した。LPS-またはインターフェロン- γ 誘導性サイトカイン放出が、ピヒクル単独で処理した細胞と比較して50%に抑制された化合物濃度(EC50)をPrism(登録商標)ソフトウェアを用いて計算した。表9には、このアッセイにおいて試験した2つの化合物に対するEC50を挙げた。

10

【0312】

【表9】

表9

マウスの腹膜マクロファージによるサイトカイン生産の阻害

化合物	インターフェロン- γ (units/ml)	[LPS]ng/mL	EC50 (μ M)	実験数
IL-1				
13		100	16.67	1
5		10	0.075	2
IL-6				
13	10		9.82	1
5		100	17.72	2

20

【0313】

MIF拮抗作用のin vitroアッセイ:腹膜マクロファージの酸化窒素放出の阻害

MIFは、種々様々の向炎症性および/または破壊的な分子の発現および放出を誘導または促進することができる。マクロファージの場合、MIFは、サイトカイン放出の促進に加えて、一酸化窒素(NO)の放出を促進できる(26)。MIFのサイトカインまたは生物学的機能を阻害する能力を備えた化合物がマクロファージによるNO生産の活性化を阻害すると予想され得るであろう。

30

【0314】

C57BL6/J雄マウスに、チオグリコレート2mlを腹腔内注射した。5日後に、麻酔をかけたマウスの腹膜を冷ハंक緩衝塩溶液3mlで洗うことにより腹膜マクロファージを回収した(5)。数頭のマウスから得た細胞をプールし、5%FCSを補充したDMEM中で洗浄し、再懸濁させた。細胞を 1×10^5 細胞/ウェルで96穴プラスチック製組織培養プレートに植菌した。細胞を37℃で5%CO₂インキュベーター中で1時間、化合物またはピヒクルで処理した。次いで、細胞をLPS(10ng/ml)または組換えヒトインターフェロン- γ (10単位/ml)で処理し、24時間インキュベートした。24時間後に、各ウェルから上清50 μ lを注意して取りELISAプレートに移した。培養物上清中の亜硝酸塩濃度Greiss分析(27)によって測定した。結果はピヒクルに処理した細胞のそれと比較して、化合物で処理した細胞培養物上清中の亜硝酸塩濃度中の阻害率(%)として定義した。

40

【0315】

表10は、このアッセイで試験した2つの化合物についての結果を表す。化合物で処理した細胞上清においては、顕著で統計的に有意な亜硝酸塩濃度の低減が観察された。

【0316】

【表10】

表10
マウス腹膜マクロファージによる一酸化窒素生産の阻害

化合物	濃度 (μM)	対照と比較した亜硝酸濃度阻害率(%)	P値
11	25 μM	3.1 \pm 1.2%	
	50 μM	28.1 \pm 1.0%	P<0.001
	100 μM	65.5 \pm 0.8%	P<0.001
5	25 μM	11.1 \pm 1.3%	P<0.001
	50 μM	19.7 \pm 1.6%	P<0.001
	100 μM	28.6 \pm 1.5%	P<0.001

10

【0317】

MIF拮抗作用のin vitroアッセイ:ヒト慢性関節リウマチ滑膜繊維芽細胞増殖の阻害

MIFは疾患状態に関連する多数の細胞タイプの増殖における刺激または参加者であることが知られている。例えば、これは、ヒト慢性関節リウマチの関節滑液を分泌する傷害部位に自然に存在する細胞(すなわち繊維芽細胞状滑膜細胞)(FLS)に当てはまることが示されている。Laceyら(26)は、組換えMIFがFLSの増殖を誘導し、さらに、モノクローナル抗MIF抗体が、別のサイトカイン、インターロイキン1(IL-1)によって誘導されたFLSの増殖を抑えることができると報告している。MIFのサイトカインまたは生物学的活性を抑制することができる化合物は、ヒト慢性関節リウマチFLSのIL-1誘導性増殖を阻害し得ると予想されるであろう。

20

【0318】

繊維芽細胞状の滑膜細胞細胞(FLS)を関節置換手術を受けている慢性関節リウマチ(RA)患者の関節滑膜から得て、Laceyら(26)によって調製した。酵素消化を用いてFLSを単離し、前記のようにRPMI/10%子牛胎児血清(FCS)中で培養した。単一の細胞懸濁液を、刻んだ滑膜組織を2.4mg/mlジスパーゼ(グレードII、5U/mg)、1mg/mlコラゲナーゼ(タイプII)およびデオキシリボヌクレアーゼ(typeI)を用いて消化することにより得た。37 $^{\circ}\text{C}$ 、5%CO₂湿潤インキュベーター中で、10%FCSを補充したRPMI中の10cm培養プレート中、FLSを増殖させた。第3継代を越える細胞は99%以上CD45-であった。第4継代と第9継代の間の細胞を使用した。4個体のヒトRAドナーFLSから得た細胞を使用した。

30

【0319】

FLS増殖に対する化合物5の効果を決定的ために、[³H]チミジン取り込みによってDNA合成を測定した。FLSを24穴組織培養プレートにおいて0.5 \times 10⁵個/ウェルでRPMI/10%FCS中一夜播種した。RPMI/0.1%のウシ血清アルブミン中で24時間、FLSを培養することにより細胞成長を同期させた。1 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$ ³Hチミジンで18時間パルス処理するのに先立って、FLSをヒト組換えIL-1 (0.1ng/ml)および化合物5(50 μM)またはピヒクルで54時間処理した。注記したように、二重または三重に作成した培養物を各決定のために使用した。トリプシンEDTAを使用してFLSを分離し、細胞収穫器を使用して収穫し、Wallac 1409液体シンチレーション計数器を使用してDNAに取り込まれた放射能を決定した。対照(未処理)細胞増殖のパーセンテージとして結果を表し、4回の実験について平均 \pm SEMを計算した。

40

【0320】

表11中で示されるように、IL-1は統計的に有意にヒト慢性関節リウマチFLSの増殖を誘導した。増殖に対するピヒクルの効果はなかったが、化合物5の処理は、IL-1-誘導性FLS増殖に顕著で統計的に有意な阻害を伴った。

【0321】

50

これらのデータは、化合物5がMIFのサイトカインおよび生物学的活性の阻害剤であることと矛盾しない。

【0322】

【表11】

表11

対照	IL-1	IL-1 + ピヒクル	IL-1 + 化合物5
100 ± 0	167±39	156±32	18±6

[参考文献 A]

- (1) David, J, Delayed hypersensitivity in vitro: its mediation by cell-free substances formed by lymphoid cell-antigen interaction. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 1966; 56:72-77.
- (2) Weiser, WY, Temple PA, Witek-Gianotti J S, Remold HG, Clark SC, Davis JR, Molecular cloning of cDNA encoding a human macrophage migration inhibitory factor, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 1989; 86:7522-7526. 10
- (3) Leech M, Metz CN, Smith M, Weedon H, Holdsworth SR, Bucala R, *et al.* Macrophage migration inhibitory factor (MIF) in rheumatoid arthritis: Evidence for pro-inflammatory function and regulation by glucocorticoids. *Arthritis & Rheumatism* 1999; 42:1601-1608.
- (4) Morand EF, Bucala R, Leech M. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): An emerging therapeutic target in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2003; 48:291-299. 20
- (5) Calandra T, Bernhagen J, Metz CN, Spiegel LA, Bacher M, Donnelly T, *et al.* MIF as a glucocorticoid-induced modulator of cytokine production. *Nature* 1995; 377:68-71.
- (6) Donnelly SC, Haslett C, Reid PT, Grant IS, Wallace WAH, Metz CN, I. Regulatory role for macrophage migration inhibitory factor in acute respiratory distress syndrome. *Nature Medicine* 1997; 3:320-323. 30
- (7) Bacher M, Metz CN, Calandra T, Mayer K, Chesney J, Lohoff M, *et al.* An essential regulatory role for macrophage migration inhibitory factor in T-cell activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1996; 3:7849-7854.

- (8) Santos LL, Hall P, Metz CN, Bucala R, Morand EF. Role of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in murine antigen-induced arthritis: Interaction with glucocorticoids. *Clin.Exp.Immunol.* 2001; 123:309-314.
- (9) Leech M, Santos LL, Metz C, Holdsworth SR, Bucala R, Morand EF. Control of macrophage migration inhibitory factor (MIF) by endogenous glucocorticoids in rat adjuvant arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2000; 43:827-833. 10
- (10) Bucala R. MIF rediscovered: cytokine, pituitary hormone, and glucocorticoid-induced regulator of the immune response. *FASEB.J.* 1996; 10:1607-1613.
- (11) Sabroe I, Pease JE, Williams TJ. Asthma and MIF: innately Th1 and Th2. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(9):1194-6.
- (12) Harvey, I. W.; McFarlane, M. D.; Moody, D. J.; Smith, D. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1988, 1, 681-689. 20
- (13) Swantek JL, Cobb MH, Geppert TD. Jun N-terminal kinase/stress-activated protein kinase (JNK/SAPK) is required for lipopolysaccharide stimulation of tumor necrosis factor alpha (TNF) translation: glucocorticoids inhibit TNF translation by blocking JNK/SAPK. *Molecular and Cellular Biology* 1997;17:6274-6282.
- (14) Rogatsky I, Logan SK, Garabedian MJ. Antagonism of glucocorticoid receptor transcriptional activation by the c-Jun N-terminal kinase. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 1998;95:2050-2055. 30
- (15) Kassel O, Sancono A, Kratzschmar J, Kreft B, Stassen M, Cato AC. Glucocorticoids inhibit MAP kinase via increased expression and decreased degradation of MKP-1. *Embo J* 2001;20(24):7108-16.

- (16) Mitchell, RA, Metz CN, Peng T, Bucala R. Sustained mitogen-activated protein kinase (MAPK) and cytoplasmic phospholipase A2 activation by macrophage migration inhibitory factor (MIF). Regulatory role in cell proliferation and glucocorticoid action. *Journal of Biological Chemistry*, 1999; 274:18100-18106.
- (17) M.N. Kosyakovskaya, A.V. Gordeeva, Ch. Sh. Kadyrov, *Chem. Het. Compounds*, 1972, 8, 351 10
- (18) Berg, S. S.; Newbery, G. *J. Chem. Soc.*, 1946, 642.
- (19) Hopkins, K. T.; Wilson, D. W.; Bender, B. C.; McCurdy, D. R.; Hall, J. E. *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 3872-3878.
- (20) Sampey AV, Hall P, Bucala R, Morand EF. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) activation of rheumatoid synoviocytes. *Arthritis & Rheumatism* 1999; 44:S283. 20
- (21) Bernhagen, J, Calandra T, Mitchell RA, Martin SB, Tracey KJ, Voelter W, *et al.* MIF is a pituitary-derived cytokine that potentiates lethal endotoxaemia. *Nature* 1993; 365:756-759.
- (22) Bozza M, Satoskar AB, Lin G, Lu B, Humbles AA, Gerard C, *et al.*, Targeted disruption of Migration Inhibitory Factor gene reveals its critical role in sepsis. *Journal of Experimental Medicine* 1999; 189: 341-346. 30
- (23) Bernhagen J, Bacher M, Calandra T, Metz CN, Doty SB, Donnelly T, *et al.* An essential role for macrophage migration inhibitory factor in the tuberculin delayed-type hypersensitivity reaction. *Journal of Experimental Medicine* 1996;183:277-282.

- (24) Mikulowska A, Metz CN, Bucala R, Holmdahl R. Macrophage migration inhibitory factor is involved in the pathogenesis of collagen type II-induced arthritis in mice. *Journal of Immunology* 1997;158:5514-5517.
- (25) Leech M, Metz CN, Santos LL, Peng T, Holdsworth SR, Bucala R, et al. Involvement of macrophage migration inhibitory factor in the evolution of rat adjuvant arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1998;41:910-917. 10
- (26) Lacey DC, Sampey AV, Mitchell R, Bucala R, Santos L, Leech M, et al. Control of fibroblast-like synoviocyte proliferation by macrophage migration inhibitory factor (MIF). *Arthritis & Rheumatism* 2003;48:103-9.
- (27) Juttner S, Bernhagen J, Metz CN, Rollinghoff M, Bucala R, Gessner A. Migration inhibitory factor induces killing of *Leishmania major* by macrophages: dependence on reactive nitrogen intermediates and endogenous TNF. *J.Immunol.* 1998;161:2383-2390. 20
- (28) Santos LL, Morand EF, Holdsworth SR. Suppression of adjuvant arthritis and synovial macrophage inducible nitric oxide by N-iminoethyl-L-ornithine, a nitric oxide synthase inhibitor. *Inflammation* 1997;21:299-311.

【図面の簡単な説明】 30

【 0 3 2 3 】

【図 1】図 1 は、インターロイキン-1(IL-1)誘導性シクロオキシゲナーゼII(COX-2)発現に対するベンズイミダゾール-2-オン-5-ペンタノエート(化合物5)の用量反応効果をグラフとして描いたものである。

【図 2】図 2 は、IL-1誘導性COX-2発現に対するデキサメタゾンとベンズイミダゾール-2-オン-5-ペンタノエート(化合物5)の併用効果をグラフとして描いたものである。

【図 3】図 3 は、IL-1誘導性ERK(細胞外シグナル調節されたキナーゼ)のリン酸化(活性化)に対するMIFアンタゴニスト、ベンズイミダゾール-2-オン-5-ペンタノエート(化合物5)およびデキサメタゾンの効果をウェスタンブロッティングにより検出してグラフとして描いたものである。 40

【図 4】図 4 は、マウスのエンドトキシンショックモデルにおけるin vivoでの血清IL-6生産に対するベンズイミダゾール-2-オン-5-ペンタノエート(化合物5)の効果をグラフとして描いたものである。

【図 5】図 5 は、マウスのエンドトキシンショックモデルにおけるin vivoでの血清IL-1生産に対するベンズイミダゾール-2-オン-5-ペンタノエート(化合物5)の効果をグラフとして描いたものである。

【図 6】図 6 は、ベンズイミダゾール-2-オン-5-ペンタノエート(化合物5)のin vitroでの細胞毒性効果をグラフとして描いたものである。

【図 7】図 7 は、式(1)の多数の化合物のin vitroでの細胞毒性効果をグラフとして描いたものである。 50

【図 8】図 8 は、mBSA に対して予備免疫したマウスから取った脾臓 T リンパ球の抗原特異的活性化に対するベンズイミダゾール-2-オン-5-ペンタノエート(化合物 5)の効果をグラフとして描いたものである(活性化は、トリチウム化(³H)-チミジン取り込みを用い、抗原誘導性 T 細胞増殖を基準として測定)。

【図 9】図 9 は、皮膚の遅効性過敏症反応に対するベンズイミダゾール-2-オン-5-ペンタノエート(化合物 5)の in vivo での効果をグラフとして描いたものである。

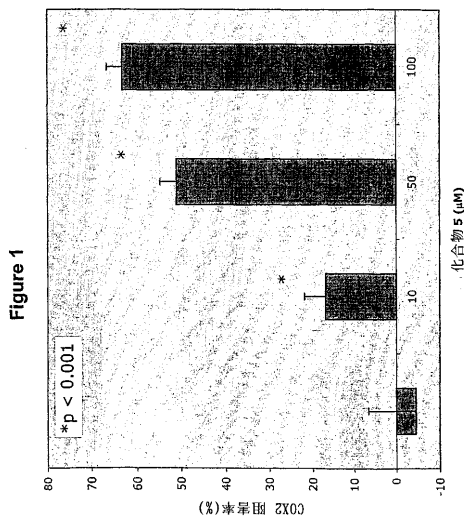
【図 10】図 10 は、マウスの抗原誘導性関節炎、慢性関節リウマチの動物モデルに対するベンズイミダゾール-2-オン-5-ペンタノエート(化合物 5)の in vivo での効果をグラフとして描いたものである。

【図 11】図 11 は、mBSA に対する応答においてリンパ節および脾臓 T 細胞の ex vivo 抗原特異的活性化に対する化合物 5 および 13 による in vivo での治療効果をグラフとして描いたものである。

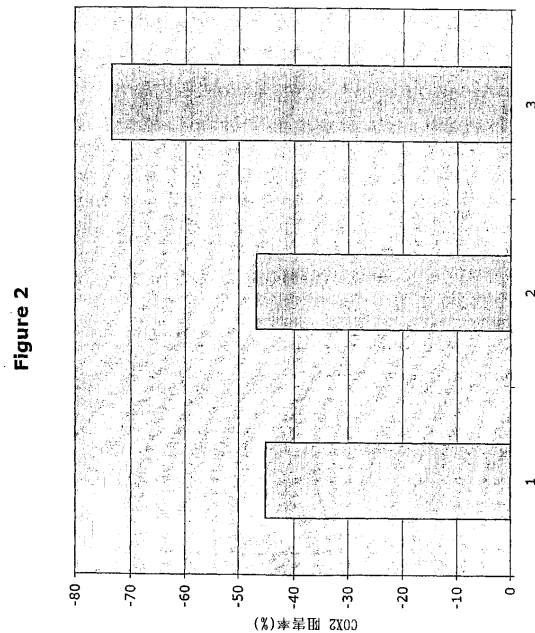
10

【図 12】図 12 は、組換えヒト MIF で処理した細胞の増殖に対するベンズイミダゾール-2-オン-5-ペンタノエート(化合物 5)の効果をグラフとして描いたものである。

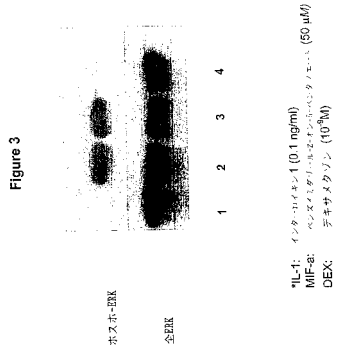
【図 1】



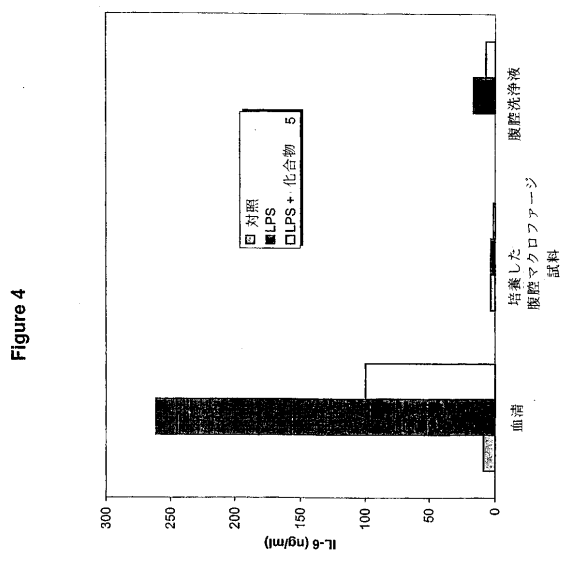
【図 2】



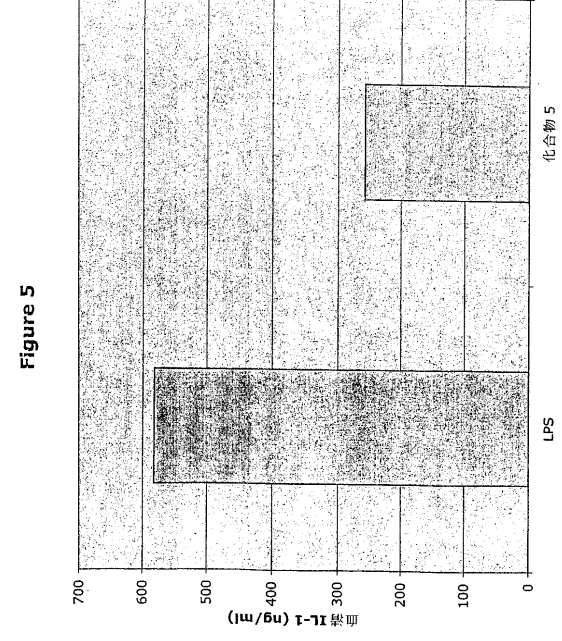
【 図 3 】



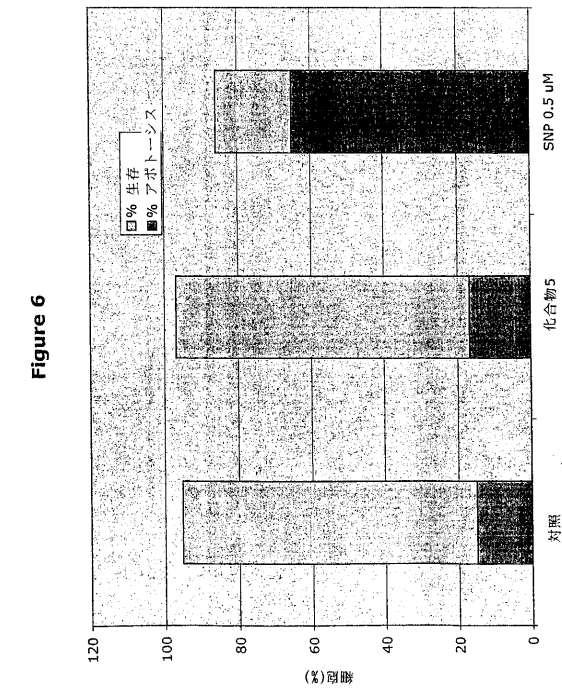
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】



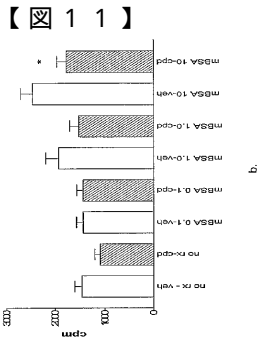
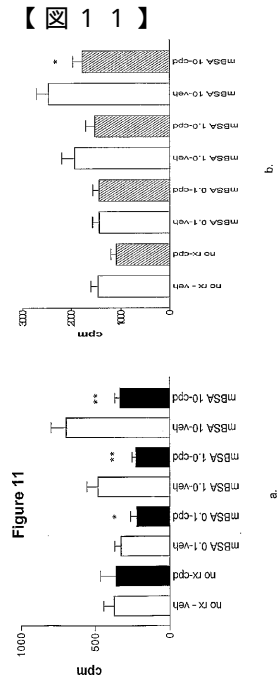
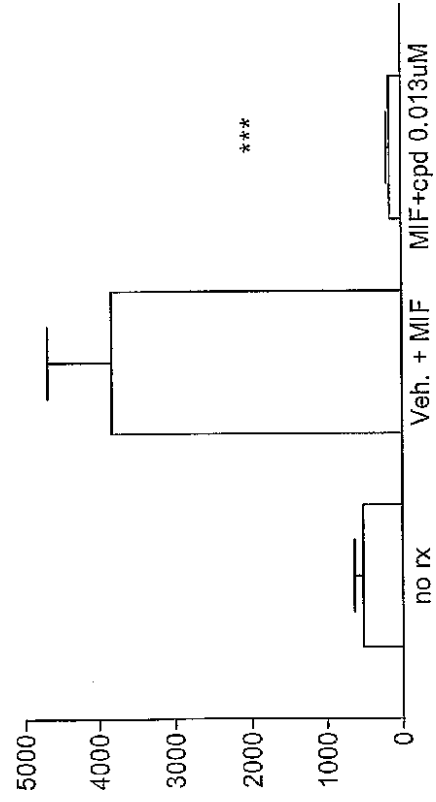


Figure 12



【 1 2 】

【 1 1 】

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	5/02 (2006.01)	A 6 1 P	5/02
A 6 1 P	5/14 (2006.01)	A 6 1 P	5/14
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/00
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/02
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	17/16 (2006.01)	A 6 1 P	17/16
A 6 1 P	19/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/00
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	19/06 (2006.01)	A 6 1 P	19/06
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P	19/10
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	21/04 (2006.01)	A 6 1 P	21/04
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/00 1 0 1
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	27/12 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	27/12
A 6 1 P	33/06 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	33/06
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/06
		A 6 1 P	37/08
		A 6 1 P	43/00 1 2 1

(72)発明者 エリック・フランシス・モーランド
オーストラリア・ビクトリア・3 1 8 4・エルウッド・ラスキン・ストリート・1 0 7

(72)発明者 マグディ・ナグイブ・イスカンダー
オーストラリア・ビクトリア・3 1 9 1・サンドリングハム・ビーチ・ロード・1 5 8

(72)発明者 バジル・ダニレック
オーストラリア・ビクトリア・3 1 2 9・ボックス・ヒル・ノース・リンドハースト・クレセント
・1 0

審査官 植原 克典

(56)参考文献 特表2000-507811(JP,A)
国際公開第02/007720(WO,A1)

国際公開第01/032606(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 235/00-235/28

CA/REGISTRY(STN)