(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2007-535555
(P2007-535555A)
(43)公表日　平成19年12月6日(2007.12.6)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 211/26	(2006.01)	C07D 211/26		4C054
C07D 295/10	(2006.01)	C07D 295/10	CSPZ	4C055
A61K 31/5375	(2006.01)	A61K 31/5375		4C062
A61P 37/02	(2006.01)	A61P 37/02		4C086
A61P 37/06	(2006.01)	A61P 37/06		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 61 頁）　最終頁に続く

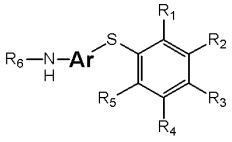
(21)出願番号　特願2007-511006 (P2007-511006)
(86)(22)出願日　平成17年4月28日 (2005.4.28)
(85)翻訳文提出日　平成18年12月19日 (2006.12.19)
(86)国際出願番号　PCT/US2005/014802
(87)国際公開番号　WO2005/105766
(87)国際公開日　平成17年11月10日 (2005.11.10)
(31)優先権主張番号　60/565,838
(32)優先日　平成16年4月28日 (2004.4.28)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　60/620,277
(32)優先日　平成16年10月20日 (2004.10.20)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　501384702
イコス・コーポレイション
ＩＣＯＳ　ＣＯＲＰＯＲＡＴＩＯＮ
アメリカ合衆国９８０２１ワシントン州ボゼル、サウス・イースト、トゥエンティエス・アベニュー２２０２１番
(71)出願人　592221528
バイオジェン・アイデック・エムエイ・インコーポレイテッド
アメリカ合衆国、マサチューセッツ　０２１４２、ケンブリッジ、ケンブリッジ　センター　１４
(74)代理人　100081422
弁理士　田中　光雄

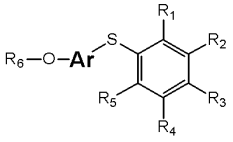
最終頁に続く

(54)【発明の名称】炎症性疾患および免疫疾患の処置に有用なアリールフェニルアミノ－およびアリールフェニルエーテル－スルフィド誘導体、およびそれらを含む医薬組成物

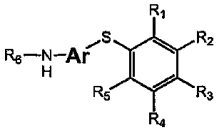
(57)【要約】
本発明は、一部式ＩおよびIII：
【化１】



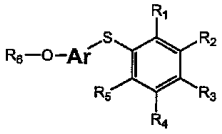
Ｉ



III



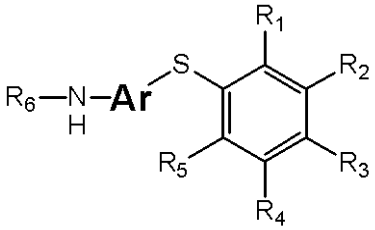
(I)



(III)

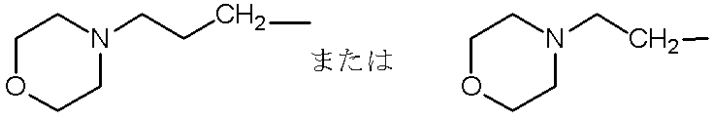
の化合物、ならびにそれらの薬学的に許容される塩およびプロドラッグに関する。これらの化合物は、炎症性疾患および免疫疾患のような疾患の処置に有用であり得る。本発明はまたこれらの化合物を含む医薬組成物、および対象における炎症を阻害するまたは免疫応答を抑制する方法にも関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ：
【化１】



Ｉ

〔式中、
R_1、R_2、R_3、R_4、およびR_5は、各々独立して水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から選択され、
R_6は非置換アルキル、非置換飽和シクロアルキル、非置換カルボキシアルキル、および非置換ヘテロシクリルアルキルから選択され、
ここで、該非置換飽和シクロアルキル、非置換カルボキシアルキル、および非置換ヘテロシクリルアルキルは、式ＩのＮＨに該アルキル基を介して結合しており、
ここで、非置換カルボキシアルキルは分枝アルキル鎖から選択される。
ただし、該ヘテロシクリルアルキルは
【化２】



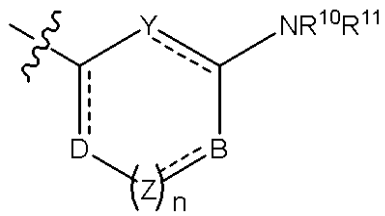
ではなく、
R_1およびR_3の少なくとも一方が下記：
Ａ．
【化３】



“ｃｉｓ－シンナミド”　　“ｔｒａｎｓ－シンナミド”

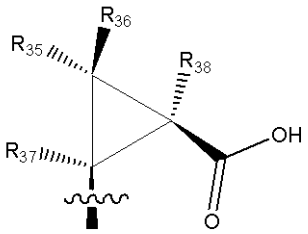
(式中、R_8およびR_9は各々独立して水素、アルデヒド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、チオ、および他のカルボニル含有基から選択される)
として定義されるｃｉｓ－シンナミドまたはｔｒａｎｓ－シンナミドから選択されるシンナミド；
Ｂ．式IVの置換基：

【化４】

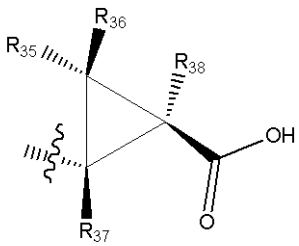


IV

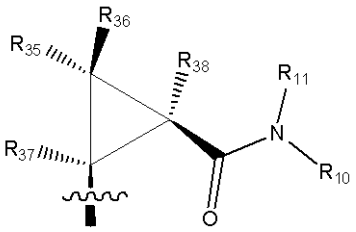
(式中、Ｄ、Ｂ、ＹおよびＺは各々独立して－ＣＲ^{31}＝、－ＣＲ^{32}Ｒ^{33}－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｏ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｓ－、－Ｎ＝、および－ＮＲ^{34}－から成る群から選択され；
ｎは０から３の整数であり；そして
Ｒ^{31}、Ｒ^{32}、Ｒ^{33}およびＲ^{34}は各々独立して水素、アルキル、カルボキシ、ヒドロキシアルキル、モノアルキルアミノカルボニルアルキル、ジアルキルアミノカルボニルアルキルおよびカルボキシアルキルから成る群から選択される)；
Ｃ．
【化５】



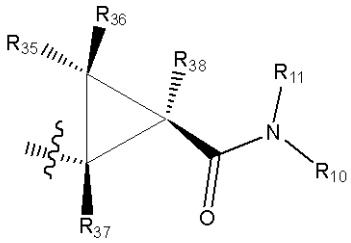
“ｃｉｓ－シクロプロパン酸”



“ｔｒａｎｓ－シクロプロパン酸”



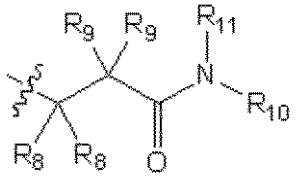
“ｃｉｓ－シクロプロパンアミド”



“ｔｒａｎｓ－シクロプロパンアミド”

(式中、Ｒ$_{35}$およびＲ$_{36}$は各々独立して水素、アルキル、カルボキシ、ヒドロキシアルキル、およびカルボキシアルキルから成る群から選択され、そして
Ｒ$_{37}$およびＲ$_{38}$は各々独立して水素、アルキル、カルボキシアルキル、モノアルキルアミノカルボニルアルキル、およびジアルキルアミノカルボニルアルキルから成る群から選択される)
として定義されるｃｉｓ－シクロプロパン酸、ｔｒａｎｓ－シクロプロパン酸、ｃｉｓ－シクロプロパンアミドおよびｔｒａｎｓ－シクロプロパンアミドから選択されるシクロプロピル誘導体；
Ｄ．式VIの置換基：

【化６】

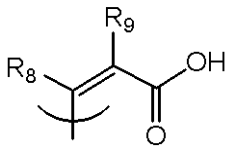


VI

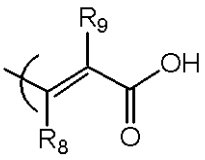
(式中、R_8およびR_9は上記で定義の通りである)；

Ｅ．式VIIのケイ皮酸：

【化７】



“ｃｉｓ－ケイ皮酸”



“ｔｒａｎｓ－ケイ皮酸”

(式中、R_8およびR_9は上記で定義の通りである)；

から選択され：

R_{10}およびR_{11}は各々独立して水素、アルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アリール、アリールアルキル、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホニルチオ、および他のカルボニル含有基から選択されるか、または

R_{10}およびR_{11}がＮと一体となって、水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも１個の置換基に結合したヘテロシクリル基を形成し、そして

R_3が上記で定義のシンナミド、式IVの置換基、式VIの置換基、およびシクロプロピル誘導体であるとき、R_1とR_2、およびR_4とR_5は、一体となって５から７員シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリル環を形成でき、そしてR_1が上記で定義のシンナミド、式IVの置換基、式VIの置換基、およびシクロプロピル誘導体から選択されるとき、R_2とR_3、R_3とR_4、およびR_4とR_5は一体となって５から７員シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリル環を形成でき、

Ａｒは、水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも１個の置換基を有するアリールおよびヘテロアリールである。〕

の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩およびプロドラッグ。

【請求項２】

R_6がC_{1-6}非置換アルキルから選択される、請求項１記載の化合物。

【請求項３】

R_6がメチルである、請求項２記載の化合物。

【請求項４】

R_6がC_{2-7}非置換カルボキシアルキルから選択される、請求項１記載の化合物。

【請求項５】

R_6が－CH(CH$_3$)－CH$_2$－CH$_2$－C(O)－OHである、請求項４記載の化合物。

【請求項６】

R_6がC_{3-8}非置換飽和シクロアルキルから選択される、請求項１記載の化合物。

【請求項７】

R_6がシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびビシクロ[２．２．１]ヘプチル、およびシクロオクチルから選択される、請求項６記載の化合物。

【請求項８】

R_6が非置換ヘテロシクリルアルキルから選択される、請求項１記載の化合物。

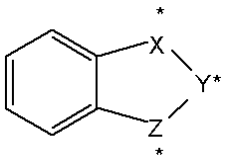
【請求項９】

R_6がイミダゾリル(C_1－C_6)アルキル、テトラヒドロピラニル(C_1－C_6)アルキル、ピペリジニル(C_1－C_6)アルキルおよびピリジル(C_1－C_6)アルキルから選択される、請求項８記載の化合物。

【請求項１０】

非置換ヘテロシクリルアルキルが、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ビオチニル、シンノリニル、ジヒドロフリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジチアゾリル、フリル、ホモピペリジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インドリル、イソキノリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、イソキサゾリジニル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリミジル、ピロリジニル、ピロリジン－２－オニル、ピロリニル、ピロリル、キノリニル、キノキサロイル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリル、チエニル、チオモルホリニル、トリアゾリル、単環式ヘテロ環式基がアルキレン基により架橋している架橋二環式基、および式

【化８】

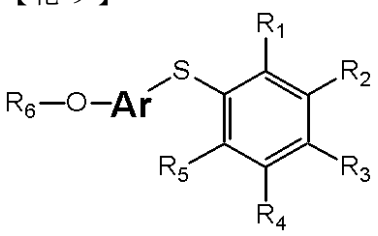


(式中、X*およびZ*は－CH$_2$－、－CH$_2$NH－、－CH$_2$O－、－NH－および－O－から独立して選択される。ただし、X*およびZ*の少なくとも一方は－CH$_2$－ではなく、そしてY*は－C(O)－および－(C(R”)$_2$)$_v$－から選択され、ここで、R”は水素または１個から４個の炭素のアルキルであり、そしてｖは１－３である)から選択されるヘテロ環を含む、請求項１記載の化合物。

【請求項１１】

式III：

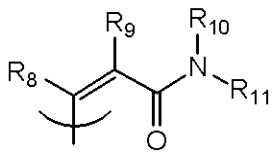
【化９】



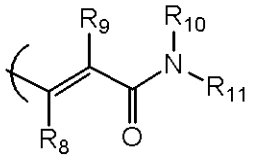
〔式中、

R_1、R_2、R_3、R_4、およびR_5は各々独立して水素、アルキル、アルケニル、アル

ケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から選択され、
R_3が上記で定義のシンナミド、式IVの置換基、式VIの置換基、およびシクロプロピル誘導体から選択されるとき、R_1とR_2、およびR_4とR_5は一体となって５から７員シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリル環を形成でき、そしてR_1が上記で定義のシンナミド、式IVの置換基、式VIの置換基、およびシクロプロピル誘導体から選択されるとき、R_2とR_3、R_3とR_4、およびR_4とR_5は、一体となって５から７員シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリル環を形成でき、
R_6はカルボキシシクロアルキルである。
ただし、R_1およびR_3の少なくとも一方が下記：
Ａ．
【化１０】

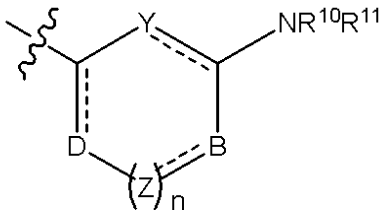


“ｃｉｓ－シンナミド”



“ｔｒａｎｓ－シンナミド”

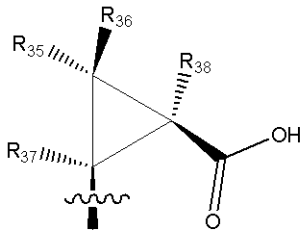
(式中、R_8およびR_9は各々独立して水素、アルデヒド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、および他のカルボニル含有基から選択されから選択される)
として定義されるｃｉｓ－シンナミドまたはｔｒａｎｓ－シンナミドから選択されるシンナミド；
Ｂ．式IVの置換基：
【化１１】



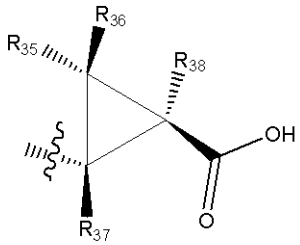
IV

(式中、Ｄ、Ｂ、ＹおよびＺは各々独立して－ＣＲ^{31}＝、－ＣＲ^{32}Ｒ^{33}－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｏ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｓ－、－Ｎ＝、および－ＮＲ^{34}－から成る群から選択され；
ｎは０から３の整数であり；そして
Ｒ^{31}、Ｒ^{32}、Ｒ^{33}およびＲ^{34}は各々独立して水素、アルキル、カルボキシ、ヒドロキシアルキル、モノアルキルアミノカルボニルアルキル、ジアルキルアミノカルボニルアルキルおよびカルボキシアルキルから成る群から選択される)；
Ｃ．

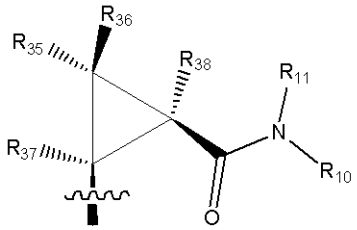
【化１２】



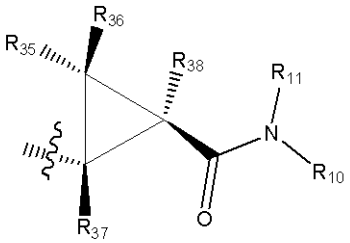
“ｃｉｓ－シクロプロパン酸”



“ｔｒａｎｓ－シクロプロパン酸”

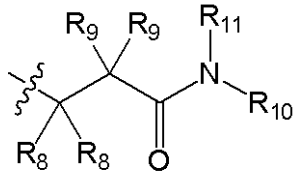


“ｃｉｓ－シクロプロパンアミド”



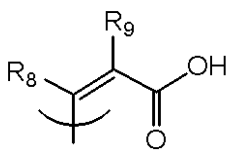
“ｔｒａｎｓ－シクロプロパンアミド”

(式中、R_{35}およびR_{36}は各々独立して水素、アルキル、カルボキシ、ヒドロキシアルキル、およびカルボキシアルキルから成る群から選択され、そして
R_{37}およびR_{38}は各々独立して水素、アルキル、カルボキシアルキル、モノアルキルアミノカルボニルアルキル、およびジアルキルアミノカルボニルアルキルから成る群から選択される)
として定義されるｃｉｓ－シクロプロパン酸、ｔｒａｎｓ－シクロプロパン酸、ｃｉｓ－シクロプロパンアミドおよびｔｒａｎｓ－シクロプロパンアミドから選択されるシクロプロピル誘導体；
Ｄ．式VIの置換基：
【化１３】

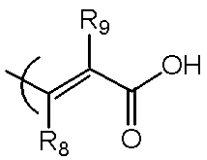


VI

(式中、R_8およびR_9は上記で定義の通りである)；および
Ｅ．式VIIのケイ皮酸：
【化１４】



“ｃｉｓ－ケイ皮酸”



“ｔｒａｎｓ－ケイ皮酸”

(式中、R_8およびR_9は上記で定義の通りである)；
から選択され：
R_{10}およびR_{11}は各々独立して水素、アルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アリール、アリールアルキル、カルボキシ、シアノ、シクロ

アルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、および他のカルボニル含有基から選択されるか、または
R_{10}およびR_{11}がNと一体となって、水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも１個の置換基に結合したヘテロシクリル基を形成し、そして
Ａｒは、水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも１個の置換基を有するアリールおよびヘテロアリールである。〕
の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩およびプロドラッグ。

【請求項１２】
R_6のカルボキシシクロアルキルが、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルから選択されるシクロアルキル基を含む、請求項１１記載の化合物。

【請求項１３】
R_6がカルボキシシクロヘキシルである、請求項１２記載の化合物。

【請求項１４】
R_1およびR_2が水素、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、およびニトロから選択される、請求項１から１３のいずれかに記載の化合物。

【請求項１５】
R_3が“ｃｉｓ－シンナミド”または“ｔｒａｎｓ－シンナミド”であり、そしてR_1が“ｃｉｓ－シンナミド”または“ｔｒａｎｓ－シンナミド”ではない、請求項１から１４のいずれかに記載の化合物。

【請求項１６】
R_3が式IVの置換基であり、そしてR_1が式IVの置換基ではない、請求項１から１５のいずれかに記載の化合物。

【請求項１７】
R_3がシクロプロピル誘導体であり、そしてR_1がシクロプロピル誘導体ではない、請求項１から１６のいずれかに記載の化合物。

【請求項１８】
R_3が式VIの置換基であり、そしてR_1が式VIの置換基の置換基ではない、請求項１から１７のいずれかに記載の化合物。

【請求項１９】
R_3が式VIIの置換基であり、そしてR_1が式VIIの置換基ではない、請求項１から１８のいずれかに記載の化合物。

【請求項２０】
化合物が、ＩＣＡＭ－１／ＬＦＡ－１生化学的相互作用アッセイにより測定して、約１.０μM未満またはそれに等しいIC_{50}を有する、請求項１から１９のいずれかに記載の化合物。

【請求項２１】
化合物が、ＩＣＡＭ－１／ＬＦＡ－１生化学的相互作用アッセイにより測定して、約０.１μM未満またはそれに等しいIC_{50}を有する、請求項２０記載の化合物。

【請求項２２】
化合物が、ＩＣＡＭ－１／ＬＦＡ－１生化学的相互作用アッセイにより測定して、約０.０１μM未満またはそれに等しいIC_{50}を有する、請求項２１記載の化合物。

【請求項２３】
化合物が、ＩＣＡＭ－１／ＬＦＡ－１生化学的相互作用アッセイにより測定して、約０.００１μＭ未満またはそれに等しいＩＣ$_{50}$を有する、請求項２２記載の化合物。
【請求項２４】
化合物が、Ｔ細胞増殖アッセイにより測定して、約３.０μＭ未満またはそれに等しいＥＣ$_{80}$を有する、請求項１から２３のいずれかに記載の化合物。
【請求項２５】
化合物が、Ｔ細胞増殖アッセイにより測定して、約０.３μＭ未満またはそれに等しいＥＣ$_{80}$を有する、請求項２４記載の化合物。
【請求項２６】
化合物が、Ｔ細胞増殖アッセイにより測定して、約０.０３μＭ未満またはそれに等しいＥＣ$_{80}$を有する、請求項２５記載の化合物。
【請求項２７】
請求項１から２６のいずれかに記載の化合物を含む、医薬組成物。
【請求項２８】
薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項２７記載の医薬組成物。
【請求項２９】
請求項１から２６のいずれかに記載の化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、炎症性疾患の処置法。
【請求項３０】
請求項１から２６のいずれかに記載の化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、免疫疾患の処置法。
【請求項３１】
請求項１から２６のいずれかに記載の化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、炎症を阻害する方法。
【請求項３２】
請求項１から２６のいずれかに記載の化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、免疫応答を抑制する方法。
【請求項３３】
請求項１から２６のいずれかに記載の化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、ＩＣＡＭ－１とＬＦＡ－１の相互作用が関連する疾患の処置法。
【請求項３４】
化合物がＬＦＡ－１の相互作用ドメインに結合する、請求項３３記載の方法。
【請求項３５】
請求項１から２６のいずれかに記載の化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、少なくとも一部がＬＦＡ－１により介在される疾患の処置法。
【請求項３６】
請求項１から２６のいずれかに記載の化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、ＬＦＡ－１阻害剤に応答する疾患の処置法。
【請求項３７】
請求項１から２６のいずれかに記載の化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、乾癬の処置法。
【請求項３８】
乾癬が慢性斑状乾癬である、請求項３７記載の方法。
【請求項３９】
乾癬が膿疱性乾癬である、請求項３７記載の方法。
【請求項４０】
乾癬が滴状乾癬である、請求項３７記載の方法。
【請求項４１】
乾癬が乾癬性紅皮症である、請求項３７記載の方法。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本発明は、２００４年４月２８日出願の米国仮出願番号６０／５６５,８３８、および２００４年１０月２０日出願の米国仮出願番号６０／６２０,２７７の利益を請求し、それらの内容は、引用によりその全体を包含する。
【０００２】
発明の分野
本発明は、炎症性疾患および免疫疾患の処置に有用な小分子ＬＦＡ－１アンタゴニス、これらの化合物を含む医薬組成物、これらの化合物の製造法、および哺乳動物において炎症を阻害する、または免疫応答を調節もしくは抑制する方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
背景技術
白血球機能関連抗原－１(本明細書では"ＬＦＡ－１"と呼び、ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８としてもまた既知)は、全白血球上に発現される、ヘテロ二量体細胞表面接着受容体である。ＬＦＡ－１に対する既知のカウンター－受容体は、細胞内接着分子－１、２、および３(ＩＣＡＭ－１、ＩＣＡＭ－２、およびＩＣＡＭ－３)である。ＬＦＡ－１／ＩＣＡＭの機能的相互作用は、多くの炎症性過程としばしば関連する。ＬＦＡ－１は、炎症反応において二重の役割を果たし得る：それは、Ｔ細胞の活性渦中の共刺激分枝として作用でき、そして、白血球の再循環と関連する接着相互作用に関与できる(レビューのために；T. A. Springer et al., Nature 1990, 346, 425-434およびM. Lub et al., Immunology Today 1995, 16, 479-483参照)。
【０００４】
活性化Ｔ細胞はしばしば免疫応答における重要なメディエーターであり、他の免疫細胞を炎症の部位に引き寄せるサイトカインおよびケモカインの分泌を介して、またはエフェクター機能の獲得を介して機能する。Ｔ細胞活性化を導くシグナル伝達事象は、Ｔ細胞と抗原提示細胞(ＡＰＣ)の間の接着性相互作用の結果として発生し得る。Ｔ細胞は、ＡＰＣの表面上の抗原／ＭＨＣ(主要組織適合性複合体)複合体の一部として、それらの独特な同族抗原を認識する、特異的Ｔ細胞受容体(ＴＣＲ)を発現する。ＴＣＲ相互作用のアビディティーは弱く、ＬＦＡ－１／ＩＣＡＭ－１によりもたらされるような付加的接着性相互作用が、細胞－細胞接触を安定化させ、そして同時刺激シグナルを提供するために必要であり得る。本接触部位内で、抗原受容体、接着分子および同時刺激分子は、空間時間的方法で協調して、Ｔ細胞活性化を達成するために必要な安定な"免疫学的シナプス"(ＩＳ)を形成する。Monks et al., Nature 395(6697): 82-86, 1998; S.-Y.Tseng et al., Curr Opin Cell Biol 14(5): 575-580, 2002; M. Krummel et al., Curr Opin Immunol 14(1): 66-74, 2002を参照。ＬＦＡ－１特異的遮断抗体でのＬＦＡ－１／ＩＣＡＭ－１相互作用の阻害は、インビトロで(Calhoun et al., Transplantation 68: 1144, 1999)および多くの炎症の動物モデルによりＴ細胞活性化を阻害することが既知である。
【０００５】
炎症は、典型的に血管透過性の増大ならびに流体および血漿タンパク質の浸出を伴う血管拡張を含む、事象のカスケードの結果である。この血管完全性の破壊は、炎症性細胞の浸潤に先立つか、または同時である。最初の病変の部位で産生された炎症メディエーターは、炎症性細胞を障害部位に動員するために働く。これらのメディエーター(ケモカイン、例えばＩＬ－８、ＭＣＰ－１、ＭＩＰ－１、およびＲＡＮＴＥＳ、補体フラグメントおよび脂質メディエーター)は、白血球に対して走化性活性を有し、炎症性細胞の炎症した病変に誘引する。循環している白血球の炎症部位への局在をもたらす、これらの走化性メディエーターは、細胞が正確な場所で血管内皮を横切ることを必要とする。この白血球動員は、細胞接着と呼ばれる過程により達成される。

【０００６】
細胞接着は、白血球が最初に血管内皮の特異的領域に接着し、次いで内皮バリアを通過して炎症した組織に遊走させる、協調的に制御された一連の段階を介して起こる(T. A. Springer, Cell, 76: 301-314, 1994; M. B. Lawrence et al., Cell, 65: 859-873, 1991; U. von Adrian et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88: 7538-7542, 1991; およびK. Ley et al., Blood, 77: 2553-2555, 1991)。これらの段階は、インテグリン、Ｉｇスーパーファミリーメンバー、およびセレクチンのような接着分子のファミリーが介在し、これらは、循環している白血球の表面上および血管内皮細胞上に発現している。
【０００７】
最初に、白血球は、炎症の領域を裏打ちする血管内皮細胞に沿って回転する。本回転工程は、白血球と炎症した内皮の管腔表面の間のセレクチン－炭水化物相互作用またはインテグリン－Ｉｇスーパーファミリーメンバー相互作用のいずれかが介在する。セレクチンおよびＩｇスーパーファミリーメンバーの両方を発現する内皮は、ＴＮＦ－αおよびインターロイキン－１のような炎症性メディエーターの作用に対する応答が上方制御されている。回転は、循環している白血球の炎症領域中での速度を低下させ、細胞が内皮細胞により強固に接着することを可能にする。この堅固な接着は、回転している白血球の表面上に提示されたインテグリン分子と、内皮細胞の表面上のそれらのカウンター－受容体(Ｉｇスーパーファミリー分子)の相互作用により達成される。本Ｉｇスーパーファミリー分子または細胞接着分子(ＣＡＭ)は、正常血管内皮細胞上では発現されないか、または低レベルで発現される。本接着過程は、白血球の回転および血管内皮への堅固な接着を介在するために、血管内皮細胞の表面上のセレクチンおよびＣＡＭの誘発された発現に依存する。接着過程における最終事象は、内皮細胞バリアを通る白血球の管外遊出および炎症の部位への走化性勾配に沿った移動である。
【０００８】
内皮細胞上のＩＣＡＭ－１(ＣＤ５４)と白血球上のインテグリンＬＦＡ－１の相互作用は、内皮－白血球接触において重要な役割を果たす。高親和性ＬＦＡ－１を担持する白血球は、ＩＣＡＭ－１との相互作用を介して内皮細胞に接着し、脈管構造から周囲組織への管外遊出の過程を開始させる。故に、ＩＣＡＭ－１／ＬＦＡ－１相互作用を遮断する薬剤は、炎症反応におけるこの初期段階を抑制する。この背景と一致して、ＩＣＡＭ－１ノックアウトマウスは、炎症反応において多くの異常を有する。
【０００９】
ＬＦＡ－１の挿入ドメイン(Ｉ－ドメイン)に結合する化合物は、内皮細胞－白血球接着を、ＬＦＡ－１とＩＣＡＭ－１およびＩＣＡＭ－３の相互作用の遮断により中断できる。これらの化合物は、急性および慢性炎症性疾患、自己免疫疾患、腫瘍転移、同種移植片拒絶反応、および再灌流傷害のような白血球輸送またはＴ－細胞活性化が役割を有する疾患の処置または予防に有用であり得る。
【発明の開示】
【００１０】
本発明は、新規化合物およびこれらの化合物を含む医薬組成物に関する。本発明の化合物は、ＬＦＡ－１のＩ－ドメインに結合できる。
【００１１】
一つの態様において、本発明の化合物は、シンナミド基で置換された、ジアリールスルフィドまたはアリール－ヘテロアリールスルフィドのような二芳香族性スルフィドである。本シンナミド官能性は、架橋している硫黄原子に対してオルト－またはパラ－位のいずれかに位置し得る。いずれかまたは両方の芳香環の適当な置換を使用して、種々の生化学、物理化学および薬物動力学特性を調節することができる。本シンナミド基は容易に修飾できる；種々の２級および３級アミドを活性にでき、そして、別法としてヘテロ環式環をその位置で結合できる。このシンナミド官能性は物理化学および薬物動力学特性の調節に有用であり得る。
【００１２】

一つの態様において、本発明の化合物は、一方のアリールがシンナミド基で、そして、他方のアリールまたはヘテロアリールが２級アミンで置換されたジアリールスルフィドおよびアリール－ヘテロアリールスルフィドである。本発明は、さらにジアリールスルフィドおよびアリール－ヘテロアリールスルフィドの製造法に関する。

【００１３】

本発明の化合物は、急性および慢性炎症性疾患、自己免疫疾患、腫瘍転移、同種移植片拒絶反応、および再灌流傷害のような疾患の処置に使用できる。故に、本発明のある態様は、哺乳動物における、炎症性疾患および免疫疾患を処置する方法、および炎症を阻害するまたは免疫応答を抑制する方法を含む。

【００１４】

前記の一般的記載および下記の詳細な記載の両方共例示であり、説明のためだけであり、特許請求の範囲のように本発明の限定ではないことは理解すべきである。

【００１５】

詳細な記載

特記されない限り、下記に同定する化学基は、置換されていないおよび置換された基の両方を言及する。

【００１６】

本明細書で使用する用語"アルデヒド"は、ラジカル－ＣＨＯを意味する。

【００１７】

本明細書で使用する用語"アルデヒドヒドラゾン"は、ラジカル－ＣＨ＝Ｎ－ＮＲ$_{12}$Ｒ$_{13}$(ここで、Ｒ$_{12}$およびＲ$_{13}$は、水素、アルキル、アリール、またはシクロアルキルから独立して選択される)を意味する。

【００１８】

本明細書で使用する用語"アルカノイル"は、アルキル基に結合したカルボニル基を意味する。

【００１９】

本明細書で使用する用語"アルカノイルアミノ"は、アミノ基に結合したアルカノイル基、例えば、－Ｃ(Ｏ)－アルキル－アミノ－を意味する。

【００２０】

本明細書で使用する用語"アルカノイルアミノアルキル"は、アルキル基に結合したアルカノイルアミノ基、例えば、－Ｃ(Ｏ)－アルキル－アミノ－アルキル－を意味する。

【００２１】

本明細書で使用する用語"アルカノイルオキシ"は、酸素に結合したアルカノイル基、例えば、－Ｃ(Ｏ)－アルキル－Ｏ－を意味する。

【００２２】

本明細書で使用する用語"アルカノイルオキシアルキル"は、アルキル基に結合したアルカノイルオキシ基、例えば、－Ｃ(Ｏ)－アルキル－Ｏ－アルキル－を意味する。

【００２３】

本明細書で使用する用語"アルケンオキシカルボニル"は、カルボニル基に結合したアルケンオキシ基、例えば、－Ｏ－アルケン－Ｃ(Ｏ)－を意味する。

【００２４】

本明細書で使用する用語"アルケニル"は、少なくとも１個の炭素－炭素二重結合を有する２－２０個の炭素原子の不飽和直鎖または分枝鎖、例えば２－１２個、２－１０個、または２－６個の炭素原子の直鎖または分枝鎖基を意味する。

【００２５】

本明細書で使用する用語"アルコキシ"は、酸素に結合したアルキル基を意味する。"アルコキシ"基は、所望によりアルケニル("アルケンオキシ")基またはアルキニル("アルキンオキシ")基を含んでよい。

【００２６】

本明細書で使用する用語"アルコキシアルカノイル"は、アルカノイル基に結合したアル

コキシ基、例えば、－アルキル－Ｏ－Ｃ(Ｏ)－アルキル－を意味する。

【００２７】

本明細書で使用する用語"アルコキシアルコキシ"は、別のアルコキシ基に結合したアルコキシ基、例えば、－Ｏ－アルキル－Ｏ－アルキル－を意味する。

【００２８】

本明細書で使用する用語"アルコキシアルキル"は、アルキル基に結合したアルコキシ基、例えば、－アルキル－Ｏ－アルキル－を意味する。

【００２９】

本明細書で使用する用語"アルコキシアルキルカルボニル"は、カルボニル基に結合したアルコキシアルキル基、例えば、－アルキル－Ｏ－アルキル－Ｃ(Ｏ)－を意味する。

【００３０】

本明細書で使用する用語"アルコキシカルボニル"は、カルボニル基に結合したアルコキシ基、例えば、－Ｃ(Ｏ)－Ｏ－アルキル－を意味する。

【００３１】

本明細書で使用する用語"アルコキシカルボニルアルキル"は、アルキル基に結合したアルコキシカルボニル基、例えば、－アルキル－Ｃ(Ｏ)－Ｏ－アルキル－を意味する。

【００３２】

本明細書で使用する用語"アルコキシカルボニルアミド"は、アミド基に結合したアルコキシカルボニル基、例えば、－アミド－Ｃ(Ｏ)－Ｏ－アルキル－を意味する。

【００３３】

本明細書で使用する用語"アルキル"は、１－２０個の炭素原子の飽和直鎖または分枝鎖基、例えば１－１２個、１－１０個、または１－６個の炭素原子の直鎖または分枝鎖基を意味する。

【００３４】

本明細書で使用する用語"アルキル(アルコキシカルボニルアルキル)アミノ"は、１個のアルキル基および１個のアルコキシカルボニルアルキル基で置換されたアミノ基、例えば、－アルキル－Ｃ(Ｏ)－Ｏ－アルキル－アミノ－アルキル－を意味する。

【００３５】

本明細書で使用する用語"アルキルスルホニル"は、スルホニル基に結合したアルキル基を意味する。"アルキルスルホニル"基は、所望によりアルケニル基またはアルキニル基を含んでよい。

【００３６】

本明細書で使用する用語"アルキルスルホニルアミド"は、アミド基に結合したアルキルスルホニル基、例えば、－アルキル－SO_2－アミド－を意味する。

【００３７】

本明細書で使用する用語"アルキルチオ"は、硫黄原子に結合したアルキル基を意味する。"アルキルチオ"基は、所望によりアルケニル基またはアルキニル基を含んでよい。

【００３８】

本明細書で使用する用語"アルキニル"は、少なくとも１個の炭素－炭素三重結合を有する、２－２０個の炭素原子の不飽和直鎖または分枝鎖基、例えば２－１２個、２－１０個、または２－６個の炭素原子の直鎖または分枝鎖基を意味する。

【００３９】

本明細書で使用する用語"アミド"は、－R_{16}Ｃ(Ｏ)Ｎ(R_{14})－、－R_{16}Ｃ(Ｏ)Ｎ(R_{14})R_{15}－、または－Ｃ(Ｏ)Ｎ$R_{14}$$R_{15}$(ここで、$R_{14}$および$R_{15}$は、各々独立して水素、アルキル、アルカノイル、アルケニル、アルコキシ、アルキニル、アリール、カルボキシ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、チオ、およびスルホニルから選択され、そしてR_{16}は水素、アルキル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、シクロアルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ハロゲン、ヒドロキシ、ケトン、およびチオから選択される)の形のラジカルを意味する。本アミドは、炭素、窒素、R_{14}、R_{15}、またはR_{16}を介して他の基に結合

できる。本アミドはまた環状であってよく、例えばR_{14}とR_{15}、R_{16}とR_{14}、またはR_{16}とR_{15}が一体となって３から１２員環、例えば３から１０員環を形成してよい。用語"アミド"は、アルカノイルアミノアルキル、アミドアルキル(親分子基にアルキルを介して結合)、アルキルアミド(親分子基にアミドを介して結合)、アリールアミド、アミドアリール、スルホンアミドなどの基を含む。用語"アミド"はまたウレア、カルバメート、およびそれらの環状形態も含む。

【００４０】

本明細書で使用する用語"アミドアルコキシ"は、アルコキシ基に結合したアミド基、例えば、－アミド－アルキル－Ｏ－を意味する。

【００４１】

本明細書で使用する用語"アミノ"は、－$NR_{17}R_{18}$、－$N(R_{17})R_{18}$－、または－$R_{18}N(R_{17})R_{19}$－(ここで、R_{17}、R_{18}、およびR_{19}は水素、アルキル、アルケニル、アルカノイル、アルコキシ、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、カルボキシ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、チオ、およびスルホニルから独立して選択される)の形のラジカルを意味する。本アミノは、親分子基に窒素、R_{17}、R_{18}またはR_{19}を介して結合できる。本アミノはまた環状であってよく、例えばR_{17}、R_{18}、およびR_{19}の任意の２個が一体となって、またはＮと共に３から１２員環、例えば、モルホリノまたはピペリジニルを形成してよい。用語"アミノ"は、アミノアルキル(親分子基にアルキルを介して結合)、アルキルアミノ(親分子基にアミノを介して結合)、アリールアミノ、アミノアリール、スルホンアミノなどの基を含む。用語アミノはまた、任意のアミノ基の対応する４級アンモニウム塩、例えば、－$[N(R_{17})(R_{18})(R_{19})]^{+}$を含む。

【００４２】

本明細書で使用する用語"アミノアルカノイル"は、アルカノイル基に結合したアミノ基、例えば、－Ｃ(Ｏ)－アルキル－アミノ－を意味する。

【００４３】

本明細書で使用する用語"アミノアルコキシ"は、アルコキシ基に結合したアミノ基、例えば、－Ｏ－アルキル－アミノ－を意味する。

【００４４】

本明細書で使用する用語"アミノカルボニル"は、カルボニル基に結合したアミノ基を意味する。

【００４５】

本明細書で使用する用語"アミノスルホニル"は、スルホニル基に結合したアミノ基を意味する。

【００４６】

本明細書で使用する用語"アリール"は、単、二、または他の多炭素環式、芳香環系を意味する。本アリール基は、所望により、アリール、シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択される１個以上の環に縮合していてよい。本発明のアリール基は、所望により、アルキル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミノ、アミド、アリール、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、およびチオから選択される基で置換されていてよい。

【００４７】

本明細書で使用する用語"アリールアルカノイル"は、アルカノイル基に結合したアリール基、例えば、－Ｃ(Ｏ)－アルキル－アリール－または－アルキル－Ｃ(Ｏ)－アリール－を意味する。

【００４８】

本明細書で使用する用語"アリールアルコキシ"は、アルコキシ基に結合したアリール基、例えば、－Ｏ－アルキル－アリール－または－アリール－Ｏ－アルキル－を意味する。

【００４９】

本明細書で使用する用語"アリールアルコキシカルボニル"は、カルボニル基に結合したアリールアルコキシ基を意味する。

【００５０】

本明細書で使用する用語"アリールアルキル"は、アルキル基に結合したアリール基を意味する。

【００５１】

本明細書で使用する用語"アリールアルキルアミド"は、アミド基に結合したアリールアルキル基、例えば、－アルキル－アリール－アミド－または－アリール－アルキル－アミド－を意味する。

【００５２】

本明細書で使用する用語"アリールアルキルスルホニル"は、スルホニル基に結合したアリールアルキル基、例えば、－アルキル－アリール－スルホニル－または－アリール－アルキル－スルホニル－を意味する。

【００５３】

本明細書で使用する用語"アリールカルボキシ"は、カルボキシ基に結合したアリール基、例えば、－アリール－ＣＯＯＨまたは－アリール－ＣＯＯＮａのような塩を意味する。

【００５４】

本明細書で使用する用語"アリールカルボキシアミド"は、アミド基に結合したアリールカルボキシ基、例えば、－アミド－アリール－ＣＯＯＨまたは－アミド－アリール－ＣＯＯＮａのような塩を意味する。

【００５５】

本明細書で使用する用語"アリールオキシ"は、酸素原子に結合したアリール基を意味する。

【００５６】

本明細書で使用する用語"アリールオキシカルボニル"は、カルボニル基に結合したアリールオキシ基、例えば、－Ｃ(Ｏ)－Ｏ－アリール－または－Ｏ－アリール－Ｃ(Ｏ)－を意味する。

【００５７】

本明細書で使用する用語"アリールスルホニル"は、スルホニル基に結合したアリール基、例えば、－$S(O)_2$－アリール－を意味する。

【００５８】

本明細書で使用する用語"アリールスルホニルアミド"は、アミド基に結合したアリールスルホニル基、例えば、－アミド－$S(O)_2$－アリール－を意味する。

【００５９】

本明細書で使用する用語"カルボニル"は、ラジカル－Ｃ(Ｏ)－を意味する。

【００６０】

本明細書で使用する用語"カルボニル含有基"は、ラジカル－Ｃ(Ｏ)－を含む全ての基を意味する。

【００６１】

本明細書で使用する用語"カルボキシ"は、ラジカル－ＣＯＯＨを意味する。用語"カルボキシ"はまた－ＣＯＯＮａなどのような塩を含む。

【００６２】

本明細書で使用する用語"カルボキシアルコキシ"は、カルボキシ基に結合したアルコキシ基、例えば、－Ｏ－アルキル－ＣＯＯＨまたは－Ｏ－アルキル－ＣＯＯＮａなどのような塩を意味する。

【００６３】

本明細書で使用する用語"カルボキシアルキル"は、アルキル基に結合したカルボキシ基、例えば、－アルキル－ＣＯＯＨまたは－アルキル－ＣＯＯＮａなどのような塩を意味する。"カルボキシルアルキル"は、所望によりアルケニル基またはアルキニル基を含んでよい。

【００６４】
本明細書で使用する用語"カルボキシアルキルカルボニル"は、カルボニル基に結合したカルボキシアルキル基、例えば、－Ｃ(Ｏ)－アルキル－ＣＯＯＨまたは－Ｃ(Ｏ)－アルキル－ＣＯＯＮａなどのような塩を意味する。
【００６５】
本明細書で使用する用語"カルボキシアルキルシクロアルキル"は、シクロアルキル基に結合したカルボキシアルキル基、例えば、－シクロアルキル－アルキル－ＣＯＯＨまたは－シクロアルキル－アルキル－ＣＯＯＮａなどのような塩を意味する。
【００６６】
本明細書で使用する用語"カルボキシアミド"は、カルボキシ基に結合したアミド基、例えば、－アミド－ＣＯＯＨまたは－アミド－ＣＯＯＮａなどのような塩を意味する。
【００６７】
本明細書で使用する用語"カルボキシアミノ"は、カルボキシ基に結合したアミノ基、例えば、－アミノ－ＣＯＯＨまたは－アミノ－ＣＯＯＮａなどのような塩を意味する。
【００６８】
本明細書で使用する用語"カルボキシアミノカルボニル"は、カルボニル基に結合したカルボキシアミノ基、例えば、－Ｃ(Ｏ)－アミノ－ＣＯＯＨまたは－Ｃ(Ｏ)－アミノ－ＣＯＯＮａなどのような塩を意味する。
【００６９】
本明細書で使用する用語"カルボキシカルボニル"は、カルボニル基に結合したカルボキシ基、例えば、－Ｃ(Ｏ)－ＣＯＯＨまたは－Ｃ(Ｏ)－ＣＯＯＮａなどのような塩を意味する。
【００７０】
本明細書で使用する用語"カルボキシシクロアルコキシ"は、カルボキシ基に結合したシクロアルコキシ基、例えば、－Ｏ－シクロアルキル－ＣＯＯＨまたは－Ｃ(Ｏ)－シクロアルキル－ＣＯＯＮａなどのような塩を意味する。
【００７１】
本明細書で使用する用語"カルボキシシクロアルキル"は、カルボキシ基に結合したシクロアルキル基、例えば、－シクロアルキル－ＣＯＯＨまたは－シクロアルキル－ＣＯＯＮａなどのような塩を意味する。
【００７２】
本明細書で使用する用語"カルボキシシクロアルキルアルキル"は、アルキル基に結合したカルボキシシクロアルキル基、例えば、－アルキル－シクロアルキル－ＣＯＯＨまたは－アルキル－シクロアルキル－ＣＯＯＮａなどのような塩を意味する。
【００７３】
本明細書で使用する用語"カルボキシチオアルコキシ"は、カルボキシ基に結合したチオアルコキシ基、例えば、－Ｓ－アルキル－ＣＯＯＨまたは－Ｓ－アルキル－ＣＯＯＮａなどのような塩を意味する。
【００７４】
本明細書で使用する用語"シアノ"は、ラジカル－ＣＮを意味する。
【００７５】
本明細書で使用する用語"シクロアルコキシ"は、酸素に結合したシクロアルキル基、例えば、－Ｏ－シクロアルキル－を意味する。
【００７６】
本明細書で使用する用語"シクロアルキル"は、シクロアルカン、例えば、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロペンタン、およびシクロペンテンから、１個の水素原子の除去により誘導された３－１２個の炭素の一価飽和または不飽和環状、二環式、または架橋二環式炭化水素基を意味する。シクロアルキル基は、所望によりアルキル、アルキルチオ、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールカルボニル、アリールチオ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ

、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、およびチオールで置換されていてよい。シクロアルキル基は、所望により親分子基にその置換基のいずれかを介して結合していてよい。シクロアルキル基は、所望により他のシクロアルキル、アリール、またはヘテロシクリル基に縮合していてよい。

【００７７】

本明細書で使用する用語"シクロアルキルアルキル"は、アルキル基に結合したシクロアルキル基、例えば、－アルキル－シクロアルキル－を意味する。

【００７８】

用語"エステル"は、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－R_{20}－、－R_{21}Ｃ(Ｏ)Ｏ－R_{20}－、または－R_{21}Ｃ(Ｏ)Ｏ－(ここで、Ｏは水素に結合しておらず、そしてR_{20}およびR_{21}は独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ケトン、およびチオであり得る)の構造式を有するラジカルを意味する。R_{21}は水素であり得るが、R_{20}は水素ではあり得ない。本エステルは環状であってよく、例えば炭素原子とR_{20}、酸素原子とR_{21}、またはR_{20}とR_{21}が一体となって３から１２員環を形成し得る。エステルの例は、アルコキシアルカノイル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキルなどを含む。エステルはまたカルボン酸無水物および酸ハライドを含む。

【００７９】

用語"エーテル"は、－R_{22}Ｏ－R_{23}－(ここで、R_{22}およびR_{23}は独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルであり得る)の構造式を有するラジカルを意味する。本エーテルは、親分子基にR_{22}またはR_{23}を介して結合し得る。エーテルの例は、アルコキシアルキルおよびアルコキシアリール基を含む。エーテルはまた、例えば、R_{22}およびR_{23}の一方または両方がエーテルポリエーテルも含む。

【００８０】

本明細書で使用する用語"ハロ"または"ハロゲン"は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩを意味する。

【００８１】

本明細書で使用する用語"ハロアルキル"は、１個以上のハロゲン原子で置換されたアルキル基を意味する。"ハロアルキル"は、所望によりアルケニル基またはアルキニル基を含んでよい。

【００８２】

本明細書で使用する用語"ヘテロアリール"は、１個、２個または３個の窒素、酸素、および硫黄のようなヘテロ原子を含む、単、二、または多環状、芳香環系を意味する。ヘテロアリールは、所望により、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルデヒド、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、およびチオを含む１個以上の置換基で置換されていてよい。ヘテロアリールはまた非芳香環に縮合してよい。

【００８３】

本明細書で使用する用語"ヘテロ環"、"ヘテロシクリル"または"ヘテロ環式"は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含む、飽和または不飽和３－、４－、５－、６－または７－員環を意味する。ヘテロ環は、芳香族性(ヘテロアリール)または非芳香族性であり得る。ヘテロ環は、所望により、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルデヒド、アルキルチオ、アルカノイル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールカルボニル、アリールチオ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルカルボニル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ケトン、オキソ、ニトロ、スルホネート、スルホニル、およびチオールを含む１個

以上の置換基で置換されていてよい。

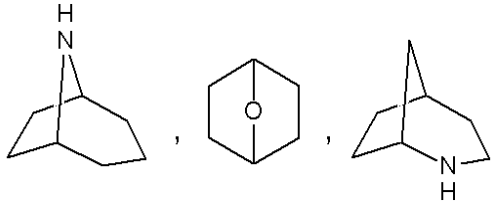
【００８４】

ヘテロ環はまた上記のヘテロ環式環のいずれか１個が、アリール、シクロアルキル、およびヘテロ環から独立して選択される１個または２個の環に縮合している二環式、三環式、および四環式基も含む。ヘテロ環の例は、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ビオチニル、シンノリニル、ジヒドロフリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジチアゾリル、フリル、ホモピペリジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インドリル、イソキノリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、イソキサゾリジニル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリミジル、ピロリジニル、ピロリジン－２－オニル、ピロリニル、ピロリル、キノリニル、キノキサロイル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロキノリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリル、チエニル、チオモルホリニル、チオピラニル、およびトリアゾリルを含む。

【００８５】

ヘテロ環はまた、

【化１】

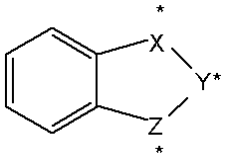


のような、単環式ヘテロ環式基がアルキレン基により架橋され得る、架橋二環式基も含む。

【００８６】

ヘテロ環はまた式

【化２】



(式中、X^*およびZ^*は－CH_2－、－CH_2NH－、－CH_2O－、－NH－および－O－から独立して選択される。ただし、X^*およびZ^*の少なくとも一方が－CH_2－ではなく、そしてY^*は－C(O)－および－$(C(R'')_2)_v$－から選択され、ここでR"は水素または１個から４個の炭素のアルキルであり、そしてｖは１－３である)の化合物も含む。これらのヘテロ環は、１,３－ベンゾジオキソリル、１,４－ベンゾジオキサニル、および１,３－ベンズイミダゾル－２－オンを含む。

【００８７】

本明細書で使用する用語"ヘテロシクリルアルキル"は、アルキル基に結合したヘテロ環式基を意味する。"ヘテロシクリルアルキル"は、所望によりアルケニル基またはアルキニル基を含んでよい。

【００８８】

本明細書で使用する用語"ヘテロシクリルアルキルカルボニル"は、カルボニルに結合したヘテロシクリルアルキル基、例えば、－C(O)－アルキル－ヘテロシクリル－または－アルキル－ヘテロシクリル－C(O)－を意味する。

【００８９】

本明細書で使用する用語"ヘテロシクリルアルキルスルホニル"は、スルホニルに結合したヘテロシクリルアルキル基、例えば、－ＳＯ$_2$－アルキル－ヘテロシクリル－または－アルキル－ヘテロシクリル－ＳＯ$_2$－を意味する。

【００９０】

本明細書で使用する用語"ヘテロシクリルアミド"は、アミド基に結合したヘテロシクリル基を意味する。

【００９１】

本明細書で使用する用語"ヘテロシクリルアミノ"は、アミノ基に結合したヘテロシクリル基を意味する。

【００９２】

本明細書で使用する用語"ヘテロシクリルカルボニル"は、カルボニル基に結合したヘテロシクリル基を意味する。

【００９３】

本明細書で使用する用語"ヘテロシクリルスルホニル"は、－ＳＯ$_2$－基に結合したヘテロシクリル基を意味する。

【００９４】

本明細書で使用する用語"ヘテロシクリルスルホニルアミド"は、アミド基に結合したヘテロシクリルスルホニル基を意味する。

【００９５】

本明細書で使用する用語"ヒドロキシル"は、ラジカル－ＯＨを意味する。

【００９６】

本明細書で使用する用語"ヒドロキシアルカノイル"は、アルカノイル基に結合したヒドロキシラジカル、例えば、－Ｃ(Ｏ)－アルキル－ＯＨを意味する。

【００９７】

本明細書で使用する用語"ヒドロキシアルコキシ"は、アルコキシ基に結合したヒドロキシラジカル、例えば、－Ｏ－アルキル－ＯＨを意味する。

【００９８】

本明細書で使用する用語"ヒドロキシアルコキシアルキル"は、アルキル基に結合したヒドロキシアルコキシ基、例えば、－アルキル－Ｏ－アルキル－ＯＨを意味する。

【００９９】

本明細書で使用する用語"ヒドロキシアルキル"は、アルキル基に結合したヒドロキシラジカルを意味する。

【０１００】

本明細書で使用する用語"ヒドロキシアルキルアミド"は、アミド基に結合したヒドロキシアルキル基、例えば、－アミド－アルキル－ＯＨを意味する。

【０１０１】

本明細書で使用する用語"ヒドロキシアミドは、ヒドロキシラジカルに結合したアミド基を意味する。

【０１０２】

本明細書で使用する用語"ヒドロキシアミノ"は、ヒドロキシラジカルに結合したアミノ基を意味する。

【０１０３】

用語"ケトン"は、－Ｒ$_{24}$－Ｃ(Ｏ)－Ｒ$_{25}$－の構造式を有するラジカルを意味する。本ケトンは、Ｒ$_{24}$またはＲ$_{25}$を介して他の基に結合できる。Ｒ$_{24}$またはＲ$_{25}$はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはアリールであってよく、またはＲ$_{24}$またはＲ$_{25}$は一体となって３から１２員環を形成してよい。ケトンの例は、アルカノイルアルキル、アルキルアルカノイルなどを含む。

【０１０４】

本明細書で使用する用語"ニトロ"は、ラジカル－ＮＯ$_2$を意味する。

【０１０５】

本明細書で使用する用語"オキソ"は、他の原子への二重結合を有する酸素原子を意味する。例えば、カルボニルは、オキソ基を伴う炭素原子とである。

【０１０６】

本明細書で使用する用語"ペルフルオロアルキル"は、水素原子の全てがフッ素原子で置換されているアルキル基を意味する。

【０１０７】

本明細書で使用する用語"フェニル"は、１個の芳香環を有する単環式炭素環式環系を意味する。本フェニル基はまたシクロヘキサンまたはシクロペンタン環と縮合できる。本発明のフェニル基は、所望によりアルキル、アルケニル、アルキニル、アルデヒド、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、およびチオを含む１個以上の置換基で置換されていてよい。

【０１０８】

本明細書で使用する用語"スルホンアミド"または"スルホンアミド"は、－(R_{27})－N－S(O)$_2$－R_{28}－または－R_{26}(R_{27})－N－S(O)$_2$－R_{28}(ここで、R_{26}、R_{27}、およびR_{28}は、例えば、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、およびヘテロシクリルであり得る)の構造式を有するラジカルを意味する。スルホンアミドの例は、アルキルスルホンアミド(例えば、R_{28}がアルキルである)、アリールスルホンアミド(例えば、R_{28}がアリールである)、シクロアルキルスルホンアミド(例えば、R_{28}がシクロアルキルである)、ヘテロシクリルスルホンアミド(例えば、R_{28}がヘテロシクリルである)などを含む。

【０１０９】

本明細書で使用する用語"スルホネート"は、ラジカル－SO_3Hを意味する。スルホネートはまたSO_3Naなどの塩を含む。

【０１１０】

本明細書で使用する用語"スルホニル"は、$R_{29}SO_2$－(式中、R_{29}はアルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミド、アリール、シクロアルキル、およびヘテロシクリル、例えば、アルキルスルホニルであり得る)の構造式を有するラジカルを意味する。

【０１１１】

本明細書で使用する用語"スルホニルアルキルアミド"は、スルホニル基に結合したアルキルアミド基、例えば－アミド－アルキル－SO_2－を意味する。

【０１１２】

本明細書で使用する用語"スルホニルアルキルスルホニル"は、スルホニル基に結合したアルキルスルホニル基、例えば、－SO_2－アルキル－SO_2－を意味する。

【０１１３】

本明細書で使用する用語"チオ"は、$R_{30}S$－(ここで、R_{30}は水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アミノ、およびアミドであり得る)の構造式を有するラジカル、例えば、アルキルチオ、アリールチオ、チオールなどを意味する。"チオ"はまた、酸素が硫黄で置換されたラジカルも意味し得て、例えば、－N－C(S)－はチオアミドまたはアミノチオカルボニルであり、アルキル－S－はチオアルコキシ(アルキルチオと同義)である。

【０１１４】

まとめて"飽和および不飽和炭化水素"と呼ぶ"アルキル"、"アルケニル"、および"アルキニル"基は、所望により、アルデヒド、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、チオ、O、S、およびNから選択される少なくとも１個の基で置換されているか、中断されていてよい。

【０１１５】

本明細書で使用する用語"薬学的に許容されるプロドラッグ"は、論理的な医学的判断の

範囲内で、ヒトおよび下等動物の組織に、過度の毒性、刺激、アレルギー反応がなく、釣り合った利益／危険比で、接触させて使用するのに適し、それらの意図する使用に有効である本発明の化合物のプロドラッグ、ならびに、可能であれば、本発明の化合物の双性イオン形を意味する。

【０１１６】

本明細書で使用する用語"プロドラッグ"は、インビボで、例えば、血中の加水分解により、急速にここにｌｋ委細の式の親化合物に変換する化合物を意味する。T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the ACS Symposium Series、およびEdward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に開示されており、これらの両方とも本明細書に引用により包含する。

【０１１７】

本発明の化合物は、不斉中心または立体中心が存在するとき、立体異性体として存在できる。これらの化合物は、不斉炭素原子の周りの置換基の立体配置に依存して"Ｒ"または"Ｓ"の記号により示される。本発明は、これらの化合物の種々の立体異性体およびそれらの混合物を包含する。立体異性体は、エナンチオマーおよびジアステレオマーを含む。エナンチオマーまたはジアステレオマーの混合物は"(±)"で示す。本発明の化合物の個々の立体異性体は、不斉中心または立体中心を含む市販の出発物質から、または、ラセミ混合物の製造と、続く当業者に既知の分割により製造できる。これらの分割法は(１)エナンチオマー混合物のキラル補助基への結合、得られたジアステレオマー混合物の再結晶またはクロマトグラフィーによる分離、そして補助基からの光学的に純粋な生成物の遊離、(２)光学的活性な分割剤を用いた塩の形成、または(３)キラルクロマトグラフィーカラムでの光学的エナンチオマー混合物の直接分割により例示される。

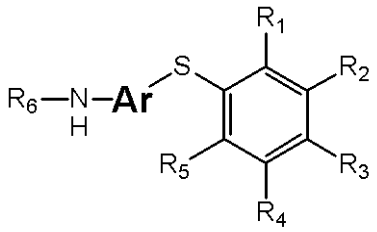
【０１１８】

幾何異性体もまた本発明の化合物に存在し得る。本発明は、炭素－炭素二重結合の周りの置換基の配置または炭素環式環の周りの置換基の配置に由来する様々な幾何異性体およびそれらの混合物を包含する。炭素－炭素二重結合の周りの置換基は、"Ｚ"または"Ｅ"立体配置であるとして示され、ここで、用語"Ｚ"および"Ｅ"はＩＵＰＡＣ標準に従い使用する。炭素－炭素二重結合の周りの置換基は、別法として"ｃｉｓ"または"ｔｒａｎｓ"とであるとしても示すことができ、ここで、"ｃｉｓ"は二重結合の同側の置換基を意味し、そして"ｔｒａｎｓ"は二重結合の逆側の置換基を意味する。炭素環式環の周りの置換基の配置は、"ｃｉｓ"または"ｔｒａｎｓ"であるとして示される。用語"ｃｉｓ"は、環の平面の同じ面上の置換基を意味し、そして用語"ｔｒａｎｓ"は、環の平面の逆の面上の置換基を意味する。置換基が環の平面の同じ面および逆の面の両方に配置された化合物の混合物は、"ｃｉｓ／ｔｒａｎｓ"と示す。

【０１１９】

本発明の一つの態様は、式Ｉ：

【化３】



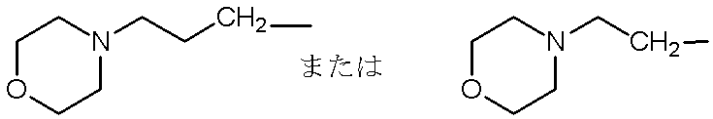
Ｉ

〔式中、

R_1、R_2、R_3、R_4、およびR_5は、水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、ア

リールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択されるか、
または、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、およびR_6は独立してアミノチオカルボニルであってよく、
R_6は非置換アルキル、非置換飽和シクロアルキル、非置換カルボキシアルキル、および非置換ヘテロシクリルアルキルから選択されるか、
または、R_6は非置換飽和カルボキシシクロアルキルであってよく、
ここで、該非置換飽和シクロアルキル、非置換飽和カルボキシシクロアルキル、非置換カルボキシアルキル、および非置換ヘテロシクリルアルキルは、式ＩのＮＨに該アルキル基を介して結合している。
ただし、該ヘテロシクリルアルキルは

【化４】



ではなく、
R_1およびR_3の少なくとも一方が
式

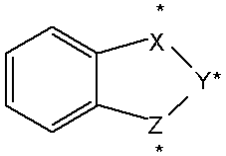
【化５】



“ｃｉｓ－シンナミド” “ｔｒａｎｓ－シンナミド”

(式中、R_8およびR_9は各々独立して水素、アルデヒド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、チオ、および他のカルボニル含有基から選択され、
ここで、R_{10}およびR_{11}は各々独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アリールアルキル、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホニル、チオ、および他のカルボニル含有基から選択され、
R_{10}およびR_{11}は、独立してアルカノイルであってもよく、または
R_{10}およびR_{11}がＮと一体となって、水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも１個の置換基に結合したヘテロシクリル基を形成する)
として定義されるｃｉｓ－シンナミドまたはｔｒａｎｓ－シンナミドであり、そして
R_3がシンナミドであるとき、R_1とR_2、およびR_4とR_5が一体となって５から７員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成でき、そしてR_1がシンナミドであるとき、R_2とR_3、R_3とR_4、およびR_4とR_5が一体となって５から７員環を形成でき、
Ａｒは水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケト

ン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも１個の置換基を有するアリールおよびヘテロアリールである。〕
の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩およびプロドラッグを提供する。
【０１２０】
一つの態様において、R_6が：
－ C_{1-6}非置換アルキル、例えばメチル、エチル、およびプロピル；
－ C_{2-7}非置換カルボキシアルキル、例えば－$CH(CH_3)-CH_2-CH_2-C(O)-OH$；
－ C_{3-7}非置換飽和シクロアルキル、例えばシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびビシクロ[２．２．１]ヘプチル；
－ ヘテロアリール、例えばイミダゾリル(C_1-C_6)アルキルおよびピリジル(C_1-C_6)アルキル；
および
－ アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ビオチニル、シンノリニル、ジヒドロフリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジチアゾリル、フリル、ホモピペリジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インドリル、イソキノリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、イソキサゾリジニル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリミジル、ピロリジニル、ピロリジン－２－オニル、ピロリニル、ピロリル、キノリニル、キノキサロイル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリル、チエニル、チオモルホリニル、トリアゾリル、架橋二環式基単環式ヘテロ環式基がアルキレン基により架橋している架橋二環式基、および式
【化６】



(式中、X^*およびZ^*は$-CH_2-$、$-CH_2NH-$、$-CH_2O-$、－NH－および－O－から独立して選択される。ただし、X^*およびZ^*の少なくとも一方は$-CH_2-$ではなく、そしてY^*は－C(O)－および$-(C(R'')_2)_v-$から選択され、ここで、R"は水素または１個から４個の炭素のアルキルであり、そしてｖは１－３である)の化合物から選択されるヘテロ環
から選択される。
【０１２１】
一つの態様において、R_6がC_{3-8}非置換飽和シクロアルキルから選択される。別の態様において、R_6がシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびビシクロ[２．２．１]ヘプチル、およびシクロオクチルから選択される。
【０１２２】
一つの態様において、R_6が非置換ヘテロアリールから選択される。別の態様において、R_6がイミダゾリル(C_1-C_6)アルキル、テトラヒドロピラニル(C_1-C_6)アルキル、ピペリジニル(C_1-C_6)アルキルおよびピリジル(C_1-C_6)アルキルから選択される。
【０１２３】
一つの態様において、R_1-R_5のいずれかが下記から選択される：
－ アルコキシアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシシクロア

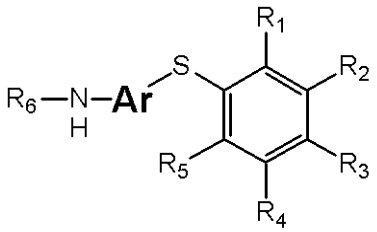
ルキル、カルボキシシクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、およびヒドロキシアルキルから選択され得るアルキル；
－　アルカノイルオキシ、アミノアルカノイル、アリールアルカノイル、およびヒドロキシアルカノイルから選択され得るアルカノイル；
－　カルボキシアルケニルであり得るアルケニル；
－　アルコキシアルコキシ、アミドアルコキシ、アミノアルコキシ、カルボキシアルコキシ、カルボキシシクロアルコキシ、およびヒドロキシアルコキシから選択され得るアルコキシ；
－　アルデヒドヒドラゾンであり得るアルデヒド；
－　アルキルアミド、アルキルスルホニルアミド、アルコキシカルボニルアミド、アミノカルボニル、アリールカルボキシアミド、アリールスルホニルアミド、カルボキシアミド、カルボキシアミノカルボニル、およびヘテロシクリルアミド、ヘテロシクリルスルホニルアミド、ヒドロキシアミド、スルホニルアルキルアミドから選択され得るアミド；
－　カルボキシアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ヒドロキシアミノから選択され得るアミノ；
－　アリールアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルケンオキシカルボニル、アルコキシカルボニル、カルボキシカルボニル、カルボキシアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニルから選択され得るカルボニル含有基；
－　アルカノイルオキシアルキルから選択され得るエステル；
－　トリフルオロメチルであり得るペルフルオロアルキル；
－　アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロシクリルアルキルスルホニル、およびスルホニルアルキルスルホニルから選択され得るスルホニル；および
－　アルキルチオ、チオアミド、およびカルボキシチオアルコキシから選択され得るチオ。

【０１２４】
一つの態様において、R_1およびR_2が水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から選択される。

【０１２５】
別の態様において、R_1およびR_2が水素、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、およびニトロから選択される。

【０１２６】
本発明の他の態様は、式Ｉ：

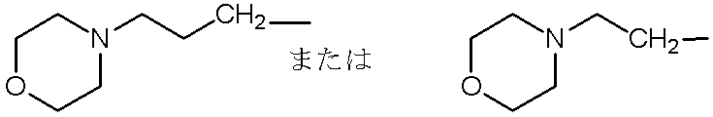
【化７】



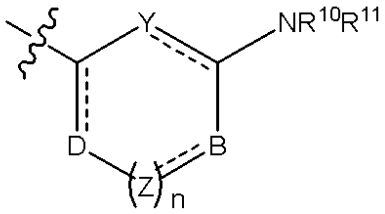
Ｉ

〔式中、
R_1、R_2、R_3、R_4、およびR_5は水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフル

オロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択され、
R_6は非置換アルキル、非置換飽和シクロアルキル、非置換飽和カルボキシシクロアルキル、非置換カルボキシアルキル、および非置換ヘテロシクリルアルキルから選択され、
ここで、該非置換飽和シクロアルキル、非置換飽和カルボキシシクロアルキル、非置換カルボキシアルキル、および非置換ヘテロシクリルアルキルは、式ＩのＮＨに該アルキル基を介して結合しいる。
ただし、該ヘテロシクリルアルキルは
【化８】



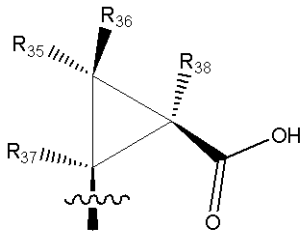
ではなく、
R_1およびR_3の少なくとも一方が下記：
(Ａ)式IVの置換基：
【化９】



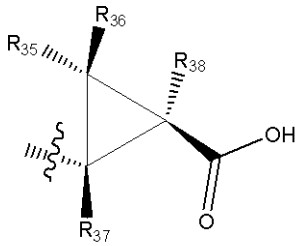
IV

(式中、Ｄ、Ｂ、ＹおよびＺは各々独立して－ＣＲ^{31}＝、－ＣＲ^{32}Ｒ^{33}－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｏ－、－ＳＯ$_2$－、－Ｓ－、－Ｎ＝、および－ＮＲ^{34}－から成る群から選択され；
ｎは０から３の整数であり；そして
Ｒ^{31}、Ｒ^{32}、Ｒ^{33}およびＲ^{34}は各々独立して水素、アルキル、カルボキシ、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノカルボニルアルキル、ジアルキルアミノカルボニルアルキルおよびカルボキシアルキルから成る群から選択される)；および
(Ｂ)

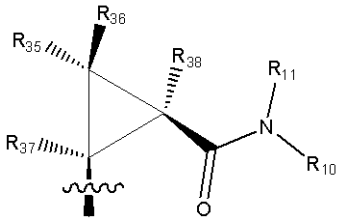
【化１０】



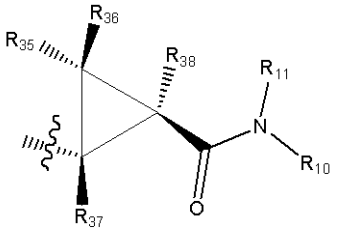
“ｃｉｓ－シクロプロパン酸”



“ｔｒａｎｓ－シクロプロパン酸”



“ｃｉｓ－シクロプロパンアミド”



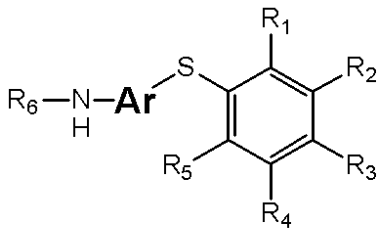
“ｔｒａｎｓ－シクロプロパンアミド”

(式中、R_{35}およびR_{36}は各々独立して水素、アルキル、カルボキシ、ヒドロキシアルキルおよびカルボキシアルキルから成る群から選択され、そして
R_{37}およびR_{38}は各々独立して水素、アルキル、カルボキシアルキル、アルキルアミノカルボニルアルキルおよびジアルキルアミノカルボニルアルキルから成る群から選択される)
として定義されるｃｉｓ－シクロプロパン酸、ｔｒａｎｓ－シクロプロパン酸、ｃｉｓ－シクロプロパンアミドおよびｔｒａｎｓ－シクロプロパンアミドから選択されるシクロプロピル誘導体
から選択され、そして
R_{10}およびR_{11}は各々独立して水素、アルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アリールアルキル、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホニル、チオ、および他のカルボニル含有基から選択されるか、または
R_{10}およびR_{11}がＮと一体となって、水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも１個の置換基に結合したヘテロシクリル基を形成し、そして
R_3がシンナミドであるとき、R_1およびR_2、および／またはR_4とR_5が一体となって５から７員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成でき、そしてR_1がシンナミドであるとき、R_2とR_3、R_3とR_4、および／またはR_4とR_5が一体となって５から７員環を形成でき、
Ａｒが水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも１個の置換基を有するアリールおよびヘテロアリールから選択される。〕
の化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびプロドラッグを提供する。

【０１２７】

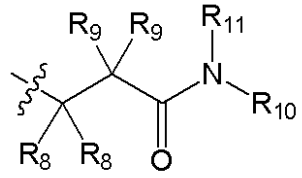
本発明の他の態様は、式Ｉ：

【化１１】



I

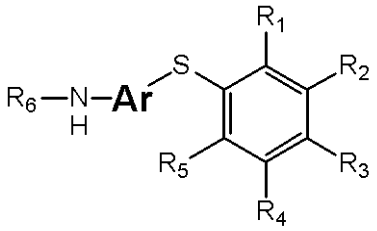
〔式中、
R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、およびR_6は水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択される。
ただし、R_1およびR_3の少なくとも一方が：
【化１２】



式VI

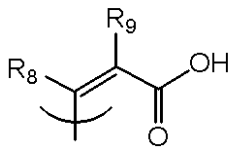
(式中、R_8およびR_9は各々独立して水素、アルデヒド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、チオ、および他のカルボニル含有基から選択され、
R_{10}およびR_{11}は各々独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アリールアルキル、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホニル、チオ、および他のカルボニル含有基から選択され、
R_{10}およびR_{11}は独立してアルカノイルであってよく、または
R_{10}およびR_{11}がNと一体となって、水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも１個の置換基に結合したヘテロシクリル基を形成する)
から選択され、
Ａｒは水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも１個の置換基を有するアリールおよびヘテロアリールから選択され、
R_3が式VIの置換基であるとき、R_1とR_2、およびR_4とR_5が一体となって５から７員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成でき、そしてR_1が式VIの置換基である

とき、R_2とR_3、R_3とR_4、およびR_4とR_5が一体となって５から７員環を形成できる。〕
の化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびプロドラッグを提供する。
【０１２８】
本発明の他の態様は、式Ｉ：
【化１３】

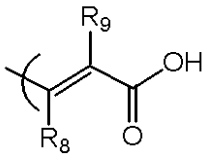


Ｉ

〔式中、
R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、およびR_6は水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択される。
ただし、R_1およびR_3の少なくとも一方が式VIIのケイ皮酸：
【化１４】



“ｃｉｓ－ケイ皮酸”



“ｔｒａｎｓ－ケイ皮酸”

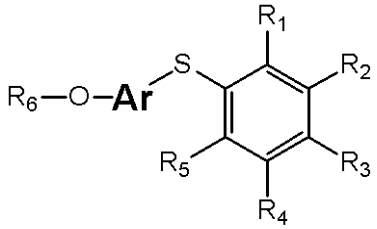
(式中、R_8およびR_9は各々独立して水素、アルデヒド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、チオ、および他のカルボニル含有基から選択される)
から選択され、
R_{10}およびR_{11}は各々独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アリールアルキル、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホニル、チオ、および他のカルボニル含有基から選択され、
R_{10}およびR_{11}は独立してアルカノイルであってよく、または
R_{10}およびR_{11}がＮと一体となって、水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも１個の置換基に結合したヘテロシクリル基を形成し、
Ａｒは水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケト

ン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも１個の置換基を有するアリールおよびヘテロアリールから選択され、
R_3が式VIIの置換基であるとき、R_1とR_2、およびR_4とR_5が一体となって５から７員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成でき、そしてR_1が式VIIの置換基であるとき、R_2とR_3、R_3とR_4、およびR_4とR_5が一体となって５から７員環を形成できる。〕
の化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびプロドラッグを提供する。

【０１２９】

本発明の他の態様は、式III：

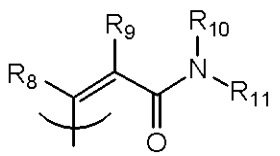
【化１５】



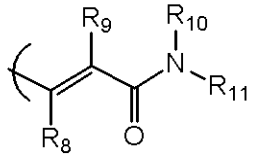
III

〔式中、
R_1、R_2、R_3、R_4、およびR_5は水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択されるか、
または、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、およびR_6は独立してアミノチオカルボニルであってよく、
R_6はカルボキシシクロアルキルである。
ただし、R_1およびR_3の少なくとも一方が

【化１６】



“ｃｉｓ－シンナミド”



“ｔｒａｎｓ－シンナミド”

として定義されるｃｉｓ－シンナミドまたはｔｒａｎｓ－シンナミドであるか、または、R_1およびR_3の少なくとも一方が(Ａ)式IVの置換基、および(Ｂ)上記で定義のｃｉｓ－シクロプロパン酸、ｔｒａｎｓ－シクロプロパン酸、ｃｉｓ－シクロプロパンアミドおよびｔｒａｎｓ－シクロプロパンアミドから選択されるシクロプロピル誘導体から選択されるか、
または、R_1およびR_3の少なくとも一方が上記で定義の式VIの置換基から選択されるか、
または、R_1およびR_3の少なくとも一方が上記で定義の式VIIの置換基から選択され、
R_8およびR_9は、各々独立して水素、アルデヒド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、および他のカルボニル含有基から選択され、

R_{10}およびR_{11}は、各々独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アリールアルキル、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、および他のカルボニル含有基から選択され、
R_{10}およびR_{11}は、独立してアルカノイルであってよく、または
R_{10}およびR_{11}がNと一体となって、水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも１個の置換基に結合したヘテロシクリル基を形成しそして、
Ａｒは水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも１個の置換基を有するアリールおよびヘテロアリールから選択される。〕
の化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびプロドラッグを提供する。

【０１３０】

一つの態様において、本カルボキシシクロアルキルは、C_{1-6}アルキルを有する。別の態様において、本カルボキシシクロアルキルのシクロアルキル基は、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルから選択される。さらに別の態様において、R_6はカルボキシシクロヘキシルである。

【０１３１】

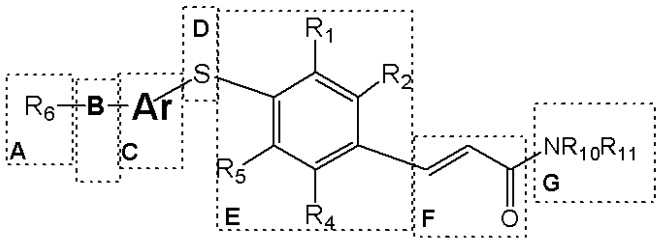
化合物の製造

本発明の化合物の製造は、下記スキームおよび反応により例示できる。

【０１３２】

一つの態様において、式IIの化合物の合成は、下記に図示する通り、種々の構成要素Ａ－Ｇが合わさったものと見なすことができる：

【化１７】

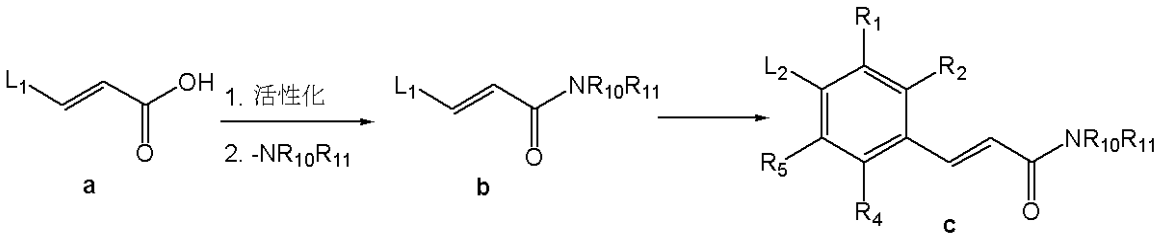


II

【０１３３】

当業者は、構成要素Ａ－Ｇが任意の順番で集合できることを認識するであろう。構成要素Ｂは、例えば、ＮＨまたはＯであり得る。構成要素ＦおよびＧは、例えば、スキーム１に示す通り、アクリルアミドｂを得るために、保護されたアクリル酸ａを－$NR_{10}R_{11}$含有試薬で活性化することにより製造できる。

【化１８】



スキーム１

スキーム１はアクリルアミドｂのｔｒａｎｓ形態しか記載していないが、当業者は、記載のスキームの全てで、ｃｉｓまたはｔｒａｎｓ形態を製造できることを認識しよう。

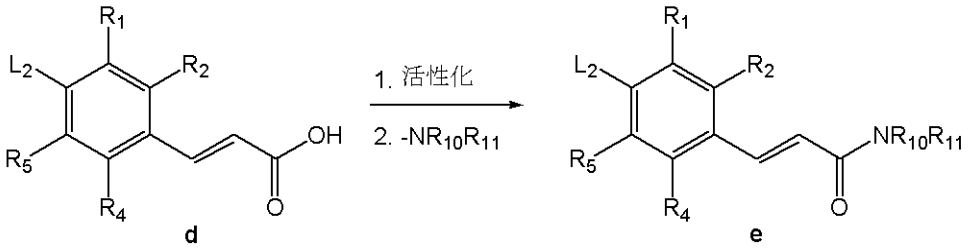
【０１３４】

構成要素Ｅは、ｂの官能化末端のシンナミドｃへの続く変換により製造できる。アリール基を、ｂと反応させる前または後に置換基R_1、R_2、R_4、R_5、およびL_2のいずれか一つで置換できる。L_1基の例は、フリル、水素、トリフラート、およびハロゲンである(例えば、有機金属カップリング反応)。L_2基の例は、ヒドロキシ、スルホネートエステル、ハロゲン、およびアリールスルフィドを含む。

【０１３５】

逆に、アリール基(またはアリールジスルフィド)を、スキーム２に示す通り、ｄにおけるようにアクリル酸で官能化し、続いて反応させてシンナミドｅを形成できる。

【化１９】



スキーム２

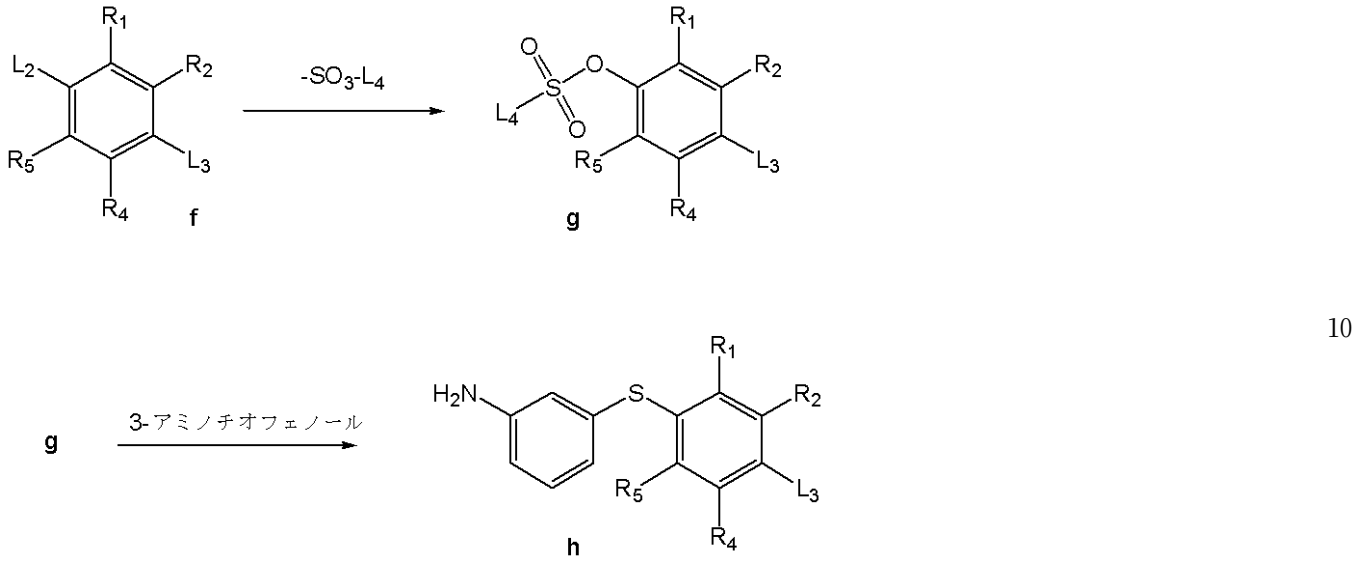
【０１３６】

当業者は、構成要素Ｆを構成要素Ｅと同時に、例えば、ベンズアルデヒドと他のカルボニル含有分子の縮合により、形成できることを認識しよう(例えば、アルドールまたはクネーベナーゲルタイプの縮合)。

【０１３７】

構成要素ＣおよびＤ、アリールまたはヘテロアリールスルフィドは、アリール基に、アリール基とチオールまたはチオラートを反応させることにより結合できる。アリールスルフィド形成反応の例は、ＷＯ００／５９８８０、７１－９０頁に開示され、その内容は引用により本明細書にその全体を包含する。あるいは、下記スキーム３に示す通り、フェノールのようなアリール基を、スルホン酸またはスルホネート含有種と反応させ、対応するアリールスルホン酸エステルを産生できる。

【化２０】



スキーム３

Ｌ$_2$はヒドロキシ基、または－ＳＯ$_3$－Ｌ$_4$単位を含む試薬と反応できる任意の基であり得る。－ＳＯ$_3$－Ｌ$_4$単位を含む試薬の例は、トリフルオロメタンスルホン酸を含む。Ｌ$_3$はケイ皮酸またはｃｉｓもしくはｔｒａｎｓシンナミドまたはケイ皮酸もしくはシンナミドの任意の前駆体であり得る。

【０１３８】

スキーム３のスルホン酸エステルｇを、アリール基に、例えば、置換または非置換アリールチオール、またはｇと反応できる任意の他の試薬との反応により結合できる。スキーム３は３－アミノフェニルスルファニル単位、ｈを産生するための、スルホン酸エステルｇと３－アミノチオフェノールの反応を説明する。

【０１３９】

一つの態様において、Ｒ$_6$は、ＮＨ$_2$－誘導体、ｈ(例えば、スキーム３により製造)とＲ$_6$含有試薬、またはＲ$_6$前駆体との反応により結合できる。例えば、Ｒ$_6$は、ｈとＲ$_6$含有ハライド、カルボニルハライド、オキソまたはケトン、アルデヒド、スルホニルハライド(例えばＲ$_6$含有スルホニルクロライド)、イソシアネート、イソチオシアネート、ハロホルメート(例えばクロロホルメート)、エステル、ヒドロキシまたはアルコール、カルボン酸、および無水物との反応により結合できる。

【０１４０】

一つの態様において、誘導体ｈ上のＮＨ$_2$基を保護基Ｐで保護して、保護されたアミンＮＨＰを形成できる。本ＮＨＰ誘導体を、次いで、Ｒ$_6$含有試薬または前駆体と反応させて、ＮＲ$_6$Ｐ誘導体を形成し、続いて脱保護してＮＨＲ$_6$誘導体を形成できる。

【０１４１】

一つの態様において、ｈをＲ$_6$含有試薬と反応できる他の出発物質に変えることができる。

【０１４２】

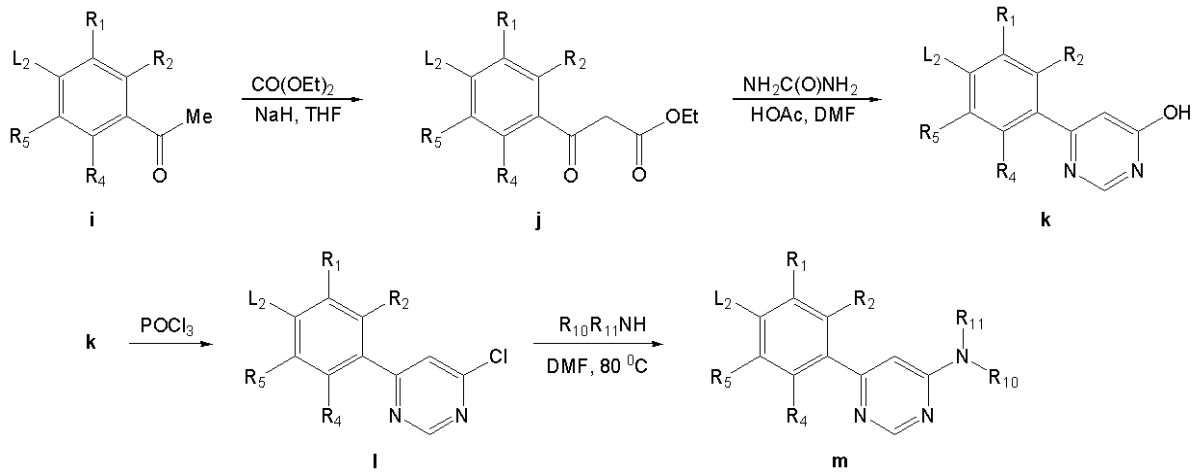
一つの態様において、ジアリールスルフィドの形成前に、Ｒ$_6$を構成要素Ｂに結合できる。例えば、試薬ｇ(例えば、スキーム３により製造)をＲ$_6$－Ｎ(Ｈ)－チオフェノールと反応させ得る。

【０１４３】

ピリミジン誘導体(式IIの構成要素Ｆ)の合成をスキーム４に示す。Ｌ$_2$は上記の通りである。メチルケトンｉとジエチルカーボネートの塩基触媒下の反応は、ベーターケトエステルｊに至る。ｊとホルムアミジンの縮合は４－ヒドロキシピリミジンｋを提供し、それを４－クロロピリミジンｌに変換できる。次いで、ｌのクロライドのアミンによる除去に

より、ピリミジンｍを得る。

【化２１】

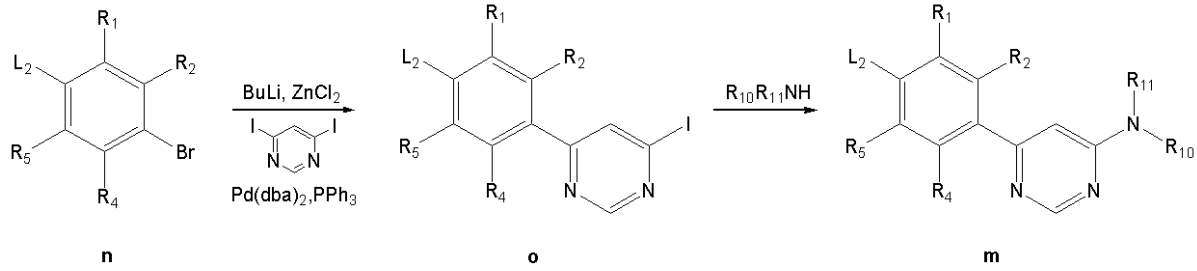


スキーム４

【０１４４】

４，６－二置換ピリミジンｍへの別経路をスキーム５に説明する。ｎのｎ－ＢｕＬｉ／$ZnCl_2$での金属交換反応、続く４，６－ジヨードピリミジンとのＰｄ触媒クロスカップリングにより、ヨードピリミジンｏに至る。ｏと選択したアミンとの反応により、ピリミジンｍを得る。

【化２２】

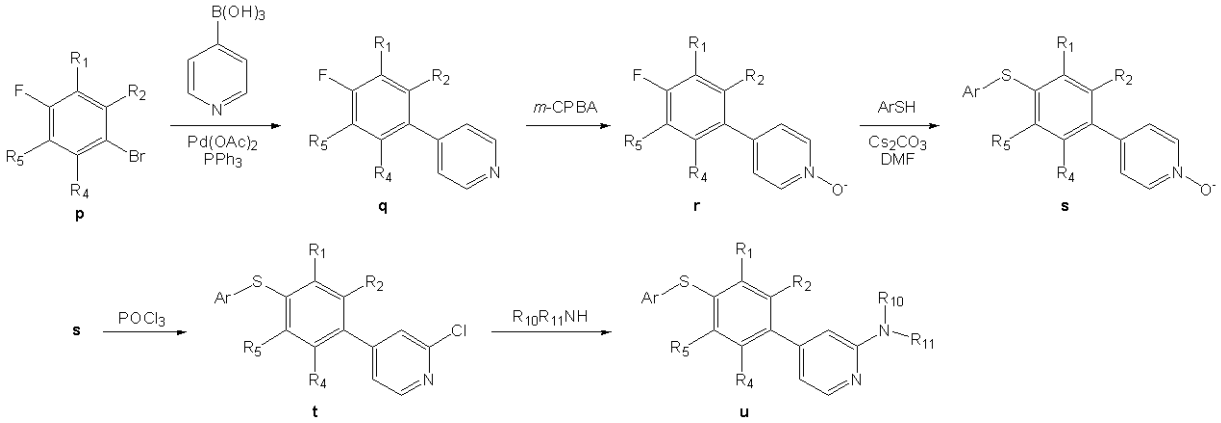


スキーム５

【０１４５】

ピリジン誘導体(式IIの構成要素Ｆ)は、スキーム６に示す通りに達成できる。適切に置換された１－ブロモ－４－フルオロベンゼンｐと４－ピリジンボロン酸のパラジウム触媒クロスカップリングによりピリジンｑを得る。ｑの酸化により、ピリジニウムオキシドｒを得る。ｒのアリールチオールでのフッ素置換により、ジアリールスルフィドを得る。ｓの$POCl_3$での処理により２－クロロピリジンｔに至る。最後に、ｔと選択したアミンの反応により、２－アミノピリジンｕを得る。

【化２３】

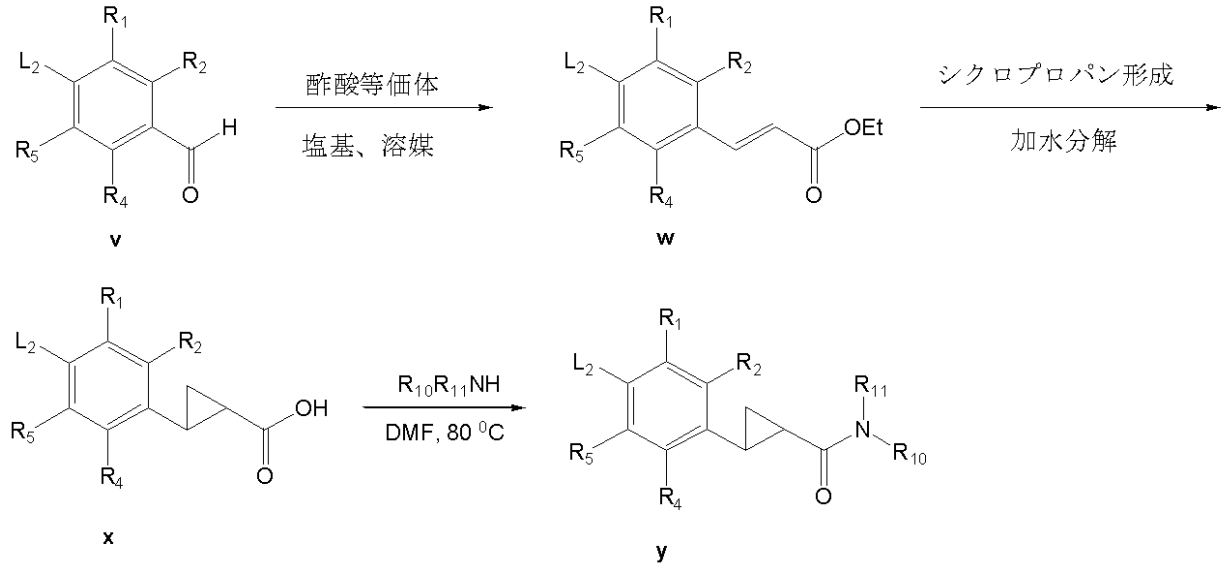


スキーム６

【０１４６】

シクロプロピル誘導体(式IIの構成要素Ｆ)は、スキーム７に示す工程により得ることができ、ここで、L_2は上記の通りである。アルデヒドｖを酢酸等価体(acetate equivalent)と塩基性条件下で処理し、エステルｗを得る。ｗとトリメチルスルフォキソニウムアイオダイドの塩基(例えば、ＮａＨ)存在下での反応、続く中間体エステルの加水分解(例えば、ＮａＯＨのアルコール溶液使用)により、シクロプロパン酸ｘを得る。ｘのアミンでの処理により、シクロプロパンアミドｙを得る。

【化２４】



スキーム７

【０１４７】

シクロプロピル誘導体はまたハロ－またはトリフルオロスルホニル－置換ジアリールスルフィドと適切に置換されたアルケンのパラジウム介在カップリングにより製造できる。カップリングは、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(０)、$Pd_2(dba)_3$などを使用して達成できる。次いで、シクロプロパン化(例えば、エチルジアゾアセテートおよびロジウム触媒使用)によりジアリールスルフィドシクロプロパン誘導体を得る。置換シクロプロパンとハロ－またはトリフルオロスルホニル置換ジアリールスルフィドの直接カップリングもまたジアリールスルフィドシクロプロパン誘導体を提供する。

【０１４８】

シクロプロピル、ピリジン、およびピリミジン誘導体を下記表１に示す。

【化２５】

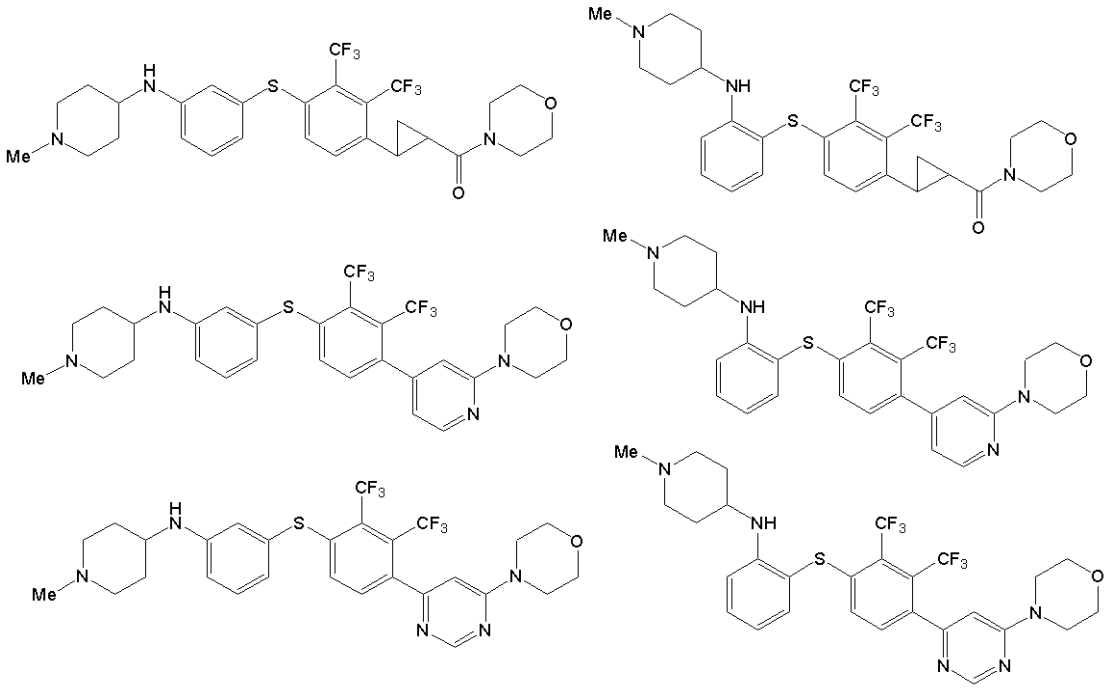


表１

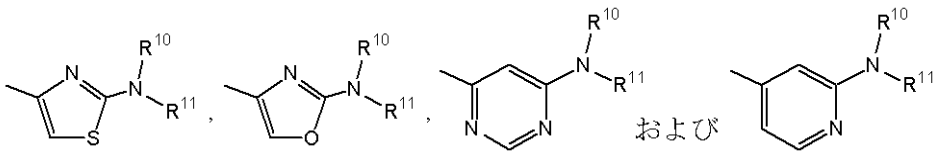
【０１４９】

他の置換も、公開番号ＷＯ００／３９０８１、ＷＯ００／５９８８０、ＷＯ０２／０２５２２、およびＷＯ０２／０２５３９の教示に従い行うことができ、これらの開示は引用により本明細書に包含させる。

【０１５０】

式IVの基の非限定的例は、

【化２６】



(式中、Ｒ１０およびＲ１１は上記で定義の通りである)

を含む。

【０１５１】

医薬組成物

本発明はまた、１個以上の薬学的に許容される担体と製剤された、本発明の化合物を含む医薬組成物も提供する。本医薬組成物は、特に局所投与用に製剤され得る。あるいは、本医薬組成物は、固体または液体形態で経口投与用に、非経腸注射用に、直腸投与用に、または膣内投与のために製剤し得る。本医薬組成物は、血漿および無定形形態の活性成分を包含し得る。

【０１５２】

本明細書で使用する句"薬学的に許容される担体"は、医薬投与と適合できる、任意のかつ全ての溶媒、分散媒体、コーティング、抗細菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などを意味する。薬学的活性物質のためのこのような媒体および薬剤の使用は、当分野で既知である。本組成物は、また補足的、追加的、または強化的治療機能を提供する、他の活性化合物も含み得る。本医薬組成物はまた容器、包装またはディスペンサー中に、

投与の指示書と共に含まれ得る。

【０１５３】

本発明の医薬組成物は、ヒトおよび他の動物に経口で、直腸に、非経腸的に、大槽内に、膣内に、腹腔内に、局所的に(粉末、軟膏、または滴剤として)、頬側に、または経口もしくは経鼻スプレーとして投与できる。本組成物はまた吸入により肺を通って投与できる。本明細書で使用する用語"非経腸投与"は、静脈内、筋肉内、腹腔内、大槽内皮下および関節内注射および輸液を含む、投与の形態を意味する。

【０１５４】

非経腸注射用の本発明の医薬組成物は、薬学的に許容される水性または非水性溶液、分散、懸濁液またはエマルジョンならびに滅菌注射用溶液または分散に使用直前に再構成するための滅菌粉末を含む。適当な水性および非水性担体、希釈剤、溶媒または媒体の例は、水、エタノール、ポリオール(例えばグリセロール、プロピレングリコール、およびポリエチレングリコール)、および適当なそれらの混合物、植物油(例えばオリーブ油)、ならびに、オレイン酸エチルのような注射可能有機エステルを含む。適当な流動性が、例えば、レシチンのような適当なコーティング物質の使用により、分散の場合必要な粒子サイズの維持により、および、界面活性剤の使用により維持できる。

【０１５５】

これらの組成物は、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、および分散剤のようなアジュバントも含み得る。それらはまたタガントまたは他の偽造対策のための試薬も含んでよく、それらは当分野で既知である。微生物の作用の予防は、種々の抗細菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、およびフェノールソルビン酸の包含により確実にし得る。糖、および塩化ナトリウムのような等張剤の包含も望ましいことがある。注射可能な医薬形態の持続した吸収は、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンのような吸収を遅延させる薬剤の包含によりもたらされ得る。

【０１５６】

ある場合、薬剤の効果を延長するために、皮下または筋肉内注射に続き、薬剤の吸収を遅延させることが望まれることがある。これは、低い水溶性の結晶または無定形物質の液体懸濁液の使用により達成できる。無定形物質は、単独でまたは必要に応じて安定化剤と共に使用できる。次いで、薬剤の吸収速度はその溶解速度に依存し、これは、次に結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。

【０１５７】

あるいは、非経腸投与薬剤形態の遅い吸収は、油性媒体に薬剤を溶解または懸濁することにより達成できる。

【０１５８】

注射用デポ剤を、ポリラクチド－ポリグリコリドのような生物分解性ポリマー中に薬剤のマイクロカプセル化マトリックスを形成することにより製造できる。薬剤対ポリマーの比率および用いる特定のポリマーの性質に依存して、薬剤放出の速度を制御できる。他の生物分解性ポリマーの例は、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)である。デポー注射製剤はまた薬剤を体組織と適合性のリポソームまたはマイクロエマルジョンに取り込むことにより製造できる。

【０１５９】

注射用製剤は、例えば、細菌を保持するフィルターを通した濾過により、または滅菌水または他の滅菌注射可能媒体に使用直前に溶解または分散できる滅菌固体組成物の形において滅菌剤を取り込むことにより滅菌できる。

【０１６０】

経口投与用の固体投与形態はカプセル、錠剤、ピル、粉末、および顆粒を含む。このような形態は、口内環境において素早く溶解または崩壊する形態を含み得る。このような固体投与形態において、活性化合物を少なくとも１個の不活性な、薬学的に許容される賦形剤または担体と混合できる。適当な賦形剤は、例えば、(ａ)デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸のような増量剤またはエクステンダー

；(ｂ)セルロースおよびセルロース誘導体(例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、およびカルボキシメチルセルロース)、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、およびアラビアゴムのような結合剤；(ｃ)グリセロールのような湿潤剤；(ｄ)グリコールデンプンナトリウム、クロスカルメロース、寒天－寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のシリケート、および炭酸ナトリウムのような崩壊剤；(ｅ)パラフィンのような溶解維持剤；(ｆ)４級アンモニウム化合物のような吸収加速剤；(ｇ)セチルアルコールおよびグリセロールモノステアレート、ソルビタンの脂肪酸エステル、ポロキサマー、およびポリエチレングリコールのような湿潤剤；(ｈ)カオリンおよびベントナイト粘土のような吸収剤；(ｉ)タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物のような滑剤；および(ｊ)タルク、および二酸化シリコンのような流動促進剤を含む。他の適当な賦形剤は、例えば、クエン酸ナトリウムまたは第二リン酸カルシウムを含む。本投与形態はまた緩衝化剤も含み得る。

【０１６１】

ラクトースまたは乳糖のような賦形剤ならびに高分子量ポリエチレングリコールのような賦形剤を使用して、類似のタイプの固体または半固体組成物を、軟および硬充填ゼラチンカプセルにおける増量剤として用いることができる。

【０１６２】

錠剤、糖衣錠、カプセル、ピル、および顆粒を含む固体投与形態は、機能的および美的腸溶性コーティングおよび医薬製剤分野で既知の他のコーティングのような、コーティングおよび殻と共に製造できる。それらは、所望により不透明化剤および着色剤も含んでよい。それらはまた制御されたまたは持続性の放出のカプセルの形態でもあり得る。このような目的で使用できる包埋組成物の例は、重合物質および蝋を含む。

【０１６３】

活性化合物はまた適当であれば、１個以上の上記の賦形剤と共に、マイクロカプセルに入れることができる。

【０１６４】

液体投与形態は、薬学的に許容されるエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシルを含む。活性化合物に加えて、本液体投与形態は、水または他の溶媒のような当分野で一般的に使用される不活性希釈剤、シクロデキストリン、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、エチルカーボネート、酢酸エチル、ベンジルアルコール、ベンジルベンゾエート、プロピレングリコール、１,３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油(特に、綿実油、落花生油、コーン油、胚油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル、およびそれらの混合物のような可溶化剤および乳化剤を含み得る。

【０１６５】

不活性希釈剤以外に、経口組成物はまた湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤、および香料のようなアジュバントも含み得る。他の成分は、経口またはバッカル形態の溶解または崩壊のための香味剤(flavorant)を含み得る。

【０１６６】

懸濁液は、活性化合物に加えて、例えば、エトキシル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、セルロースまたはセルロース誘導体(例えば微結晶セルロース)、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天－寒天、およびトラガカント、およびそれらの混合物のような懸濁化剤を含み得る。

【０１６７】

直腸または膣内投与用組成物は、本発明の化合物と、室温では固体であるが、体温では液体であり、故に、直腸または膣腔で融解し、活性化合物を放出するカカオ脂、ポリエチレングリコールまたは坐薬蝋のような適当な非刺激性賦形剤または担体の混合により製造

できる、坐薬であり得る。

【０１６８】

本発明の化合物はまたリポソームの形で投与できる。当分野で既知の通り、リポソームは、一般にリン脂質または他の脂質物質から製造される。リポソームは、脂質単層、二層、または水性媒体に分散する他の層状または多層状系により形成できる。リポソームを形成できる全ての非毒性の、生理学的に許容されるおよび代謝可能な脂質を使用できる。リポソーム形態中の本組成物は、本発明の化合物に加えて、安定化剤、防腐剤、および賦形剤を含み得る。脂質の例は、天然および合成両方の、リン脂質およびホスファチジルコリン(レシチン)を含む。

【０１６９】

リポソームの形成法は当分野で既知である。例えば、Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York(1976), p. 33 et seqを参照のこと。

【０１７０】

本発明の化合物は、無機または有機酸からの薬学的に許容される塩の形で使用できる。"薬学的に許容される塩"は、論理的な医学的判断の範囲内で、ヒトおよび下等動物の組織に、過度の毒性、刺激、アレルギー反応がなく、そして釣り合った利益／危険比で、接触させて使用するのに適する塩を意味する。薬学的に許容される塩は当分野で既知である。例えば、S. M. Berge, et al. は、J Pharm Sci, 1977, 66: 1-19で薬学的に許容される塩を開示している。本塩は、本発明の化合物の最終の単離および精製中にその場で、または、別々に、遊離塩基官能基と適当な酸を反応させることにより製造できる。代表的酸付加塩は、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、二グルコン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩(イセチオン酸塩)、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩およびウンデカン酸塩を含む。また、塩基性窒素含有基を、メチル、エチル、プロピル、およびブチルの塩化物、臭化物およびヨウ化物のような低級アルキルハライド；ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミルスルフェートのようなジアルキルスルフェート；デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルの塩化物、臭化物およびヨウ化物のような長鎖ハライド；またはベンジルおよびフェネチルの臭化物のようなアリールアルキルハライドおよびその他の試薬で４級化できる。水または油に溶解可能または分散可能な製品がそれにより得られる。

【０１７１】

薬学的に許容される酸付加塩の形成のために用い得る酸は、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸のような無機酸およびシュウ酸、マレイン酸、コハク酸、およびクエン酸のような有機酸を含む。

【０１７２】

本発明は、全ての塩およびこのような塩の全ての結晶形を含む。塩基付加塩は、本発明の化合物の最終の単離および精製中に、その場で、カルボン酸含有基と、薬学的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩もしくは重炭酸塩を、またはアンモニアもしくは有機１級、２級、または３級アミンを合わせることにより、製造できる。薬学的に許容される塩基付加塩は、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムのようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属、およびアルミニウム塩、およびアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、およびエチルアミンを含む非毒性４級アンモニアおよびアミンカチオンに基づくものを含む。塩基付加塩の形成に有用な有機アミンの他の代表例は、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン

、ピペリジン、およびピペラジンを含む。

【０１７３】

本医薬組成物はまた経鼻的に、局所的に、または吸入を介して投与できる。本発明の化合物の局所、肺、および経鼻投与のための投与形態は、粉末、スプレー、軟膏、ゲル、クリーム、および吸入剤を含む。活性化合物を滅菌条件下または非滅菌条件下で、薬学的に許容される担体および、必要であり得る任意の防腐剤、緩衝剤、または噴射剤と混合する。眼用製剤、眼軟膏、粉末および溶液も本発明の範囲内であるとまた考えられる。

【０１７４】

処置法

本発明の一つの態様は、急性および慢性炎症性疾患のような炎症性疾患、および自己免疫疾患から選択される疾患を有する対象の処置法を提供する。

【０１７５】

一つの態様において、本方法は、処置を必要とする対象に、ここに記載の化合物の少なくとも１個を含む医薬組成物を投与することを含む。一つの態様において、本医薬組成物は、ここに記載の化合物のいずれか一つを唯一の活性成分として、または、他の化合物、組成物、もしくは生物学的物質と組み合わせて含み得る。

【０１７６】

一つの態様において、本発明は、炎症の阻害または免疫応答の抑制が望ましいものである、処置または予防法を提供する。別の態様において、本方法は、対象に本医薬組成物を投与することを含む、免疫応答の抑制を含む。

【０１７７】

本発明の他の態様は、ここに記載の任意の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む、少なくとも一部がＬＦＡ－１により介在される疾患の処置法を提供する。一つの態様において、本明細書で使用する"少なくとも一部がＬＦＡ－１により介在される疾患"は、ＬＦＡ－１結合から一部または全てもたらされるものを意味する。

【０１７８】

本発明の他の態様は、ここに記載の任意の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む、ＬＦＡ－１阻害剤に応答する疾患の処置法を提供する。

【０１７９】

一つの態様において、本明細書で使用する"対象"は、ヒトのような哺乳動物である。一つの態様において、対象は炎症性疾患または自己免疫疾患を有することが疑われる、例えば、炎症性疾患または自己免疫疾患に関連する少なくとも１個の症状を示す。別の態様において、対象は炎症性疾患または自己免疫疾患を有しやすい、例えば、遺伝的に該疾患を有する傾向がある対象である。

【０１８０】

用語"処置"、"治療法"、およびそれらの同族言語は、治療的処置および予防的／防止的手段の両方を意味する。処置の必要性のある者は、特定の疾患を既に有する個体ならびに該疾患の危険性のある者(すなわち、最終的に該障害を獲得しそうな者)を含み得る。治療法は症状の予防もしくは改善または他の望ましい生物学的結果をもたらし、臨床的徴候の改善、疾患の発症遅延、リンパ球および／または抗体の低下／上昇した濃度などにより評価できる

【０１８１】

用語"免疫疾患"は、免疫応答が異常である障害または状態を意味する。この異常な応答は、例えば、ＴまたはＢ細胞のような免疫細胞の異常な増殖、成熟、生存、分化、または機能によりもたらされ得る。

【０１８２】

本発明の方法で処置できる適応症の例は、下記を含むがこれらに限定されない：肺再灌流傷害のような虚血性－再灌流傷害；卒中；喘息；心筋梗塞；慢性斑状乾癬、膿疱性乾癬、滴状乾癬、および乾癬性紅皮症のような乾癬；アテローム性動脈硬化症；アトピー性皮膚炎；肝炎；成人呼吸窮迫症候群；慢性潰瘍；肺線維症；移植片対宿主病；慢性閉塞性肺

疾患；シェーグレン症候群；多発性硬化症；自己免疫性甲状腺炎；糸球体腎炎；全身性エリテマトーデス；糖尿病；原発性胆汁性肝硬変；自己免疫性ぶどう膜網膜炎；強皮症；乾癬性関節炎およびライム病関節炎のような関節炎；劇症肝炎；炎症性肝臓傷害；グレーブス病のような甲状腺疾患；移植拒絶反応(島、肝臓、腎臓、心臓など)；炎症性肺傷害；放射性肺炎；クローン病および潰瘍性大腸炎のような炎症性腸疾患；炎症性糸球体傷害；放射線誘発腸炎；末梢動脈閉塞；グラフト拒絶反応；および癌。

【０１８３】

一つの態様において、本発明は、下記の適応症の全ての処置法を提供する。

【０１８４】

一つの態様において、本発明は乾癬の処置法を提供する。乾癬は４種の形態の一つとして発症し得る：慢性斑状乾癬、膿疱性乾癬、滴状乾癬、および乾癬性紅皮症。例えば、ＬＦＡ－１拮抗作用の役割は、中程度から重度慢性斑状乾癬の処置としてのモノクローナル抗体エファリズマブ(Raptiva^{TM})の使用により臨床的に支持され得る(Lebwohl et al., N Engl J Med, 349(21): 2004-2013, 2003)。同様に、ＬＦＡ－１の小分子アンタゴニストは、乾癬ならびに他の炎症性疾患および自己免疫疾患の有効な処置であり得る(Liu, G., Expert Opinion, 11: 1383, 2001)。

【０１８５】

関節炎の処置におけるＬＦＡ－１拮抗作用の役割は：Kakimoto et al., Cell Immunol 142: 326-337, 1992の方法に従ったマウスコラーゲン誘発関節炎モデル；Knoerzer et al., Toxicol Pathol 25: 13-19, 1997の方法に従ったラットコラーゲン誘発関節炎モデル；Halloran et al., Arthritis Rheum 39: 810-819, 1996の方法に従ったラットアジュバント関節炎モデル；Schimmer et al., J Immunol, 160: 1466-1477, 1998の方法に従ったラットストレプトコッカス細胞壁誘発関節炎モデル；およびOppenheimer-Marks et al., J Clin Invest 101: 1261-1272, 1998の方法に従ったＳＣＩＤマウスヒトリウマチ性関節炎モデルにより証明できる。

【０１８６】

劇症肝炎の処置におけるＬＦＡ－１拮抗作用の役割は、ＣｏｎＡ誘発急性肝障害のマウスモデルにより証明できる(G. Matsumoto et al., J Immunol 169(12): 7087-7096, 2002)。

【０１８７】

炎症性肝臓傷害の処置におけるＬＦＡ－１拮抗作用の役割は、Tanaka et al., J Immunol 151: 5088-5095, 1993の方法に従ったマウス肝臓傷害モデルにより証明できる。

【０１８８】

シェーグレン症候群の処置におけるＬＦＡ－１拮抗作用の役割は、Mikulowska-Mennis et al., Am J Pathol 159(2): 671-681, 2001の研究により証明できる。炎症した涙腺へのリンパ球遊走は、血管細胞接着分子－１／アルファ(４)ベータ(１)インテグリン、末梢結節(peripheral node)アドレシン／ｌ－セレクチン、およびリンパ球機能関連抗原－１接着経路が介在する。

【０１８９】

グレーブス病のような自己免疫性甲状腺疾患の処置におけるＬＦＡ－１拮抗作用の役割は、Arao et al., J Clin Endocrinol Metab, 85(1): 382-389, 2000の研究により証明できる。

【０１９０】

多発性硬化症の処置におけるＬＦＡ－１拮抗作用の役割は、ＬＦＡ－１に対する抗体による実験的自己免疫性実験的脳脊髄炎の阻害を証明する、数種の動物モデルにより証明できる(E. J. Gordon et al., J Neuroimmunol 62(2): 153-160, 1995)。Piccio et al. はまた、Ｔリンパ球の炎症した脳細静脈への堅固なインビボ拘束が、ＬＦＡ－１依存性であることを証明した(L. Piccio et al., J Immunol, 168(4): 1940-1949, 2002)。

【０１９１】

自己免疫性糖尿病の処置におけるＬＦＡ－１拮抗作用の役割は、Fabien et al., Diabe

tes 45(9): 1181-1186, 1996の方法により証明できる。自己免疫性糖尿病の処置におけるＬＦＡ－１拮抗作用の役割は、Hasagawa et al., Int Immunol 6: 831-838, 1994の方法に従ったＮＯＤマウスモデルにより、およびHerrold et al., Cell Immunol 157: 489-500, 1994の方法に従ったマウスストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルにより証明できる。さらに、いくつかの試験が、ＬＦＡ－１アンタゴニスト投与により移植した当の生存率が改善することを証明している(M. Nishihara et al., Transplant Proc 27(1): 372, 1995；L. Buhler et al., Transplant Proc 26(3): 1360-1361, 1994もまた参照)。

【０１９２】

ライム病関節炎の処置におけるＬＦＡ－１拮抗作用の役割は、Gross et al., Science 281: 703-706, 1998の方法により証明できる。

【０１９３】

喘息の処置におけるＬＦＡ－１拮抗作用の役割は、Wegner et al., Science 247: 456-459, 1990の方法に従ったマウスアレルギー性喘息モデルにより、またはBloemen et al., Am J Respir Crit Care Med 153: 521-529, 1996の方法に従ったマウス非アレルギー性喘息モデルにより証明できる。

【０１９４】

炎症性肺傷害の処置におけるＬＦＡ－１拮抗作用の役割は：Wegner et al., Lung 170: 267-279, 1992の方法に従ったマウス酸素誘発肺傷害モデル；Mulligan et al., J Immunol 154: 1350-1363, 1995の方法に従ったマウス免疫複合体誘発肺傷害モデル；およびNagase, et al., Am J Respir Crit Care Med 154: 504-510, 1996の方法に従ったマウス酸誘発肺傷害モデルにより証明できる。

【０１９５】

放射性肺炎の処置におけるＬＦＡ－１拮抗作用の役割は、Hallahan et al., Proc Natl Acad Sci USA, 94: 6432-6437, 1997の方法に従ったマウス肺放射線照射モデルにより証明できる。

【０１９６】

炎症性腸疾患の処置におけるＬＦＡ－１拮抗作用の役割は、Bennet et al., J Pharmacol Exp Ther, 280: 988-1000, 1997の方法に従ったウサギ化学物質誘発大腸炎モデルにより証明できる。

【０１９７】

炎症性糸球体傷害の処置におけるＬＦＡ－１拮抗作用の役割は、Kawasaki, et al., J Immunol, 150: 1074-1083, 1993の方法に従ったラット腎毒性血清腎炎モデルにより証明できる。

【０１９８】

放射線誘発腸炎の処置におけるＬＦＡ－１拮抗作用の役割は、Panes et al., Gastroenterology 108: 1761-1769, 1995の方法に従ったラット腹部放射線照射モデルにより証明できる。

【０１９９】

再灌流傷害の処置におけるＬＦＡ－１拮抗作用の役割は、Tamiya et al., Immunopharmacology 29(1): 53-63, 1995の方法に従った単離したラット心臓で、またはHartman et al., Cardiovasc Res 30(1): 47-54, 1995のモデルに従う麻酔したイヌで証明できる。

【０２００】

肺再灌流傷害の処置におけるＬＦＡ－１拮抗作用の役割は、DeMeester et al., Transplantation 62(10): 1477-1485, 1996の方法に従ったラット肺異種移植片再灌流傷害モデルにより、およびHorgan et al., Am J Physiol 261(5): H1578-H1584, 1991の方法に従ったウサギ肺浮腫モデルにより証明できる。

【０２０１】

卒中の処置におけるＬＦＡ－１拮抗作用の役割は：Bowes et al., Exp Neurol 119(2): 215-219, 1993の方法に従ったウサギ脳塞栓卒中モデルにより；Chopp et al., Stroke 25(4): 869-875, 1994の方法に従ったラット中大脳動脈虚血－再灌流モデルにより；およ

びClark et al., Neurosurg 75(4): 623-627, 1991の方法に従ったウサギ可逆性脊髄虚血モデルにより証明できる。

【０２０２】

末梢動脈閉塞の処置におけるＬＦＡ－１拮抗作用の役割は、Gute et al., Mol Cell Biochem 179: 169-187, 1998の方法に従ったラット骨格筋虚血／再灌流モデルにより証明できる。

【０２０３】

グラフト拒絶反応の処置におけるＬＦＡ－１拮抗作用の役割は：Isobe et al., Science 255: 1125-1127, 1992の方法に従ったマウス心臓同種移植片拒絶反応モデル；Talento et al., 移植 55: 418-422, 1993の方法に従ったマウス甲状腺腎臓被膜モデル；Cosimi et al., J Immunol 144: 4604-4612, 1990の方法に従ったカニクイザル腎臓同種移植片モデル；Nakao et al., Muscle Nerve, 18: 93-102, 1995の方法に従ったラット神経同種移植片モデル；Gorczynski et al., J Immunol 152: 2011-2019, 1994の方法に従ったマウス皮膚同種移植片モデル；He et al., Opthalmol. Vis Sci 35: 3218-3225, 1994の方法に従ったマウス角膜同種移植片モデル；およびZeng et al., Transplantation 58: 681-689, 1994の方法に従った異種膵臓島細胞移植モデルにより証明できる。

【０２０４】

移植片対宿主病(ＧＶＨＤ)の処置におけるＬＦＡ－１拮抗作用の役割は、Haming et al., Transplantation 52: 842-845, 1991の方法に従ったマウス致死的ＧＶＨＤモデルにより証明できる。

【０２０５】

癌の処置におけるＬＦＡ－１拮抗作用の役割は、Aoudjit et al., J Immunol 161: 2333-2338, 1998の方法に従った、ヒトリンパ腫転移モデル(マウス内)により証明できる。

【０２０６】

アトピー性皮膚炎の処置におけるＬＦＡ－１拮抗作用の役割は、M. Murayama et al., Arch Dermatol Res 289(2): 98-103, 1997およびS. Kondo et al., Br J Dermatol 131(3): 354-9, 1994の報告により支持される。

【０２０７】

自己免疫性ぶどう膜網膜炎の処置におけるＬＦＡ－１拮抗作用の役割は、E. Uchio et al., Invest Ophthalmol Vis Sci 35(5): 2626-2631, 1994およびH. Xu et al., J Immunol 172(5): 3215-3224, 2004の報告により支持される。

【０２０８】

移植拒絶反応の処置におけるＬＦＡ－１拮抗作用の役割は、E. K. Nakakura et al., Tlansplantation 62(5): 547-52, 1996およびR. L. Dedrick et al., Transpl Immunol 9(2-4): 181-186, 2002の報告により支持される。

【０２０９】

投与

本発明の医薬組成物中の活性成分の実際の投与レベルは、特定の患者、組成物、および投与の形態について所望の治療的応答を達成するのに有効な活性化合物の量を得るために変化し得る。用語"治療的有効投与量"および"治療的有効量"は、患者における症状の予防または軽減もしくは所望の生物学的結果、例えば、臨床的徴候の改善、疾患の発症遅延、リンパ球および／または抗体などの低下／上昇した濃度をもたらす、化合物の量を意味する。有効量は、ここに記載の通りに決定できる。選択した投与レベルは、特定の化合物の活性、投与経路、処置する状態の重症度、ならびに処置する患者の状態および過去の病歴に依存する。しかしながら、所望の治療的効果を達成するのに必要なレベルよりも低い化合物の用量で開始し、投与量を所望の効果が達成されるまで漸増するのは当業者の技術の範囲内である。一つの態様において、アッセイから得られたデータを、ヒトにおいて使用するための用量の範囲の計算に使用できる。

【０２１０】

一般に、活性化合物約５から約２０mg／体重kg／日の範囲のレベルのような、約０．１

μg／kgから約５０mgの投与量レベルを、哺乳動物患者に局所的に、経口的にまたは静脈内に投与できる。他の投与量レベルは、１日あたり約１μg／kgから約２０mg／kg、約１μg／kgから約１０mg／kg、約１μg／kgから約１mg／kg、１０μg／kgから１mg／kg、１０μg／kgから１００μg／kg、１００μgから１mg／kg、および約５００μg／kg約５mg／kgの範囲である。望ましいならば、有効な１日投与量を、投与の目的で複数用量に、例えば、１日あたり２回から４回の別々の投与量に分割してよい。一つの態様において、本医薬組成物は１日１回投与できる。

【０２１１】

下記アッセイは本発明の化合物の測定に使用できる。特記されない限り、下記実験で使用する試薬は市販されており、Sigma-Aldrich Company, Inc. (Milwaukee, WI, USA)またはAlfa Aesar(Ward Hill, MA, USA)から購入できる。

【０２１２】

アッセイ

ＩＣＡＭ－１／ＬＦＡ－１生化学相互作用アッセイ

生化学アッセイを使用して、化合物がインテグリンＬＦＡ－１とその接着パートナーＩＣＡＭ－１の間の相互作用を阻害する能力を測定できる。他社からの別の機能的に類似の試薬および成分を、ここに記載のものと置き換え得る。

【０２１３】

５０mM $NaHCO_3$／Na_2CO_3(ｐＨ９.６)プレートコーティング緩衝液中、５μg／mLの濃度のブロッキングしていない抗ＬＦＡ－１抗体(命名ＴＳ２／４.１.１(ＡＴＣＣ))百マイクロリットル(１００μL)を使用して、Porvair黒色９６ウェルマイクロタイタープレートのウェルを一晩、４℃でコートした。次いでウェルを３回洗浄緩衝液(Ca^{++}またはMg^{++}なしのダルベッコのリン酸塩緩衝食塩水(Ｄ－ＰＢＳ)、０.０５％Tween™ 20)で洗浄し、２００μLのSuperblock(登録商標)(Pierce Biotechnology, Rockford, IL)の添加によりブロックし、１時間、室温でさらにインキュベートした。ウェルを次いで３回洗浄緩衝液で洗浄した。Ｄ－ＰＢＳ中の組み換えＬＦＡ－１(１００μLの１.０μg／mL、Lupher et al., J Immunol 167: 1431-1439, 2001)を次いで各ウェルに添加した。インキュベーションをさらに１時間、室温で続け、その後ウェルを３回洗浄緩衝液で洗浄した。ジメチルスルホキシド(ＤＭＳＯ)中の１０mM 貯蔵溶液から調製した、ＩＣＡＭ－１／ＬＦＡ－１アンタゴニストとしてアッセイされる化合物の連続希釈をＤ－ＰＢＳに希釈し、２mM $MgCl_2$、１％Superblock(登録商標)、０.０５％Tween™ 20、および５０μLの各希釈物をそれぞれ２個のウェルに添加した。五十マイクロリットル(５０μL)の６.０μg／mL ビオチニル化組み換えＩＣＡＭ－１／Ｉｇ(R & D Systems, Minneapolis, MN)をウェルに添加し、プレートを室温で２時間インキュベートした。ウェルを次いで３回洗浄緩衝液で洗浄し、Delfiaアッセイ緩衝液(Wallac Oy)中１：１,５００に希釈した１００μLのユーロピウム標識ストレプトアビジン(Wallac Oy)をウェルに添加する。インキュベーションを１時間、室温進行させた。ウェルを８回洗浄緩衝液で洗浄し、１００μLの強化溶液(Wallac Oy, cat. No. 1244-105)を各ウェルに添加した。インキュベーションを、５分間、一定に混合しながら進行させた。時間分解蛍光定量測定を、Victor 1420 Multilabel Counter(Wallac Oy)を使用して行った。各候補化合物の阻害％を、式(１)：

【数１】

$$\text{阻害\%} = 100\,x\left[1-\left(\frac{\text{化合物有りでの平均}OD-\text{背景}}{\text{化合物無しでの平均}OD-\text{背景}}\right)\right] \quad (1)$$

(式中"背景"は、抗ＬＦＡ－１抗体でコーティングしなかったウェルを意味する)。
を使用して計算した。

【０２１４】

本発明の化合物は上記アッセイにおいて阻害活性を示した。一つの態様において、阻害

活性は、ＩＣＡＭ－１／ＬＦＡ－１相互作用が５０％阻害される化合物濃度(ＩＣ$_{50}$)の決定により示された。ある態様において、本発明の化合物は、約１.０μM未満またはそれに等しいＩＣ$_{50}$、例えば約０.１μM未満またはそれに等しいＩＣ$_{50}$、または約０.０１μM未満またはそれに等しいＩＣ$_{50}$、または約０.００１μM未満またはそれに等しいＩＣ$_{50}$を有する。

【０２１５】

細胞接着アッセイ

この発明における化合物の生物学的に関連する活性は、細胞ベースの接着アッセイおよび混合リンパ球反応アッセイを使用して、確認できる。

【０２１６】

細胞ベースの接着アッセイにおける阻害活性の測定のために、９６ウェルマイクロタイタープレートを、５０mM カーボネート／ビカーボネート緩衝液、ｐＨ９.６中５.０μg／mLの濃度で、５０μLの組み換えＩＣＡＭ－１／Ｉｇ(R & D Systems, Minneapolis, MN)で、一晩、４℃でコーティングした。あるいは、９６ウェルマイクロタイタープレートを、他の既知のＬＦＡ－１リガンドに対する本発明の化合物の効果を決定するために、ＩＣＡＭ－２／Ｉｇ(R & D Systems, Minneapolis, MN)またはＩＣＡＭ－３／Ｉｇ(R & D Systems, Minneapolis, MN)でコーティングできる。ウェルを次いでＤ－ＰＢＳで２回２００μL／ウェルで洗浄し、１００μLのＤ－ＰＢＳ中のウシ血清アルブミンの１％溶液の添加によりブロックした。１時間、室温でインキュベーション後、ウェルを５０％熱不活性化胎児ウシ血清含有ＲＰＭＩ－１６４０培地(接着培地)で１回洗浄した。

【０２１７】

細胞接着が５０％阻害される化合物濃度(ＩＣ$_{50}$)を決定するために、化合物を最初にＤＭＳＯで希釈し、一定範囲の化合物濃度を達成した。各希釈したＤＭＳＯ貯蔵液を次いで～０.８mLの接着培地に、最終の所望の化合物濃度より１.５倍高い濃度で添加した。ＩＣＡＭ－１／Ｉｇ被覆プレート中のＤＭＳＯの最終濃度は０.１％を超えなかった。接着培地で希釈した化合物の二百マイクロリットル(２００μL)を、マイクロタイタープレート中の複数のウェル(各化合物濃度についてＮ＝３)に添加した。マイクロタイタープレートの外端に隣接したウェルは細胞接着アッセイには使用せず、その代わり０.３mLの接着培地で満たした。プレートを次いで３７℃で５％CO_2を含む加湿雰囲気下貯蔵した。

【０２１８】

ＪＹ－８細胞(ＩＬ－８受容体を発現するＬＦＡ－１$^+$ヒトＥＢＶ形質転換Ｂ細胞系；Sadhu et al., J Immunol 160: 5622-5628, 1998)の懸濁液を、接着培地中０.７５×10^6細胞／mL＋９０ng／mLのケモカインＩＬ－８(Peprotech, No. 200-08M)を含むように調製した。百マイクロリットル(１００μL)の細胞懸濁液を次いで、接着培地の２００μLの希釈化合物を含むマイクロタイタープレートの各ウェルに添加した。マイクロタイタープレートを３０分、５％CO_2を含む加湿３７℃インキュベーターでインキュベートした。反応を次いで５０μLの１４％グルタルアルデヒド／Ｄ－ＰＢＳの添加により停止させ、プレートをシーリング・テープ(PerkinElmer, Inc., No. 1450-461)で覆い、さらに９０分、室温でインキュベートした。

【０２１９】

マイクロタイタープレートから接着していない細胞を除去するために、ウェルの内容物を穏やかに傾捨し、ウェルを穏やかにｄH_2Oで洗浄した。接着した細胞は、５０μL／ウェルの０.５％クリスタルバイオレット溶液の添加により染色した。５分後、プレートをｄH_2Oに鎮めることにより洗浄し、過剰のクリスタルバイオレット溶液を除去した。次いで７０μLのｄH_2Oおよび２００μLの９５％ＥｔＯＨを各ウェルに添加して、クリスタルバイオレットを細胞から抽出した。吸光度を、１５－６０分後に、５７０nmでＥＬＩＳＡプレートリーダーで測定した。候補化合物の阻害％を、上記式(１)を使用して計算した。

【０２２０】

全ての本発明の化合物は、このアッセイで、１０μM未満のＩＣ$_{50}$を示した。

【０２２１】
Ｔ細胞増殖アッセイ
混合リンパ球反応(ＭＬＲ)を使用して、Ｔ細胞増殖および活性化に対するＬＦＡ－１の小分子アンタゴニストの効果を決定できる。一方向ＭＬＲは、１個体からのＴリンパ球の第二の個体の細胞上に存在する同種抗原に対する分裂促進的応答の指標を、それらが組織適合性座位においてミスマッチであるならば、提供する。この増殖性応答は、Ｔ細胞受容体と、Ｔリンパ球上に存在する同時刺激受容体の会合により開始できる。ＬＦＡ－１は、同時刺激受容体の一つである。(M. C. Wacholtz et al., J Exp Med 170(2): 431-448, 1989参照；G. A. Van Seventer et al., J Immunol 144(12): 4579-4586, 1990もまた参照)。ＬＦＡ－１リガンドＩＣＡＭ－１は、休止Ｔ細胞のＴ細胞受容体介在活性化のための同時刺激性シグナルを提供できる。(Blockade of LFA-1 by antibodies to CD11a blocks T cell activation and proliferation in a MLR. K. Inaba et al., J Exp Med 1; 165(5): 1403-17, 1987; G. A. Van Seventer et al., J Immunol 149(12): 3872-80, 1992)。休止ヒトＣＤ４＋Ｔ細胞の、ＬＦＡ－１リガンドＩＣＡＭ－１によるＴ細胞受容体／ＣＤ３介在活性化の共刺激は、延長したイノシトールリン脂質加水分解および細胞内Ca^{2+}濃度の持続した上昇を含み得る。

【０２２２】
ＭＬＲの実験デザインは、十分に確立されている。(例えば、Current Protocols in Immunology, Ed. John E. Colligan et al., John Wiley & Sons, 1999参照)。ヒト末梢血単核細胞を、２名の異なるドナーからの～６０mLの血液から、ヘパリンを抗凝血剤として使用して単離した(２０Ｕ／mL、最終濃度)。血液を２５mM Hepes(ｐＨ７.４)、２mM Ｌ－グルタミン、２ｇ／Ｌ 重炭酸ナトリウム、１０Ｕ／mL ペニシリンＧ、および１０μｇ／mL ストレプトマイシン含有ＲＰＭＩ－１６４０で3倍に希釈した。５０mL ポリプロピレン遠心管において、約２５mLの希釈血液の一定量を１２.５mLのHistopaque(登録商標)-1077(Sigma Corp., No. 1077)上に重層し、ブレーキをかけずに５１４×ｇで３０分、室温で遠心分離した。遠心分離後、末梢血単核細胞を含むバフィーコートを新しい５０mL 試験管に移し、ＲＰＭ－１６４０で約5倍に希釈し、穏やかな倒置により混合した。次いで試験管を、９１０×ｇで１０分、室温で遠心分離した。上清を吸引し、細胞をＭＬＲ培地(５０％胎児ウシ血清(HyClone)、２５mM Hepes(ｐＨ７.４)、２mM Ｌ－グルタミン、２ｇ／Ｌ 重炭酸ナトリウム、１０Ｕ／mL ペニシリンＧ、および１０μｇ／mL ストレプトマイシン含有ＲＰＭＩ－１６４０)に再懸濁し、２×１０^{6}細胞／mLの最終濃度に調節した。

【０２２３】
一方向増殖性応答を可能にするために、第一のドナーからの細胞("ドナー"と呼ぶ)を、^{137}Ｃｓ線源から放出される約１５００radで照射した(Mark I Irradiator, Shepard and Associates)。照射した細胞はＭＬＲの間生存はできるか、同種抗原に応答して増殖はしない。第二の血液ドナーからの細胞("レスポンダー"と呼ぶ)を、ドナー由来の照射した細胞と１：１(５０μＬ：５０μＬ)で、９６ウェル丸底マイクロタイタープレートに添加した。各ウェルはまた１００μＬのＬＦＡ－１阻害剤またはポジティブコントロールの場合ＭＬＲ培地単独を含んだ。５０μＬの照射したレスポンダー細胞および５０μＬの照射していないレスポンダー細胞の、自己抗原応答を表すために設計したネガティブコントロールも、各ＭＬＲプレート上に存在した。

【０２２４】
ＬＦＡ－１阻害剤、例えば、抗ＣＤ１１ａ抗体または小分子アンタゴニストを、ＭＬＲ培地中でそれらの所望の最終濃度の２倍で調製した。小分子アンタゴニストは、典型的に１０から０.００２μMの範囲の最終濃度で試験した。抗ＣＤ１１ａモノクローナル抗体は、典型的に２,０００から１６ng／mLの範囲の最終濃度で試験した。ＬＦＡ－１阻害剤の各濃度について６個の反復ウェルを使用した。マイクロタイタープレートの外端に隣接したウェルはＭＬＲには使用せず、その代わり２００μＬのＭＬＲ培地で満たした。アッセイプレートを、次いで５％$ＣＯ_{2}$雰囲気中、３７℃でインキュベートした。

【０２２５】

試験した各阻害剤について、３個の同一のＭＬＲプレートを調製した。２個のプレートからの上清を、サイトカイン分析のためにＭＬＲ開始後３日目および５日目に回収した。３日目または５日目に回収した６個の反復ウェルの各々からの上清をシリコンガスケットで覆った９６深ウェルポリプロピレンプレートに集め、－７０℃で貯蔵した。第３のＭＬＲプレート上でのＴ細胞増殖を評価するために、２０μLのＭＬＲ培地中の１μCiの^{3}Ｈ－チミジン(New England Nuclear, No. NET-027)を、ＭＬＲマイクロタイタープレートのウェルあたりに４日目に添加した。２４時間後、各ウェルからの細胞を、Packard Filter Mate Harvester(Packard Instrument Co.)を使用して、ガラスファイバーフィルタープレート(PerkinElmer Unifilter-96 GF/Cプレート, No. 6005147)上に回収した。^{3}Ｈ－チミジン取り込みを、シンチレーションカウンター(Packard TopCount-NXT^{TM})で、１分あたりのカウント(cpm)として測定した。

【０２２６】

６個の反復ウェルからの平均cpmを、各阻害剤について、ならびにポジティブ(同種ＭＬＲ)およびネガティブ(自己ＭＬＲ)コントロールについて決定した。自己ＭＬＲから得た平均cpmを背景カウントと名付け、ポジティブコントロールおよびＬＦＡ－１阻害剤サンプルから得たcpmから減算した。増殖％を、式(２)の使用により、阻害剤非存在下で得た平均cpmに対して、すなわち、同種ＭＬＲに対して標準化した：

【数２】

$$\text{増殖\%} = 100\,x\,\frac{(\text{平均阻害剂 } cpm - \text{平均背景} cpm)}{(\text{平均ポジティブコントロール } cpm - \text{平均背景} cpm)} \qquad (2)$$

【０２２７】

一つの態様において、化合物の効力は、細胞増殖が８０％阻害される化合物濃度(ＥＣ$_{80}$)の決定により示される。一つの態様において、化合物がＴ細胞増殖アッセイに付されると、本化合物は約３.０μＭ未満またはそれに等しいＥＣ$_{80}$、例えば約０.３μＭ未満またはそれに等しいＥＣ$_{80}$または約０.０３μＭ未満またはそれに等しいＥＣ$_{80}$を示す。

【０２２８】

サイトカイン、例えば、ＩＬ－２、ＩＦＮ－γ、およびＴＮＦ－α量もまた、３日目(ＩＬ－２)および５日目(ＩＦＮ－αおよびＴＮＦ－α)に回収したＭＬＲ上清で決定した。サイトカイン濃度は、ＭＬＲ培地で希釈した精製サイトカイン標準で産生した標準曲線に基づき、ＥＬＩＳＡキット(Biosource International)を使用して決定した。サイトカイン産生の背景濃度は、自己ＭＬＲの平均サイトカイン濃度として確率された。阻害剤非存在下での同種ＭＬＲの平均サイトカイン濃度をポジティブコントロールとして使用した。ポジティブコントロールと比較して阻害剤処置ＭＬＲに存在するサイトカイン濃度は最大応答％を示し、式(３)を使用して計算した：

【数３】

$$\text{最大応答\%} = 100\,x\,\frac{(\text{平均阻害剂サイトカイン濃度} - \text{平均背景サイトカイン濃度})}{(\text{平均ポジティブコントロールサイトカイン濃度} - \text{平均背景サイトカイン濃度})} \qquad (3)$$

【実施例】

【０２２９】

実施例１

３－フラン－２－イル－１－モルホリン－４－イル－プロペノン

フリルアクリル酸(２５ｇ、１８１mmol)を２００mLの塩化メチレンに添加し、反応物を０℃に冷却した。塩化チオニル(１９.８mL、２７２mmol)を次いで１５分にわたり添加した。溶液を一晩室温に温め、濁っていた反応物は翌朝透明になった。別のフラスコに１５０mLの塩化メチレンおよびモルホリン(４７.５mL、５４５mmol)を添加し、フラスコを０℃にした。フラン含有溶液を、次いで添加用漏斗を介して、冷却したモルホリン含有溶液

に滴下した。添加後溶液を室温に温め、１.５時間撹拌した。反応物を次いで１Ｎ　ＨＣｌで２回、塩水で２回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を次いで炭素により脱色し、濃縮乾固した。これにより淡黄色固体を得た(８７％、３２.５ｇ、１５６mmol)。^{1}H NMR($CDCl_3$, 300 MHz)δ 3.60-3.78(m, 8H), 6.48(q, J=2 Hz, 1H), 6.58(d, J=3 Hz, 1H), 6.78(d, J=16 Hz, 1H), 7.45-7.53(m, 2H); MS(ESI(+))m/z 208.1(M+H+)。

【０２３０】

実施例２

３－(４－ヒドロキシ－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニル)－１－モルホリン－４－イル－プロペノン

３－フラン－２－イル－１－モルホリン－４－イル－プロペノン(３２ｇ、１０６mmol)の８０mLのジクロロエタン溶液を調製し、Parr撹拌反応器に入れた。反応器を－７８℃に冷却し、１,１,１,４,４,４－ヘキサフルオロ－２－ブチン(５０ｇ、２１９mmol)ガスを添加した。これを２時間にわたり室温にし、次いで反応物を１１５℃で２３時間加熱した。ＨＰＬＣ分析は出発物質の消失を示した。ジクロロエタン溶液を次いで濃縮し、１８０mLのジクロロエタンに入れた。トリフルオロほう素・ジエチルエーテル(２９.６５mL、２３４mmol)を反応物に添加し、３時間還流した。粗物質を濃縮し、２：３　酢酸エチル／ヘキサンを使用したカラムクロマトグラフィーで精製した(４７％、２７ｇ、７３mmol)。^{1}H NMR($CDCl_3$, 300 MHz)δ 3.60-3.78(m, 8H), 6.47(d, J=15 Hz, 1H), 7.08(d, J=8 Hz, 1H), 7.44(d, J=8 Hz, 1H), 7.73-7.84(m, 1H)。

【０２３１】

実施例３

トリフルオロ－メタンスルホン酸４－(３－モルホリン－４－イル－３－オキソ－プロペニル)－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニルエステル

３－(４－ヒドロキシ－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニル)－１－モルホリン－４－イル－プロペノン(８.８ｇ、２３.８mmol)を１００mLのジクロロメタンに溶解し、６mLのピリジンを添加した。反応物を０℃に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物をゆっくり添加した。室温に温めた後、反応物を２回冷１Ｎ　ＨＣｌ、２回冷飽和重炭酸塩溶液で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。(８０％、９.２ｇ)。^{1}H NMR($CDCl_3$, 300 MHz)δ 3.57-3.78(m, 8H), 6.66(d, J = 15 Hz, 1H), 7.65(d, J=8 Hz, 1H), 7.78(d, J = 8 Hz, 1H), 7.85-7.93(m, 1H)。

【０２３２】

実施例４

３－[４－(３－アミノ－フェニルスルファニル)－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニル]－１－モルホリン－４－イル－プロペノン

３－アミノチオフェノール(２.７５mL、２５.７mmol)を８６mLのテトラヒドロフラン(ＴＨＦ)に溶解し、－１７℃に置いた。リチウムｔ－ブトキシド(２.０ｇ、２５.７mmol)を添加し、反応物を室温に温め、その後０℃に戻した。別の丸底フラスコ中、トリフルオロ－メタンスルホン酸４－(３－モルホリン－４－イル－３－オキソ－プロペニル)－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニルエステルを５３mLのＴＨＦに溶解し、－７８℃に置いた。脱プロトン化３－アミノ－チオフェノールを次いでトリフルオロ－メタンスルホン酸４－(３－モルホリン－４－イル－３－オキソ－プロペニル)－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニルエステルを含む丸底フラスコに－７８℃でカニューレを介して添加した。１時間、－７８℃の後、出発物質は消費された。反応物を濃縮し、２％ＭｅＯＨ／９８％ジクロロメタン(ＤＣＭ)を使用するカラムクロマトグラフィーで精製した(６１％、５.２１ｇ)。^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300 MHz)δ 3.57-3.75(m, 8H), 5.45(s, 2H), 6.70-6.74(m, 3H), 7.18(t, J=8 Hz, 1H), 7.23(d, J=15 Hz, 1H), 7.36(d, J=9 Hz, 1H), 7.65-7.75(m, 1H), 8.05(d, J=9 Hz, 1H); MS(ESI(+))m/z 477.3(M+H+)。

【０２３３】

実施例５

３－[４－(３－メチルアミノ－フェニルスルファニル)－２,３－ビス－トリフルオロメチ

ル－フェニル]－１－モルホリン－４－イル－プロペノン

実施例４の生成物、３－[４－(３－アミノ－フェニルスルファニル)－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニル]－１－モルホリン－４－イル－プロペノン(２５mg、０.０５２mmol)を２４０μLのジメチルホルムアミド(ＤＭＦ)に溶解し、次いでヨウ化メチル(１０.６１μL、０.２６mmol)および炭酸カリウム(１４mg、０.１０mmol)を添加した。反応は室温で非常にゆっくり進行し、３日間かけて約５０％変換した。４０％がモノメチル化および１０％がジメチル化された。粗反応物をＤＭＦで希釈し、分取ＨＰＬＣで精製して、純粋モノメチル化生成物を得た。MS(ESI(+))m/z 491.1($M+H^+$)。

【０２３４】

実施例６

Ｃｉｓ－４－｛３－[４－(３－モルホリン－４－イル－３－オキソ－プロペニル)－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニルスルファニル]－フェニルアミノ｝－シクロヘキサンカルボン酸

実施例４の生成物、３－[４－(３－アミノ－フェニルスルファニル)－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニル]－１－モルホリン－４－イル－プロペノン(１.５ｇ、３.１５mmol)を２７mLのジクロロエタンに溶解し、１.１mLの酢酸を添加した。４－オキソシクロヘキサンカルボン酸エチル(１.６mL、９.４５mmol)、次いでナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２.６７ｇ、１２.６mmol)を添加し、反応物を一晩撹拌した。ＨＰＬＣ分析は、３：７比での２個の生成物のピークの出現を示した。反応生成物を２回重炭酸ナトリウムおよび２回塩水で抽出し、その後硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、黄色油状物を得た。油状物をＤＭＳＯに溶解し、分取ＨＰＬＣを利用して２個の異性体を分離した。各異性体を次いで塩基性になるまで２Ｎ　ＬｉＯＨを添加することにより、２：１　ＴＨＦ／H_2O中で加水分解した。個々の溶液を次いで濃縮し、水に入れた。１Ｎ　ＨＣＬを次いでｐＨが約４になるまで添加し、これは生成物の沈殿をもたらした。生成物を次いで濾過し、数回水で洗浄した。異性体生成物を、ＬＦＡ－１でのＸ線共結晶構造解析により、シクロヘキサン環についてｃｉｓおよびｔｒａｎｓと同定した。ｃｉｓ化合物はＨＰＬＣで最後に溶出し、主生成物であった。Cis: ^1H NMR($CDCl_3$, 300 MHz)δ 1.56-2.07(m, 8H), 2.59(m, 1H), 3.45(m, 1H), 3.52-3.78(m, 8H), 6.57(d, J=16 Hz, 1H), 6.63-6.86(m, 2H), 7.17-7.27(m, 2H), 7.41(d, J=9 Hz, 1H), 7.80-7.89(m, 1H); MS(ESI(+))m/z 603.5($M+H^+$)。

【０２３５】

実施例７

Ｔｒａｎｓ－４－｛３－[４－(３－モルホリン－４－イル－３－オキソ－プロペニル)－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニルスルファニル]－フェニルアミノ｝－シクロヘキサンカルボン酸

実施例６の方法を繰り返し、Ｔｒａｎｓ異性体を製造し、これはＨＰＬＣで少ない生成物として溶出した。Trans: ^1H NMR($CDCl_3$, 300 MHz)δ 1.26(m, 2H), 1.56(m, 2H), 2.15(m, 4H), 2.35(m, 1H), 3.25(m, 1H), 3.57-3.78(m, 8H), 6.57(d, J=15 Hz, 1H), 6.80-6.99(m, 2H), 7.24-7.32(m, 2H), 7.41(d, J=9 Hz, 1H), 7.80-7.89(m, 1H); MS(ESI(+))m/z 603.5($M+H^+$)。

【０２３６】

実施例８

３－[４－(３－シクロブチルアミノ－フェニルスルファニル)－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニル]－１－モルホリン－４－イル－プロペノン

実施例４の生成物、３－[４－(３－アミノ－フェニルスルファニル)－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニル]－１－モルホリン－４－イル－プロペノン(２５mg、０.０５２mmol)を４５０μLのジクロロエタンに溶解し、１９μLの酢酸を添加した。シクロブタノン(１１.６μL、０.１６mmol)、次いでナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(４４mg、０.２０８mmol)を添加し、反応物を一晩撹拌した。粗反応混合物をＤＭＳＯで希釈し、分取ＨＰＬＣでトリフルオロアセトアミド(ＴＦＡ)塩として精製した。^1H NMR(DMS

O-d_6, 300 MHz)δ 1.65-1.85(m, 4H), 2.26-2.35(m, 2H), 3.53-3.71(m, 8H), 3.82(m, 1H), 6.59-6.65(m, 2H), 6.68(d, J = 8 Hz, 1H), 7.17-7.23(m, 2H), 7.68(m, 1H), 8.03(d, J = 8 Hz, 1H); MS(ESI(+))m/z 531.3($M+H^+$)。

【０２３７】

実施例９

４－｛３－[４－(３－モルホリン－４－イル－３－オキソ－プロペニル)－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニルスルファニル]－フェニルアミノ｝－ペンタン酸

出発ケトンとして４－オキソ－ペンタン酸エチルエステルを使用して、実施例６の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 591.6($M+H^+$)。

【０２３８】

実施例１０

３－(４－｛３－[(１Ｈ－イミダゾル－２－イルメチル)－アミノ]－フェニルスルファニル｝－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニル)－１－モルホリン－４－イル－プロペノン

出発アルデヒドとして(１Ｈ－イミダゾル－２－イル)－アセトアルデヒドを使用して、実施例８の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 557.1($M+H^+$)。

【０２３９】

実施例１１

１－モルホリン－４－イル－３－(４－｛３－[(ピリジン－４－イルメチル)－アミノ]－フェニルスルファニル｝－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニル)－プロペノン

出発アルデヒドとしてピリジン－４－イル－アセトアルデヒドを使用して、実施例８の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 568.5($M+H^+$)。

【０２４０】

実施例１２

１－モルホリン－４－イル－３－(４－｛３－[(ピリジン－３－イルメチル)－アミノ]－フェニルスルファニル｝－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニル)－プロペノン

を使用して、実施例８の方法に従ったピリジン－３－イル－アセトアルデヒド出発アルデヒドとして。MS(ESI(+))m/z 568.4($M+H^+$)。

【０２４１】

実施例１３

１－モルホリン－４－イル－３－(４－｛３－[(ピリジン－２－イルメチル)－アミノ]－フェニルスルファニル｝－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニル)－プロペノン

出発アルデヒドとしてピリジン－２－イル－アセトアルデヒドを使用して、実施例８の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 568.4($M+H^+$)。

【０２４２】

実施例１４

３－[４－(３－シクロペンチルアミノ－フェニルスルファニル)－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニル]－１－モルホリン－４－イル－プロペノン

出発ケトンとしてシクロペンタノンを使用して、実施例８の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 545.3($M+H^+$)。

【０２４３】

実施例１５

３－｛４－[３－(ビシクロ[２.２.１]ヘプト－２－イルアミノ)－フェニルスルファニル]－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニル｝－１－モルホリン－４－イル－プロペノン

出発ケトンとしてビシクロ[２.２.１]ヘプタン－２－オンを使用して、実施例８の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 571.4($M+H^+$)。

【０２４４】

実施例１６

３－[４－(３－シクロヘキシルアミノ－フェニルスルファニル)－２,３－ビス－トリフル

オロメチル－フェニル]－１－モルホリン－４－イル－プロペノン

出発ケトンとしてシクロヘキサノンを使用して、実施例８の方法に従った。MS(ESI(+)) m/z 545.3($M+H^+$)。

【０２４５】

実施例１７

３－[４－(２－ヒドロキシ－フェニルスルファニル)－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニル]－１－モルホリン－４－イル－プロペノン

トリフルオロ－メタンスルホン酸４－(３－モルホリン－４－イル－３－オキソ－プロペニル)－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニルエステル(０.９６ｇ、１.９mmol、実施例３)をトルエンと２回共沸し、次いで５mLのアセトンに溶解した。炭酸カリウム(０.３７ｇ、２.７mmol)を真空下での加熱により乾燥させ、次いで２－ヒドロキシチオフェノール(０.３５ｇ、５mLのアセトン中２.８mmol)のアセトン溶液に添加した。この混合物にトリフラート溶液を添加し、続いて還流温度で一晩加熱した。反応物を濃縮し、次いで酢酸エチルおよび１Ｎ　水性塩酸に分配した。有機層を飽和水性塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を１：３－３：１　酢酸エチル／ヘキサンを使用したカラムクロマトグラフィーで精製した(１８％、１６１mg)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)δ 3.55-3.71(m, 8H), 6.53(d, J=15.4Hz, 1H), 6.99(d, J=8.5Hz, 1H), 7.02(td, J=7.8,1.2Hz), 7.11(dd, J=1.3,8.4Hz, 1H), 7.40(d, J=8.5Hz, 1H), 7.47(ddd, J=1.8,7.5,8.4Hz, 1H), 7.52(dd, J=1.8,7.5Hz, 1H), 7.83(dq, J=14.3,4.2Hz, 1H); MS(ESI(+))m/z 478.0($M+H^+$)。

【０２４６】

実施例１８

３－[４－(３－ヒドロキシ－フェニルスルファニル)－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニル]－１－モルホリン－４－イル－プロペノン

出発チオフェノールとして３－ヒドロキシチオフェノールを使用して、実施例１７の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 478.0($M+H^+$)

【０２４７】

実施例１９

ｔｒａｎｓ－４－｛２－[４－(３－モルホリン－４－イル－３－オキソ－プロペニル)－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニルスルファニル]－フェノキシ｝－シクロヘキサンカルボン酸

３－[４－(２－ヒドロキシ－フェニルスルファニル)－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニル]－１－モルホリン－４－イル－プロペノン(５１mg、０.１１mmol、実施例１７)、ｃｉｓ－４－ヒドロキシ－シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル(６８mg、０.４３mmol)、およびトリフェニルホスフィン(１１７mg、０.４５mmol)をＴＨＦ(１.２５mL)に溶解した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル(０.０８４mL、０.４３mmol)を添加し、溶液を一晩、８０℃で密封試験管中撹拌した。反応物を蒸発乾固し、分取ＨＰＬＣで精製してエーテルを得た。この物質(４８mg、０.０７８mmol)をＴＨＦ(１.５mL)およびＭｅＯＨ(１.５mL)に溶解した。ＬｉＯＨ(１.５mL、２Ｎ)を添加し、反応物を３時間撹拌した。反応物を蒸発乾固し、次いで酢酸エチルおよび１Ｎ　塩酸に分配した。有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、生成物を得た(３６％、２４mg)。^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300 MHz)δ 1.00(m, 2H), 1.41(m, 2H), 1.72(m, 4H), 2.03(m, 1H), 3.50-3.70(m, 8H), 4.30(m, 1H), 7.02(t, J=7.7Hz, 1H), 7.15(d, J=15.0Hz, 1H), 7.16(d, J=8.3Hz, 1H), 7.22(d, J=8.3Hz, 1H), 7.45(td, J=8.0,1.8Hz, 1H), 7.58(dd, J=1.7,8.0Hz, 1H), 7.66(dq, J=15.1,4.4Hz, 1H), 7.95(d, J=8.4Hz, 1H)。

【０２４８】

実施例２０

ｔｒａｎｓ－４－｛３－[４－(３－モルホリン－４－イル－３－オキソ－プロペニル)－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニルスルファニル]－フェノキシ｝－シクロヘキ

サンカルボン酸

出発フェノールとして３－[４－(３－ヒドロキシ－フェニルスルファニル)－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニル]－１－モルホリン－４－イル－プロペノン(実施例１８)を使用して、実施例１９の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 603.9(M+H+)。

【０２４９】

実施例２１

４－｛３－[４－(３－モルホリン－４－イル－３－オキソ－プロペニル)－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニルスルファニル]－フェノキシ｝－シクロヘキサンカルボン酸

出発フェノールとして３－[４－(３－ヒドロキシ－フェニルスルファニル)－２,３－ビスートリフルオロメチル－フェニル]－１－モルホリン－４－イル－プロペノン(実施例１８)および出発アルコールとして４－ヒドロキシ－シクロヘキサンカルボン酸メチルエステルを使用して、実施例１９の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 604.2($M+H^+$)。

【０２５０】

実施例２２

４－｛２－[４－(３－モルホリン－４－イル－３－オキソ－プロペニル)－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニルスルファニル]－フェノキシ｝－シクロヘキサンカルボン酸

出発アルコールとして４－ヒドロキシ－シクロヘキサンカルボン酸メチルエステルを使用して、実施例１９の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 604.0($M+H^+$)。

【０２５１】

実施例２３

ｃｉｓ－４－｛２－[４－(３－モルホリン－４－イル－３－オキソ－プロペニル)－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニルスルファニル]－フェノキシ｝－シクロヘキサンカルボン酸

Ｃｉｓ－４－ヒドロキシ－シクロヘキサンカルボン酸(１.０４ｇ、７.２mmol)およびジメチルホルムアミドジ－ｔｅｒｔ－ブチルアセタール(５.０mL、２０.９mmol)をベンゼン(６mL)に溶解し、一晩、８０℃で加熱した。水性後処理による単離により、ｃｉｓ－４－ヒドロキシ－シクロヘキサンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。ｔｅｒｔ－ブチルエステル(０.５１ｇ、２.５mmol)、ｐ－ニトロ安息香酸(１.９４ｇ、１１.６mmol)およびトリフェニルホスフィン(３.３３ｇ、１２.７mmol)をベンゼン(３０mL)に溶解した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル(２.５mL、１２.７mmol)を添加し、溶液を一晩、８０℃で撹拌した。反応物を蒸発乾固し、分取ＨＰＬＣで精製して、ジエステル、４－ニトロ－安息香酸ｔｒａｎｓ－４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－シクロヘキシルエステル(３２％、２８３mg)を得た。ジエステル(１４２mg、０.４１mmol)をＴＨＦ(２mL)およびＭｅＯＨ(２mL)に溶解した。ＬｉＯＨ(２mL、２Ｎ)を添加し、反応物を３０分撹拌した。反応物を蒸発乾固し、次いで酢酸エチルおよび５％クエン酸に分配した。有機層を２回飽和重炭酸ナトリウムで、次いで飽和塩化ナトリウムで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシ－シクロヘキサンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル(１０５％、８５mg)を得た。３－[４－(２－ヒドロキシ－フェニルスルファニル)－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニル]－１－モルホリン－４－イル－プロペノン(５０mg、０.１０mmol、実施例１７)、ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシ－シクロヘキサンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル(４２mg、０.２１mmol)、およびトリフェニルホスフィン(７０mg、０.２７mmol)をＴＨＦ(１.５mL)に溶解した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル(０.０４２mL、０.２１mmol)を添加し、溶液を一晩、８０℃で密封試験管中撹拌した。ＨＰＬＣでほとんど変換していないことが示された。アゾジカルボン酸ジイソプロピル(０.０４２mL、０.２１mmol)を添加し、溶液を一晩、８０℃で撹拌した。反応物を蒸発乾固し、分取ＨＰＬＣで精製した。この物質(３４mg、０.０５２mmol)を塩化メチレン(１mL)に溶解した。トリフルオロ酢酸(１mL)を添加し、反応物を１.５時間撹拌した。反応物を蒸発乾固し、残渣を分取ＨＰＬＣ

で精製して、生成物を得た(２４％、７．４mg)。^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300 MHz)δ 1.32-1.61(m, 8H), 2.19(m, 1H), 3.49-3.70(m, 8H), 4.52(m, 1H), 7.03(td, J=7.3,0.9Hz, 1H), 7.10-7.18(m, 2H), 7.12(d, J=14.9Hz, 1H), 7.47(td, J=7.8,1.5Hz, 1H), 7.56(dd, J=1.8,7.7Hz, 1H), 7.66(dq, J=15.2,4.4Hz, 1H), 7.92(d, J=8.7Hz, 1H); MS(ESI(+))m/z 604.3($M+H^+$)。

【０２５２】

実施例２４

ｃｉｓ－４－｛３－[４－(３－モルホリン－４－イル－３－オキソ－プロペニル)－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニルスルファニル]－フェノキシ｝－シクロヘキサンカルボン酸

出発フェノールとして３－[４－(３－ヒドロキシ－フェニルスルファニル)－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニル]－１－モルホリン－４－イル－プロペノン(実施例１８)を使用して、実施例２３の方法に従った。MS(ESI(+))m/z 604.4($M+H^+$)。

【０２５３】

実施例２５

１－モルホリン－４－イル－３－(４－｛３－[(テトラヒドロ－ピラン－４－イルメチル)－アミノ]－フェニルスルファニル｝－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニル)－プロペノン

実施例４の生成物を、シクロブタノンの代わりに４－テトラヒドロ－ピラン－４－カルバルデヒドを使用して、実施例８に記載の方法に付し、最終生成物を得た。MS(ESI(+))m/z 575($M+H^+$)。

【０２５４】

実施例２６

１－モルホリン－４－イル－３－(４－｛３－[(ピペリジン－４－イルメチル)－アミノ]－フェニルスルファニル｝－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニル)－プロペノン

シクロブタノンを４－ホルミル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルに置き換えて、実施例８の方法に従った。生成物をジクロロメタンに溶解し、それにトリフルオロ酢酸をモル過剰で添加した。１時間後、反応物を濃縮して最終生成物を得た。MS(ESI(+))m/z 574($M+H^+$)。

【０２５５】

実施例２７

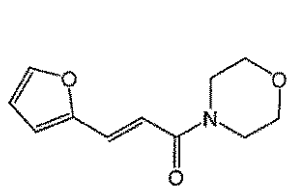
｛３－[４－(３－モルホリン－４－イル－３－オキソ－プロペニル)－２,３－ビス－トリフルオロメチル－フェニルスルファニル]－フェニルアミノ｝－酢酸

実施例４の生成物をブロモ－酢酸とジオキサン－水(５：２)溶媒中、８０℃で３時間反応させ、最終生成物を得て、それをＨＰＬＣで精製した。MS ESI(+)m/z 535($M+H^+$)。

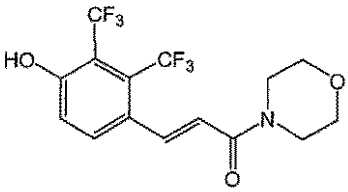
【０２５６】

各実施例で得た生成化合物の構造式を下記に示す。

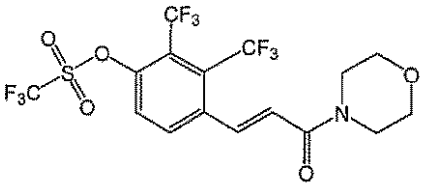
【化２７】



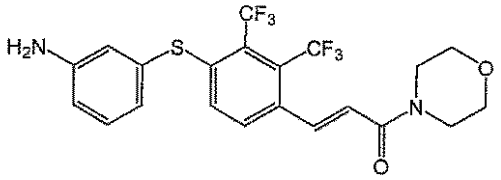
実施例１



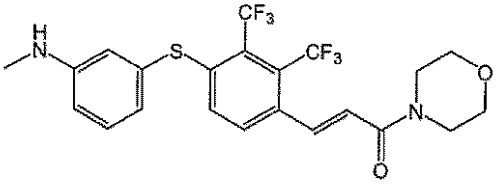
実施例２



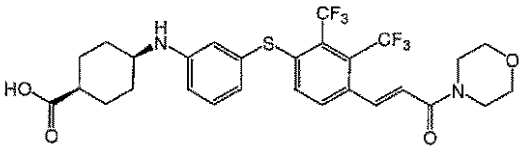
実施例３



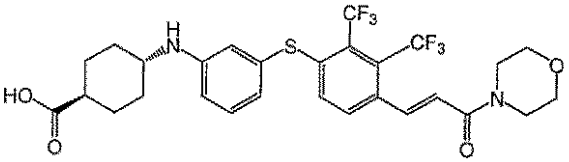
実施例４



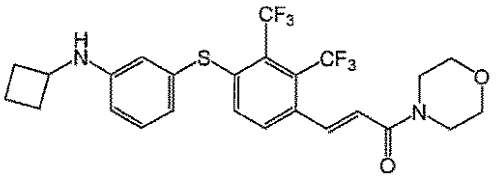
実施例５



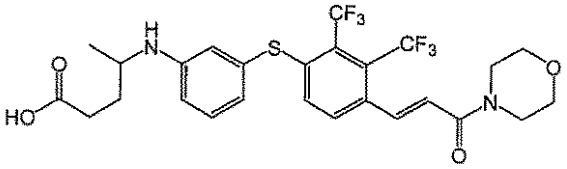
実施例６



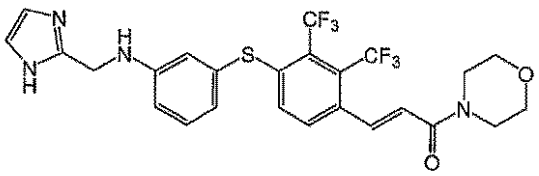
実施例７



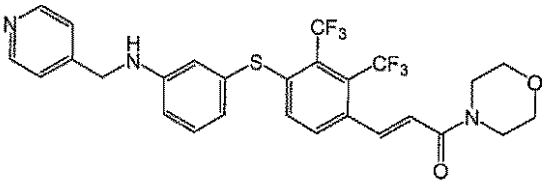
実施例８



実施例９

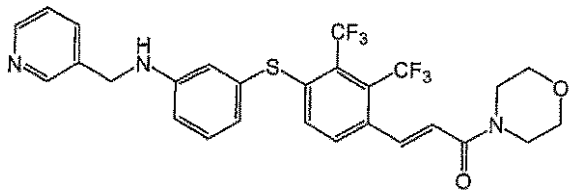


実施例１０

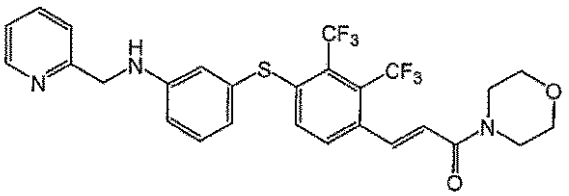


実施例１１

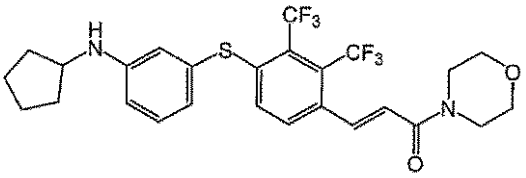
【化２８】



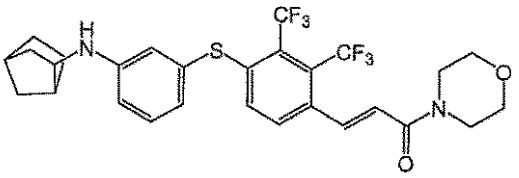
実施例12



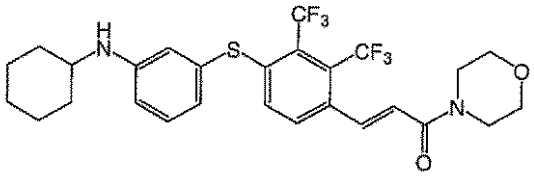
実施例13



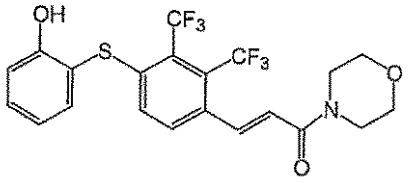
実施例14



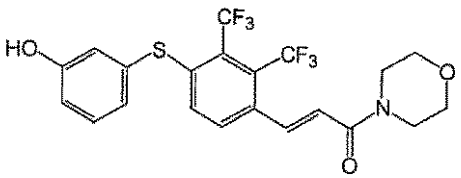
実施例15



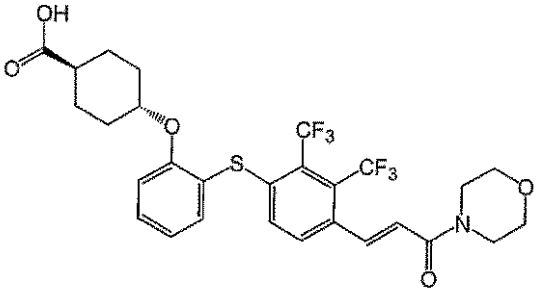
実施例16



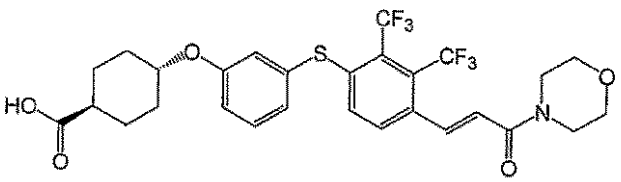
実施例17



実施例18

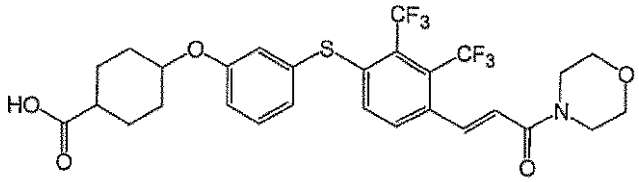


実施例19

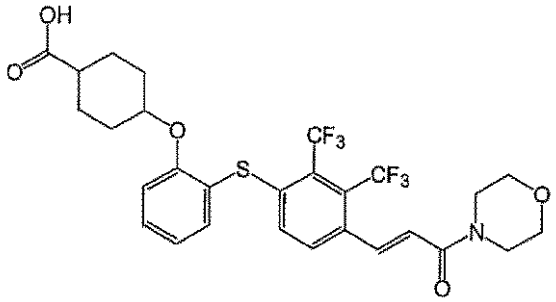


実施例20

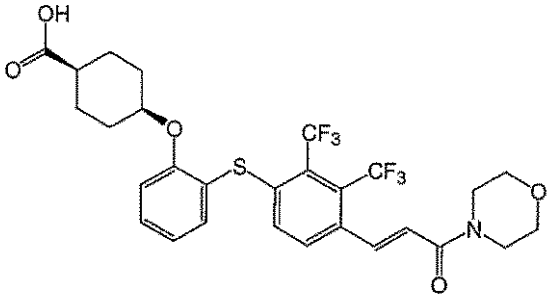
【化２９】



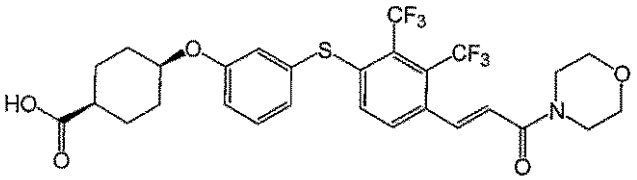
実施例21



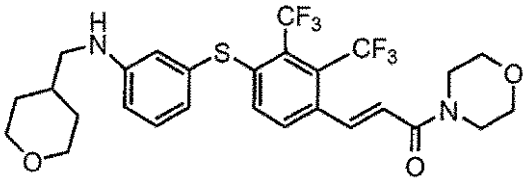
実施例22



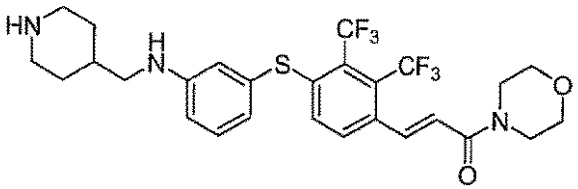
実施例23



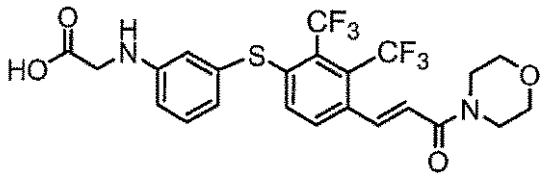
実施例24



実施例25



実施例26



実施例27

【０２５７】

本発明の他の態様が、本明細書の考察およびここに記載の発明の実施により、当業者には明白となろう。本明細書および実施例は例示としてのみ考慮すべきであり、本発明の真の範囲は添付の特許請求の範囲により示されると解釈される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/014802

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D295/18 C07D233/54 C07D213/36 C07D309/04 C07D211/26
A61K31/535 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/59880 A (ABBOTT LABORATORIES) 12 October 2000 (2000-10-12) cited in the application pages 82-86; sheme 17, compounds of formula 80;claims 1, 19-23	1-10,14, 15,17-41
X	WO 00/39081 A (ABBOTT LABORATORIES) 6 July 2000 (2000-07-06) claims 1,19-23	1-10,14, 15,17-41

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
8 September 2005	25. 11. 05

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Rufet, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/014802

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LIU G ET AL: "Discovery of novel p-arylthio cinnamides as antagonists of leucocyte function-associated antigen-1/intracellular adhesion molecule-1 interaction. 1. Identification of an additional binding pocket based on an anilino diaryl sulfide lead" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 43, no. 21, 2000, pages 4025-4040, XP002279722 ISSN: 0022-2623 abstract; sheme 4a, compound 22; table 4, compounds 22, 28k	1-10,14, 15,17-41

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2005/014802

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0059880	A	12-10-2000	HU	0202031 A2	28-10-2002
			NO	20014767 A	30-11-2001
WO 0039081	A	06-07-2000	AT	296283 T	15-06-2005
			AU	771126 B2	11-03-2004
			AU	2220300 A	31-07-2000
			AU	2004202565 A1	08-07-2004
			BG	105732 A	28-02-2002
			BR	9916638 A	10-08-2004
			CA	2356320 A1	06-07-2000
			CN	1350520 A	22-05-2002
			CN	1680338 A	12-10-2005
			CZ	20012412 A3	17-04-2002
			DE	69925508 D1	30-06-2005
			EA	5207 B1	30-12-2004
			EE	200100355 A	15-10-2002
			EP	1140814 A2	10-10-2001
			HR	20010512 A1	31-08-2002
			HU	0200222 A2	29-06-2002
			JP	2002533434 T	08-10-2002
			MX	PA01006636 A	22-07-2002
			NO	20013241 A	28-08-2001
			NZ	512687 A	19-12-2003
			PL	350786 A1	10-02-2003
			SK	9402001 A3	07-01-2002
			UA	72909 C2	17-12-2001
			US	6110922 A	29-08-2000
			ZA	200105344 A	16-09-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/014802

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 29-41
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 29-41 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [X] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-10, 14, 15, 17-41 all partially

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2005/014802

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-10, 14, 15, 17-41 all partially

Provision of compounds according to formula (I) with the proviso that at least one of R1 and R3 is selected from A, D or E according to claim 1 useful for treating inflammatory or immune diseases.

---

2. claims: 11-13 and 14-41 all partially

Provision of compounds according to formula (III) useful for treating inflammatory or immune diseases.

---

3. claims: 1-10,14,16,17,20-41 all partially

Provision of compounds according to formula (I) with the proviso that at least one of R1 and R3 is selected from B according to claim 1 useful for treating inflammatory or immune diseases.

---

4. claims: 1-10,14,17,20-41 all partially

Provision of compounds according to formula (I) with the proviso that at least one of R1 and R3 is selected from C according to claim 1 useful for treating inflammatory or immune diseases.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ 43/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 43/00	１１１	
Ａ６１Ｐ 35/04	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 35/04		
Ａ６１Ｐ 29/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 29/00		
Ａ６１Ｐ 17/06	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 17/06		
Ｃ０７Ｄ 233/64	***(2006.01)***	Ｃ０７Ｄ 233/64	１０５	
Ｃ０７Ｄ 309/04	***(2006.01)***	Ｃ０７Ｄ 309/04		
Ｃ０７Ｄ 213/38	***(2006.01)***	Ｃ０７Ｄ 213/38		

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

(74)代理人 100101454
弁理士 山田 卓二
(74)代理人 100067035
弁理士 岩崎 光隆
(72)発明者 ケビン・グッキアン
アメリカ合衆国０１７５２マサチューセッツ州マールバーロウ、バイオレット・サークル５１番
(72)発明者 イリーナ・ジェイコブソン
アメリカ合衆国９８０７４ワシントン州サマミッシュ、２２６ピーアイ・ノースイースト２７２５番
(72)発明者 ダニエル・スコット
アメリカ合衆国０２４９３マサチューセッツ州ウエストン、ブレイディィル・ロード４２番
(72)発明者 シー・グレゴリー・ソウェル
アメリカ合衆国９８２７５ワシントン州ムキルテオ、６１アベニュー・ウエスト９４２３番

Ｆターム(参考) 4C054 AA02 CC01 DD01 EE01 FF03 FF16
4C055 AA01 BA01 CA01 CB02 CB10 DB04 DB09
4C062 AA10
4C086 AA01 AA03 BC73 GA02 GA07 GA08 GA12 MA01 MA04 NA14
ZA36 ZA89 ZB02 ZB05 ZB08 ZB11 ZB26 ZC42