

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第4864273号
(P4864273)

(45) 発行日 平成24年2月1日 (2012. 2. 1)

(24) 登録日 平成23年11月18日 (2011. 11. 18)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 237/42 (2006. 01)

C O 7 C 237/44 (2006. 01)

C O 7 D 295/12 (2006. 01)

A 6 1 K 31/167 (2006. 01)

A 6 1 K 31/495 (2006. 01)

C O 7 C 237/42 C S P

C O 7 C 237/44

C O 7 D 295/12 A

C O 7 D 295/12 Z

A 6 1 K 31/167

請求項の数 8 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-507768 (P2002-507768)	(73) 特許権者	500493702
(86) (22) 出願日	平成13年7月3日 (2001. 7. 3)		アクティブ バイオテック エイビー
(65) 公表番号	特表2004-502668 (P2004-502668A)		スウェーデン ルンド エス-220 O
(43) 公表日	平成16年1月29日 (2004. 1. 29)		7 ビー. オー. ボックス 724
(86) 国際出願番号	PCT/SE2001/001526	(74) 代理人	100060575
(87) 国際公開番号	W02002/002511		弁理士 林 孝吉
(87) 国際公開日	平成14年1月10日 (2002. 1. 10)	(72) 発明者	ビョーク アンダース
審査請求日	平成20年5月8日 (2008. 5. 8)		スウェーデン ビャレド エス-230
(31) 優先権主張番号	0002531-2		50 スヴァルヴァジェン 9
(32) 優先日	平成12年7月5日 (2000. 7. 5)	(72) 発明者	ヘドルンド グナー
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)		スウェーデン ルンド エス-224 5
			6 グルレル ンスヴァジェン 131
			イー

最終頁に続く

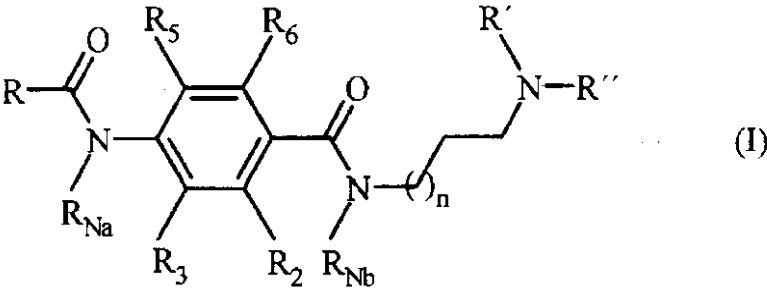
(54) 【発明の名称】 免疫強化並びに癌、感染および躁鬱病の治療のための置換ベンズアミド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) の化合物

【化】



(ここで、

Rはメチル、エチル、n - プロピル、i s o プロピル、c - プロピル、n - ブチル、s e c - ブチル、i s o - ブチル、t e r t - ブチル、c - ブチル、n - ペンチル、s e c - ペンチル、i s o - ペンチル、t e r t - ペンチル、n e o - ペンチル、c - ペンチル、c - ヘキシルおよびc - ヘプチルから選択され；

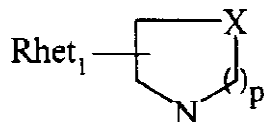
R_{Na}およびR_{Nb}はおなじであるかもしくは異なり、かつ水素、メチルおよびエチルから選択され；

R_2 、 R_3 、 R_5 および R_6 は水素、メチル、メトキシ、チオメチル、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、フェニルおよびベンジルから独立に選択され；

n は1、2、または3であり；

R' および R'' は同じであるかもしくは異なり、かつメチル、エチル、 n -プロピル、 i so-プロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、および i so-ブチルから選択され、または、 R' および R'' は、それらが配属される窒素原子と共に式

【化】



10

を有する飽和複素環が5 - 7員の環を形成し、

ここで、 p は1、2、3であり；

X は $CHRhet_1$ 、 $NRhet_1$ および O から選択され、ただし X が $NRhet_1$ および O であるときには p は2もしくは3であり；

$Rhet_1$ は水素、 C_{1-5} アルキルおよび、 OH 、ハロゲン(F 、 Cl および Br)、 CN 、 $COORhet_2$ 、 $N(Rhet_2)_2$ で置換されている C_{1-5} アルキルから選択され、

ここで、 $Rhet_2$ は H 、 C_{1-4} アルキルから独立に選択される)

20

または、薬学的に許容し得る塩、水和物もしくは溶媒和物の、転写因子 AP (活性化因子タンパク質) - 1を刺激するための医薬の調製への使用。

【請求項2】

免疫応答を刺激、強化または調節するための医薬の調製への請求項1による一般式(I)の化合物の使用。

【請求項3】

癌および、細胞増殖抑制性および放射線治療によって誘導される望ましくない免疫抑制を治療するための医薬の調製への請求項2による一般式(I)の化合物の使用。

【請求項4】

自己免疫疾患を治療するための医薬の調製への請求項2による一般式(I)の化合物の使用。

30

【請求項5】

感染性疾患を治療するための医薬の調製への請求項2による一般式(I)の化合物の使用。

【請求項6】

請求項1による N -[(3-ジエチルアミノ)プロピル]-4-イソブチリルアミノ-2-メトキシ-ベンズアミド、または、薬学的に許容し得る塩、水和物もしくは溶媒和物の使用。

【請求項7】

$0.0005\text{ mg / 体重 } kg$ から $10\text{ mg / 体重 } kg$ の1日投与量で投与される医薬の調製への請求項1による一般式(I)の化合物、

40

または、薬学的に許容し得る塩、水和物もしくは溶媒和物の使用。

【請求項8】

化合物 N -[(3-ジエチルアミノ)プロピル]-4-イソブチリルアミノ-2-メトキシ-ベンズアミド、または、薬学的に許容し得る塩、水和物もしくは溶媒和物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、転写因子 AP (活性化因子タンパク質) - 1のエンハンサーである置換ベンズアミド、それらを含む組成物、および免疫抑制状態に関連する疾患の臨床治療のための方

50

法、および転写因子AP-1を刺激するための医薬の調製へのベンズアミドの使用に関する。このような化合物は、免疫抑制およびIL（インターロイキン）-2を産生する能力の低さに関連する様々な疾患の治療において特に有用である。そのような疾患には、癌、自己免疫疾患および感染性疾患が含まれる。特に、本発明は、例えば、固形癌、関節リウマチ（RA）およびAIDSの治療に適するベンズアミド誘導体に関する。本発明の化合物は躁鬱病の治療にも適する。

【0002】

（発明の背景）

AP-1は、Fos（例えば、c-Fos、FosB、Fra-1、Fra-2）およびJun（例えば、c-Jun、JunB、JunD）ファミリーのタンパク質のメンバーを含む転写的に活性のタンパク質ヘテロダイマーである。AP-1転写因子は、例えば、成長因子、サイトカイン、T細胞活性化因子および神経伝達物質によって刺激され、プロテアーゼおよびIL-2のようなサイトカインを含む多くのプロモーターにおいてDNAに結合するダイマーとして作用する。それぞれ胎児致死性および骨石化症/リンパ球減少症/挙動以上を示すc-Junおよびc-Fosノックアウトマウスが産生されている（Johnsonら、1992）。これらの結果は、AP-1部位が多く異なる遺伝子において中枢であることを強調し、かつリンパ球調節および挙動、中枢神経系における調節を2つの別々のホットスポットとして指摘する。したがって、IL-2を産生する能力の低さを伴う免疫抑制および挙動障害が、AP-1の活性が最適以下であり、かつAP-1エンハンサーを適用することができる2つの非常に異なる医療適用領域である。

【0003】

米国特許第3,177,252号においては、メトクロプラミド（The Merck Index 12th Ed.、エントリ6226）を含む幾つかの置換ベンズアミド誘導体が嘔吐の治療に有用であるものとして開示されている。

【0004】

化合物メトクロプラミドはうつ病に関連し、その中枢ドーパミン遮断特性に加えて末梢ドーパミン遮断特性のため、最も望ましくない遅発性運動障害を生じ得る。構造-活性関係研究は、ジアミノエチレン架橋とドーパミン-D2妨害との関連を示している。

【0005】

GB 1,174,956においては、N-置換ベンズアミド誘導体の四級アンモニウム塩および消化管の自動運動を促進するそれらの作用が開示されている。

【0006】

J. Org. Chem. USSR 22, 578-582（1986）においては、N-（3-ジメチルアミノ-プロピル）-3-ニトロ-4-アセチルアミノベンズアミドの合成が記載されている。

【0007】

米国特許第4,568,685号においては、幾つかのN-〔（1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル）アルキル〕アリアルアミドがトロンボキサン合成酵素の阻害剤であるとして開示されている。

【0008】

米国特許第4,568,687号においては、幾つかのN-〔（1H-イミダゾール-1-イル）アルキル〕アリアルアミドがトロンボキサン合成酵素の阻害剤であるとして開示されており、また、高血圧および心筋虚血の治療においても有用である。

【0009】

「薬剤原料の分析的プロファイル（Analytical Profiles of Drug Substances）」vol. 4, K. Florey, Ed.（Academic Press, New York, 1975）pp 333-383においては、プロカインアミド（The Merck Index 12th Ed.、エントリ7936）が抗不整脈薬として記載されている。

【0010】

我々は、今や、置換ベンズアミドを用いて転写因子 A P - 1 を刺激する新規方法を開示している。

【 0 0 1 1 】

(発明の開示)

癌、自己免疫疾患および感染性疾患における免疫抑制

悪性疾患を治療するための免疫系ベースのアプローチは細胞溶解性エフェクタ細胞、例えば、細胞溶解性 T リンパ球 (C T L) およびナチュラルキラー (N K) 細胞に焦点を当てている。様々なアプローチを用いて腫瘍担持マウスを治癒することができ、そのうちの幾つかが C T L および N K 細胞活性の I L - 2 介在強化に関与することも示されている。しかしながら、マウスにおけるこの明らかな成功は、これまでのところ少数の患者のみが C T L または N K 細胞ベースの抗腫瘍アプローチの恩恵を受けている臨床における現状とは対照的な立場にある。これは、おそらくは、腫瘍誘導免疫抑制の結果である (W h i t e s i d e , 1 9 9 9 ; K i e s s l i n g ら、1 9 9 9) 。 C T L および N K 細胞活性の腫瘍関連免疫抑制の下層をなす原因の 1 つ、T 細胞の T C R / C D 3 ゼータ鎖発現の減少から生じる細胞内信号伝達欠乏は H I V 感染、らい病、および関節リウマチでも共有されている。この信号伝達の欠乏は、イン・ピトロで I L - 2 治療によって超越される。I L - 2 は機能的免疫応答の発生における中心的サイトカインであり、I L - 2 プロモーターの A P - 1 部位が最適活性の中軸であることが明瞭に示されている (S u n d s t e d t a n d D o h l s t e n , 1 9 9 8) 。したがって、別のベンズアミドは疾患の免疫抑制状態における免疫刺激および I L - 2 強化のための代替治療を表す。加えて、癌の治療において適用される幾つかの治療措置、例えば、細胞増殖抑制および放射線治療は望ましくない免疫抑制、本発明の化合物を投与することによって補償される誘導状態を生じる。

【 0 0 1 2 】

躁鬱病

リチウムおよびバルプロ酸ナトリウム (V P A) (T h e M e r c k I n d e x 1 2 th E d . , エントリ 1 0 0 4 9) は双極性の疾病 (躁鬱病) の治療において有効であり、かつ信号伝達経路および転写因子、例えば、c - F o s および c - J u n の調節 (これは、次に、遺伝子発現の変化を生じる) によって機能し得る。双極性障害におけるリチウムおよび V P A の長期の効力は、遺伝子発現の調節がこれらの薬物の重要な標的であり得ることを示唆する。これら 2 種類の構造的に非常に異なる作用物質、リチウムおよび V P A は、エキソ・ピボでの齧歯類の脳領域および培養物中のヒト神経細胞において A P - 1 D N A 結合活性を高める (Y u a n ら、1 9 9 8 ; C h e n ら、1 9 9 9) 。両治療は A P - 1 含有プロモーターによって駆動されるレポーター遺伝子の発現も増加させ、このレポーター遺伝子プロモーターの A P - 1 部位における突然変異はこれらの効果を顕著に弱める。両治療は、その遺伝子が A P - 1 によって調節されることが公知である幾つかの内在性タンパク質の発現も増加させる。これらの効果は、重要な神経細胞回路における A P - 1 介在遺伝子発現の時間的な調節がリチウムおよび V P A の長期の治療効果において役割を果たし得ることを示唆し、別のベンズアミドのような他の A P - 1 エンハンサーも、例えば躁鬱病の、修飾因子として潜在的に作用し得ることを指摘する。

【 0 0 1 3 】

(発明の説明)

本発明の主な目的は、例えば、免疫応答の刺激、強化または調節のために、ベンズアミド化合物を提供することであり、これは、それらの薬理学的プロファイルにより、実験モデルにおける高い効力および低レベルの副作用をもって、免疫抑制状態に関連する疾患の治療において有用であるものと考えられる。転写因子 A P - 1 を刺激するための医薬の調製へのこれらの化合物の使用も本発明に含まれる。特定の側面においては、本発明は、転写因子 A P - 1 を刺激するための医薬の調製、疾患の病理が A P - 1 の刺激によって治療上変更され得る疾患の治療方法を提供する。そのような疾患の例は癌、自己免疫疾患および感染性疾患である。特に、本発明は、例えば固形腫瘍、関節リウマチ (R A) および A

10

20

30

40

50

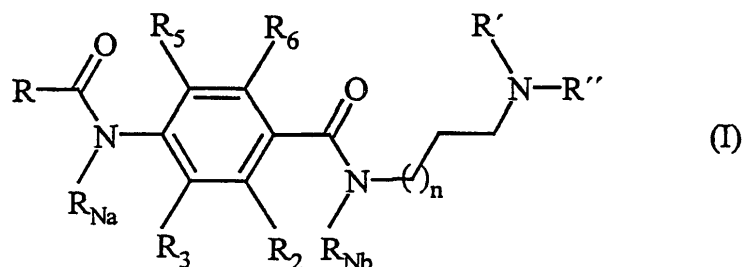
IDSの、治療に適するベンズアミド誘導体に関する。本発明の化合物は躁鬱病の治療にも適する。

【0014】

「治療」という用語は、ここで用いられる場合、疾患の症状の軽減に加えて予防を含む。今や、驚くべきことに、一般式(I)の化合物

【0015】

【化】



10

【0016】

(ここで、

Rはメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、c-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、iso-ブチル、tert-ブチル、c-ブチル、n-ペンチル、sec-ペンチル、iso-ペンチル、tert-ペンチル、neo-ペンチル、c-ペンチル、c-ヘキシルおよびc-ヘプチルから選択され； R_{Na}およびR_{Nb}は同じであるかもしくは異なり、かつ水素、メチルおよびエチルから選択され；

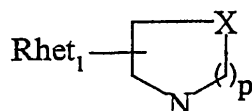
20

R₂、R₃、R₅およびR₆は水素、メチル、メトキシ、チオメチル、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、フェニルおよびベンジルから独立に選択され； nは1、2または3であり；

R'およびR''は同じであるかもしくは異なり、かつメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、およびiso-ブチルから選択されるか、またはR'およびR''は式

【0017】

【化】



30

【0018】

を有する5-7原子の飽和複素環を一緒に形成し、

ここで、pは1、2、3であり；

XはCHR_{het1}、NR_{het1}およびOから選択され、ただしXがNR_{het1}およびOであるときにはpは2もしくは3であり；

R_{het1}は水素、および任意にOH、ハロゲン(F、ClおよびBr)、CN、COO R_{het2}、N(R_{het2})₂で機能付与されているC₁₋₅アルキルから選択され、ここで R_{het2}はH、C₁₋₄アルキルから独立に選択され；

40

ただし、R'およびR''がメチルであるとき、Rはメチルではあり得ない)

およびそれらの薬学的に許容し得る塩、水和物および溶媒和物；

が癌、自己免疫疾患、感染性疾患および躁鬱病を患う個体の治療において予期せぬことに有効かつ特異的であることが見出されている。

【0019】

本発明の好ましい態様において、

Rはメチル、エチル、n-プロピルおよびiso-プロピルから選択され、

R_{Na}およびR_{Nb}は水素であり、

50

R_2 、 R_3 、 R_5 および R_6 のうちの1つはメチル、メトキシ、チオメチル、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルおよびフェニルから選択され、 R' および R'' はメチル、エチル、 n -プロピルおよび n -ブチルから選択され、
ただし、 R' および R'' がメチルであるとき、 R はメチルではあり得ない。

【0020】

一般式(I)の化合物をAP-1強化についてアッセイした。本発明の化合物を、Jurkat T細胞株におけるAP-1駆動レポーター遺伝子の刺激活性の調節についてのアッセイにおいて試験した。このレポーター遺伝子の活性化はルシフェラーゼの産生を生じ、産生したルシフェラーゼの量はAP-1活性のレベルに対応する。高レベルのAP-1活性は、例えば、IL-2の高産生に対する中軸である。

10

請求の範囲に開示される本発明のすべての態様はこれと共に本明細書に含まれる。

【0021】

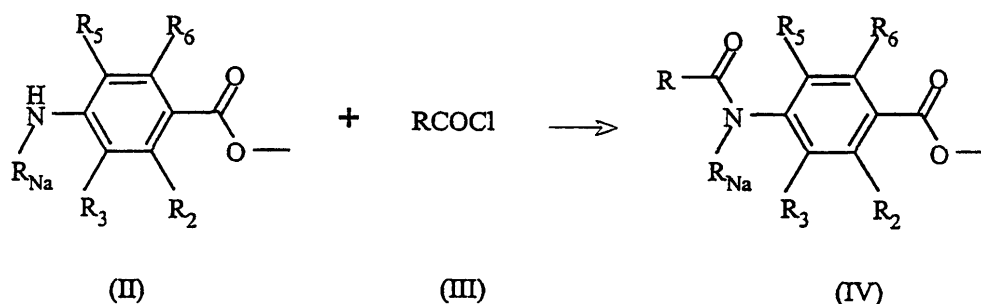
以下の例は、本発明の範囲を制限することなくそれを説明しようとするものである。

一般式(I)の化合物は文献において公知の方法によって調製することができる。一般的な溶液調製をスキーム1および2に示す。

【0022】

【化】

スキーム1

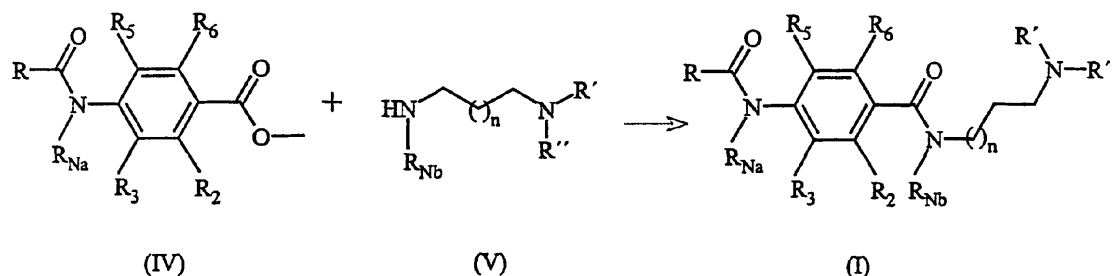


20

【0023】

【化】

スキーム2



30

【0024】

一般式(I)のベンズアミド誘導体は通常の方法によって、および、例えば、まず4-アミノ-安息香酸メチルエステル(II)を酸クロライド(III)または無水物と不活性溶媒、例えば、ジクロロメタン中、トリエチルアミンの存在下で反応させることによって調製することができる(スキームI)。次に、得られた4-アシルアミノ-安息香酸メチルエステル(IV)およびN,N-置換アルキレンジアミン(V)をVが過剰の状態に触媒量の塩化アンモニウム存在下において縮合し、一般式(I)の化合物を形成する(スキーム2)。その代わりに、まずメチルエステルを加水分解し、次に通常の方法、例えば、エチルクロロホルメート、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)または2-(1H-ベンゾトリアゾル-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)を用いて活性化する。ここで用いられる出発物質は商業的に入手可能であるか、または当該技術における通常の方法を有する者に公知の標準参考書、

40

50

例えば、Compendium of Organic Synthetic Methods, vol. I - VI (Wiley - Interscience)に見出される通常の方法によって調製される。

【0025】

式(I)の化合物の酸付加塩は標準法で、適切な溶媒中、酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、マレイン酸およびコハク酸過剰の状態に調製される。

【0026】

実施例1

4 - iso - ブチリルアミノ - 2 - メトキシ - 安息香酸メチルエステル .

1.81 g の 4 - アミノ - 2 - メトキシ - 安息香酸メチルエステルおよび 1.4 g のトリエチルアミンを 20 ml のジクロロメタンに溶解した。5 ml のジクロロメタン中の 1.23 g の塩化イソブチリルを 0 で滴下により添加した。その反応混合物を室温に到達させ、3 時間攪拌した。反応混合物を水で洗浄して乾燥させ、溶媒を蒸発させて 1.9 g の表題生成物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.22 (6 H, d), 2.53 (1 H, m), 3.83 (3 H, s), 6.85 (1 H, d), 7.70 (1 H, s), 7.75 (1 H, s)。

【0027】

【実施例2】

N - [(3 - ジエチルアミノ)プロピル] - 4 - イソブチリルアミノ - 2 - メトキシ - ベンズアミド

【0028】

実施例3

N - [3 - (ジエチルアミノ)プロピル] - 4 - iso - ブチリルアミノ - 3 - ヒドロキシ - ベンズアミド

クロロホルム (15 ml) 中の 4 - iso - ブチリルアミノ - 3 - ヒドロキシ - 安息香酸 (0.089 g) および TBTU (0.128 g) を 2 時間攪拌した。N, N - ジエチル - プロピレンジアミン (0.052 g) を添加し、その混合物を 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させることで残滓を得、それをシリカゲルカラムで、まず酢酸エチルを用いて溶出 / 洗浄し、次に酢酸エチル - メタノール - トリエチルアミン (12 : 4 : 1) を用いて溶出してクロマトグラフィー処理し、0.03 g の表題生成物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.14 (t, 6 H), 1.25 (m, 6 H), 2.01 (m, 2 H), 2.61 (m, 1 H), 2.98 (m, 2 H), 3.04 (m, 2 H), 3.44 (m, 2 H), 7.35 (m, 1 H), 7.80 (d, 1 H), 7.92 (m, 1 H), 8.21 (d, 1 H), 8.36 (s, 1 H)。

【0029】

実施例4

4 - (N - iso - ブチリル - N - メチルアミノ) - 安息香酸

4 - メチルアミノ - 安息香酸メチルエステル (0.41 g) をクロロホルム (20 ml) に懸濁させた。クロロホルム (10 ml) 中の塩化イソブチル (0.79 g) を滴下により 30 分間添加した後、クロロホルム (5 ml) に溶解したトリエチルアミン (1 ml) を滴下により添加した。その反応混合物を 3 時間攪拌し、溶媒を蒸発させた。1 M NaOH (水溶液) (40 ml) を添加し、その混合物を一晩攪拌した。その溶液を濾過して未溶解物質を除去し、次いで 2 M HCl (水溶液) で酸性化した。濾過および真空中での乾燥により 0.48 g の表題生成物を得た。

【0030】

実施例5

N - [3 - (ジエチルアミノ)プロピル] - 4 - (N - iso - ブチリル - N - メチルアミノ) - ベンズアミド

クロロホルム (4 ml) 中の 4 - (iso - ブチリル - N - メチルアミノ) - 安息香酸 (

10

20

30

40

50

0.088 g) およびトリエチルアミン (0.041 g) の混合溶液にクロロホルム (1 ml) 中のエチルクロロホルム (0.049 g) の溶液を添加した。その混合物を N₂ 雰囲気下、室温で 1.5 時間攪拌した後、0 に冷却した。クロロホルム (1 ml) 中の N, N - ジエチル - プロピレンジアミン (0.051 g) を添加し、その混合物を一晩攪拌した。混合物を 0.5 M NaOH (水溶液) および水で洗浄した。乾燥させ、溶媒を除去することで残滓を得、それをシリカゲルカラムで、まず酢酸エチルで溶出 / 洗浄し、次に酢酸エチル - メタノール - トリエチルアミン (12 : 4 : 1) で溶出してクロマトグラフィ処理して、0.098 g の表題生成物を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 1.01 (t, 6H) 1.04 (t, 6H) 1.77 (m, 2H) 2.48 (m, 1H) 2.61 (m, 6H) 3.23 (s, 3H) 3.57 (m, 2H) 7.21 (m, 1H) 7.83 (m, 1H) 8.80 (s, 1H)。

10

【0031】

実施例 6 から 12 は実施例 5 に記載される方法によって調製した。

実施例 6

N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - 4 - iso - ブチリルアミノ - 3 - メトキシ - ベンズアミド

¹H NMR (CDCl₃): 1.07 (t, 6H) 1.25 (d, 6H) 1.80 (m, 2H) 2.55 (m, 1H) 2.64 (m, 6H) 3.56 (m, 2H) 3.94 (s, 3H) 7.27 (m, 1H) 7.55 (d, 1H) 7.91 (s, 1H) 8.43 (d, 1H) 8.70 (s, 1H)。

20

【0032】

実施例 7

N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - 4 - (iso - ブチリル - N - メチルアミノ) - 2 - メトキシ - ベンズアミド

¹H NMR (CDCl₃): 1.04 (m, 12H) 1.80 (m, 2H) 2.56 (m, 7H) 3.24 (s, 3H) 6.75 (s, 1H) 6.88 (m, 1H) 7.99 (m, 1H) 8.17 (d, 1H)。

【0033】

実施例 8

N - (3 - モルホリノプロピル) - 4 - iso - ブチリルアミノ - 2 - メトキシ - ベンズアミド

30

¹H NMR (CDCl₃): 1.24 (d, 6H) 1.86 (m, 2H) 2.52 (m, 7H) 3.51 (m, 2H) 3.75 (m, 4H) 3.97 (s, 3H) 6.71 (m, 1H) 7.37 (s, 1H) 7.94 (s, 1H) 8.09 (d, 1H)。

【0034】

実施例 9

N - [4 - (ジメチルアミノ) ブチル] - 4 - iso - ブチリルアミノ - 2 - メトキシ - ベンズアミド

¹H NMR (CDCl₃): 1.25 (d, 6H) 1.65 (m, 4H) 2.37 (m, 6H) 2.52 (m, 3H) 3.45 (m, 2H) 3.97 (s, 3H) 6.73 (m, 1H) 7.43 (s, 1H) 7.88 (m, 1H) 7.92 (s, 1H) 8.09 (d, 1H)。

40

【0035】

実施例 10

N - [3 - (4 - メチルピペラジノ) - プロピル] - 4 - iso - ブチリルアミノ - 2 - メトキシ - ベンズアミド

¹H NMR (CDCl₃): 1.25 (d, 6H) 1.83 (m, 3H) 2.35 (s, 3H) 2.52 (m, 3H) 2.60 (m, 7H) 3.49 (m, 2H) 3.96 (s, 3H) 6.71 (m, 1H) 7.37 (s, 1H) 7.94 (m, 2H) 8.08 (d, 1H)。

50

【 0 0 3 6 】

実施例 1 1

N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - 4 - i s o - ブチリルアミノ - 3 . 5 - ジクロロ - ベンズアミド

^1H NMR (CDCl_3) : 1 . 1 0 (t , 6 H) 1 . 2 9 (d , 6 H) 1 . 8 2 (m , 2 H) 2 . 6 9 (m , 7 H) 3 . 5 5 (m , 2 H) 7 . 0 3 (s , 1 H) 7 . 8 2 (s , 2 H) 9 . 2 2 (s , 1 H) .

【 0 0 3 7 】

薬理学的な方法

Jurkat T細胞株に由来する細胞にAP - 1 駆動ルシフェラーゼ遺伝子レポーター構築体 (Parraら、1997) を選択遺伝子ベクターと共にトランスフェクトした。得られた安定なAP - 1 レポーター遺伝子トランスフェクタントから選択したクローンをAP - 1 転写因子活性のアッセイにおいて用いた。これらのトランスフェクトされたJurkat細胞 (Jurkat / AP - 1 rep) を、グルタミン、ヘペス、ピルビン酸ナトリウム、ゲンタマイシン、10 % FCS およびG418を補足したRPMI 1640において成長させた。別々の化合物を、AP - 1 活性を強化するそれらの能力について評価するため、Jurkat / AP - 1 rep細胞を5 . 5時間、37 の温度において、酢酸ミリスチン酸ホルボールおよびイオノマイシンで、試験化合物の不在および存在下で刺激した。その後、細胞培養物を収容する96ウェルプレート回収するまで氷上に置いた。上清を除去し、細胞を溶解した。AP - 1 活性を、測定に関連してウェルに添加されたルシフェラーゼ基質によって生じる発光として測定した。

【 0 0 3 8 】

スーパー抗原応答性マウスを、Belfrageら (Belfrage et al . 1995 , 1997 a , 1997 b) に従ってブドウ球菌腸内毒素で処理した。血漿および脾臓細胞を異なる時点で集め、一般式 (I) の化合物を用いる処理の有無で誘導されるT細胞の活性を評価した。IL - 2 産生、細胞毒性T細胞活性およびアネルギー誘導として測定されるT細胞活性 (Belfrageら、1995、1997 a、1997 b) がこの処理によって調節されることが示される。

【 0 0 3 9 】

好ましい化合物のうちにN - [(3 - ジエチルアミノ) プロピル] - 4 - イソブチリルアミノ - 2 - メトキシ - ベンズアミドがあり、以下化合物Aと呼ぶ。化合物AはAP - 1 駆動レポーターの活性を用量依存様式で μM 濃度まで下って強化することが示された (図1) 。

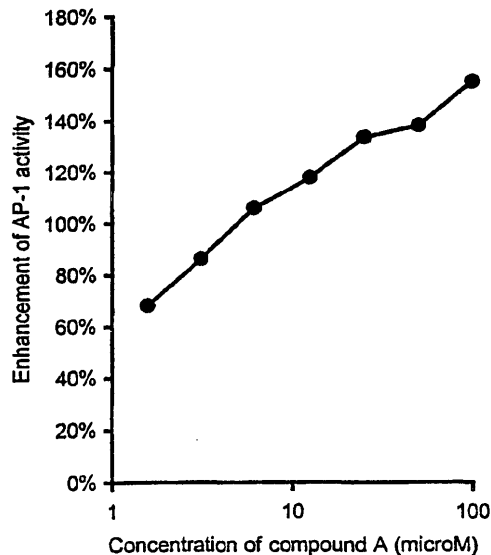
【 0 0 4 0 】

【 図 1 】

10

20

30



10

【0041】

図1. AP-1 駆動ルシフェラーゼ遺伝子レポーターをトランスフェクトした Jurkat 細胞を用いるアッセイにおけるレポーター遺伝子活性の強化パーセント

式(I)の化合物はAP-1のエンハンサーとして有用である。本発明は、医薬組成物および該化合物の処方を含む有用な組成物および該化合物の処方を提供する。

20

【0042】

式(I)の化合物の有効量は、好ましくは、そのような治療を必要とする患者に通常の投与経路で投与され、有効量の活性成分および適切な薬学的に許容し得る担体を含む通常の医薬組成物の形態で処方される。このような組成物は、様々な形態、例えば、経口投与用に調製された溶液、懸濁液、エマルジョン、錠剤、カプセル、および粉末、吸入用のエアロゾル、非経口投与用の無菌溶液、直腸投与用の座剤または適切な局所処方を取り得る。適切な医薬処方を選択および調製するための通常の手順は、例えば、「Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Design」, M. B. Aulton, Churchill Livingstone, 1988

30

【0043】

免疫抑制に関連する疾患または躁鬱病の治療において用いるのに適切な1日用量は、治療しようとする具体的な状態、特定の患者の年齢および体重、並びに投薬に対する特定の患者の応答に依存して、0.0005mg/体重kgから約10mg/体重kg、特に0.005mg/体重kgから1mg/体重kgを変化することが考慮される。1日投与量に加えて正確な個々の投与量は、医師の指示の下、標準的な医学的原理に従って決定される。

【0044】

薬物の安定性を強化し、またはその投与を容易にする様々な添加物が考慮される。医薬組成物は、式(I)の化合物以外のさらなる治療上有用な物質を含むこともできる。

40

【0045】

AP-1活性を強化する本発明の化合物の能力は、レポーター遺伝子活性を高めるそれらの能力によって明瞭に立証される(図1を参照)。本発明の化合物を本発明に従って投与するとき、遅発性ジスキネジアのような許容できない毒物学的効果が予想されることはない。

【0046】

参考文献

Belfrage H, Dohlsten M, Hedlund G, Kalland T. 1995 「インビボでのインターロイキン-2によるスーパー抗原誘導細胞毒性Tリ

50

- ンパ球活性の効力の増強および長期化」Cancer Immunol Immunother 1995 Aug; 41(2):87-94
- Belfrage H, Dohlsten M, Hedlund G, Kalland T. 1997a 「インビボでのIL-2によるT細胞介在細胞毒性活性のスーパー抗原誘導下方調節の防止」Immunology 1997 Feb; 90(2):183-8
- Belfrage H, Dohlsten M, Hedlund G, Kalland T. 1997b 「インターロイキン-2処理によるインビボでのスーパー抗原誘導寛容の防止」Cancer Immunol Immunother 1997 Apr; 44(2):77-82
- Chen G, Yuan PX, Jiang YM, Huang LD, Manji HK. 「バルプロエートはAP-1介在遺伝子発現を強力に増強する」Brain Res Mol Brain Res 1999 Jan 22; 64(1):52-8
- Johnson RS, Spiegelman BM, Papaioannou V. 「c-fosプロトオンコジーンにおける無発現変異の多面発現効果」Cell 1992 Nov 13; 71(4):577-86
- Kiessling R, Wasserman K, Horiguchi S, Kono K, Sjoberg J, Pisa P, Petersson M. 「腫瘍誘導免疫不全」Cancer Immunol Immunother 1999 Oct; 48(7):353-62
- Parra E, Varga M, Hedlund G, Kalland T, Dohlsten M. 「B7-1およびLFA-3による同時刺激はインターロイキン-2に結合する異なる核因子を標的とする: B7-1はLFA-3誘導NF-AT DNA結合を負に調節する」Mol Cell Biol 1997 Mar; 17(3):1314-23
- Sundstedt A, Dohlsten M. 「インビボ・アネルギー化CD4+T細胞は活性化プロテイン-1転写因子の不完全な発現および機能を有する」J Immunol 1998 Dec 1; 161(11):5930-6
- Whiteside TL. 「悪性腫瘍患者のTリンパ球におけるシグナル伝達欠陥」Cancer Immunol Immunother 1999 Oct; 48(7):346-52
- Yuan PX, Chen G, Huang LD, Manji HK. 「リチウムはAP-1転写因子経路を介して遺伝子発現を刺激する」Brain Res Mol Brain Res 1998 Jul 15; 58(1-2):225-30

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/5375 (2006.01)	A 6 1 K 31/495	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 K 31/5375	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(72)発明者 リーダーソン トーマス

スウェーデン マルモ エス - 2 1 1 1 6 ロダーガタン 8 ビー

審査官 福島 芳隆

(56)参考文献 特開昭 4 9 - 0 6 1 1 3 4 (J P , A)

特開昭 5 9 - 1 6 4 7 7 9 (J P , A)

特開昭 6 3 - 3 1 3 7 5 7 (J P , A)

特開平 0 5 - 2 2 1 9 5 0 (J P , A)

特開平 1 0 - 2 7 9 5 4 8 (J P , A)

特表平 1 0 - 5 0 4 3 2 4 (J P , A)

特開平 1 1 - 0 8 0 1 0 7 (J P , A)

特開 2 0 0 1 - 1 5 1 7 4 2 (J P , A)

国際公開第 9 9 / 0 6 3 9 8 7 (W O , A 1)

ベルギー国特許発明第 6 2 0 5 4 3 (B E , A)

英国特許第 0 0 8 9 6 7 2 0 (G B , B)

英国特許第 0 1 0 9 8 5 9 8 (G B , B)

英国特許第 0 1 1 7 4 9 5 6 (G B , B)

米国特許第 0 3 2 1 9 5 2 8 (U S , A)

米国特許第 0 4 5 6 8 6 8 5 (U S , A)

Zhurnal Organicheskoi Khimii , 1 9 8 6 年 , 22(3) , p.645-650

Molecular and Cellular Biochemistry , 1 9 9 9 年 , 193(1/2) , p.119-125

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07C 237/44

A61K 31/167

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)

MARPAT(STN)