

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4979377号
(P4979377)

(45) 発行日 平成24年7月18日 (2012. 7. 18)

(24) 登録日 平成24年4月27日 (2012. 4. 27)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/137	(2006. 01)	A 6 1 K 31/137
A 6 1 K 31/44	(2006. 01)	A 6 1 K 31/44
A 6 1 K 31/167	(2006. 01)	A 6 1 K 31/167
A 6 1 K 31/455	(2006. 01)	A 6 1 K 31/455
A 6 1 K 31/381	(2006. 01)	A 6 1 K 31/381

請求項の数 20 (全 121 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-521279 (P2006-521279)
(86) (22) 出願日	平成16年7月22日 (2004. 7. 22)
(65) 公表番号	特表2007-501186 (P2007-501186A)
(43) 公表日	平成19年1月25日 (2007. 1. 25)
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/023797
(87) 国際公開番号	W02005/009954
(87) 国際公開日	平成17年2月3日 (2005. 2. 3)
審査請求日	平成19年7月2日 (2007. 7. 2)
(31) 優先権主張番号	60/489, 711
(32) 優先日	平成15年7月23日 (2003. 7. 23)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者	504151848
	シンタ ファーマシューティカルズ コー ポレーション アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 レ キシントン ハートウェル アベニュー 4 5
(74) 代理人	100106002
	弁理士 正林 真之
(72) 発明者	シー ユ
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ナ ティック アルゴンキン ドライブ 2 8
(72) 発明者	ホルムキピスト マッツ
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 モ ールデン セントラル アベニュー 8 6

最終頁に続く

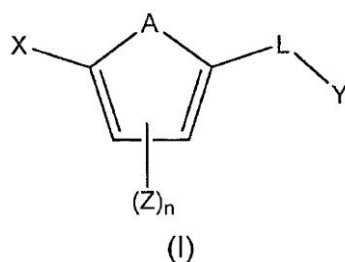
(54) 【発明の名称】 CRAC イオンチャネルを阻害するための薬剤の製造における化合物の使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

細胞内の CRAC (Ca^{2+} -release-activated Ca^{2+}) チャネルを阻害するための薬剤の製造における以下の構造式の化合物、又はその薬剤的に許容される塩の使用。

【化 1】



(式中、Xは、ハロ、シアノ、 C_{1-10} アルキル、ハロ C_{1-10} アルキル、 OR_4 、ハロ C_{1-10} アルコキシ、 NR_1R_2 、 SR_4 、又は $\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$ のうち1つ以上で置換されたフェニル、ハロ C_{1-10} アルキル、又はヘテロアリーのうち1つ以上で置換されたトリアゾリル、又はハロ、 C_{1-10} アルキル、ハロ C_{1-10} アルキル、 OR_4 、又は $\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$ のうち1つ以上で置換されたインドリジニルであり、

Yは、ハロ、 C_{1-10} アルキル、ヒドロキシル、又は OR_4 、又は5もしくは6員環

の単環のうち1つ以上で置換されたフェニル、ハロ、 C_{1-10} アルキル、ハロ C_{1-10} アルキル、又は OR_4 のうち1つ以上で置換されたヘテロアリールであり、

Aは、 $-CH=CH-$ 、 $-CZ=CH-$ 、又は $-CH=CZ-$ であり、

各Zは、任意に置換されたアルキルであり、

Lは、 $-NRCH_2-$ 、 $-NR-C(O)-$ であり、

各Rは、 $-H$ 、アルキル、アセチル、*tert*-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルから独立して選択され、

R_1 及び R_2 は、各々独立して、 H 、任意に置換された C_{1-10} アルキル、任意に置換された C_{2-10} アルケニル、任意に置換された C_{2-10} アルキニル、任意に置換された C_{3-10} シクロアルキル、任意に置換された C_{5-10} シクロアルケニル、窒素、酸素、及び硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む任意に置換された3～10員環のヘテロシクリル環、任意に置換された C_{6-14} アリール、1つ以上の5～8員環ならびに窒素、酸素、及び硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む任意に置換された単環又は多環のヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、又は窒素、酸素、及び硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む任意に置換されたヘテロアラルキルであるか、又は、 R_1 及び R_2 は、結合する窒素と共に、窒素、酸素、及び硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む任意に置換された3～10員環のヘテロシクリル環、又は任意に置換された C_{4-9} ヘテロアリールであり、

R_4 は、 H 、任意に置換された C_{1-10} アルキル、任意に置換された C_{2-10} アルケニル、任意に置換された C_{2-10} アルキニル、任意に置換された C_{3-10} シクロアルキル、任意に置換された C_{5-10} シクロアルケニル、窒素、酸素、及び硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む任意に置換された3～10員環のヘテロシクリル環、任意に置換された C_{6-14} アリール、1つ以上の5～8員環ならびに窒素、酸素、及び硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む任意に置換された単環又は多環のヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、又は窒素、酸素、及び硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む任意に置換されたヘテロアラルキルであり、

上記の任意に置換された基の置換基は、 C_{1-10} アルキル、3～10員環の単環のヘテロシクリル、アリール、5～8員環のヘテロアリール、ハロ C_{1-10} アルキル、 $-C(O)NR_1R_2$ 、ハロ、 $-OR_4$ 、シアノ、ハロアルコキシ、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-SR_4$ 又は $-C(O)OR_4$ を含み、 R_1 、 R_2 及び R_4 は、それぞれ独立に

H 又は C_{1-10} アルキルであり、

n は、0であり、

p は、0、1、又は2である。）

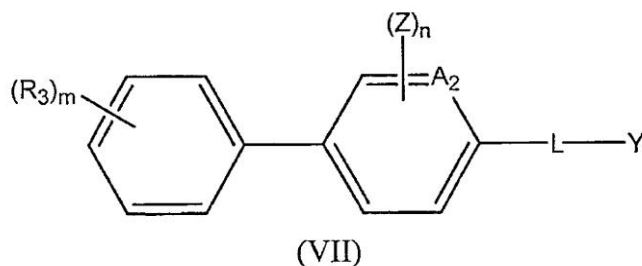
【請求項2】

C R A C イオンチャネルは被験者内に存在し、前記化合物を前記被験者に投与することによって阻害される、請求項1に記載の使用。

【請求項3】

前記化合物は、以下の構造式で表される化合物、又はその薬剂的に許容される塩である請求項2に記載の使用。

【化2】



(式中、 A_2 は、 CH 又は CZ であり、

R_3 は、 C_{1-10} アルキル、ハロ C_{1-10} アルキル、ハロ、 $-OR_4$ 、シアノ、ハ

10

20

30

40

50

ロ C_{1-10} アルコキシ、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-SR_4$ 又は $-C(O)OR_4$ であり、 R_1 、 R_2 及び R_4 は、それぞれ独立に H 又は C_{1-10} アルキルであり、
 m は、1 ~ 5 の整数である。)

【請求項 4】

前記 A_2 は CH である、請求項 3 に記載の使用。

【請求項 5】

前記 L は $-NHC(O)-$ 又は $-NHCH_2-$ である、請求項 4 に記載の使用。

【請求項 6】

前記 Y は、置換されたフェニル、置換されたピリジル、任意に置換されたチオフェニル、置換されたイソオキサゾリル、又は 2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシンである、請求項 5 に記載の使用。

10

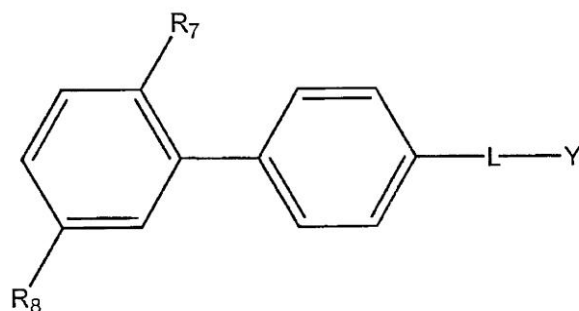
【請求項 7】

前記 Y は、置換されたフェニルである、請求項 6 に記載の使用。

【請求項 8】

前記化合物が以下の構造式で表される化合物、又はその薬剂的に許容される塩である、請求項 6 に記載の使用。

【化 3】



(IX)

20

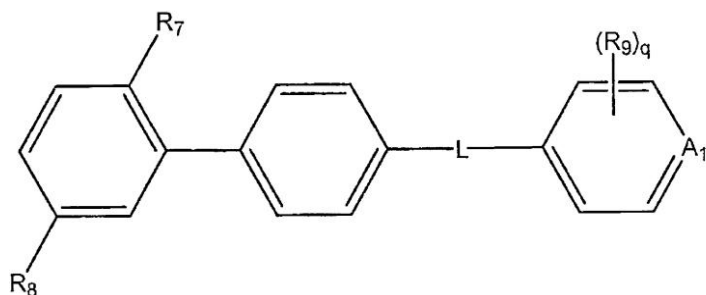
(式中、 R_7 及び R_8 は、該 R_7 及び R_8 の少なくとも一つが $-H$ ではないことを条件として、各々独立して、 $-H$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、又は C_{1-4} アルキルである。)

30

【請求項 9】

前記化合物が以下の構造式で表される化合物、又はその薬剂的に許容される塩である、請求項 8 に記載の使用。

【化 4】



(XI)

40

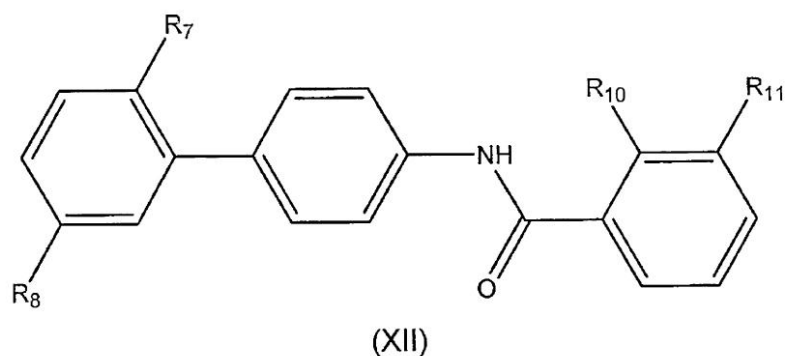
(式中、 A_1 は、CH、 CR_9 、N 又は $N \rightarrow O$ であり、
 R_9 は、各々独立して、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、又はヒドロキシルであり、
 q は、1 ~ 5 の整数である。)

50

【請求項 10】

前記化合物が以下の構造式で表される化合物、又はその薬剂的に許容される塩である、請求項 9 に記載の使用。

【化 5】



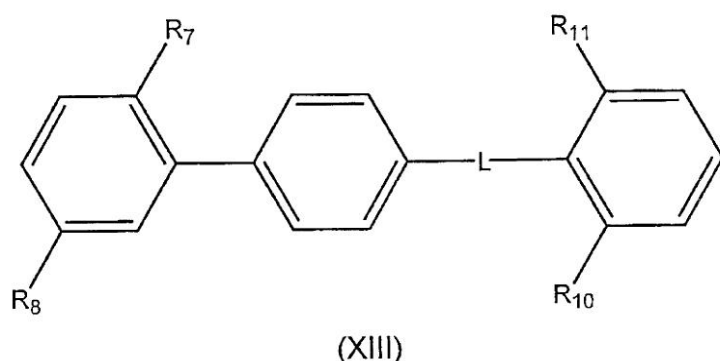
10

(式中、 R_{10} 及び R_{11} は、各々独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又は C_{1-4} アルコキシである。)

【請求項 11】

前記化合物が以下の構造式で表される化合物、又はその薬剂的に許容される塩である、請求項 9 に記載の使用。

【化 6】



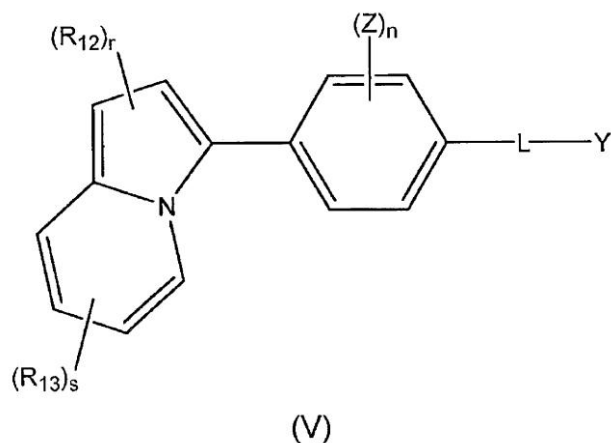
20

(式中、 R_{10} 及び R_{11} は、各々独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又は C_{1-4} アルコキシである。)

【請求項 12】

前記化合物が以下の構造式で表される化合物、又はその薬剂的に許容される塩である、請求項 2 に記載の使用。

【化 7】



40

(式中、 R_{12} 及び R_{13} は、各々独立して、ハロ、 C_{1-10} アルキル、ハロ C_{1-10}

50

$_{10}$ アルキル、 OR_4 、又は $C(O)R_4$ であり、 R_1 、 R_2 及び R_4 は、それぞれ独立に H 又は C_{1-10} アルキルであり、

r は、1 又は 2 であり、

s は、1 ～ 4 の整数であり、

n は、0 である。）

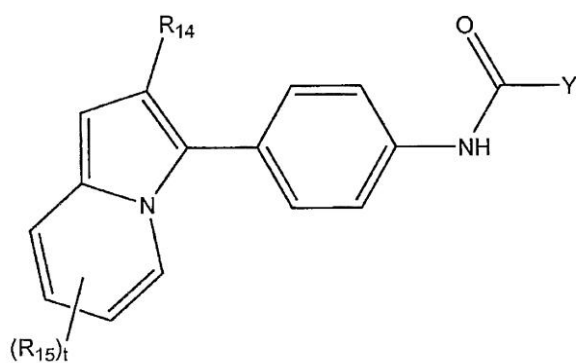
【請求項 13】

前記 L は $-NHC(O)-$ であり、前記 Y は、置換されたフェニルである請求項 12 に記載の使用。

【請求項 14】

前記化合物が以下の構造式で表される化合物、又はその薬剂的に許容される塩である請求項 13 に記載の使用。

【化 8】



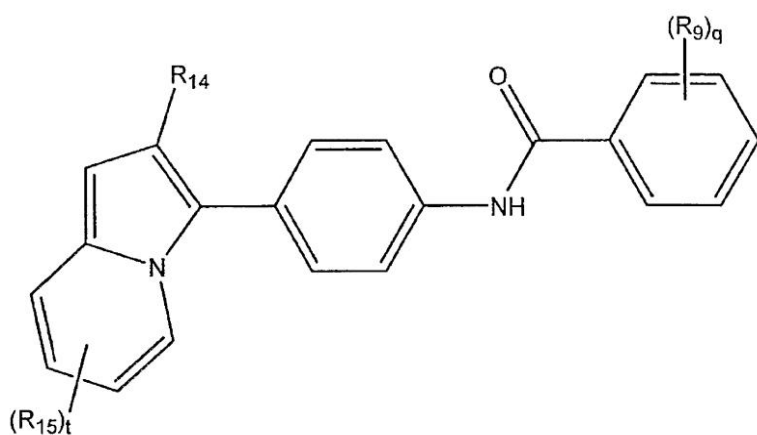
(XIV)

(式中、 R_{14} 及び R_{15} は、各々独立して、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、又は $-C(O)OCH_3$ であり、 t は、0、1 又は 2 である。)

【請求項 15】

前記化合物が以下の構造式で表される化合物、又はその薬剂的に許容される塩である、請求項 14 に記載の使用。

【化 9】



(XV)

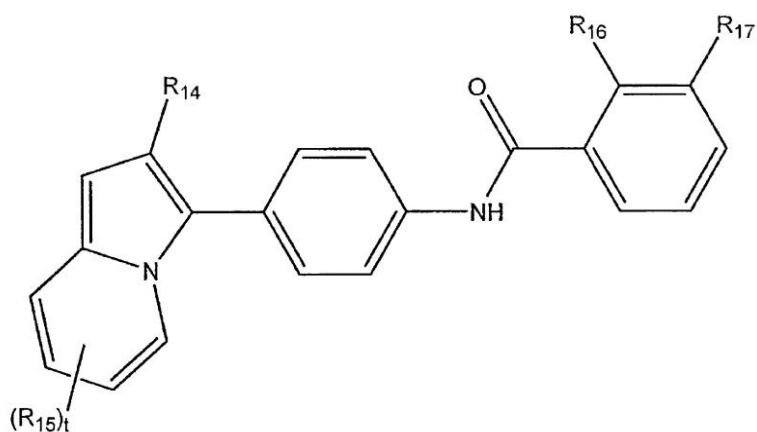
(式中、 R_9 は、各々、独立して、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、又はヒドロキシルであり、 q は、1 ～ 5 の整数である。)

【請求項 16】

前記化合物が以下の構造式で表される化合物、又はその薬剂的に許容される塩である、

請求項 15 に記載の使用。

【化 10】



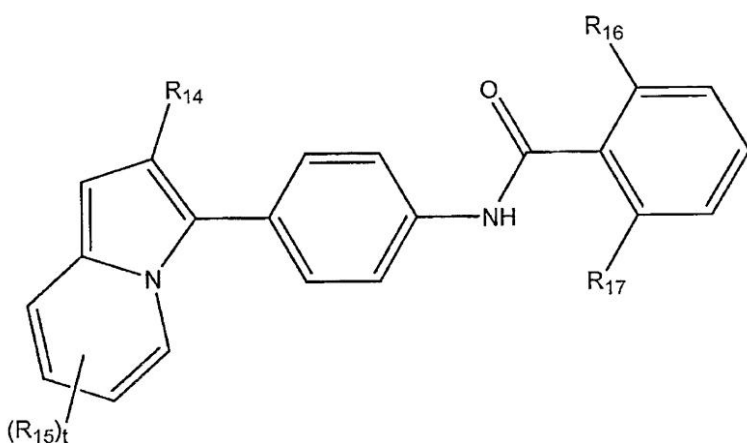
(XVI)

(式中、 R_{16} 及び R_{17} は、各々独立して、 $-F$ 、又は $-OCH_3$ である。)

【請求項 17】

前記化合物が以下の構造式で表される化合物、又はその薬剂的に許容される塩である、
請求項 15 に記載の使用。

【化 11】



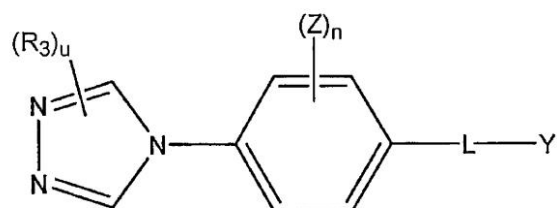
(XVII)

(式中、 R_{16} 及び R_{17} は、各々独立して、 $-F$ 、又は $-OCH_3$ である。)

【請求項 18】

前記化合物が以下の構造式で表される化合物、又はその薬剂的に許容される塩である、
請求項 2 に記載の使用。

【化 12】



(VI)

(式中、 R_3 は、ハロ C_{1-10} アルキル又はヘテロアリールであり、

10

20

30

40

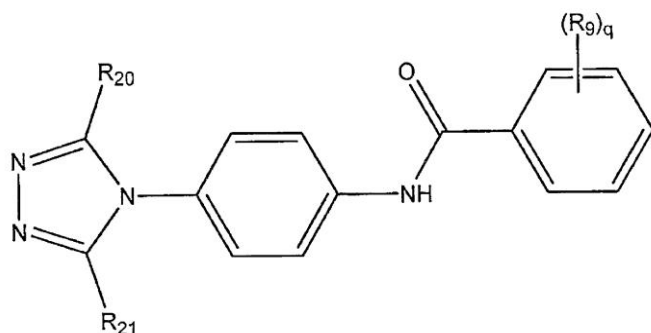
50

u は、1、又は 2 である。）

【請求項 19】

前記化合物が以下の構造式で表される化合物、又はその薬剂的に許容される塩である請求項 18 に記載の使用。

【化 13】



(XVIII)

(式中、 R_{20} 及び R_{21} は、各々独立して、チオフェニル、又は $-CF_3$ であり、 R_9 は、各々独立して、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、又はヒドロキシルであり、 q は、1～5 の整数である。)

【請求項 20】

細胞内の CRAC (Ca^{2+} -release-activated Ca^{2+}) チャネルを阻害するための薬剤の製造における 1 つ以上の化合物の使用であって、前記 1 つ以上の化合物は、以下からなる群、及びそれらの薬剂的に許容される塩から選択される使用。

3-フルオロ-N-(2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-イソニコチンアミド

3-フルオロ-N-(2'-メチル-ビフェニル-4-イル)-イソニコチンアミド

3-フルオロ-N-(3'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-イソニコチンアミド

N-(2,2'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-2,3-ジフルオロ-ベンズアミド

N-[4-(1,2-ジメチル-ブタ-1-エニル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-2,3-ジフルオロ-ベンズアミド

4'-(2,3-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ)-ビフェニル-2-カルボン酸ジメチルアミド

N-(2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-ニコチンアミド

N-(2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-イソニコチンアミド

チオフェン-2-カルボン酸(2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド

4-フルオロ-N-(2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-ベンズアミド

2,4-ジメチルチアゾール-5-カルボン酸(2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド

4-トリフルオロメチル-N-(2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-ニコチンアミド

2-メチル-5-トリフルオロメチル-オキサゾール-4-カルボン酸(2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド

2-エチル-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド

2, 3-ジフルオロ-N-(2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-ベンズアミド

2, 5-ジフルオロ-N-(2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-ベンズアミド

2, 3-ジフルオロ-N-(3-フルオロ-2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-ベンズアミド

N-(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-2, 3-ジフルオロ-ベンズアミド

2, 3-ジフルオロ-N-(2'-フルオロ-5'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-ベンズアミド

10

2, 3-ジフルオロ-N-(4'-フルオロ-2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-ベンズアミド

2, 3-ジフルオロ-N-[4-(2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド

2, 3-ジフルオロ-N-(2'-フルオロ-6'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-ベンズアミド

2, 3-ジフルオロ-N-(2'-クロロ-5'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-ベンズアミド

4-メチル-[1, 2, 3]-チアジアゾール-5-カルボン酸(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド

20

ピリジン-2-カルボン酸(2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド

ピラジン-2-カルボン酸(2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド

4-メチル-[1, 2, 3]-チアジアゾール-5-カルボン酸(2'-クロロ-5'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド

N-(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-2, 5-ジフルオロ-ベンズアミド

N-(2', 5'-ジクロロ-ビフェニル-4-イル)-2, 3-ジフルオロ-ベンズアミド

30

N-(5'-シアノ-2'-メトキシ-ビフェニル-4-イル)-2, 3-ジフルオロ-ベンズアミド

N-(2', 5'-ジメトキシ-ビフェニル-4-イル)-2, 3-ジフルオロ-ベンズアミド

N-[4-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-[1, 2, 4]トリアゾール-4-イル)-フェニル]-2, 3-ジフルオロ-ベンズアミド

3-メチル-チオフェン-2-カルボン酸-(4-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-[1, 2, 4]トリアゾール-4-イル)-フェニル)-アミド

N-[4-(3-トリフルオロメチル-5-(チオフェン-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾール-4-イル)-フェニル]-2, 3-ジフルオロ-ベンズアミド

40

N-[4-(3-トリフルオロメチル-5-(チオフェン-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾール-4-イル)-フェニル]-2, 3-ジフルオロ-ベンズアミド

N-[4-(3-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル)-フェニル]-2, 3-ジフルオロ-ベンズアミド

N-[4-(3-シアノ-5-トリフルオロメチル-ピリド-2-イル)-フェニル]-2, 3-ジフルオロ-ベンズアミド

N-(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-2-メトキシ-ベンズアミド

5-メチル-イソオキサゾール-3-カルボン酸(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド

50

1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド

[1, 2, 3]-チアジアゾール-4-カルボン酸(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド

イソオキサゾール-5-カルボン酸(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド

3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-カルボン酸(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド

N-(2'-メトキシ-5'-クロロ-ビフェニル-4-イル)-2, 3-ジフルオロベンズアミド

10

N-(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-2-メトキシベンズアミド

N-(2'-メトキシ-5'-メチル-ビフェニル-4-イル)-2, 3-ジフルオロベンズアミド

N-(2', 5'-ジメチル-ビフェニル-4-イル)-2, 3-ジフルオロベンズアミド

3-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド

N-(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド

20

N-(2'-メトキシ-5'-アセチル-ビフェニル-4-イル)-2, 3-ジフルオロベンズアミド

5-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド

N-(2', 4', 5'-トリメチル-ビフェニル-4-イル)-2, 3-ジフルオロベンズアミド

N-(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-2, 3-ジメチルベンズアミド

N-(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-2-メチル-3-クロロベンズアミド

30

N-(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-2-メチル-3-フルオロベンズアミド

N-(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-2-メチル-3-メトキシベンズアミド

4-メチル-[1, 2, 3]-チアジアゾール-5-カルボン酸(2', 5'-ジメトキシ-ビフェニル-4-イル)-アミド

N-(2', 5'-ジメトキシ-ビフェニル-4-イル)-2-メチルベンズアミド

2-メチル-ピリジン-3-カルボン酸(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド

2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-5-カルボン酸(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド

40

1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド

3-メチル-ピリジン-4-カルボン酸(2', 5'-ジメトキシ-ビフェニル-4-イル)-アミド

3-メチル-ピリジン-4-カルボン酸(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド

3-メチル-ピリジン-4-カルボン酸(2'-メトキシ-5'-クロロ-ビフェニル-4-イル)-アミド

3-フルオロ-ピリジン-4-カルボン酸(2', 5'-ジメトキシ-ビフェニル-4-イル)-アミド

50

イル) -アミド

3-フルオロ-ピリジン-4-カルボン酸(2'-メトキシ-5'-クロロビフェニル-4-イル) -アミド

3-フルオロ-ピリジン-4-カルボン酸(2', 5'-ビス-トリフルオロメチルビフェニル-4-イル) -アミド

3-メチル-ピリジン-4-カルボン酸(2'-メトキシ-5'-メチルビフェニル-4-イル) -アミド

3-メチル-ピリジン-4-カルボン酸(2', 5'-ジメチルビフェニル-4-イル) -アミド

4-メチル-[1, 2, 3]-チアジアゾール-5-カルボン酸(2'-メトキシ-5'-アセチルビフェニル-4-イル) -アミド 10

3-フルオロ-ピリジン-4-カルボン酸(2'-ジフルオロメトキシ-5'-クロロビフェニル-4-イル) -アミド

4-メチル-[1, 2, 3]-チアジアゾール-5-カルボン酸{2'-(N, N-ジメチルアミノ)-5'-トリフルオロメトキシビフェニル-4-イル} -アミド

3-メチル-ピリジン-4-カルボン酸(2'-クロロ-5'-トリフルオロメチルビフェニル-4-イル) -アミド

3-メチル-ピリジン-4-カルボン酸(2'-メチルスルファニル-ビフェニル-4-イル) -アミド

3-メチル-ピリジン-4-カルボン酸(2'-エチル-ビフェニル-4-イル) -アミド 20

3-メチル-ピリジン-4-カルボン酸(2'-イソプロピル-ビフェニル-4-イル) -アミド

N-{5-(2', 5'-ジメトキシフェニル)-ピリド-2-イル}-2-メチルベンズアミド

3-メチル-ピリジン-4-カルボン酸(2', 5'-ジエチルビフェニル-4-イル) -アミド

3-メチル-ピリジン-4-カルボン酸{2'-(N, N-ジメチルアミノ)-5'-メトキシビフェニル-4-イル} -アミド

3-メチル-ピリジン-4-カルボン酸{2'-(N-ジメチルアミノ)-5'-カルボエトキシビフェニル-4-イル} -アミド 30

3-メチル-ピリジン-4-カルボン酸(2'-エトキシ-5'-クロロビフェニル-4-イル) -アミド

N-(2'-ジメトキシ-5'-クロロビフェニル-4-イル)-2, 6-ジフルオロベンズアミド

N-(2'-メトキシ-5'-クロロ-ビフェニル-4-イル)-2, 4, 5-トリフルオロベンズアミド

N-(2', 5'-ビス-トリフルオロメチルビフェニル-4-イル)-2, 6-ジフルオロベンズアミド

N-(2'-クロロ-5'-トリフルオロメチルビフェニル-4-イル)-2, 6-ジフルオロベンズアミド 40

N-(2', 5'-ジメチルビフェニル-4-イル)-2, 6-ジフルオロベンズアミド

N-(2', 5'-ジクロロビフェニル-4-イル)-2, 6-ジフルオロベンズアミド

2, 3-ジフルオロ-N-[4-(2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド

2, 5-ジフルオロ-N-[4-(2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド

3, 4-ジメトキシ-N-[4-(2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル) 50

) -フェニル] -ベンズアミド

N- [4- (5-クロロ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル) -フェニル] -2, 3-ジフルオロ-ベンズアミド

5-クロロ-3- [4- (2, 3-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ) -フェニル] -2-トリフルオロメチル-インドリジン-6-カルボン酸メチルエステル

3- [4- (2, 3-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ) -フェニル] -2-トリフルオロメチル-インドリジン-6-カルボン酸メチルエステル

2, 3-ジフルオロ-N- [4- (6-メトキシ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル) -フェニル] -ベンズアミド

N- [4- (5-フルオロ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル) -フェニル] -2, 3-ジフルオロ-ベンズアミド 10

N- [4- (5-メトキシ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル) -フェニル] -2, 3-ジフルオロ-ベンズアミド

N- [4- (5-クロロ-2, 7-ビス-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル) -フェニル] -2, 3-ジフルオロ-ベンズアミド

5-メトキシ-3- [4- (2, 3-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ) -フェニル] -2-トリフルオロメチル-インドリジン-6-カルボン酸メチルエステル

2, 3-ジフルオロ-N- [4- (8-メトキシ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル) -フェニル] -ベンズアミド

5-クロロ-3- [4- (2, 3-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ) -フェニル] -2-トリフルオロメチル-インドリジン-7-カルボン酸メチルエステル 20

5-クロロ-3- [4- (2, 6-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ) -フェニル] -2-トリフルオロメチル-インドリジン-7-カルボン酸メチルエステル

2, 6-ジフルオロ-N- [4- (8-メトキシ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル) -フェニル] -ベンズアミド

5-メトキシ-3- [4- (2, 6-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ) -フェニル] -2-トリフルオロメチル-インドリジン-6-カルボン酸メチルエステル

N- [4- (5-クロロ-2, 7-ビス-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル) -フェニル] -2, 6-ジフルオロ-ベンズアミド

N- [4- (5-メトキシ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル) -フェニル] -2, 6-ジフルオロ-ベンズアミド 30

N- [4- (5-フルオロ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル) -フェニル] -2, 6-ジフルオロ-ベンズアミド

2, 6-ジフルオロ-N- [4- (6-メトキシ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル) -フェニル] -ベンズアミド

3- [4- (2, 6-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ) -フェニル] -2-トリフルオロメチル-インドリジン-6-カルボン酸メチルエステル

5-クロロ-3- [4- (2, 6-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ) -フェニル] -2-トリフルオロメチル-インドリジン-6-カルボン酸メチルエステル

N- [4- (5-クロロ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル) -フェニル] -2, 6-ジフルオロ-ベンズアミド 40

N- [4- (5-クロロ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル) -フェニル] -2, 4, 5-トリフルオロ-ベンズアミド

5-クロロ-3- [4- (2, 4, 5-トリフルオロ-ベンゾイルアミノ) -フェニル] -2-トリフルオロメチル-インドリジン-6-カルボン酸メチルエステル

3- [4- (2, 4, 5-トリフルオロ-ベンゾイルアミノ) -フェニル] -2-トリフルオロメチル-インドリジン-6-カルボン酸メチルエステル

2, 4, 5-トリフルオロ-N- [4- (5-フルオロ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル) -フェニル] -ベンズアミド

2, 4, 5-トリフルオロ-N- [4- (6-メトキシ-2-トリフルオロメチル-イ 50

- ンドリジン-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
 2, 4, 5-トリフルオロ-N-[4-(5-メトキシ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
 N-[4-(5-クロロ-2, 7-ビス-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル)-フェニル]-2, 4, 5-トリフルオロ-ベンズアミド
 5-メトキシ-3-[4-(2, 4, 5-トリフルオロ-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-2-トリフルオロメチル-インドリジン-6-カルボン酸メチルエステル
 2, 4, 5-トリフルオロ-N-[4-(8-メトキシ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
 5-クロロ-3-[4-(2, 4, 5-トリフルオロ-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-2-トリフルオロメチル-インドリジン-7-カルボン酸メチルエステル 10
 2, 4, 5-トリフルオロ-N-[4-(7-メトキシ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
 2, 6-ジフルオロ-N-[4-(7-メトキシ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
 2, 3-ジフルオロ-N-[4-(7-メトキシ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
 N-(2', 5'-ジメトキシ-ビフェニル-4-イル)-2, 6-ジフルオロ-ベンズアミド
 N-(2'-トリフルオロメチル-5'-メチル-ビフェニル-4-イル)-2, 6-ジフルオロ-ベンズアミド 20
 N-(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-2, 6-ジフルオロ-ベンジルアミン
 N-(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-2, 6-ジフルオロ-ベンジルアミンHCl塩
 N-(2'-メトキシ-5'-クロロ-ビフェニル-4-イル)-2, 6-ジフルオロ-ベンジルアミン
 N-(2'-メトキシ-5'-クロロ-ビフェニル-4-イル)-2, 6-ジフルオロ-ベンジルアミンHCl塩
 N', N'-ジエチル-N-(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)尿素 30
 2, 3-ジフルオロ-N-[4-(2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
 4-メチル-N-[4-(2-メチル-インドリジン-3-イル)-フェニル]-[1, 2, 3]チアジアゾール5-カルボン酸-アミド

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願明細書において、2003年7月23日に出願の米国仮特許出願第60/489, 711号の利益を主張し、その全容が本願明細書に組み込まれる。

40

【0002】

本発明は、生物活性を有する化合物、即ち免疫抑制のために、又は炎症疾患及び免疫疾患の治療又は予防のために使用され得るフェニル及びピリジルの誘導体に関する。

【背景技術】

【0003】

炎症は、哺乳動物を病原体の侵入から守る機構である。しかしながら、一過性の炎症は哺乳動物を感染から守るために必要ではあるが、制御不能な炎症は組織の損傷を生じ、多くの疾病の潜在的要因となっている。炎症は、一般に、抗原がT細胞の抗原受容体に結合することによって開始する。T細胞による抗原の結合は、例えばCRAC (Ca²⁺-release-activated-Ca²⁺) のようなカルシウムイオンチャネルを介し

50

たカルシウムの流入を開始させる。カルシウムイオンの流入は、次に、これらT細胞の活性化に繋がるシグナル伝達カスケードを開始させ、またサイトカイン産生を特徴とする炎症応答を引き起こす。

【0004】

インターロイキン2 (IL-2) は、T細胞内へのカルシウムイオンの流入に応答して、T細胞により分泌されるサイトカインである。IL-2 は、免疫系における多くの細胞の免疫効果を調節する。例えば、強力なT細胞マイトジェンは、T細胞の増殖において必要とされ、細胞周期のG1相からS相への進行を促進し、NK細胞の増殖を刺激し、またB細胞に成長因子として作用して抗体の合成を刺激する。

【0005】

IL-2 は免疫応答にて有用であるが、様々な問題を発生し得る。IL-2 は血液脳関門及び脳血管の内皮細胞を損傷する。これらの影響は、例えば倦怠感、失見当識、鬱等の、IL-2 療法で観察される精神神経副作用の潜在的な原因であり得る。IL-2 はまた、ニューロンの電気生理学的挙動を変更し得る。

【0006】

IL-2 は、そのT細胞及びB細胞の両方に対する効果のために、免疫応答の主な中心的調節因子となっている。IL-2 は、炎症反応、腫瘍の監視、及び造血に関与している。またIL-2 は他のサイトカインの産生にも影響を与え、IL-1、TNF- α 及びTNF- β の分泌を誘発し、末梢白血球中のIFN- γ 合成をも刺激する。

【0007】

IL-2 を産生することのできないT細胞は、不活性（アネルギー）となる。これは、未来に受容し得るいずれの抗原の刺激に対して、T細胞を潜在的に不活性にする。従って、IL-2 産生を抑制する薬剤は、免疫抑制、又は炎症及び免疫疾患を治療又は予防するために使用することができる。このアプローチは、シクロスポリン、FK506、及びRS61443のような免疫抑制薬物により臨床的に有効であることが証明されている。概念的に立証されているにも関わらず、IL-2 産生を抑制する薬剤は、理想的なものとは言い難い。なかでも特に、有効性の限界、及び所望しない副作用（用量依存性の腎毒性、及び高血圧を含む）がそれら薬剤の使用を妨げている。

【0008】

IL-2 以外の炎症性サイトカインの過剰産生も、多数の自己免疫疾患に関係している。例えば、喘息においては、好酸球の産生を増大させるサイトカインであるインターロイキン5 (IL-5) が増加する。IL-5 の過剰産生は、喘息を発症した気管支粘膜における好酸球の蓄積に関係しており、これはアレルギー性炎症の顕著な特徴となっている。従って、好酸球の蓄積に関係する喘息及び他の炎症性疾患に罹患している患者は、IL-5 の産生を抑制する新しい薬物の開発によって利益を得るものと思われる。

【0009】

インターロイキン4 (IL-4) 及びインターロイキン13 (IL-13) は、炎症性腸疾患、及び喘息に見られる平滑筋の過剰収縮のメディエータであることが確認されている。従って、喘息及び炎症性腸疾患に罹患している患者は、IL-4 及びIL-13 の産生を抑制する新しい薬物の開発によって利益を得るものと思われる。

【0010】

顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) は、顆粒球及びマクロファージ系統個体群の成熟のレギュレータであり、炎症疾患及び自己免疫疾患に、それらの重要因子として関係している。抗GM-CSF抗体の遮断によって自己免疫疾患が改善することが分かっている。従って、GM-CSF産生を抑制する新しい薬物の開発は、炎症疾患又は自己免疫疾患を罹患する患者にとって有益であろう。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

従って、炎症性疾患、及び自己免疫疾患の治療又は予防に現在使用されている薬物の一

10

20

30

40

50

種又はそれ以上の不都合を克服する新たな薬物が今日まで必要とされている。新しい薬物に所望される性質として、現在治療不可能な、又は殆ど治療不可能な疾病又は疾患に対する有効性、新たな作用機序、経口バイオアベイラビリティ、及び／又は副作用の低下がある。

【課題を解決するための手段】

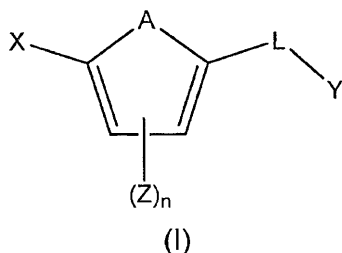
【0012】

本発明は、IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 、及びIFN γ の産生を抑制する特定のフェニル誘導体及びピリジル誘導体を提供することによって、上述した必要性に対処する。これらの化合物は、免疫抑制、及び／又は炎症疾患及び免疫疾患の治療又は予防に特に有用である。

10

【0013】

本発明は、式(I)の化合物、並びにその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、及びプロドラッグに関する。



20

(式中、Xは、任意に置換されたフェニル、任意に置換された4H-[1, 2, 4]トリアゾール-4-イル、任意に置換されたピリジル、又は任意に置換されたインドリジニルであり、

Yは、NR₁R₂、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール又は任意に置換されたヘテロアリールであり、

Aは、-O-、-S(O)_p-、-NH-、-NZ-、-CH=CH-、-CZ=CH-、-CH=CZ-、-N=CH-、-N=CZ-、-CH=N-、-CZ=N-、又は-N=CH-、-N=CZ-、-CH=N-又は-CZ=N-のN-オキシドであり、

各Zは、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアラルキル、ハロアルキル、-C(O)NR₁R₂、-NR₄C(O)R₅、ハロ、-OR₄、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、-C(O)R₄、-NR₁R₂、-SR₄、-C(O)OR₄、-OC(O)R₄、-NR₄C(O)NR₁R₂、-OC(O)NR₁R₂、-NR₄C(O)OR₅、-S(O)_pR₄、又は-S(O)_pNR₁R₂からなる基から独立して選択され、

30

Lは、共有結合、-NRCH₂-、-CH₂NR-、-C(O)-、-NR-C(O)-、-C(O)-NR-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(S)-、-NR-C(S)-、-C(S)-NR-からなる基から独立して選択されたリンカーであり、

40

各Rは、-H、アルキル、アセチル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルから独立して選択され、

R₁及びR₂は、各々独立して、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、又は任意に置換されたヘテロアラルキルであるか、又はR₁及びR₂は、それらが結合する窒素と共に、任意に置換されたヘテロシクリル又は任意に置換されたヘテロアリールであり、

R₄及びR₅は、各々独立して、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたア

50

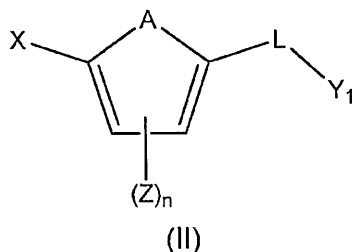
ルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、又は任意に置換されたヘテロアラルキルであり、

n は、0 又は 1 ～ 4 の整数であり、

p は、0、1、又は 2 である。）

【0014】

別の一実施態様において、本発明は以下の構造式 (II) で表される化合物、並びにその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、及びプロドラッグに関する。



(式中、X、A、Z、L、及び n は、式 (I) に定義した通りであり、

Y₁ は、任意に置換されたアリール又は任意に置換されたヘテロアリールである。)

一実施態様において、本発明の化合物は、以下の条件の一つ又はそれ以上（例えば全部）が満たされることを条件として、上記に定義した式 (II) により表される。

1) Y₁ は、置換又は非置換のアリール、又は置換又は非置換のヘテロアリールで更に置換されたヘテロアリールではない。

2) X が p-ハロフェニル、p-ニトロフェニル、p-シアノフェニル、p-(メトキシメチル)フェニル、p-(ベンズアミド)フェニル、置換 p-(ベンズアミド)フェニル、又は p-カルボキシフェニルである場合、Y は、置換又は非置換のフェニル、非置換フリル、置換又は非置換のチオフェニル、置換ベンゾ[b]チオフェニル、非置換チアゾリル、置換 7、8-ジヒドロナフチル、置換ピラジニル、又は置換又は非置換のピリジニルではない。

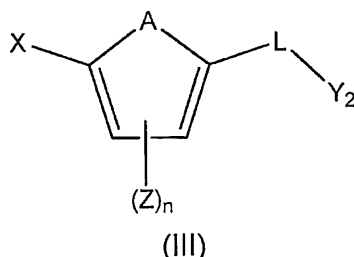
3) X が m-ニトロフェニル又は m-(トリフルオロメチル)フェニルである場合、Y₁ は、置換又は非置換のフェニルではない。

4) X は、そのオルト位が -S(O)₂NH₂ で置換されたフェニルでない。

5) Y₁ が置換 1H-ピラゾリルである場合、X はニトロフェニルではない。

【0015】

別の一実施態様において、本発明は式 (III) で表される化合物、並びにその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、及びプロドラッグに関する。



(式中、X、A、Z、L、及び n は、式 (I) に定義した通りであり、

Y₂ は、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、又は任意に置換されたヘテロシクリルである。)

一実施態様において、本発明の化合物は、以下の条件の一つ又はそれ以上（例えば全部）が満たされることを条件として、上記に定義した式 (III) により表される。

1) X は、そのオルト位が -CN 又は -S(O)₂NH₂ で置換されたフェニルではない。

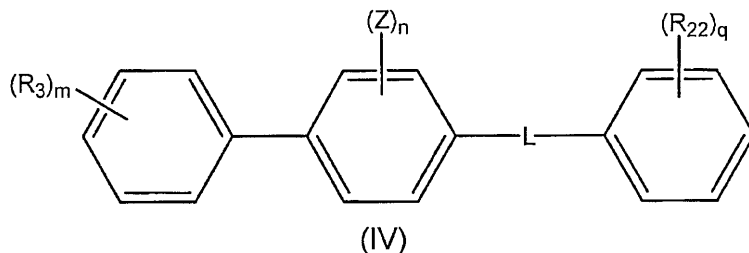
2) Y₂ は、置換又は非置換のアリール、又は置換又は非置換のヘテロアリールで更に

置換された 4、5-ジヒドロイソオキサゾリルではない。

3) Y_2 は、置換シクロペンテニルではない。

【0016】

別の一実施態様において、本発明は、式 (IV) で表される化合物、並びにその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、及びプロドラッグに関する。



10

(式中、L、Z及びnは、式 (I) に定義した通りであり、

R_3 及び R_{22} は、各々、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアラルキル、ハロアルキル、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)R_5$ 、ハロ、 $-OR_4$ 、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-SR_4$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-OC(O)R_4$ 、 $-NR_4C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)OR_5$ 、 $-S(O)_pR_4$ 、又は $-S(O)_pNR_1R_2$ からなる基から独立して選択され、

20

R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 及び p は、上記に定義した通りであり、

m及びqは、各々独立して、0又は1～5の整数である。）

一実施態様において、本発明の化合物は、以下の条件の一つ又はそれ以上（例えば全部）が満たされることを条件として、式 (I)、(II)、又は (IV) により表される。

1) Xがp-ハロフェニル、p-ニトロフェニル、p-シアノフェニル、p-(メトキシメチル)フェニル、p-(ベンズアミド)フェニル、置換p-(ベンズアミド)フェニル、又はp-カルボキシフェニルである場合、Y又は Y_1 は、置換又は非置換のフェニル、置換フリル、置換又は非置換のチオフェニル、置換ベンゾ[b]チオフェニル、非置換チアゾリル、置換7、8-ジヒドロナフチル、置換ピラジニル、又は置換又は非置換のピリジニルではない。

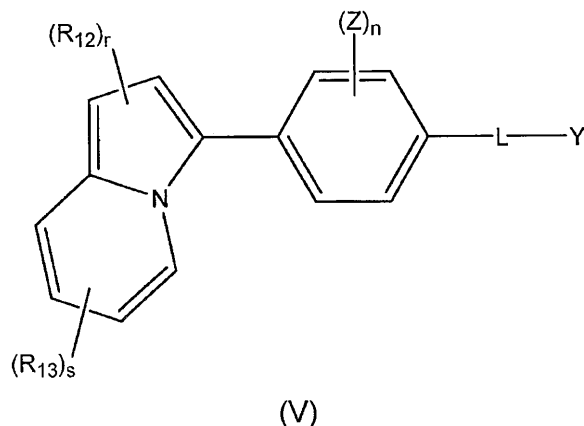
30

2) Xがm-ニトロフェニル又はm-(トリフルオロメチル)フェニルである場合、Y又は Y_1 は、置換又は非置換のフェニルではない。

3) Xは、そのオルト位が $-S(O)_2NH_2$ で置換されたフェニルではない。

【0017】

別の一実施態様において、本発明は、式 (V) で表される化合物、並びにその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、及びプロドラッグに関する。



40

50

(式中、Y、L、Z及びnは、式(I)に定義した通りであり、

R_{12} 及び R_{13} は、各々独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアラルキル、ハロアルキル、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)R_5$ 、ハロ、 $-OR_4$ 、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-SR_4$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-OC(O)R_4$ 、 $-NR_4C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)OR_5$ 、 $-S(O)_pR_4$ 、又は $-S(O)_pNR_1R_2$ であり、

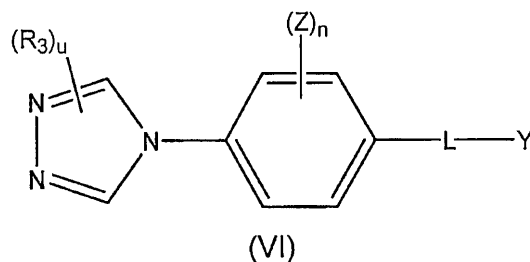
R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 及び p は、上記に定義した通りであり、

r は、0、1 又は 2 であり、

s は、0 又は 1～4 の整数である。)

【0018】

別の一実施態様において、本発明は、式(VI)で表される化合物、並びにその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、及びプロドラッグに関する。



(式中、Y、Z、L、及びnは、式(I)に定義した通りであり、

R_3 は式(I V)に定義した通りであり、

u は 0、1、又は 2 である。)

【0019】

本発明の化合物、又はその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、又はプロドラッグは、免疫細胞(例、T細胞及び/又はB細胞)の活性化(例、抗原に応答する活性)を抑制するのに特に有用である。より詳細には、本発明の化合物、又はその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、又はプロドラッグは、免疫細胞の活性化を調節するある特定のサイトカインの産生を抑制することができる。例えば、本発明の化合物、又はその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、又はプロドラッグは、IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 、INF- γ 及びそれらの組合せの産生を抑制することができる。更に、本発明の化合物、又はその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、又はプロドラッグは、例えばCRACイオンチャネル、TRPM4イオンチャネル及びKv1.3イオンチャネルのような、免疫細胞の活性化に関係する一つ又はそれ以上のイオンチャネルの活性化を調節することができる。

【0020】

本発明の化合物、又はその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、又はプロドラッグは、免疫抑制、又は炎症疾患及び免疫疾患の治療又は予防に特に有用である。

【0021】

本発明は、有効量の本発明の化合物、又はその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、又はプロドラッグと、薬剂的に許容される担体又はビヒクルとを含有する薬剤組成物をも包含する。これらの組成物は更なる薬剤を含有してもよい。これらの組成物は、炎症疾患及び免疫疾患の治療又は予防に有用である。

【0022】

本発明は、炎症疾患及び免疫疾患を治療又は予防する方法も包含する。同方法は、本発明の化合物、又はその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、又はプロドラッグ、若しくは本発明の化合物又はその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、又はプロドラ

10

20

30

40

50

ッグを含有する薬剤組成物を、その治療又は予防を必要とする被験者に投与することを含む。この方法は、更なる薬剤を別個に、又は本発明の化合物又はその薬剤的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、又はプロドラッグとの組合せ組成物において被験者に投与することを含む。

【0023】

本発明は更に、インビボ又はインビトロにて免疫細胞の活性化を抑制する方法を包含し、同方法は、有効量の本発明の化合物、又はその薬剤的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、又はプロドラッグ、若しくは有効量の本発明の化合物又はその薬剤的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、又はプロドラッグを含有する薬剤組成物を使用してT細胞及び／又はB細胞の増殖を抑制することを含む。

10

【0024】

本発明は更に、有効量の本発明の化合物、又はその薬剤的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、又はプロドラッグ、若しくは又は有効量の本発明の化合物又はその薬剤的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、又はプロドラッグを含有する薬剤組成物を使用した、インビボ又はインビトロにおけるサイトカイン産生（例、IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 、及び／又はINF- γ の産生）の抑制方法を包含する。

【0025】

本発明は更に、有効量の本発明の化合物、又はその薬剤的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、又はプロドラッグ、若しくは有効量の本発明の化合物、又はその薬剤的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、又はプロドラッグを含有する薬剤組成物を使用した、インビボ又はインビトロにおけるイオンチャネル（例、CRAC、TRPM4、及び／又はKv1.3）活性化を調節する方法を包含する。

20

【0026】

本発明の方法の全ては、本発明の化合物を単独で、又は他の薬剤、例えば他の免疫抑制剤、抗炎症剤又は免疫疾患の薬剤等と組み合わせて実施することができる

【発明を実施するための最良の形態】

【0027】

<定義>

別に特定しない限り、本願明細書にて使用される以下の用語は、以下のように定義される。用語「芳香環」又は「アリール」は、炭素原子及び水素原子からなる単環又は多環の芳香環又は環式基を意味する。適切なアリール基の例は、フェニル、トリル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニル、及びナフチル、並びに5、6、7、8-テトラヒドロナフチルのようなベンゾ縮合炭素環式部分を含むが、これらに限定されるものではない。アリール基は非置換であるか、又は（アルキル（好ましくは、低級アルキル、又は一つ又はそれ以上のハロで置換されたアルキル）、ヒドロキシ、アルコキシ（好ましくは、低級アルコキシ）、アルキルチオ、シアノ、ハロ、アミノ、及びニトロを含むが、これらに限定されない）一つ又はそれ以上の置換基で置換され得る。特定の実施態様において、アリール基は、6個の炭素原子からなる単環式の環である。

30

【0028】

本願明細書で使用されているように、用語「アルキル」は、通常1~10個の炭素原子を有する飽和の直鎖又は分岐鎖の非環式炭化水素を意味する。代表的な飽和の直鎖アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル及びn-デシルを含む一方、飽和の分岐鎖アルキルは、イソプロピル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、イソペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、2,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルペンチル、2,4-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルヘキシル、2,4-ジメチルヘキシル、2,5-ジメチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,2-ジメチルヘキシル、3,3-ジメチルペン

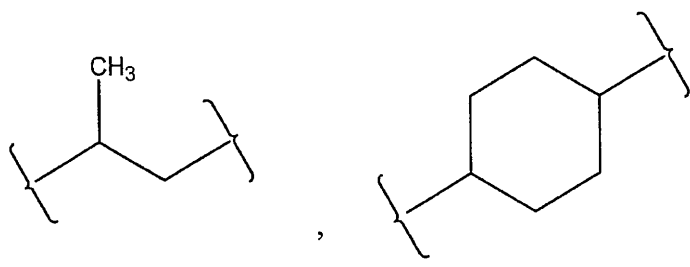
40

50

チル、3, 3-ジメチルヘキシル、4, 4-ジメチルヘキシル、2-エチルペンチル、3-エチルペンチル、2-エチルヘキシル、3-エチルヘキシル、4-エチルヘキシル、2-メチル-2-エチルペンチル、2-メチル-3-エチルペンチル、2-メチル-4-エチルペンチル、2-メチル-2-エチルヘキシル、2-メチル-3-エチルヘキシル、2-メチル-4-エチルヘキシル、2, 2-ジエチルペンチル、3, 3-ジエチルヘキシル、2, 2-ジエチルヘキシル、3, 3-ジエチルヘキシル及び同様物を含む。本発明の化合物に含まれるアルキル基は、一つ又はそれ以上の置換基、例えばアミノ、アルキルアミノ、アルコキシ、アルキルチオ、オキソ、ハロ、アシル、ニトロ、ヒドロキシル、シアノ、アリール、アルキルアリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールアミノ、カルボシクリル、カルボシクリルオキシ、カルボシクリルチオ、カルボシクリルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルチオ、及び同様物等により任意に置換されてもよい。更に、アルキル部分の任意の炭素は、酸素(=O)、硫黄(=S)、又は窒素(=NR^{2 3}、ここでR^{2 3}は、-H、アルキル、アセチル、又はアラルキル)で置換されてもよい。本発明の化合物には一般に低級アルキルが好ましい。

【0029】

用語アルキレンは、少なくとも二個の部分に結合する少なくとも二個の箇所を有するアルキル基(例、{-CH₂-}、-{CH₂CH₂-}、等、ここで括弧は結合箇所を示す。)を意味する。アルキレン基は、置換又は非置換であり得る。



【0030】

アラルキル基は、アルキレンリンカーを介して別の一部分に結合したアリール基を意味する。アラルキル基は、置換又は非置換のいずれであってもよい。

【0031】

本願明細書で使用されているように、用語「アルコキシ」は、酸素原子を介して別の一部分に連結されたアルキル基を意味する。アルコキシ基は、置換又は非置換のいずれであってもよい。

【0032】

本願明細書で使用されているように、用語「アルケニル」は、通常2~10個の炭素原子と、少なくとも一つの炭素-炭素二重結合とを有するアルキル基を意味する。代表的な直鎖又は分岐鎖のアルケニルは、ビニル、アリル、1-ブテニル、2-ブテニル、イソブチレニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-メチル-1-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、2, 3-ジメチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、1-ヘプテニル、2-ヘプテニル、3-ヘプテニル、1-オクテニル、2-オクテニル、3-オクテニル、1-ノネニル、2-ノネニル、3-ノネニル、1-デセニル、2-デセニル、3-デセニル及び同様物を含む。アルケニル基は、置換又は非置換のいずれであってもよい。

【0033】

本願明細書で使用されているように、用語「アルキニル」は、通常2~10個の炭素原子と、少なくとも一つの炭素-炭素三重結合とを有するアルキル基を意味する。代表的な直鎖又は分岐鎖のアルキニルは、アセチレニル、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-メチル-1-ブチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、2-ヘプチニル、

6-ヘプチニル、1-オクチニル、2-オクチニル、7-オクチニル、1-ノニニル、2-ノニニル、8-ノニニル、1-デシニル、2-デシニル、9-デシニル及び同様物を含む。アルキニル基は、置換又は非置換のいずれであってもよい。

【0034】

本願明細書で使用されているように、用語「シクロアルキル」は、通常3～10個の炭素原子を有する飽和の環状アルキル基を意味する。代表的なシクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、及びシクロデシルを含む。シクロアルキル基は、置換又は非置換のいずれであってもよい。

【0035】

本願明細書で使用されているように、用語「ビシクロアルキル」は、通常8～14個の炭素原子と、少なくとも一つの飽和の環状アルキル環とを有する二環式アルキル系を意味する。代表的なビシクロシクロアルキルは、インダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチル、ペルヒドロナフチル及び同様物を含む。ビシクロアルキル基は、置換又は非置換のいずれであってもよい。

【0036】

本願明細書で使用されているように、用語「シクロアルケニル」は、環系内に少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を有し、かつ通常5～10個の炭素原子を有する非芳香族の環状アルキル基を意味する。代表的なシクロアルケニルは、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、シクロヘプタトリエニル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、シクロオクタトリエニル、シクロオクタテトラエニル、シクロノネニル、シクロノナジエニル、シクロデセニル、シクロデカジエニル及び同様物を含む。シクロアルケニル基は、置換又は非置換のいずれであってもよい。

【0037】

本願明細書で使用されているように、用語「複素環式」又は「ヘテロシクリル」は、単環式の複素環（通常、3～10個の環員を含む）を意味し、飽和又は不飽和の非芳香環である。3員環の複素環は、3個までのヘテロ原子を有してもよく、4～10員環の複素環は、4個までのヘテロ原子を有してもよい。各ヘテロ原子は、第四級であり得る窒素、酸素、並びにスルホキシド及びスルホンを含む硫黄のうちから独立して選択される。複素環は、任意のヘテロ原子又は炭素原子を介して結合されていてもよい。代表的な複素環は、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ベンゾ[1, 3]ジオキサソリル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、及び同様物を含む。ヘテロ原子は当業者に周知の保護基により置換されてもよく、例えば窒素上の水素はtert-ブトキシカルボニル基で置換される。更に、ヘテロシクリルは、一つ又はそれ以上の置換基（ハロゲン原子、アルキル基、又はアリール基を含むが、これらに限定されない）で任意に置換されてもよい。この定義のうちには、これらの置換複素環式基の安定な異性体のみが含まれる。ヘテロシクリル基は、置換又は非置換のいずれであってもよい。

【0038】

本願明細書で使用されているように、用語「ヘテロ芳香族」又は「ヘテロアリール」は、炭素原子の環員と、一つ又はそれ以上のヘテロ原子（例えば酸素、硫黄又は窒素等）の環員とを含む単環又は多環のヘテロ芳香環（又はその基）を意味する。一実施態様において、ヘテロ芳香環は、5～8員環のヘテロアリール環から選択される。別の一実施態様において、ヘテロ芳香環は、5又は6員環である。別の一実施態様において、ヘテロ芳香環は、酸素、硫黄及び窒素から選択された1～約4個のヘテロ原子を有する。代表的なヘテロアリールは、ピリジル、フリル、チオフェニル、ピロリル、オキサゾリル、イミダゾリル、インドリジニル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピ

10

20

30

40

50

リダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、トリアゾリル、ピリジニル、チアジアゾリル、ピラジニル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、インドリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、テトラゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、インドリル、テトラヒドロインドリル、アザインドリル、イミダゾピリジル、キノキサリニル、プリニル、ピロロ [2, 3] ピリミジル、ピラゾロ [3, 4] ピリミジル又はベンゾ (b) チエニル及び同様物を含む。これらヘテロアリアル基（単独で言及される場合、インドリジニルを含む）は、アミノ、アルキルアミノ、アルコキシ、アルキルチオ、オキソ、ハロ、アシル、ニトロ、ヒドロキシル、シアノ、アリアル、アルキルアリアル、アリアルオキシ、アリアルチオ、アリアルアミノ、カルボシクリル、カルボシクリルオキシ、カルボシクリルチオ、カルボシクリルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルチオ、及び同様物を含むが、これらに限定されない一つ又はそれ以上の置換基で任意に置換されてもよい。特定のヘテロアリアル置換基は、ハロ、及び一つ又はそれ以上のハロで任意に置換された低級アルキルを含む。

10

【0039】

ヘテロアラルキル基は、アルキレンリンカーを介して別の一部分に結合したヘテロアリアル基を意味する。ヘテロアラルキル基は、置換又は非置換のいずれであってもよい。

【0040】

本願明細書で使用されているように、用語「ハロゲン」又は「ハロ」は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-I$ を意味する。

20

【0041】

本願明細書で使用されているように、用語「ハロアルキル」は、一つ又はそれ以上の $-H$ がハロ基で置換されたアルキル基を意味する。ハロアルキル基の例は、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2Br$ 、 $-CH_2CH(CH_2CH_2Br)CH_3$ 、 $-CHI_3$ 、及び同様物を含む。

【0042】

本願明細書で使用されているように、用語「ハロアルキルオキシ」は、一つ又はそれ以上の $-H$ がハロ基で置換されたアルキル基を意味する。ハロアルコキシ基の例は、 $-OCF_3$ 及び $-OCHF_2$ を含む。

30

【0043】

本願明細書で使用されているように、用語「被験者」、「患者」及び「動物」は交換可能に使用され、牛、猿、馬、羊、豚、鶏、七面鳥、鶉、猫、犬、マウス、ラット、兔、モルモット及びヒトを含むが、これらに限定されるものではない。好ましい被験者、患者又は動物はヒトである。

【0044】

本願明細書で使用されているように、用語「低級」は、4個までの原子を含む基を意味する。例えば、「低級アルキル」は、1～4個の炭素原子を含むアルキル基を意味し、「低級アルケニル」又は「低級アルキニル」は、各々、2～4個の炭素原子を含むアルケニル又はアルキニル基を意味する。低級置換基が、一般には好ましい。

40

【0045】

所定の構造、又は部分内に複数の特定の置換基が存在する場合、各場合において置換基の独自性は独立し、その構造又は部分内の他の置換基と同一であるか、又は異なってもよい。更に、特定の実施態様の、及び本発明の例示的な化合物の個々の置換基は、たとえ個々の置換基が好ましいと明白に記載されていなくとも、又は他の置換基と明白に組み合わせられて示されていなくとも、本発明の化合物中の他のこれらの置換基と組み合わせることが好ましい。

【0046】

本願明細書にて本発明の化合物は、化学構造式、及び／又は化合物名により定義される。化合物が、化学構造式及び化合物名の双方で言及され、その構造式と化合物名とが一致

50

しない場合、その化合物は構造式によって特定されるものとする。

【0047】

アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキル基の適切な置換基は、安定な本発明の化合物を形成すると想定される任意の置換基を含む。アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルの置換基の例は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ラルキル、ヘテロラルキル、ハロアルキル、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)R_5$ 、ハロ、 $-OR_4$ 、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-SR_4$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-OC(O)R_4$ 、 $-NR_4C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)OR_5$ 、 $-S(O)_pR_4$ 、又は $-S(O)_pNR_1R_2$ を含み、ここで R_1 及び R_2 は、各々独立して、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたラルキル、又は任意に置換されたヘテロラルキルであるか、又は R_1 及び R_2 は、それらが結合する窒素と共に、任意に置換されたヘテロシクリル又は任意に置換されたヘテロアリールであり、 R_4 及び R_5 は、各々独立して、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたラルキル、又は任意に置換されたヘテロラルキルである。

【0048】

更にアルキル、シクロアルキル、アルキレン、ヘテロシクリル、及びアルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、ラルキル、及びヘテロラルキル基の任意の飽和部分は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N-R_4$ で置換されてもよい。

【0049】

ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロラルキル基が窒素原子を含む場合、その窒素は置換又は非置換のいずれであってもよい。ヘテロアリール基の芳香環内の窒素原子が置換基を有する場合、その窒素は第四級窒素であり得る。

【0050】

本発明にて想定される置換基及び変更物の選択及び組み合わせは、安定な化合物を形成するものに限られる。用語「安定な」は、本願明細書で使用されるように、製造の際に十分な安定性を有し、また本願明細書に詳細で説明する目的（例、被験者への治療的又は予防的投与）のために有用である十分な期間、その完全性が維持される化合物を指す。一般に、そのような化合物は、過湿でない限り、 $40^{\circ}C$ 又はそれ未満の温度で少なくとも一週間安定である。そのような選択及び組み合わせは、当業者には明らかであり、必要以上に実験を行うことなく決定されるであろう。

【0051】

別に指定しない限り、反応性の官能基（例えば（これらに限定されるものではないが）カルボキシ、ヒドロキシ、及びアミノ部分）を含む本発明の化合物には、それらの保護誘導体も含まれる。「保護誘導体」とは、一つ又は複数の反応部位が一つ又はそれ以上の保護基で封鎖されている化合物を意味する。カルボキシ部分の適切な保護基には、ベンジル、tert-ブチル及び同様物がある。アミノ及びアミド基の適切な保護基には、アセチル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、及び同様物がある。ヒドロキシの適切な保護基には、ベンジル及び同様物がある。他の適切な保護基は当業者に周知であり、「T. W. GreeneのOrganic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. 1981」に見出される保護基を含み、その全容は参

照により本願明細書に組み込まれる。

【0052】

本願明細書で使用されているように、「本発明の化合物」という表現、及びそれに類似する表現は、式（I）～式（XXI）の任意の一つの化合物、又はその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、又はプロドラッグを意味し、またそれらの保護誘導体をも含む。

【0053】

本願明細書で使用されているように、また別に指示しない限り、用語「プロドラッグ」は、生物学的な条件下（インビトロ又はインビボ）で、加水分解、酸化、又は別様の反応により本発明の化合物を提供し得る、化合物の誘導体を意味する。プロドラッグは生物学的条件下でのそのような反応によってのみ活性化され得るが、未反応形態で活性を有する場合もある。本発明で想定されるプロドラッグの例は、生物学的に加水分解可能なアミド、生物学的に加水分解可能なエステル、生物学的に加水分解可能なカルバメート、生物学的に加水分解可能なカーボネート、生物学的に加水分解可能なウレイド、及び生物学的に加水分解可能なフォスフェートのような生物学的に加水分解可能な部分を含む、式（I）～式（XXI）のいずれかの化合物の類似体又は誘導体を含むが、これらに限定されるものではない。プロドラッグの他の例は、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO$ 、又は $-ONO_2$ 部分を含む式（I）～（XXI）のいずれかの化合物の誘導体を含む。プロドラッグは一般に、その全容が参照により本願明細書に組み込まれる「BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed.)」に記載されている当業者周知の方法により製造することができる。

【0054】

本願明細書で使用されているように、また別に指示しない限り、用語「生物学的に加水分解可能なアミド」、「生物学的に加水分解可能なエステル」、「生物学的に加水分解可能なカルバメート」、「生物学的に加水分解可能なカーボネート」、「生物学的に加水分解可能なウレイド」及び「生物学的に加水分解可能なフォスフェート類似体」は、各々1) 化合物の生物学的活性を損なわずに、インビボにて、例えば取り込み、作用持続時間、又は作用開始について化合物に有利な性質を付与するか、又は2) それ自体は生物学的に不活性であるが、インビボで生物学的に活性な化合物に変換されるアミド、エステル、カルバメート、カーボネート、ウレイド、又はフォスフェート誘導体を意味する。生物学的に加水分解可能なアミドの例には、低級アルキルアミド、 α -アミノ酸アミド、アルコキシアルキルアミド、及びアルキルアミノアルキルカルボニルアミドが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0055】

生物学的に加水分解なエステルの例には、低級アルキルエステル、アルコキシアルキルエステル、アルキルアシルアミノアルキルエステル、及びコリンエステルが含まれるが、これらに限定されるものではない。生物学的に加水分解なカルバメートの例には、低級アルキルアミン、置換エチレンジアミン、アミノ酸、ヒドロキシアルキルアミン、複素環式及びヘテロ芳香族アミン、及びポリエーテルアミンが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0056】

本願明細書で使用されているように、用語「薬剂的に許容される塩」は、酸と、式（I）～式（XXI）のいずれかの化合物の塩基性基とから形成される塩を意味する。例証的な塩には、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸鉛、リン酸塩、酸リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチジン酸、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、及び

パモ酸塩（即ち、1, 1'-メチレンビス（2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸塩））塩があるが、これらに限定されるものではない。用語「薬剂的に許容される塩」はまた、カルボン酸官能基等の酸官能基を有する式（I）～式（XXI）のいずれかの化合物と、薬剂的に許容される無機塩基、又は有機塩基とから製造される塩をも意味する。

適切な塩基には、以下、及び同様物等のアミノ酸が含まれるが、これらに限定されるものではない。

ナトリウム、カリウム、及びリチウム等のアルカリ金属の水酸化物

カルシウム及びマグネシウム等のアルカリ土類金属の水酸化物

アルミニウム及び亜鉛等の他の金属の水酸化物

アンモニア、及び非置換又はヒドロキシ置換モノ、ジ、又はトリアルキルアミンのような有機アミン 10

ジシクロヘキシルアミン

トリブチルアミン

ピリジン

N-メチル、N-エチルアミン

ジエチルアミン

トリエチルアミン

モノー、ビスー、又はトリスー（2-ヒドロキシ低級アルキルアミン）、例えばモノー、ビスー、又はトリスー（2-ヒドロキシエチルアミン）、2-ヒドロキシ-tert-ブチルアミン、又はトリスー（ヒドロキシメチル）メチルアミン 20

N, N-ジ低級アルキル-N-（ヒドロキシ低級アルキル）-アミン、例えばN, N-ジメチル-N-（2-ヒドロキシエチル）アミン、又はトリー（2-ヒドロキシエチル）アミン

N-メチル-D-グルカミン

アルギニン、リシン

【0057】

本願明細書で使用されているように、「薬剂的に許容される溶媒和物」という表現は、式（I）～式（XXI）のいずれかの化合物の一つ又はそれ以上の分子に一種又はそれ以上の溶媒分子が会合して形成される溶媒和物を意味する。用語「溶媒和物」には、水和物（例、ヘミー水和物、モノー水和物、ジ-水和物、トリー水和物、テトラ-水和物、及び同様物）が含まれる。 30

【0058】

本願明細書で使用されているように、用語「喘息」は、様々な刺激に対する可逆的な気道閉塞、気道炎症、及び気道の感応性の増大により特徴づけられた肺の疾病、疾患又は状態を指す。

【0059】

「免疫抑制」は、免疫機能の低下に繋がる免疫系のいずれかの構成要素の障害を指す。この障害は、リンパ球機能の全血アッセイ、リンパ球増殖の検出、及びT細胞表面抗原の発現の評価等、従来の任意の手段を用いて測定することができる。抗ヒツジ赤血球（SRBC）第一（IgM）抗体応答アッセイ（通常、ブランクアッセイと称される）は、特定の 40
方法の一つである。この方法、及び他の方法は「Luster, M. I., Porter, C., Pait, D. G., White, K. L., Jr., Gennings, C., Munson, A. E.」、及び「Rosenthal, G. J., (1992)」、「Risk Assessment in Immunotoxicology I: Sensitivity and Predictability of Immune Tests.」、Fundam. Appl. Toxicol., 18, 200-210」に記載されている。T細胞依存性のイムノゲンに対する免疫応答の測定は、特に有利なアッセイの他の一つである。（Dean, J. H., House, R. V., 及びLuster, M. I., (2001)、「Immunotoxicology: Effects of, and Responses to, Drugs and Chemical 50

s.」In Principles and Methods of Toxicology: Fourth Edition (A. W. Hayes, Ed.), pp. 1415-1450, Taylor & Francis, Philadelphia, Pennsylvania)。

【0060】

本発明の化合物は、免疫疾患に罹患する被験者を治療するために使用され得る。本願明細書で使用されているように、用語「免疫疾患」及びそれに類似する用語は、自己免疫疾患を含む、動物の免疫系を原因として発症する疾病、疾患又は状態を意味する。免疫疾患は、免疫成分を有する疾病、疾患又は状態、及び実質的に又は完全に免疫系に媒介される疾病、疾患又は状態を含む。自己免疫疾患は、動物の免疫系が誤ってそれ自身を攻撃して、細胞、組織、臓器を標的としてしまう疾患である。例えば、自己免疫反応は、多発性硬化症として脳に向けられ、クローン病として消化管に向けられる。全身性エリトマトーデス（狼瘡）のような他の自己免疫疾患では、罹患した組織及び臓器は、同一疾病において個人間で異なり得る。狼瘡を有する人の中には、皮膚及び関節が冒されている人や皮膚、腎臓及び肺が冒されている人が存在し得る。結局、1型真性糖尿病における膵臓のインスリン生産細胞の破壊と同様、免疫系による組織の損傷は永久的なものであり得る。本発明の化合物及び本発明の方法を用いて改善し得る自己免疫疾患には、神経系の自己免疫疾患（例、多発性硬化症、重症筋無力症、ギランバレーのような免疫性神経疾患、及び自己免疫性ブドウ膜炎）、血液の自己免疫疾患（例、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血、及び自己免疫性血小板減少症）、血管の自己免疫疾患（例、側頭動脈炎、抗リン脂質抗体症候、ウェゲナー肉芽腫症のような血管炎、及びベーチェット病）、皮膚の自己免疫疾患（例、乾癬、疱疹状皮膚炎、尋常性天疱瘡、及び尋常性白斑）、胃腸系の自己免疫疾患（例、クローン病、潰瘍性大腸炎、原発性胆汁性肝硬変、及び自己免疫性肝炎、内分泌腺の自己免疫疾患（例、1型又は免疫介在性の真性糖尿病、バセドウ病、橋本甲状腺炎、自己免疫性卵巣炎及び／又は精巣炎、及び副腎の自己免疫疾患）、及び複数組織の自己免疫疾患（結合組織及び筋骨格系の疾患を含む）（例、関節リウマチ、全身性エリトマトーデス、強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎、強直性脊椎炎のような脊椎関節症、及びシェーグレン症候群）が含まれるが、これらに限定されるものではない。更に、他の免疫系仲介疾病、例えば移植片対宿主病及びアレルギー性疾患も、本願明細書の免疫疾患の定義に含まれる。炎症を原因として多くの免疫疾患が生じるため、免疫疾患及び炎症性疾患として考慮される疾患には、重複する部分がある。本発明の目的において、重複疾患の場合、その疾患は、免疫疾患又は炎症性疾患のいずれかとして考慮し得る。本願明細書にて「免疫疾患の治療」とは、本発明の化合物を、免疫疾患、該疾患の症状又は素因を有する被験者に対して本発明の化合物又は組成物を投与することを意味し、その目的とする所は、自己免疫疾患、該疾患の症状、又は該疾患の素因を治癒、改善、変更、作用、又は予防することにある。

【0061】

本願明細書で使用されているように、用語「アレルギー性疾患」は、通常は無害の物質に対するアレルギー応答に関連する疾病、疾患又は状態を意味する。これらの物質は環境（例えば、室内空気汚染物質、及び空気アレルギー）において見られるか、又は非環境的（例えば、皮膚アレルギー又は食物アレルギー）なものであり得る。アレルギーは、吸引、消化、皮膚との接触、又は注入（虫刺されを含む）を含む多数の経路を介して体内に入り込むことができる。多くのアレルギー性疾患は、アレルギー抗体IgEを生成する素因であるアトピーと関連する。IgEは体内のいずれの肥満細胞を敏感にすることができるため、アトピーを有する個体は一箇所以上の組織で疾病を発現することが多い。本発明の目的において、アレルギー性疾患は、感作アレルギーに対して再露出するときに発生し、次に炎症性メディエータの放出を引き起こす過敏症の全てを意味する。アレルギー性疾患には、アレルギー性鼻炎（例、花粉症）、副鼻腔炎、鼻副鼻腔炎、慢性又は反復性中耳炎、薬物反応、虫刺され反応、ラテックス反応、結膜炎、蕁麻疹、過敏症及び過敏症反応、アトピー性皮膚炎、喘息及び食物アレルギーが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0062】

本発明の化合物は、炎症性疾患を予防するか、又は炎症性疾患に罹患した被験者を治療するために使用され得る。本願明細書で使用されているように、「炎症性疾患」は、身体組織の炎症、又は炎症した部分を有することにより特徴づけられる疾病、疾患又は状態を意味する。これらには、局所炎症反応、及び全身の炎症が含まれる。炎症性疾患の例は、以下のとおりである。

移植拒絶反応

関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、及び増大された骨吸収に関連した骨疾患を含む関節の慢性炎症性疾患

回腸炎、潰瘍性大腸炎、バレット症候群、及びクローン病等の炎症性腸疾患

喘息、成人呼吸窮迫症候群、及び慢性閉塞性気道疾患等の炎症性肺疾患

角膜ジストロフィー、トラコーマ、オンコセルカ症、ブドウ膜炎、交感性眼炎、及び、眼内炎を含む炎症性眼疾患

歯肉炎及び歯周炎を含む慢性炎症性歯周疾患

結核

ハンセン病

尿毒症合併症、糸球体腎炎、及びネフローゼを含む炎症性腎疾患

硬化性皮膚炎、乾癬、及び湿疹を含む炎症性皮膚疾患

神経系の慢性脱髄疾患、多発性硬化症、A I D S 関連の神経変性、アルツハイマー病、感染性髄膜炎、脳脊髄炎、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、及びウイルス性又は自己免疫性脳炎を含む炎症性中枢神経疾患

免疫複合体血管炎、全身性狼瘡及び紅斑症、及び全身性エリトマトーデス（S L E）を含む自己免疫疾患

心筋症、虚血性心疾患、高コレステロール血症、及びアテローム性動脈硬化症等の炎症性心疾患

子癇前症を含む重大な炎症部分を有する他のさまざまな疾患

慢性肝不全、脳脊髄外傷、癌

グラム陽性又は陰性ショック、出血性ショック又はアナフィラキシーショック、癌化学療法によって炎症性サイトカインに反応して誘発されたショック、例えば、炎症性サイトカインに関連したショック、に例証される全身性の炎症も存在する。このようなショックは、例えば癌化学療法で使用された化学療法薬により誘発され得る。本願明細書にて「炎症性疾患の治療」は、炎症性疾患、炎症性疾患の徴候、又は炎症性疾患の素因を有する被験者に対して本発明の化合物又は組成物を投与することを意味し、その目的は炎症性疾患、炎症性疾患の症状、又は炎症性疾患の素因を治癒、緩和、変更、作用、又は予防することにある。

【0063】

「有効量」とは、被験者に投与された際に有益な結果を達成する化合物量、又は代替的に、インビボ又はインビトロにて所望の活性を有する化合物量を意味する。炎症性疾患及び自己免疫疾患では、有益な臨床的結果とは、治療しない場合と比較した、その疾病又は疾患に関連した症状の程度又は重大性の軽減、及び／又は被験者の寿命の延長、及び／又は生活の質の向上を含む。被験者に投与される化合物の正確な量は、疾病又は状態の種類及び重症度、並びに全身の健康状態、年齢、性別、体重、及び薬物耐性に依存するであろう。また炎症性疾患又は免疫疾患の程度、重症度及び種類、又は免疫抑制の求める程度にも依存するであろう。当業者は、これら及び他の要素に応じて適切な用量を決定することができる。本願明細書に開示されている化合物の有効量は、通常、一日約 1 mg/mm^2 ～約 10 g/mm^2 、好ましくは一日 10 mg/mm^2 ～約 1 g/mm^2 である。

【0064】

本発明の化合物は、一つ又はそれ以上のキラル中心及び／又は二重結合を含む場合があり、それ故、例えば二重結合異性体（即ち、幾何異性体）、エナンチオマー、又はジアステレオマー等の立体異性体として存在し得る。本発明によれば、本願明細書に記載される

化学構造は、本発明の化合物も含めて、対応するエナンチオマー及び立体異性体化合物の全てを包含する。即ち、立体異性体的に純粋な形態（例、幾何異性体的に純粋、エナンチオマー的に純粋、又はジアステレオマー的に純粋）と、エナンチオマー、ジアステレオマー、及び幾何異性体の混合物との双方を包含する。ある場合には、一つのエナンチオマー、ジアステレオマー、又は幾何異性体は、他と比較して優れた活性、又は改善された毒性若しくは動的プロファイルを有するものと想定される。その場合、本発明の化合物のそれらのエナンチオマー、ジアステレオマー、及び幾何異性体が好ましい。

【0065】

「IL-2の産生を抑制する」という表現、及び同様の表現は、（例えば、転写（mRNA発現）を抑制、又は翻訳（たんぱく質発現）を抑制することによって）IL-2合成を抑制すること、及び／又はIL-2の産生、及び／又は分泌能力のある細胞（例、Tリンパ球）におけるIL-2分泌を抑制することを意味する。同様に、“IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 又はINF- γ の産生を抑制する”という表現は、（例えば、転写、又は翻訳を抑制することによって）合成を抑制すること、及び／又はこれらのサイトカインの産生及び／又は分泌能力のある細胞においてその分泌を抑制することを意味する。

10

【0066】

本願明細書で使用されているように、化合物を「実質的に」含有する組成物とは、組成物が約80重量%超、より好ましくは約90重量%超、更に好ましくは約95重量%超、最も好ましくは約97重量%超の化合物を含有することを意味する。

20

【0067】

本願明細書で使用されているように、化合物が「実質的に存在しない」組成物とは、組成物が約20重量%未満、より好ましくは約10重量%未満、更に好ましくは約5重量%未満、最も好ましくは約3重量%未満の化合物を含有することを意味する。

【0068】

本願明細書で使用されているように、「実質的に完了した」反応とは、反応物が、約80重量%超、より好ましくは約90重量%超、更に好ましくは約95重量%超、最も好ましくは約97重量%超の所望の生成物を含むことを意味する。

【0069】

本願明細書で使用されているように、ラセミ混合物とは、分子の全キラル中心に対して、約50%のエナンチオマー、及び約50%の対応するエナンチオマーを含むことを意味する。本発明は、エナンチオマー的に純粋な、エナンチオマー的に富んだ、ジアステレオマー的に純粋な、ジアステレオマー的に富んだ式(I)～式(XXI)のいずれかの化合物の混合物、及び式(I)～式(XXI)のいずれかの化合物のラセミ混合物の全てを包含する。

30

【0070】

エナンチオマー及びジアステレオマー混合物は、例えばキラル相ガスクロマトグラフィー、キラル相高速液体クロマトグラフィー、化合物をキラル塩複合体として結晶化、化合物をキラル溶媒中で結晶化等、周知の方法を用いて、その構成要素であるエナンチオマー又は立体異性体に分割することができる。エナンチオマー及びジアステレオマーは、ジアステレオマー的に、又はエナンチオマー的に純粋な中間体、試薬、及び触媒を用いて、周知の不斉合成法によって得ることができる。

40

【0071】

本発明の化合物は、例えば獣医学的使用において、又は家畜の改良を目的として、患者（例、ヒトでない動物）に投与される際、又は臨床使用においてヒトに投与される際、通常、単独形態で、又は薬剤組成物中の単独形態で投与される。本願明細書で使用されているように、「単独で」とは、本発明の化合物が、（a）植物又は細胞のような天然源、好ましくは細胞培養物、又は（b）合成有機化合物の反応混合物、のいずれかの他の成分から分離されていることを意味する。本発明の化合物は、従来技術を使用して精製されることが好ましい。本願明細書で使用されているように、「精製された」とは、単離された

50

際、その単離物が本発明の一つの化合物を、その単離物の少なくとも95重量%、好ましくは少なくとも98重量%含んでいることを意味する。

【0072】

安定な構造が形成される置換基の選択、及び組合せのみが想定される。そのような選択及び組合せは当業者に明らかであり、不必要な実験を行うことなく決定され得る。

【0073】

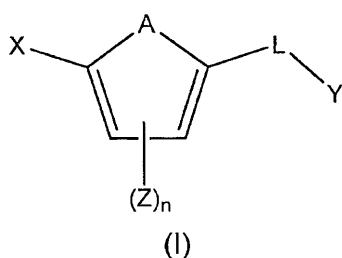
本発明は、以下の詳細な説明、及び例証的な実施例を参照することによって、より完全に理解することができ、本発明の実施態様は非限定的に例示されることを意図する。

【0074】

本発明は、免疫抑制、又は炎症疾患及び免疫疾患の治療又は予防にて特に有用である化合物及び薬剤組成物に関する。

【0075】

本発明の一実施態様は、式(I)の化合物、並びにその薬剤的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、及びプロドラッグに関する。



(式中、Xは、任意に置換されたフェニル、任意に置換された4H-[1, 2, 4]トリアゾール-4-イル、任意に置換されたピリジル、又は任意に置換されたインドリジニルであり、

Yは、NR₁R₂、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、又は任意に置換されたヘテロアリールであり、

Aは、-O-、-S(O)_p-、-NH-、-NZ-、-CH=CH-、-CZ=CH-、-CH=CZ-、-N=CH-、-N=CZ-、-CH=N-、-CZ=N-、又は-N=CH-、-N=CZ-、-CH=N-又は-CZ=N-のN-オキッドであり、

各Zは、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアラルキル、ハロアルキル、-C(O)NR₁R₂、-NR₄C(O)R₅、ハロ、-OR₄、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、-C(O)R₄、-NR₁R₂、-SR₄、-C(O)OR₄、-OC(O)R₄、-NR₄C(O)NR₁R₂、-OC(O)NR₁R₂、-NR₄C(O)OR₅、-S(O)_pR₄、又は-S(O)_pNR₁R₂からなる基から独立して選択され、

Lは、共有結合、-NRCH₂-、-CH₂NR-、-C(O)-、-NR-C(O)-、-C(O)-NR-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(S)-、-NR-C(S)-、-C(S)-NR-からなる基から選択されるリンカーであり、

各Rは、アルキル、アセチル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルから独立して選択され、

R₁及びR₂は、各々独立して、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、又は任意に置換されたヘテロアラルキルであるか、又はR₁及びR₂はそれらが結合する窒素と共に、任意に置換されたヘテロシクリル又は任意に置換されたヘテロアリールであり、

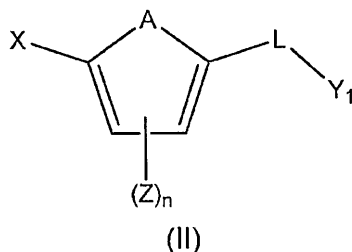
R_4 及び R_5 は、各々独立して、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、又は任意に置換されたヘテロアラルキルであり、

n は、0 又は 1～4 の整数であり、

p は 0、1、又は 2 である。）

【0076】

別の一実施態様において、本発明は、以下の構造式 (II) で表される化合物、並びにその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、及びプロドラッグに関する。



(式中、X、A、Z、L、及び n は、式 (I) に関して定義した通りであり、

Y_1 は、任意に置換されたアリール又は任意に置換されたヘテロアリールである。)

一実施態様において、本発明の化合物は、以下の一つ又はそれ以上の (例えば全部) が満たされることを条件として、上記に定義した式 (II) で表される。

1) Y_1 は、置換又は非置換のアリール、又は置換又は非置換のヘテロアリールで更に置換されたヘテロアリールではない。

2) X が p -ハロフェニル、 p -ニトロフェニル、 p -シアノフェニル、 p -(メトキシメチル)フェニル、 p -(ベンズアミド)フェニル、置換 p -(ベンズアミド)フェニル、又は p -カルボキシフェニルである場合、Y は、置換又は非置換のフェニル、非置換のフリル、置換又は非置換のチオフェニル、置換ベンゾ [b] チオフェニル、非置換チアゾリル、置換 7、8-ジヒドロナフチル、置換ピラジニル、又は置換又は非置換のピリジニルではない。

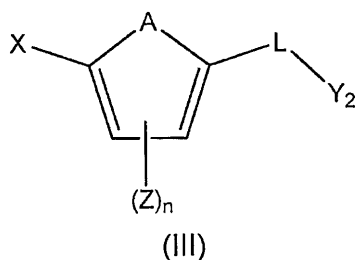
3) X が m -ニトロフェニル又は m -(トリフルオロメチル)フェニルである場合、Y は置換又は非置換のフェニルではない。

4) X は、そのオルト位が $-S(O)_2NH_2$ で置換されたフェニルではない。

5) Y_1 が置換 1H-ピラゾリルである場合、X はニトロフェニルではない。

【0077】

別の一実施態様において、本発明は、式 (III) で表される化合物、並びにその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、及びプロドラッグに関する。



(式中、X、A、Z、L、及び n は、式 (I) で定義された通りであり、

Y_2 は、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、又は任意に置換されたヘテロシクリルである。)

一実施態様において、本発明の化合物は、以下の条件の一つ又はそれ以上 (例えば全部) が満たされることを条件として、上記に定義した式 (III) で表される。

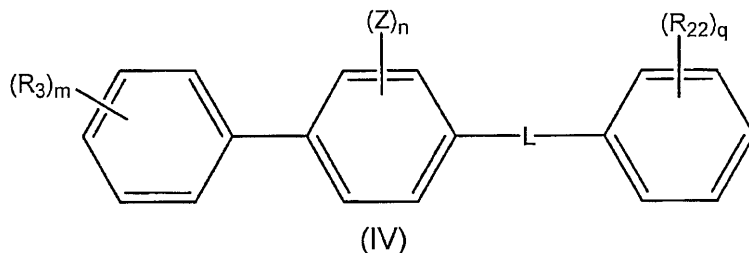
1) X は、そのオルト位が $-CN$ 又は $-S(O)_2NH_2$ で置換されたフェニルではない。

2) Y_2 は、置換又は非置換のアリール、又は置換又は非置換のヘテロアリールで更に置換された4、5-ジヒドロイソキサゾリルではない。

3) Y_2 は、置換シクロペンテニルではない。

【0078】

別の一実施態様において、本発明は、式(IV)で表される化合物、並びにその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、及びプロドラッグに関する。



10

(式中、L、Z及びnは、式(I)で定義した通りであり、

R_3 及び R_{22} は、各々独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアラルキル、ハロアルキル、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)R_5$ 、ハロ、 $-OR_4$ 、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-SR_4$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-OC(O)R_4$ 、 $-NR_4C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)OR_5$ 、 $-S(O)_pR_4$ 、又は $-S(O)_pNR_1R_2$ からなる基から選択され、

20

R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 及び p は、上記に定義した通りであり、

m 及び q は、各々独立して0又は1～5の整数である。)

一実施態様において、本発明の化合物は、以下の条件の一つ又はそれ以上(例えば全部)が満たされることを条件として、式(IV)で表される。

1) Xがp-ハロフェニル、p-ニトロフェニル、p-シアノフェニル、p-(メトキシメチル)フェニル、p-(ベンズアミド)フェニル、置換p-(ベンズアミド)フェニル、又はp-カルボキシフェニルである場合、Y又は Y_1 は置換又は非置換のフェニル、非置換フリル、置換又は非置換のチオフェニル、置換ベンゾ[b]チオフェニル、非置換チアゾリル、置換7、8-ジヒドロナフチル、置換ピラジニル、又は置換又は非置換のピリジニルではない。

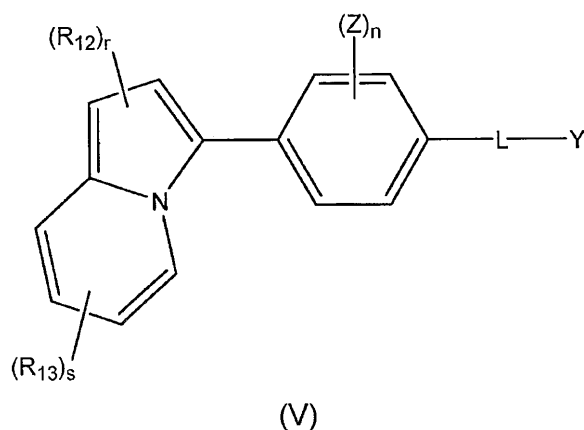
30

2) Xはm-ニトロフェニル又はm-(トリフルオロメチル)フェニルであり、Y又は Y_1 は、置換又は非置換のフェニルではない。

3) Xは、そのオルト位が $-S(O)_2NH_2$ で置換されたフェニルではない。

【0079】

別の一実施態様において、本発明は、式(V)で表される化合物、並びにその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、及びプロドラッグに関する。

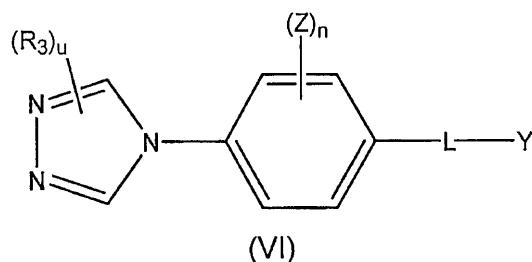


10

(式中、Y、Z及びnは、式(I)に定義した通りであり、 R_{12} 及び R_{13} は、各々独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアラルキル、ハロアルキル、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)R_5$ 、ハロ、 $-OR_4$ 、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-SR_4$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-OC(O)R_4$ 、 $-NR_4C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)OR_5$ 、 $-S(O)_pR_4$ 、又は $-S(O)_pNR_1R_2$ であり、
 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 及びpは、上記に定義した通りであり、
 rは、0、1又は2であり、
 sは、0又は1～4の整数である。)

【0080】

別の一実施態様において、本発明は、式(VI)で表される化合物、並びにその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、及びプロドラッグに関する。



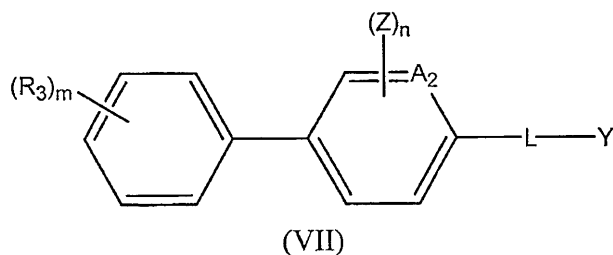
30

(式中、Y、Z、L、及びnは、式(I)に関して定義した通りであり、
 R_3 は、式(IV)に関して定義した通りであり、
 u、は0、1、又は2である。)

【0081】

別の一実施態様において、本発明は、式(VII)で表される化合物、並びにその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、及びプロドラッグに関する。

40

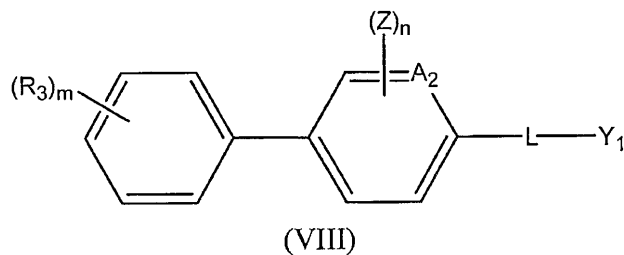


(式中、Y、Z、L、及びnは式(I)に定義した通りであり、
 A_2 は、CH、CZ、N又はN→Oであり、
 R_3 及びmは、式(IV)に定義した通りである。)

50

【0082】

別の一実施態様において、本発明は、式(VIII)で表される化合物、並びにその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、及びプロドラッグに関する。

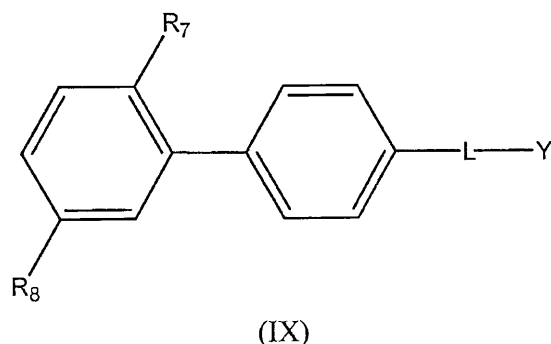


10

(式中、L、Z及びnは式(I)に定義した通りであり、
Y₁は式(II)に定義した通りであり、
R₃及びmは式(IV)に定義した通りであり、
A₂は式(VI)に定義した通りである。)

【0083】

別の一実施態様において、本発明は、式(IX)で表される化合物、並びにその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、及びプロドラッグに関する。



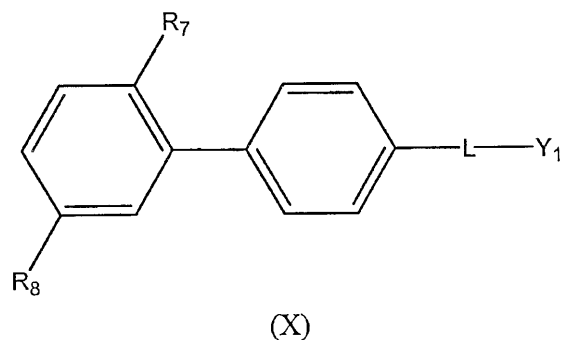
20

(式中、Y及びLは式(I)に定義した通りであり、
R₇及びR₈は、R₇又はR₈の少なくとも一つが-Hではないことを条件として、各々独立して-H、-CF₃、-CN、-C(O)CH₃、-F、-Cl、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)OCH₂CH₃、-SCH₃、-NHCH₃、又は低級アルキルである。)

30

【0084】

別の一実施態様において、本発明は、式(X)で表される化合物、並びにその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、及びプロドラッグに関する。

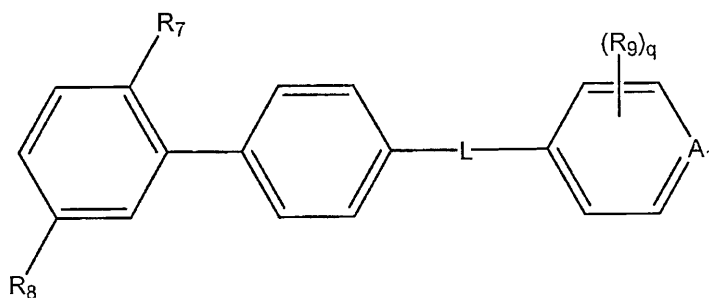


40

(式中、Lは式(I)に定義した通りであり、
Y₁は式(II)に定義した通りであり、
R₇及びR₈は、式(IX)に定義した通りである。)

【0085】

別の一実施態様において、本発明は、式(XI)で表される化合物、並びにその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、及びプロドラッグに関する。

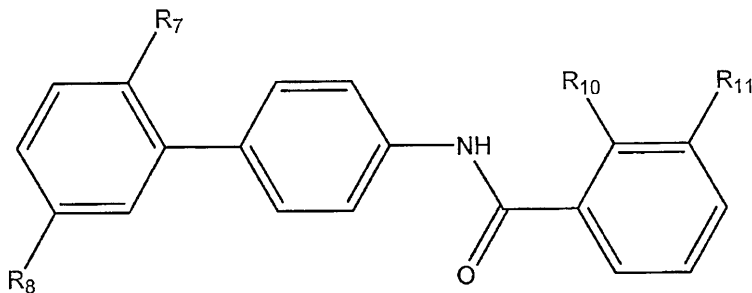


(XI)

(式中、Lは、式(I)に定義した通りであり、
 R_7 及び R_8 は、式(IX)に定義した通りであり、
 A_1 は、CH、CR₉、N又はN→Oであり、
 R_9 は、各々独立して、ハロ、低級アルキル、低級ハロアルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルコキシ、又はヒドロキシルであり、
 q は、0又は1～5の整数である。)

【0086】

別の一実施態様において、本発明は、式(XII)で表される化合物、並びにその薬剤的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、及びプロドラッグに関する。

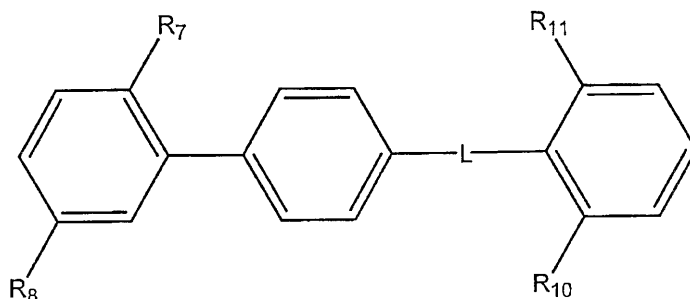


(XII)

(式中、 R_7 及び R_8 は式(IX)に定義した通りであり、
 R_{10} 及び R_{11} は、各々独立して、-F、-Cl、低級アルキル、低級ハロアルキル、低級アルコキシ又は低級ハロアルコキシである。)

【0087】

別の一実施態様において、本発明は、式(XIII)で表される化合物、並びにその薬剤的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、及びプロドラッグに関する。



(XIII)

(式中、Lは、式(I)に定義した通りであり、
 R_7 及び R_8 は、式(IX)に定義した通りであり、
 R_{10} 及び R_{11} は、式(XII)に定義した通りである。)

【0088】

一実施態様において、本発明の化合物は、式(I)、(II)、(IV)、(VII)～(XII)、(XIX)及び(X)のいずれかで表され、但し以下の条件の一つ又はそれ以上(例えば全部)が満たされることを条件とする。

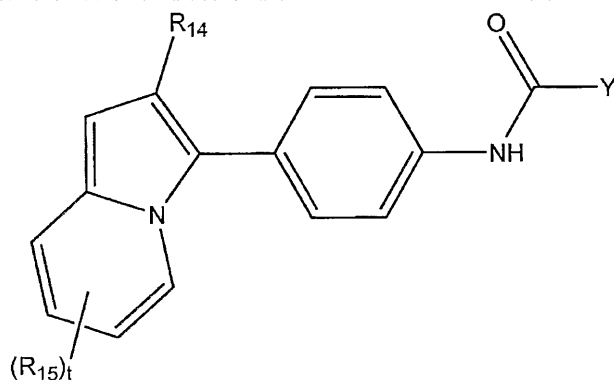
1) Xがp-ハロフェニル、p-ニトロフェニル、p-シアノフェニル、p-(メトキシメチル)フェニル、p-(ベンズアミド)フェニル、置換p-(ベンズアミド)フェニル、又はp-カルボキシフェニルである場合、Y又はY₁は、置換又は非置換のフェニル、非置換フリル、置換又は非置換のチオフェニル、置換ベンゾ[b]チオフェニル、非置換チアゾリル、置換7、8-ジヒドロナフチル、置換ピラジニル、又は置換又は非置換のピリジニルではない。

2) Xがm-ニトロフェニル又はm-(トリフルオロメチル)フェニルである場合、Y又はY₁は、置換又は非置換のフェニルではない。

3) Xは、そのオルト位が-S(O)₂NH₂で置換されたフェニルではない。

【0089】

一実施態様において、本発明は、式(XIV)で表される化合物、並びにその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、及びプロドラッグに関する。



(XIV)

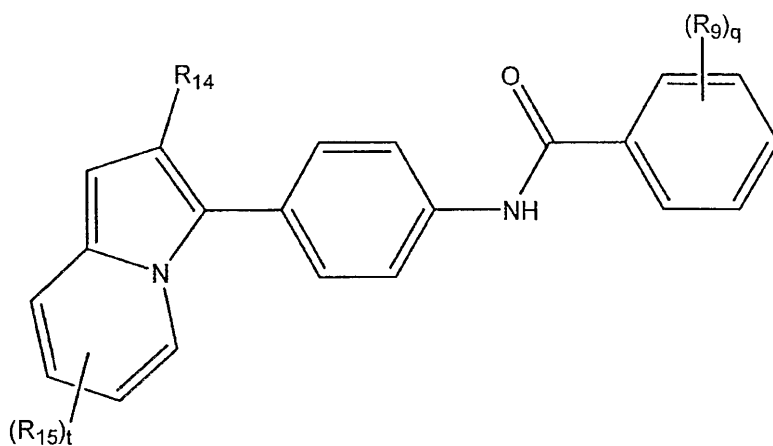
(式中、Yは式(I)に定義した通りであり、

R₁₄及びR₁₅は、各々独立して、-CF₃、-OCH₃、-F、-Cl、又は-C(O)OCH₃であり、

tは、0、1又は2である。)

【0090】

別の一実施態様において、本発明は、式(XV)で表される化合物、並びにその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、及びプロドラッグに関する。



(XV)

(式中、R₉及びqは、式(XI)に定義した通りであり、

R₁₄、R₁₅及びtは、式(XIV)に定義した通りである。)

【0091】

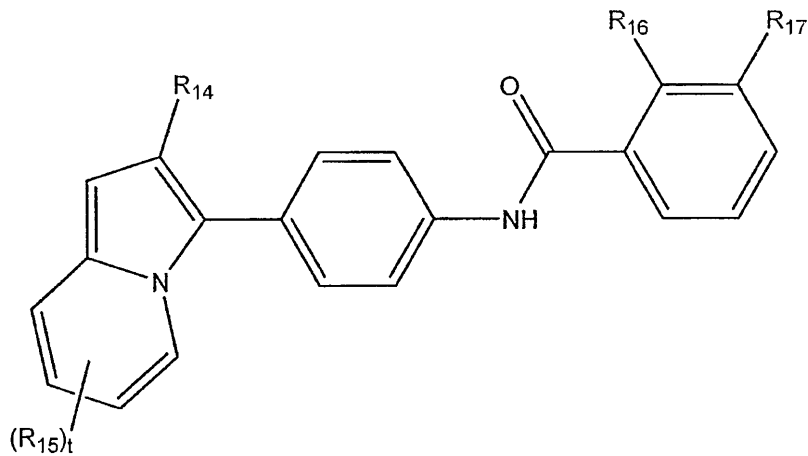
別の一実施態様において、本発明は、式(XVI)で表される化合物、並びにその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、及びプロドラッグに関する。

10

20

30

40

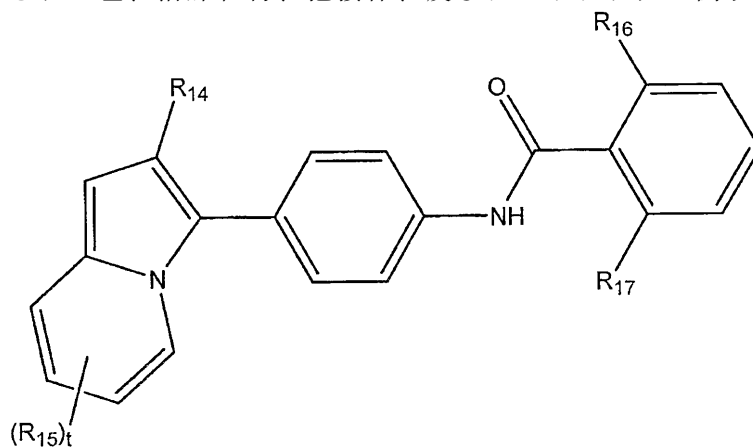


(XVI)

(式中、 R_{14} 、 R_{15} 、及び t は、式(XIV)に定義した通りであり、 R_{16} 及び R_{17} は、各々独立して、 $-F$ 又は $-OCH_3$ である。)

【0092】

別の一実施態様において、本発明は、式(XVII)で表される化合物、並びにその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、及びプロドラッグに関する。

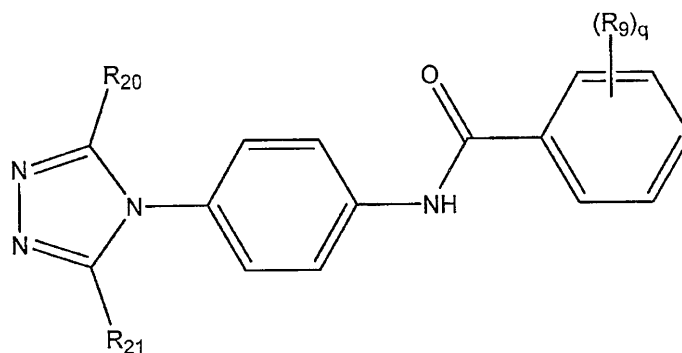


(XVII)

(式中、 R_{14} 、 R_{15} 、及び t は、式(XIV)に関して定義した通りであり、 R_{16} 及び R_{17} は、式(XV)に関して定義した通りである。)

【0093】

別の一実施態様において、本発明は、式(XVIII)で表される化合物、並びにその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、及びプロドラッグに関する。



(XVIII)

(式中、 R_9 及び q は、式(XI)に定義した通りであり、 R_{20} 及び R_{21} は、各々独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、低級アルキル、チオフェニ

10

20

30

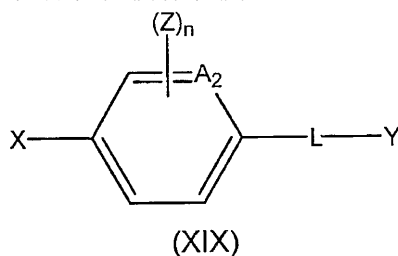
40

50

ル、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、又は $-\text{OCF}_3$ である。）

【0094】

別の一実施態様において、本発明は、式（XIX）で表される化合物、並びにその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、及びプロドラッグに関する。

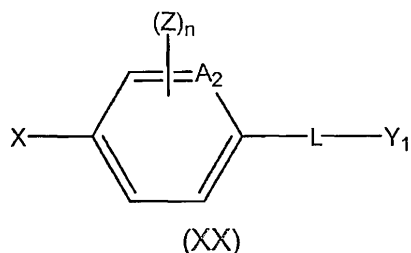


10

（式中、X、Y、L、Z、及びnは、式（I）に定義した通りであり、 A_2 は、式（VII）に定義した通りである。）

【0095】

別の一実施態様において、本発明は、式（XX）で表される化合物、並びにその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、及びプロドラッグに関する。



20

（式中、X、L、Z、及びnは式（I）に定義した通りであり、 Y_1 は、式（II）に定義した通りであり、 A_2 は、式（VII）に関して定義した通りである。）

一実施態様において本発明の化合物は、以下の条件の一つ又はそれ以上（例えば全部）が満たされることを条件として、上記に定義したような式（XX）で表される。

1) Y_1 は、置換又は非置換のアリール、又は置換又は非置換のヘテロアリールで更に置換されたヘテロアリールではない。

30

2) Xがp-ハロフェニル、p-ニトロフェニル、p-シアノフェニル、p-(メトキシメチル)フェニル、p-(ベンズアミド)フェニル、置換p-(ベンズアミド)フェニル、又はp-カルボキシフェニルである場合、Yは置換又は非置換のフェニル、非置換フリル、置換又は非置換チオフェニル、置換ベンゾ[b]チオフェニル、非置換チアゾリル、置換7、8-ジヒドロナフチル、置換ピラジニル、又は置換又は非置換のピリジニルではない。

3) Xがm-ニトロフェニル又はm-(トリフルオロメチル)フェニルである場合、 Y_1 は置換又は非置換のフェニルではない。

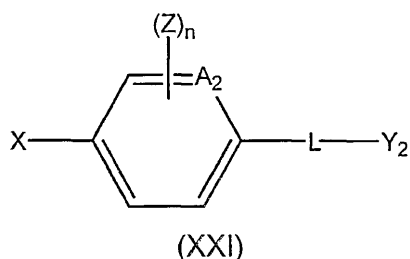
4) Xは、そのオルト位が $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ で置換されたフェニルではない。

5) Y_1 が置換1H-ピラゾリルである場合、Xはニトロフェニルではない。

40

【0096】

別の一実施態様において、本発明は、式（XXI）で表される化合物、並びにその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、及びプロドラッグに関する。



50

(式中、X、L、Z、及びnは式(I)に定義した通りであり、
Y₂は式(III)に定義した通りであり、
A₂は式(VII)に定義した通りである。)

一実施態様において、本発明の化合物は、以下の条件の一つ又はそれ以上(例えば全部)が満たされることを条件として、上記に定義したような式(XXI)で表される。

1) Xは、そのオルト位が-CN又は-S(O)₂NH₂で置換されたフェニルではない。

2) Y₂は、置換又は非置換のアリール、又は置換又は非置換のヘテロアリールで更に置換された4、5-ジヒドロイソキサゾリルではない。

3) Y₂は、置換シクロペンテニルではない。

10

【0097】

別の一実施態様において、本発明は、以下の基から選択される化合物、並びにその薬剤的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、及びプロドラッグ。
に関する。

3-フルオロ-N-(2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-イソニコチンアミド

3-フルオロ-N-(2'-メチル-ビフェニル-4-イル)-イソニコチンアミド

3-フルオロ-N-(3'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-イソニコチンアミド

N-(2, 2'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-2, 3-ジフルオロ-ベンズアミド

20

N-[4-(1, 2-ジメチルブタ-1-エニル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-2, 3-ジフルオロ-ベンズアミド

4'-(2, 3-ジフルオロ-ベンジルアミノ)-ビフェニル2-カルボン酸ジメチルアミド

N-(2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-ニコチンアミド

N-(2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-イソニコチンアミド

チオフエン-2-カルボン酸(2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド

4-フルオロ-N-(2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-ベンズアミド

30

2, 4-ジメチルチアゾール-5-カルボン酸(2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド

4-トリフルオロメチル-N-(2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-ニコチンアミド

2-メチル-5-トリフルオロメチル-オキサゾール-4-カルボン酸(2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド

2-エチル-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド

2, 3-ジフルオロ-N-(2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-ベンズアミド

40

2, 5-ジフルオロ-N-(2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-ベンズアミド

2, 3-ジフルオロ-N-(3-フルオロ-2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-ベンズアミド

N-(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-2, 3-ジフルオロ-ベンズアミド

2, 3-ジフルオロ-N-(2'-フルオロ-5'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-ベンズアミド

2, 3-ジフルオロ-N-(4'-フルオロ-2'-トリフルオロメチル-ビフェニル

50

- 4-イル) -ベンズアミド
 2, 3-ジフルオロ-N-[4-(2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
 2, 3-ジフルオロ-N-(2'-フルオロ-6'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-ベンズアミド
 2, 3-ジフルオロ-N-(2'-クロロ-5'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-ベンズアミド
 4-メチル-[1, 2, 3]-チアジアゾール-5-カルボン酸(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド
 ピリジン-2-カルボン酸(2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド 10
 ピラジン-2-カルボン酸(2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド
 4-メチル-[1, 2, 3]-チアジアゾール-5-カルボン酸(2'-クロロ-5'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド
 N-(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-2, 5-ジフルオロ-ベンズアミド
 N-(2', 5'-ジクロロ-ビフェニル-4-イル)-2, 3-ジフルオロ-ベンズアミド
 N-(5'-シアノ-2'-メトキシ-ビフェニル-4-イル)-2, 3-ジフルオロ-ベンズアミド 20
 N-(2', 5'-ジメトキシ-ビフェニル-4-イル)-2, 3-ジフルオロ-ベンズアミド
 N-[4-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-[1, 2, 4]トリアゾール-4-イル)-フェニル]-2, 3-ジフルオロ-ベンズアミド
 3-メチル-チオフェン-2-カルボン酸-(4-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-[1, 2, 4]トリアゾール-4-イル)-フェニル)-アミド
 N-[4-(3-トリフルオロメチル-5-(チオフェン-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾール-4-イル)-フェニル]-2, 3-ジフルオロ-ベンズアミド
 N-[4-(3-トリフルオロメチル-5-(チオフェン-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾール-4-イル)-フェニル]-2, 3-ジフルオロ-ベンズアミド 30
 N-[4-(3-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル)-フェニル]-2, 3-ジフルオロ-ベンズアミド
 N-[4-(3-シアノ-5-トリフルオロメチル-ピリド-2-イル)-フェニル]-2, 3-ジフルオロ-ベンズアミド
 N-(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-2-メトキシ-ベンズアミド
 5-メチル-イソオキサゾール-3-カルボン酸(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド
 1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド 40
 [1, 2, 3]-チアジアゾール-4-カルボン酸(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド
 イソオキサゾール-5-カルボン酸(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド
 3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-カルボン酸(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド
 N-(2'-メトキシ-5'-クロロ-ビフェニル-4-イル)-2, 3-ジフルオロ-ベンズアミド
 N-(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-2-メトキシ 50

シベンズアミド

N-(2'-メトキシ-5'-メチル-ビフェニル-4-イル)-2,3-ジフルオロベンズアミド

N-(2',5'-ジメチルビフェニル-4-イル)-2,3-ジフルオロベンズアミド

3-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸(2',5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド

N-(2',5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド

N-(2'-メトキシ-5'-アセチル-ビフェニル-4-イル)-2,3-ジフルオロベンズアミド

10

5-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸(2',5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド

N-(2',4',5'-トリメチル-ビフェニル-4-イル)-2,3-ジフルオロベンズアミド

N-(2',5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-2,3-ジメチルベンズアミド

N-(2',5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-2-メチル-3-クロロベンズアミド

N-(2',5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-2-メチル-3-フルオロベンズアミド

20

N-(2',5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-2-メチル-3-メトキシベンズアミド

4-メチル-[1,2,3]-チアジアゾール-5-カルボン酸(2',5'-ジメトキシビフェニル-4-イル)-アミド

N-(2',5'-ジメトキシ-ビフェニル-4-イル)-2-メチルベンズアミド
2-メチル-ピリジン-3-カルボン酸(2',5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド

2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシ-5-カルボン酸(2',5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド

30

1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸(2',5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド

3-メチル-ピリジン-4-カルボン酸(2',5'-ジメトキシ-ビフェニル-4-イル)-アミド

3-メチル-ピリジン-4-カルボン酸(2',5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド

3-メチル-ピリジン-4-カルボン酸(2'-メトキシ-5'-クロロビフェニル-4-イル)-アミド

3-フルオロ-ピリジン-4-カルボン酸(2',5'-ジメトキシビフェニル-4-イル)-アミド

40

3-フルオロ-ピリジン-4-カルボン酸(2'-メトキシ-5'-クロロビフェニル-4-イル)-アミド

3-フルオロ-ピリジン-4-カルボン酸(2',5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド

3-メチル-ピリジン-4-カルボン酸(2'-メトキシ-5'-メチルビフェニル-4-イル)-アミド

3-メチル-ピリジン-4-カルボン酸(2',5'-ジメチルビフェニル-4-イル)-アミド

4-メチル-[1,2,3]-チアジアゾール-5-カルボン酸(2'-メトキシ-5'-アセチル-ビフェニル-4-イル)-アミド

50

3-フルオロ-ピリジン-4-カルボン酸 (2'-ジフルオロメトキシ-5'-クロロ
ビフェニル-4-イル) -アミド

4-メチル- [1, 2, 3] -チアジアゾール-5-カルボン酸 {2' - (N, N-ジ
メチルアミノ) -5' -トリフルオロメチルビフェニル-4-イル} -アミド

3-メチル-ピリジン-4-カルボン酸 (2' -クロロ-5' -トリフルオロメチルビ
フェニル-4-イル) -アミド

3-メチル-ピリジン-4-カルボン酸 (2' -メチルスルファニル-ビフェニル-4
-イル) -アミド

3-メチル-ピリジン-4-カルボン酸 (2' -エチル-ビフェニル-4-イル) -ア
ミド

3-メチル-ピリジン-4-カルボン酸 (2' -イソプロピルビフェニル-4-イル)
-アミド

N- {5- (2', 5'-ジメトキシフェニル) -ピリド-2-イル} -2-メチルベ
ンズアミド

3-メチル-ピリジン-4-カルボン酸 (2', 5' -ジエチルビフェニル-4-イル
) -アミド

3-メチル-ピリジン-4-カルボン酸 {2' - (N, N-ジメチルアミノ) -5' -
メトキシビフェニル-4-イル} -アミド

3-メチル-ピリジン-4-カルボン酸 {2' - (N-ジメチルアミノ) -5' -カル
ボエトキシビフェニル-4-イル} -アミド

3-メチル-ピリジン-4-カルボン酸 (2' -エトキシ-5' -クロロビフェニル-
4-イル) -アミド

N- (2' -ジメトキシ-5' -クロロビフェニル-4-イル) -2, 6-ジフルオロ
ベンズアミド

N- (2' -メトキシ-5' -クロロ-ビフェニル-4-イル) -2, 4, 5-トリフ
ルオロベンズアミド

N- (2', 5' -ビス-トリフルオロメチルビフェニル-4-イル) -2, 6-ジフ
ルオロベンズアミド

N- (2' -クロロ-5' -トリフルオロメチルビフェニル-4-イル) -2, 6-ジ
フルオロベンズアミド

N- (2', 5' -ジメチルビフェニル-4-イル) -2, 6-ジフルオロベンズアミ
ド

N- (2', 5' -ジクロロビフェニル-4-イル) -2, 6-ジフルオロベンズアミ
ド

2, 3-ジフルオロ-N- [4- (2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル
) -フェニル] -ベンズアミド

2, 5-ジフルオロ-N- [4- (2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル
) -フェニル] -ベンズアミド

3, 4-ジメトキシ-N- [4- (2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル
) -フェニル] -ベンズアミド

N- [4- (5-クロロ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル) -フェ
ニル] -2, 3-ジフルオロ-ベンズアミド

5-クロロ-3- [4- (2, 3-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ) -フェニル] -2
-トリフルオロメチル-インドリジン-6-カルボン酸メチルエステル

3- [4- (2, 3-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ) -フェニル] -2-トリフルオ
ロメチル-インドリジン-6-カルボン酸メチルエステル

2, 3-ジフルオロ-N- [4- (6-メトキシ-2-トリフルオロメチル-インドリ
ジン-3-イル) -フェニル] -ベンズアミド

N- [4- (5-フルオロ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル) -フ
ェニル] -2, 3-ジフルオロ-ベンズアミド

10

20

30

40

50

N- [4- (5-メトキシ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル) -フェニル] -2, 3-ジフルオロ-ベンズアミド

N- [4- (5-クロロ-2, 7-ビス-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル) -フェニル] -2, 3-ジフルオロ-ベンズアミド

5-メトキシ-3- [4- (2, 3-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ) -フェニル] -2-トリフルオロメチル-インドリジン-6-カルボン酸メチルエステル

2, 3-ジフルオロ-N- [4- (8-メトキシ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル) -フェニル] -ベンズアミド

5-クロロ-3- [4- (2, 3-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ) -フェニル] -2-トリフルオロメチル-インドリジン-7-カルボン酸メチルエステル

5-クロロ-3- [4- (2, 6-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ) -フェニル] -2-トリフルオロメチル-インドリジン-7-カルボン酸メチルエステル

2, 6-ジフルオロ-N- [4- (8-メトキシ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル) -フェニル] -ベンズアミド

5-メトキシ-3- [4- (2, 6-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ) -フェニル] -2-トリフルオロメチル-インドリジン-6-カルボン酸メチルエステル

N- [4- (5-クロロ-2, 7-ビス-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル) -フェニル] -2, 6-ジフルオロ-ベンズアミド

N- [4- (5-メトキシ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル) -フェニル] -2, 6-ジフルオロ-ベンズアミド

N- [4- (5-フルオロ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル) -フェニル] -2, 6-ジフルオロ-ベンズアミド

2, 6-ジフルオロ-N- [4- (6-メトキシ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル) -フェニル] -ベンズアミド

3- [4- (2, 6-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ) -フェニル] -2-トリフルオロメチル-インドリジン-6-カルボン酸メチルエステル

5-クロロ-3- [4- (2, 6-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ) -フェニル] -2-トリフルオロメチル-インドリジン-6-カルボン酸メチルエステル

N- [4- (5-クロロ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル) -フェニル] -2, 6-ジフルオロ-ベンズアミド

N- [4- (5-クロロ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル) -フェニル] -2, 4, 5-トリフルオロ-ベンズアミド

5-クロロ-3- [4- (2, 4, 5-トリフルオロ-ベンゾイルアミノ) -フェニル] -2-トリフルオロメチル-インドリジン-6-カルボン酸メチルエステル

3- [4- (2, 4, 5-トリフルオロ-ベンゾイルアミノ) -フェニル] -2-トリフルオロメチル-インドリジン-6-カルボン酸メチルエステル

2, 4, 5-トリフルオロ-N- [4- (5-フルオロ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル) -フェニル] -ベンズアミド

2, 4, 5-トリフルオロ-N- [4- (6-メトキシ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル) -フェニル] -ベンズアミド

2, 4, 5-トリフルオロ-N- [4- (5-メトキシ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル) -フェニル] -ベンズアミド

N- [4- (5-クロロ-2, 7-ビス-トリフルオロ r i i エチル-インドリジン-3-イル) -フェニル] -2, 4, 5-トリフルオロ-ベンズアミド

5-メトキシ-3- [4- (2, 4, 5-トリフルオロ-ベンゾイルアミノ) -フェニル] -2-トリフルオロメチル-インドリジン-6-カルボン酸メチルエステル

2, 4, 5-トリフルオロ-N- [4- (8-メトキシ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル) -フェニル] -ベンズアミド

5-クロロ-3- [4- (2, 4, 5-トリフルオロ-ベンゾイルアミノ) -フェニル] -2-トリフルオロメチル-インドリジン-7-カルボン酸メチルエステル

10

20

30

40

50

2, 4, 5-トリフルオロ-N-[4-(7-メトキシ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド

2, 6-ジフルオロ-N-[4-(7-メトキシ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド

2, 3-ジフルオロ-N-[4-(7-メトキシ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド

N-(2', 5'-ジメトキシ-ビフェニル-4-イル)-2, 6-ジフルオロ-ベンズアミド

N-(2'-トリフルオロメチル-5'-メチル-ビフェニル-4-イル)-2, 6-ジフルオロ-ベンズアミド

N-(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-2, 6-ジフルオロ-ベンジルアミン

N-(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-2, 6-ジフルオロ-ベンジルアミンHCl塩

N-(2'-メトキシ-5'-クロロ-ビフェニル-4-イル)-2, 6-ジフルオロ-ベンジルアミン

N-(2'-メトキシ-5'-クロロ-ビフェニル-4-イル)-2, 6-ジフルオロ-ベンジルアミンHCl塩

N', N'-ジエチルN-(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)ウレア

2, 3-ジフルオロ-N-[4-(2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド

4-メチル-N-[4-(2-メチル-インドリジン-3-イル)-フェニル]-[1, 2, 3]チアジアゾール5-カルボン酸-アミド

【0098】

式(I)～(XXI)のいずれかに示される特定の化合物は、

Aが-CH=CH-、-CH=N-又は-N=CH-であるか、又はA₂がCHであり、

Lが-C(O)-、-NR-C(O)-、-C(O)-NR-、C(S)-、-NR-C(S)-、-C(S)-NR-からなる基から選択されるリンカー(例、-NH-C(O)-又は-C(O)-NH-)であるか、又はLが-NHC(O)-又は-NHCH₂-であり、

Y又はY₁が、任意に置換された5又は6員環のアリール又は任意に置換された5又は6員環のヘテロアリールであるか、

Y又はY₁が、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたピリジル、任意に置換されたチオフエニル、[1, 2, 3]チアジアゾリル、任意に置換されたイソオキサゾリル、ピラゾリル、キノリニル、イミダゾリル、又は2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシンであるか、

Y又はY₁が、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたピリジル、又は任意に置換された[1, 2, 3]チアジアゾリルであるか、

Y又はY₁が、いずれもハロ(例、F又はCl)、低級アルキル(例、メチル又はエチル)、ハロゲン化低級アルキル(例、CF₃)、又は低級アルコキシから独立して選択された1～3個(例、1～2個)の置換基で任意に置換されてもよい、任意に置換されたアリール又は任意に置換されたヘテロアリール(例、フェニル、チアジアゾリル、ピリジル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、キノリニル、イミダゾリル、ピラゾリル又はピラジニル)であるか、

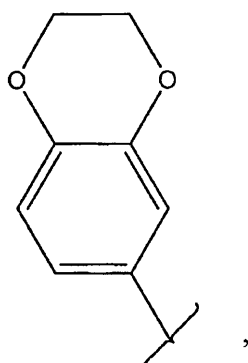
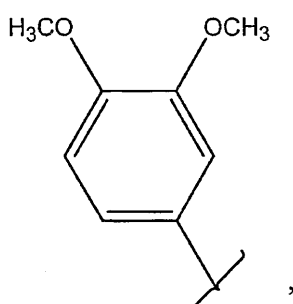
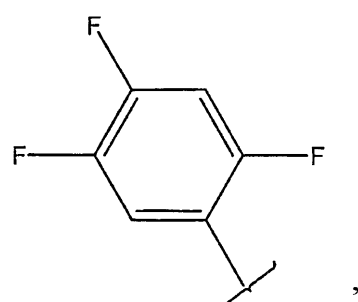
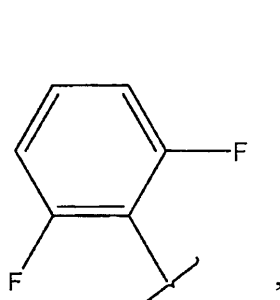
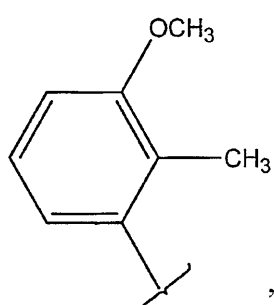
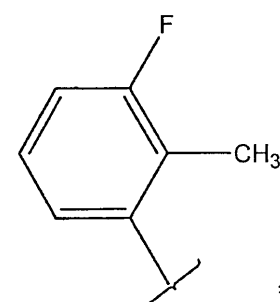
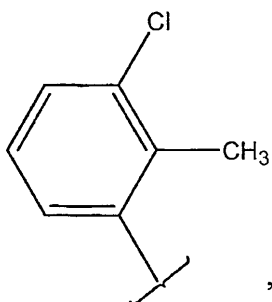
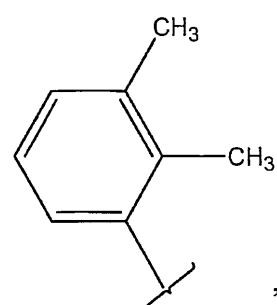
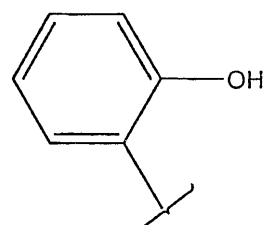
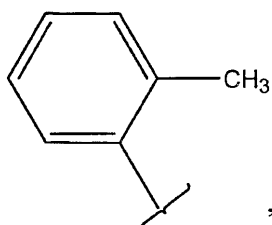
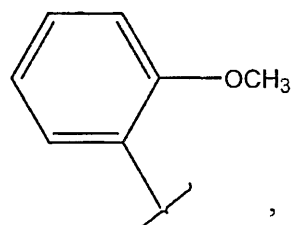
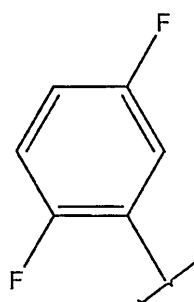
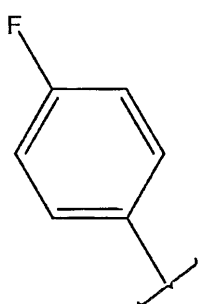
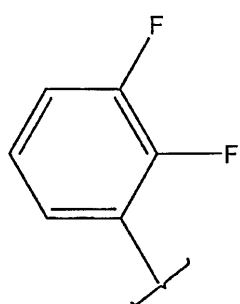
Y又はY₁が、以下の構造式からなる基から選択されるか、

10

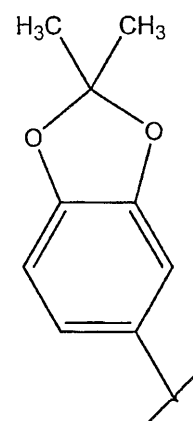
20

30

40



及び



;

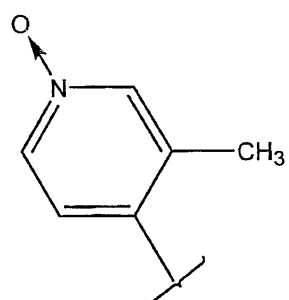
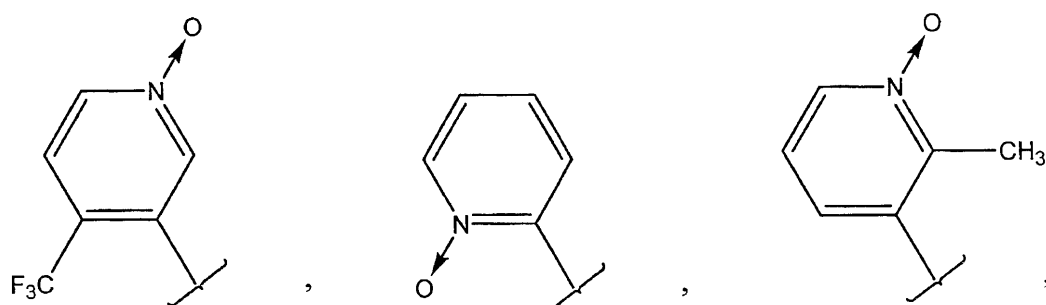
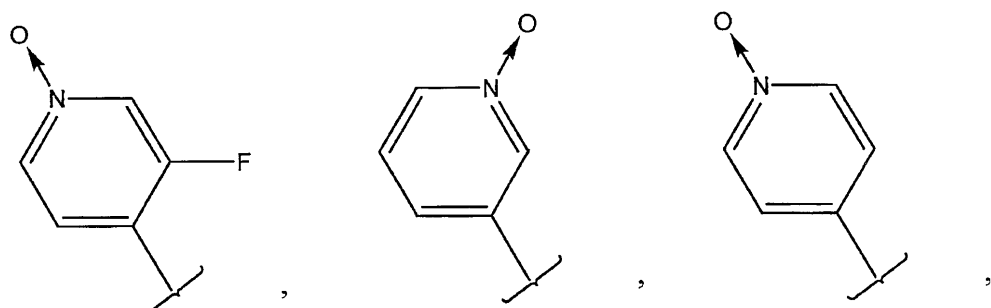
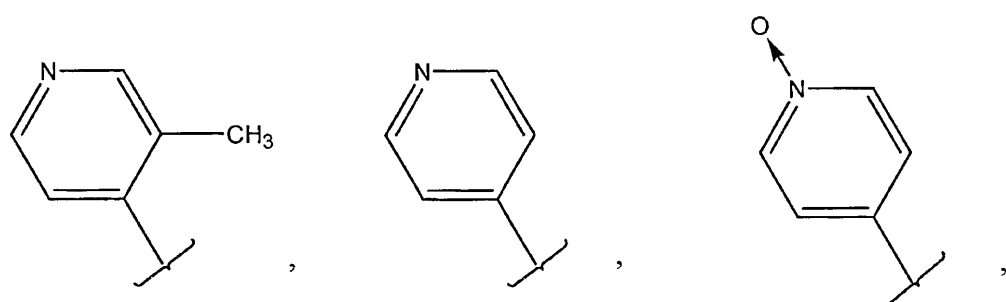
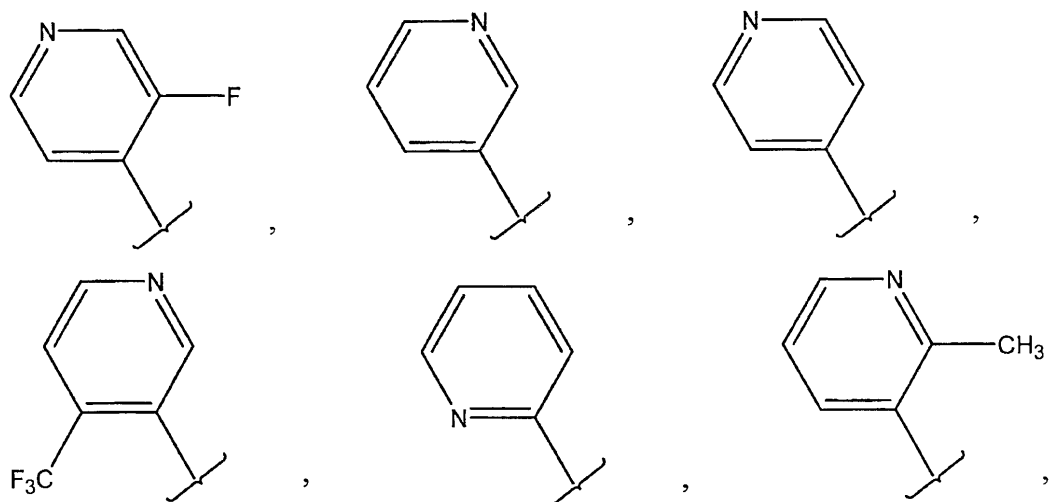
Y又はY₁が、以下の構造式からなる基から選択されるか、

10

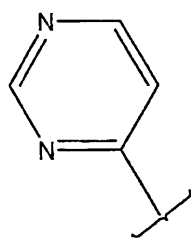
20

30

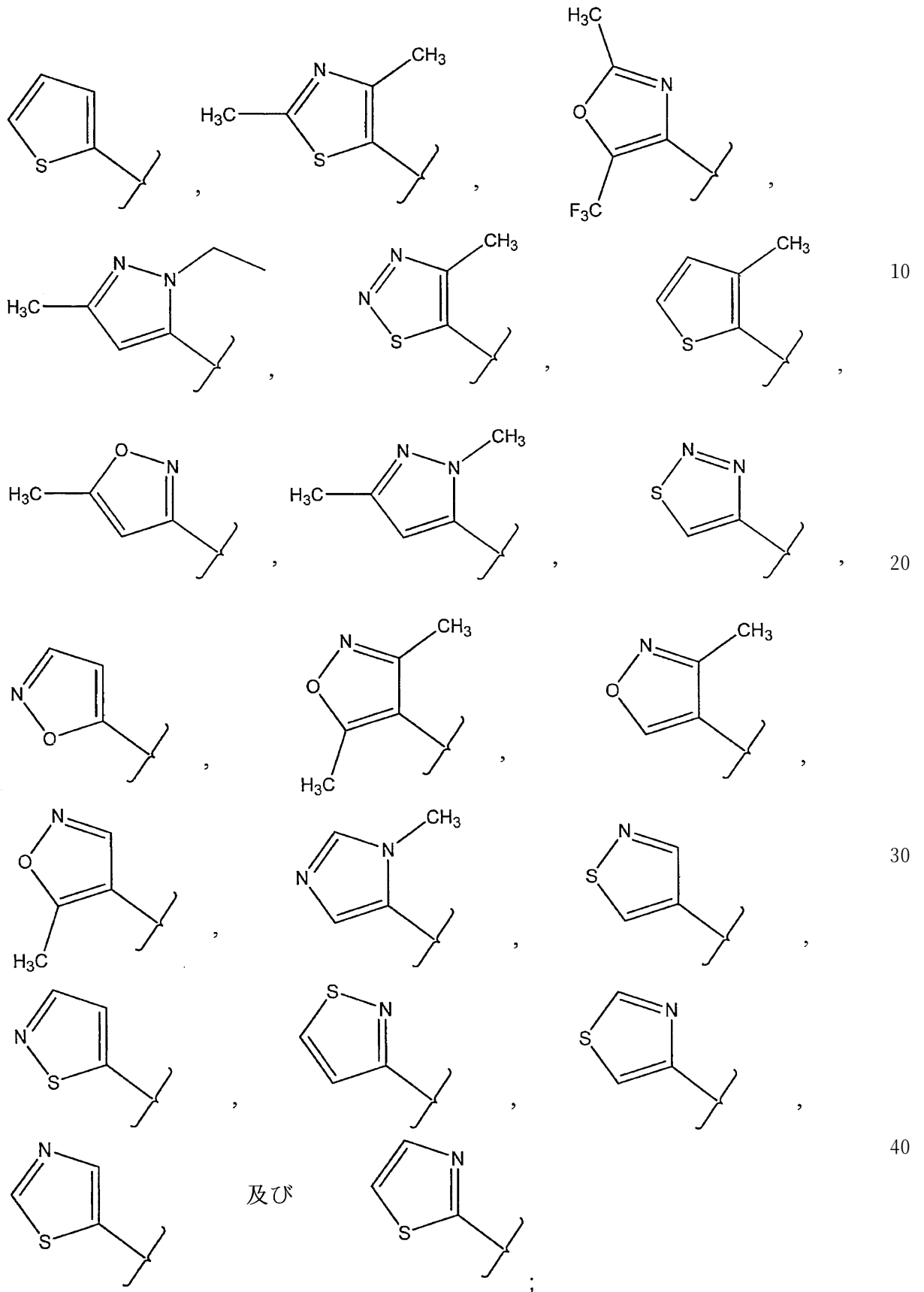
40



及び



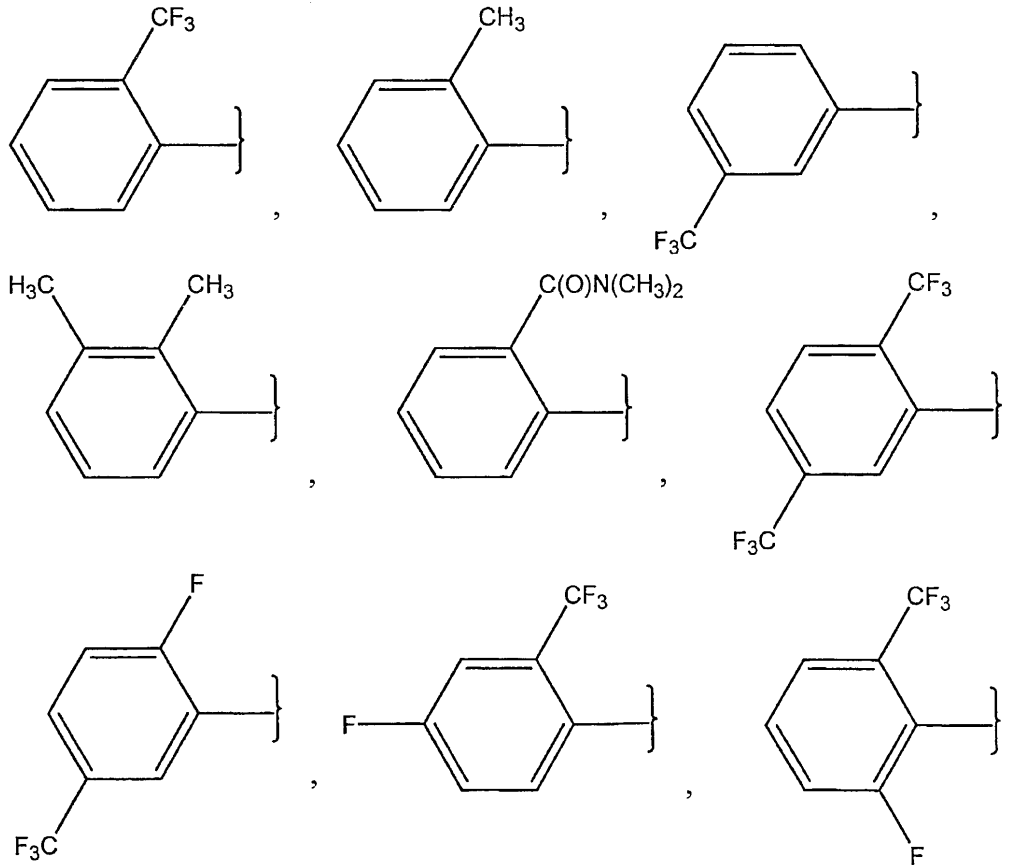
Y又はY₁が、以下の構造式からなる基から選択され、



Xが、いずれもハロ、低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、低級アルコキシ、アセチル、低級、モノ又はジアルキルアミノ、低級アルキルスルファニル、及び低級アルキルエステル（例、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ）からなる基から独立して選択された1～3個の置換基で任意に置換されてもよいフェニル、4H-[1, 2, 4]トリアゾール-4-イル、又はインドリジニルであるか、

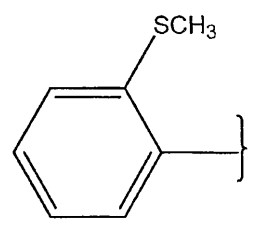
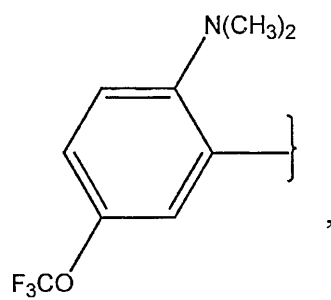
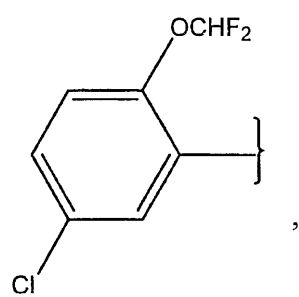
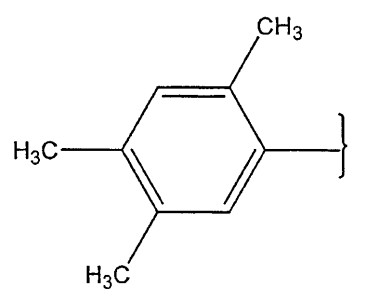
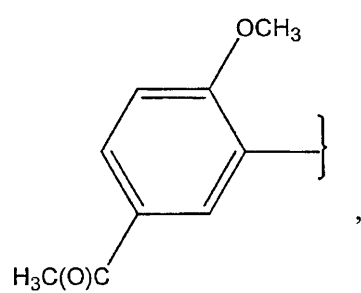
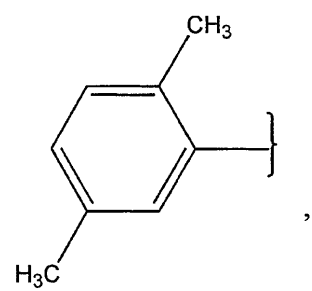
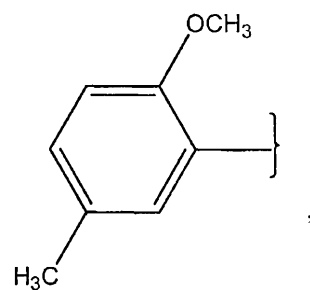
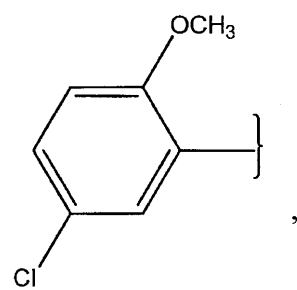
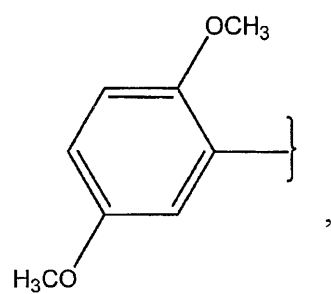
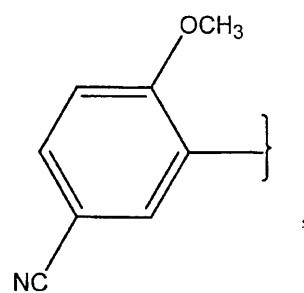
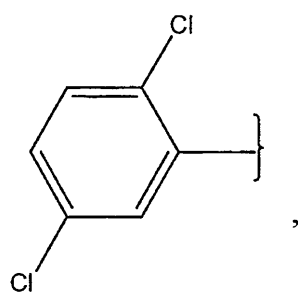
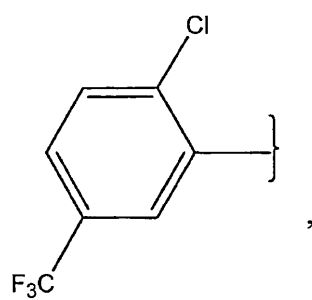
Xが、ハロ（例、F又はCl）、低級アルキル（例、メチル又はエチル）、ハロゲン化低級アルキル（例、 CF_3 ）、低級アルコキシ、アセチル、低級モノ又はジアルキルアミノ、低級アルキルスルファニル、及び低級アルキルエステル（例、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ）から独立して選択された1～2個の置換基で任意に置換されたフェニル、4H-[1, 2, 4]トリアゾール-4-イル、又はインドリジニルであるか、

Xが、以下の構造式からなる基から選択されるか、



10

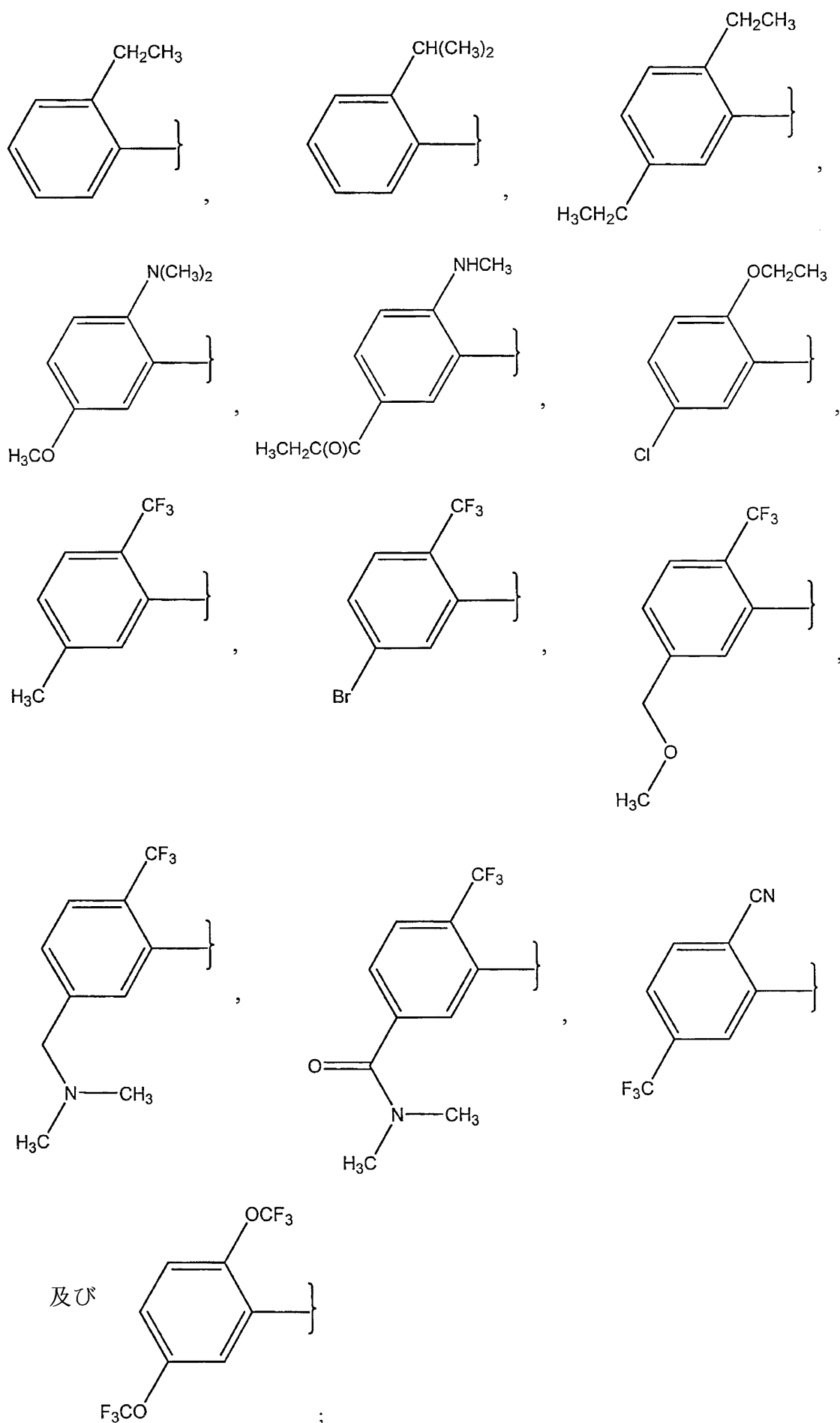
20



10

20

30



Xが、以下の構造式からなる基から選択されるか、

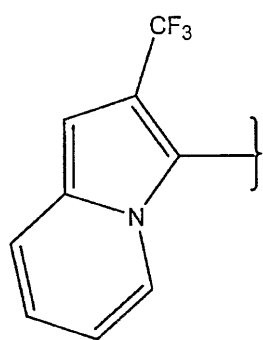
10

20

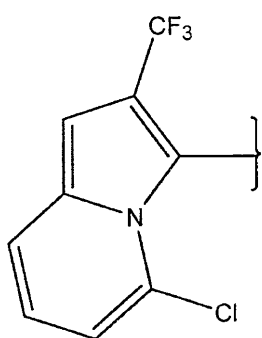
30

40

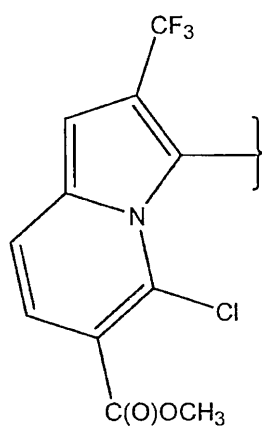
50



,

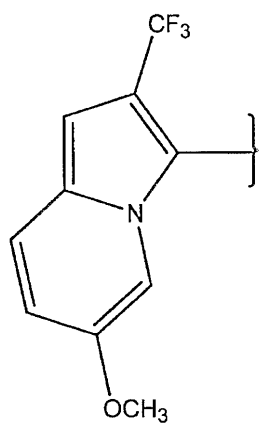


,

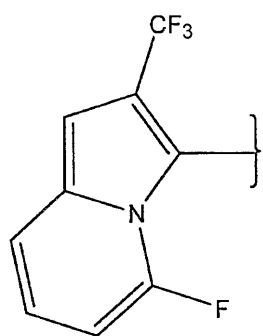


,

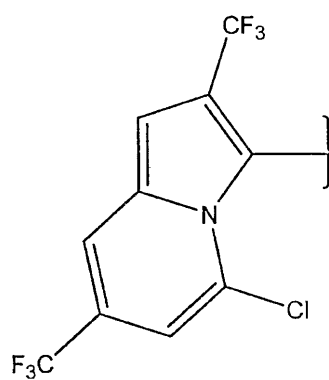
10



,

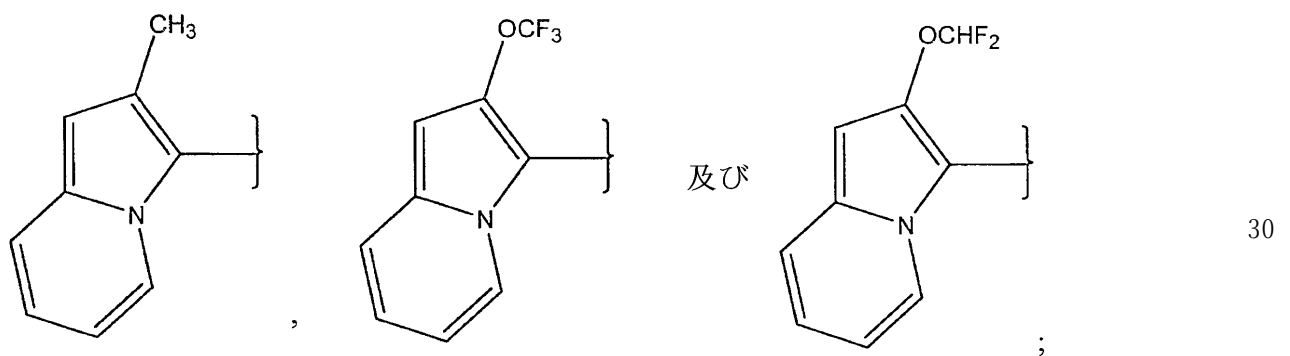
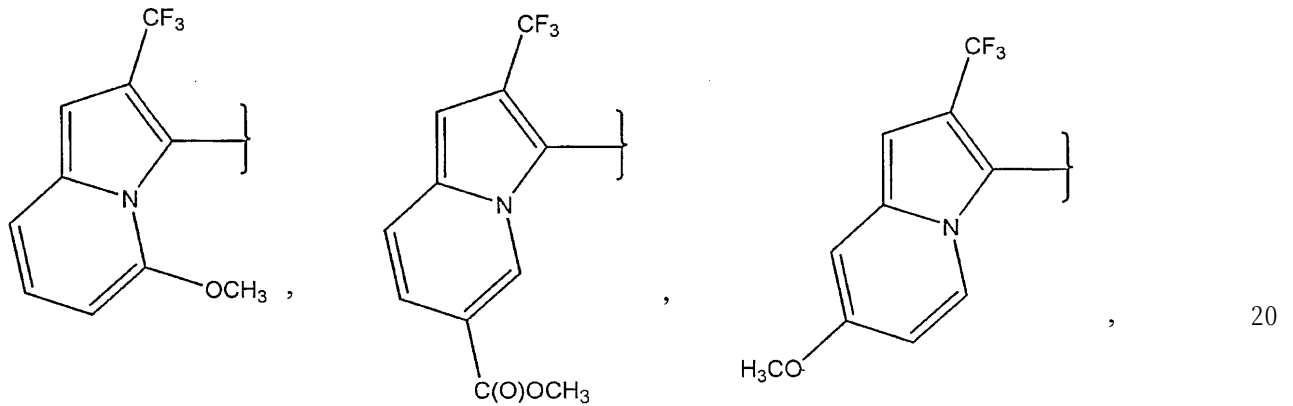
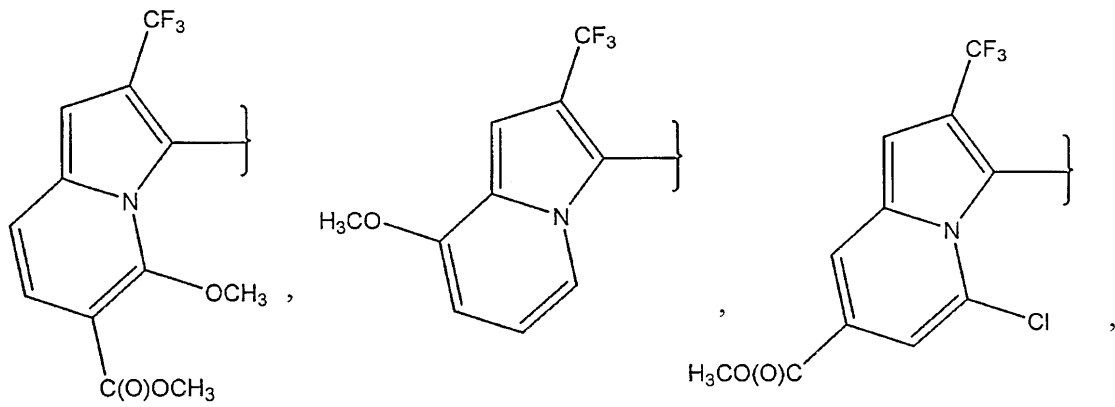


,

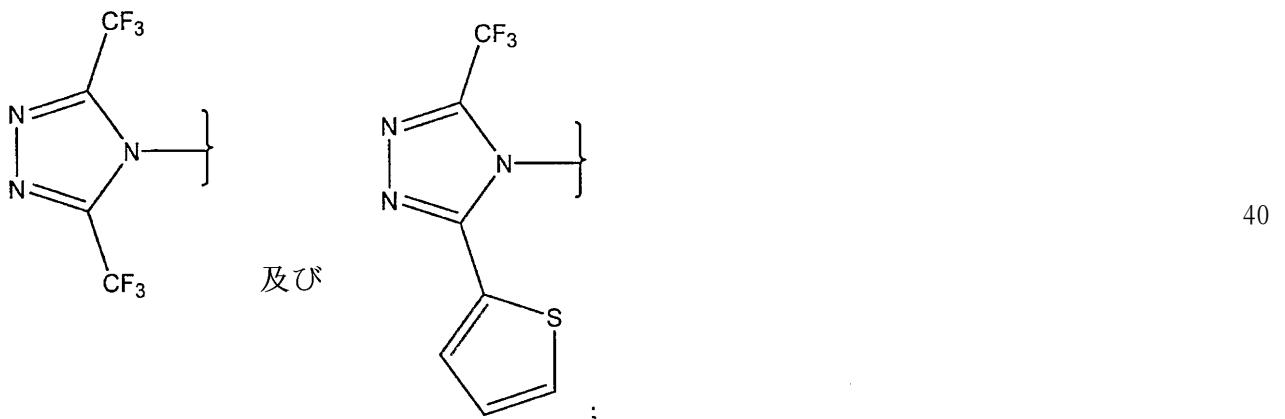


,

20



Xが、以下の構造式からなる基から選択され、



各Zが、任意に置換された低級アルキル（例、CH₃又はCF₃）及びハロ（例、F）から独立して選択され（一実施態様において、nは0であり、Zは存在しない）、

各Rが、-H、アセチル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルから独立して選択され（例、-H）、

nが、0～4から選択される整数（例、0又は1）である化合物と、その組合せとを含 50

む。

【0099】

式(I)～式(XVII)の化合物、又は以下に示す特定の化合物のいずれかに使用される置換基は、安定した化合物を形成する任意の組合せにて使用され得る。このような組合せの全てが本発明に包含されることは明らかである。

【0100】

別の一実施態様において、本発明は、活性成分としての式(I)～式(XXI)のいずれかの化合物、又はその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、又はプロドラッグと、薬剂的に許容される担体又はビヒクルとを含有する薬剤組成物に関する。この薬剤組成物は、免疫抑制、又は炎症疾患及び免疫疾患の治療又は予防に有用である。

10

【0101】

別の一実施態様において、本発明は、免疫抑制、又は炎症疾患又は免疫疾患の治療又は予防のための方法に関し、同方法は、有効量の式(I)～式(XXI)のいずれかで表される化合物、又はその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、又はプロドラッグを、その免疫抑制、又は炎症疾患又は免疫疾患の治療又は予防を必要とする患者に投与することを含む。

【0102】

別の一実施態様において、本発明は、免疫抑制、又は炎症疾患又は免疫疾患の治療又は予防のための方法に関し、同方法は、式(I)～式(XXI)のいずれかで表される化合物、又はその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、又はプロドラッグを含有する有効量の薬剤組成物を、その免疫抑制、又は炎症疾患又は免疫疾患の治療又は予防を必要とする患者に投与することを含む。

20

【0103】

別の一実施態様において、式(I)～式(XXI)のいずれかの化合物、又はその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、又はプロドラッグは、免疫細胞(例、T細胞及び／又はB細胞)の活性化(例、抗原に応答する活性化)、及び／又はT細胞及び／又はB細胞の増殖を抑制するのに有用である。免疫細胞活性化の指標には、T細胞によるIL-2の分泌、T細胞及び／又はB細胞の増殖等がある。一実施態様において、式(I)～(XXI)の化合物のいずれかは、哺乳動物(例、ヒト)における免疫細胞の活性化、及び／又はT細胞及び／又はB細胞増殖を抑制する。

30

【0104】

別の一実施態様において、式(I)～式(XXI)のいずれかの化合物、又はその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、又はプロドラッグは、免疫細胞の活性化を調節するある特定のサイトカインの産生を抑制することできる。例えば、式(I)～式(XXI)のいずれかの化合物、又はその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、又はプロドラッグは、IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、IFN- γ 、TNF- α 及びそれらの組合せの産生を抑制することができる。一実施態様において、式(I)～式(XXI)のいずれかの化合物は、哺乳動物(例、ヒト)のサイトカイン産生を抑制する。

【0105】

40

別の一実施態様において、式(I)～式(XXI)のいずれかの化合物、又はその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、又はプロドラッグは、例えばCRACイオンチャネル、TRPM4及びKv1.3等の免疫細胞の活性化に関係する一つ又はそれ以上のイオンチャネルの活性化を調節することができる。一実施態様において、式(I)～式(XXI)のいずれかの化合物、及び特に式(IV)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、及び(XIII)で示される特定の化合物は、CRACイオンチャネルの活動を抑制することにより、免疫細胞(例、T細胞及び／又はB細胞)内へのカルシウムイオンの流入を抑制することができる。一般に、細胞と化合物との接触による I_{CRAC} 電流の減少は、化合物がCRACイオンチャネルを抑制すること指標の一つである。 I_{CRAC} 電流は、例えば、以下により詳細に説明するパッチクランプ法

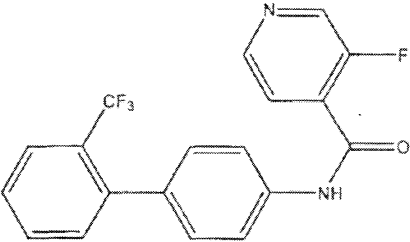
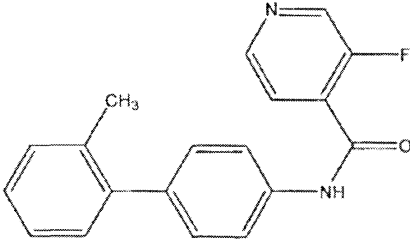
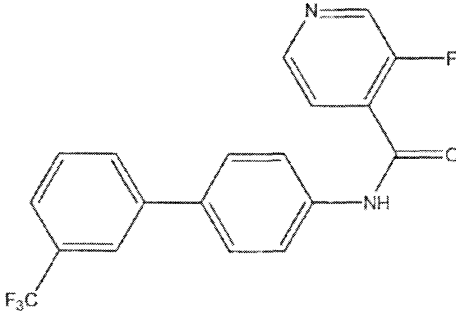
50

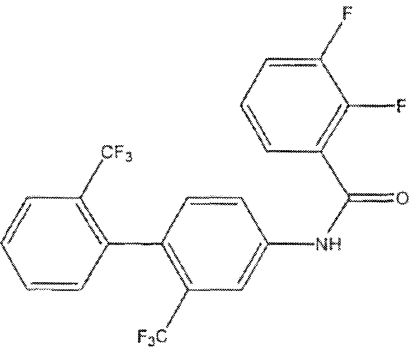
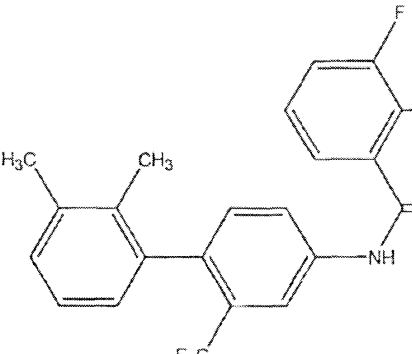
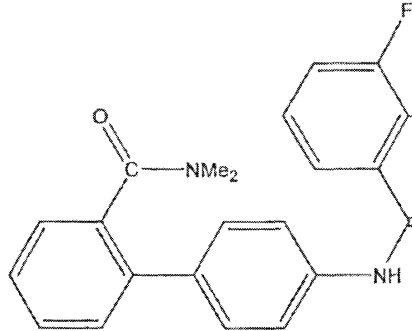
を用いて測定することができる。別の一実施態様において、式（I）～式（XXI）の化合物はいずれもTRPM4イオンチャネルを活性化する。別の一実施態様において、式（I）～式（XXI）の化合物はいずれもKv1.3イオンチャネルを阻害する。一実施態様において、式（I）～式（XXI）の化合物はいずれも、哺乳動物（例、ヒト）のイオンチャネルを調節する。

【0106】

<本発明の例示的な化合物>

下の表に、本発明の化合物の例を示す。

化合物 NO.	構造式	化合物名
1		3-フルオロ-N-(2'-トリフルオロメチル- ビフェニル-4-イル)- イソニコチンアミド
2		3-フルオロ-N-(2'- メチル-ビフェニル-イル)- イソニコチンアミド
3		3-フルオロ-N-(3'- トリフルオロメチル- ビフェニル-4-イル)- イソニコチンアミド

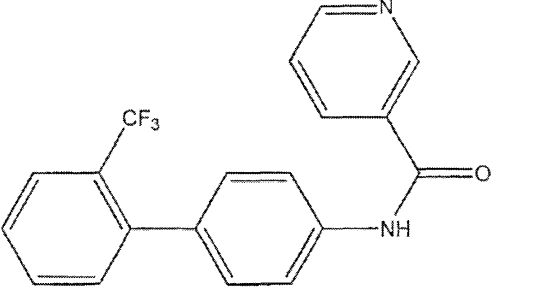
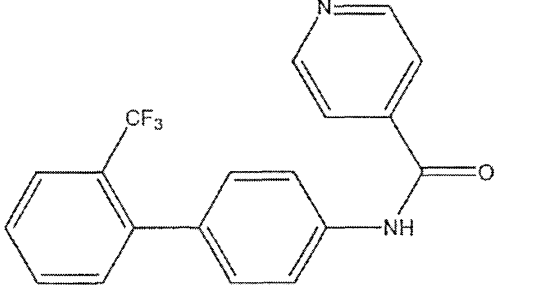
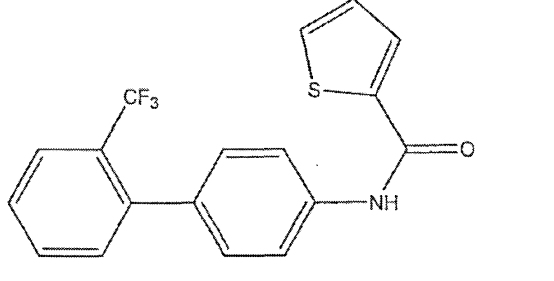
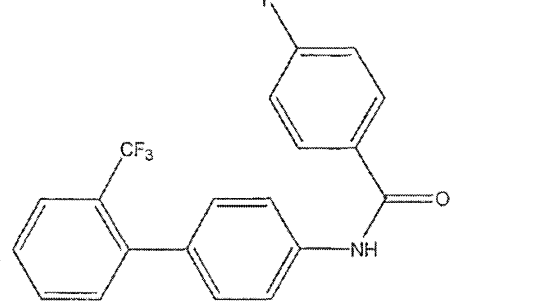
化合物 NO.	構造式	化合物名
4		N-(2, 2'-ビス- トリフルオロメチル- ビフェニル-4-イル) -2, 3-ジフルオロ- ベンズアミド
5		N-[4-(1, 2- ジメチルブター-1- エニル)-3-トリフル オロメチル-フェニル] -2, 3-ジフルオロ- ベンズアミド
6		4'-(2, 3-ジフル オロ-ベンゾイルアミノ) -ビフェニル2-カル ボン酸ジメチルアミド

10

20

30

40

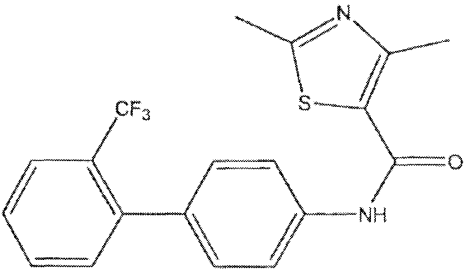
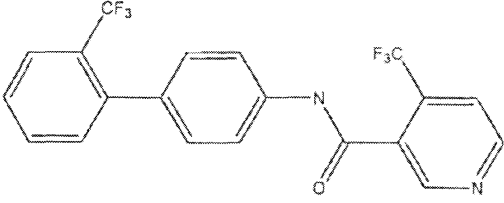
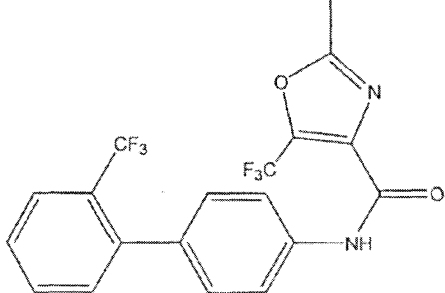
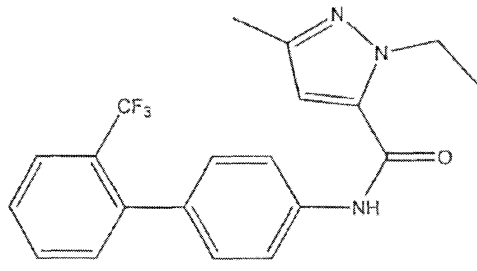
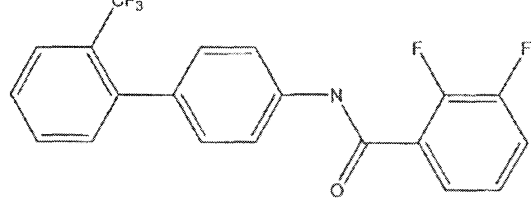
化合物 NO.	構造式	化合物名
7		N-(2'-トリフル オロメチルービフェニル ー4-イル)ーニコチン アミド
8		N-(2'-トリフルオロ メチルービフェニルー4- イル)ーイソニコチンアミド
9		チオフェンー2-カルボン 酸(2'-トリフルオロメチル ービフェニルー4-イル) ーアミド
10		4-フルオローN-(2'- トリフルオロメチルー ビフェニルー4-イル)ー ベンズアミド

10

20

30

40

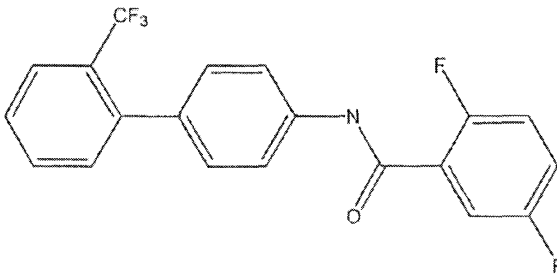
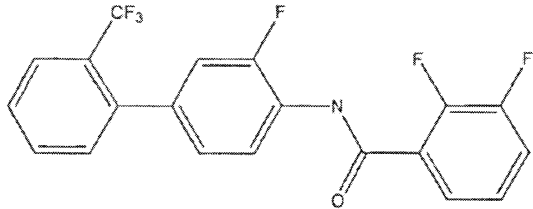
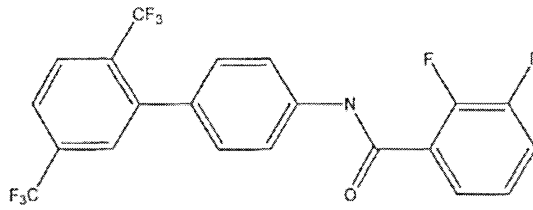
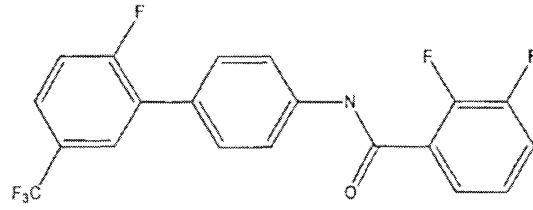
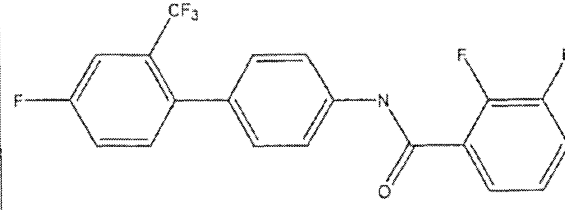
化合物 NO.	構造式	化合物名
11		2, 4-ジメチルーチア ゾール-5-カルボン酸 (2'-トリフルオロメチル -ビフェニル-4-イル) -アミド
12		4-トリフルオロメチルーN -(2'-トリフルオロメチル -ビフェニル-4-イル) -ニコチンアミド
13		2-メチルー5-トリフル オロメチルーオキサゾール -4-カルボン酸(2'- トリフルオロメチルー ビフェニル-4-イル) -アミド
14		2-エチルー5-メチルー 2H-ピラゾール-3- カルボン酸(2'-トリフル オロメチルービフェニル- 4-イル)-アミド
15		2, 3-ジフルオロ-N- (2'-トリフルオロメチル -ビフェニル-4-イル) -ベンズアミド

10

20

30

40

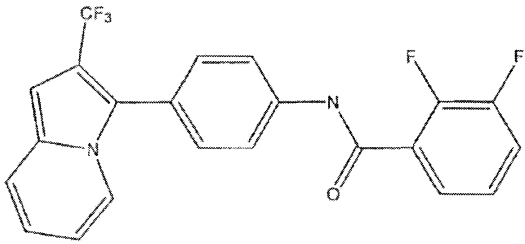
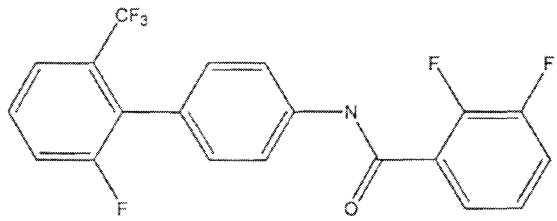
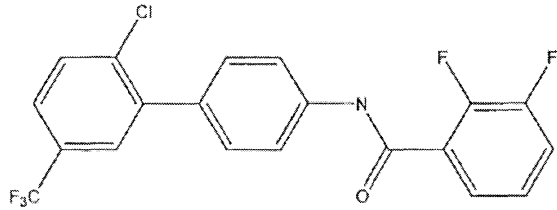
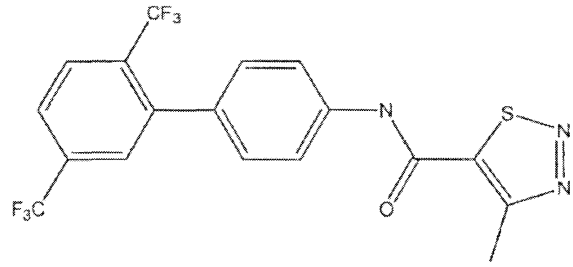
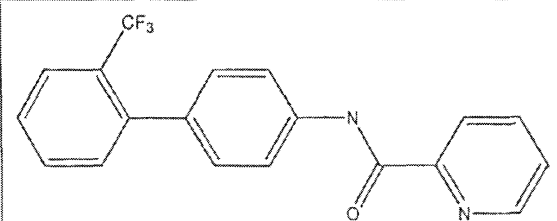
化合物 NO.	構造式	化合物名
16		2, 5-ジフルオロ-N- (2'-トリフルオロメチル -ビフェニル-4-イル) -ベンズアミド
17		2, 3-ジフルオロ-N- (3-フルオロ-2'- トリフルオロメチル -ビフェニル-4-イル)- ベンズアミド
18		N-(2', 5'-ビス トリフルオロメチル -ビフェニル-4-イル)- 2, 3-ジフルオロ ベンズアミド
19		2, 3-ジフルオロ-N- (2'-フルオロ-5'- トリフルオロメチル -ビフェニル-4-イル)- ベンズアミド
20		2, 3-ジフルオロ-N- (4'-フルオロ-2'- トリフルオロメチル -ビフェニル-4-イル)- ベンズアミド

10

20

30

40

化合物 NO.	構造式	化合物名
21		2, 3-ジフルオロ-N- [4-(2-トリフルオロ メチル-インドリジン-3 -イル)-フェニル]- ベンズアミド
22		2, 3-ジフルオロ-N- (2'-フルオロ-6'- トリフルオロメチル- ビフェニル-4-イル)- ベンズアミド
23		2, 3-ジフルオロ-N- (2'-クロロ-5'- トリフルオロメチル- ビフェニル-4-イル)- ベンズアミド
24		4-メチル-[1, 2, 3]- チアジアゾール-5- カルボン酸(2', 5'- ビス-トリフルオロメチル -ビフェニル-4-イル) -アミド
25		ピリジン-2-カルボン酸 (2'-トリフルオロメチル -ビフェニル-4-イル) -アミド

10

20

30

40

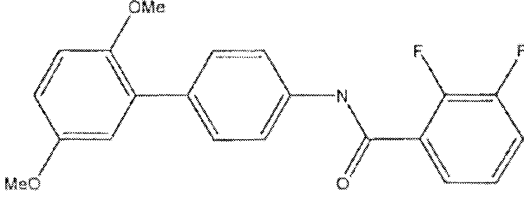
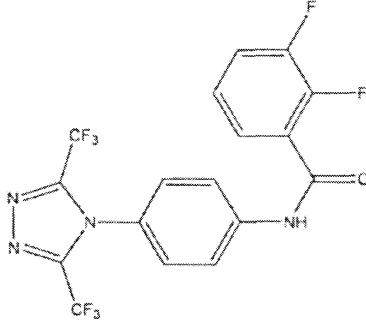
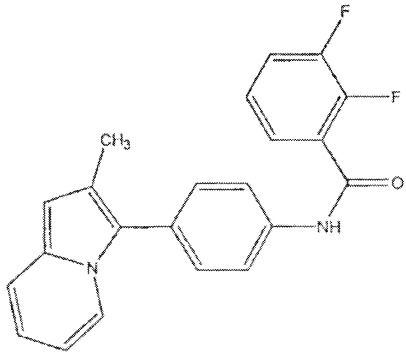
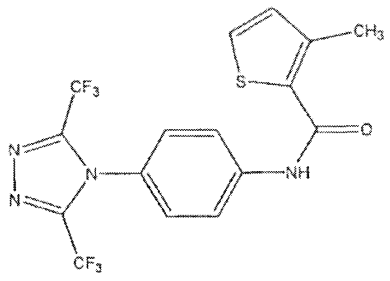
化合物 NO.	構造式	化合物名
26		ピラジーン-2-カルボン酸 (2'-トリフルオロメチル -ビフェニル-4-イル) -アミド
27		4-メチル-[1, 2, 3]- チアジアゾール-5- カルボン酸(2'-クロロ- 5'-トリフルオロメチル- ビフェニル-4-イル)- アミド
28		N-(2', 5'-ビストリフ ルオロメチル-ビフェニル -4-イル)-2, 5- ジフルオロ-ベンズアミド
29		N-(2', 5'-ジクロロ- ビフェニル-4-イル)- 2, 3-ジフルオロ- ベンズアミド
30		N-(5'-シアノ-2'- メトキシー-ビフェニル-4 -イル)-2, 3- ジフルオロ-ベンズアミド

10

20

30

40

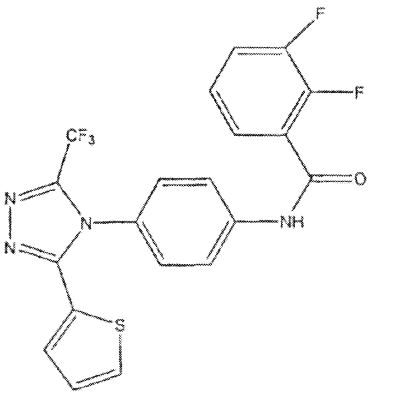
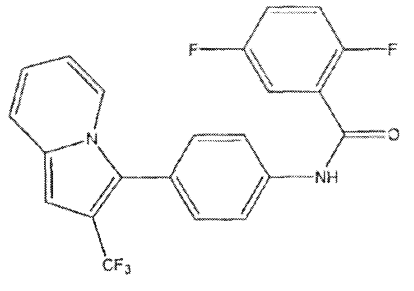
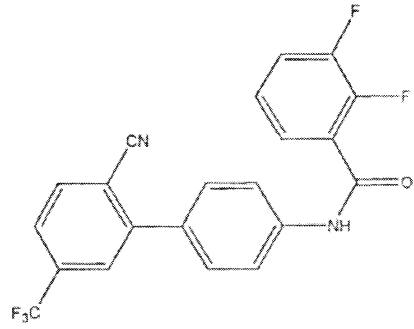
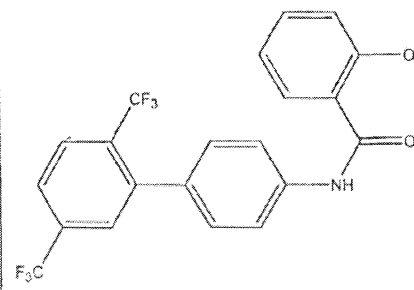
化合物 NO.	構造式	化合物名
31		N-(2', 5'-ジメトキシ -ビフェニル-4-イル) -2, 3-ジフルオロ- ベンズアミド
32		N-[4-(3, 5-ビス- トリフルオロメチル- [1, 2, 4]トリアゾール- 4-イル)-フェニル]- 2, 3-ジフルオロ- ベンズアミド
33		2, 3-ジフルオロ-N- [4-(2-トリフルオロ- メチル-インドリジン-3- -イル)-フェニル]- ベンズアミド
34		3-メチル-チオフェン- 2カルボン酸-(4-(3, 5- -ビス-トリフルオロメチル- [1, 2, 4]トリアゾール- 4-イル)-イル)- フェニル)-アミド

10

20

30

40

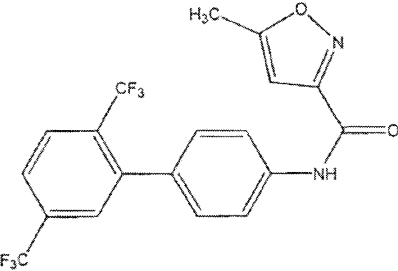
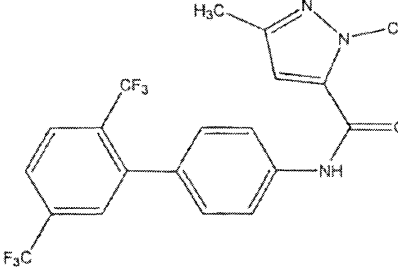
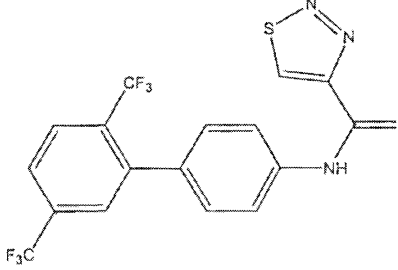
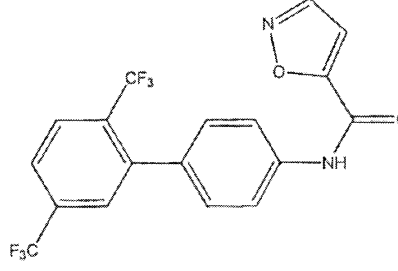
化合物 NO.	構造式	化合物名
35		N-[4-(3-トリフル オロメチル-5- (チオフェン-4-イル) -[1, 2, 4]トリアゾール -4-イル)-フェニル]- 2, 3-ジフルオロ- ベンズアミド
36		N-[4-(3-トリフル オロメチル-インドリジン -3-イル)-フェニル]- 2, 3-ジフルオロ- ベンズアミド
37		N-[4-(3-シアノ-5- トリフルオロメチル- ピリド-2-イル)- フェニル]-2, 3- ジフルオロ-ベンズアミド
38		N-(2', 5'-ビス- トリフルオロメチル- ビフェニル-4-イル)- 2-メトキシ-ベンズアミド

10

20

30

40

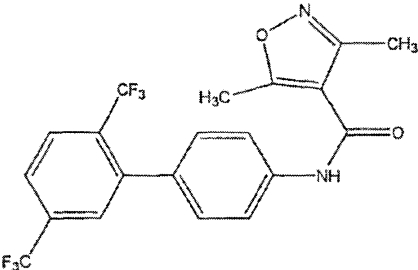
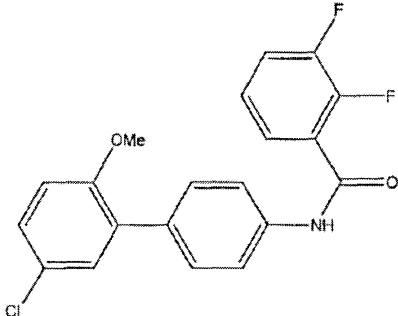
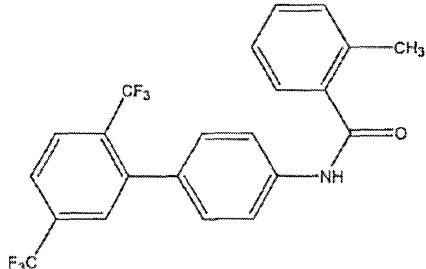
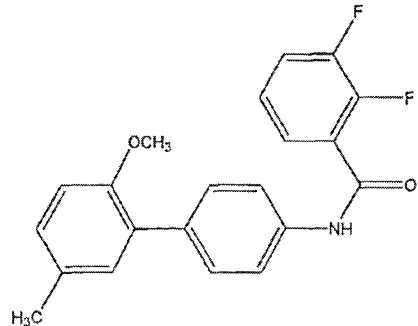
化合物 NO.	構造式	化合物名
39		5-メチル-イソオキサ ゾール-3-カルボン酸 (2', 5'-ビス-トリフル オロメチル-ビフェニル- 4-イル)-アミド
40		1, 3-ジメチル-1H- ピラゾール-5- カルボン酸(2', 5'-ビス -トリフルオロメチル- ビフェニル-4-イル) -アミド
41		[1, 2, 3]-チアジ アゾール-4-カルボン酸 (2', 5'-ビス-トリフル オロメチル-ビフェニル- 4-イル)-アミド
42		イソオキサゾール-5- カルボン酸(2', 5'-ビス -トリフルオロメチル- ビフェニル-4-イル) -アミド

10

20

30

40

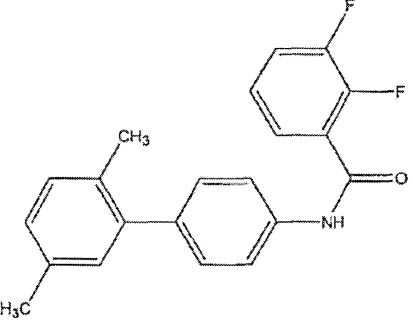
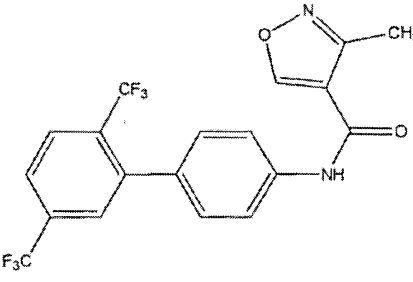
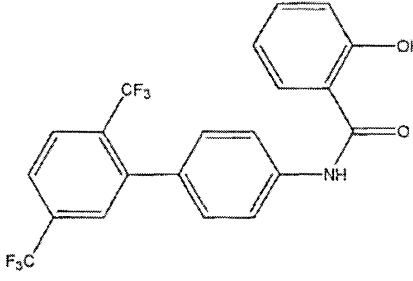
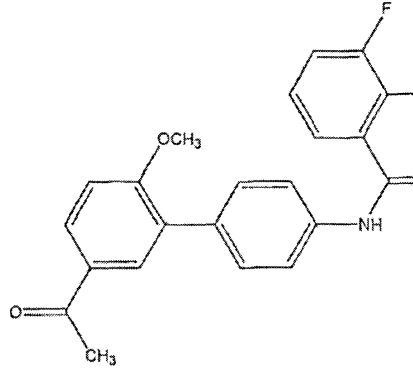
化合物 NO.	構造式	化合物名
43		3, 5-ジメチルイソ オキサゾール-4- カルボン酸(2', 5'-ビス -トリフルオロメチル- ビフェニル-4-イル) -アミド
44		N-(2'-メトキシ-5'- クロロビフェニル-4- イル)-2, 3-ジフルオロ -ベンズアミド
45		N-(2', 5'-ビス- トリフルオロメチル- ビフェニル-4-イル)- 2-メトキシベンズアミド
46		N-(2'-メトキシ-5'- メチル-ビフェニル-4- イル)-2, 3-ジフル オロベンズアミド

10

20

30

40

化合物 NO.	構造式	化合物名
47		N-(2', 5' -ジメチル ビフェニル-4-イル)- 2, 3-ジフルオロベン ズアミド
48		3-メチルイソオキサ ゾール-4-カルボン酸 (2', 5' -ビス-トリフル オロメチル-ビフェニル- 4-イル)-アミド
49		N-(2', 5' -ビス- トリフルオロメチル- ビフェニル-4-イル)- 2-ヒドロキシベンズアミド
50		N-(2' -メトキシ-5' - アセチル-ビフェニル- 4-イル)-2, 3- ジフルオロベンズアミド

10

20

30

40

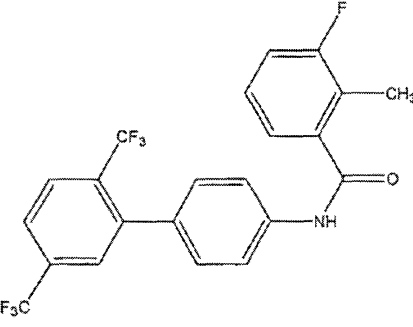
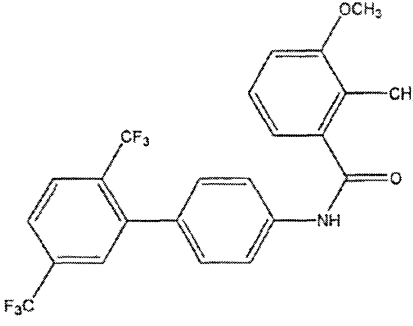
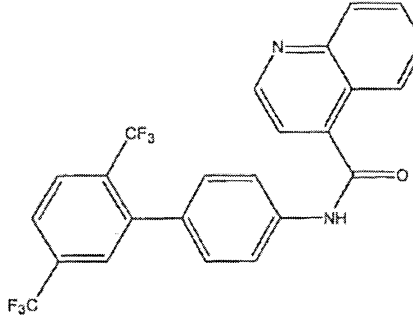
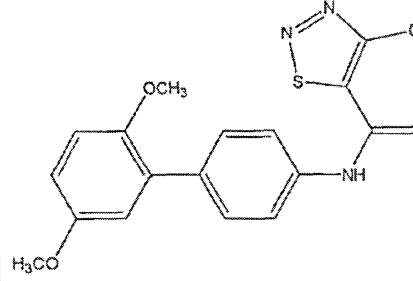
化合物 NO.	構造式	化合物名
51		5-メチルイソオキサ ゾール-4-カルボン酸 (2', 5'-ビストリフル オロメチルービフェニル- 4-イル)-アミド
52		N-(2', 4', 5'-トリ メチルービフェニル-4- イル)-ジフルオロベンズ アミド
53		N-(2', 5'-ビス- トリフルオロメチルー ビフェニル-4-イル)- 2, 3-ジメチルベンズ アミド
54		N-(2', 5'-ビス- トリフルオロメチルー ビフェニル-4-イル)-2 -メチル-3-クロロ ベンズアミド

10

20

30

40

化合物 NO.	構造式	化合物名
55		N-(2', 5' -ビスートリ フルオロメチルー ビフェニル-4-イル)-2 -メチルー3-フルオロ ベンズアミド
56		N-(2', 5' -ビスー トリフルオロメチルー ビフェニル-4-イル)- 2-メチルー3-メキシ ベンズアミド
57		キノリン-4-カルボン酸 (2', 5' -ビスートリフル オロメチルービフェニル- 4-イル)-アミド
58		4-メチルー[1, 2, 3]- チアジアゾール-5- カルボン酸(2', 5' - ジメトキシービフェニル- 4-イル)-アミド

10

20

30

40

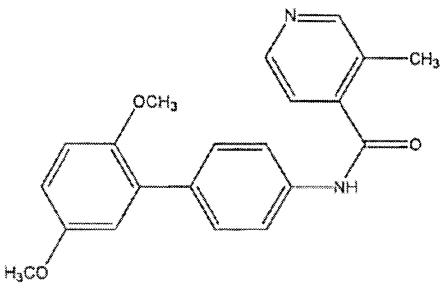
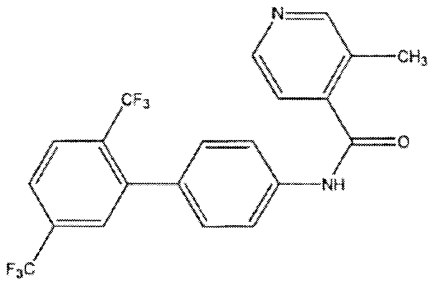
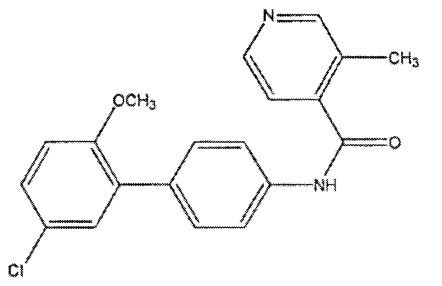
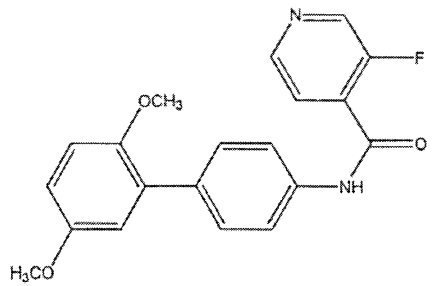
化合物 NO.	構造式	化合物名
59		N-(2', 5'-ジメトキシ -ビフェニル-4-イル) -2-メチルベンズアミド
60		2-メチル-ピリジン-3- -カルボン酸(2', 5'- ビス-トリフルオロメチル -ビフェニル-4-イル) -アミド
61		2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4]ジオキシン-5- カルボン酸(2', 5'-ビス -トリフルオロメチル- ビフェニル-4-イル) -アミド
62		1-メチル-1H- イミダゾール-5- カルボン酸(2', 5'-ビス -トリフルオロメチル- ビフェニル-4-イル) -アミド

10

20

30

40

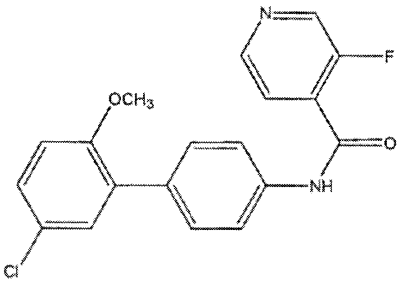
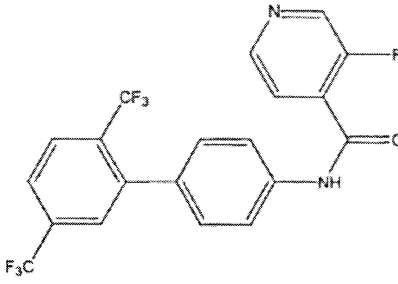
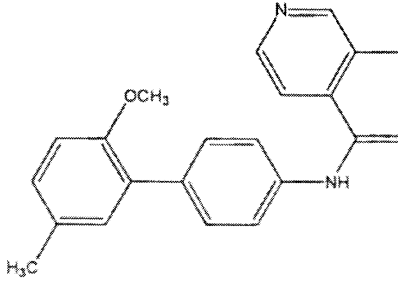
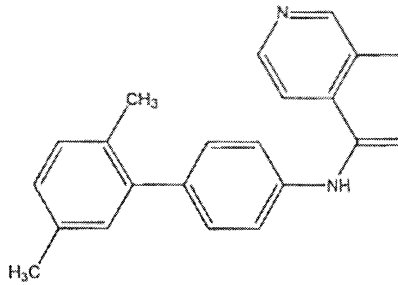
化合物 NO.	構造式	化合物名
63		3-メチル-ピリジン-4-カルボン酸(2', 5'-ジメトキシ-ビフェニル-4-イル)-アミド
64		3-メチル-ピリジン-4-カルボン酸(2', 5'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-アミド
65		3-メチル-ピリジン-4-カルボン酸(2'-メトキシ-5'-クロロビフェニル-4-イル)-アミド
66		3-フルオロ-ピリジン-4-カルボン酸(2', 5'-ジメトキシビフェニル-4-イル)-アミド

10

20

30

40

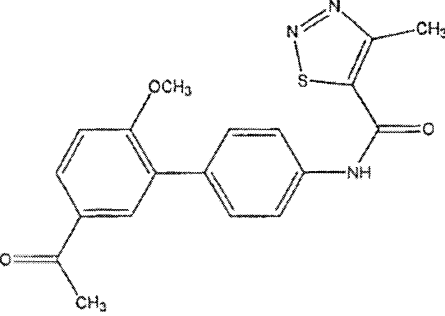
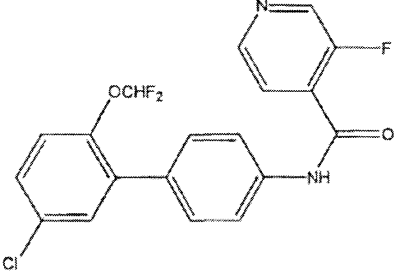
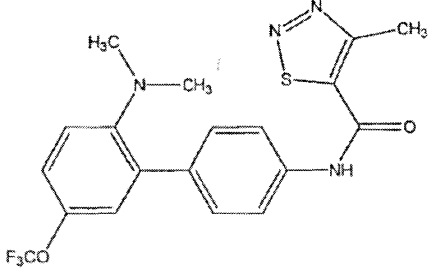
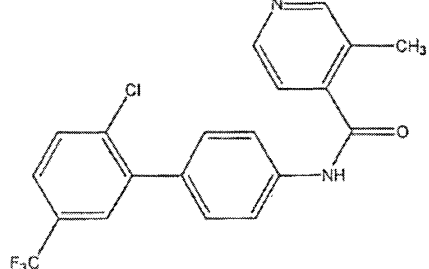
化合物 NO.	構造式	化合物名
67		3-フルオロピリジン-4-カルボン酸(2'-メトキシ-5'-クロロビフェニル-4-イル)-アミド
68		3-フルオロピリジン-4-カルボン酸(2',5'-ビス-トリフルオロメチルビフェニル-4-イル)-アミド
69		3-メチルピリジン-4-カルボン酸(2'-メトキシ-5'-メチルビフェニル-4-イル)-アミド
70		3-メチルピリジン-4-カルボン酸(2',5'-ジメチルビフェニル-4-イル)-アミド

10

20

30

40

化合物 NO.	構造式	化合物名
71		4-メチル-[1, 2, 3]- チアジアゾール-5- カルボン酸(2'-メトキシ -5'-アセチルビフェニル -4-イル)-アミド
72		3-フルオロ-ピリジン- 4-カルボン酸(2'- ジフルオロメトキシ-5'- クロロビフェニル-4- イル)-アミド
73		4-メチル-[1, 2, 3]- チアジアゾール-5- カルボン酸{2'-(N, N- ジメチルアミノ)-5'- トリフルオロメトキシビ フェニル-4-イル} -アミド
74		3-メチル-ピリジン-4 -カルボン酸(2'-クロロ -5'-トリフルオロメチル ビフェニル-4-イル) -アミド

10

20

30

40

化合物 NO.	構造式	化合物名
75		3-メチル-ピリジン-4- -カルボン酸(2'-メチル スルファニル-ビフェニル -4-イル)-アミド
76		3-メチル-ピリジン-4- -カルボン酸(2'-エチル -ビフェニル-4-イル) -アミド
77		3-メチル-ピリジン-4- -カルボン酸(2'-イソ プロピルビフェニル-4- イル)-アミド
78		N-{5-(2', 5' - ジメトキシフェニル) - ピリド-2-イル}-2- メチルベンズアミド
79		3-メチル-ピリジン-4- -カルボン酸(2', 5' - ジエチルビフェニル-4- イル)-アミド

10

20

30

40

化合物 NO.	構造式	化合物名
80		3-メチル-ピリジン-4- -カルボン酸{2'-(N,N- ジメチルアミノ)-5'- メトキシビフェニル-4- -イル}-アミド
81		3-メチル-ピリジン-4- -カルボン酸{2'-(N- ジメチルアミノ)-5'- カルボエトキシビフェニル -4-イル}-アミド
82		3-メチル-ピリジン-4- -カルボン酸(2'- エトキシ-5'-クロロビ フェニル-4-イル) -アミド
83		N-(2'-ジメトキシ-5'- -クロロビフェニル-4- -イル)-2,6-ジフル オロベンズアミド

10

20

30

40

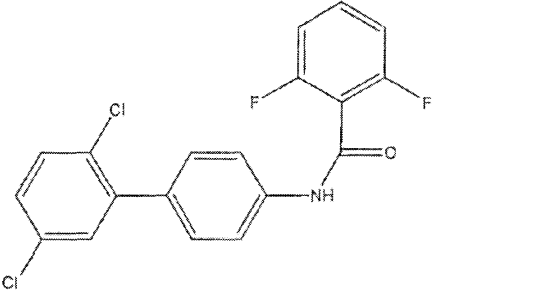
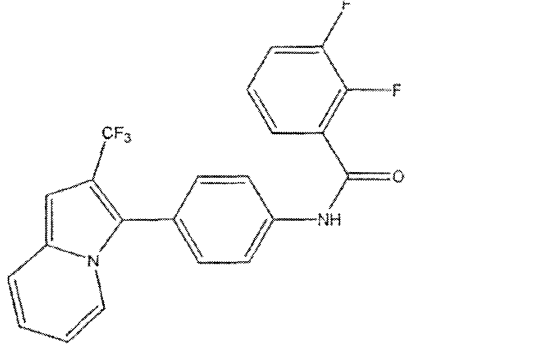
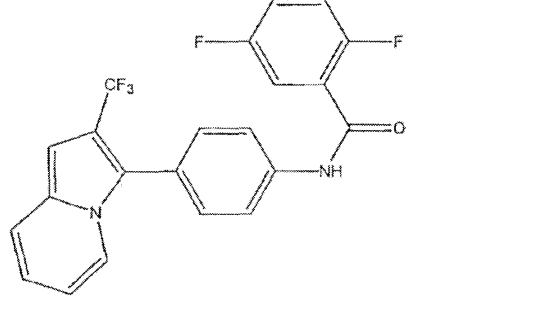
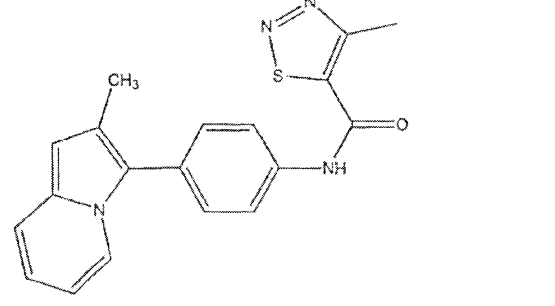
化合物 NO.	構造式	化合物名
84		N-(2'-メトキシ-5'-クロロビフェニル-4-イル)-2,4,5-トリフルオロベンズアミド
85		N-(2',5'-ビストリフルオロメチルビフェニル-4-イル)-2,6-ジフルオロベンズアミド
86		N-(2'-クロロ-5'-トリフルオロメチルビフェニル-4-イル)-2,6-ジフルオロベンズアミド
87		N-(2',5'-ジメチルビフェニル-4-イル)-2,6-ジフルオロベンズアミド

10

20

30

40

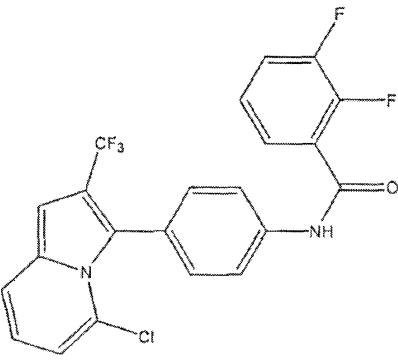
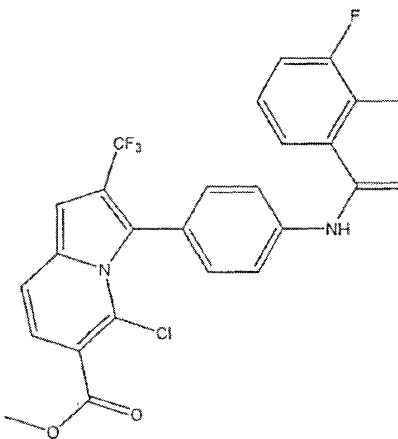
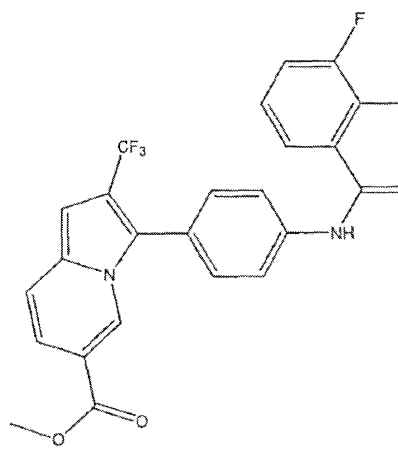
化合物 NO.	構造式	化合物名
88		N-(2', 5' -ジクロロ ビフェニル-4-イル) - 2, 6-ジフルオロベンズ アミド
89		2, 3-ジフルオロ-N- [4-(2-トリフルオロ メチル-インドリジン-3 -イル)-フェニル]- ベンズアミド
90		2, 5-ジフルオロ-N- [4-(2-トリフルオロ メチル-インドリジン-3 -イル)-フェニル]- ベンズアミド
91		4-メチル-N-[4-(2 -メチル-インドリジン- 3-イル)-フェニル]- [1, 2, 3]チアジアゾール 5-カルボン酸アミド

10

20

30

40

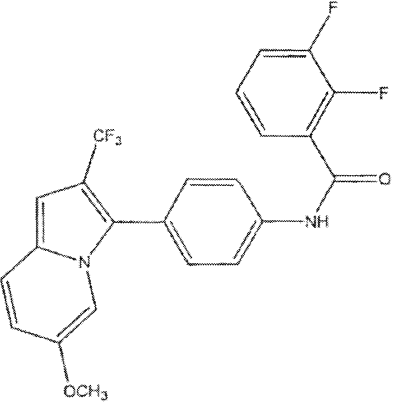
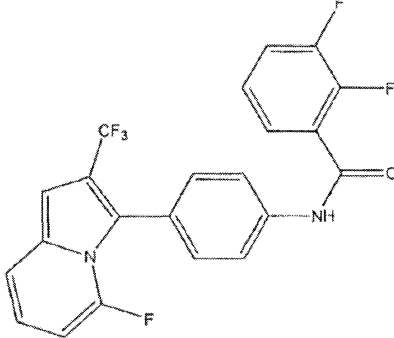
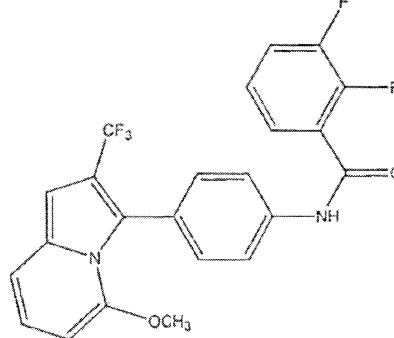
化合物 NO.	構造式	化合物名
92		N-[4-(5-クロロ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル)-フェニル]-2,3-ジフルオロベンズアミド
93		5-クロロ-3-[4-(2,3-ジフルオロベンゾイルアミノ)-フェニル]-2-トリフルオロメチル-インドリジン-6-カルボン酸メチルエステル
94		3-[4-(2,3-ジフルオロベンゾイルアミノ)-フェニル]-2-トリフルオロメチル-インドリジン-6-カルボン酸メチルエステル

10

20

30

40

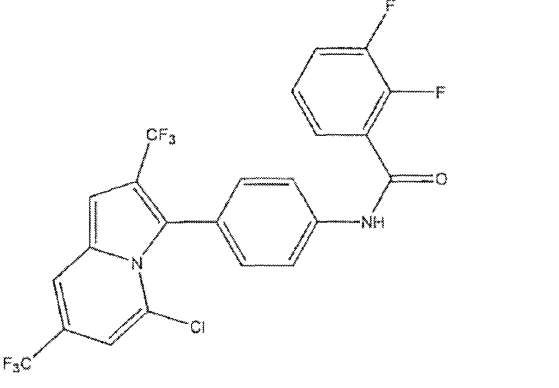
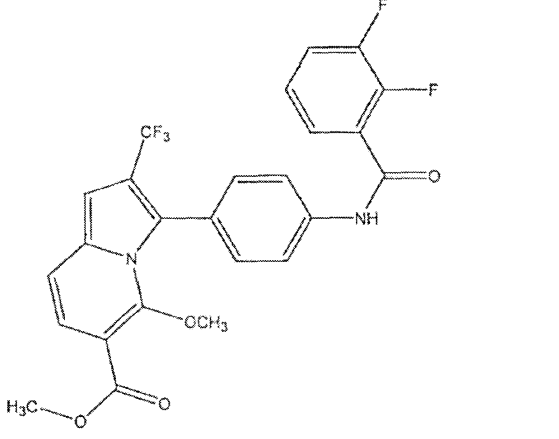
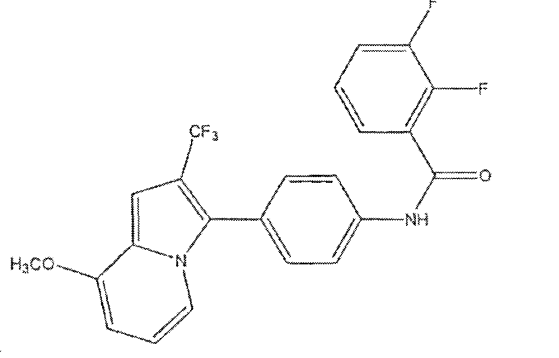
化合物 NO.	構造式	化合物名
95		2, 3-ジフルオロ-N-[4-(6-メトキシ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
96		N-[4-(5-フルオロ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル)-フェニル]-2, 3-ジフルオロベンズアミド
97		N-[4-(5-メトキシ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル)-フェニル]-2, 3-ジフルオロベンズアミド

10

20

30

40

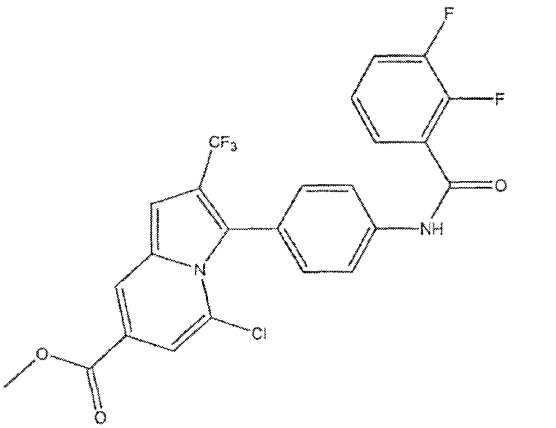
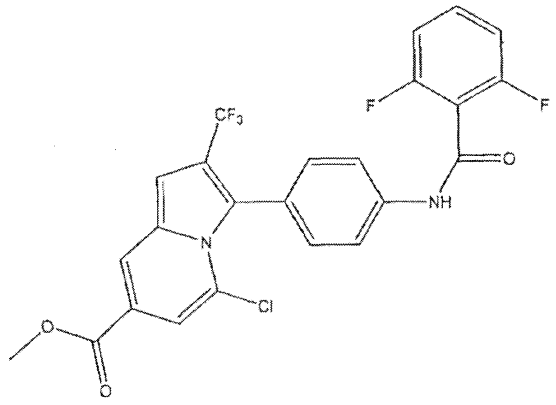
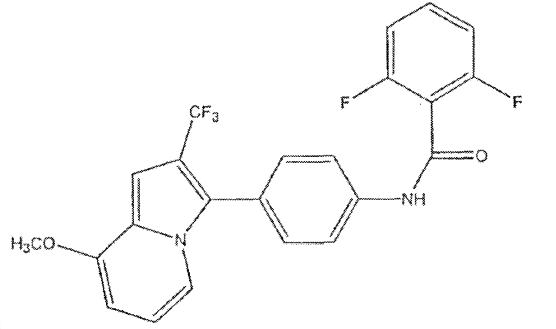
化合物 NO.	構造式	化合物名
98		N-[4-(5-クロロ-2,7-ビスートリフルオロメチルーインドリジン-3-イル)-フェニル]-2,3-ジフルオロベンズアミド
99		5-メトキシ-3-[4-(2,3-ジフルオロベンゾイルアミノ)-フェニル]-2-トリフルオロメチルーインドリジン-6-カルボン酸メチルエステル
100		2,3-ジフルオロ-N-[4-(8-メトキシ-2-トリフルオロメチルーインドリジン-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド

10

20

30

40

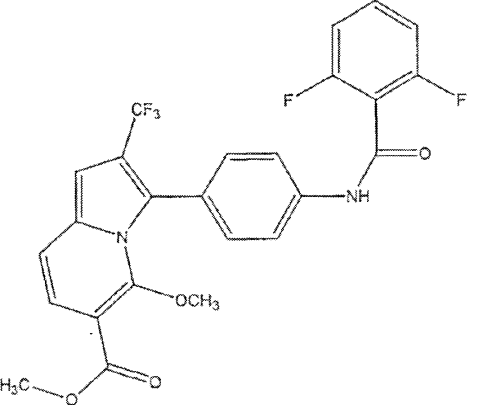
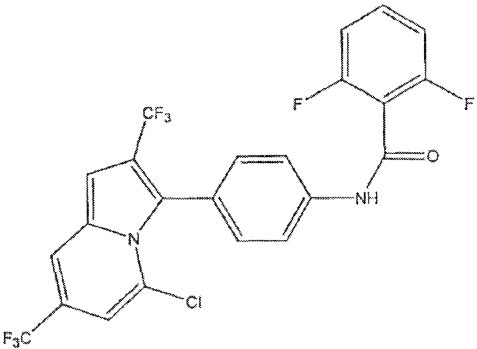
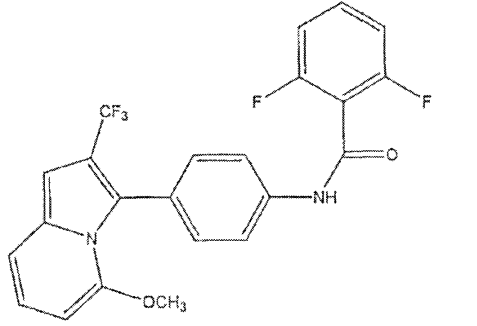
化合物 NO.	構造式	化合物名
101		5-クロロ-3-[4-(2,3-ジフルオロベンゾイルアミノ)フェニル]-2-トリフルオロメチル-インドリジン-7-カルボン酸メチルエステル
102		5-クロロ-3-[4-(2,6-ジフルオロベンゾイルアミノ)フェニル]-2-トリフルオロメチル-インドリジン-7-カルボン酸メチルエステル
103		2,6-ジフルオロ-N-[4-(8-メトキシ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル)フェニル]ベンズアミド

10

20

30

40

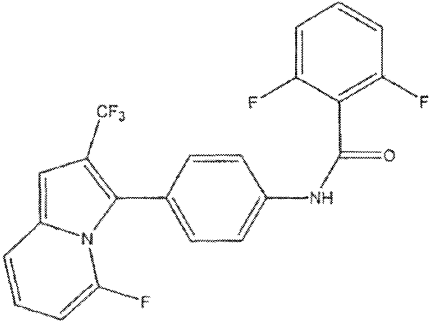
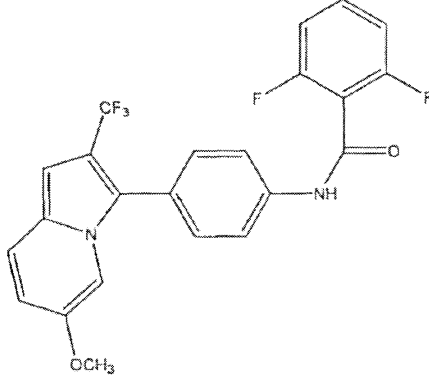
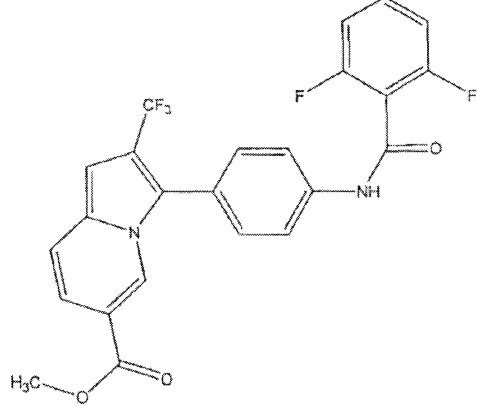
化合物 NO.	構造式	化合物名
104		5-メトキシ-3-[4-(2,6-ジフルオロベンゾイルアミノ)-フェニル]-2-トリフルオロメチル-インドリジン-6-カルボン酸メチルエステル
105		N-[4-(5-クロロ-2,7-ビス-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル)-フェニル]-2,6-ジフルオロベンズアミド
106		N-[4-(5-メトキシ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル)-フェニル]-2,6-ジフルオロベンズアミド

10

20

30

40

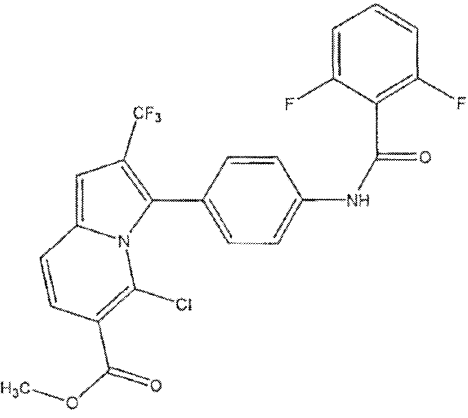
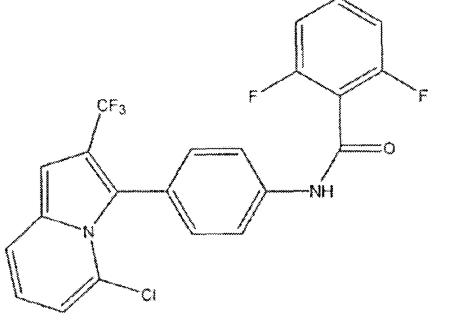
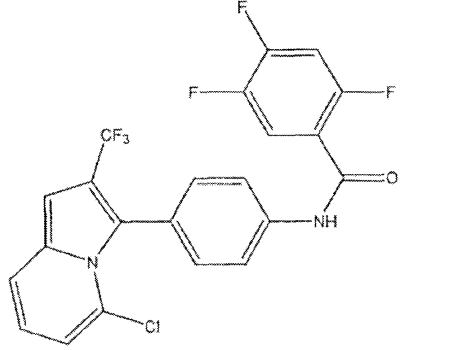
化合物 NO.	構造式	化合物名
107		N-[4-(5-フルオロ -2-トリフルオロメチル -インドリジン-3-イル) -フェニル]-2, 6- ジフルオロベンズアミド
108		2, 6-ジフルオロ-N- [4-(6-メトキシ-2- トリフルオロメチル- インドリジン-3-イル)- フェニル]-ベンズアミド
109		3-[4-(2, 6-ジフル オロベンゾイルアミノ)- フェニル]-2-トリフル オロメチル-インドリジン -6-カルボン酸メチル エステル

10

20

30

40

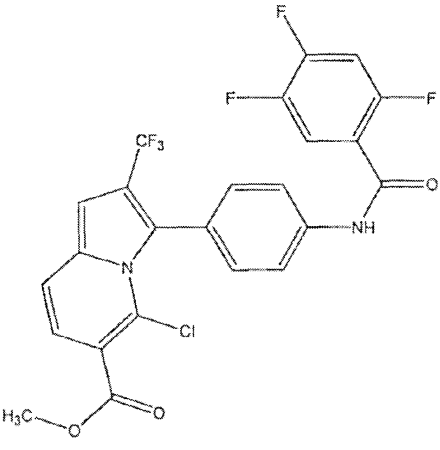
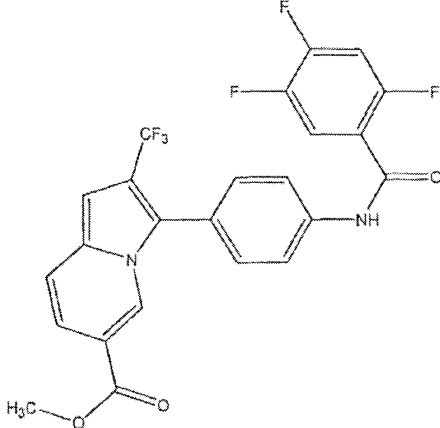
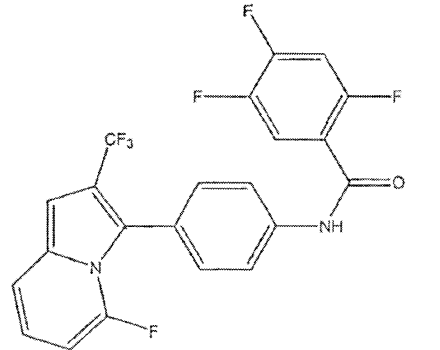
化合物 NO.	構造式	化合物名
110		5-クロロ-3-[4-(2,6-ジフルオロベンゾイルアミノ)フェニル]-2-トリフルオロメチル-インドリジン-6-カルボン酸メチルエステル
111		N-[4-(5-クロロ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル)フェニル]-2,6-ジフルオロベンズアミド
112		N-[4-(5-クロロ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル)フェニル]-2,4,5-トリフルオロベンズアミド

10

20

30

40

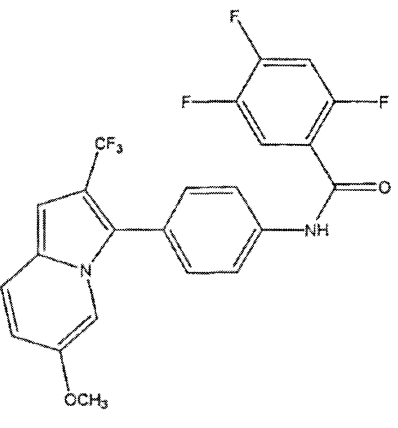
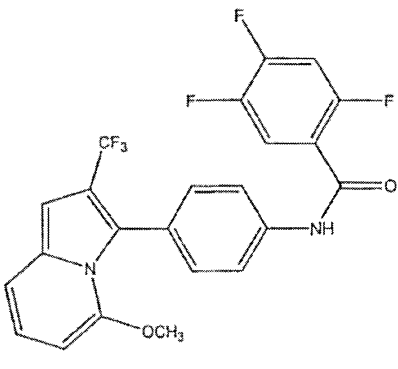
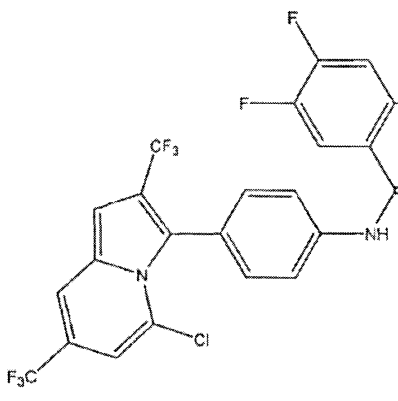
化合物 NO.	構造式	化合物名
113		5-クロロ-3-[4-(2, 4, 5-トリフルオロベンゾイルアミノ)-フェニル]-2-トリフルオロメチル-インドリジン-6-カルボン酸メチルエステル
114		3-[4-(2, 4, 5-トリフルオロベンゾイルアミノ)-フェニル]-2-トリフルオロメチル-インドリジン-6-カルボン酸メチルエステル
115		2, 4, 5-トリフルオロ-N-[4-(5-フルオロ-2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド

10

20

30

40

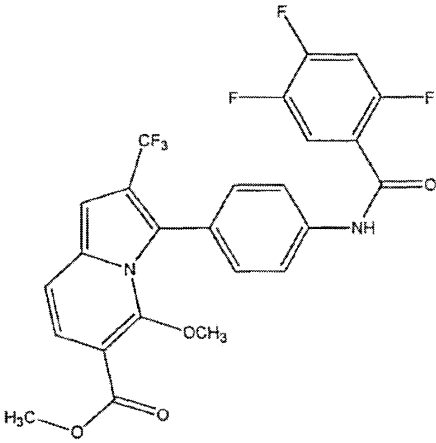
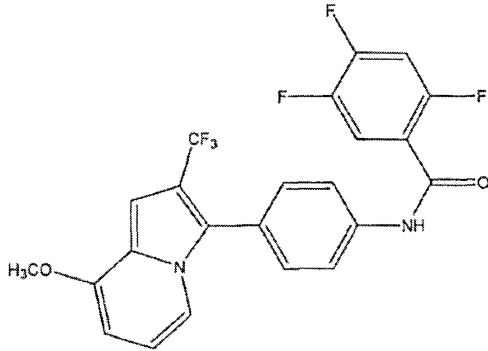
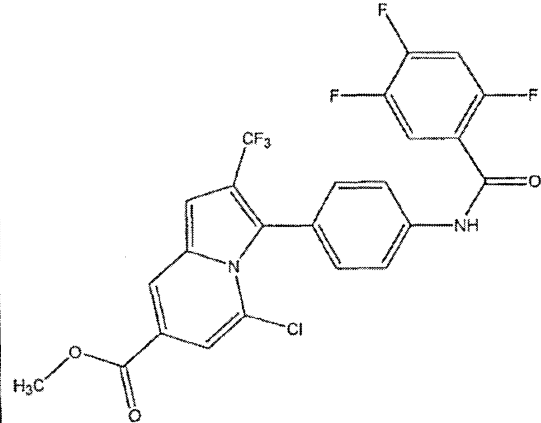
化合物 NO.	構造式	化合物名
116		2, 4, 5-トリフルオロ N-[4-(6-メトキシ-2- トリフルオロメチル- インドリジン-3-イル)- フェニル]-ベンズアミド
117		2, 4, 5-トリフルオロ N-[4-(5-メトキシ- 2-トリフルオロメチル- インドリジン-3-イル)- フェニル]-ベンズアミド
118		N-[4-(5-クロロ- 2, 7-ビス-トリフルオロ メチル-インドリジン-3- イル)-フェニル]- 2, 4, 5-トリフルオロ- ベンズアミド

10

20

30

40

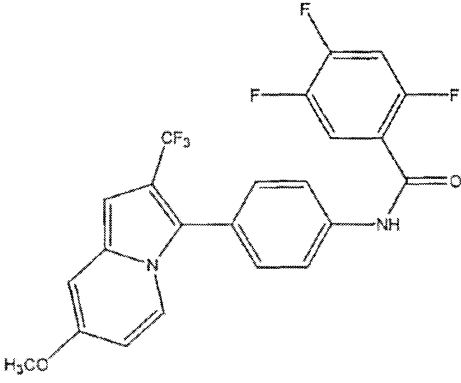
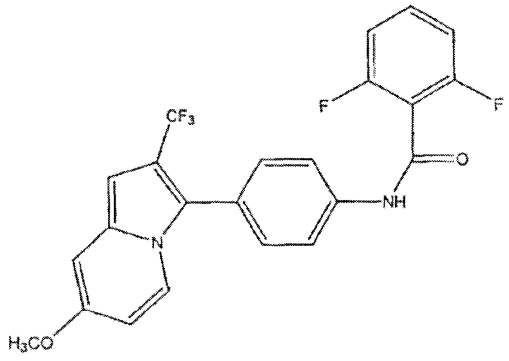
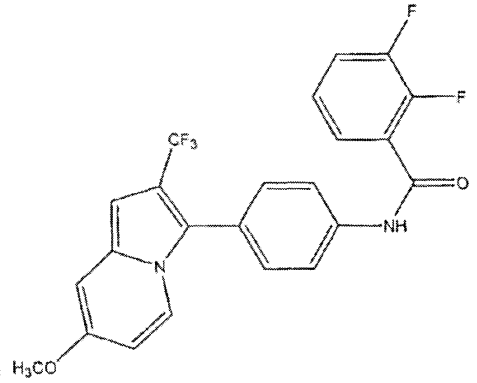
化合物 NO.	構造式	化合物名
119		5-メトキシ-3-[4-((2, 4, 5-トリフルオロ ベンゾイルアミノ)- フェニル]-2-トリフル オロメチル-インドリジン -6-カルボン酸メチル エステル
120		2, 4, 5-トリフルオロ N-[4-(8-メトキシ- 2-トリフルオロメチル- インドリジン-3-イル)- フェニル]-ベンズアミド
121		5-クロロ-3-[4-((2, 4, 5-トリフルオロ ベンゾイルアミノ)- フェニル]-2-トリフル オロメチル-インドリジン -7-カルボン酸メチル エステル

10

20

30

40

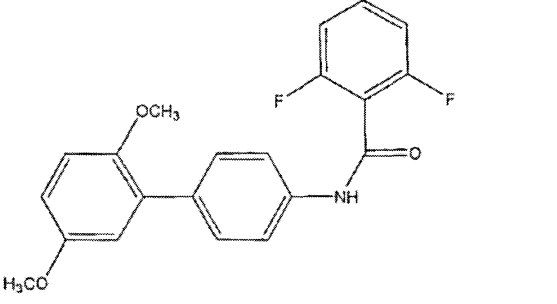
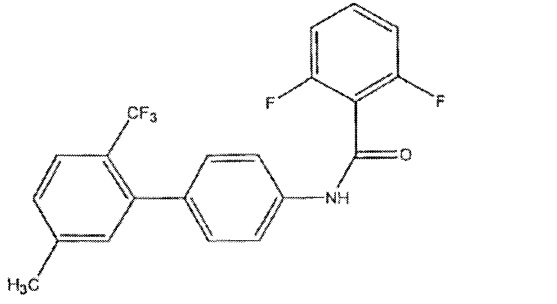
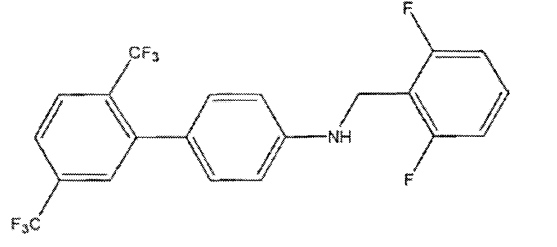
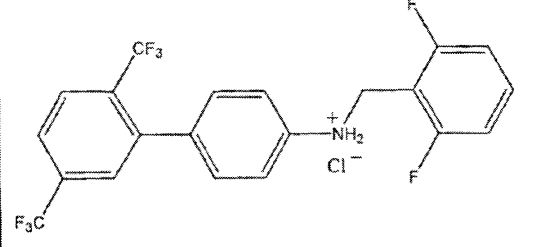
化合物 NO.	構造式	化合物名
122		2, 4, 5-トリフルオロ N-[4-(7-メトキシ 2-トリフルオロメチル インドリジン-3-イル)- フェニル]-ベンズアミド
123		2, 6-ジフルオロ-N- [4-(7-メトキシ-2- トリフルオロメチル インドリジン-3-イル)- フェニル]-ベンズアミド
124		2, 3-ジフルオロ-N- [4-(7-メトキシ-2- トリフルオロメチル インドリジン-3-イル)- フェニル]-ベンズアミド

10

20

30

40

化合物 NO.	構造式	化合物名
125		N-(2', 5'-ジメトキシ -ビフェニル-4-イル) -2, 6-ジフルオロ ベンズアミド
126		N-(2' -トリフルオロ メチル-5' -メチル- ビフェニル-4-イル) - 2, 6-ジフルオロ ベンズアミド
127		N-(2', 5'-ビス- トリフルオロメチル-4- イル) -2, 6-ジフルオロ -ベンジルアミン
128		N-(2', 5'-ビス- トリフルオロメチル- ビフェニル-4-イル) - 2, 6-ジフルオロ ベンジルアミンHCl塩

10

20

30

40

化合物 NO.	構造式	化合物名
129		N-(2'-メトキシ-5'-クロロビフェニル-4-イル)-2,6-ジフルオロベンジルアミン
130		N-(2'-メトキシ-5'-クロロビフェニル-4-イル)-2,6-ジフルオロベンジルアミンHCl塩
131		N', N' -ジエチルN-(2', 5'-ビストリフルオロメチルビフェニル-4-イル)ウレア
132		4-メチル-[1, 2, 3]チアジアゾール-5-カルボン酸(5'-クロロ-2'-ジフルオロメトキシビフェニル-4-イル)-アミド
133		4-メチル-[1, 2, 3]チアジアゾール-5-カルボン酸4-(2, 5-ビストリフルオロメチル-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル)-フェニル-4-イル)-アミド

【0107】

<作用機序>

抗原に応答するTリンパ球の活性化は、カルシウムオシレーションに依存する。Tリンパ球中のカルシウムオシレーションは、T細胞の抗原受容体に対する刺激をきっかけとして生じ、ストア作動性CRAC (Ca²⁺-release-activated-Ca²⁺) チャンネルを介してカルシウムイオンが流入する。CRACイオンチャンネルの分子構造は未だ同定されていないが、その詳細な電気生理学のプロファイルは存在する。従って、

10

20

30

40

50

C R A C イオンチャネルの阻害は、 $I_{C R A C}$ 電流を阻害することにより測定することができる。T細胞中のカルシウムオシレーションは、T細胞の活性化に重要ないくつかの転写因子（例、N F A T、O c t / O a p 及び N F K B）の活性化に関連している（「L e w i s、B i o c h e m i c a l S o c i e t y T r a n s a c t i o n s（2003）、31：925－929」、その全容が参照により本願明細書に組み込まれる）。式（I）～式（X X I）のいずれかの化合物、特に式（I V）、（V I I）、（V I I I）、（I X）、（X）、（X I I）、及び（X I I I）の化合物は、C R A C イオンチャネルの活動を抑制し、従って免疫細胞の活性化を抑制する。

【0108】

式（I）～式（X X I）のいずれかの化合物は、一過性受容体電位メラスタチン4（T R P M 4）イオンチャネルを活性化する。T R P M 4 イオンチャネルは、細胞の膜電位を調節することが分かっており、活性化されると細胞膜を脱分極させ、それにより他のカルシウム浸透性経路を介したカルシウムの流入が抑制される（「L a u n a y 等、C e l l（2002）、109：397－407」参照、その全容の参照により本願明細書に組み込まれる）。従って、T R P M 4 チャネルの活性化は、カルシウムイオンシグナル伝達に依存する転写因子の活性化を抑制し、それによりT細胞の活性化が抑制されることが示唆される。

【0109】

式（I）～式（X X I）の化合物はいずれも、K v 1. 3 カリウムイオンチャネルの活性を抑制することが示されている。K v 1. 3 は、膜電位及びカルシウム流入の調節と関係している別のイオンチャネルの一つである。K v 1. 3 の遮断は、インビボにてT細胞の活性化を予防し、免疫応答を緩和することが明らかになっている。（K o o 等、C e l l u l a r I m m u n o l o g y（1999）、197：99－107、その全容の参照により本願明細書に組み込まれる）。

【0110】

<治療及び予防方法>

本発明によれば、有効量の式（I）～式（X X I）のいずれかの化合物、又はその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、及びプロドラッグ、又は式（I）～式（X X I）のいずれかの化合物、又はその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、及びプロドラッグを含有する薬剤組成物は、免疫抑制が必要な、若しくは炎症疾患又は免疫疾患の治療又は予防が必要な患者に対して投与される。患者は、治療を未だ受けていない者、又は従来の治療の一部を受けたか、又は従来の治療に反応を示さなかった者であり得る。

【0111】

特定の炎症状態又は免疫疾患に対する被験者の応答性は、直接測定される（例、本発明の化合物又は製剤を投与した後に炎症性サイトカイン（例えば、I L－2、I L－4、I L－5、I L－13、G M－C S F、T N F－ α 、I F N－ γ 及び同様物）の血中レベルを測定する）か、又は病因論及び進行の理解に基づいて推測することができる。式（I）～式（X X I）のいずれかの化合物、又はその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、及びプロドラッグの所望の治療的又は予防的活性は、ヒトへの使用に先立って、インビトロ又はインビボにてアッセイすることができる。例えば、炎症疾患又は免疫疾患の周知の動物モデルを用いて、本発明の化合物の安全性及び効果を実証することができる。

【0112】

<薬剤組成物及び剤形>

本発明の薬剤組成物、及び剤形は、薬剤組成物、又は剤形が炎症疾患及び免疫疾患の治療又は予防に使用し得るような相対量で、一種又はそれ以上の活性成分が含まれ、かつ調製される。好ましい薬剤組成物、及び剤形は、式（I）～式（X X I）のいずれかの化合物、又はその薬剂的に許容されるプロドラッグ、塩、溶媒和物、又は抱接体を、一種又はそれ以上の付加的な活性薬剤と一緒に含有する。

【0113】

本発明の単位剤形は、患者に経口、粘膜（例、鼻腔、舌下、膺、頬、又は直腸）、非経

10

20

30

40

50

口（例、皮下、静脈内、ボーラス注入、筋内、又は動脈内）、又は経皮投与されるに適している。剤形の例には、錠剤、カプレット、例えば軟性弾性ゼラチンカプセル等のカプセル、カシェ剤、トローチ、ロゼンジ、分散剤、坐薬、軟膏、バップ（湿布）、ペースト、散剤、包帯、クリーム、プラスター、溶液、パッチ、エアロゾル（例、鼻腔用スプレー又は吸入器）、ジェルが含まれるが、これらに限定されるものではない。患者に経口又は粘膜投与するに適した液体剤形には、懸濁液（例、水性又は非水性液体懸濁液、水中油型乳剤、又は油中水型液体乳剤）、溶液、及びエリキシル、患者に非経口投与するに適した液体剤形、及び患者に非経口投与するに適した液体剤形を作成するために再構成されて患者に非経口投与するに適した液体剤形を形成し得る無菌固形物（例、結晶又は非晶質の固形物）が含まれる。

10

【0114】

一般に、本発明の剤形の組成、形状、及び種類は、その用途に高く依存すると想定される。例えば、粘膜投与に適した剤形は、同一の適応症に使用される経口用剤形と比較して少ない量の活性成分を含有し得る。本発明のこのような一局面を当業者は容易に理解するであろう（例、Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) 18th ed., Mack Publishing, Easton PA 参照）。

【0115】

典型的な薬剤組成物、及び剤形は、一種又はそれ以上の賦形剤を含有し得る。適切な賦形剤は薬学分野の当業者に周知であり、その非限定的な例は本願明細書に記載されている。特定の賦形剤が薬剤組成物、又は剤形に対して組み込まれるに適しているか否かは、患者への剤形の投与方法等、当業者に周知の様々な要因に依存している。例えば、錠剤等の経口用剤形は、非経口用剤形で使用されるに適さない賦形剤を含有し得る。

20

【0116】

特定の賦形剤の適切性は、剤形中に含まれる特定の活性成分に依存し得る。例えば、いくつかの活性成分の分解は、いくつかの賦形剤、例えば乳糖により促進され、又は水に露出されると促進されることがある。第一級又は第二級アミン（例、N-デスメチルベンラファキシン及びN, N-ジデスメチルベンラファキシン）からなる活性成分は、特に分解の促進を受けやすい。従って、本発明は、存在するにしても、殆ど乳糖が存在しない薬剤組成物及び剤形を包含する。本願明細書で使用されているように、「乳糖が存在しない」という表現は、存在するにしても、活性成分の分解速度を実質的に増大させるには不十分な乳糖の量を意味する。本発明の、乳糖が存在しない組成物には、当業者に周知の、また例えば米国薬局方（USP）SP（XXI）／NF（XVI）に列挙されている賦形剤が含まれる。一般に、乳糖が存在しない組成物は、活性成分、結合剤／充填剤、及び滑沢剤を、薬剤的に適合性を有し、かつ薬剤的に許容される量において含有する。好ましい、乳糖が存在しない剤形は、活性成分、微結晶セルロース、アルファ澱粉、及びステアリン酸マグネシウムを含有する。

30

【0117】

水はいくつかの化合物の分解を促進する場合があるため、本発明は更に、活性成分を含有する薬剤組成物及び剤形の無水物をも包含する。例えば、製剤の寿命、又はある期間における安定性を測定する目的で、長期保管をシミュレートする手段として水（例、5%）を添加することが、薬学分野において広く行われている。例えば、「Jens T. Carstensen (1995) Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 379-80」を参照されたい。事実、水及び熱は、いくつかの化合物の分解を促進する。従って、製剤は、通常、その製造、取扱い、包装、保管、輸送、及び使用中に水分及び／又は湿気と遭遇するため、製剤に対する水の影響は非常に重要であり得る。

40

【0118】

本発明の薬剤組成物及び剤形の無水物は、無水物の、又は少量の水分を含む成分を用いて、低水分又は低湿度の条件下で製造され得る。乳糖及び第一級又は第二級アミンからな

50

る少なくとも一種の活性成分を含有する薬剤組成物、及び剤形は、その製造、包装、及び／又は保管中に水分及び／又は湿気と相当接触することが考えられる場合、無水物であることが好ましい。

【0119】

薬剤組成物の無水物は、その無水物の性質が維持されるよう製造及び保管される必要がある。従って、組成物の無水物は、水に晒されることを防止する材料で包装されることが好ましく、従って適切な処方キット内に収容されることが好ましい。適切な包装の例には、密封フォイル、プラスチック、単位用量容器（例、水薬瓶）、プリスター包装、及びストリップ包装が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0120】

本発明は更に、活性成分の分解速度を遅延させる一種又はそれ以上の化合物を含有する薬剤組成物及び剤形を包含する。本願明細書で「安定剤」と称されるその化合物は、例えばアスコルビン酸、pH緩衝液、又は塩緩衝液等の酸化防止剤を含むが、これらに限定されるものではない。

【0121】

賦形剤の量及び種類と同様、剤形中に含まれる活性成分の量及び特定の種類は、それが患者に投与されるべき経路等の要因に依存し得る。しかしながら、本発明の一般的な剤形は、約1mg～約1000mgの量、好ましくは約50mg～約500mgの量、及び最も好ましくは約75mg～約350mgの量の式(I)～式(XXI)のいずれかの化合物、又はその薬剤的に許容される塩を含む。式(I)～式(XXI)のいずれかの化合物、又はその薬剤的に許容される塩、溶媒和物、抱接体、又はプロドラッグの一般的な一日の総投与量は、約1mg～約5000mg/日、好ましくは約50mg～約1500mg/日、より好ましくは約75mg～約1000mg/日の範囲であり得る。所定の患者に対する適切な剤形の投与量を決定する。所定の患者に対する適切な剤形の投与量を決定することは、当業者の技能のうちに含まれる。

【0122】

<経口用剤形>

経口投与に適した本発明の薬剤組成物は、例えば錠剤（例、チュアブル錠剤）、カプレット、カプセル、及び液剤（例、着香シロップ）等を含むが、これらに限定されない個別の剤形として存在し得る。これらの剤形は、予め決められた量の活性成分を含有し、当業者に周知の製薬方法により製造することができる。「Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) 18th ed., Mack Publishing, Easton PA.」を参照されたい。

【0123】

本発明の一般的な経口用剤形は、従来の薬剤配合技術に従い、活性成分を少なくとも一種の賦形剤と共に混合することにより製造される。賦形剤は、投与に所望される製剤の形態に応じて、様々な形態をとり得る。例えば、経口液剤又はエアロゾルの剤形に使用されるに適した賦形剤は、水、グリコール、油、アルコール、風味剤、保存剤、及び着色剤を含むが、これらに限定されるものではない。固体経口用剤形（例、散剤、錠剤、カプセル、及びカプレット）に使用されるに適した賦形剤は、澱粉、糖、微結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、及び錠剤崩壊剤を含むが、これらに限定されるものではない。

【0124】

錠剤とカプセルは、投与が容易なため、最も都合のよい経口単位形態であり、この場合、固体の賦形剤が使用される。所望であれば、錠剤を標準的な水性又は非水性技術によって被覆してもよい。そのような剤形は、任意の製薬方法により製造することができる。一般的には、薬剤組成物及び剤形は、活性成分を液体の担体、微細に分割された固体の担体、又はその双方と共に均質かつ完全に混合した後、必要であれば所望の形態に成形することによって製造される。

【0125】

例えば、錠剤は、圧縮又は成形により製造することができる。圧縮錠剤は、任意で賦形剤と混合された粉末又は顆粒等の自由流動形態の活性成分を、適切な機械内で圧縮することにより製造され得る。成形錠剤は、不活性な液体希釈剤により湿潤された粉末化合物を、適切な機械内で成形することにより製造され得る。

【0126】

本発明の経口用剤形に使用し得る賦形剤の例は、結合剤、充填剤、錠剤崩壊剤、及び滑沢剤を含むが、これらに限定されるものではない。本発明の薬剤組成物及び剤形に使用されるに適した結合剤は、コーンスターチ、ジャガイモ澱粉、又は他の澱粉、ゼラチン、例えばアラビアゴムのような天然ゴム及び合成ゴム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギン酸塩、粉末状トラガカントゴム、グアールガム、セルロース及びその誘導体（例、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム）、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、アルファ澱粉、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（2208、2906、2910など）、微結晶セルロース、及びそれらの混合物を含むが、これらに限定されるものではない。

10

【0127】

微結晶セルロースの適切な形態は、AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL-RC-581、AVICEL-PH-105として販売されている材料（「FMC Corporation、American Viscose Division、Avicel Sales、Marcus Hook、PA」から入手可能）、及びそれらの混合物を含むが、これらに限定されるものではない。特定の結合剤の一つは、AVICEL-RC-581として販売されている微結晶セルロース及びカルボキシメチルセルロースの混合物である。適切な無水物又は低水分賦形剤、又は添加剤にはAVICEL-PH-103J及びStarch1500LMがある。

20

【0128】

本願明細書に開示される薬剤組成物及び剤形に使用されるに適した充填剤の例は、タルク、炭酸カルシウム（例、顆粒又は粉末）、微結晶セルロース、粉末状セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、珪酸、ソルビトール、澱粉、アルファ澱粉、及びこれらの混合物を含むが、それらに限定されるものではない。本願明細書の薬剤組成物の結合剤又は充填剤は、一般に、薬剤組成物又は剤形の約50～約99重量%を占める。

30

【0129】

錠剤崩壊剤は、本発明の組成物中に使用され、水性環境に晒された際に崩壊する錠剤を提供する。錠剤中の崩壊剤の量が多すぎると、保管中に錠剤が崩壊する場合があり、一方、崩壊剤の量が少なすぎると、所望の速度又は所望の条件下で崩壊しないことがある。従って、本発明の固体経口用剤形を形成する際には、活性成分の放出を不利益に変更しないように、多すぎず少なすぎない量での、十分量の崩壊剤を使用する必要がある。使用される崩壊剤の量は製剤の種類に基づいて変動し、当業者は容易に認識し得る。一般的な薬剤組成物は、約0.5重量%～約15重量%、好ましくは約1重量%～約5重量%の崩壊剤を含有する。

【0130】

本発明の薬剤組成物、及び剤形に使用され得る崩壊剤は、寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、微結晶セルロース、ククロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポラクリリンカリウム、ナトリウムスターチグリコレート、ジャガイモ又はタピオカ澱粉、他の澱粉、アルファ澱粉、他の澱粉、粘土、他のアルギン、他のセルロース、ゴム、及びこれらの混合物を含むが、それらに限定されるものではない。

40

【0131】

本発明の薬剤組成物、及び剤形に使用され得る滑沢剤は、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉍物油、軽鉍物油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ステアリン酸、硫酸ラウリルナトリウム、タルク、水素化ベジタブルオイル（例、ピーナッツオイル、綿実油、ひまわり油、ゴマ油

50

、オリーブ油、トウモロコシ油、及び大豆油)、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、寒天、及びそれらの混合物を含むが、これらに限定されるものではない。更なる滑沢剤は、例えばシロイドシリカゲル(AEROSIL 200、W. R. Grace Co. of Baltimore、MDで製造)、合成シリカ凝集エアロゾル(Degussa Co. of Plano、TXより販売)、CAB-O-SIL(Cabot Co. of Boston、MAから販売されている発熱性二酸化ケイ素)、及びそれらの混合物を含むが、これらに限定されるものではない。一般に滑沢剤は、それが使用される場合、組み込まれる薬剤組成物、又は剤形の約1重量%未満にて使用される。

【0132】

＜コントロールリリース型剤形＞

本発明の活性成分は、コントロールリリース手段、又は当業者に周知の送達デバイスにより投与することもできる。送達デバイスの例は、各々、その全容が参照により本願明細書に組み込まれる米国特許第3、845、770号、米国特許第3、916、899号、米国特許第3、536、809号、米国特許第3、598、123号、及び米国特許第4、008、719号、米国特許第5、674、533号、米国特許第5、059、595号、米国特許第5、591、767号、米国特許第5、120、548号、米国特許第5、073、543号、米国特許第5、639、476号、米国特許第5、354、556号、及び米国特許第5、733、566号に記載されているデバイスを含むが、これらに限定されるものではない。これらの剤形は、例えばヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリクス、ジェル、浸透性薄膜、浸透系、多層コーティング、微粒子、リポソーム、微小球、又はこれらの組合せを用いて、一種又はそれ以上の活性成分を遅延放出又は制御放出することによって、様々な比率における所望の放出プロファイルを提供する。当業者に周知の適切なコントロールリリース型製剤は、本願明細書に記載されているものも含め、本発明の活性成分と一緒に使用するために容易に選択することができる。従って、本発明は、コントロールリリースに適合された錠剤、カプセル、ジェルカップ、及びカプレット等を含む経口投与用の適切な単位剤形を包含する。

【0133】

コントロールリリース薬剤製品は全て、それらの非制御の対応物により達成される薬物治療の効果を向上させるという共通の目的を有している。理想的には、医療処置におけるコントロールリリース型製剤の最適な用途は、最小量の薬物により最小時間で疾患を治癒又は制御することに特徴付けられる。コントロールリリース型製剤の利点には、延長した薬物活性、投与頻度の減少、患者のコンプライアンスの上昇がある。加えて、コントロールリリース型の製剤は、例えば薬物の作用開始、又は他の特徴、例えば血中レベルに影響を与え、従って副作用(例、逆効果)に影響を与える場合がある。

【0134】

殆どのコントロールリリース型製剤は、所望の治療的効果を急速に達成する量の薬物(活性成分)を最初に放出し、徐々に、かつ継続して、他の量の薬物を放出して長期間に亘ってこの治療又は予防効果のレベルを維持するように構成されている。身体内でこの薬物の一定のレベルを維持するために、薬物はそれが代謝されて身体から排出される量を代替する速度で、剤形から放出される必要がある。活性成分の放出制御は、pH、温度、構造、水、又は他の生理的な条件を含むがこれらに限定されない様々な条件によって刺激を受け得る。

【0135】

本発明の特定の徐放型製剤は、治療又は予防的有効量の式(I)の化合物、又はその薬剤的に許容される塩、溶媒和物、水和物、抱接体、又はプロドラッグの長球からなり、これは更に微結晶セルロース、及び任意で、エチルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースの混合物で被覆されたヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。このような徐放型製剤は、その全容が参照により本願明細書に組み込まれる米国特許第6、274、171号に従って製造されてもよい。

【0136】

本発明の特定のコントロールリリース型製剤は、約6重量%～約40重量%の式(I)～(XXI)のいずれかの化合物、約50重量%～約94重量%の微結晶セルロース、NF、及び任意で約0.25重量%～約1重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、USP、を含み、かつ長球はエチルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む被覆用膜組成物で被覆されている。

【0137】

<非経口用剤形>

非経口用剤形は、経皮、静脈内（ボラス注入を含む）、筋内、及び動脈内を含むが、これらに限定されない様々な経路を介して患者に投与され得る。これらの投与経路は患者の汚染物質に対する自然的な防御を迂回するために、これらの非経口用剤形は、無菌であるか、又は患者に投与される前に滅菌することができることが好ましい。非経口用剤形の例は、注射剤溶液、薬剂的に許容されるビヒクル中に溶解又は懸濁される注射剤用の乾燥製品、注射剤懸濁液、及び乳剤を含むが、これらに限定されるものではない。

10

【0138】

本発明の非経口用剤形を提供する際に使用することができる適当なビヒクルは、当業者に周知である。例としては、USPの注射用水、水性ビヒクル（塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、ブドウ糖注射液、ブドウ糖及び塩化ナトリウム注射液、及び乳酸化リンゲル液等があるが、これらに限定されない）、水混和性ビヒクル（エチルアルコール、ポリエチレングリコール、及びポリプロピレングリコール等があるが、これらに限定されない）、及び非水性ビヒクル（トウモロコシ油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、及び安息香酸ベンジル等があるが、これらに限定されない）が含まれる。

20

【0139】

本願明細書に開示されている活性成分の一種又はそれ以上の溶解度を増大させる化合物を、本発明の非経口用剤形中に組み込むこともできる。

【0140】

<経皮、局所、及び粘膜用剤形>

本発明の経皮、局所、及び粘膜用剤形は、点眼剤、スプレー、エアロゾル、クリーム、ローション、軟膏、ジェル、溶液、乳剤、懸濁液、又は当業者に周知の他の形態を含むが、これらに限定されるものではない。（例えば、「Remington's Pharmaceutical Sciences (1980&1990) 16th and 18th eds.、Mack Publishing, Easton PA」及び「Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms (1985) 4th ed.、Lea&Febiger, Philadelphia」参照されたい。）口腔内の粘膜組織の治療に適した剤形は、口内洗浄剤又は経口ジェルとして調製することができる。更に、経皮剤形には、「リザーバタイプ」又は「マトリクスタイプ」のパッチがあり、これらは皮膚に適用することができ、特定期間装着されて所望の量の活性成分を浸透させる。

30

【0141】

本発明に含まれる適切な賦形剤（例、担体及び希釈剤）、経皮、局所及び粘膜用の剤形を提供するために使用し得る他の材料は、薬学分野の当業者に周知であり、その所定の薬剤組成物又は剤形が適用される特定の組織に依存する。これを考慮に入れ、典型的な賦形剤は、無毒かつ薬剂的に許容されるローション、チンキ、クリーム、乳剤、ジェル又は軟膏を形成する水、アセトン、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタン-1, 3-ジオール、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、鉱物油、及びそれらの混合物を含むが、これらに限定されるものではない。所望であれば、薬剤組成物及び剤形に、保湿剤又は湿潤剤を加えてもよい。そのような付加的な成分の例として、例えば、「Remington's Pharmaceutical Sciences (1980&1990) 16th and 18th eds.、Mack Publishing, Easton PA」を参照されたい。

40

50

【0142】

治療すべき特定の組織に応じて、本発明の活性成分による治療の前、治療と共に、又は治療の後に、更なる成分を使用してもよい。例えば、組織に対する活性成分の送達を補助するために、浸透促進剤を使用してもよい。適切な浸透促進剤には、アセトン、エタノール、オレインアルコール及びテトラヒドロフリル等の様々なアルコール、ジメチルスルホキシド等のアルキルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン等のピロリドン、コリドングレード（ポビドン、ポリビドン）、尿素、及びTweeen 80（ポリソルベート80）及びSpan 60（モノステアリン酸ソルビタン）等の様々な水溶性又は非水溶性の糖エステルが含まれるが、これらに限定されるものではない。

10

【0143】

薬剤組成物又は剤形のpH、又は薬剤組成物又は剤形が適用される組織のpHも、一種又はそれ以上の活性成分の送達を改善するよう調整され得る。同様に、溶媒担体の極性、イオン強度又は毒性も、送達を改善するために調整され得る。一種又はそれ以上の活性成分の親水性又は親油性を有利に変更するために、薬剤組成物又は剤形にステアレート等の化合物を添加してもよい。このことについて、ステアレートは製剤の脂質ビヒクル、及び送達促進剤又は浸透促進剤として作用し得る。活性成分の異なる塩、水和物、又は溶媒和物を使用することにより、形成される組成物の性質を更に調整することができる。

【0144】

< 組合せ治療 >

20

免疫抑制、又は炎症疾患及び免疫疾患の治療又は予防が必要な患者の、免疫抑制、又は炎症疾患及び免疫疾患を治療又は予防する方法は、更に、本発明の化合物を投与されている患者に、有効量の一種又はそれ以上の他の活性薬剤を投与することを含み得る。そのような活性薬剤は、従来から免疫抑制、又は炎症疾患又は免疫疾患に使用されている薬剤であり得る。またこのような他の活性薬剤は、本発明の化合物と組み合わせて投与された場合に他の利点を提供する薬剤であってもよい。例えば、このような他の治療薬は、ステロイド、非ステロイド性抗炎症薬、抗ヒスタミン薬、鎮痛薬、免疫抑制剤及びこれらの適当な混合物を含むが、これらに限定されるものではない。このような組合せ治療の処置において、本発明の化合物及び他の薬剤は、従来の方法で被験者（例、ヒト、男性又は女性）に投与される。薬剤は単一剤形、又は別個の剤形にて投与され得る。他の治療薬及び剤形の有効量は、当業者に周知である。このような他の治療薬の最適な有効量の範囲を決定することは、当業者の技能のうちに含まれる。

30

【0145】

被験者に他の治療薬が投与される本発明の一実施態様において、本発明の化合物の有効量は、他の治療薬が投与されない場合の有効量と比較して少ない。別の一実施態様では、従来の薬剤の有効量は、本発明の化合物が投与されない場合の有効量と比較して少ない。この方法によれば、高用量に関連した望ましくない副作用を最小限に抑えることができる。他の潜在的な利点（投与計画の改善、及び／又は薬剤コストの減少を含むが、これらに限定されない）は、当業者に明らかであろう。

【0146】

40

自己免疫疾患、及び炎症疾患と関連する一実施態様において、他の治療薬は、ステロイド性、又は非ステロイド性抗炎症剤であり得る。特に有利な非ステロイド性抗炎症剤は、以下を含むが、これらに限定されるものではない。

アスピリン、イブプロフェン、ジクロフェナク、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルビプロフェン、フェノプロフェン、フルブフェン（flubufen）、ケトプロフェン、インドプロフェン、ピロプロフェン、カープロフェン、オキサプロフェン、プラモプロフェン（pramoprofen）、ムロプロフェン（muroprofen）、トリオキサプロフェン、スプロフェン、アミノプロフェン、チアプロフェン酸、フルプロフェン、ブクロクス酸、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラク、チオピナク（tiopinac）、ジドメタシン（zidometacin）、アセメタシン、

50

フェンチアザク、クリダナク、オキシピナク (oxpinac)、メフェナミン酸、メクロフェナミン酸、フルフェナミン酸、ニフルミン酸、トルフェナミン酸、ジフルリサル (diflurisal)、フルフェニサル (flufenisal)、ピロキシカム、スドキシカム (sudoxicam)、イソキシカム (isoxicam)

アスピリン、サリチル酸ナトリウム、トリサリチル酸コリンマグネシウム、サルサレート、ジフルニサル、サリチルサリチル酸、スルファサラジン、及びオルサラジンを含むサリチル酸誘導体

アセトアミノフェン及びフェナセチンを含む para-アミノフェノール誘導体

インドメタシン、スリンダク、及びエトドラクを含むインドール及びインデン酢酸

トルメチン、ジクロフェナク、及びケトロラクを含むヘテロアリール酢酸

メフェナム酸、及びメクロフェナム酸を含むアンスラニル酸 (フェナメート)

オキシカム (ピロキシカム、テノキシカム、及びピラゾリジンジオン (フェニルブタゾン、オキシフェナンタータゾン (oxyphenanthartazone)) を含むエノール酸

及びナブメトンを含むアルカノン、並びにそれらの薬剂的に許容される塩、及びそれらの混合物

NSAIDのより詳細な説明については、「Paul A. Insel、Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout, in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 617-57 (Perry B. Molinohoff and Raymond W. Ruddon eds., 9th ed 1996) 及び Glen R. Hanson、Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol. 1196-1221 (A. R. Gennaro ed., 19th ed. 1995)」を参照されたい (その全容が参照により本願明細書に組み込まれる)。アレルギー性疾患との特別な関連において、他の治療薬は抗ヒスタミン剤であり得る。有利な抗ヒスタミン剤は、ロラタジン、セチリジン、フェキソフェナジン、デスロラタジン、ジフェンヒドラミン、クロロフェニラミン、クロロシクリジン (chlorcyclizine)、ピリラミン、プロメタジン、ターフェナジン、ドキシペリン、カルビノキサミン、クレマスチン、トリペレナミン、プロモフェニラミン、ヒドロキシジン、シクリジン、メクリジン、シプロヘプタジン、フェニルダミン、アクリバスチン、アゼラスチン、レボカバスチン、及びそれらの混合物を含むが、これらに限定されるものではない。抗ヒスタミン剤のより詳細な説明については「Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (2001) 651-57, 10th ed)」を参照されたい。

【0147】

免疫抑制剤は、グルココルチコイド、コルチコステロイド (例えば、プレドニゾン又はソルメドロール)、T細胞遮断薬 (例えば、シクロスポリンA及びFK506)、プリン類似体 (例えば、アザチオプリン (イムラン))、ピリミジン類似体 (例えば、シトシンアラビノシド)、アルキル化剤 (例えば、窒素マスタード、フェニルアラニンマスタード、ブシファン (busifan)、及びシクロフォスフォアミド)、葉酸拮抗薬 (例えば、アミノプテリン及びメトトレキサート)、抗生物質 (例えば、ラパマイシン、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、プラマイシン、及びクロラフェニコール)、ヒトIgG、抗リンパ球グロブリン (ALG)、及び抗体 (例えば、抗CD3 (OKT3)、抗CD4 (OKT4)、抗CD5、抗CD7、抗IL-2受容体、抗アルファ/ベータTCR、抗ICAM-1、抗CD20 (リツキサン))、抗IL-12及び抗毒素に対する抗体) を含む。

【0148】

前述の、及び他の有利な組合せ治療は、当業者に理解及び評価されよう。このような組合せ治療の潜在的な利点としては、異なる有効性プロファイル、用いる個々の活性成分の量を少なくして毒性副作用を最小限にできること、有効性の相乗的な改善、投与又は使用の容易性の向上、及び／又は化合物調剤又は製剤の総費用の減少がある。

【0149】

＜他の実施態様＞

本発明の化合物は、研究ツールとして使用され得る（例えば、他の電位TRPM4活性剤CRAC又はKv1.3抑制剤、又はIL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 、及び／又はINF- γ 抑制剤を評価するための陽性コントロールとして）。本発明の化合物及び組成物のこれらの及び他の用途及び体现は、当業者には明らかであろう。

10

【0150】

本発明は、更に本発明の化合物の製造を詳細に説明する以下の実施例を参照して定義される。当業者は、材料及び方法の双方において、本発明の目的及び関心から逸脱せずに多数の変更を実施し得ることが明らかであろう。以下の実施例は、本発明の理解を補助するものであり、本願明細書にて説明及び特許請求された本発明を特に制限するものとして解釈するべきではない。現在公知の、又は後に開発される全ての等価物による代用品を含むそのような本発明の変更例は、当業者の関心の範囲内であると思われ、製剤の変更、又は実験構成の僅かな変更は、本願明細書に組み込まれている本発明の範囲内にあると考慮するべきである。

20

【0151】

＜実施例＞

＜実験の理論＞

理論に裏付けされている訳ではないが、本発明の化合物はTRPM4を活性化し、それによって炎症及び免疫応答に関係するIL-2及び他の主要なサイトカインの産生を抑制すると想定される。以下の実施例で、これらの性質を示す。

【0152】

＜材料及び一般的な方法＞

以下に使用される試薬及び溶媒は、例えば「Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)」等の販売元から購入することが出来る。 ^1H -NMR及び ^{13}C -NMRスペクトルは、Varian 300 MHz NMR分光計上に記録された。有意なピークを、 σ (ppm) のオーダーで表にまとめた。化学シフト、多重項 (s、一重項；d、二重項；t、三重項；q、四重項；m、多重項；brs、幅広い一重項、結合定数 (s) は、Hertz (Hz) 及びプロトン数で表される。

30

【0153】

FLAG-ヒトTRPM4/pCDNA4/TO構成で感染させたヒト白血病T細胞 (Jurkat細胞) 及びHEK293細胞を、10% FBS、プラストサイジン ($5\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$) 及びゼオシン ($0.4\text{ g}/\text{mL}$) にて補充したDMEM培養液と共にガラス製カバーガラス上で増殖させた。TRPM4の発現は、 $1\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ のテトラサイクリンを培地に加えることによって、使用1日前に誘発された。パッチクランプ法による実験を、誘発から16～24時間後に実施した (更なる詳細は、Launay等 (2000) を参照のこと)。

40

【0154】

パッチクランプ法による実験は、 $21\sim 25\text{ }^\circ\text{C}$ で、密封したホールセルの形態で実施された。コンピュータベースのパッチクランプ増幅システム (EPC-9、HEKA, Lambrecht, Germany) によって、高分解能の電流の記録が得られた。パッチピペットは、標準的な細胞内液で充填した後、 $2\sim 4\text{ M}\Omega$ の抵抗を有した。ホールセル形態の定着の直後、電圧範囲が $-100\sim +100\text{ mV}$ に亘る電圧ランプが、 $300\sim 400$ 秒の期間に亘って 0.5 Hz の速度で供給された。細胞内のアニオンとしてグルタミ

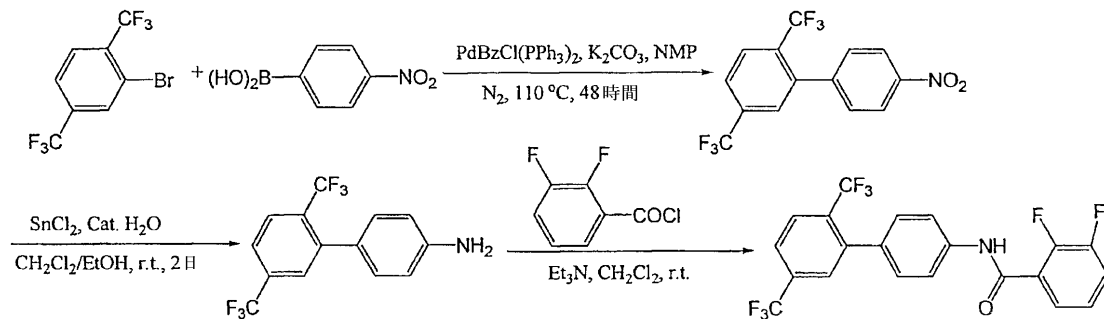
50

ン酸塩を使用した場合、全電圧を、外部溶液と内部溶液との間の液間電位 10 mV から補正した。電流は 2.9 kHz でフィルターされ、10 μ s 間隔でデジタル化された。各電圧ランプの前に、EPC-9 の自動容量補償を使用して、容量性電流及び直列抵抗を測定及び補正した。膜電流の低解像度の時間的推移を、-80 mV 又は +80 mV における電流の大きさを個々の電圧ランプ記録から抽出することによって評価した。

【0155】

実施例 1：本発明で例示される代表的な化合物の合成

化合物 18：



10

【0156】

2, 5-ビス(トリフルオロメチル)ブロモベンゼン(0.59 g、2.00 mmol、1.00 当量)、4-ニトロフェニルホウ素酸(0.334 g、2.00 mmol、1.00 当量)、trans-ベンジル(クロロ)ビス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(II)(0.076 g、0.10 mmol、0.05 当量)、K₂CO₃ 1.38 g、10.00 mmol、5.00 当量)及び10 mLの乾燥NMPを、25 mLの丸底フラスコ中に入れた。真空/窒素サイクルに3回かけることによって混合物から酸素を完全に除去し、窒素保護下で2日間、110 °Cに加熱した。通常の処理により、4'-ニトロ-2, 5-ビス(トリフルオロメチル)ビフェニルの粗成生物を、茶色の粘性油状物(0.66 g、1.97 mmol、99%)として得た。¹H NMR(300 MHz、CDCl₃)、 δ (ppm): 8.32(d、J=8.7 Hz、2H); 7.82-8.00(m、2H); 7.52-7.61(m、3H)。

20

【0157】

最終ステップで形成された粗成生物を、10 mLの塩化メチレン及び/又は10 mLのエタノール中に溶解した。塩化スズ(II)(2.28 g、12.00 mmol、6.00 当量)を加えた後、1 mLの水を加えた。室温で2日間攪拌した後、混合物を2N NaOH溶液中で中和し、通常の処理を行って、4'-アミノ-2, 5-ビス(トリフルオロメチル)ビフェニルの粗成生物を、茶色の粘性油状物(0.52 g、1.70 mmol、85%粗収率)として得た。

30

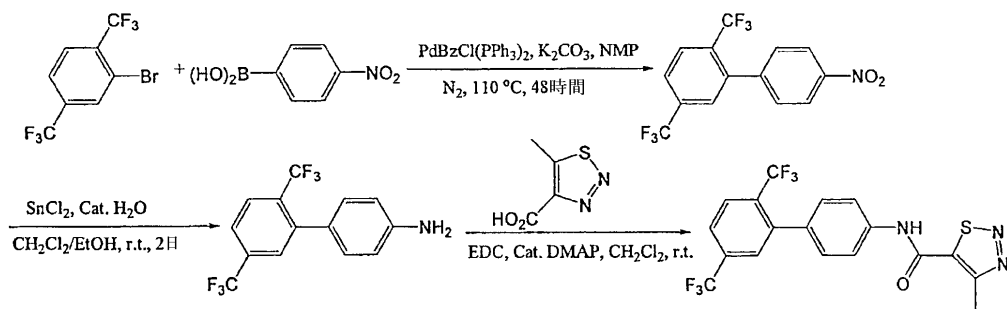
【0158】

4'-アミノ-2, 5-ビス(トリフルオロメチル)ビフェニル(0.16 g、0.50 mmol、1.00 当量)を、10 mLの塩化メチレン中に溶解した。この溶液に、2, 3-ジフルオロベンゾイルクロリド(0.088 g、0.50 mmol、1.00 当量)、及びトリエチルアミン(0.061 g、0.60 mmol、1.20 当量)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、フラッシュクロマトグラフィーのカラムにかけた。表題の化合物を、薄黄色固体(0.12 g、0.27 mmol、54%)として単離した。¹H NMR(300 MHz、CDCl₃)、 δ (ppm): 8.39(d、J=10.5 Hz、1H); 7.75-7.95(m、6H); 7.63(s、1H); 7.26-7.443(m、3H); ESMSS計算値C₂₁H₁₂F₈NO(M+H)⁺: 446.0; 実測値: 446.0。

40

【0159】

化合物 24



【0160】

2, 5-ビス(トリフルオロメチル)ブロモベンゼン(0.59 g、2.00 mmol、1.00当量)、4-ニトロフェニルホウ素酸(0.334 g、2.00 mmol、1.00当量)、trans-ベンジル(クロロ)ビス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(II)(0.076 g、0.10 mmol、0.05当量)、K₂CO₃ 1.38 g、10.00 mmol、5.00当量)及び10 mLの乾燥NMPを、25 mL丸底フラスコ中に入れた。真空/窒素サイクルに3回かけることによって混合物から酸素を完全に除去し、窒素保護下で2日間、110 °Cにて加熱した。通常の処理により、4'-ニトロ-2, 5-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニルの粗組成物を茶色の粘性油状物(0.66 g、1.97 mmol、99%)として得た。¹H NMR(300 MHz、CDCl₃)、δ(ppm): 8.32(d、J=8.7 Hz、2H); 7.82-8.00(m、2H); 7.52-7.61(m、3H)。

【0161】

最終ステップで形成された粗成生物を、10 mLの塩化メチレン及び/又は10 mLのエタノール中に溶解した。塩化スズ(II)(2.28 g、12.00 mmol、6.00当量)を加えた後、1 mLの水を加えた。室温で2日間攪拌した後、混合物を2N NaOH溶液中で中和し、通常の処理を行って、4'-アミノ-2, 5-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニルの粗成生物を、茶色の粘性油状物(0.52 g、1.70 mmol、85%粗収率)として得た。

【0162】

4'-アミノ-2, 5-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル(0.20 g、0.60 mmol、1.00当量)、4-メチル-1, 2, 3-チアジアゾール-5-カルボン酸(0.080 g、0.60 mmol、1.0当量)、EDC(0.191 g、1.00 mmol、1.70当量)及びDMAP(0.012 g、0.10 mmol、0.17当量)の10 mL塩化メチレン溶液を、室温で24時間攪拌した。次いで混合物をフラッシュクロマトグラフィーのカラムにかけ、表題の化合物を灰白色固体(0.22 g、0.51 mmol、85%)として得た。¹H NMR(300 MHz、CDCl₃)、δ(ppm): 7.61-7.92(m、6H); 7.37(d、J=8.7 Hz、2H); 3.00(s、3H); ESMSS計算値C₁₈H₁₂F₆N₃O S(M+H)⁺: 432.0; 実測値: 432.0。

【0163】

化合物32:

0 °Cの1, 4-フェニレンジアミン(1.95 g、18.00 mmol、6.00当量)及びEt₃N(0.364 g、3.6 mmol、1.20当量)の20 mL DMF/CH₂Cl₂(1:1)溶液に、2, 3-ジフルオロベンゾイルクロリド(0.53 g、3.00 mmol、1.00当量)を加えた。混合物を0 °Cで2時間攪拌した。反応中に沈殿した固体を濾過により除去し、溶液にEtOAc/水性洗浄処理を行ってDMFを除去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、(N-4-アミノフェニル)-2, 3-ジフルオロベンゾアミドを薄黄色固体(0.31 g、1.25 mmol、42%)として得た。¹H NMR(300 MHz、CDCl₃)、δ ppm: 7.87-8.14(m、2H); 7.19-7.43(m、4H); 6.70(d、J=7.8 Hz、2H); 3.66(b r s、2H)。

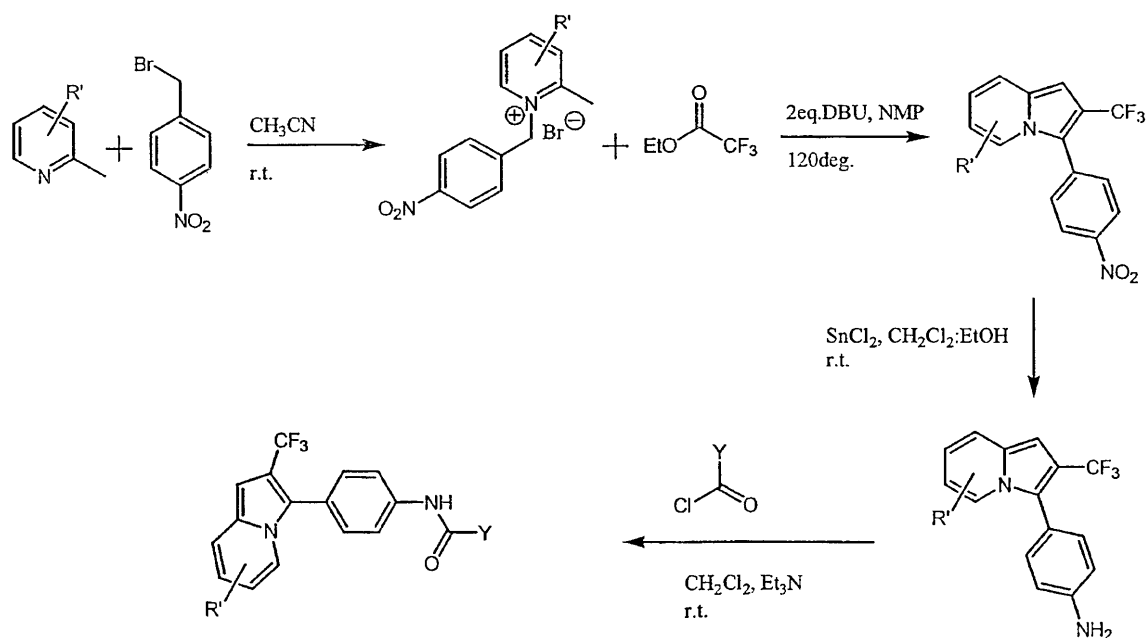
【0164】

(N-4-アミノフェニル)-2,3-ジフルオロベンズアミド (0.20 g、0.81 mmol、1.10 当量)、2,5-ビストリフルオロメチル-[1,3,4]オキサジアゾール (0.15 g、0.73 mmol、1.00 当量)、HOAc (0.010 g、0.25 当量) 及び 5 mL の NMP を密封チューブ内で混合して、140℃で3日間加熱した。通常処理を行って、フラッシュクロマトグラフィーにより N-[4-(3,5-ビストリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾール-4-イル)フェニル]-2,3-ジフルオロベンズアミド を白色固体 (0.267 g、0.61 mmol、84%) として得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃)、 δ (ppm) : 8.52 (d、J = 13.8 Hz、1H) ; 7.91–7.95 (m、3H) ; 7.26–7.48 (m、4H) ; E SMS 計算値 C₁₇H₉F₈N₄O (M+H)⁺ : 437.0 ; 実測値 : 437.0。

10

【0165】

化合物 33、90、91、92、93、及び 125 の一般的合成



20

30

R' = 水素又は置換基

【0166】

(任意に置換された)-2-ピコリン (10.73 mmol) 及び p-ニトロベンジルブロミド (10.73 mmol) の、10 mL アセトニトリル中の混合物を、室温で一夜攪拌した。得られた白色固体を濾過して、アセトニトリルで洗浄し、乾燥して、任意に置換された 2-メチル-1-(4-ニトロベンジル)-ピリジニウムブロミドを、50%~95%の収率で得た。

【0167】

任意に置換された 2-メチル-1-(4-ニトロベンジル)-ピリジニウムブロミド (3.23 mmol)、トリフルオロ酢酸エチルエステル (3.23 mmol) 及び DBU (6.47 mmol) の、5 mL 無水 NMP 中の混合物を、圧力チューブ内で 130~140℃にて 0.5~8 時間加熱した。チューブを冷却して内容物を 100 mL の水中に注ぎ、生成物を酢酸エチル (15 mL × 3) により抽出した。一緒にした抽出物をブラインで洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥した。生成物を濃縮した後、ヘキサン/EtOAc の混合物を使用してシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにかけ、任意に置換された 3-(4-ニトロフェニル)-2-トリフルオロメチルフェニルインドリジンである環化生成物を、10%~80%の収率で得た。

40

【0168】

任意に置換された 3-(4-ニトロフェニル)-2-トリフルオロメチルフェニルインドリジン (1.31 mmol) の、20 mL 1:1 CH₂Cl₂:EtOH 中の攪拌

50

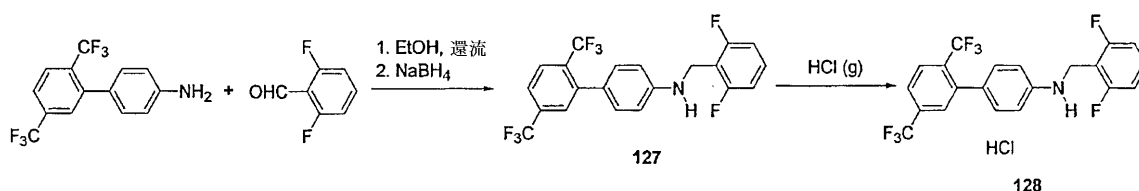
済み溶液に SnCl_2 (13.06 mmol) を加えた後、水を数滴加えた。混合物を一夜攪拌して、濃縮した。残留物に 20 mL の水を加え、2 N NaOH を用いて溶液の pH を約 8~9 とした。得られた混合物を次に酢酸エチル (20 mL $\times$ 4) で抽出し、ブライン (20 mL) で洗浄して、 Na_2SO_4 上で乾燥した。有機層を真空下で濃縮して、任意に置換された 4-(2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル)-フェニルアミンを 70~97% の収率にて得た。

【0169】

任意に置換された 4-(2-トリフルオロメチル-インドリジン-3-イル)-フェニルアミン (0.30 mmol) の 5 mL CH_2Cl_2 溶液に塩化アシル (0.30 mmol) を加えた後、ジイソプロピルエチルアミン (0.60 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 30 分間攪拌し、ヘキサン：酢酸エチルの混合物を用いて、シリカゲルのショートパッドを介して溶出し、生成物の化合物 33、90、91、92、93、又は 125 を 80~96% の収率で得た。

【0170】

化合物 127 及び 128 の合成



【0171】

一般的方法：エタノール (20 mL) 中の 2、5-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イルアミン (1.0 mmol) 及び 2、6-ジフルオロ-ベンズアルデヒド (1.2 mmol) の攪拌済み混合物を 4 時間還流した。混合物を室温に冷却して、 NaBH_4 (2 mmol) を加えた後、混合物を 4 時間攪拌した。この混合物を水中に注いで、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、乾燥した (Na_2SO_4)。有機層を濃縮して得られた油状物を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにかけ、化合物 127 を黄色油状物 (305 mg) として得た。気体 HCl を、化合物 127 (294 mg) の攪拌済み EtOH 溶液中に 5 分間バブリングした。真空下で溶媒を除去して、塩 128 を白色固体 (323 mg) として得た。

【0172】

本発明の他の典型的な化合物は、上述した方法と類似した方法で合成された。

【0173】

本発明の他の化合物例の典型的な分析データ：

化合物 1：

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm)：8.48–8.67 (m、3H)；8.02 (dd、 $J=6.6\text{ Hz}$ 、5.1 Hz、1H)；7.69–7.77 (m、3H)；7.57 (t、 $J=7.2\text{ Hz}$ 、1H)；7.48 (t、 $J=7.2\text{ Hz}$ 、1H)；7.18–7.38 (m、3H)；E SMS 計算値 $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$ (M-H) $^-$ ：359.0；実測値：359.0。

【0174】

化合物 2：

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm)：8.51–8.65 (m、3H)；8.01 (d、 $J=4.8\text{ Hz}$ 、1H)；7.69–7.72 (m、2H)；7.57 (t、 $J=7.2\text{ Hz}$ 、1H)；7.20–7.58 (m、6H)；2.29 (s、3H)；E SMS 計算値 $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}$ (M+H) $^+$ ：307.1；実測値：307.1。

【0175】

化合物 3：

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm)：8.49–8.68 (m、3

10

20

30

40

50

H) ; 8. 03 (t、J = 5. 7 Hz、1H) ; 7. 54 – 7. 83 (m、7H) ; 7. 18 – 7. 30 (m、1H) ; E SMS 計算値 $C_{19}H_{13}F_4N_2O$ (M+H)⁺ : 361. 0 ; 実測値 : 361. 1。

【0176】

化合物4 :

¹H NMR (300 MHz、CDCl₃)、δ (ppm) : 8. 36 – 8. 48 (m、1H) ; 7. 74 – 8. 06 (m、4H) ; 7. 26 – 7. 59 (m、6H) ; E SMS 計算値 $C_{21}H_{12}F_8NO$ (M+H)⁺ : 446. 1 ; 実測値 : 446. 1。

【0177】

化合物7 :

¹H NMR (300 MHz、CDCl₃)、δ (ppm) : 9. 11 (d、J = 2. 1 Hz、1H) ; 8. 73 (dd、J = 4. 8 Hz、1. 8 Hz、1H) ; 8. 60 (s、1H) ; 8. 22 (dt、J = 5. 1 Hz、2. 1 Hz、1H) ; 7. 70 – 7. 76 (m、3H) ; 7. 26 – 7. 58 (m、6H) ; E SMS 計算値 $C_{19}H_{14}F_3N_2O$ (M+H)⁺ : 343. 1 ; 実測値 : 343. 1。

【0178】

化合物8 :

¹H NMR (300 MHz、CDCl₃)、δ (ppm) : 8. 79 (dd、J = 7. 5 Hz、1. 5 Hz、2H) ; 8. 29 (s、1H) ; 7. 70 – 7. 76 (m、5H) ; 7. 57 (d、J = 7. 5 Hz、1H) ; 7. 48 (d、J = 7. 5 Hz、1H) ; 7. 26 – 7. 37 (m、3H) ; E SMS 計算値 $C_{19}H_{14}F_3N_2O$ (M+H)⁺ : 343. 1 ; 実測値 : 343. 1。

【0179】

化合物12 :

¹H NMR (300 MHz、CDCl₃)、δ (ppm) : 9. 00 (s、1H) ; 8. 92 (d、J = 5. 4 Hz、2H) ; 7. 26 – 7. 77 (m、9H) ; E SMS 計算値 $C_{20}H_{13}F_6N_2O$ (M+H)⁺ : 411. 0 ; 実測値 : 411. 0。

化合物15 :

¹H NMR (300 MHz、CDCl₃)、δ (ppm) : 8. 39 (d、J = 12. 9 Hz、1H) ; 7. 86 – 7. 91 (m、1H) ; 7. 74 (d、J = 7. 8 Hz、1H) ; 7. 70 (d、J = 8. 4 Hz、2H) ; 7. 56 (t、J = 7. 5 Hz、1H) ; 7. 46 (t、J = 7. 5 Hz、1H) ; 7. 21 – 7. 40 (m、5H) ; E SMS 計算値 $C_{20}H_{13}F_5NO$ (M+H)⁺ : 378. 0 ; 実測値 : 378. 0。

【0180】

化合物16 :

¹H NMR (300 MHz、CDCl₃)、δ (ppm) : 8. 55 (d、J = 12. 9 Hz、1H) ; 7. 83 – 7. 89 (m、1H) ; 7. 68 – 7. 76 (m、3H) ; 7. 56 (t、J = 7. 5 Hz、1H) ; 7. 46 (t、J = 7. 5 Hz、1H) ; 7. 32 – 7. 36 (m、3H) ; 7. 15 – 7. 24 (m、2H) ; E SMS 計算値 $C_{20}H_{13}F_5NO$ (M+H)⁺ : 378. 0 ; 実測値 : 378. 0。

【0181】

化合物19 :

¹H NMR (300 MHz、CDCl₃)、δ (ppm) : 8. 47 (d、J = 12. 6 Hz、1H) ; 7. 69 – 7. 86 (m、4H) ; 7. 54 – 7. 60 (m、3H) ; 7. 180 – 7. 35 (m、3H) ; E SMS 計算値 $C_{20}H_{12}F_6NO$ (M+H)⁺ : 396. 1 ; 実測値 : 396. 0。

【0182】

化合物20 :

¹NMR (300 MHz、CDCl₃)、δ (ppm) : 8. 37 (d、J = 13. 2 Hz、1H) ; 7. 87 – 7. 92 (m、1H) ; 7. 70 (d、J = 8. 7 Hz、2H)

10

20

30

40

50

; 7.45 (dd、 $J=9.0\text{ Hz}$ 、 2.4 Hz 、 1 H) ; 7.19–7.39 (m、 6 H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ : 396.1 ; 実測値 : 396.0。

【0183】

化合物 21

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 8.42 (d、 $J=12.9\text{ Hz}$ 、 1 H)、7.94–7.89 (m、 1 H)、7.85–7.80 (m、 3 H)、7.52–7.49 (m、 2 H)、7.45–7.34 (m、 2 H)、7.31–7.24 (m、 1 H)、6.77 (td、 $J=1.2$ 、 6.3 Hz 、 1 H)、6.74 (s、 1 H)、6.53 (td、 $J=1.2$ 、 7.5 Hz 、 1 H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ : 416.09 ; 実測値 : 417.1。

10

【0184】

化合物 22 :

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 8.38 (d、 $J=12.9\text{ Hz}$ 、 1 H) ; 7.89 (t、 $J=7.2\text{ Hz}$ 、 1 H) ; 7.75 (d、 $J=8.7\text{ Hz}$ 、 2 H) ; 7.19–7.58 (m、 7 H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ : 396.1 ; 実測値 : 396.0。

【0185】

化合物 23 :

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 8.43 (d、 $J=12.9\text{ Hz}$ 、 1 H) ; 7.89 (t、 $J=4.2\text{ Hz}$ 、 1 H) ; 7.77 (d、 $J=8.7\text{ Hz}$ 、 2 H) ; 7.20–7.62 (m、 7 H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{ClF}_5\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ : 412.0 ; 実測値 : 412.0。

20

【0186】

化合物 27 :

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 8.03 (s、 1 H) ; 7.70 (d、 $J=8.7\text{ Hz}$ 、 2 H) ; 7.25–7.63 (m、 5 H) ; 2.97 (s、 3 H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ : 398.0 ; 実測値 : 398.0。

【0187】

化合物 29 :

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 8.41 (d、 $J=12.9\text{ Hz}$ 、 1 H) ; 7.87–7.92 (m、 1 H) ; 7.75 (d、 $J=8.7\text{ Hz}$ 、 2 H) ; 7.22–7.48 (m、 7 H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ : 378.0 ; 実測値 : 378.0。

30

【0188】

化合物 30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 8.41 (d、 $J=12.6\text{ Hz}$ 、 1 H) ; 7.9 (d、 $J=7.2\text{ Hz}$ 、 1 H) ; 7.74 (d、 $J=8.4\text{ Hz}$ 、 2 H) ; 7.59–7.65 (m、 2 H) ; 7.51 (d、 $J=8.4\text{ Hz}$ 、 2 H) ; 7.23–7.42 (m、 2 H) ; 7.04 (d、 $J=8.1\text{ Hz}$ 、 1 H) ; 3.89 (s、 3 H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ : 365.0 ; 実測値 : 365.0。

40

【0189】

化合物 31

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 8.38 (d、 $J=12.6\text{ Hz}$ 、 1 H) ; 7.83–7.89 (m、 1 H) ; 7.69 (dd、 $J=8.4\text{ Hz}$ 、 1.5 Hz 、 2 H) ; 7.54–7.57 (m、 2 H) ; 7.19–7.35 (m、 2 H) ; 6.82–6.93 (m、 3 H) ; 3.80 (s、 3 H) ; 3.75 (s、 3 H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ : 370.1 ; 実測値 : 370.1。

50

【0190】

化合物 34

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 7.85 (d、 $J=8.7\text{ Hz}$ 、2H) ; 7.72 (br s、1H) ; 7.41 (d、 $J=5.1\text{ Hz}$ 、1H) ; 7.36 (d、 $J=8.7\text{ Hz}$ 、2H) ; 7.01 (d、 $J=5.1\text{ Hz}$ 、1H) ; 2.63 (s、3H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_4\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 421.0 ; 実測値 : 421.0。

【0191】

化合物 35

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 8.63 (d、 $J=13.2\text{ Hz}$ 、1H) ; 7.88–7.97 (m、3H) ; 7.27–7.44 (m、5H) ; 7.06–7.08 (m、1H) ; 6.97 (dd、 $J=5.4\text{ Hz}$ 、 3.9 Hz 、1H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_4\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 451.0 ; 実測値 : 451.0。

【0192】

化合物 37

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 8.51 (d、 $J=12.9\text{ Hz}$ 、1H) ; 8.27 (d、 $J=8.1\text{ Hz}$ 、1H) ; 8.09 (dd、 $J=6.9\text{ Hz}$ 、 2.1 Hz 、2H) ; 7.86–7.92 (m、3H) ; 7.72 (d、 $J=7.8\text{ Hz}$ 、1H) ; 7.24–7.43 (m、2H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 404.0 ; 実測値 : 404.0。

【0193】

化合物 38

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 9.95 (s、1H) ; 8.29 (dd、 $J=7.8\text{ Hz}$ 、 1.8 Hz 、1H) ; 7.88 (d、 $J=8.1\text{ Hz}$ 、1H) ; 7.78 (d、 $J=8.1\text{ Hz}$ 、2H) ; 7.72 (d、 $J=8.4\text{ Hz}$ 、1H) ; 7.64 (s、1H) ; 7.48 (t、 $J=7.8\text{ Hz}$ 、1H) ; 7.34 (d、 $J=8.1\text{ Hz}$ 、2H) ; 7.11 (t、 $J=7.8\text{ Hz}$ 、1H) ; 7.03 (d、 $J=8.4\text{ Hz}$ 、1H) ; 4.04 (s、3H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 440.1 ; 実測値 : 440.2。

【0194】

化合物 39

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 8.64 (s、1H) ; 7.89 (d、 $J=8.4\text{ Hz}$ 、1H) ; 7.73–7.77 (m、3H) ; 7.62 (s、1H) ; 7.35 (d、 $J=8.7\text{ Hz}$ 、2H) ; 6.56 (s、1H) ; 2.53 (s、3H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 415.1 ; 実測値 : 415.1。

【0195】

化合物 40

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 8.02 (s、1H) ; 7.87 (d、 $J=8.4\text{ Hz}$ 、1H) ; 7.73 (d、 $J=8.1\text{ Hz}$ 、1H) ; 7.66 (d、 $J=8.4\text{ Hz}$ 、2H) ; 7.60 (s、1H) ; 7.32 (d、 $J=8.4\text{ Hz}$ 、1H) ; 4.13 (s、3H) ; 2.27 (s、3H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 428.1 ; 実測値 : 428.2。

【0196】

化合物 41

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 9.49 (s、1H) ; 9.38 (s、1H) ; 7.74–7.92 (m、4H) ; 7.64 (s、1H) ; 7.40 (d、 $J=8.7\text{ Hz}$ 、2H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_3\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 418.0 ; 実測値 : 418.1。

10

20

30

40

50

【0197】

化合物42

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 8.43 (d、 $J=2.1$ Hz、1H) ; 8.35 (s、1H) ; 7.90 (d、 $J=8.4$ Hz、1H) ; 7.76 (d、 $J=8.4$ Hz、2H) ; 7.62 (s、1H) ; 7.38 (d、 $J=8.4$ Hz、2H) ; 7.08 (d、 $J=2.1$ Hz、1H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$ (M+H) $^+$: 401.0 ; 実測値 : 401.1。

【0198】

化合物43

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 7.90 (d、 $J=8.1$ Hz、1H) ; 7.75 (d、 $J=8.1$ Hz、1H) ; 7.61–7.66 (m、3H) ; 7.44 (s、1H) ; 7.35 (d、 $J=8.4$ Hz、2H) ; 2.69 (s、3H) ; 2.52 (s、3H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$ (M+H) $^+$: 429.1 ; 実測値 : 429.2。

【0199】

化合物44

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 8.41 (d、 $J=12.3$ Hz、1H) ; 7.81–7.86 (m、1H) ; 7.70 (d、 $J=8.4$ Hz、2H) ; 7.51 (d、 $J=8.4$ Hz、2H) ; 7.16–7.34 (m、4H) ; 6.88 (d、 $J=8.4$ Hz、1H) ; 3.78 (s、3H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{NO}_2$ (M+H) $^+$: 374.1 ; 実測値 : 374.1。

【0200】

化合物45

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 7.90 (d、 $J=8.1$ Hz、1H) ; 7.50–7.75 (m、6H) ; 7.28–7.40 (m、5H) ; 2.54 (s、3H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{NO}$ (M+H) $^+$: 424.1 ; 実測値 : 424.2。

【0201】

化合物46

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 8.33 (d、 $J=12.9$ Hz、1H) ; 7.91 (t、 $J=7.2$ Hz、1H) ; 7.11–7.71 (m、8H) ; 6.88 (d、 $J=8.1$ Hz、1H) ; 3.79 (s、3H) ; 2.34 (s、3H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{NO}_2$ (M+H) $^+$: 354.1 ; 実測値 : 354.1。

【0202】

化合物47

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 8.34 (d、 $J=13.2$ Hz、1H) ; 7.89–7.94 (m、1H) ; 7.69 (d、 $J=8.4$ Hz、2H) ; 7.22–7.42 (m、3H) ; 7.16 (d、 $J=7.2$ Hz、1H) ; 7.07 (d、 $J=7.8$ Hz、2H) ; 2.35 (s、3H) ; 2.25 (s、3H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{NO}$ (M+H) $^+$: 338.1 ; 実測値 : 338.1。

【0203】

化合物48

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 8.65 (s、1H) ; 7.89 (d、 $J=8.4$ Hz、1H) ; 7.73–7.76 (m、3H) ; 7.62 (s、1H) ; 7.36 (d、 $J=8.7$ Hz、2H) ; 6.56 (s、1H) ; 2.53 (s、3H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$ (M+H) $^+$: 415.1 ; 実測値 : 415.1。

【0204】

化合物49

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)、 δ (ppm) : 11.92 (s, 1H) ; 10.78 (s, 1H) ; 7.37–8.02 (m, 8H) ; 6.86–7.08 (m, 3H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{NO}_2$ (M+H) $^+$: 426.1 ; 実測値 : 426.1。

【0205】

化合物 50

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)、 δ (ppm) : 8.36 (d, $J=13.8$ Hz, 1H) 、 8.00–7.90 (m, 3H) 7.74–7.72 (m, 2H) 、 7.59–7.54 (m, 2H) 、 7.42–7.33 (m, 1H) 、 7.30–7.23 (m, 1H) 、 7.03 (d, $J=8.4$ Hz, 1H) 、 3.90 (s, 3H) 、 2.60 (s, 3H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_3$ (M+H) $^+$: 381.12 ; 実測値 : 382.1。

10

【0206】

化合物 51

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)、 δ (ppm) : 8.48 (s, 1H) ; 7.90 (d, $J=8.1$ Hz, 1H) ; 7.75 (d, $J=8.4$ Hz, 1H) ; 7.61–7.67 (m, 3H) ; 7.42 (s, 1H) ; 7.35 (d, $J=8.7$ Hz, 2H) ; 2.80 (s, 3H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$ (M+H) $^+$: 415.1 ; 実測値 : 415.1。

【0207】

化合物 52

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)、 δ (ppm) : 8.35 (d, $J=13.2$ Hz, 1H) ; 7.87–7.93 (m, 1H) ; 7.68 (d, $J=8.4$ Hz, 2H) ; 7.21–7.38 (m, 4H) ; 7.04 (d, $J=9.6$ Hz, 2H) ; 2.28 (s, 3H) ; 2.26 (s, 3H) ; 2.23 (s, 3H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{NO}$ (M+H) $^+$: 352.1 ; 実測値 : 352.1。

20

【0208】

化合物 53

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)、 δ (ppm) : 7.86 (d, $J=8.1$ Hz, 1H) ; 7.70 (d, $J=8.4$ Hz, 2H) ; 7.60 (s, 1H) ; 7.49 (d, $J=8.4$ Hz, 2H) ; 7.25 (d, $J=8.4$ Hz, 2H) ; 6.38 (s, 1H) ; 3.40 (q, $J=7.2$ Hz, 4H) ; 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 6H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}$ (M+H) $^+$: 405.1 ; 実測値 : 405.1。

30

【0209】

化合物 54

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)、 δ (ppm) : 7.90 (d, $J=8.4$ Hz, 1H) ; 7.70–7.76 (m, 3H) ; 7.62 (s, 1H) ; 7.52 (s, 1H) ; 7.16–7.36 (m, 5H) ; 2.41 (s, 3H) ; 2.34 (s, 3H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{NO}$ (M+H) $^+$: 438.1 ; 実測値 : 438.1。

40

【0210】

化合物 55

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)、 δ (ppm) : 7.90 (d, $J=8.1$ Hz, 1H) ; 7.69–7.76 (m, 3H) ; 7.61 (s, 2H) ; 7.48 (d, $J=8.1$ Hz, 1H) ; 7.34–7.40 (m, 3H) ; 7.22 (t, $J=8.1$ Hz, 1H) ; 2.52 (s, 3H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{ClF}_6\text{NO}$ (M+H) $^+$: 458.1 ; 実測値 : 458.1。

【0211】

化合物 56

50

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 7.90 (d、 $J=8.1$ Hz、1H) ; 7.61–7.76 (m、5H) ; 7.12–7.37 (m、5H) ; 5.42 (d、 $J=2.1$ Hz、3H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_7\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 458.1 ; 実測値 : 458.1。

【0212】

化合物 57

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 7.90 (d、 $J=8.4$ Hz、1H) ; 7.54–7.75 (m、4H) ; 7.34 (d、 $J=8.4$ Hz、2H) ; 7.23–7.29 (m、1H) ; 7.06–7.11 (m、2H) ; 6.96 (d、 $J=8.1$ Hz、1H) ; 3.88 (s、3H) ; 2.37 (s、3H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 454.1 ; 実測値 : 454.1。

10

【0213】

化合物 58

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 8.92 (d、 $J=4.5$ Hz、1H) ; 8.27 (d、 $J=8.4$ Hz、1H) ; 8.17 (d、 $J=8.4$ Hz、2H) ; 7.62–7.93 (m、7H) ; 7.50 (d、 $J=4.5$ Hz、1H) ; 7.41 (d、 $J=8.4$ Hz、2H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 461.1 ; 実測値 : 461.1。

【0214】

化合物 59

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 7.86 (s、1H) ; 7.54–7.62 (m、4H) ; 6.83–6.93 (m、3H) ; 3.81 (s、3H) ; 3.76 (s、3H) ; 2.95 (s、3H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 356.1 ; 実測値 : 356.1。

20

【0215】

化合物 60

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 6.83–7.69 (m、12H) ; 3.81 (s、3H) ; 3.76 (s、3H) ; 2.51 (s、3H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 348.1 ; 実測値 : 348.1。

【0216】

化合物 61

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 8.61 (dd、 $J=4.8$ Hz、1.8 Hz、1H) ; 7.89 (d、 $J=8.4$ Hz、1H) ; 7.68–7.81 (m、5H) ; 7.61 (s、1H) ; 7.35 (d、 $J=8.1$ Hz、2H) ; 7.21–7.25 (m、1H) ; 2.74 (s、3H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 425.1 ; 実測値 : 425.1。

30

【0217】

化合物 62

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 9.62 (s、1H) ; 7.70–7.90 (m、5H) ; 7.63 (s、1H) ; 7.33 (d、 $J=8.4$ Hz、2H) ; 6.95–7.07 (m、2H) ; 4.50–4.52 (m、2H) ; 4.34–4.37 (m、2H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 468.1 ; 実測値 : 468.1。

40

【0218】

化合物 63

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 8.43 (s、1H) ; 7.89 (d、 $J=8.1$ Hz、1H) ; 7.67–7.76 (m、4H) ; 7.59 (d、 $J=8.7$ Hz、2H) ; 7.33 (d、 $J=8.4$ Hz、2H) ; 3.99 (s、3H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 414.1 ; 実測値 : 414.1。

50

【0219】

化合物64

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 8.40–8.48 (m、3H) ; 7.68 (d、 $J=8.7\text{ Hz}$ 、2H) ; 7.55 (d、 $J=8.7\text{ Hz}$ 、2H) ; 7.28 (d、 $J=4.8\text{ Hz}$ 、1H) ; 6.84–6.93 (m、2H) ; 3.81 (s、3H) ; 3.75 (s、3H) ; 2.44 (s、3H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ (M+H) $^+$: 349.1 ; 実測値 : 349.1。

【0220】

化合物65

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 8.60 (s、1H) ; 8.38–8.48 (m、2H) ; 7.90 (d、 $J=8.1\text{ Hz}$ 、1H) ; 7.73–7.75 (m、3H) ; 7.61 (s、1H) ; 7.27–7.37 (m、3H) ; 2.48 (s、3H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}$ (M+H) $^+$: 425.1 ; 実測値 : 425.1。

10

【0221】

化合物66

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 8.67 (s、1H) ; 8.44 (s、1H) ; 8.37 (d、 $J=5.1\text{ Hz}$ 、1H) ; 7.70 (d、 $J=8.7\text{ Hz}$ 、2H) ; 7.51 (d、 $J=8.7\text{ Hz}$ 、2H) ; 7.24–7.29 (m、3H) ; 6.90 (d、 $J=8.4\text{ Hz}$ 、1H) ; 3.79 (s、3H) ; 2.44 (s、3H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (M+H) $^+$: 453.1 ; 実測値 : 453.1。

20

【0222】

化合物67

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 8.64–8.68 (m、2H) ; 8.43 (d、 $J=13.2\text{ Hz}$ 、1H) ; 8.05 (dd、 $J=6.6\text{ Hz}$ 、4.8 Hz、1H) ; 7.69–7.72 (m、2H) ; 7.57–7.61 (m、2H) ; 6.84–6.95 (m、3H) ; 3.82 (s、3H) ; 3.77 (s、3H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}_3$ (M+H) $^+$: 353.1 ; 実測値 : 353.1。

【0223】

化合物68

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 8.62–8.66 (m、2H) ; 8.47 (d、 $J=13.5\text{ Hz}$ 、1H) ; 8.01 (dd、 $J=6.6\text{ Hz}$ 、4.8 Hz、1H) ; 7.69–7.73 (m、2H) ; 7.52–7.57 (m、2H) ; 7.25–7.30 (m、2H) ; 6.90 (d、 $J=8.4\text{ Hz}$ 、1H) ; 3.80 (s、3H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClFN}_2\text{O}_2$ (M+H) $^+$: 357.1 ; 実測値 : 357.1。

30

【0224】

化合物69

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 8.66–8.70 (m、2H) ; 8.49 (d、 $J=13.8\text{ Hz}$ 、1H) ; 8.05 (dd、 $J=6.6\text{ Hz}$ 、4.8 Hz、1H) ; 7.90 (d、 $J=8.7\text{ Hz}$ 、1H) ; 7.76 (d、 $J=8.4\text{ Hz}$ 、2H) ; 7.63 (s、1H) ; 7.38 (d、 $J=8.4\text{ Hz}$ 、2H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{F}_7\text{N}_2\text{O}$ (M+H) $^+$: 429.1 ; 実測値 : 429.1。

40

【0225】

化合物70

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3)、 δ (ppm) : 8.73 (s、1H) ; 8.41 (s、1H) ; 8.35 (d、 $J=4.5\text{ Hz}$ 、1H) ; 7.68 (d、 $J=8.7\text{ Hz}$ 、2H) ; 7.53 (d、 $J=8.7\text{ Hz}$ 、2H) ; 7.25 (d、 $J=4.2\text{ Hz}$ 、1H) ; 7.10–7.13 (m、2H) ; 6.87 (d、 $J=9.3\text{ Hz}$ 、1H) ;

50

3. 77 (s、3H) ; 2. 42 (s、3H) ; 2. 33 (s、3H) ; E S M S 計算値 $C_{21}H_{21}N_2O_2 (M+H)^+$: 333. 1 ; 実測値 : 333. 1。

【0226】

化合物72

^1H NMR (300MHz、 $CDCl_3$)、 δ (ppm) : 8. 00–7. 94 (m、2H)、7. 80 (s、1H)、7. 67–7. 65 (m、2H)、7. 59–7. 55 (m、2H)、7. 03 (d、 $J=8. 7$ Hz、1H)、3. 90 (s、3H)、3. 00 (s、3H)、2. 59 (s、3H) ; E S M S 計算値 $C_{19}H_{17}N_3O_3S (M+H)^+$: 367. 1 ; 実測値 : 368. 1。

【0227】

化合物73

^1H NMR (300MHz、 $CDCl_3$)、 δ (ppm) : 8. 68 (d、 $J=3. 0$ Hz、1H)、8. 66 (dd、 $J=1. 5$ 、4. 8Hz、1H)、8. 48 (d、 $J=13. 8$ Hz、1H)、8. 05 (dd、 $J=4. 8$ 、6. 6Hz、1H)、7. 77–7. 73 (m、2H)、7. 54–7. 50 (m、2H)、7. 41 (d、 $J=2. 7$ Hz、1H)、7. 33 (dd、 $J=2. 7$ 、9. 0Hz、1H)、7. 20 (d、 $J=9. 0$ Hz、1H)、6. 32 (t、 $J=73. 2$ Hz、1H) ; E S M S 計算値 $C_{19}H_{12}ClF_3N_2O_2 (M+H)^+$: 392. 05 ; 実測値 : 393. 0。

【0228】

化合物74

^1H NMR (300MHz、 $CDCl_3$)、 δ (ppm) : 7. 63 (s、5H)、7. 16–7. 08 (m、2H)、7. 00 (d、 $J=8. 7$ Hz、1H)、3. 00 (s、3H)、2. 54 (s、6H) ; E S M S 計算値 $C_{19}H_{17}F_3N_4O_2S (M+H)^+$: 422. 1 ; 実測値 : 423. 3。

【0229】

化合物75

^1H NMR (300MHz、 $CDCl_3$)、 δ (ppm) : 8. 39–8. 50 (m、3H) ; 7. 76 (d、 $J=8. 7$ Hz、2H) ; 7. 46–7. 62 (m、5H) ; 7. 33 (d、 $J=4. 8$ Hz、1H) ; 2. 48 (s、3H) ; E S M S 計算値 $C_{20}H_{15}ClF_3N_2O (M+H)^+$: 391. 1 ; 実測値 : 391. 3。

【0230】

化合物76

^1H NMR (300MHz、 $CDCl_3$)、 δ (ppm) : 8. 50–8. 55 (m、2H) ; 7. 90 (s、1H) ; 7. 70 (d、 $J=8. 4$ Hz、2H) ; 7. 45 (d、 $J=8. 4$ Hz、2H) ; 7. 21–7. 38 (m、5H) ; 2. 49 (s、3H) ; 2. 39 (s、3H) ; E S M S 計算値 $C_{20}H_{19}N_2OS (M+H)^+$: 335. 1 ; 実測値 : 335. 1。

【0231】

化合物77

^1H NMR (300MHz、 $CDCl_3$)、 δ (ppm) : 8. 50 (s、1H) ; 8. 46 (d、 $J=4. 8$ Hz、1H) ; 8. 27 (s、1H) ; 7. 69 (d、 $J=8. 7$ Hz、2H) ; 7. 18–7. 36 (m、7H) ; 2. 62 (q、 $J=7. 8$ Hz、2H) ; 2. 49 (s、3H) ; 1. 11 (t、 $J=7. 2$ Hz、3H) ; E S M S 計算値 $C_{21}H_{21}N_2O (M+H)^+$: 317. 2 ; 実測値 : 317. 3。

【0232】

化合物78

^1H NMR (300MHz、 $CDCl_3$)、 δ (ppm) : 8. 54 (s、1H) ; 8. 51 (d、 $J=4. 8$ Hz、1H) ; 7. 95 (s、1H) ; 7. 68 (d、 $J=8. 7$ Hz、2H) ; 7. 16–7. 41 (m、7H) ; 3. 08 (hept、 $J=6. 9$ Hz、1H) ; 2. 50 (s、3H) ; 1. 17 (d、 $J=6. 9$ Hz、6H) ; E S M S 計

10

20

30

40

50

算値 $C_{22}H_{23}N_2O (M+H)^+$: 331.2 ; 実測値 : 331.3。

【0233】

化合物 79

^1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$)、 δ (ppm) : 9.79 (s、1H) ; 8.44 (d、 $J=8.7$ Hz、1H) ; 7.92 (dd、 $J=8.4$ Hz、2.7 Hz、1H) ; 7.75 (d、 $J=2.1$ Hz、1H) ; 7.51 (d、 $J=7.2$ Hz、1H) ; 7.19–7.27 (m、3H) ; 6.88–6.90 (m、2H) ; 7.76 (d、 $J=2.7$ Hz、1H) ; 3.83 (s、3H) ; 3.75 (s、3H) ; 2.51 (s、3H) ; E SMS 計算値 $C_{21}H_{21}N_2O_3 (M+H)^+$: 349.2 ; 実測値 : 349.3。

10

【0234】

化合物 80

^1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$)、 δ (ppm) : 8.54–8.57 (m、2H) ; 7.62–7.70 (m、3H) ; 7.32–7.37 (m、3H) ; 7.04–7.26 (m、3H) ; 2.55–2.70 (m、4H) ; 2.51 (s、3H) ; 1.25 (t、 $J=7.2$ Hz、3H) ; 1.10 (t、 $J=7.2$ Hz、3H) ; E SMS 計算値 $C_{23}H_{25}N_2O (M+H)^+$: 345.2 ; 実測値 : 345.2。

【0235】

化合物 81

^1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$)、 δ (ppm) : 8.51 (s、1H) ; 8.47 (d、 $J=4.5$ Hz、1H) ; 8.12 (s、1H) ; 7.68 (d、 $J=8.4$ Hz、2H) ; 7.59 (d、 $J=8.4$ Hz、2H) ; 7.18–7.34 (m、3H) ; 6.95 (d、 $J=8.4$ Hz、1H) ; 2.53 (s、6H) ; 2.49 (s、3H) ; E SMS 計算値 $C_{21}H_{21}ClN_3O (M+H)^+$: 366.1 ; 実測値 : 366.1。

20

【0236】

化合物 82

^1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$)、 δ (ppm) : 8.98 (s、1H) ; 8.44 (s、1H) ; 8.39 (d、 $J=4.8$ Hz、1H) ; 7.89–7.92 (m、1H) ; 7.68–7.76 (m、3H) ; 7.26–7.38 (m、3H) ; 6.92 (d、 $J=8.4$ Hz、1H) ; 4.45–4.51 (m、1H) ; 4.17 (q、 $J=7.2$ Hz、2H) ; 2.85 (d、 $J=4.8$ Hz、3H) ; 2.43 (s、3H) ; 1.30 (t、 $J=7.2$ Hz、3H) ; E SMS 計算値 $C_{23}H_{24}N_3O_3 (M+H)^+$: 390.2 ; 実測値 : 390.1。

30

【0237】

化合物 83

^1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$)、 δ (ppm) : 8.48 (s、1H) ; 8.43 (d、 $J=5.1$ Hz、1H) ; 8.34 (s、1H) ; 7.69 (d、 $J=8.7$ Hz、2H) ; 7.55 (d、 $J=8.7$ Hz、2H) ; 7.21–7.31 (m、3H) ; 6.88 (d、 $J=8.4$ Hz、1H) ; 4.01 (q、 $J=7.2$ Hz、2H) ; 2.46 (s、3H) ; 1.35 (t、 $J=7.2$ Hz、3H) ; E SMS 計算値 $C_{21}H_{20}ClN_2O_2 (M+H)^+$: 367.1 ; 実測値 : 367.1。

40

【0238】

化合物 87

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.8 (m、3H)、7.6 (m、2H)、7.4 (m、4H)、7.0 (m、2H) ; E SMS 計算値 $C_{20}H_{11}ClF_5NO : 412.0$; 実測値 : 412.0 ($M+H$) $^+$ 。

【0239】

化合物 88

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.9 (br、1H)、7.6 (d、2H、 J

50

= 8)、7.4 (m、2H)、7.2 (d、2H、J=8)、7.1 (m、1H)、7.0 (m、1H)、6.9 (m、2H)、2.30 (s、3H)、2.18 (s、3H)；E SMS 計算値 $C_{21}H_{17}F_2NO$ ：338.1；実測値：338.0 (M+H)⁺。

【0240】

化合物 89

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 8.0 (br、1H)、7.6 (d、2H、J=8)、7.4 (m、3H)、7.2 (m、3H)、6.9 (m、2H)；E SMS 計算値 $C_{19}H_{11}C_{12}F_2NO$ ：378.0；実測値：378.0 (M+H)⁺。

【0241】

化合物 91

¹H NMR (300 MHz、CDCl₃)、δ (ppm)：8.58 (d、J=16.8 Hz、1H)、7.94-7.88 (m、1H)、7.86-7.80 (m、3H)、7.51 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.43 (d、J=9.0 Hz、1H)、7.26-7.19 (m、2H)、6.80-6.77 (m、1H)、6.75 (s、1H)、6.54 (td、J=1.5、7.8 Hz、1H)；E SMS 計算値 $C_{22}H_{13}F_5N_2O$ (M+H)⁺：416.09；実測値：417.0。

【0242】

化合物 92

¹H NMR (300 MHz、CDCl₃)、δ (ppm)：7.87-7.83 (m、2H)、7.80 (d、J=8.7 Hz、2H)、7.53-7.41 (m、5H)、6.95 (d、J=8.4 Hz、1H)、6.80-6.78 (m、1H)、6.74 (s、1H)、6.56-6.51 (m、1H)、3.98 (s、3H)、3.97 (s、3H)；E SMS 計算値 $C_{24}H_{19}F_3N_2O_3$ (M+H)⁺：440.13；実測値：441.1。

【0243】

化合物 126

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7.9 (br、1H)、7.7 (d、2H、J=8)、7.5 (d、2H、J=8)、7.4 (m、1H)、7.0 (m、2H)、6.9 (m、3H)、3.80 (s、3H)、3.70 (s、3H)；E SMS 計算値 $C_{21}H_{17}F_2NO_3$ ：370.1；実測値：370.0 (M+H)⁺。

【0244】

化合物 127

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7.9 (m、1H)、7.7 (m、3H)、7.61 (s、1H)、7.5 (m、1H)、7.4 (d、2H、J=8)、7.0 (m、3H)；E SMS 計算値 $C_{21}H_{11}F_8NO$ ：446.5；実測値：446.0 (M+H)⁺。

【0245】

化合物 127

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 10.9 (br、1H)、7.8 (m、3H)、7.6 (d、2H、J=8)、7.4 (m、1H)、7.2 (m、4H)、2.40 (s、3H)；E SMS 計算値 $C_{21}H_{14}F_5NO$ ：392.1；実測値：392.0 (M+H)⁺。

【0246】

化合物 128

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.0 (m、2H)、7.65 (s、1H)、7.4 (m、1H)、7.1 (m、4H)、6.7 (d、2H、J=8)、6.3 (t、1H、J=6)、4.3 (d、2H、J=6)；E SMS 計算値 $C_{21}H_{13}F_8N$ ：432.1；実測値：432.0 (M+H)⁺。

【0247】

化合物 129

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 8.0 (d, 1H, $J=8$)、7.9 (d, 1H, $J=8$)、7.65 (s, 1H)、7.4 (m, 1H)、7.1 (m, 4H)、6.7 (d, 2H, $J=8$)、4.3 (s, 2H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_8\text{N}$: 432.1 ; 実測値 : 432.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0248】

化合物130

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 7.3 (m, 3H)、7.2 (m, 2H)、6.9 (m, 3H)、6.7 (d, 2H, $J=8$)、4.4 (d, 2H, $J=6$)、4.2 (t, 1H, $J=6$)、3.78 (s, 3H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{NO}$: 360.1 ; 実測値 : 360.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

10

【0249】

化合物131

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 7.4 (m, 1H)、7.3 (m, 3H)、7.2 (d, 1H, $J=3$)、7.1 (m, 3H)、6.7 (d, 2H, $J=8$)、4.3 (s, 2H)、3.74 (s, 3H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{NO}$: 360.1 ; 実測値 : 360.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0250】

化合物132

$^1\text{HNMR}$ (300MHz, CDCl_3)、 δ (ppm) : 7.68–7.62 (m, 3H)、7.53–7.50 (m, 2H)、7.41 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H)、7.33 (dd, $J=2.7$, 8.7Hz, 1H)、7.20 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H)、6.31 (t, $J=73.8\text{Hz}$, 1H)、3.00 (s, 3H) ; E SMS 計算値 $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 395.03 ; 実測値 : 396.0。

20

【0251】

実施例2 : IL-2 産生の抑制

Jurkat細胞を96ウェルプレート内に配置(1% FBS培地内で、ウェル毎に50万細胞)した後、本発明の試験化合物を異なる濃度にて加えた。10分後、細胞をPHA(最終濃度2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)で活性化して、 CO_2 下、37℃で20時間インキュベートした。最終容積は200 μL であった。インキュベーション後、細胞を遠心分離して、上澄み液を回収し、IL-2 産生のアッセイ前に-70℃で保存した。市販のELISAキット(IL-2 Eli-pair、Diacclone Research、Besancon、France)を使用してIL-2 産生を検出し、そこから用量応答曲線を得た。IC₅₀値を、未刺激コントロールの濃度に対する、刺激後の最大IL-2 産生の50%が抑制される濃度として計算した。

30

【0252】

IC ₅₀	化合物
< 100 nM	18、20、21、23*、24、27、28、43、 44、45、46、47、50、52、53、54、 55、56、58、59、63、64、65、66、 67、68、69、72、73、74、75、76、 79、81、82、83、84、85、86、87、 88、89、125、126、127、128、129、 130、131
100～500 nM	1、2、8、12、15、16、19、22、32、 33、34、36、37、38、40、41、42、 48、51、60、62、70、71、77、78、 80、90、91
500 nM～1 μ M	3、4、7、35、39、49、57、61、131
> 1 μ M	5、6、9、10、11、13、14、17、25、 26
未試験	29、30、31

*最小 IC₅₀ 値

【0253】

実施例3：TRPM4チャネルの活性化

TRPM4を過剰発現しているJurkaT細胞及びHEK-293細胞内で、TRPM4電流を測定した。外部溶液は、以下を含んでいた (mM)。

NaCl 140、KCl 2.8、MgCl₂ 2、CaCl₂ 1、グルコース10、及びHEPES NaOH 10 (pH 7.2)。内部溶液は、以下を含んでいた (mM)。

K-グルタメート 120、NaCl 8、MgCl₂ 1、K・BAPTA 10、HEPES・CsOH 10 (pH 7.2)。2秒ごとに電圧ランプをかけ (50msで-100～+100mV)、細胞をランプ間に-80mVに保持した。細胞内遊離カルシウムを、300nMに調整した。この方法により、本発明の代表的な化合物 (化合物23及び24を含む) のTRPM4を活性化する能力を試験した。EC₅₀ 値は、20～50nMの範囲内であった。

【0254】

実施例4：RBL細胞、JURKAT細胞、及び一次T細胞内におけるI_{CRAC}電流抑制のパッチクランプ試験

一般に、I_{CRAC}を仲介するチャネルに対する本発明の化合物の効果を試験するために、ホールセルパッチクランプ法を用いた。この実験において、パッチ細胞のベースライン測定値を確定した。次いで、外部溶液中の試験すべき化合物を灌流して (又は吹き入れて)、化合物のI_{CRAC}に対する効果を測定した。I_{CRAC}を調節する (例、抑制する) 化合物は、本発明にてCRACイオンチャネル活性を調節するに有益な化合物である。

【0255】

1) RBL細胞
細胞

10%ウシ胎仔血清を補充したDMEM培地内で、ラット好塩基球白血病細胞 (RBL-2H3) を、95%空気/5%CO₂の雰囲気下で増殖させた。使用する1～3日前、細胞をガラス製カバーガラス上に播種した。

【0256】

<記録状態>

EPC10 (HEKA Elektronik, Lambrecht, Germany) を使用して、パッチクランプ法のホールセル形態を用いて個々の細胞の膜電流を記録し

10

20

30

40

50

た。電極（抵抗2～5 M Ω ）は、ホウケイ酸塩ガラスキャピラリーチューブ（S u t t e r I n s t r u m e n t s、N o v a t o、C a）から形成した。記録は室温で行った。

【0257】

<細胞内ピペット溶液>

C s - グルタメート 120 mM；C s C l 20 mM；C s B A P T A 10 mM；C s H E P E S 10 mM；N a C l 8 mM；M g C l ₂ 1 mM；I P 3 0.02 mM；C s O H で p H = 7.4 に調整（実験前、遮光して氷上に保存した）。

【0258】

<細胞外溶液>

N a C l 138 mM；N a H E P E S 10 mM；C s C l 10 mM；C a C l 10 mM；グルコース 5.5 mM；K C l 5.4 mM；K H ₂ P O ₄ 0.4 mM；N a ₂ H P O ₄ H ₂ 0.3 mM、N a O H で p H = 7.4 に調整。

【0259】

<化合物の処理>

D M S O（10 μ M、3.2 μ M、1 μ M、316 nM、100 nM、32 nM）を用いて、各化合物を一連の10 mMストックから希釈した。最終的なDMSO濃度は、常に0.1%に保持された。

【0260】

<実験方法>

I_{C R A C} 電流を、50 m秒プロトコルを使用して2秒ごとに測定し、このとき電圧は-100 mVから+100 mVへランプされた。試験ランプの間に膜電位は0 mVに保持された。一般的な実験では、内向き電流のピークは、50～100秒以内に現れると想定される。一旦I_{C R A C} 電流が安定すると、細胞に細胞外溶液中の化合物を灌流した。実験の終わりに、残留するI_{C R A C} 電流を対照化合物（S K F 9 6 3 6 5、10 μ M）でチャレンジして、尚電流が抑制され得ることを確かめた。

【0261】

<データ分析>

I_{C R A C} 電流レベルを、電圧ランプの-80 mVにおける内向き電流の大きさを測定し、M A T L A Bを用いたオフライン解析により決定した。各濃度におけるI_{C R A C} 電流の抑制を、実験開始時の同一細胞からのピーク振幅を用いて計算した。各化合物のI_C₅₀ 値及びH i l l 係数を、個々のデータポイントの全てを単一H i l l 方程式に当てはめることにより概算した。

【0262】

<結果>

表1に、細胞中のI_{C R A C} 電流を50%抑制する本発明の化合物の濃度を示す。表1のデータから明らかなように、本発明の化合物のいくつかは、300 nM未満の濃度でI_{C R A C} を抑制する。

【表 1】

RBL細胞中の I_{CRAC} 電流を 50%抑制する本発明の化合物の濃度

化合物番号	$I_{C_{50}}$	
31	0.1 μ M	
75	0.2 μ M	
66	0.3 μ M	
84	0.3 μ M	10
27	0.4 μ M	
79	0.8 μ M	
SKF96365	4 μ M	

【0263】

1) Jurkat細胞

<細胞>

Jurkat T細胞をガラス製カバーガラス上で増殖させ、記録チャンバへ移して以下の組成の標準的な変更リンゲル液中に保存した。NaCl 145mM、KCl 2.8mM、CsCl 10mM、CaCl₂ 10mM、MgCl₂ 2mM、グルコース 10mM、HEPES・NaOH 10mM、pH7.2。 20

【0264】

<細胞外溶液>

細胞外溶液は、10mM CaNaR、11.5mM グルコース及び以下に記載する濃度の試験化合物を含んでいた。

【0265】

<細胞内ピペット溶液>

標準的な細胞内ピペット溶液は、Cs-グルタメート 145mM、NaCl 8mM、MgCl₂ 1mM、ATP 0.5mM、GTP 0.3mM、pH7.2 (CsOH で調整)を含んでいた。溶液は、[Ca²⁺]_iを100~150nMの休止レベルにバッファーするために、10mM Cs-BAPTA及び4.3~5.3mM CaCl₂の混合物で補充された。 30

【0266】

<パッチクランプ記録>

パッチクランプ試験は、21~25°Cで密封したホールセルの形態にて行なった。コンピュータベースのパッチクランプ増幅システム (EPC-9、HEKA、Lambrecht、Germany) によって高解像度の電流記録が獲得された。標準細胞内溶液で充填した後、Sylgard (登録商標) 被覆パッチピペットは、2~4M Ω の抵抗を有していた。ホールセルの形態が定着直後、電圧範囲が-100~+100mVに亘る電圧ランプを50msの継続時間において、0mVの保持電位から、300~400秒間に亘り0.5Hzの速度で供給した。全電圧は、外部溶液と内部溶液との間の液間電位10mVから補正された。電流は2.3kHzでフィルターされ、100 μ s間隔でデジタル化された。各ランプの前に、EPC-9の自動容量補償を使用して、容量性電流及び直列抵抗を測定した。 40

【0267】

<データ分析>

I_{CRAC} 活性化前の最初のランプ (通常、1~3) を2kHzにてフィルターし、デジタル化してプールし、後の全電流記録のリークサブトラクションに使用した。内向き電流の低解像度の時間的推移を、-80mV又はは選択された電圧における電流の大きさ 50

を測定することによって、リーク修正された個々のランプ電流記録から抽出した。

【0268】

＜結果＞

1 μ M化合物66は、Jurkat細胞（n=3）の $I_{CRA C}$ を90%より大きく抑制した。

1 μ M化合物31は、Jurkat細胞（n=3）の $I_{CRA C}$ を43%より大きく抑制した。

10 μ M化合物66は、Jurkat細胞のTRPM4に対して影響を与えなかった。

【0269】

1) 初期T細胞

10

＜初期T細胞の調製＞

2 mLの全血に、100 μ LのRosetteSep（登録商標）ヒトT細胞濃縮カクテルを加えて、ヒト全血サンプルから初期T細胞を得た。混合物を室温で20分間インキュベートした後、2% FBSを含む同一容量のPBSで希釈した。混合物をRosetteSep（登録商標）DM-L濃縮媒体の頂部に層状に重ねた後、室温で20分間、1200 gで遠心分離した。濃縮されたT細胞をプラズマ／濃縮媒体界面から回収した後、2% FBSを含むPBSで2回洗浄し、RBL細胞にて説明した方法に従って、パッチクランプ実験にて使用した。

【0270】

＜結果＞

20

図1は、様々な濃度の化合物31の存在下における、RBL細胞及び初期T細胞内の $I_{CRA C}$ 電流の抑制百分率を示すグラフである。 $I_{CRA C}$ の周知の抑制剤であるSKF96365による $I_{CRA C}$ 電流の抑制を、コントロールとして使用した。図1から明らかなように、化合物31はRBL細胞内と同様、T細胞内でも $I_{CRA C}$ 電流をよく抑制する。

【0271】

実施例5：初期ヒトPBMCにおける多数のサイトカインの抑制

末梢血単核細胞（PBMC）を、様々な濃度の本発明の化合物、又は周知のサイトカイン産生抑制剤であるシクロスポリンA（CsA）の存在下で、フィトヘムアグルチニン（PHA）により刺激した。サイトカイン産生を、商業的に入手可能なヒトELISAアッセイキット（Cell Science、Incより購入）を使用して、製造者の指示に従い測定した。

30

【0272】

表2に、サイトカイン産生を50%抑制したCsA及び化合物31、66、及び75の濃度を示す。データから明らかなように、化合物31、66、及び75は、IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、INF- γ 、及びTNF- α の強力な抑制剤である。加えて、本発明の化合物は、抗炎症性サイトカイン、IL-10を抑制しない。

【0273】

【表 2】

サイトカイン抑制の IC_{50} 値

化合物 番号	IL-2 (nM)	IL-4 (nM)	IL-5 (nM)	IL-10 (nM)	IL-13 (nM)	GM-CSF (nM)	INF- γ (nM)	TNF- α (nM)
CsA	3	25	7	948	67	109	18	26
75	4	103	7	>1000	15	152	23	81
31	6	71	11	>1000	51	97	42	68
66	20	445	21	>1000	75	448	88	271

10

【0274】

実施例 6：本発明の化合物は、RBL細胞内の脱顆粒の強力な抑制剤である。

<方法>

アッセイの前日、96ウェルプレート内で増殖して密生したRBL細胞を、37℃で少なくとも2時間インキュベートした。各ウェル内の培地を、2 μ L/g/mLの抗-DNP IgEを含む100 μ Lの新鮮な培地と交換した。

20

【0275】

翌日、細胞をPRS (2.6 mMグルコース及び0.1% BSA) で一回洗浄し、160 μ LのPRSを各ウェルに加えた。所望濃度の10倍の溶液である試験化合物20 μ Lをウェルに加え、37℃で20～40分間インキュベートした。20 μ Lの10 $\times$ マウス抗IgE (10 μ L)。抗-IgEを加えてから15～40分後、最大脱顆粒が起こった。

【0276】

<結果>

図2は、化合物31及び化合物66の様々な濃度における、RBL細胞内の脱顆粒の抑制百分率のグラフである。脱顆粒の50%抑制濃度は、化合物31では0.38 μ M、化合物66では0.43 μ Mであった。公知のストア作動性チャネル阻害剤であるSKF96365は、脱顆粒の50%抑制に20 μ M超を要した。

30

【0277】

実施例 7：本発明の化合物を投与後のカニクイザルから収集した全血中のサイトカイン抑制

<IV及び経口投与方法>

処置済の雄のカニクイザル3匹を、各投与前に一夜、及び各投与後に4時間絶食させた。各サルに適当な試験化合物の一回用量を静脈投与し、その後カテーテルをフラッシュするために生理食塩水1 mLで濯いだ。用量は、目盛り付きシリンジポンプを用いて、1時間かけて注入された。1週間の休薬期間後、同一の3匹のサルに、適当な試験化合物の用量剤形の1回用量を強制経口投与し、その後水道水10 mLでフラッシュした。2回目の1週間の休薬期間後、同一の3匹のサルに、適当な試験化合物の用量剤形の2回目の経口投与を行い、その後水道水10 mLでフラッシュした。3回目の1週間の休薬期間後、同一の3匹のサルに、適当な試験化合物の用量剤形の3回目の経口投与を行い、その後水道水10 mLでフラッシュした。各投与前、及び各投与から1、2、及び4時間後 (IV投与の投与開始時から決定)、血液サンプル (3 mL/グループ1のサンプル、及び2 mL/グループ2及び3のサンプル) を、ヘパリンナトリウムを収容するチューブ内に吸引し、室温で保管して、各サンプル中の試験化合物の濃度を測定した。表3に、各サルにより受容した用量レベル、投与経路、及びビヒクルを示す。CsAを陽性コントロールとして含む。

40

50

【0278】

投与	グループ	サル	試験 化合物 製剤	投与 経路	ビヒクル	用量 レベル	用量 容積	収集 マトリックス
1	1	1	C s A	I V	5%PEG200/ 5%クレモフォア EL/ 4.5%ブドウ糖	5	2	血液 ^a
	2	2	化合物 3 1	I V	5%PEG200/ 5%クレモフォア EL/ 4.5%ブドウ糖	5	2	血液 ^{b, c}
	3	3	化合物 7 5	I V	5%PEG200/ 5%クレモフォア EL/ 4.5%ブドウ糖	5	2	血液 ^{b, c}
2	1	1	C s A	P O	0.5%メチルセルロース	3 0	1	血液 ^a
	2	2	化合物 3 1	P O	0.5%メチルセルロース	3 0	1	血液 ^{b, c}
	3	3	化合物 7 5	P O	0.5%メチルセルロース	3 0	1	血液 ^{b, c}
3	1	1	C s A	P O	0.5%メチルセルロース	3 0	1	血液 ^a
	2	2	化合物 3 1	P O	0.5%メチルセルロース	3 0	1	血液 ^{b, c}
	3	3	化合物 7 5	P O	0.5%メチルセルロース	3 0	1	血液 ^{b, c}
4	1	1	C s A	P O	0.5%メチルセルロース	3 0	1	血液 ^a
	2	2	化合物 3 1	P O	0.5%メチルセルロース	3 0	1	血液 ^{b, c}
	3	3	化合物 7 5	P O	0.5%メチルセルロース	3 0	1	血液 ^{b, c}

a 投与前、及び投与から1、2及び4後時間に収集した血液3 mLを、ヘパリンナトリウムを収容するチューブ内へ吸引

b 投与前、及び投与から1、2及び4後時間に収集した血液2 mLを、ヘパリンナトリウムを収容するチューブ内へ吸引

c 投与前、及び投与から1、2、4、8及び24時間後に収集した血液0.5 mLを、ヘパリンナトリウムを収容するチューブ内へ吸引

【0279】

<結果>

図3に、投与前、及びI V投与から1、2及び4時間後に採取した全血サンプル中の、PMA／イオノマイシンによる刺激後のI L-2産生を示す。データは、投与から4時間後に、化合物31及び化合物75が、I L-2産生を有意に抑制することを示している。

【0280】

図4に、投与前、及びI V投与から1、2及び4時間後に採取した全血サンプル中の、PMA／イオノマイシンによる刺激後のT N F-α産生を示す。データは、投与から4時間後に、化合物31及び化合物75が、T N F-α産生を有意に抑制することを示している。

【0281】

図5に、投与前、及び経口投与から1、2及び4時間後に採取した全血サンプル中の、PMA／イオノマイシンによる刺激後のI L-2産生を示す。データは、投与から4時間後に、化合物75が、I L-2産生を有意に抑制することを示している。

【0282】

図6に、投与前、及び経口投与から1、2及び4時間後に採取した全血サンプル中の、

10

20

30

40

50

PMA／イオノマイシンによる刺激後のTNF- α 産生を示す。データは、投与から4時間後に、化合物75が、TNF- α 産生を有意に抑制することを示している。

【0283】

本願明細書に引用されている刊行物、特許出願、及び他の文献は全て、その全容が参照により本願明細書に組み込まれる。矛盾がある場合、定義を含む本明細書を優先するものとする。また材料、方法、及び実施例は、例示のみを目的とし、本発明をいかようにも制限するものではない。

【図面の簡単な説明】

【0284】

【図1】RBL細胞及びヒトT細胞中の $I_{CRA C}$ 電流の50%抑制対化合物31の濃度を示すグラフである。公知の $I_{CRA C}$ 抑制剤であるSKF96365による $I_{CRA C}$ 電流の抑制を陽性コントロールとしてグラフ化される。

10

【図2】様々な濃度の化合物31及び化合物66による、RBL細胞中の脱顆粒の50%抑制を示すグラフである。脱顆粒50%が抑制される濃度は、化合物31では0.38 μ M、化合物66では0.43 μ Mであった。様々な濃度のSKF96365による脱顆粒の抑制百分率は、陽性コントロールとしてグラフ化される。

【図3】CSA（コントロール）、化合物31、化合物75のIV注入前、及び注入から1、2、及び4時間後にカニクイザルから採取した血液サンプル中の、PMA／イオノマイシン刺激によるIL-2産生を示すグラフである。

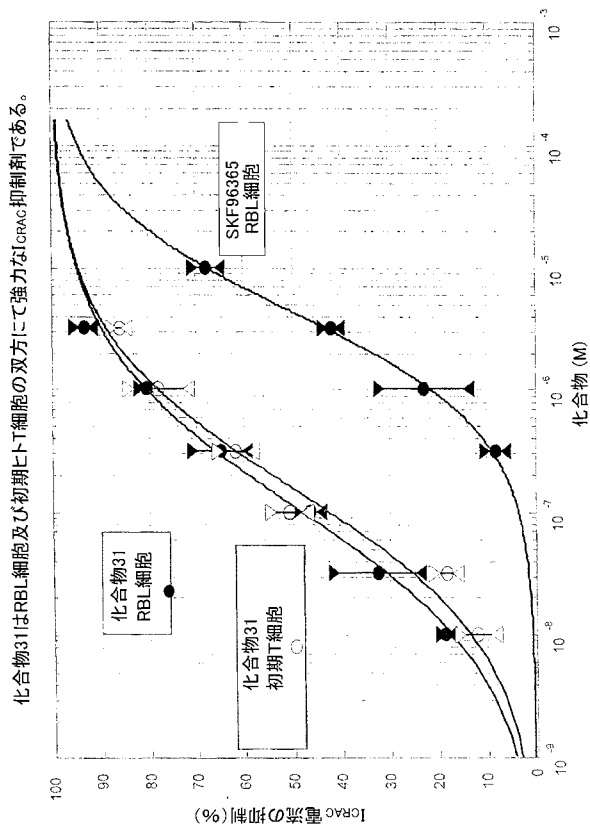
【図4】CSA（コントロール）、化合物31、化合物75のIV注入前、及び注入から1、2、及び4時間後にカニクイザルから採取した血液サンプル中の、PMA／イオノマイシン刺激によるTNF- α 産生を示すグラフである。

20

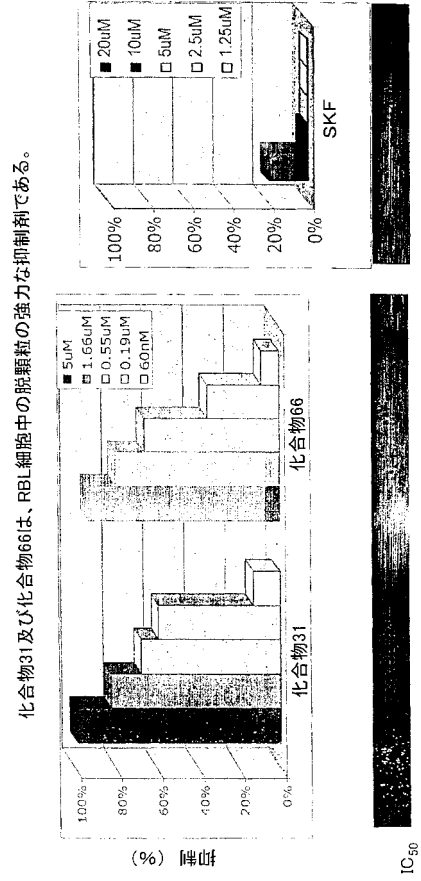
【図5】CSA（コントロール）、化合物31、化合物75の経口投与前、及び投与から1、2、及び4時間後にカニクイザルから採取した血液サンプル中の、PMA／イオノマイシン刺激によるIL-2産生を示すグラフである。

【図6】CSA（コントロール）、化合物31、化合物75の経口投与前、及び投与から1、2、及び4時間後にカニクイザルから採取した血液サンプル中の、PMA／イオノマイシン刺激によるTNF- α 産生を示すグラフである。

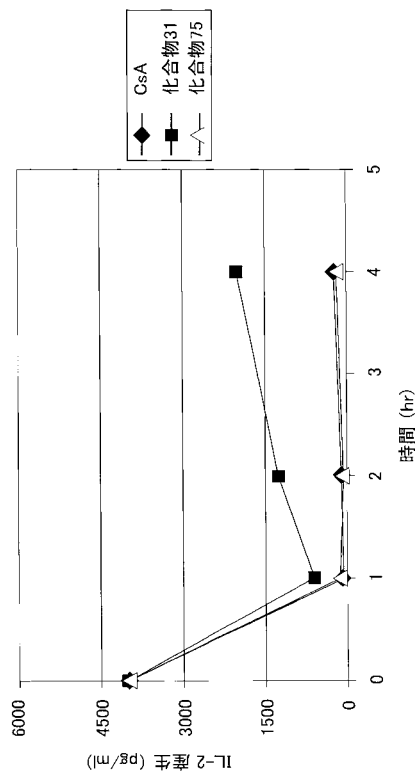
【図 1】



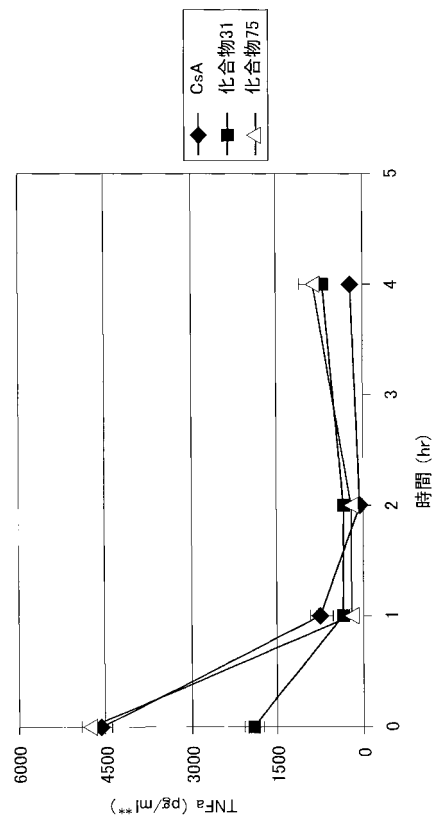
【図 2】



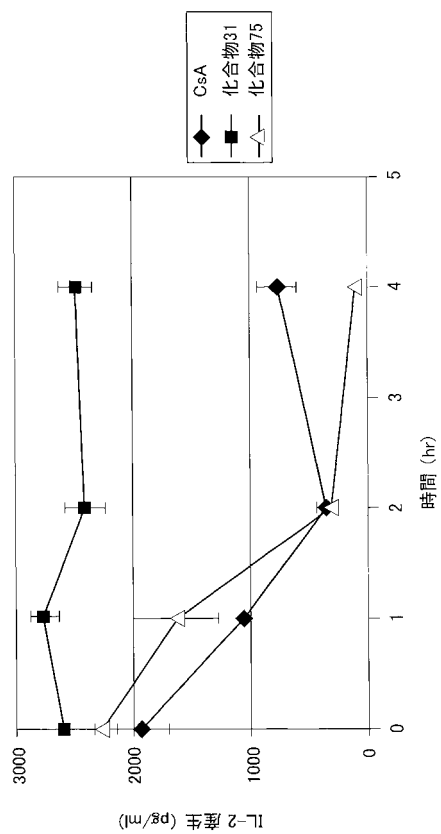
【図 3】



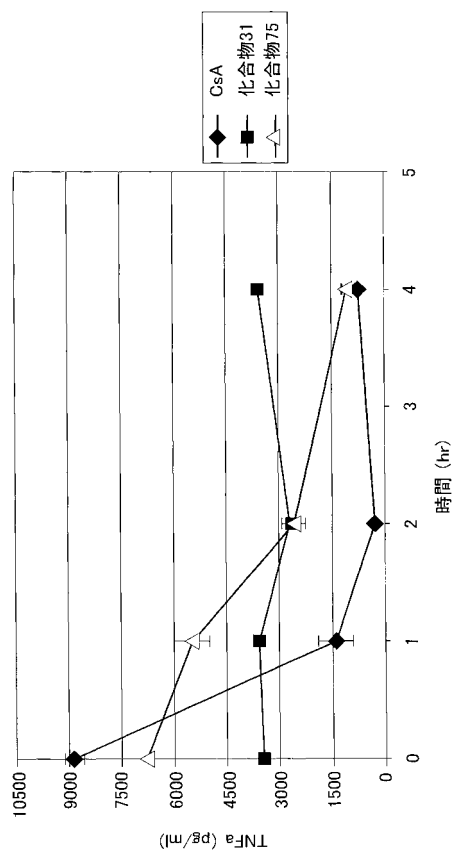
【図 4】



【図 5】



【図 6】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/426	(2006.01)	A 6 1 K	31/426	
A 6 1 K	31/421	(2006.01)	A 6 1 K	31/421	
A 6 1 K	31/415	(2006.01)	A 6 1 K	31/415	
A 6 1 K	31/437	(2006.01)	A 6 1 K	31/437	
A 6 1 K	31/433	(2006.01)	A 6 1 K	31/433	
A 6 1 K	31/4409	(2006.01)	A 6 1 K	31/4409	
A 6 1 K	31/4402	(2006.01)	A 6 1 K	31/4402	
A 6 1 K	31/4965	(2006.01)	A 6 1 K	31/4965	
A 6 1 K	31/4196	(2006.01)	A 6 1 K	31/4196	
A 6 1 K	31/42	(2006.01)	A 6 1 K	31/42	
A 6 1 K	31/47	(2006.01)	A 6 1 K	31/47	
A 6 1 K	31/357	(2006.01)	A 6 1 K	31/357	
A 6 1 K	31/4418	(2006.01)	A 6 1 K	31/4418	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	19/08	(2006.01)	A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	1/02	(2006.01)	A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	31/06	(2006.01)	A 6 1 P	31/06	
A 6 1 P	31/08	(2006.01)	A 6 1 P	31/08	
A 6 1 P	7/10	(2006.01)	A 6 1 P	7/10	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
			A 6 1 P	29/00	

(72)発明者 マヒオ ジェローム

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 レキシントン グリーソン ストリート 6 2

(72)発明者 小野 光則

- アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 レキシントン ウッド ストリート 197
(72)発明者 スン リジュン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ハーバード デポット ロード 148
(72)発明者 チェン ショジュン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ベッドフォード ダンスター ロード 19
(72)発明者 チャン シジー
アメリカ合衆国 ニューハンプシャー州 ナシュア ロジコ ドライブ 27
(72)発明者 ジャン ジュン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 アクトン アpartment 3 セントラル ストリート
117
(72)発明者 チマナマダ ディネシュ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ウォルサム リバティール ストリート 26ービー
(72)発明者 フレイグ アンドレア
アメリカ合衆国 ハワイ州 ホノルル アラウエオ ストリート 1892
(72)発明者 ユ チーイー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 モールデン ウィンシップ ストリート 18

審査官 福井 悟

- (56)参考文献 特開昭63-295539 (JP, A)
特開2002-249473 (JP, A)
特表2002-518307 (JP, A)
特表2001-522834 (JP, A)
特表2002-332266 (JP, A)
英国特許出願公開第02276161 (GB, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 31/00-33/44
CA/REGISTRY(STN)