

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4847314号  
(P4847314)

(45) 発行日 平成23年12月28日 (2011.12.28)

(24) 登録日 平成23年10月21日 (2011.10.21)

(51) Int. Cl.

F I

<b>C 0 7 D 231/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 231/12	C S P C
<b>A 6 1 K 31/415</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/415	
<b>A 6 1 P 43/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 2 3
<b>A 6 1 P 37/06</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 1 1
<b>A 6 1 P 35/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 37/06	

請求項の数 12 (全 89 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-504000 (P2006-504000)  
 (86) (22) 出願日 平成16年4月7日 (2004.4.7)  
 (65) 公表番号 特表2006-522025 (P2006-522025A)  
 (43) 公表日 平成18年9月28日 (2006.9.28)  
 (86) 国際出願番号 PCT/AU2004/000453  
 (87) 国際公開番号 W02004/089927  
 (87) 国際公開日 平成16年10月21日 (2004.10.21)  
 審査請求日 平成19年3月27日 (2007.3.27)  
 (31) 優先権主張番号 2003901579  
 (32) 優先日 平成15年4月7日 (2003.4.7)  
 (33) 優先権主張国 オーストラリア (AU)  
 (31) 優先権主張番号 2003906773  
 (32) 優先日 平成15年12月8日 (2003.12.8)  
 (33) 優先権主張国 オーストラリア (AU)

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

最終頁に続く

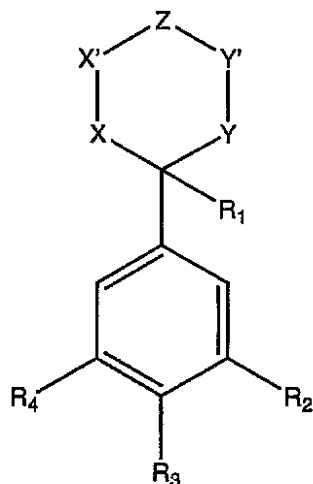
(54) 【発明の名称】 炎症性疾患を治療するための新規な方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(1)の化合物、または医薬として許容されるその塩。

【化1】



(式中、XおよびX'は、一緒になって、-C(R<sub>5</sub>)=N-を形成し；

Yは、-C(R<sub>5</sub>)-であり、且つ、フェニル基を有する炭素原子と共に二重結合を形成し、且

つ、 $R_1$ は、存在せず；

$Y'$ は、 $-N(R_5)-$ であり；

$Z$ は、 $X'$ と $Y'$ の間の共有単結合を形成し；

$R_2$ および $R_4$ は、水素および $C_{1-3}$ アルキルから独立に選択され；

$R_3$ は、水素、 $C_{1-3}$ アルキル、および $R_{1,2}$ から選択され；

$-C(R_5)-$ は、 $-C(H)-$ および $-C(C_{1-20}$ アルキル)-から選択され；

$-N(R_5)-$ は、 $-N(C_{2-20}$ アルキル)-であり；

$R_{1,2}$ は、OH、SH、 $NH_2$ 、ハロ、 $NO_2$ 、 $C(R_{1,7})_3$ 、 $OC(R_{1,7})_3$ およびCNからなる群から選択され

；

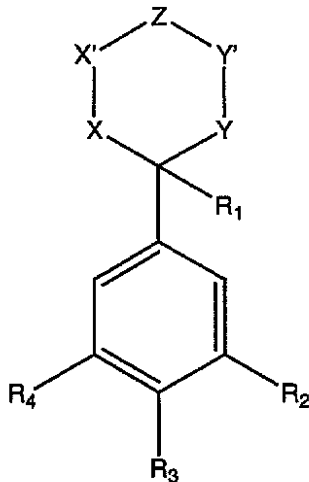
$R_{1,7}$ は、水素およびハロゲンから独立に選択される。）

10

【請求項2】

下記式(I)の請求項1記載の化合物、または医薬として許容されるその塩。

【化2】



20

(式中、 $X$ および $X'$ は、一緒になって、 $-C(R_5)=N-$ を形成し；

$Y$ は、 $-C(R_5)-$ であり、且つ、フェニル基を有する炭素原子と共に二重結合を形成し、且

つ、 $R_1$ は、存在せず；

30

$Y'$ は、 $-N(R_5)-$ であり；

$Z$ は、 $X'$ と $Y'$ の間の共有単結合を形成し；

$R_2$ および $R_4$ は、水素および $C_{1-3}$ アルキルから独立に選択され；

$R_3$ は、 $C_{1-3}$ アルキルおよび $R_{1,2}$ から選択され；

$-C(R_5)-$ は、 $-C(H)-$ および $-C(C_{1-20}$ アルキル)-から選択され；

$-N(R_5)-$ は、 $-N(\text{エチル})-$ 、 $-N(n\text{-プロピル})-$ 、 $-N(\text{イソプロピル})-$ 、 $-N(\text{シクロプロピル})-$ 、 $-N(n\text{-ブチル})-$ 、 $-N(\text{sec-ブチル})-$ 、 $-N(t\text{-ブチル})-$ 、 $-N(\text{シクロブチル})-$ 、 $-N(n\text{-ペンチル})-$ 、 $-N(1\text{-メチルブチル})-$ 、 $-N(2\text{-メチルブチル})-$ 、 $-N(3\text{-メチルブチル})-$ 、 $-N(\text{シクロペンチル})-$ 、 $-N(n\text{-ヘキシル})-$ 、 $-N(1\text{-メチルペンチル})-$ 、 $-N(2\text{-メチルペンチル})-$ 、 $-N(3\text{-メチルペンチル})-$ 、 $-N(4\text{-メチルペンチル})-$ 、 $-N(1\text{-エチルブチル})-$ 、 $-N(2\text{-エチルブチル})-$ 、 $-N(3\text{-エチルブチル})-$ 、 $-N(1\text{-プロピルプロピル})-$ 、 $-N(2\text{-プロピルプロピル})-$ および $-N(\text{シクロヘキシル})-$ からなる群から選択され；

40

$R_{1,2}$ は、OH、SH、 $NH_2$ 、ハロ、 $NO_2$ 、 $C(R_{1,7})_3$ 、 $OC(R_{1,7})_3$ およびCNからなる群から選択され

；

$R_{1,7}$ は、水素およびハロゲンから独立に選択され；

各アルキルは、場合によって置換されていてよい。）

【請求項3】

$Y$ が、 $-CH-$ であり；

$X$ が、 $-CH-$ である、

請求項1または2に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

50

## 【請求項 4】

R<sub>3</sub>が、OC(R<sub>17</sub>)<sub>3</sub>である、請求項 1 または 2 に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

## 【請求項 5】

R<sub>3</sub>が、C<sub>1-3</sub>アルキルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

## 【請求項 6】

R<sub>3</sub>が、-CH<sub>3</sub>または-OCH<sub>3</sub>である、請求項 1 または 2 に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

## 【請求項 7】

-N(R<sub>5</sub>)-が、-N(3-メチルブチル)-である、請求項 1 または 2 に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

10

## 【請求項 8】

4-(4-メトキシフェニル)-1-(3-メチルブチル)-1H-ピラゾールまたは医薬として許容されるその塩。

## 【請求項 9】

1-(3-メチルブチル)-4-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾールまたは医薬として許容されるその塩。

## 【請求項 10】

請求項 1、2、8 または 9 のいずれか一項に記載の化合物、および医薬として許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物。

20

## 【請求項 11】

グルココルチコイドをさらに含む請求項 10 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 12】

請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物または医薬として許容されるその塩を含む、MIFのサイトカイン活性または生物活性を抑制するための治療薬。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、全般的には、炎症性または癌性の疾患または状態など、細胞の活性化に起因する疾患または状態の治療に関する。特に、本発明は、マクロファージ遊走阻止因子(MIF)のサイトカイン活性もしくは生物活性、およびMIFサイトカイン活性もしくは生物活性が関与する疾患または状態を抑制するためのフェニル置換環状誘導体の使用に関する。

30

## 【背景技術】

## 【0002】

MIFは、最初に確認されたT細胞由来の可溶性リンホカインである。MIFは、マクロファージの遊走を改変する能力を持つ可溶性因子として最初に記載された<sup>(1)</sup>。MIFによるものとされる生物活性の原因となる分子は、1989年に確認され、クローン化された<sup>(2)</sup>。最初は、炎症部位においてマクロファージを活性化することが見出され、それが免疫系において多能性作用を有することが示された。MIFは、炎症、外傷、虚血または悪性腫瘍を含むヒトの疾患において発現することが示されている。MIFは、また、グルココルチコイドの抗炎症作用を抑えて、それらと特異な関係を有する。

40

## 【0003】

最近の研究により、MIFのモノクローナル抗体拮抗作用が、敗血症、ある種の癌および遅延型過敏症の治療に役立ち得ることが示唆された。MIFの抗体拮抗作用は、また、炎症性および免疫性疾患のアジュバントまたはコラーゲンにより誘発された関節炎の動物モデルおよびその他のモデルにおいて活性を有することが示されている。

## 【0004】

MIFの抗体拮抗作用は、治療上の処置を提供する1つの可能性のある方法ではあるが、そのような生体分子は、商業ベースで調製するには費用がかかる可能性があり、さらに、そ

50

れらを投与方法(一般的には注射による)が限定され、他の投与例えば経口投与用の製剤にそれら自身を適合させるのは容易ではない。

【0005】

小分子の抑制剤により、生物学的治療処理の使用と関連する1つまたは複数の上記困難を克服することができる。そのため、MIFのサイトカイン活性または生物活性の小分子抑制剤に対する必要性が存在する。MIFのサイトカイン活性または生物活性の小分子抑制剤は、単独で与えられるかまたは他の治療との組合せで与えられて、広範囲の疾患において治療効果を有するであろう。

【0006】

さらに、グルココルチコイドは、ヒトの疾患を治療するために50年以上にわたって使用されてきており、炎症、外傷、虚血または悪性腫瘍を含む一連の疾患において効果的である。病気の進行に対するそれらの影響に関して議論が続いているが、特に短期間における炎症の症状および兆候に対するそれらの作用は、劇的であることができる。

【0007】

それらの利点および有効性にも拘わらず、グルココルチコイドの使用は、普遍的で、予測可能な容量依存性の毒性により制限される。副腎が過剰の内生グルココルチコイドを生成する病気であるクッシング病とよく似て、グルココルチコイド治療は、免疫抑制(感染症に対する感受性増大をもたらす)、体重増加、体型の変化、高血圧症、水腫、真性糖尿病、白内障、骨粗鬆症、創傷治癒の遅延、皮膚の菲薄化、血管脆弱性、多毛症および(女性における)男性化のその他の特徴を含む副作用を伴う。小児の発育遅延も記録されている。これらの副作用は、クッシング様副作用として知られている。

【0008】

グルココルチコイドの副作用は投薬量依存性であるため、グルココルチコイドを他の治療薬と共に投与する併用療法を含む投薬所要量を減少する試みが研究された。これらの併用療法は、時に「ステロイド減量」治療と呼ばれる。しかしながら、現在利用できる併用療法は、他の治療薬が、グルココルチコイドの有効性を抑制する生物学的事象に対処していないために非特異的である。上記併用療法もまた、一般的には重大な副作用を伴う。

【0009】

その上、グルココルチコイドは、多数の疾患設定において有効性が不完全であり、「ステロイド抵抗性」疾患の概念を引き起こしている。グルココルチコイドの効果を増幅または高める医薬は、これら医薬の投薬量の減少を可能にするだけでなく「ステロイド抵抗性」疾患をもステロイド感応性にする可能性がある。

【0010】

グルココルチコイドの投与量の減少を可能にする効果的な療法の必要性が存在する。「ステロイド抵抗性」疾患に効果的な治療に対する必要性も存在する。好ましくは、上記療法または治療は、グルココルチコイドの有効性を直接制限する因子に対処するものでありたい。

【0011】

MIFの治療的拮抗作用は、「ステロイド減量」効果を提供するかまたは「ステロイド抵抗性」疾患の治療に役立つことができる。サイトカイン等の他の炎症促進性分子とは違って、MIFの発現および/または放出は、グルココルチコイドによって誘発することができる<sup>(3)</sup>、<sup>(4)</sup>。さらに、MIFは、グルココルチコイドの効果と直接拮抗することができる。このことは、マクロファージTNF、IL-1、IL-6およびIL-8の分泌に対する場合<sup>(5)</sup>、<sup>(6)</sup>、ならびにT細胞増殖およびIL-2放出に対する場合<sup>(7)</sup>もそうであることが示された。in vivoで、MIFは、内毒性ショックおよび実験的関節炎を含むモデルにおいて強力なグルココルチコイド-拮抗効果を発揮する<sup>(5)</sup>、<sup>(8)</sup>。グルココルチコイドにより治療される炎症性またはその他の疾患と関連して、その場合、MIFが、発現し、しかし、グルココルチコイドによる炎症の抑制作用を予防する影響を及ぼす。そのため、MIFの治療的拮抗作用は、グルココルチコイドの抗炎症作用を抑制するMIFの役割を除去し、それによりグルココルチコイドが優勢となるようにすることができる。これは、真の「ステロイド減量」治療の最初の例と

10

20

30

40

50

なろう。この仮定を支持するように、抗MIF抗体療法は、ラットのアジュバント関節炎における副腎摘出の効果を覆すという観察がなされている<sup>(9)</sup>。MIFの天然グルココルチコイド「対抗制御因子」効果を中和することによって、MIF拮抗作用により、ステロイド投薬量は、炎症性疾患、特に、グルココルチコイド抵抗症を伴うような疾患において減少または削除することができることが予想される<sup>(10)</sup>、<sup>(11)</sup>。そのため、MIFのサイトカイン活性または生物活性の治療用拮抗薬に対する必要性が存在する。

【特許文献1】英国特許GB2010827A明細書

【特許文献2】米国特許第4616025号明細書

【非特許文献1】R. C. Larock、「Comprehensive Organic Transformations」、1989、VCH Publishers

10

【非特許文献2】J. March、「Advanced Organic Chemistry」、第4版、(1992)、Wiley Interscience

【非特許文献3】T. W. Green、P. Wutz、「Protective Groups in Organic Synthesis」、John Wiley & Son、第3版、1999年

【非特許文献4】Journal of American Chemical Society、123(19)、2001年、4451～4458頁

【非特許文献5】Chemische Berichte、115(7)、1982年、2635～2642頁

【非特許文献6】J. Org. Chem. 66、2001年、6207～6208頁

【非特許文献7】Ger. Offen. 199940211、2000年5月23日

【非特許文献8】J. Org. Chem、15、1950年、1020～1022頁

20

【非特許文献9】J. Org. Chem、66、2001年、6207～6208頁

【非特許文献10】Chemical & Pharmaceutical Bulletin、39(1)、1991年、36～40頁

【非特許文献11】Chem. Pharm. Bull.、36、1988年、1110～1116頁

【非特許文献12】Liang, X.、Bols, M. J. Chem. Soc., Perkin Trans 1、2002年、503～508頁

【非特許文献13】Banik等、Tetrahedron Lett、42、2001年、4425～4427頁

【非特許文献14】A. SrikishnaおよびR. Viswajanani、Tetrahedron、51、1995年、3339頁

【非特許文献15】B. Karimi、G. R. EbrahimianおよびH. Sheradj、Org. Lett.、1999年、1、1737頁

30

【非特許文献16】S. Samajdar、M. K. Basu、F. F. BeckerおよびB. K. Banik、Tetrahedron Lett、42、2001年、4425頁

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0012】

以下に続く本明細書および特許請求の範囲を通して、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、「含む」という語および「含んでいる」等のその変形は、当然、規定された整数もしくはステップ、または整数もしくはステップの群を包含することを意味するが、その他の整数もしくはステップ、または整数もしくはステップの群を除外することを意味するものではない。

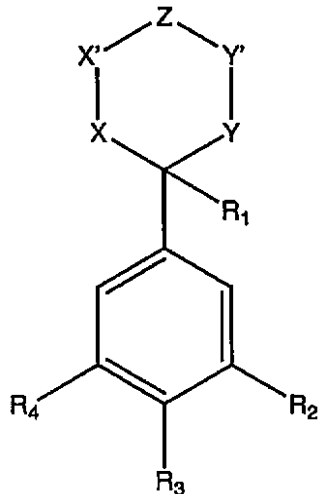
40

【0013】

第1の態様において、本発明は、下記式(1)の化合物、または医薬として許容されるその塩もしくはプロドラッグを提供する。

【0014】

## 【化1】



10

## 【0015】

上記式中、XおよびX'は、 $-C(R_5)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R_5)-$ から独立に選択されるか、または一緒になって、 $-C(R_5)=C(R_5)-$ 、 $-C(R_5)=N-$ 、 $-N=C(R_5)-$ 、 $-N(R_5)-N(R_5)-$ または $-N=N-$ を形成し；

YおよびY'は、 $-C(R_5)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R_5)-$ から独立に選択されるか、または一緒になっ

20

て、 $-C(R_5)=C(R_5)-$ 、 $-C(R_5)=N-$ 、 $-N=C(R_5)-$ 、 $-N(R_5)-N(R_5)-$ または $-N=N-$ を形成し；  
Zは、 $-C(R_5)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R_5)-$ であるか、あるいはX'とY'の間の共有単結合または二重結合を形成し、あるいはZは、X'またはY'と共に $-C(R_5)=C(R_5)-$ 、 $-C(R_5)=N-$ 、 $-N=C(R_5)-$ 、 $-N(R_5)-N(R_5)-$ または $-N=N-$ を形成し；

ここで、Zが、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R_5)-$ である場合、X'およびY'は、 $-C(R_5)_2-$ であり；

Xが、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R_5)-$ である場合、X'は、 $-C(R_5)_2-$ であり；

Yが、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R_5)-$ である場合、Y'は、 $-C(R_5)_2$ であり；あるいは

XまたはYは、フェニル基を有する炭素原子と共に二重結合を形成し、ここで、二重結合の一部を形成するXまたはYはいずれであっても $-C(R_5)-$ および $-N-$ から選択され；

R<sub>1</sub>は、水素、C<sub>1</sub>-20アルキル、C<sub>2</sub>-20アルケニル、C<sub>2</sub>-20アルキニル、(A)<sub>n</sub>C(O)R<sub>6</sub>、(A)<sub>n</sub>C(S)R<sub>6</sub>、(A)<sub>n</sub>S(O)R<sub>6</sub>、(A)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、(A)<sub>n</sub>OR<sub>7</sub>、(A)<sub>n</sub>SR<sub>7</sub>、(A)<sub>n</sub>N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>、(A)<sub>n</sub>C(=NR<sub>9</sub>)R<sub>10</sub>および(A)<sub>n</sub>R<sub>11</sub>から選択され、あるいはXまたはYがフェニル基を有する炭素原子と共に二重結合を形成している場合、R<sub>1</sub>は、存在せず；

30

R<sub>2</sub>およびR<sub>4</sub>は、水素、C<sub>1</sub>-3アルキルおよび(A)<sub>m</sub>R<sub>12</sub>から独立に選択され；

R<sub>3</sub>は、C<sub>1</sub>-3アルキル、(A)<sub>m</sub>R<sub>12</sub>、(A)<sub>m</sub>アリールおよび(A)<sub>m</sub>ヘテロシクリルから選択され；

R<sub>5</sub>は、水素、C<sub>1</sub>-20アルキル、C<sub>2</sub>-20アルケニル、C<sub>2</sub>-20アルキニル、(A)<sub>n</sub>C(O)R<sub>6</sub>、(A)<sub>n</sub>C(S)R<sub>6</sub>、(A)<sub>n</sub>S(O)R<sub>6</sub>、(A)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、(A)<sub>n</sub>R<sub>7</sub>、(A)<sub>n</sub>SR<sub>7</sub>、(A)<sub>p</sub>N(R<sub>8</sub>)、(A)<sub>n</sub>C(=NR<sub>9</sub>)R<sub>10</sub>および(A)<sub>n</sub>R<sub>11</sub>から選択され；

R<sub>6</sub>は、水素、C<sub>1</sub>-20アルキル、C<sub>2</sub>-20アルケニル、C<sub>2</sub>-20アルキニル、OH、OC<sub>1</sub>-10アルキル、OC<sub>2</sub>-10アルケニル、OC<sub>2</sub>-10アルキニル、O(A)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>、SH、SC<sub>1</sub>-10アルキル、SC<sub>2</sub>-10アルケニル、SC<sub>2</sub>-10アルキニル、S(A)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>、N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>、[NH-CH(R<sub>14</sub>)C(O)]<sub>s</sub>-OH、[NH-CH(R<sub>14</sub>)C(O)]<sub>s</sub>-OC<sub>1</sub>-3アルキル、[糖]<sub>s</sub>、および(A)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>から選択され；

40

R<sub>7</sub>は、水素、C<sub>1</sub>-20アルキル、C<sub>2</sub>-20アルケニル、C<sub>2</sub>-20アルキニル、(A)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>、C(O)H、C(O)C<sub>1</sub>-10アルキル、C(O)C<sub>2</sub>-10アルケニル、C(O)C<sub>2</sub>-10アルキニル、C(O)-アリール、C(O)(A)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>、C(O)<sub>2</sub>H、C(O)<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-10アルキル、C(O)<sub>2</sub>C<sub>2</sub>-10アルケニル、C(O)<sub>2</sub>C<sub>2</sub>-10アルキニル、C(O)<sub>2</sub>-アリール、C(O)<sub>2</sub>(A)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>、C(S)H、C(S)C<sub>1</sub>-10アルキル、C(S)C<sub>2</sub>-10アルケニル、C(S)C<sub>2</sub>-10アルキニル、C(S)-アリール、C(S)(A)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>、C(S)OH、C(S)OC<sub>1</sub>-10アルキル、C(S)OC<sub>2</sub>-10アルケニル、C(S)OC<sub>2</sub>-10アルキニル、C(S)O-アリール、C(S)O(A)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>、S(O)<sub>t</sub>H、S(O)<sub>t</sub>C<sub>1</sub>-10アルキル、S(O)<sub>t</sub>C<sub>2</sub>-10アルケニル、S(O)<sub>t</sub>C<sub>2</sub>-10アルキニル、S(O)<sub>t</sub>-アリール、S(O)<sub>t</sub>(A)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>、[C(O)CH(R<sub>14</sub>)NH]<sub>s</sub>-H、[C(O)CH(R<sub>14</sub>)NH]<sub>s</sub>-C<sub>1</sub>-10アルキル

50

、 $[C(O)CH(R_{14})NH]_s-C_{2-10}$ アルケニル、 $[C(O)CH(R_{14})NH]_s-C_{2-10}$ アルキニル、 $[C(O)CH(R_{14})NH]_s$ -アリール、 $[C(O)CH(R_{14})NH]_s-(A)_qR_{11}$ および[糖]<sub>s</sub>から選択され；

各 $R_8$ は、 $R_7$ およびNHC(=NR<sub>15</sub>)NH<sub>2</sub>から独立に選択され；

$R_9$ は、水素および $C_{1-6}$ アルキルから選択され；

$R_{10}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、NH<sub>2</sub>、NH( $C_{1-3}$ アルキル)、N( $C_{1-3}$ アルキル)<sub>2</sub>、OH、OC<sub>1-3</sub>アルキル、SHおよびSC<sub>1-3</sub>アルキルから選択され；

$R_{11}$ は、OH、OC<sub>1-6</sub>アルキル、OC<sub>1-3</sub>アルキル-O- $C_{1-3}$ アルキル、O-アリール、O-ヘテロシクリル、O[C(O)CH(R<sub>14</sub>)NH]<sub>s</sub>H、[糖]<sub>s</sub>、SH、SC<sub>1-6</sub>アルキル、SC<sub>1-3</sub>アルキル-O- $C_{1-3}$ アルキル、S-アリール、S-ヘテロシクリル、S[C(O)CH(R<sub>14</sub>)NH]<sub>s</sub>H、ハロゲン、N(R<sub>15</sub>)<sub>2</sub>、C(O)R<sub>16</sub>、CN、C(R<sub>17</sub>)<sub>3</sub>、アリールおよびヘテロシクリルから選択され；

10

$R_{12}$ は、OH、SH、NH<sub>2</sub>、ハロゲン、NO<sub>2</sub>、C(R<sub>17</sub>)<sub>3</sub>、OC(R<sub>17</sub>)<sub>3</sub>およびCNから選択され；

各 $R_{13}$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニルおよび(A)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>から独立して選択され；

$R_{14}$ は、アミノ酸の特性基であり；

各 $R_{15}$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-3}$ アルコキシ $C_{1-3}$ アルキル、アリールおよびヘテロシクリルから独立に選択され；

$R_{16}$ は、 $C_{1-3}$ アルキル、OH、 $C_{1-3}$ アルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルオキシから選択され；

各 $R_{17}$ は、水素およびハロゲンから独立に選択され；

Aは、場合により置換されているメチレンであり、 $n>1$ の場合、任意の2つの隣接するA基が、-O-、-S-または-N(R<sub>15</sub>)-によって場合により割り込まれており；

20

nは、0または1乃至20から選択された整数であり；

mは、0または1乃至3から選択された整数であり；

pは、1乃至20から選択された整数であり；

qは、1乃至10から選択された整数であり；

sは、1乃至5から選択された整数であり；

tは、1または2から選択された整数であり；

各アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロシクリルは、場合によって置換されていてもよい。

#### 【0016】

30

さらなる態様において、本発明は、MIFのサイトカイン活性または生物活性を抑制する方法であって、MIFを、サイトカイン抑制量または生物学的抑制量の式(1)の化合物、または医薬として許容されるその塩もしくはプロドラッグと接触させることを含む方法を提供する。

#### 【0017】

他の態様において、本発明は、MIFのサイトカイン活性または生物活性が関与している疾患または状態を治療、予防または診断する方法であって、それを必要としている対象に、治療、予防または診断に有効な量の式(1)の化合物、または医薬として許容されるその塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法を提供する。

#### 【0018】

40

さらなる態様においては、式(1)の化合物、または医薬として許容されるその塩もしくはプロドラッグの使用であって、MIFのサイトカイン活性または生物活性が関与している疾患または状態を治療、予防または診断するための医薬の製造における使用が提供される。

#### 【0019】

特に、本発明は、式(1)の化合物、または医薬として許容されるその塩もしくはプロドラッグの治療、診断または予防有効量を、それを必要としている対象に投与することを含み、自己免疫疾患、腫瘍または慢性もしくは急性炎症性疾患を、治療、診断または予防する方法を提供し、それらの疾患には以下のものを含む群から選択される疾患または状態が含まれる：

50

リウマチ性疾患(慢性関節リウマチ、変形性関節症、乾癬性関節炎を含むがこれらだけに限定されない)、脊椎関節症(硬直性脊椎炎、反応性関節炎、ライター症候群を含むがこれらだけに限定されない)、結晶性関節症(痛風、偽痛風、カルシウムピロリン酸沈着症を含むがこれらだけに限定されない)、ライム病、リウマチ性多発性筋痛；

結合組織病(全身性紅斑性狼瘡、全身性硬化症、多発性筋炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群を含むがこれらだけに限定されない)；

血管炎(結節性多発性動脈炎、ヴェグナー肉芽腫症、チャーグストラウス症候群を含むがこれらだけに限定されない)；

トラウマまたは虚血の影響、サルコイドーシスを含む炎症状態；

アテローム硬化性血管疾患、アテローム性動脈硬化症、および血管閉塞性疾患(アテローム性動脈硬化症、虚血性心疾患、心筋梗塞、脳卒中、抹消血管障害を含むがこれらだけに限定されない)を含む血管疾患、ならびに血管ステント再狭窄；

ブドウ膜炎、角膜疾患、虹彩炎、虹彩毛様体炎、白内障を含む眼疾患；

自己免疫疾患(真性糖尿病、甲状腺炎、重症筋無力症、硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変を含むがこれらだけに限定されない)；

肺疾患(びまん性間質性肺炎、塵肺、線維化性肺炎、喘息、気管支炎、気管支拡張症、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸窮迫症候群を含むがこれらだけに限定されない)；

原発性または転移性いずれかの癌(前立腺癌、大腸癌、リンパ腫、肺癌、メラノーマ、多発性骨髄腫、乳癌、胃癌、白血病、子宮頸癌および転移性癌を含むがこれらだけに限定されない)；

糸球体腎炎、間質性腎炎を含む腎疾患；

視床下部下垂体副腎系の異常；

多発性硬化症、アルツハイマー病を含む神経系疾患；

変性された血管形成により特徴づけられた疾患(例えば、糖尿病性網膜症、関節リウマチ、癌)、子宮内膜機能(月経、着床、子宮内膜症)；

内毒素性(敗血症性)ショック、外毒素性(敗血症性)ショック、感染性(真の敗血症性)ショック、マラリア合併症、その他の感染症の合併症を含む伝染性疾患の合併症、骨盤内炎症性疾患；

移植片拒絶反応、移植片対宿主疾患；

アレルギー反応、アトピー性疾患、アレルギー性鼻炎を含むアレルギー性疾患；

骨疾患(例えば、骨粗鬆症、バジレット病)；

乾癬、アトピー性皮膚炎、UV(B)誘発真皮細胞活性化(例えば、日焼け、皮膚癌)を含む皮膚疾患；

真性糖尿病、疼痛、睾丸機能障害および創傷治癒の合併症；

炎症性大腸炎(潰瘍性大腸炎、クローン病を含むがこれらだけに限定されない)、胃潰瘍、胃炎、食道炎、肝疾患(肝硬変、肝炎を含むがこれらだけに限定されない)を含む胃腸疾患；

を含む群から選択される。

【0020】

好ましくは、その疾患または状態は、慢性関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、潰瘍性大腸炎、クローン病、多発性硬化症、乾癬、ブドウ膜炎、アテローム性血管疾患、喘息および慢性閉塞性肺疾患からなる群から選択される。

【0021】

本発明のさらなる態様は、上記の疾患または状態を治療するための医薬の製造における式(1)の化合物または医薬として許容されるその塩もしくはプロドラッグの使用を提供する。

【0022】

本発明のさらなる態様は、式(1)の化合物および医薬として許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0023】

10

20

30

40

50

他の態様において、本発明は、MIFサイトカイン活性または生物活性が関与する疾患または状態を治療または予防する方法であって、式(1)の化合物および第2の治療薬を哺乳動物に投与すること、を含む方法を提供する。

【0024】

別の態様において、本発明は、グルココルチコイドによる治療を必要とする疾患または状態の予防または治療の方法であって、前記方法が、グルココルチコイドおよび式(1)の化合物を哺乳動物に投与すること、を含む方法を提供する。

【0025】

さらに他の態様において、本発明は、ステロイド抵抗性疾患を治療する方法であって、グルココルチコイドおよび式(1)の化合物を哺乳動物に投与すること、を含む方法を提供する。

10

【0026】

さらなる態様において、本発明は、哺乳動物におけるグルココルチコイドの効果を高める方法であって、式(1)の化合物を、前記グルココルチコイドと、同時に、別々にまたは順次投与すること、を含む方法を提供する。

【0027】

なおさらなる態様において、本発明は、グルココルチコイドおよび式(1)の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0028】

20

本発明のさらなる態様においては、グルココルチコイドの治療が必要である疾患または状態の治療または予防のために式(1)の化合物を投与するための医薬の製造におけるグルココルチコイドの使用法が提供される。

【0029】

本発明のなおさらなる態様においては、グルココルチコイドの治療が必要である疾患または状態の治療または予防のためのグルココルチコイドを投与する医薬の製造における式(1)の化合物の使用法が提供される。

【0030】

本発明のなおさらなる態様においては、グルココルチコイドでの治療が必要である疾患または状態の治療または予防のための医薬の製造におけるグルココルチコイドおよび式(1)の化合物の使用法が提供される。

30

【0031】

好ましい実施形態において、式(1)の化合物または医薬として許容されるその塩もしくはプロドラッグは、特にヒトの患者における疾患または状態を治療または予防するために使用される。

【0032】

〔発明の詳細な説明〕

本明細書において使用する「アルキル」という用語は、1から3個、1から6個、1から10個または1から20個の炭素原子を有する一価の直鎖、枝分かれ、または適切な場合は環状脂肪族基、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、t-ブチルおよびシクロブチル、n-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、シクロペンチル、n-ヘキシル、1-、2-、3-または4-メチルペンチル、1-、2-または3-エチルブチル、1または2-プロピルプロピルまたはシクロヘキシルを指す。

40

【0033】

アルキル基は、ハロ(例えば、クロロ、フルオロまたはブロモ)、CN、NO<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、CO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)、CO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、OH、アルコキシ、アシル、アセチル、ハロメチル、トリフルオロメチル、ベンジルオキシ、フェノキシ、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)またはN(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>により1回または複数回場合により置換されていてよい。好ましい、場合によって置換している置換基は、極性置換基である。

50

アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、およびブトキシ(n-, sec-, t-およびシクロ)ペントキシおよびヘキシルオキシが挙げられる。アルコキシ基の「アルキル」部分は、上記と同様に置換されていてもよい。

【0034】

本明細書において使用する「アルケニル」という用語は、炭素原子の間に1個または複数個の二重結合を有する、直鎖、枝分かれ、または適切な場合は環状の炭素含有基を指す。このような基の例としては、ビニル、アリル、ブテニル、またはパルミトレイン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸またはアラキドン酸等に由来するものなどの、より長い炭素鎖が挙げられる。アルケニル基は、ハロ(例えば、クロロ、フルオロまたはプロモ)、CN、NO<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、CO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)、CO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、OH、アルコキシ、アシル、アセチル、ハロメチル、トリフルオロメチル、ベンジルオキシ、フェニル、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)またはN(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>により1回または複数回場合により置換されていてもよい。好ましい、場合によって置換している置換基は、極性置換基である。

10

【0035】

本明細書において使用する「アルキニル」という用語は、炭素原子の間に1個または複数個の三重結合を有する、直鎖のまたは枝分かれした炭素含有器を指す。そのような基の例としては、プロパルギル、ブチニルおよびヘキシニルが挙げられる。アルキニル基は、ハロ(例えば、クロロ、フルオロまたはプロモ)、CN、NO<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、CO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)、CO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、OH、アルコキシ、アシル、アセチル、ハロメチル、トリフルオロメチル、ベンジルオキシ、フェニル、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)またはN(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>により1回または複数回場合により置換されていてもよい。好ましい、場合によって置換している置換基は、極性置換基である。

20

【0036】

適切なNH(アルキル)またはN(アルキル)<sub>2</sub>の例としては、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、n-プロピルアミノ、ジエチルアミノおよびジイソプロピルアミノが挙げられる。

【0037】

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

30

【0038】

「糖」という用語は、グルコース、ガラクトース、マンノース、アロース、アルトロース、グルオース(glucose)、イドース、タロース、リボース、アラビノースまたはキシロースから誘導されるものなどのピラノシルまたはフラノシル残基を指す。上記糖の誘導体としては、デオキシまたはアミノピラノシルまたはフラノシル糖誘導体が挙げられる。各糖残基は、その糖残基のヒドロキシ基を通して式(1)の化合物に組み込まれる。

【0039】

本明細書で使用する、「アミノ酸を特徴づける基」とは、天然もしくは非天然アミノ酸のC<sub>2</sub>にあって、そのアミノ酸を規定する置換基を指す。例えば、メチルは、アラニンの特徴づける基であり、フェニルメチルは、フェニルアラニンの特徴づける基であり、ヒドロキシメチルは、セリンを特徴づける基であり、ヒドロキシエチルは、ホモセリンを特徴づける基であり、n-プロピルは、ノルバリンを特徴づける基である。

40

【0040】

本明細書で使用するアリール基とは、フェニルまたはナフタレン等のC<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリール基を指す。アリール基は、ハロ(例えば、クロロ、フルオロまたはプロモ)、CN、NO<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、CO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)、CO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、OH、アルコキシ、アシル、アセチル、ハロメチル、トリフルオロメチル、ベンジルオキシ、フェニル、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)またはN(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>により1回または複数回場合により置換されていてもよい。

50

## 【0041】

本明細書で使用する「ヘテロシクリル」という用語は、O、NまたはSから独立に選択された少なくとも1個のヘテロ原子を含有する環状の脂肪族または芳香族基を指す。適切なヘテロシクリル基の例としては、フリル、ジオキサニル、ジオキサニル、ジチアニル、ジチオラニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピペリジニル、ピロリル、チアフェニル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、キノリル、イソキノリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリルおよびプリニルが挙げられる。ヘテロシクリル基は、ハロ(例えば、クロロ、フルオロまたはブromo)、CN、NO<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、CO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)、CO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、OH、アルコキシ、アシル、アセチル、ハロメチル、トリフルオロメチル、ベンジルオキシ、フェノキシ、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)またはN(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>により1回または複数回、場合により置換されていてもよい。

10

## 【0042】

各Aは、非置換メチレン基(-CH<sub>2</sub>-)またはメチレン基の1個または2個の水素原子が、ハロゲン(例えば、クロロ、フルオロまたはブromo)、CN、NO<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、CO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)、CO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、OH、アルコキシ、アシル、アセチル、ハロメチル、トリフルオロメチル、ベンジルオキシ、フェノキシ、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)またはN(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>等の置換基により置換されていてもよい、場合によって置換されているメチレン基である。(A)<sub>n</sub>は、したがって、nが1であるときは、場合により置換されているメチレン基を形成でき、nが1より大きいときは、場合により置換されているアルキレン基を形成することができる。別法では、2個以上のA基が隣接する位置に現れる場合、それらは-O-、-S-または-H(R<sub>15</sub>)-により場合により割り込まれている。(A)<sub>n</sub>は、したがって、場合によって置換されているエーテルまたはポリエーテルを形成することができる。

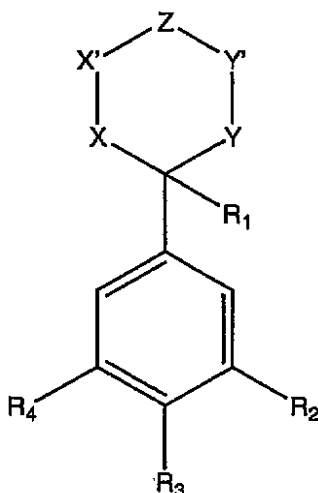
20

## 【0043】

第1の態様において、本発明は、下記式(I)の化合物、または医薬として許容されるその塩もしくはプロドラッグを提供する。

## 【0044】

## 【化2】



(I)

30

40

## 【0045】

式中、XおよびX'は、-C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>、-O-、-S-、-N(R<sub>5</sub>)-から独立に選択されるか、または一緒になって、-C(R<sub>5</sub>)=C(R<sub>5</sub>)-、-C(R<sub>5</sub>)=N-、-N=C(R<sub>5</sub>)-、-N(R<sub>5</sub>)-N(R<sub>5</sub>)-または-N=N-を形成し；

YおよびY'は、-C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-、-O-、-S-、-N(R<sub>5</sub>)-から独立に選択されるか、または一緒になって、-C(R<sub>5</sub>)=C(R<sub>5</sub>)-、-C(R<sub>5</sub>)=N-、-N=C(R<sub>5</sub>)-、-N(R<sub>5</sub>)-N(R<sub>5</sub>)-または-N=N-を形成し；

50

Zは、 $-C(R_5)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R_5)-$ であるか、あるいはX'とY'の間の共有単結合または二重結合を形成し、あるいはZは、X'またはY'と共に $-C(R_5)=C(R_5)-$ 、 $-C(R_5)=N-$ 、 $-N=C(R_5)-$ 、 $-N(R_5)-N(R_5)-$ または $-N=N-$ を形成し；

ここで、Zが、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R_5)-$ である場合、X'およびY'は、 $-C(R_5)_2-$ であり；

Xが、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R_5)-$ である場合、X'は、 $-C(R_5)_2-$ であり；

Yが、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R_5)-$ である場合、Y'は、 $-C(R_5)_2-$ であり；あるいは

XまたはYは、フェニル基を有する炭素原子と共に二重結合を形成し、ここで、二重結合の一部を形成するXまたはYはいずれであっても $-C(R_5)-$ および $-N-$ から選択され；

R<sub>1</sub>は、水素、C<sub>1-20</sub>アルキル、C<sub>2-20</sub>アルケニル、C<sub>2-20</sub>アルキニル、(A)<sub>n</sub>C(O)R<sub>6</sub>、(A)<sub>n</sub>C(S)R<sub>6</sub>、(A)<sub>n</sub>S(O)R<sub>6</sub>、(A)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、(A)<sub>n</sub>OR<sub>7</sub>、(A)<sub>n</sub>SR<sub>7</sub>、(A)<sub>n</sub>N(R<sub>8</sub>)、(A)<sub>n</sub>C(=NR<sub>9</sub>)R<sub>10</sub>および(A)<sub>n</sub>R<sub>11</sub>、あるいはXまたはYがフェニル基を有する炭素原子と共に二重結合を形成している場合、R<sub>1</sub>は、存在せず；

R<sub>2</sub>およびR<sub>4</sub>は、水素、C<sub>1-3</sub>アルキルおよび(A)<sub>m</sub>R<sub>12</sub>から独立に選択され；

R<sub>3</sub>は、C<sub>1-3</sub>アルキル、(A)<sub>m</sub>R<sub>12</sub>、(A)<sub>m</sub>アリールおよび(A)<sub>m</sub>ヘテロシクリルから選択され；

R<sub>5</sub>は、水素、C<sub>1-20</sub>アルキル、C<sub>2-20</sub>アルケニル、C<sub>2-20</sub>アルキニル、(A)<sub>n</sub>C(O)R<sub>6</sub>、(A)<sub>n</sub>C(S)R<sub>6</sub>、(A)<sub>n</sub>S(O)R<sub>6</sub>、(A)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、(A)<sub>n</sub>R<sub>7</sub>、(A)<sub>n</sub>SR<sub>7</sub>、(A)<sub>p</sub>N(R<sub>8</sub>)、(A)<sub>n</sub>C(=NR<sub>9</sub>)R<sub>10</sub>および(A)<sub>n</sub>R<sub>11</sub>から選択され；

R<sub>6</sub>は、水素、C<sub>1-20</sub>アルキル、C<sub>2-20</sub>アルケニル、C<sub>2-20</sub>アルキニル、OH、OC<sub>1-10</sub>アルキル、OC<sub>2-10</sub>アルケニル、OC<sub>2-10</sub>アルキニル、O(A)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>、SH、SC<sub>1-10</sub>アルキル、SC<sub>2-10</sub>アルケニル、SC<sub>2-10</sub>アルキニル、S(A)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>、N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>、[NH-CH(R<sub>14</sub>)C(O)]<sub>s</sub>-OH、[NH-CH(R<sub>14</sub>)C(O)]<sub>s</sub>-OC<sub>1-3</sub>アルキル、[糖]<sub>s</sub>、および(A)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>から選択され；

R<sub>7</sub>は、水素、C<sub>1-20</sub>アルキル、C<sub>2-20</sub>アルケニル、C<sub>2-20</sub>アルキニル、(A)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>、C(O)H、C(O)C<sub>1-10</sub>アルキル、C(O)C<sub>2-10</sub>アルケニル、C(O)C<sub>2-10</sub>アルキニル、C(O)-アリール、C(O)(A)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>、C(O)<sub>2</sub>H、C(O)<sub>2</sub>C<sub>1-10</sub>アルキル、C(O)<sub>2</sub>C<sub>2-10</sub>アルケニル、C(O)<sub>2</sub>C<sub>2-10</sub>アルキニル、C(O)<sub>2</sub>-アリール、C(O)<sub>2</sub>(A)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>、C(S)H、C(S)C<sub>1-10</sub>アルキル、C(S)C<sub>2-10</sub>アルケニル、C(S)C<sub>2-10</sub>アルキニル、C(S)-アリール、C(S)(A)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>、C(S)OH、C(S)OC<sub>1-10</sub>アルキル、C(S)OC<sub>2-10</sub>アルケニル、C(S)OC<sub>2-10</sub>アルキニル、C(S)O-アリール、C(S)O(A)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>、S(O)<sub>t</sub>H、S(O)<sub>t</sub>C<sub>1-10</sub>アルキル、S(O)<sub>t</sub>C<sub>2-10</sub>アルケニル、S(O)<sub>t</sub>C<sub>2-10</sub>アルキニル、S(O)<sub>t</sub>-アリール、S(O)<sub>t</sub>(A)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>、[C(O)CH(R<sub>14</sub>)NH]<sub>s</sub>-H、[C(O)CH(R<sub>14</sub>)NH]<sub>s</sub>-C<sub>1-10</sub>アルキル、[C(O)CH(R<sub>14</sub>)NH]<sub>s</sub>-C<sub>2-10</sub>アルケニル、[C(O)CH(R<sub>14</sub>)NH]<sub>s</sub>-C<sub>2-10</sub>アルキニル、[C(O)CH(R<sub>14</sub>)NH]<sub>s</sub>-アリール、[C(O)CH(R<sub>14</sub>)NH]<sub>s</sub>-(A)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>および[糖]<sub>s</sub>から選択され；

各R<sub>8</sub>は、R<sub>7</sub>およびNHC(=NR<sub>15</sub>)NH<sub>2</sub>から独立に選択され；

R<sub>9</sub>は、水素およびC<sub>1-6</sub>アルキルから選択され；

R<sub>10</sub>は、C<sub>1-6</sub>アルキル、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-3</sub>アルキル)、N(C<sub>1-3</sub>アルキル)<sub>2</sub>、OH、OC<sub>1-3</sub>アルキル、SHおよびSC<sub>1-3</sub>アルキルから選択され；

R<sub>11</sub>は、OH、OC<sub>1-6</sub>アルキル、OC<sub>1-3</sub>アルキル-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、O-アリール、O-ヘテロシクリル、O[C(O)CH(R<sub>14</sub>)NH]<sub>s</sub>H、[糖]<sub>s</sub>、SH、SC<sub>1-6</sub>アルキル、SC<sub>1-3</sub>アルキル-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、S-アリール、S-ヘテロシクリル、S[C(O)CH(R<sub>14</sub>)NH]<sub>s</sub>H、ハロ、N(R<sub>15</sub>)<sub>2</sub>、C(O)R<sub>16</sub>、CN、C(R<sub>17</sub>)<sub>3</sub>、アリールおよびヘテロシクリルから選択され；

R<sub>12</sub>は、OH、SH、NH<sub>2</sub>、ハロ、NO<sub>2</sub>、C(R<sub>17</sub>)<sub>3</sub>、OC(R<sub>17</sub>)<sub>3</sub>およびCNから選択され；

各R<sub>13</sub>は、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニルおよび(A)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>から独立して選択され；

R<sub>14</sub>は、アミノ酸の特性基であり；

各R<sub>15</sub>は、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>アルコキシC<sub>1-3</sub>アルキル、アリールおよびヘテロシクリルから独立に選択され；

R<sub>16</sub>は、C<sub>1-3</sub>アルキル、OH、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルオキシから選択され；

各R<sub>17</sub>は、水素およびハロゲンから独立に選択され；

Aは、場合により置換されているメチレンであり、n>1の場合、任意の2つの隣接するA基が、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R_{15})-$ によって場合により割り込まれており；

10

20

30

40

50

nは、0または1乃至20から選択された整数であり；

mは、0または1乃至3から選択された整数であり；

pは、1乃至20から選択された整数であり；

qは、1乃至10から選択された整数であり；

sは、1乃至5から選択された整数であり；

tは、1または2から選択された整数であり；

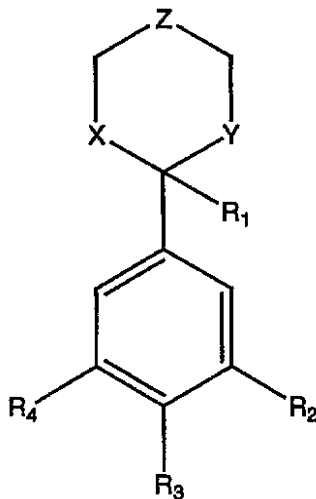
各アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーールおよびヘテロシクリルは、場合によって置換されていてもよい。

【0046】

別の態様において、本発明の化合物は、下記式(II)の化合物、または医薬として許容されるその塩もしくはプロドラッグである。

【0047】

【化3】



【0048】

上記式中、XおよびYは、-O-、-S-、-N(R<sub>5</sub>)-および-C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>から独立に選択され；

Zは、-C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>であるかまたは隣接するメチレン基の間の共有結合であり；

R<sub>1</sub>は、水素、C<sub>1</sub>-20アルキル、C<sub>2</sub>-20アルケニル、C<sub>2</sub>-20アルキニル、(A)<sub>n</sub>C(O)R<sub>6</sub>、(A)<sub>n</sub>C(S)R<sub>6</sub>、(A)<sub>n</sub>S(O)R<sub>6</sub>、(A)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、(A)<sub>n</sub>OR<sub>7</sub>、(A)<sub>n</sub>SR<sub>7</sub>、(A)<sub>n</sub>N(R<sub>8</sub>)、(A)<sub>n</sub>C(=NR<sub>9</sub>)R<sub>10</sub>および(A)<sub>n</sub>R<sub>11</sub>から選択され；

R<sub>2</sub>およびR<sub>4</sub>は、水素、C<sub>1</sub>-3アルキルおよび(A)<sub>m</sub>R<sub>12</sub>から独立に選択され；

R<sub>3</sub>は、C<sub>1</sub>-3アルキル、(A)<sub>m</sub>R<sub>12</sub>、(A)<sub>m</sub>アリーールおよび(A)<sub>m</sub>ヘテロシクリルから選択され；

R<sub>5</sub>は、水素、C<sub>1</sub>-20アルキル、C<sub>2</sub>-20アルケニル、C<sub>2</sub>-20アルキニル、(A)<sub>n</sub>C(O)R<sub>6</sub>、(A)<sub>n</sub>C(S)R<sub>6</sub>、(A)<sub>n</sub>S(O)R<sub>6</sub>、(A)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、(A)<sub>n</sub>R<sub>7</sub>、(A)<sub>n</sub>SR<sub>7</sub>、(A)<sub>p</sub>N(R<sub>8</sub>)、(A)<sub>n</sub>C(=NR<sub>9</sub>)R<sub>10</sub>および(A)<sub>n</sub>R<sub>11</sub>から選択され；

R<sub>6</sub>は、水素、C<sub>1</sub>-20アルキル、C<sub>2</sub>-20アルケニル、C<sub>2</sub>-20アルキニル、OH、OC<sub>1</sub>-10アルキル、OC<sub>2</sub>-10アルケニル、OC<sub>2</sub>-10アルキニル、O(A)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>、SH、SC<sub>1</sub>-10アルキル、SC<sub>2</sub>-10アルケニル、SC<sub>2</sub>-10アルキニル、S(A)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>、N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>、[NH-CH(R<sub>14</sub>)C(O)]<sub>s</sub>-OH、[NH-CH(R<sub>14</sub>)C(O)]<sub>s</sub>-OC<sub>1</sub>-3アルキル、[糖]<sub>s</sub>、および(A)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>から選択され；

R<sub>7</sub>は、水素、C<sub>1</sub>-20アルキル、C<sub>2</sub>-20アルケニル、C<sub>2</sub>-20アルキニル、(A)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>、C(O)H、C(O)C<sub>1</sub>-10アルキル、C(O)C<sub>2</sub>-10アルケニル、C(O)C<sub>2</sub>-10アルキニル、C(O)-アリーール、C(O)(A)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>、C(O)<sub>2</sub>H、C(O)<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-10アルキル、C(O)<sub>2</sub>C<sub>2</sub>-10アルケニル、C(O)<sub>2</sub>C<sub>2</sub>-10アルキニル、C(O)<sub>2</sub>-アリーール、C(O)<sub>2</sub>(A)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>、C(S)H、C(S)C<sub>1</sub>-10アルキル、C(S)C<sub>2</sub>-10アルケニル、C(S)C<sub>2</sub>-10アルキニル、C(S)-アリーール、C(S)(A)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>、C(S)OH、C(S)OC<sub>1</sub>-10アルキル、C(S)OC<sub>2</sub>-10アルケニル、C(S)OC<sub>2</sub>-10アルキニル、C(S)O-アリーール、C(S)O(A)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>、S(O)<sub>t</sub>H、S(O)<sub>t</sub>C<sub>1</sub>-10アルキル、S(O)<sub>t</sub>C<sub>2</sub>-10アルケニル、S(O)<sub>t</sub>C<sub>2</sub>-10アルキニル、S(O)<sub>t</sub>-アリーール、S(O)<sub>t</sub>(A)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>、[C(O)CH(R<sub>14</sub>)NH]<sub>s</sub>-H、[C(O)CH(R<sub>14</sub>)NH]<sub>s</sub>-C<sub>1</sub>-10アルキル

10

20

30

40

50

、 $[C(O)CH(R_{14})NH]_s-C_{2-10}$ アルケニル、 $[C(O)CH(R_{14})NH]_s-C_{2-10}$ アルキニル、 $[C(O)CH(R_{14})NH]_s$ -アリール、 $[C(O)CH(R_{14})NH]_s-(A)_qR_{11}$ および[糖]<sub>s</sub>から選択され；

各 $R_8$ は、 $R_7$ および $NHC(=NR_{15})NH_2$ から独立に選択され；

$R_9$ は、水素および $C_{1-6}$ アルキルから選択され；

$R_{10}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $N(C_{1-3}$ アルキル)<sub>2</sub>、 $OH$ 、 $OC_{1-3}$ アルキル、 $SH$ および $SC_{1-3}$ アルキルから選択され；

$R_{11}$ は、 $OH$ 、 $OC_{1-6}$ アルキル、 $OC_{1-3}$ アルキル- $O-C_{1-3}$ アルキル、 $O$ -アリール、 $O$ -ヘテロシクリル、 $O[C(O)CH(R_{14})NH]_sH$ 、[糖]<sub>s</sub>、 $SH$ 、 $SC_{1-6}$ アルキル、 $SC_{1-3}$ アルキル- $O-C_{1-3}$ アルキル、 $S$ -アリール、 $S$ -ヘテロシクリル、 $S[C(O)CH(R_{14})NH]_sH$ 、ハロゲン、 $N(R_{15})_2$ 、 $C(O)R_{16}$ 、 $CN$ 、 $C(R_{17})_3$ 、アリールおよびヘテロシクリルから選択され；

10

$R_{12}$ は、 $OH$ 、 $SH$ 、 $NH_2$ 、ハロゲン、 $NO_2$ 、 $C(R_{17})_3$ 、 $OC(R_{17})_3$ および $CN$ から選択され；

各 $R_{13}$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニルおよび $(A)_qR_{11}$ から独立して選択され；

$R_{14}$ は、アミノ酸の特性基であり；

各 $R_{15}$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-3}$ 、アルコキシ $C_{1-3}$ アルキル、アリールおよびヘテロシクリルから独立に選択され；

$R_{16}$ は、 $C_{1-3}$ アルキル、 $OH$ 、 $C_{1-3}$ アルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルオキシから選択され；

各 $R_{17}$ は、水素およびハロゲンから独立に選択され；

$A$ は、場合により置換されているメチレンであり、 $n>1$ の場合、任意の2つの隣接する $A$ 基が、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R_{15})-$ によって場合により割り込まれており；

20

$n$ は、0または1乃至20から選択された整数であり；

$m$ は、0または1乃至3から選択された整数であり；

$p$ は、1乃至20から選択された整数であり；

$q$ は、1乃至10から選択された整数であり；

$s$ は、1乃至5から選択された整数であり；

$t$ は、1または2から選択された整数であり；

各アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロシクリルは、場合によって置換されていてもよい。

#### 【0049】

30

好ましい実施形態においては、1つまたは複数の以下の定義が当てはまる。

$X$ は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ または $-CH_2-$ であり；

$Y$ は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR_5-$ であり；

$Z$ は、隣接するメチレン基の間の共有結合を形成しており；

$R_1$ は、 $C_{1-20}$ アルキル、 $C_{1-20}$ アルケニル、 $O-(A)_qO-C_{1-6}$ アルキル、 $O-(A)_q$ -ヘテロシクリル、 $O(A)_q$ -糖、 $O-(A)_qO[C(O)CH(R_{14})NH]_s-H$ 、 $(A)_nOH$ 、 $(A)_nOC_{1-20}$ アルキル、 $(A)_nOC_{1-20}$ アルケニル、 $(A)_nOC(O)C_{1-20}$ アルキル、 $(A)_nOC(O)C_{1-20}$ アルケニル、 $(A)_nOC(O)$ アリール、 $(A)_nO[C(O)CH(R_{14})NH]_s-H$ 、 $(A)_nO$ [糖]<sub>s</sub>、 $(A)_nNHC_{1-20}$ アルキル、 $(A)_nN(C_{1-20}$ アルキル)<sub>2</sub>、 $(A)_nNHC_{1-20}$ アルケニル、 $(A)_nN(C_{1-20}$ アルケニル)<sub>2</sub>、 $(A)_nNHC(O)C_{1-20}$ アルキル、 $(A)_nNHC(O)C_{1-20}$ アルケニル、 $(A)_nNHC(O)$ アリール、 $(A)_nNH[C(O)CH(R_{14})NH]_s-H$ 、 $(A)_nNH$ -[糖]<sub>s</sub>、 $(A)_nSO_3H$ 、 $(A)_nSO_3C_{1-20}$ アルキル、 $(A)_nSO_3C_{1-20}$ アルケニル、 $(A)_nC(O)C_{1-20}$ アルキル、 $(A)_nC(O)C_{1-20}$ アルケニル、 $(A)_nCO_2H$ 、 $(A)_nCO_2C_{1-20}$ アルキル、 $(A)_nCO_2C_{1-20}$ アルケニル、 $(A)_nC(O)NHC_{1-20}$ アルキル、 $(A)_nC(O)N(C_{1-20}$ アルキル)<sub>2</sub>、 $(A)_nC(O)NHC_{1-20}$ アルケニル、 $(A)_nC(O)N(C_{1-20}$ アルケニル)<sub>2</sub>、 $(A)_nC(O)[NHCH(R_{14})C(O)]_s-OH$ 、 $(A)_nC(O)$ [糖]<sub>s</sub>から選択され、式中 $A$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、ハロゲン、 $OH$ 、 $OC_{1-6}$ アルキル、 $CO_2H$ 、 $CO_2C_{1-3}$ アルキル、 $NH_2$ 、 $NHC_{1-3}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル)<sub>2</sub>、 $CN$ 、 $NO_2$ 、アリールまたはヘテロシクリルから独立に選択される基によって1または2回場合により置換されたメチレンであり、 $R_{14}$ は、アミノ酸の特性基であり、 $n$ は、0または1乃至20の整数であり、 $s$ は、1乃至5の整数であり；

40

$R_2$ は、水素、 $C_{1-3}$ アルキル、 $OH$ 、 $SH$ 、 $NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $CF_3$ 、ハロゲンまたは $-CN$ であり；

50

$R_3$ は、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-(CH_2)_mNH_2$ 、 $-(CH_2)_m-OH$ 、 $-(CH_2)_m-CF_3$ 、 $-(CH_2)_m-SH$ 、または5もしくは6員複素環基であり、 $m$ は、0または1乃至3の整数であり；

$R_4$ は、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル、OH、SH、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、 $CF_3$ 、ハロまたはCNであり；

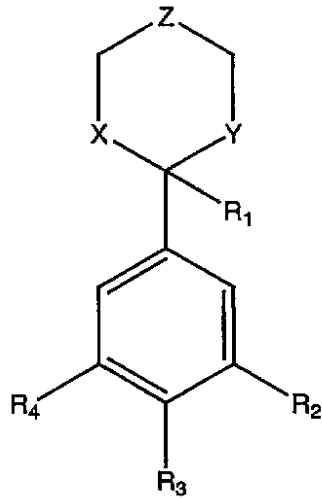
Aは、非置換メチレンまたは一置換メチレンである。

【0050】

本発明の一部の好ましい形態において、式(II)の化合物は以下のものを含む。

【0051】

【化4】



10

20

(II)

【0052】

上記式中、

Xが、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ であり；

Yが、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R_5)-$ であり；

Zが、隣接するメチレン基の間の共有結合を形成しており；

$R_1$ が、 $C_1 \sim 20$ アルキル、 $C_2 \sim 20$ アルケニル、 $C_2 \sim 20$ アルキニル、 $(A)_nC(O)R_6$ 、 $-(A)_nC(S)R_6$ 、 $-(A)_nS(O)R_6$ 、 $-(A)_nS(O)_2R_6$ 、 $-(A)_nOR_7$ 、 $-(A)_nSR_7$ 、 $-(A)_nN(R_8)_2$ 、 $(A)_nC(=NR_9)R_{10}$ または $(A)_nR_{11}$ (式中、 $n$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ および $R_{11}$ は、上記定義のものである)であり

30

；  
 $R_2$ が、水素、メチル、OH、 $OCH_3$ 、SH、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、 $CF_3$ 、ハロまたはCNであり；

$R_3$ が、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $-(CH_2)_mNH_2$ 、 $-(CH_2)_m-OH$ 、 $-(CH_2)_mSH$ またはヘテロシクリル( $m$ は、上記定義のものである)であり；

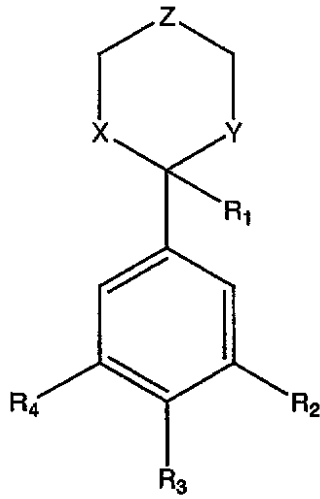
$R_4$ が、水素、メチル、OH、 $OCH_3$ 、SH、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、 $CF_3$ 、 $CF_3$ 、ハロまたはCNである。

【0053】

より好ましくは、式(II)の化合物は以下のものを含む。

【0054】

## 【化5】



10

## 【0055】

上記式中、

Xが、-O-、または-NH-であり；

Yが、-O-または-N(R<sub>18</sub>)- (R<sub>18</sub>は、水素、C<sub>1</sub>-<sub>20</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>20</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>-<sub>20</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>-<sub>20</sub>アルキニル、および(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>11</sub> (R<sub>11</sub>およびnは上記定義のものである)から

20

選択される)であり；

Zが、隣接するメチレン基の間の共有結合を形成しており；

R<sub>1</sub>が、上でR<sub>1</sub>に対して定義したものであり；R<sub>2</sub>が、水素、ハロメチル、OH、OCH<sub>3</sub>、SH、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>またはCNであり；

R<sub>3</sub>が、水素、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OHもしくは(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CF<sub>3</sub>またはヘテロシクリル(mは、上記定義のものである)であり；

R<sub>4</sub>が、水素、メチル、OH、OCH<sub>3</sub>、SH、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>またはCNである。

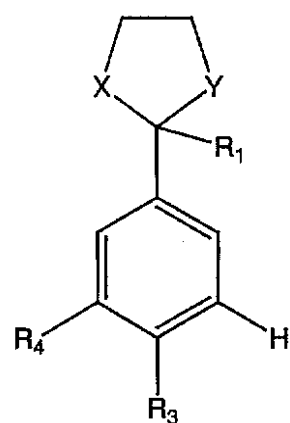
## 【0056】

より好ましくは、上記式(I)の化合物は、下記式(III)を有する複素環式化合物である。

## 【0057】

30

## 【化6】



(III)

40

## 【0058】

上記式中、

Xが、-O-または-NH-であり；

Yが、-O-または-N(R<sub>18</sub>)-であり (R<sub>18</sub>は、上記定義のものである)；R<sub>1</sub>が、上記定義のものであり；R<sub>3</sub>が、水素、NH<sub>2</sub>、OHであり；R<sub>4</sub>が、水素、メチル、OCH<sub>3</sub>、またはOHである。

50

## 【 0 0 5 9 】

好ましい実施形態において、R<sub>1</sub>は(A)<sub>n</sub>OR<sub>7</sub>から選択され、nは0であり、AおよびR<sub>7</sub>は上で規定されている。

## 【 0 0 6 0 】

さらなる好ましい実施形態は、以下の化合物を含む。

## 【 0 0 6 1 】

Xが、-S-であり；Yが、-N(R<sub>5</sub>)-であり；X'が、-C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-であり；Y'が、-C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-であり；Zが、X'とY'の間の共有結合を形成している式(1)の化合物。好ましくは、Yは、-NH-であり；X'は、-CH<sub>2</sub>-であり；Y'は、-CH<sub>2</sub>-であり；R<sub>1</sub>は、Hである。

## 【 0 0 6 2 】

XおよびYが、それぞれ-O-であり；X'およびY'がそれぞれ、-C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-であり；Zが、X'とY'の間の共有結合を形成している式(1)の化合物。好ましくは、X'およびY'がそれぞれ、-CH<sub>2</sub>-であり；R<sub>1</sub>は、Hである。

## 【 0 0 6 3 】

XとX'が、一緒になって-C(R<sub>5</sub>)=N-を形成し；Yが、-C(R<sub>5</sub>)-であり、フェニル基を有する炭素原子と一緒に二重結合を形成し；Y'が、-N(R<sub>5</sub>)-であり；Zが、X'とY'の間の共有結合を形成している式(1)の化合物。好ましくは、Yは、-CH-であり；Xは、-CH-である。

## 【 0 0 6 4 】

XとX'が、一緒になって-C(R<sub>5</sub>)=N-を形成し；ZがY'と共に-C(R<sub>5</sub>)=C(R<sub>5</sub>)-を形成し；Yが、-C(R<sub>5</sub>)-であり、フェニル基を有する炭素原子と共に二重結合を形成している式(1)の化合物。好ましくは、Xが、-C(OCH<sub>3</sub>)であり；ZがY'と共に-C(OCH<sub>3</sub>)=CH-を形成しており；Yが、-CH-である。

## 【 0 0 6 5 】

X'が、-C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-であり；Y'が、-C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-であり；Zが、-C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-であり；XおよびYが、それぞれ-O-である式(1)の化合物。好ましくは、X'、Y'およびZは、それぞれ-CH<sub>2</sub>-であり；R<sub>1</sub>は、Hである。

## 【 0 0 6 6 】

XおよびYが、それぞれ-S-であり；X'およびY'が、それぞれ-C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-であり；Zが、X'とY'の間の共有結合を形成している式(1)の化合物。好ましくは、X'およびY'は、それぞれ-CH<sub>2</sub>-であり；R<sub>1</sub>は、Hである。

## 【 0 0 6 7 】

Xが、-S-であり；Yが、-O-であり；X'およびY'が、それぞれ-C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-であり；Zが、X'とY'の間の共有結合を形成している式(1)の化合物。好ましくは、X'およびY'は、それぞれ-CH<sub>2</sub>-である。

## 【 0 0 6 8 】

XとX'が、一緒になって-C(R<sub>5</sub>)=C(R<sub>5</sub>)-を形成し；Zが、Y'と共に-C(R<sub>5</sub>)=C(R<sub>5</sub>)-を形成し；Yが、-C(R<sub>5</sub>)-であり、フェニル基を有する炭素原子と共に二重結合を形成している式(1)の化合物。好ましくは、XとX'は、一緒になって-CH=CH-を形成し；Zは、Yと共に-CH=CH-を形成しており；Yは、-CH-である。

## 【 0 0 6 9 】

Yが、-N-であって、フェニル基を有する炭素原子と共に二重結合を形成しており；Xが、-O-であり；X'およびY'が、それぞれ-C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-であり；Zが、X'とY'の間の共有結合を形成している式(1)の化合物。好ましくは、X'およびY'は、それぞれ-CH<sub>2</sub>-である。

## 【 0 0 7 0 】

XおよびYが、それぞれ-C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-であり；X'およびY'が、それぞれ-N(R<sub>5</sub>)-であり；Zが、C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>である式(1)の化合物。

## 【 0 0 7 1 】

Xが、-O-であり；Y'が、-N(R<sub>5</sub>)-であり；X'およびYが、それぞれ-C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-である式(1)の化合物。

10

20

30

40

50



ル)フェニル]-1,3-チアゾラン ; 2-エチル-2-(4-メトキシフェニル)-1,3-ジオキサラン ; 2-ヘキシル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-ジチオラン ; 2-ヘキシル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-ジオキサラン ; 2-(4-プロモフェニル)-2-エチル-1,3-オキサチオラン ; 4-(5-メチル-1,3-オキサチオラン-2-イル)ベンゾニトリル ; 2-(4-チエン-2-イルフェニル)-1,3-オキサチオラン ; 4-(5-メチル-2-オクチル-1,3-オキサチオラン-2-イル)フェノール ; 2-フルオロ-5-(5-メチル-1,3-オキサチオラン-2-イル)ベンゼンカルボニトリル ; 4-メトキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)-1,1'-ビフェニル ; 2,6-ジメトキシ-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン ; 2-(4-プロモフェニル)-2-ブチル-4-プロピル-1,3-オキサチアン ; 4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ベンゼンカルボニトリル ; 2-(4-クロロフェニル)-2-エチル-4-メチル-1,3-ジオキサラン ; 5-(5,5-ジエチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)-2-フルオロベンゼンカルボニトリルからなる群から選択される。

10

## 【 0 0 7 7 】

なおさらに好ましい実施形態において、式(1)の化合物は、2-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-1,3-ジオキサラン ; 4-(4-メトキシフェニル)-1-(3-メチルブチル)-1H-ピラゾール ; 1-(3-メチルブチル)-4-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール ; 2-ヘキシル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-ジチオラン ; 2-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-ジチオラン ; 2-(4-チエン-2-イルフェニル)-1,3-オキサチオラン ; 4-メトキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)-1,1'-ビフェニル ; 2,6-ジメトキシ-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジンからなる群から選択される。

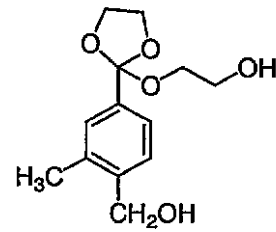
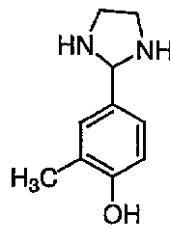
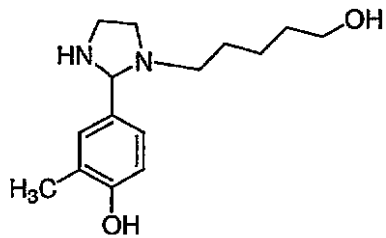
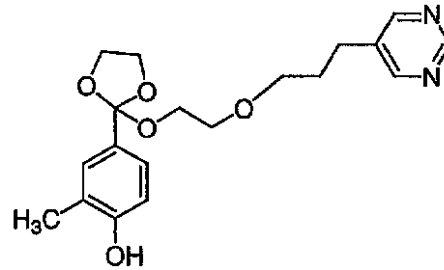
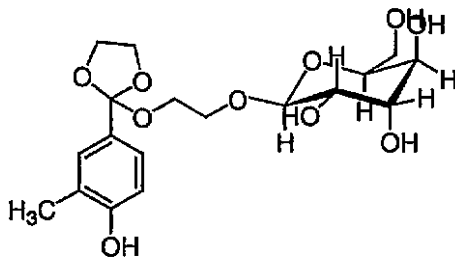
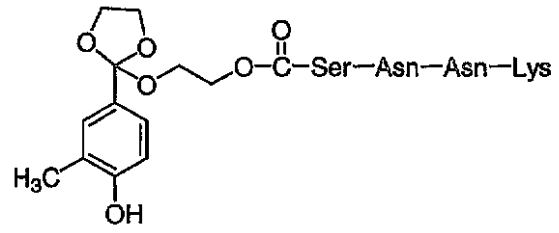
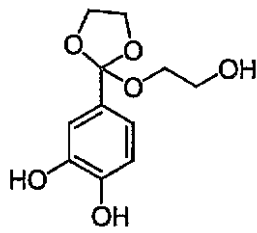
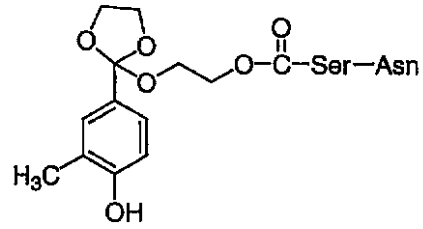
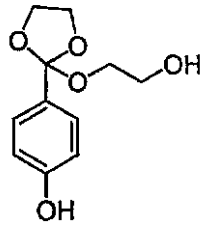
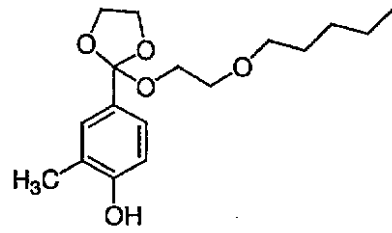
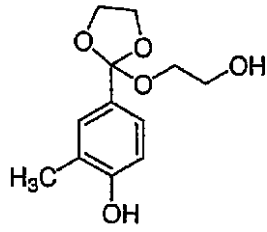
## 【 0 0 7 8 】

20

適切な化合物の例としては以下のものを挙げる事ができる。

## 【 0 0 7 9 】

【化7A】



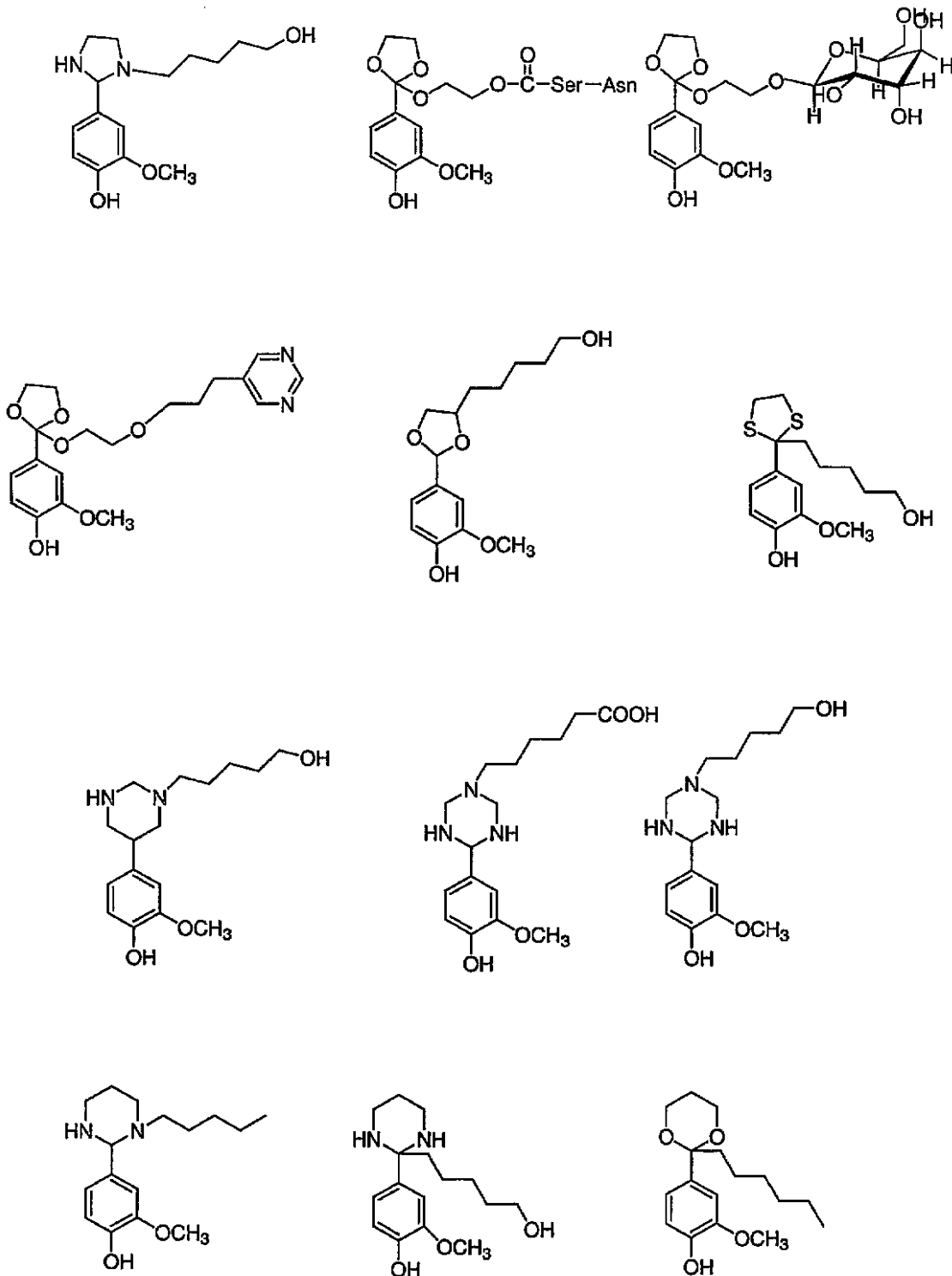
10

20

30

40

## 【化7B】



10

20

30

40

## 【0080】

式(1)の化合物は、本明細書に描かれまたは記載されているか、あるいは当技術分野で公知の方法を用いて調製することができる。本明細書に記載されているかまたは当分野で公知の方法のわずかな修正は、式(1)の特定の化合物を合成するために必要なことがあることは理解されよう。上記化合物の合成に応用できる一般的な合成手順は、R. C. Larock, 「Comprehensive Organic Transformations」, 1989, VCH Publishers、およびJ. March, 「Advanced Organic Chemistry」, 第4版, (1992), Wiley InterScience、およびその中の参考文献等の標準的な参考文献の中に見出すことができる。また、ある特定の反応基が、合成過程の途中で保護および脱保護を必要とする場合があることも認められる。反応基のための適切な保護および脱保護の方法は、当分野において、例えば、T. W. Green, P. Wutz

50

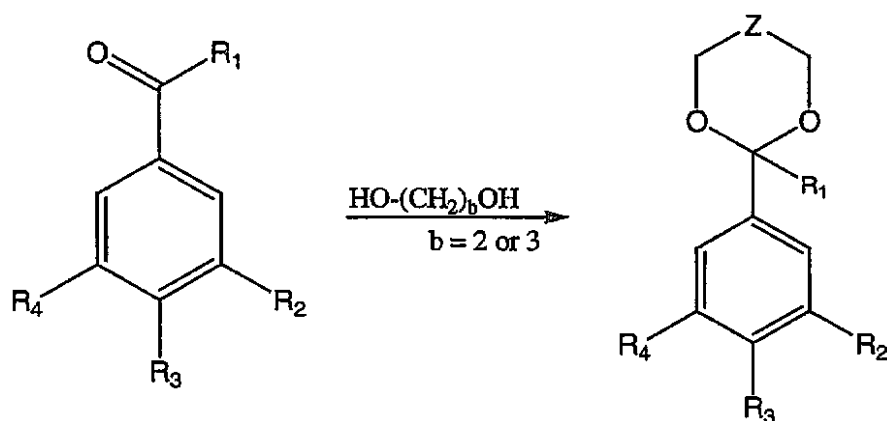
、「Protective Groups in Organic Synthesis」, John Wiley & Son, 第3版, 1999年で知られている。

【0081】

したがって、本発明のある一定の実施形態では、XおよびYが-O-であり、X'およびY'が-CH<sub>2</sub>-であり、Zが-CH<sub>2</sub>-であるかまたはX'とY'の間の結合を形成しており、R<sub>1</sub>がアルキル、アルケニルまたは末端官能基例えばnが1と20の間である(A)<sub>n</sub>OMeにより場合によって置換されているアルキレンである式(1)の化合物を、スキーム1(Scheme 1)に示す一般法により調製することができる。

【0082】

【化8】



Scheme 1

【0083】

適切な出発材料は、市販品を入手してもよいまたは当技術分野で公知の方法により製造することができる。この反応に適した条件としては、出発材料およびジヒドロキシ化合物を酸、例えばトシラート、が存在するベンゼン中で還流させることが含まれる。他のカルボニル基の存在下での選択性をもたらす、または他の官能性の存在下での使用に適する条件を提供するためにこの反応を実施するその他の条件は、T. W. Green, P. Wutz, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, John Wiley & Son, 第3版, 1999年, 312~329頁に提供されている。官能性は、置換されたジヒドロキシ化合物を使用することによりジオキソラン基中に導入することができる。

【0084】

1,3-ジチアンまたは1,3-ジチオラン誘導体(XおよびYが-S-であり、X'およびY'が-CH<sub>2</sub>-であり、Zが-CH<sub>2</sub>-であるかまたはX'とY'の間の共有結合を形成しており、R<sub>1</sub>がアルキル、アルケニル、アルキニル、または場合によって末端官能基で置換されているアルキレン、例えばnが1から20である(A)<sub>n</sub>OMe、である)は、スキーム1における1,3-ジオキソラン誘導体と同様の方法で調製することができる。この反応に適した条件としては、出発材料およびHS-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-SH(式中、bは、2または3である)を、ジクロロメタン中、BF<sub>3</sub>-Et<sub>2</sub>Oの存在下で、室温で混合することを含む。この反応を行うためのその他の条件は、T. W. Green, P. Wutz, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, John Wiley & Son, 第3版, 1999年, 333~336頁に提供されている。

【0085】

1,3-オキサチオラン類(XおよびYの1つが-O-であり他が-S-であり、X'およびY'が-CH<sub>2</sub>-であり、Zが-CH<sub>2</sub>-であるかまたはX'とY'の間の共有結合を形成しており、R<sub>1</sub>がアルキル、アルケニル、アルキニル、または場合によって末端官能基で置換されているアルキレン、例えばnが1から20である(A)<sub>n</sub>OMe、である)は、スキーム1における1,3-ジオキソラン誘導体と同様の方法で調製することができる。適した条件としては、出発材料およびHS-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-OH(式中、bは、2または3である)を、ジオキサン中、ZnCl<sub>2</sub>およびAcONaの存在下、室温で混合することを含む。この反応を行うための条件は、T. W. Green, P. Wutz, 「Protec

10

20

30

40

50

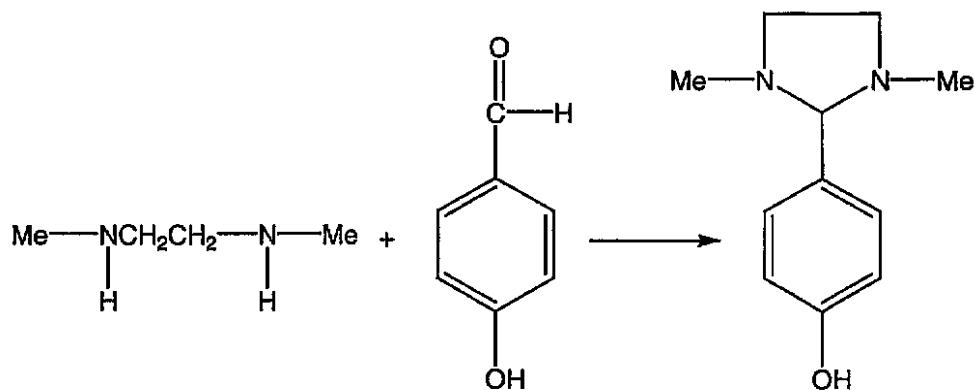
tive Groups in Organic Synthesis」、John Wiley & Son、第3版、1999年、346頁に示されている。

【0086】

XおよびYが-N(R<sub>5</sub>)-であり、X'およびY'が-CH<sub>2</sub>-であり、Zが-CH<sub>2</sub>-であるかまたはX'とY'の間の共有結合を形成しており、R<sub>1</sub>がアルキル、アルケニル、アルキニル、または末端官能基により、場合によって置換されているアルキレン(例えばnが1から20である(A)<sub>n</sub>OMe)である化合物は、下記スキーム(Scheme)2(12)に示すようにして調製することができる。

【0087】

【化9】



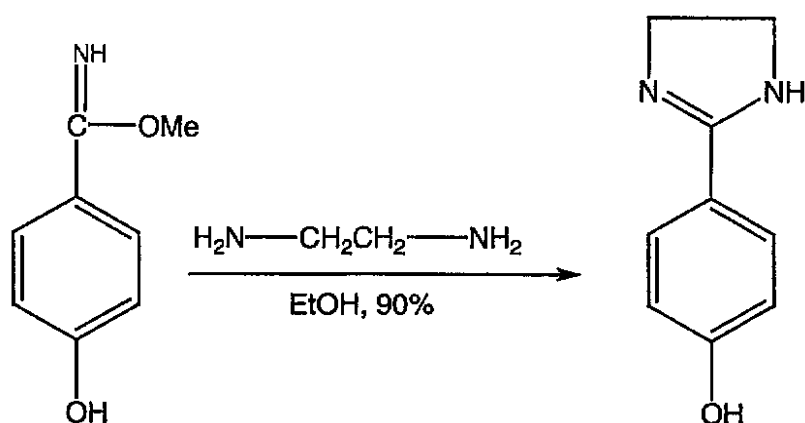
Scheme 2

【0088】

Xが-N(R<sub>5</sub>)-であり、X'およびY'が-CH<sub>2</sub>-であり、Zが-CH<sub>2</sub>-であるかまたはX'とY'の間の共有結合を形成しており、Yがフェニル基と結合している炭素原子との二重結合であり、R<sub>1</sub>が存在しない化合物は、下記スキーム(Scheme)3(13)に示すようにして調製することができる。

【0089】

【化10】



Scheme 3

【0090】

R<sub>1</sub>が-CO<sub>2</sub>Hまたは-C(S)OH基を含む場合は、その化合物は、標準的なアルキル化、エステル化またはアミド形成方法によってさらに誘導体化し、ケトン、チオケトン、エステル、チオエステル、アミドおよびチオアミドとすることができる。R<sub>1</sub>がヒドロキシ、チオールまたはアミノ基を含む場合は、標準的なアシル化またはアルキル化方法を使用してこれらの基をさらに誘導体化し、エステル、チオエステル、アミド、エーテル、チオエーテルおよびN-アルキル基をもちたすことができる。アミドのC=NH(NH<sub>2</sub>)への変換は、アミノ分解

50

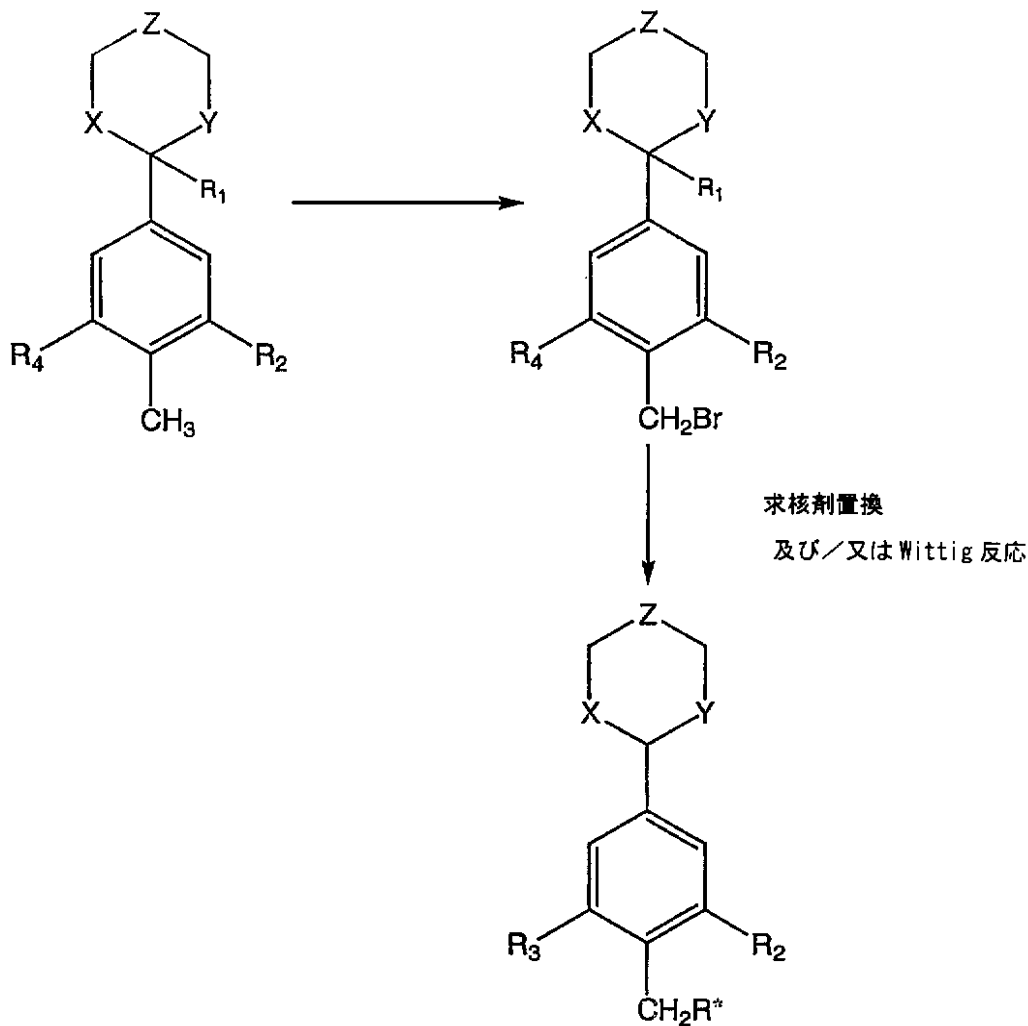
、例えばNH<sub>3</sub>/乾燥メタノールにより達成できる。

【0091】

他の実施形態において、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>またはR<sub>4</sub>が置換メチル基である式(1)の化合物は、メチル置換基をハロメチル置換基に変換し(例えば、NBS等のN-ハロスクシンイミドで処理することによる)、続く適切な求核試薬による求核置換反応、および/または例えばウィッティヒ反応による追加のメチレン基の挿入により調製することができる[スキーム4を参照されたい。ここでR\*は、例えば、(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>SH、(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>NH<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>ヘテロシクリル、(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>アリール、(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>NO<sub>2</sub>(ここで、xは、0、1または2である)であることができる。R<sub>1</sub>がCH<sub>2</sub>Brである場合は、類似の反応を行い、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)C<sub>1-20</sub>アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OC(O)C<sub>1-10</sub>アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OC<sub>1-20</sub>アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Oフェニル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Oベンジル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHC<sub>1-20</sub>アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(C<sub>1-20</sub>アルキル)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHフェニル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHベンジル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SC<sub>1-20</sub>アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SC(O)C<sub>1-10</sub>アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Sフェニル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Sベンジル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH糖、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S糖、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O糖、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHC(O)C<sub>1-10</sub>アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHC(O)フェニル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHC(O)ベンジル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCO<sub>2</sub>フェニル、または(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCO<sub>2</sub>ベンジル(ここで、nは0または1から20である)等の置換基をもたらすことができる。]

【0092】

【化11】



**Scheme 4**

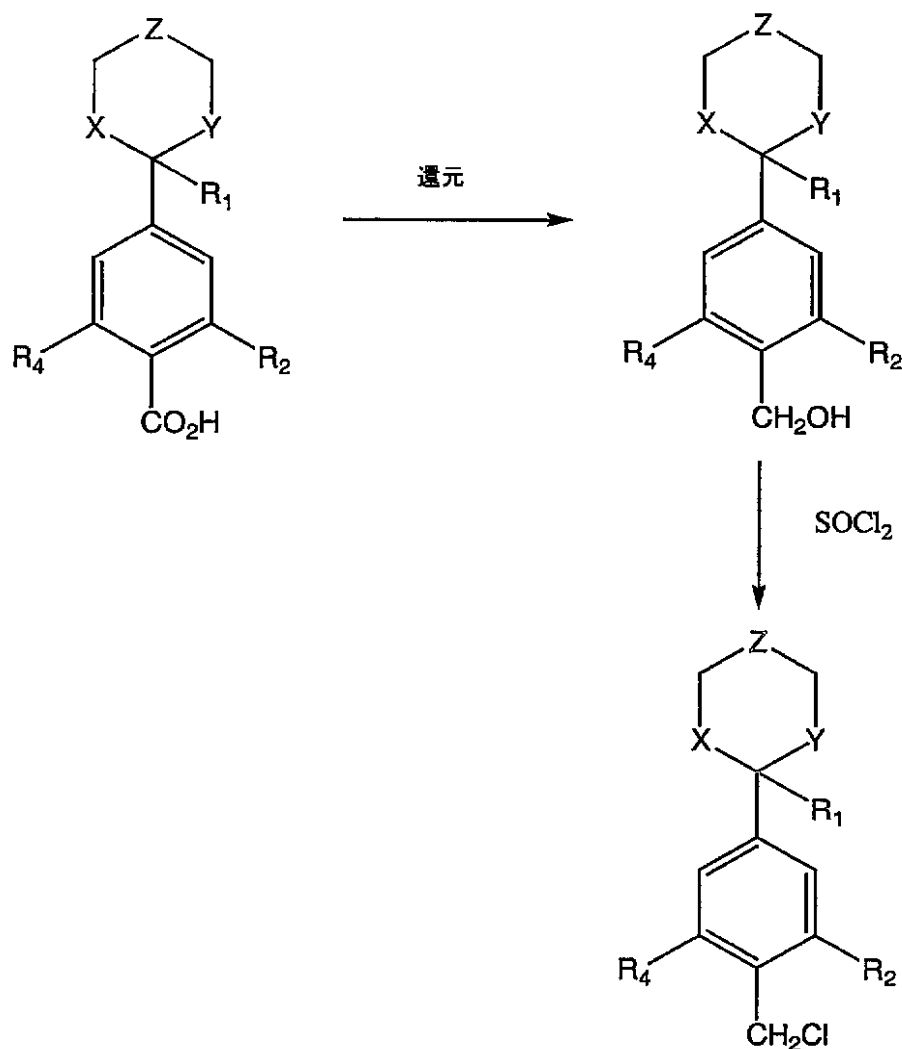
【0093】

他の実施形態においては、適切なカルボン酸誘導体をLiAlH<sub>4</sub>等の還元剤と反応させ、続いてハロゲン化、例えば塩化チオニルによる処理をすることにより、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>またはR<sub>4</sub>

が、CH<sub>2</sub>ハロである化合物を調製することができる(スキーム(Scheme)5)。

【0094】

【化12】



10

20

30

**Scheme 5**

【0095】

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>またはR<sub>4</sub>がCH<sub>2</sub>ハロである化合物を、ハロゲン化アルキルまたはハロ(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>ヘテロシクリルとCuLiの存在下でカップリングさせることによって、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>またはR<sub>4</sub>置換基がアルキルであるか、あるいはR<sub>1</sub>またはR<sub>3</sub>が(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>ヘテロシクリル(R<sub>1</sub>についてはaが1から20であり、R<sub>3</sub>についてはaが1から3である。)である、対応する化合物が得られる。

【0096】

CH<sub>2</sub>ハロとNH<sub>2</sub>-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>との塩基の存在下での反応は、R<sub>1</sub>がCH<sub>2</sub>-NH-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>である化合物への手段を提供する。それに代えて、CH<sub>2</sub>ハロ基とハロ(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NH-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>(式中pは1または2である)との反応は、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NH-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>基(pが2または3である)をもたらす。

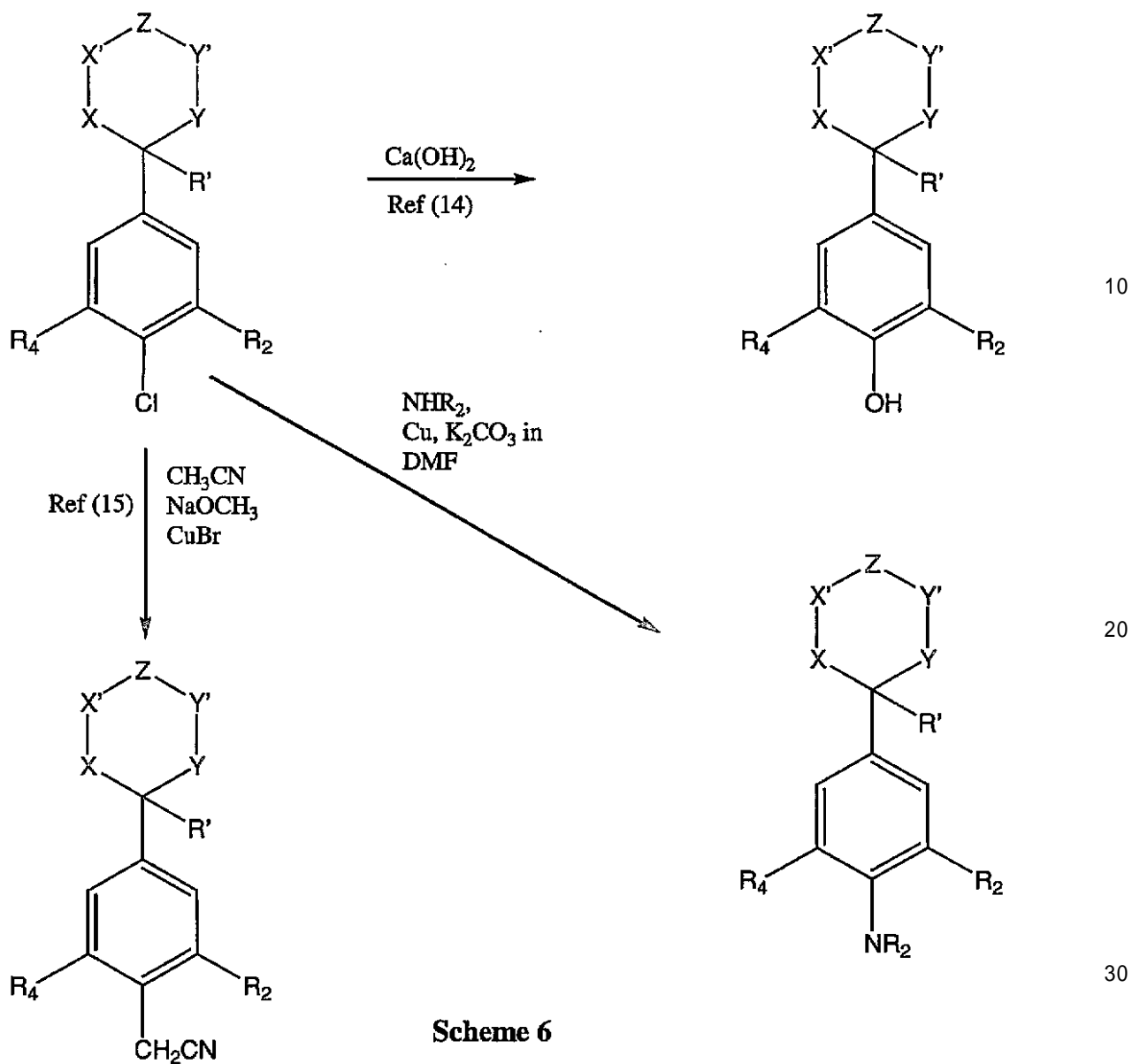
40

【0097】

R<sub>3</sub>が、-OH、-NRまたは-CH<sub>2</sub>CNである化合物は、以下のスキーム(Scheme)6に示されているように、R<sub>3</sub>がC<sub>1</sub>である化合物から調製することができる。

【0098】

【化13】

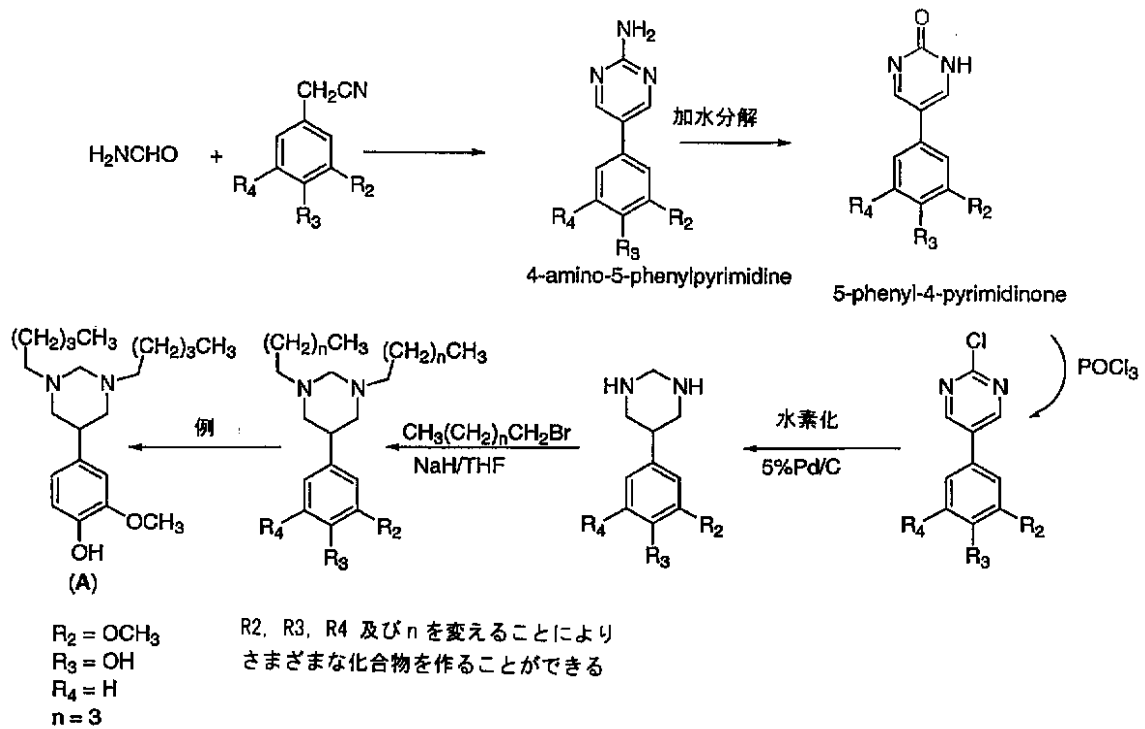


【0099】

X'およびY'がそれぞれ-N(R<sub>5</sub>)-であり、Zが-CH<sub>2</sub>-である式(1)の化合物は、以下のスキーム(Scheme)7に示されているようにして調製することができる。(参考文献:Journal of American Chemical Society, 123(19), 2001年, 4451~4458頁)

【0100】

【化14】



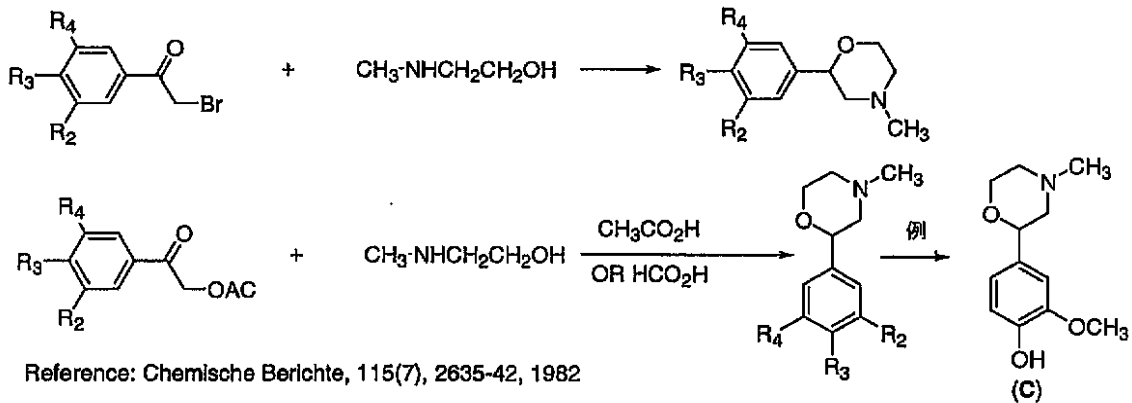
Scheme 7

【0101】

XがOであり、Y'が-N(R<sub>5</sub>)-であり、Zが-CH<sub>2</sub>-である化合物は、以下のスキーム(Scheme)8に示されているようにして調製することができる。

【0102】

【化15】



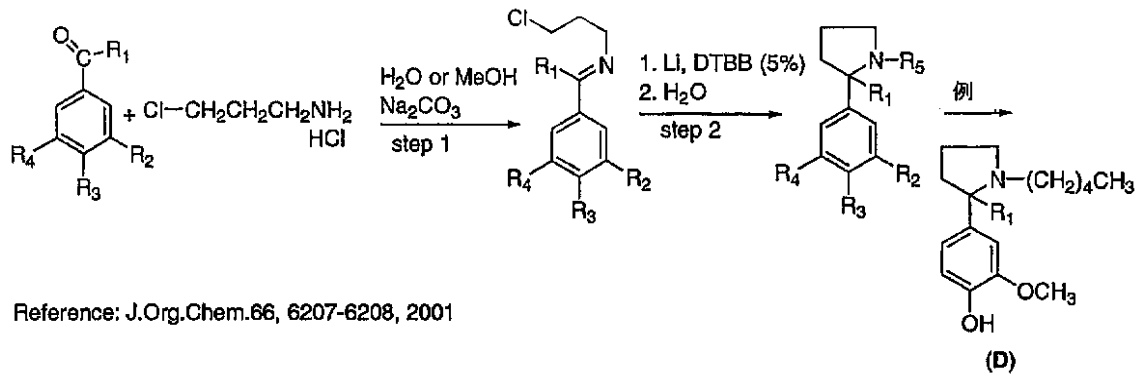
Scheme 8

【0103】

XおよびX'がそれぞれ-C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-であり、Zが結合であり、Yが-N(R<sub>5</sub>)-である化合物は、以下のスキーム(Scheme)9にしたがって調製することができる。

【0104】

## 【化16】



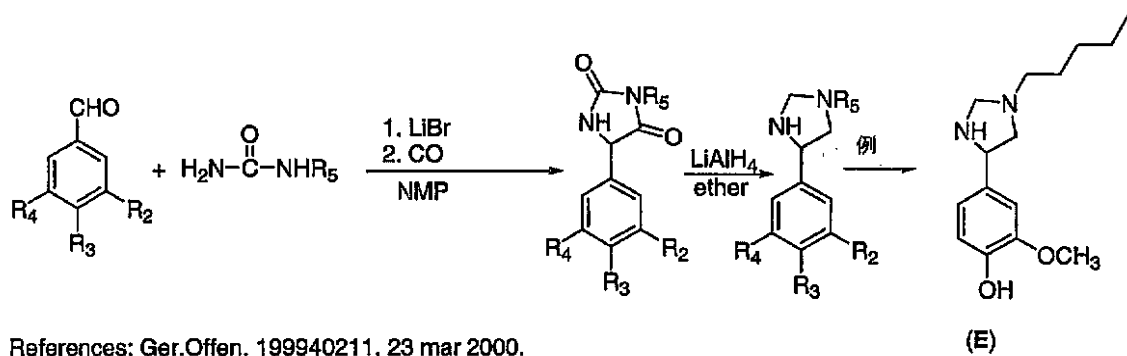
## Scheme 9

## 【0105】

Xが、 $-N(R_5)-$ であり、Yが $-N(R_5)-$ であり、Zが結合である化合物は、以下のスキーム(Scheme)10にしたがって調製することができる。

## 【0106】

## 【化17】



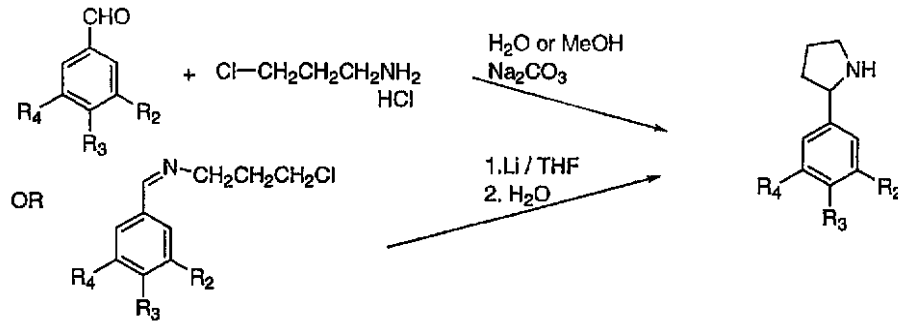
## Scheme 10

## 【0107】

XおよびX'が $-C(R_5)_2-$ であり、Zが $-CH_2-$ であり、Yが $-N(R_5)-$ である化合物は、以下のスキーム(Scheme)11にしたがって調製することができる。

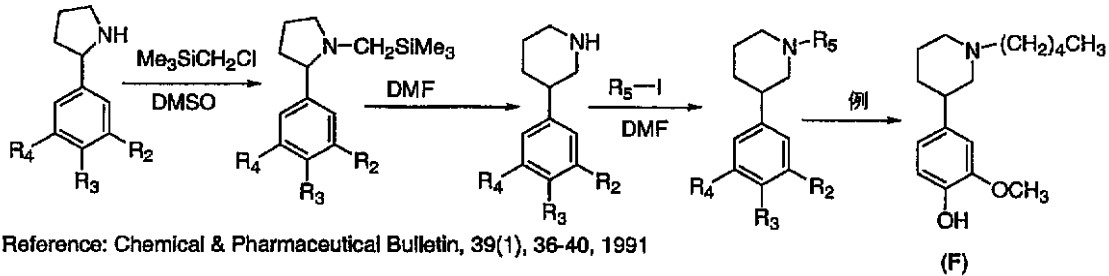
## 【0108】

## 【化18】



Reference: J.Org.Chem.66, 6207-6208, 2001

10



Reference: Chemical &amp; Pharmaceutical Bulletin, 39(1), 36-40, 1991

(F)

20

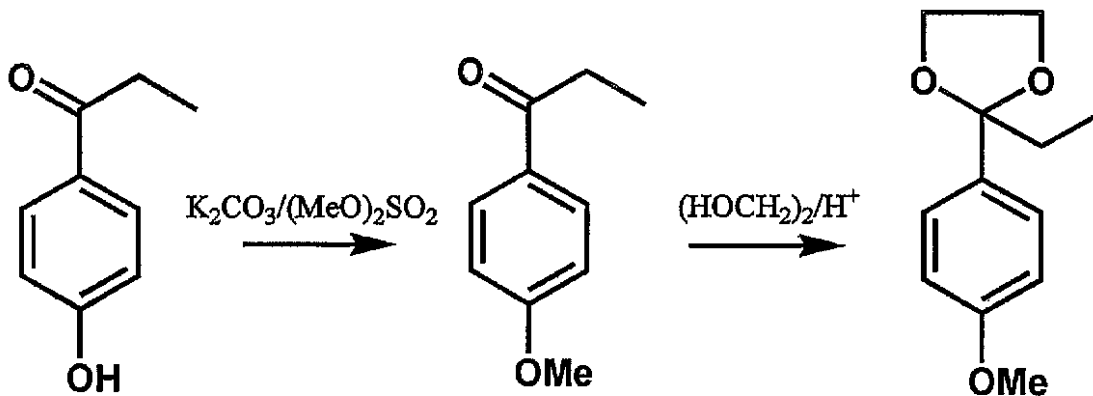
## Scheme 11

## 【0109】

その合成を以下に報告する、化合物16である2-エチル-2-(4-メトキシフェニル)-1,3-ジオキサランは、以下の反応スキーム(Scheme)12によって調製され、同様の方法を、他の適切に置換された1,3-ジオキサランを調製するために使用することができることを、当業者は理解するだろう。

## 【0110】

## 【化19】



30

## Scheme 12

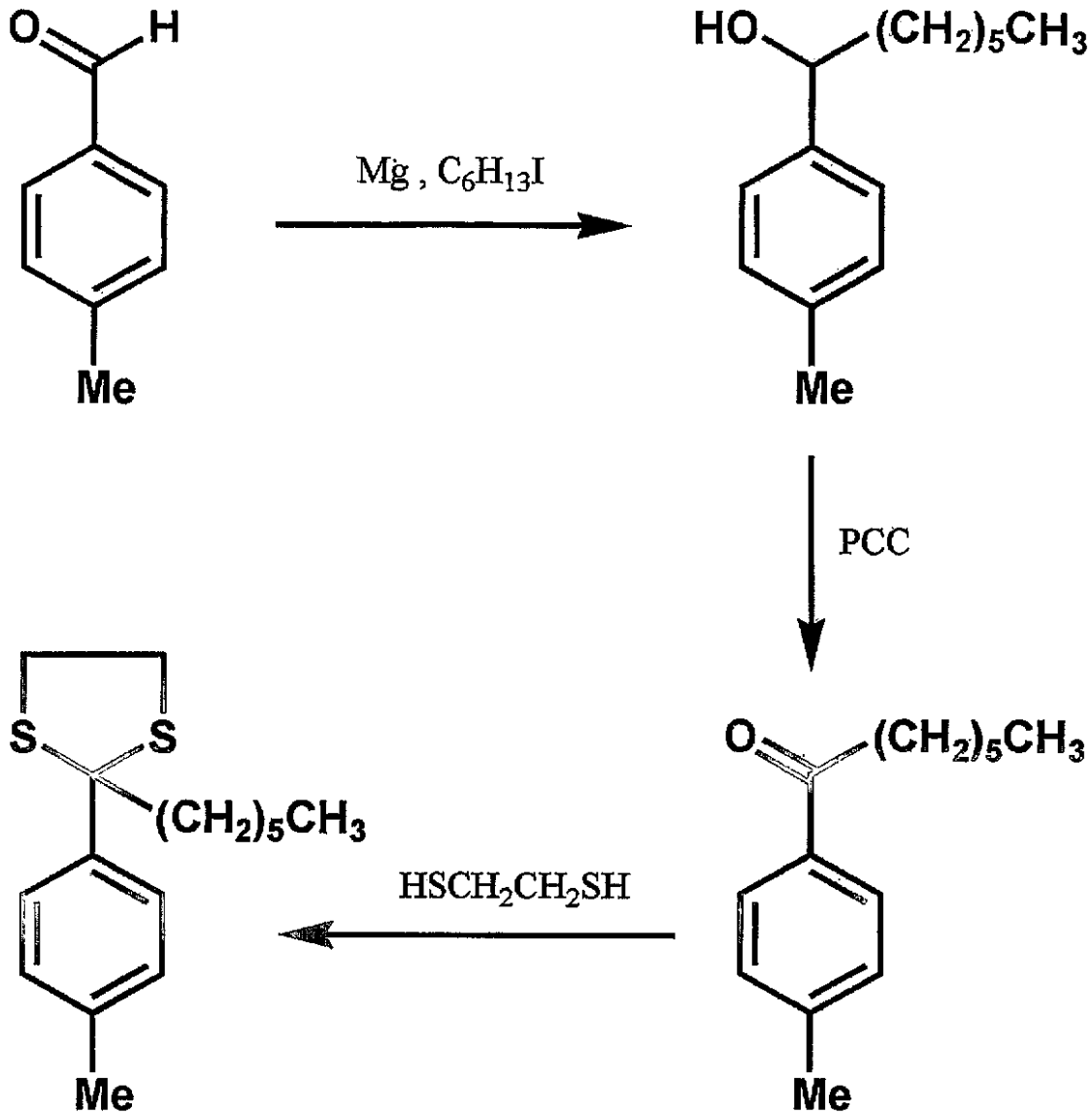
## 【0111】

その合成を以下に報告する、化合物17である2-ヘキシル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-ジチオランは、次の反応スキーム(Scheme)13によって調製され、同様の方法を、他の適切に置換された1,3-ジチオランを調製するために使用することができることを、当業者には理解するだろう。

## 【0112】

40

【化20】



10

20

30

Scheme 13

【0113】

「塩、もしくはプロドラッグ」という用語は、受容者への投与の際、本明細書に記載の式(1)の化合物を(直接または間接的に)提供することが可能な、医薬として許容される任意の塩、エステル、溶媒和物、水和物または任意のその他の化合物を含む。「プロドラッグ」という用語は、その最も広い意味で使用され、*in vivo*で本発明の化合物に変換するような誘導体をすべて含む。それら誘導体は、当業者には、容易に考えつくはずであり、例えば、遊離のヒドロキシ基が酢酸エステル等のエステルに変換され、あるいは遊離のアミノ基がアミドに変換されている化合物を含む。本発明の化合物のヒドロキシまたはアミノ基をアシル化する方法は、当技術分野では周知であり、適切な触媒または塩基の存在下で適切なカルボン酸、酸無水物またはアシルクロリドによるその化合物の処理を含み得る。

40

【0114】

適切な医薬として許容される塩としては、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、炭酸、ホウ酸、スルファミン酸、および臭化水素酸等の医薬として許容される無機酸の塩、または、酢酸、プロピオン酸、酪酸、酒石酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、乳酸、ムチン酸、グルコン酸、安息香酸、コハク酸、シュウ酸、フェニ

50

ル酢酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、サリチル酸、スルファニル酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、エドト酸、ステアリン酸、パルミチン酸、オレイン酸、ラウリン酸、パントテン酸、タンニン酸、アスコルビン酸および吉草酸等の医薬として許容される有機酸の塩が挙げられるがこれらだけに限定されない。

【0115】

塩基塩としては、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウムおよびアルキルアンモニウム等の医薬として許容されるカチオンにより形成されるものが挙げられるがこれらだけに限定されない。

【0116】

塩基性窒素含有基は、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、プロピル、およびブチル等の低級アルキルハロゲン化物、ジメチルおよびジエチル硫酸のようなジアルキル硫酸などの作用物質により第四級化することができる。

10

【0117】

式(1)のいくつかの化合物は、不斉中心を有することができ、そのため、2個以上の立体異性体の形態で存在することが可能であることも理解される。本発明は、したがって、1つまたは複数の不斉中心において、例えば約95%から97%eeより多いかまたは99%eeより多いなど約90%eeより多い、実質的に純粋な異性体の形態の化合物、ならびにそれらのラセミ混合物を含む混合物にも関する。それら異性体は、例えばキラル中間体を使用する不斉合成によるか、またはキラル分割により調製することができる。

【0118】

20

さらなる態様において、本発明は、MIFのサイトカイン活性または生物活性を抑制する方法であって、MIFを、サイトカイン活性または生物活性を抑制する有効量の式(1)の化合物、または医薬として許容されるその塩もしくはプロドラッグと接触させることを含む方法を提供する。

【0119】

別の態様において、本発明は、MIFのサイトカイン活性または生物活性が関与している疾患または状態を治療、予防または診断する方法であって、それを必要としている対象に、治療、予防または診断に有効な量の式(1)の化合物または医薬として許容されるその塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法を提供する。

【0120】

30

さらなる態様においては、MIFのサイトカイン活性または生物活性が関与している疾患または状態を治療、予防または診断するための医薬の製造における、式(1)の化合物または医薬として許容されるその塩もしくはプロドラッグの使用が提供される。

【0121】

本明細書で用いるように、MIFは、ヒトまたは他の動物のMIFならびにMIFのサイトカイン活性または生物活性を少なくとも部分的に保持するその誘導体および天然に存在する変異体を含む。したがって、治療する対象は、ヒトまたは哺乳動物等の他の動物であり得る。ヒト以外の対象としては、霊長類、家畜類(例えば、ヒツジ、乳牛、馬、ブタ、ヤギ)、ペット(例えば、犬、猫)、鳥類および実験試験動物(例えば、マウス、ラット、モルモット、ウサギ)が挙げられるがこれらだけに限定されない。MIFは、また、植物中にも発現し(したがって「MIF」は、植物MIFに言及することもできる)、適切な場合には、式(1)の化合物は、収穫管理等の植物/農業の用途において使用することができる。

40

【0122】

本明細書において、MIFの「サイトカイン活性または生物活性」と呼ぶ中には、オートクリン、エンドクリン、パラクリン、サイトカイン、ホルモンまたは増殖因子活性によるか、または細胞内効果による細胞機能に関するサイトカイン作用または生物学的作用が含まれる。

【0123】

本発明のさらなる態様においては、自己免疫疾患、腫瘍または慢性もしくは急性炎症性疾患を治療、診断、または予防する方法であって、治療、診断または予防に有効な量の式

50

(1)の化合物または医薬として許容されるその塩もしくはプロドラッグを投与することを  
含む方法が提供される。上記疾患としては以下のものが含まれる：

リウマチ性疾患(関節リウマチ、変形性関節症、乾癬性関節炎を含むがこれらだけに限定  
されない)、脊椎関節症(硬直性脊椎炎、反応性関節炎、ライター症候群を含むがこれら  
だけに限定されない)、結晶性関節症(痛風、偽痛風、カルシウムピロリン酸沈着症を含むが  
これらだけに限定されない)、ライム病、リウマチ性多発性筋痛；

結合組織病(全身性紅斑性狼瘡、全身性硬化症、多発性筋炎、皮膚筋炎、シェーグレン症  
候群を含むがこれらだけに限定されない)；

血管炎(結節性多発性動脈炎、ヴェグナー肉芽腫症、チャーグストラウス症候群を含むが  
これらだけに限定されない)；

10

外傷または虚血の影響、サルコイドーシスを含む炎症状態；

アテローム硬化性血管疾患、アテローム性動脈硬化症、および血管閉塞性疾患(アテロ  
ーム性動脈硬化症、虚血性心疾患、心筋梗塞、脳卒中、抹消血管障害を含むがこれらだけに  
限定されない)を含む血管疾患、ならびに血管ステント再狭窄；

ブドウ膜炎、角膜疾患、虹彩炎、虹彩毛様体炎、白内障を含む眼疾患；

自己免疫疾患(真性糖尿病、甲状腺炎、重症筋無力症、硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬  
変を含むがこれらだけに限定されない)；

肺疾患(びまん性間質性肺炎、塵肺、線維化性肺炎、喘息、気管支炎、気管支拡張症、  
慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸窮迫症候群を含むがこれらだけに限定されない)；

20

原発性または転移性いずれかの癌(前立腺癌、大腸癌、リンパ腫、肺癌、メラノーマ、多  
発性骨髄腫、乳癌、胃癌、白血病、子宮頸癌および転移性癌を含むがこれらだけに限定さ  
れない)；

糸球体腎炎、間質性腎炎を含む腎疾患；

視床下部下垂体副腎系の異常；

多発性硬化症、アルツハイマー病を含む神経系疾患；

変性された血管形成により特徴づけられた疾患(例えば、糖尿病性網膜症、関節リウマチ  
、癌)、子宮内膜機能(月経、着床、子宮内膜症)；

内毒素性(敗血症性)ショック、外毒素性(敗血症性)ショック、感染性(真の敗血症性)ショ  
ック、マラリア合併症、その他の感染症の合併症を含む伝染性疾患の合併症、骨盤内炎症  
性疾患；

30

移植片拒絶反応、移植片対宿主疾患；

アレルギー反応、アトピー性疾患、アレルギー性鼻炎を含むアレルギー性疾患；

骨疾患(例えば、骨粗鬆症、パジェット病)；

乾癬、アトピー性皮膚炎、UV(B)誘発真皮細胞活性化(例えば、日焼け、皮膚癌)を含む皮  
膚疾患；

真性糖尿病、疼痛、睾丸機能障害および創傷治癒の合併症；

炎症性大腸炎(潰瘍性大腸炎、クローン病を含むがこれらだけに限定されない)、胃潰瘍、  
胃炎、食道炎、肝疾患(肝硬変、肝炎を含むがこれらだけに限定されない)を含む胃腸疾患  
が含まれる。

【0124】

40

特に好ましい疾患または状態としては、慢性関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、潰瘍性  
大腸炎、クローン病、多発性硬化症、乾癬、ブドウ膜炎、アテローム性血管疾患、喘息お  
よび慢性閉塞性肺疾患が挙げられる。

【0125】

本発明のさらなる態様は、上記の疾患または状態を治療するための医薬の製造における  
式(1)の化合物または医薬として許容されるその塩もしくはプロドラッグの使用を提供す  
る。

【0126】

本明細書で用いるように、用語「有効量」とは、望ましい投与計画により投与された場  
合、所望のMIFサイトカイン抑制または治療または治療活性、あるいは疾患/状態の予防を

50

提供する化合物の量に関する。投薬は、分、時間、日、週、月もしくは年の間隔、またはこれら期間のうちのいずれかで継続して起こりうる。サイトカイン活性または生物活性抑制量は、MIFのサイトカイン活性または生物活性を少なくとも部分的に抑制する量である。治療または処置の有効量は、望ましい投与計画により投与された場合、処置されつつある特定の疾患状態の、所望の治療効果を少なくとも部分的に得るか、または発症を遅らせるか、または進行を抑制するか、あるいは、進行を停止させるか、または部分的もしくは完全に発症または進行を覆すために十分なその化合物の量である。予防有効量とは、望ましい投与計画により投与された場合、特定の疾患状態の発症を少なくとも部分的に予防または遅らせるために十分な化合物の量である。化合物の診断有効量とは、疾患または状態の診断が可能であるように、MIFに結合してMIF-化合物錯体の検出が可能となるのに十分な量である。

10

## 【0127】

適切な投薬量は、1投薬当たり、体重1kg当たり約0.1ngから体重1kg当たり約1gの範囲内であり得る。その投薬量は、1投薬当たり、体重1kg当たり1 $\mu$ gから1gの範囲、例えば1投薬当たり、体重1kg当たり1mgから1gの範囲であることが好ましい。1実施形態において、その投薬量は、1投薬当たり、体重1kg当たり1mgから500mgの範囲である。別の実施形態においては、その投薬量は、1投薬当たり、体重1kg当たり1mgから250mgの範囲である。さらに別の好ましい実施形態においては、その投薬量は、1投薬当たり、体重1kg当たり1mgから100mgの範囲、例えば1投薬当たり、体重1kg当たり50mgまでである。さらに別の実施形態においては、その投薬量は、1投薬当たり、体重1kg当たり1 $\mu$ gから1mgの範囲である。

20

## 【0128】

適切な投薬量および投与計画は、担当医または担当獣医によって決められることができ、抑制活性度の望ましい度合い、治療される特定の状態、状態の重症度ならびに対象の概略の年齢、健康状態および体重に左右され得る。

## 【0129】

有効成分は、単回投与または一連の投与で投与することができる。有効成分を、単独で投与することも可能ではあるが、組成物として、好ましくは医薬組成物としてそれを与えるのが好ましい。

## 【0130】

本発明のさらなる態様においては、式(1)の化合物を、医薬として許容される担体、希釈剤または賦形剤と共に含む医薬組成物が提供される。

30

## 【0131】

上記組成物の処方、当業者に周知である。その組成物は、担体、希釈剤または賦形剤などの医薬として許容される補助剤を含有することができる。これらとしては、適切な場合は、すべての従来型の、溶媒、分散剤、充填剤、固体担体、コーティング剤、抗真菌剤または抗菌剤、皮膚浸透剤、界面活性剤、等張化剤および吸収剤などが挙げられる。当然のことながら、本発明の組成物は、また、その他の補助的な生理学的に活性な薬剤も含むことができる。

## 【0132】

担体は、組成物の他の成分と適合するという意味で医薬として許容され、対象に対して有害でないことが必要である。組成物としては、経口、直腸、吸入、鼻、経皮、局所(頬および舌下を含む)、膻または非経口(皮下、筋肉内、髄腔内、静脈内および皮内を含む)投与のために適するものが挙げられる。組成物は、都合よく単一の剤形で与えることができ、製薬技術で周知の任意の方法により調製することができる。その方法は、有効成分を1つまたは複数の副成分を構成する担体と合わせるステップを含む。一般に、その組成物は、有効成分を液体担体または微粉化した固体担体あるいはその両方と均一かつ完全に合わせるようにし、次いで必要な場合はその生成物を成形することによって調製する。

40

## 【0133】

治療すべき疾患または状態に応じて、式(1)の化合物が、血液脳関門を横切るの望ましいかもしれないし、またはそうでないかもしれない。したがって、本発明で使用するた

50

めの組成物は水溶性または脂溶性であるように配合することができる。

【0134】

経口投与に適する本発明の組成物は、それぞれ所定量の有効成分を含有する、カプセル、小袋または錠剤等の別個の単位として、粉末または顆粒として、水性または非水性液体溶液または懸濁液として、あるいは水中油滴型液状エマルジョンまたは油中水滴型液状エマルジョンとして提供することができる。有効成分は、また、丸薬、舐剤またはペーストとして提供することもできる。

【0135】

錠剤は、場合により1つまたは複数の複成分と共に圧縮または成形することにより作製することができる。圧縮錠は、粉末または顆粒等の自由に流動する形態の有効成分を、結合剤(例えば、不活性希釈剤、防腐剤、錠剤崩壊物質(例えば、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポリビニルピロリドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム))、界面活性剤または分散剤と場合により混合して、適切な機械で圧縮することによって調製することができる。成型錠剤は、不活性の液体希釈剤により湿潤させ粉状化した化合物の混合物を適切な機械の中で成型することにより作製することができる。その錠剤は、場合によりコーティングまたは刻み目をつけることができ、望ましい放出プロフィールを提供するために例えばさまざまな割合のヒドロキシプロピルメチルセルロースをその中に使用して有効成分の緩慢な制御された放出をもたらすように製剤化することができる。錠剤は、胃以外の消化管部での放出をもたらすために腸溶コーティングを場合により施すことができる。

【0136】

口中の局所性投与に適する組成物としては、通常はスクロースとアカシアゴムまたはスクロースとトラガカントゴムの味付けした基剤中に有効成分を含む口ゼンジ；ゼラチンとグリセリン、またはスクロースとアカシアゴム等の不活性基剤中に有効成分を含むパステル剤；および適切な液体担体中に有効成分を含む洗口剤が挙げられる。

【0137】

式(1)の化合物は、また、例えばアトマイザ、アエロゾルまたは噴霧器の手段により、鼻腔内にまたは吸入により投与することもできる。

【0138】

皮膚への局所性投与に適する組成物は、任意の適切な担体または基剤に溶解または懸濁させた化合物を含むことができ、ローション、ゲル、クリーム、ペースト、軟膏などの形をとり得る。適切な担体としては、鉱油、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン、乳化ろう、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられる。パッチ等の経皮的手段もまた本発明の化合物を投与するために用いることができる。

【0139】

直腸投与用の組成物は、例えば、カカオバター、ゼラチン、グリセリンまたはポリエチレングリコールを含む適切な担体基剤による座薬として提供することができる。

【0140】

経膈投与に適する組成物は、有効成分に加えて、適切であることが当分野で公知の担体を含有する、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたはスプレー製剤として提供することができる。

【0141】

非経口的投与に適する組成物としては、酸化防止剤、緩衝液、殺菌剤およびその組成物を対象とする受容者の血液と等張化する溶質を含有してもよい水性または非水性の無菌等張注射液；および懸濁化剤および増粘剤を含有してもよい水性または非水性の無菌懸濁液が挙げられる。その組成物は、例えば、単位用量またはマルチ用量用シール容器、例えばアンプルおよびバイアルに入れて提供ことができ、冷凍乾燥した(凍結乾燥した)状態で保存してもよく、使用直前に無菌液体担体例えば注射用の水を添加することのみを必要

10

20

30

40

50

とする。即座の注射用溶液および懸濁液は、既に記載した種類の無菌の粉末、顆粒および錠剤から調製することができる。

【0142】

好ましい単位用量組成物は、本明細書で上述した1日分の投薬量または単位、1日分の水準以下の投薬量、あるいはそれらの適切な割合の有効成分を含有するものである。

【0143】

当然のことながら、特に上で述べた有効成分に加えて、本発明の組成物は、問題の組成物の種類、例えば経口投与に適するもの、を考慮した当技術分野で常用されている他の薬剤を含むことができ、結合剤、甘味料、増粘剤、香料添加剤、崩壊剤、コーティング剤、防腐剤、潤滑剤および/または時間遅延剤が含まれる。適切な甘味料としては、スクロース、ラクトース、グルコース、アスパルテームまたはサッカリンが挙げられる。適切な崩壊剤としては、コーンスターチ、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、キサンタンガム、ベントナイト、アルギン酸または寒天が挙げられる。適切な香料添加剤としては、ペパーミント油、ウインターグリーン油、サクランボ、オレンジまたはラズベリー香料が挙げられる。適切なコーティング剤としては、アクリル酸および/またはメタクリル酸および/またはそれらのエステルポリマーまたは共重合体、ワックス、脂肪アルコール、ゼイン、セラックまたはグルテンが挙げられる。適切な防腐剤としては、安息香酸ナトリウム、ビタミンE、 $\alpha$ -トコフェロール、アスコルビン酸、メチルパラベン、プロピルパラベンまたは重亜硫酸ナトリウムが挙げられる。適切な潤滑剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、オレイン酸ナトリウム、塩化ナトリウムまたはタルクが挙げられる。適切な時間遅延剤としては、モノステアリン酸グリセリンエステルまたはジステアリン酸グリセリンエステルが挙げられる。

【0144】

抗炎症性剤(例えばグルココルチコイド等のステロイド剤)または抗癌剤等の他の治療活性剤を式(1)の化合物と組み合わせて使用してもよいことも認められる。式(1)の化合物は、他の治療活性剤と組み合わせて投与した場合、相加効果または相乗効果を示しうる。これらは、組み合わせた形態として(すなわち、活性剤を含有する単一の組成物として)かまたは別々の調剤としてかのいずれかで同時に投与することができる。別法では、他の治療活性剤は、本発明の化合物と順次に、または別々に投与することができる。したがって、本発明は、また、本明細書に記載した疾患または状態の治療に使用するための式(1)の化合物および1つまたは複数の他の治療上有効な成分を含むキットおよび組合せにも関する。式(1)の化合物との組合せで使用することができるであろう薬剤の例としては以下のものが含まれるがこれらの限定されない:

抗リウマチ薬(メトトレキサート、レフルノミド、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン、金塩を含むがこれらだけに限定されない); 免疫抑制薬(サイクロスポリン、ミコフェネレートモフェチル、アザチオプリン、シクロホスファミドを含むがこれらだけに限定されない); 抗サイトカイン療法(病理学的状態と関連して見出すことができる腫瘍壊死因子の、インターロイキン1、インターロイキン3、インターロイキン5、インターロイキン6、インターロイキン8、インターロイキン12、インターロイキン18、インターロイキン17およびその他のプロ炎症性サイトカインの、拮抗薬、抗体、それに対する結合タンパク質、またはそれに対する可溶性受容体を含むがこれらだけに限定されない); マイトジェン活性化タンパク質(MAP)キナーゼの拮抗剤または抑制剤(細胞外シグナル調節キナーゼ(ERK)、c-Jun N-末端キナーゼ/ストレス活性化タンパク質キナーゼ(JNK/SAPK)、およびp38 MAPキナーゼ、ならびにMAPキナーゼによる細胞活性化において含まれるその他のキナーゼもしくは酵素もしくはタンパク質の拮抗薬または抑制剤を含むがこれらだけに限定されない); 核因子 $\kappa$ -B(NF- $\kappa$ B)信号変換経路の拮抗薬または抑制剤(I- $\kappa$ B-キナーゼ、インターロイキンレセプター活性化キナーゼ、およびNF- $\kappa$ Bによる細胞活性化において含まれるその他のキナーゼもしくは酵素もしくはタンパク質の拮抗薬または抑制剤を含むがこれらだけに限定されない); 抗体、タンパク質治療、または接着分子および共刺激分子と相互作用させる小分子治療(細胞間接着分子-1、CD40、CD40リガンド、CD28、CD4、CD-3、P-セレクチンま

10

20

30

40

50

たはE-セレクトイン等のセレクトインに向けられた治療薬を含むがこれらだけに限定されない); -アドレナリン受容体拮抗薬または抗コリン作用薬等の気管支拡張剤; 非ステロイド系抗炎症剤、シクロオキシゲナーゼ2阻害剤、トロンボキサン阻害剤、またはリポキシゲナーゼ阻害剤等のエイコサノイド合成経路の拮抗薬; 白血球表面抗原に向けられた抗体またはその他の薬剤(CD3、CD4、CD5、CD19、CD20、HLA分子に向けられた抗体またはその他の薬剤を含むがこれらだけに限定されない); 炎症性腸疾患の治療に使用される薬剤(スルファサラジン、メサラジン、サリチル酸誘導体を含むがこれらだけに限定されない); 抗癌剤(細胞毒性薬、細胞溶解薬、モノクローナル抗体を含むがこれらだけに限定されない)。

【0145】

別の態様において本発明は、MIFサイトカイン活性または生物活性が関与する疾患または状態を治療または予防する方法であって:

式(1)の化合物および第2の治療薬を哺乳動物に投与することを含む方法を提供する。

【0146】

本発明のこの態様の好ましい実施形態において、上記第2の治療薬は、グルココルチコイド化合物である。

【0147】

別の態様において、本発明は、グルココルチコイドによる治療を必要とする疾患または状態の予防または治療の方法であって、前記方法が、グルココルチコイドおよび式(1)の化合物を哺乳動物に投与することを含む方法を提供する。

【0148】

さらに別の態様において、本発明は、ステロイド抵抗性疾患を治療する方法であって、グルココルチコイドおよび式(1)の化合物を哺乳動物に投与することを含む方法を提供する。

【0149】

さらなる態様において、本発明は、哺乳動物におけるグルココルチコイドの効果を高める方法であって、式(1)の化合物を、前記グルココルチコイドと、同時に、別々にまたは順次投与することを含む方法を提供する。

【0150】

なおさらなる態様において、本発明は、グルココルチコイドおよび式(1)の化合物を含む組成物を提供する。

【0151】

本発明のさらなる態様においては、グルココルチコイドの治療が必要である疾患または状態の治療または予防のために式(1)の化合物を投与する医薬の製造におけるグルココルチコイドの使用法が提供される。

【0152】

本発明のなおさらなる態様においては、グルココルチコイドの治療が必要である疾患または状態の治療または予防のためにグルココルチコイドを投与する医薬の製造における式(1)の化合物の使用法が提供される。

【0153】

本発明のなおさらなる態様においては、グルココルチコイドの治療が必要である疾患または状態の治療または予防のための医薬の製造におけるグルココルチコイドおよび式(1)の化合物の使用法が提供される。

【0154】

好ましくは、本発明の方法、使用および組成物において使用されるグルココルチコイドの量は、式(1)の化合物の不存在下で有効である量より少ない。グルココルチコイドに感応しないステロイド抵抗性疾患または状態の治療において、式(1)の化合物と組み合わせて有効であるグルココルチコイドのいずれの量も、式(1)の化合物の不存在下で有効である量より少ないものと考えられる。したがって、本発明は、ステロイド減量治療法を提供する。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 5 5 】

本発明の好ましい実施形態において、グルココルチコイドおよび式(1)の化合物は、哺乳動物、好ましくは、ヒト対象（患者）における疾患または状態を治療または予防するために使用する。

## 【 0 1 5 6 】

「グルココルチコイドの治療が必要である疾患または状態」という表現は、自己免疫疾患、腫瘍または慢性もしくは急性炎症性疾患を含み、グルココルチコイドの投与により治療することが可能な疾患または状態を指すがこれらだけに限定されない。上記疾患または状態の例としては以下のものが含まれる：

リウマチ性疾患(関節リウマチ、変形性関節症、乾癬性関節炎を含むがこれらだけに限定されない)、脊椎関節症(硬直性脊椎炎、反応性関節炎、ライター症候群を含むがこれらだけに限定されない)、結晶性関節症(痛風、偽痛風、カルシウムピロリン酸沈着症を含むがこれらだけに限定されない)、ライム病、リウマチ性多発性筋痛；

結合組織病(全身性紅斑性狼瘡、全身性硬化症、多発性筋炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群を含むがこれらだけに限定されない)；

血管炎(結節性多発性動脈炎、ヴェグナー肉芽腫症、チャーグストラウス症候群を含むがこれらだけに限定されない)；

外傷または虚血の影響、サルコイドーシスを含む炎症状態；

アテローム硬化性血管疾患、アテローム性動脈硬化症、および血管閉塞性疾患(アテローム性動脈硬化症、虚血性心疾患、心筋梗塞、脳卒中、抹消血管障害を含むがこれらだけに限定されない)を含む血管疾患、ならびに血管ステント再狭窄；

ブドウ膜炎、角膜疾患、虹彩炎、虹彩毛様体炎、白内障を含む眼疾患；

自己免疫疾患(真性糖尿病、甲状腺炎、重症筋無力症、硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変を含むがこれらだけに限定されない)；

肺疾患(びまん性間質性肺炎、塵肺、線維化性肺炎、喘息、気管支炎、気管支拡張症、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸窮迫症候群を含むがこれらだけに限定されない)；

原発性または転移性いずれかの癌(前立腺癌、大腸癌、リンパ腫、肺癌、メラノーマ、多発性骨髄腫、乳癌、胃癌、白血病、子宮頸癌および転移性癌を含むがこれらだけに限定されない)；

糸球体腎炎、間質性腎炎を含む腎疾患；

視床下部下垂体副腎系の異常；

多発性硬化症、アルツハイマー病を含む神経系疾患；

変性された血管形成により特徴づけられた疾患(例えば、糖尿病性網膜症、関節リウマチ、癌)、子宮内膜機能(月経、着床、子宮内膜症)；

内毒素性(敗血症性)ショック、外毒素性(敗血症性)ショック、感染性(真の敗血症性)ショック、マラリア合併症、その他の感染症の合併症を含む伝染性疾患の合併症、骨盤内炎症性疾患；

移植片拒絶反応、移植片対宿主疾患；

アレルギー反応、アトピー性疾患、アレルギー性鼻炎を含むアレルギー性疾患；

骨疾患(例えば、骨粗鬆症、パジェット病)；

乾癬、アトピー性皮膚炎、UV(B)誘発真皮細胞活性化(例えば、日焼け、皮膚癌)を含む皮膚疾患；

真性糖尿病、疼痛、睾丸機能障害および創傷治癒の合併症；

炎症性大腸炎(潰瘍性大腸炎、クローン病を含むがこれらだけに限定されない)、胃潰瘍、胃炎、食道炎、肝疾患(肝硬変、肝炎を含むがこれらだけに限定されない)を含む胃腸疾患。

## 【 0 1 5 7 】

これらの疾患または状態には、また、グルココルチコイドによる治療が必要であるが、そのグルココルチコイドが効果がないかまたは期待したほど効果的ではないステロイド抵抗性疾患または状態も含まれる。

10

20

30

40

50

## 【0158】

本発明の方法は、ステロイド減量方式で行うのが好ましい。「ステロイド減量」という用語は、投与するグルココルチコイドの量を低減させながらそれでも治療または予防しようとする疾患または状態に対して有効な治療を提供する併用療法を指す。

## 【0159】

ステロイド抵抗性疾患または状態とは、グルココルチコイドによる治療が必要であるが、そのグルココルチコイドが、効果がないかまたは期待したほど効果的ではない疾患または状態である。この用語は、有効量のグルココルチコイドが、容認できない副作用および/または毒性を引き起こす疾患または状態を包含する。ステロイド抵抗性疾患または状態によっては、グルココルチコイドの投薬量を非常に多く必要とするので、それらは、非感 10  
応性と考えられ、そのためグルココルチコイドでは首尾よく治療することができないことがあり得る。ステロイド抵抗性疾患または状態によっては、その疾患または状態の症状に対するほんのわずかな効果を得るためにグルココルチコイドの大きな投薬量を必要とすることがあり得る。その上に、グルココルチコイドによる治療に感応しない症状を示す対象、疾患または状態によっては、時間と共にグルココルチコイド治療に対してより一層感応しなくなり得る。

## 【0160】

グルココルチコイドは、一群のステロイドホルモンであり、広範な疾患または状態を治療または予防するために使用される。適したグルココルチコイドとしては、合成または天然のものがあり、プレドニゾロン、プレドニゾン、酢酸コルチゾン、ベクラメタゾン、フルチカゾン、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、トリアムシノロン、ブデソニド、ベタメタゾンが挙げられるがこれらに限定されない。 20

## 【0161】

本発明の好ましい実施形態において、使用されるグルココルチコイドは、プレドニゾン、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、フルチカゾン、ベクラメタゾン、ベタメタゾン、メチルプレドニゾロン、ブデソニド、トリアムシノロン、デキサメタゾンおよびコルチゾンから選択する。最も好ましくは、そのグルココルチコイドは、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、フルチカゾンおよびベクラメタゾンから選択する。ベクラメタゾンおよびフルチカゾンは、喘息を治療するために特に好ましい。プレドニゾン、プレドニゾロンおよびメチルプレドニゾロンは、全身または局所炎症性疾患の治療において特に好ましい。 30

## 【0162】

グルココルチコイドおよび式(1)の化合物の量は、組み合わせることによって、それらが、グルココルチコイドが必要である疾患または状態の完全または部分的な治療または予防をもたらすように選択する。式(1)の化合物の量は、好ましくは、MIFのサイトカイン活性または生物活性を少なくとも部分的に抑制する量である。グルココルチコイドの量は、好ましくは、式(1)の化合物の不存在下で必要な量より少ない。処置または治療で使用するグルココルチコイドおよび式(1)の化合物の量は、組み合わせることによって、それらが、処置されつつある疾患または状態の、所望の治療効果を少なくとも部分的に得るか、または発症を遅らせるか、または進行を抑制するか、あるいは、進行を停止させるか、または部分的もしくは完全に発症または進行を覆すように選択する。疾患または状態の予防で使用されるグルココルチコイドおよび式(1)の化合物の量は、組み合わせることによって、それらが、その疾患または状態の発症を少なくとも部分的に予防または遅延させるように選択する。投薬は、分、時間、日、週、月または年の間隔、またはこれら期間のうちのいずれかにわたって継続して起こりうる。 40

## 【0163】

式(1)の化合物の適切な投薬量は、1投薬当たり、体重1kg当たり約0.1ngから体重1kg当たり1gの範囲内であり得る。その投薬量は、1投薬当たり、体重1kg当たり1 $\mu$ gから1gの範囲、たとえば、1投薬当たり、体重1kg当たり1mgから1gの範囲、が好ましい。1実施形態においては、その投薬量は、1投薬当たり、体重1kg当たり1mgから500mgの範囲である。別の 50

実施形態においては、その投薬量は、1投薬当たり、体重1kg当たり1mgから250mgの範囲である。さらに別の好ましい実施形態においては、その投薬量は、1投薬当たり、体重1kg当たり1mgから100mgの範囲、たとえば、1投薬当たり、体重1kg当たり50mg以下である。さらに別の実施形態において、その投薬量は、1投薬当たり、体重1kg当たり1 $\mu$ gから1mgの範囲である。

**【0164】**

グルココルチコイドの適切な投薬量は、ひとつには、投与方法およびその投薬量が、単回投与、日毎投与または分割投与であるか、あるいは持続注入として投与されるかに依るのであろう。経口で、静脈内へ、筋肉へ、病巣内または腔内(例えば、関節下、髄腔内、胸郭内)へ投与される場合、投薬量は、1回当たり、一般的には、1mgと1000mgの間、好ましくは1mgと100mgの間、より好ましくは、1mgと50mgまたは1mgと10mgの間である。単回投与、1日投与量または分割投与として、局所的に、または吸入により投与されるときは、投薬量は、一般的に、1ngから1 $\mu$ g、1ngから1mgまたは1pgから1 $\mu$ gである。

10

**【0165】**

適切な投薬量および投与計画は、担当医または担当獣医によって決められることができ、抑制活性度の所望する程度、治療される特定の状態、その状態の重症度ならびに対象者(物)の概略の年齢、健康状態および体重に依存し得る。

**【0166】**

グルココルチコイドおよび式(1)の化合物は、同時に、または順次に投与することができる。有効成分は、単独でも投与することができるが、好ましくは、医薬として許容される組成物、または別々の医薬として許容される組成物として投与する。

20

**【0167】**

上記組成物の配合は、当業者にはよく知られており、式(1)の化合物に関しては上に記載されている。その組成物(1つまたは複数)は、担体、希釈剤または賦形剤等の医薬として許容される添加剤を含有することができる。これらとしては、適切な場合は、すべての従来型の、溶媒、分散剤、充填剤、固体担体、コーティング剤、抗真菌剤または抗菌剤、皮膚浸透剤、界面活性剤、等張化剤および吸収剤などが挙げられる。本発明の組成物はまた、その他の補助的な生理学的活性剤も含むことができることが理解されるだろう。

**【0168】**

好ましい単回投与組成物は、グルココルチコイドおよび/またはMIFのサイトカイン活性または生物活性を抑制する式(1)の化合物の、本明細書で上記した1日分の投薬量または単位、1日分以下の投薬量、あるいはそれらの適切な割合を含有するものである。

30

**【0169】**

唯一の活性薬剤として、または別の活性薬剤、例えばグルココルチコイド、とともに式(1)の化合物はまた、動物用組成物に使用するためにも提供することができる。これらは、当技術分野で公知の任意の適切な方法により調製することができる。そのような組成物の例としては：

経口投与、外用(例えば、水性および非水性溶液または懸濁液を含む飲薬)、錠剤、丸薬、粉末、顆粒、飼料と混合するためのペレット、舌に塗布するためのペースト；

非経口的投与、例えば、無菌溶液または懸濁液としての、皮下、筋肉内または静脈注射；

40

および  
局所適用、例えば、クリーム、軟膏、ゲル、ローション、その他  
に対して適合させたものが挙げられる。

**【0170】**

MIFに結合するかまたは拮抗するそれらの能力に基づいて、式(1)の化合物またはその塩もしくは誘導体は、実験用もしくは診断用もしくはin vivo造影用試薬として使用することができる。一般的には、これらの使用に対しては、その化合物は、何らかの方法、例えば、放射性同位体、蛍光発光ラベルもしくは比色分析ラベルで標識付けするか、またはキレート化剤で共役化(複合化)する。特に、式(1)の化合物は、MIFに対する定量法の一部としてかまたは他の抑制剤を識別するためのスクリーニング試験の対照として使用するこ

50

とができる。当業者は、これらのスクリーニング試験に精通しており、式(1)の化合物を用いてこれらのスクリーニング試験を容易に確立することができる。当業者はまた、in vivo診断造影のためのキレート共役分子の使用にも精通しているであろう。

【0171】

MIFの抑制剤は、また、ステント等の埋め込み型装置に使用することもできる。そのため、さらなる態様において、本発明は、

(i)少なくとも1つの式(1)の化合物を含有する貯蔵器；および

(ii)その貯蔵器から前記抑制剤を放出または溶離する手段を含む埋め込み型装置、好ましくはステント、を提供する。

【0172】

さらに、対象におけるMIFのサイトカイン活性または生物活性を抑制するために本発明による埋め込み型装置を対象に埋め込むこと、を含む方法が提供される。

【0173】

好ましくは、その方法は、対象の局所領域におけるMIFのサイトカイン活性または生物活性を抑制するためのものであり、その対象者(物)の局所領域内またはそこに隣接してその装置を埋め込む。

【0174】

なおさらなる態様においては、本発明は、本発明による埋め込み型装置を、それを必要とする対象に埋め込むステップを含む、MIFサイトカイン活性が関与する疾患または状態を治療、予防または診断する方法を提供する。

【0175】

好ましくは、上記疾患または状態は対象の局所領域に限定されており、その装置は、その局所領域内またはそこに隣接して埋め込む。

【0176】

本発明は、さらに、再狭窄を抑制するための血管形成ステントを提供し、このステントには、少なくとも1つの式(1)の化合物を含む組成物の予防上有効な量を使用可能にコートした血管形成ステントを含む。

【0177】

血管形成ステントは、「血管内ステント」または単に「ステント」等の他の用語によっても知られており、当技術分野では周知である。それらは、外科手術による外傷による脈管組織の望まない内部成長等の身体的異状による血管閉鎖を防ぐために日常的に使用されている。それらは、それらの機能にふさわしい、チューブ状の拡大する格子型の構造を有していることが多く、場合によっては生分解性であることができる。

【0178】

本発明においては、上記ステントは、当技術分野で公知の任意の適切な手段を用いて少なくとも1つの式(1)の化合物を、使用可能にコートすることができる。ここで、ステントに「使用可能にコートする」とは、ひとたびコートしたステントが施されると、治療すべき周囲の組織中への式(1)の化合物(1つまたは複数)のタイムリーな放出を可能にする方法でステントにコートすることを意味する。そのようなコーティング方法は、例えば、ポリマーであるポリピロールを使用することができる。

【0179】

本発明は、さらに、血管形成が起こっている対象者(物)における再狭窄の発症を予防するための方法を提供し、それは、本発明のステントを、対象者(物)に、血管形成する時期あたりに、局所的に施すことを含む。

【0180】

本明細書で使用する「血管形成する時期あたりに」施すことは、処置の途中、または処置の直前または直後に実行することができる。その投与は、カテーテル送達などの公知の方法により行うことができる。

【0181】

さらに、本発明によるステントの使用を含む、ステントの近くにおけるステント再狭窄

10

20

30

40

50

の重症度を低減する方法が提供される。

【0182】

薬剤活性を放出または溶離するステントの構築は、当業者には公知である。標準的な手法は、最新の高度に精製された金属ステントデザインを、制御された仕方で活性を放出するポリマー材料とともに使用することである。いくつかのポリマー材料がステントのコーティングに使用され、薬の溶離を可能にしている。それらには、ポリ-L乳酸等の生体内分解性ポリマー、ポリウレタン誘導体およびシリコン系ポリマー等の生体内安定ポリマー、ならびにヒドロゲルが含まれる。薬物溶離ステントの機能は、ある期間にわたって安定した薬の放出を可能にするように、薬がそのステントまたはそのポリマーまたはその他のコーティングに結合されること、ならびにその薬が体内の血管の細胞およびステント内腔中細胞に局所的に吸収され得ることを必要とすることが、当業者に理解されるだろう。最適なステントのコーティング材料および送達条件は、薬の組織保持性により変化し、組織に保持された薬の迅速な放出は、長持ちする効果を有することができ、一方で、組織に保持されるのがより短時間である薬は、長期間にわたって放出される必要があるだろう。当業者であれば、特定の目的および特定の小分子抑制剤のためのステントの適切な材料および構造を選択することが可能であろう。

10

【0183】

文脈上他に指摘がない限り、本明細書におけるいずれの従来技術についての参照も、その従来技術がオーストラリアにおいて一般常識の一部を形成している認識または任意の形の示唆ではなく、またそのように捉えるべきではない。

20

【0184】

本明細書に記載した本発明が、特に記載したもの以外の変化および変形の余地があることは、当業者であれば十分理解するであろう。本発明は、その精神および範囲に含まれるすべてのそのような変化および変形を含むことを理解すべきである。本発明は、また、本明細書に、個々にまたは集合的に引用されまたは示された、ステップ、特徴、組成物および化合物のすべて、ならびに任意の2つ以上の前記ステップまたは特徴の任意のおよびすべての組合せを含む。

【0185】

本発明を、これから以下の実施例を参照して説明するが、実施例は例証のみを目的として含めたものであり、上述の本発明の一般性を限定することを意図するものではない。

30

【0186】

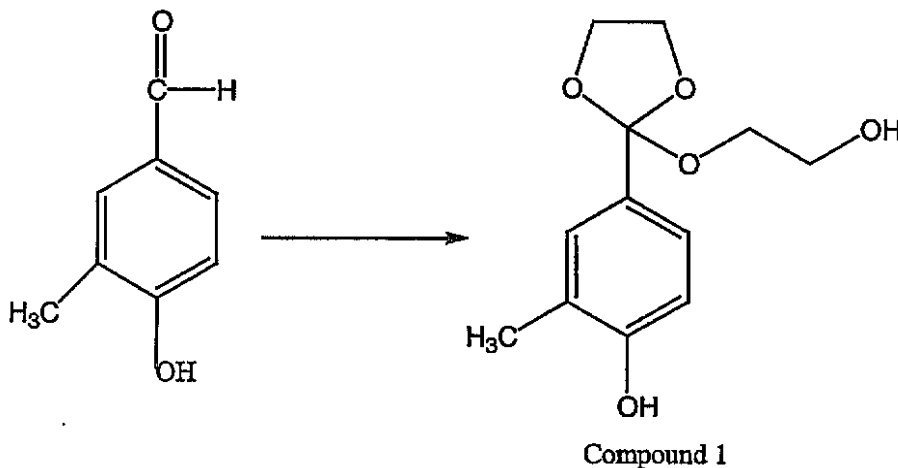
〔実施例〕

(実施例1)

2-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-1,3-ジオキサラン(化合物(Compound)1)の調製

【0187】

【化21】



40

50

## 【 0 1 8 8 】

トルエン中の3-メチル-p-ヒドロキシベンズアルデヒド(0.5g、3.6mmol)、エチレングリコール(0.34g、5.5mmol)およびp-トルエンスルホン酸(0.07g、0.36mmol)を、還流下で加熱した。24時間後、反応混合物を室温まで冷却し、TLCは、出発材料がないことを示した。トルエンを真空で除去し、炭酸水素ナトリウム(20ml)の飽和溶液をその残留物に加え、それを次に酢酸エチル(3×20ml)で抽出した。有機層を水(20ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を真空で除去した。その残留物を次に酢酸エチルとヘキサンの混合物から再結晶させ、24%の収率で褐色の固体生成物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.21 (s, 3H)、3.62 (t, 2H,  $J = 4.5\text{Hz}$ )、3.70 (t, 2H,  $J = 4.2\text{Hz}$ )、3.81 (t, 2H,  $J = 4.7\text{Hz}$ )、4.42 (t, 2H,  $J = 4.7\text{Hz}$ )、6.74 (d, 1H,  $J = 8.4\text{Hz}$ )、7.21 (d, 1H,  $J = 8.4\text{Hz}$ )および7.78 (s, 1H)。MS:  $m/e$  263 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ )、179 ( $\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$  H)、147、135、118および107。

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 15.7、61.1、63.5、69.1、72.4、114.0、120.5、124.5、128.4、135.6、159.8および167.1。

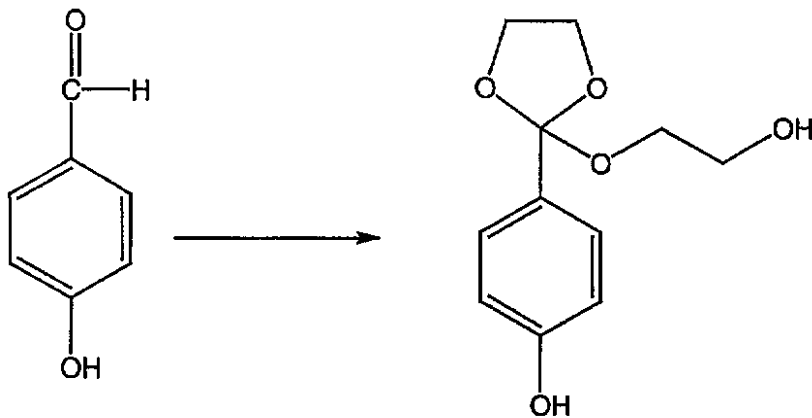
## 【 0 1 8 9 】

(実施例2)

2-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1,3-ジオキソラン(化合物(Compound)2)の調製

## 【 0 1 9 0 】

## 【 化 2 2 】



Compound 2

## 【 0 1 9 1 】

p-ヒドロキシベンズアルデヒド(1g、8.18mmol)の無水トルエン(100mL)溶液に、エチレングリコール(0.68mL、12.28mmol)、トルエンスルホン酸ピリジウム(0.2g、0.88mmol)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(0.16g、0.88mmol)を加えた。その溶液を一晚還流した後、溶媒を濃縮して琥珀色のガム状物を生じさせた。飽和重炭酸ナトリウム(50mL)を次にその反応混合物に加え、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過、濃縮して暗褐色のガム状物を生じさせた。そのガム状物をシリカのカロマトグラフィー(エーテル/メタノール、9.5:0.5)にかけて暗褐色固体の標記化合物を得た(173mg、9%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.88 (d, 2H,  $2 \times \text{ArCH}$ ,  $J$  8.7Hz)、7.49 (bs, 1H, フェノール性ヒドロキシル)、6.82 (d, 2H,  $2 \times \text{ArCH}$ ,  $J$  8.7Hz)、4.46、3.84 ( $2 \times \text{appt}$ ,  $2 \times 2\text{H}$ ,  $2 \times \text{エトキシ}$   $\text{CH}_2$ ,  $J_{\text{vic}}$  4.5Hz)、3.74 (m, 2H, ジオキソラン  $\text{CH}_2$ )、3.66 (appt, 2H, ジオキソラン  $\text{CH}_2$ ,  $J_{\text{vic}}$  4.8Hz) ;

LRMS (ESI):  $m/z$  227 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] ;  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_5$ : 226.23

## 【 0 1 9 2 】

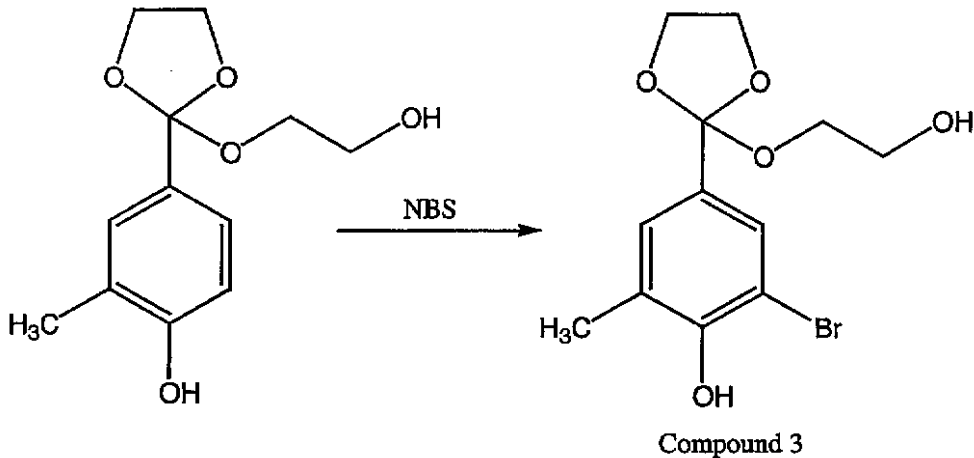
(実施例3)

2-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-(3-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)-1,3-ジオキ

ソラン(化合物(Compound)3)の調製

【0193】

【化23】



10

【0194】

乾燥四塩化炭素中の化合物1(109mg、0.4mmol)、N-ブルモスクシンアミド(80mg、0.4mmol)およびAIBN(7.3mg、0.045mmol)の混合物を5時間還流させ、TLCは、出発材料を何ら示さなかつた。その反応混合物を室温まで冷却し、次いで乾燥するまで濃縮した。その残留物を酢酸エチル(2×10ml)に溶解した。その透明な溶液を蒸留水で洗浄し(5×10ml)、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、乾燥するまで蒸発させた。これにより、47%の収率で化合物3が得られた。

20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.32 (s, 3H)、3.65 (t, 2H, J = 4.4Hz)、3.74 (t, 2H, J = 4.3Hz)、3.83 (t, 2H, J = 4.7Hz)、4.46 (t, 2H, J = 4.8Hz)、7.80 (s, 1H)および8.02 (s, 1H)。

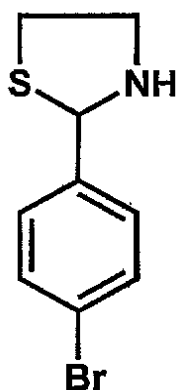
【0195】

(実施例4)

2-(4-プロモフェニル)-1,3-チアゾラン(化合物(Compound)4)の調製

【0196】

【化24】



30

40

【0197】

融点参照:英国特許GB2010827A。

【0198】

4-プロモベンズアルデヒド(2.5g、13.5mmol)のEtOH(15ml)溶液に、システアミンHCl(0.5g、4.4mmol)の水(5ml)溶液を攪拌しながら滴下して加えた。その溶液を次に室温で18時間攪拌した後、EtOHの大部分をロータリーエバポレータで除去した。その残留物を水(15ml

50

)で希釈し、エーテル(3×20ml)で抽出して過剰のアルデヒドを除去した。その酸性の水層を次に固体の炭酸ナトリウム(0.3g)をゆっくり加えて塩基性とし、重たい白色沈殿を生じさせ、それをろ過して水(3×10ml)で注意深く洗浄した。その固体を真空デシケータ中で乾燥し、白色結晶固体として2-(4-プロモフェニル)-1,3-チアゾラン(4)(0.73g、68%)、mp 107 (文献値mp、105~107)を得た。<sup>1</sup>H nmr (d<sub>6</sub>-dmso, 300MHz) 2.4、br s、NH; 3.05~3.2、m、H4、4、5; 3.5~3.6、m、H5; 5.55、s、H2; 7.38、d (8.4Hz)、ArH; 7.47、d (8.4)、ArH。ESI (+ve) MS m/z 287/285 (M+MeCN+H, 30%)、246/244 (M+H, 100)。

【0199】

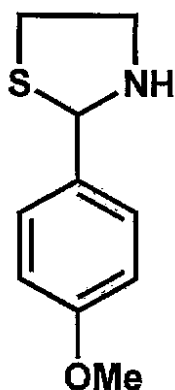
(実施例5)

2-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾラン(化合物(Compound)5)の調製

10

【0200】

【化25】



20

Compound 5

【0201】

融点参照:米国特許第4616025号

【0202】

p-メトキシベンズアルデヒド(1.81g、13.3mmol)のエタノール(15ml)溶液に、システアミンHCl(0.5g、4.4mmol)の水(5ml)溶液を滴下して加え、その溶液を室温で18時間攪拌した。そのエタノールの大部分をロータリーエバポレータにより除去し、その残留物を水(15ml)で希釈し、ジエチルエーテル(3×20ml)で抽出して過剰のアルデヒドを除去した。その水層を固体の炭酸ナトリウム(0.3g)を添加して塩基性とし、生成物を溶液から沈殿させた。その沈殿をろ過して水(3×20ml)で注意深く洗浄し、真空デシケータ中で乾燥して、白色固体として2-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾラン(5)(0.55g、69%)、mp 94~95 (文献値mp、93~94)を得た。<sup>1</sup>H nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) 2.51、s、NH; 3.05~3.20、m、H4、4、5; 3.64、m、H5; 3.80、s、OMe; 5.23、s、H2; 6.87、d (8.7Hz)、H3'、5'; 7.44、d (8.7)、H2'、H6'。ESI (+ve) MS m/z 196 (M+H, 100%)。

30

【0203】

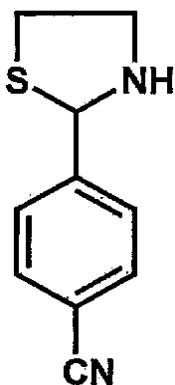
(実施例6)

4-(1,3-チアゾリジン-2-イル)ベンズニトリル(化合物(Compound)6)の調製

40

【0204】

【化26】



Compound 6

10

【0205】

4-シアノベンズアルデヒド(0.86g、6.6mmol)のエタノール(15ml)溶液に、システアミンHCl(0.5g、4.4mmol)の水(5ml)溶液を加え、その溶液を室温で18時間撹拌した。そのエタノールの大部分をロータリーエバポレータにより除去し、その残留物を水(15ml)で処理し、ジエチルエーテル(3×20ml)で抽出して過剰のアルデヒドを除去した。その水層を固体の炭酸ナトリウム(0.3g)により塩基性にする、その結果油状物が形成された。その混合物をエーテルで抽出し(2×25ml)、食塩水で洗浄し(1×50ml)、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、蒸発させて、静止して置くと固体化する透明な油状物(0.62g)を生じさせた。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100%クロロホルム)により、静止して置くと固体化する透明な油状物である純粋な4-(1,3-チアゾリジン-2-イル)ベンゾニトリル(6)(0.56g、67%)、mp 57~58

が得られた。<sup>1</sup>H nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) 3.05~3.15、m、H4、4 ; 3.2~3.35、m、H5 ; 3.4~3.5、m、H5 ; 5.64、s、H2 ; 7.63、app. s、H2'、3'、5'、6'。ESI (+ve) MS m/z 191 (M+H, 100%)。

20

【0206】

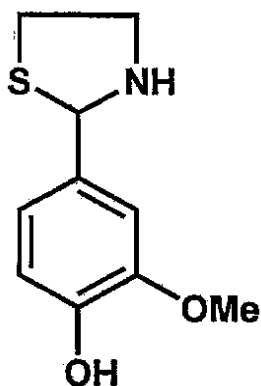
(実施例7)

2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1,3-チアゾラン(化合物(Compound)7)の調製

30

【0207】

【化27】



Compound 7

40

【0208】

融点参照:Chem. Pharm. Bull. 1988年、36、1110~1116頁。

【0209】

バニリン(2.0g、13.2mmol)のエタノール(15ml)溶液に、システアミンHCl(0.5g、4.4mmol)の水(5ml)溶液を滴下して加え、その溶液を室温で16.5時間撹拌した。そのエタノール

50

の大部分をロータリーエバポレータにより除去し、その残留物を水(15ml)で希釈し、ジエチルエーテル(3×20ml)で抽出して過剰のアルデヒドを除去した。その水層を固体の炭酸ナトリウム(0.3g)を添加して塩基性とし、生成物を溶液から沈殿させた。その沈殿をろ過して水で注意深く洗浄し(3×20ml)、真空デシケータ中で乾燥して、白色固体として2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1,3-チアゾラン(7)(0.62g、67%)、mp 158~161 (文献値mp、182~183)を得た。<sup>1</sup>H nmr (d<sub>6</sub>-dmsO, 300MHz) 2.8~3.0、m、H4、4、5；3.12、br s、NH；3.4~3.6、m、H5；3.76、s、OMe；5.34、s、H2；6.70、d (8.0Hz)、H5'；6.84、dd (1.8, 8.1Hz)、H6'；7.04、d (1.8Hz)、H2'；8.91、s、OH。ESI (+ve) MS m/z 212 (M+H, 100%)。

【0210】

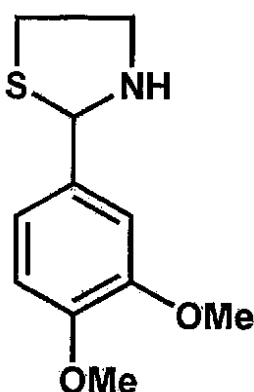
10

(実施例8)

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,3-チアゾラン(化合物(Compound)8)の調製

【0211】

【化28】



20

Compound 8

【0212】

3,4-ジメトキシベンズアルデヒド(2.19g、13.2mmol)のエタノール(15ml)溶液に、システアミンHCl(0.5g、4.4mmol)の水(5ml)溶液を滴下して加え、その溶液を室温で40時間攪拌した。そのエタノールの大部分をロータリーエバポレータにより除去し、その残留物を水(15ml)で処理し、ジエチルエーテル(3×20ml)で抽出して過剰のアルデヒドを除去した。その水層を固体の炭酸ナトリウム(0.3g)により塩基性にする、その結果油状物が形成された。その混合物をエーテルで抽出し(2×25ml)、食塩水で洗浄し(1×50ml)、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、蒸発させて、静止して置くと固体化する透明な油状物(0.77g)を生じさせた。その物質をヘキサン(3×5ml)と摩砕し、もろい白色固体として2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,3-チアゾラン(8)(0.65g、66%)、mp 54~56、を得た。<sup>1</sup>H nmr (d<sub>6</sub>-dmsO, 300MHz) 2.8~3.2、m、H4、4、5；3.5、m、H5；3.73、s、OMe；3.74、s、OMe；5.37、d (10.2Hz)、H2；6.87、d (8.1Hz)、H5；6.96、dd (1.7, 8.1Hz)、H6；7.06、d (1.5Hz)、H2。ESI (+ve) MS m/z 226 (M+H, 100%)。

30

40

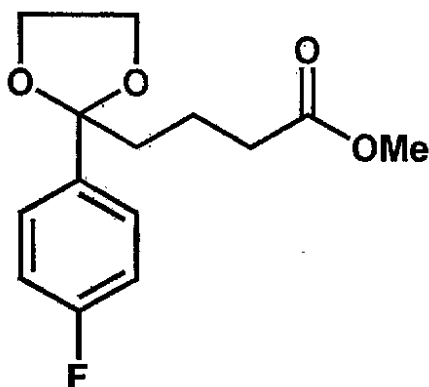
【0213】

(実施例9)

メチル4-[2-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジオキサラン-2-イル]ブタノエート(化合物(Compound)9)の調製

【0214】

【化29】



Compound 9

10

【0215】

&lt;メチル5-(4-フルオロフェニル)-5-オキソペンタノエート&gt;

5-(4-フルオロフェニル)-5-オキソペンタン酸(3.0g、14.3mmol)の乾燥MeOH(50ml)溶液に、濃硫酸(50mg)を加え、その混合物を窒素下で16時間還流させた。MeOHの大部分をロータリーエバポレータで除去し、その残留物を重炭酸ナトリウム溶液(5%、100ml)で処理し、酢酸エチル(3×50ml)により抽出した。有機抽出物を水(1×100ml)、食塩水(1×100ml)で洗浄し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、蒸発させて白色結晶固体としてメチル5-(4-フルオロフェニル)-5-オキソペンタノエートを得た。

20

【0216】

&lt;メチル4-[2-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]ブタノエート(9)&gt;

5-(4-フルオロフェニル)-5-オキソペンタノエート(2.26g、10mmol)のトルエン(60ml)溶液に、エチレングリコール(1.95ml、35mmol)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(60mg、0.32mmol)を加え、その混合物を、窒素下でディーン-スターク装置で17時間還流させた。トルエンをロータリーエバポレータで除去し、その残留物を重炭酸ナトリウム溶液(5%、50ml)で処理し、エーテル(2×50ml)により抽出した。エーテル抽出物を食塩水(1×50ml)で洗浄し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、蒸発させて淡黄色の油状物であるメチル4-[2-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]ブタノエート(9)(2.47g、91%)を得た。 $^1\text{H}$  nmr (CDC  $\text{I}_3$ , 300MHz) 1.6~1.7, m, H3; 1.9, m, H4; 2.30, t (7.5Hz), H2; 3.64, s, OMe; 3.7~3.8, m,  $\text{CH}_2\text{O}$ ; 3.95~4.05, m,  $\text{CH}_2\text{O}$ ; 7.01, m, H3', 5'; 7.41, m, H2', 6'。ESI (+ve) MS m/z 269 (M+H, 45%)。

30

【0217】

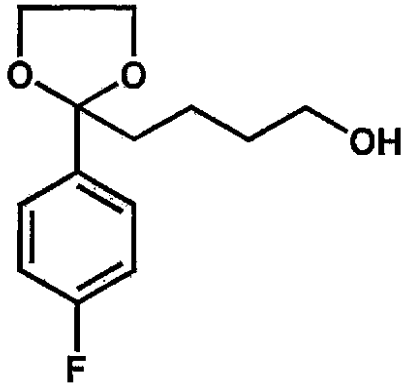
(実施例10)

4-[2-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]ブタン-1-オール(化合物(Compound)10)の調製

【0218】

40

【化30】



Compound 10

10

【0219】

乾燥テトラヒドロフラン(10ml)中のリチウムアルミニウムヒドリド(0.167g、4.4mmol)の懸濁液に、乾燥テトラヒドロフラン(10ml)中のメチル4-[2-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]ブタノエート(9)(0.50g、1.86mmol)を窒素下で撹拌しながら滴下して加えた。その添加が完了すると直ぐに室温で2時間撹拌を続け、続いて窒素下で1時間還流させた。水を注意深く加えて過剰の水素化物を分解し、次いでその反応混合物を炭酸ナトリウム溶液(1.7%、150ml)中に入れ、酢酸エチル(2×50ml)で抽出した。その酢酸エチル抽出液を食塩水(1×50ml)で洗浄し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )して蒸発させ、黄色の油状物(0.394g)を得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、80:3クロロホルム/n-プロパノール)による精製により、透明な無色油状物として4-[2-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]ブタン-1-オール(化合物10)(0.252g、56%)が得られた。 $^1\text{H}$  nmr ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) 1.35~1.50、m、H3; 1.55、五重線(6.9Hz)、H2; 1.90、m、H4; 3.60、m、H1; 3.76、m、 $\text{CH}_2\text{O}$ ; 4.01、m、 $\text{CH}_2\text{O}$ ; 7.01、m、H3'、5'; 7.41、m、H2'、6'。ESI (+ve) MS m/z 179 ( $\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2$ , 90%)。

20

【0220】

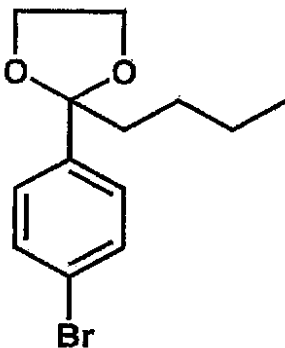
(実施例11)

2-(4'-プロモフェニル)-2-ブチル-1,3-ジオキソラン(化合物(Compound)11)の調製

30

【0221】

【化31】



Compound 11

40

【0222】

4'-プロモバレロフェノン(2.41g、10mmol)のベンゼン(60ml)溶液に、エチレングリコール(2.0ml、36mmol)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(100mg、0.53mmol)を加え、その混合物を、窒素下、ディーン-スターク装置で16時間還流させた。その反応混合物を、重炭酸ナトリウム溶液(5%、50ml)、食塩水(1×50ml)で洗浄、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )して、蒸発させ

50

、透明な油状物として2-(4-プロモフェニル)-2-ブチル-1,3-ジオキサラン(11)(2.61g、92%)を得た。<sup>1</sup>H nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) 0.88、t (6.9Hz)、H4'' ; 1.2~1.4、m、H2''、3'' ; 1.88、m、H1'' ; 3.7~3.8、m、CH<sub>2</sub>O ; 4.0~4.1、m、CH<sub>2</sub>O ; 7.34、d (8.4Hz)、H2'、6' ; 7.49、d (8.4Hz)、H3'、5'。ESI (+ve) MS m/z 285/287 (M+H, 8%)。

【0223】

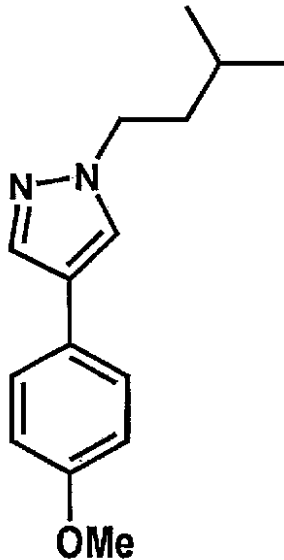
(実施例12)

4-(4-メトキシフェニル)-1-(3-メチルブチル)-1H-ピラゾール(化合物(Compound)12)の調製

【0224】

【化32】

10



20

Compound 12

【0225】

p-プロモアニソール(0.25g、1.33mmol)に、1-(3-メチルブチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.41g、1.55mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液、炭酸カリウム(0.29g、2.1mmol)および[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(12mg、0.023mmol)を加え、その混合物を窒素下で17時間還流させた。その反応混合物に水(50ml)を加え、攪拌を室温で15分間続け、続いてエーテル(2×50ml)で抽出し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)して、そのエーテル抽出液を蒸発させ、褐色の油状物(0.414g)を得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100%クロロホルム)による精製により、ワックス状淡黄色の固体として4-(4-メトキシフェニル)-1-(3-メチルブチル)-1H-ピラゾール(12)(37mg、11%)が得られた。<sup>1</sup>H nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) 0.97、d (6.6Hz)、2×Me ; 1.64、七重線 (6.6Hz)、H3'' ; 1.80、dt (7.2Hz)、H2'' ; 3.82、s、OMe ; 4.15、t (7.5Hz)、H1'' ; 6.90、d (8.7Hz)、H3'、5' ; 7.39、d (8.7Hz)、H2'、6' ; 7.54、s、H3またはH5 ; 7.69、s、H5またはH3。ESI (+ve) MS m/z 245 (M+H, 100%)。

30

40

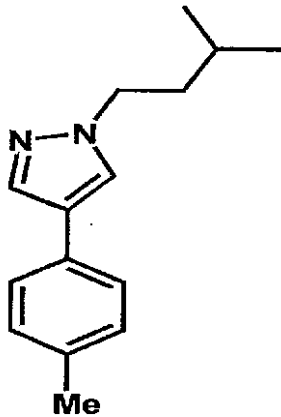
【0226】

(実施例13)

1-(3-メチルブチル)-4-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール(化合物(Compound)13)の調製

【0227】

## 【化33】



Compound 13

10

## 【0228】

p-プロモトルエン(0.66g、3.86mmol)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液に、1-(3-メチルブチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.41g、1.55mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液、炭酸カリウム(0.42g、3.0mmol)、[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(40mg、0.077mmol)および水(40 $\mu$ l)を加え、その混合物を窒素下で43時間還流させた。その反応混合物に水(50ml)を加え、撹拌を室温で10分間続け、続いてエーテル(2 $\times$ 50ml)で抽出した。そのエーテル抽出液を次いで乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、蒸発させ、静置すると固化する褐色の油状物(0.56g)を得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100%クロロホルム)による精製により、ワックス状淡黄色の固体として1-(3-メチルブチル)-4-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール(13)(0.216g、53%)が得られた。<sup>1</sup>H nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) 0.97、d (6.3Hz)、2 $\times$  Me; 1.62、m、H3''; 1.80、dt (7.3Hz)、H2''; 2.35、s、4'-Me; 4.16、t (7.5Hz)、H1''; 7.16、d (8.1Hz)、H3'、5'; 7.37、d (8.1Hz)、H2'、6'; 7.59、s、H3またはH5; 7.74、s、H5またはH3。ESI (+ve) MS m/z 229 (M+H, 100%)。

20

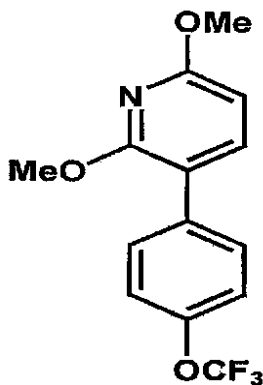
## 【0229】

(実施例14)

2,6-ジメトキシ-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン(化合物(Compound)14)の調製

## 【0230】

## 【化34】



Compound 14

40

## 【0231】

1-ブロモ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(0.92g、3.86mmol)のテトラヒドロフラン

50

(20ml) 溶液に、2,6-ジメトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(0.40g、1.50mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液、炭酸カリウム(0.42g、3.0mmol)、[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(40mg、0.077mmol)および水(40 $\mu$ l)を加え、その混合物を窒素下で43時間還流させた。その反応混合物に水(50ml)を加え、攪拌を室温で10分間続け、続いてエーテル(2 $\times$ 50ml)で抽出した。そのエーテル抽出液を次いで乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、蒸発させて暗色の流動性の油状物(0.504g)を得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、3:1ヘキサン/ジクロロメタン)による精製により、透明で無色の油状物として2,6-ジメトキシ-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン(14)(0.372g、83%)が得られた。<sup>1</sup>H nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) 3.97、s、2 $\times$ OMe； 6.40、d (8.1Hz)、H5； 7.24、d (8.4Hz)、H3'、5'； 7.55、m、H2、2'、6'。ESI (+ve) MS m/z 300 (M+H, 100%)。

10

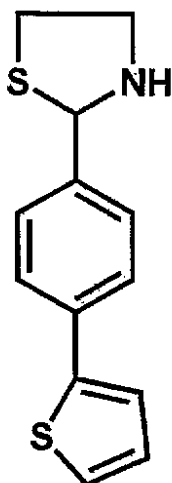
【 0 2 3 2 】

(実施例15)

2-[4-(2-チエニル)フェニル]-1,3-チアゾラン(化合物(Compound)15)の調製

【 0 2 3 3 】

【 化 3 5 】



20

Compound 15

30

【 0 2 3 4 】

4-(2-チエニル)ベンズアルデヒド(500.0mg、2.66mmol)のEtOH(5.0mL)溶液に、システアミンHCl(101.0mg、0.89mmol)の水(2.0mL)溶液を攪拌しながら滴下して加えた。その溶液を次に、室温で18時間攪拌した後、EtOHの大部分をロータリーエバポレータにより除去した。得られた残留物を水(15.0mL)で希釈し、エーテル(3 $\times$ 30.0mL)で抽出して過剰のアルデヒドを除去した。酸性の水層を次に固体の炭酸ナトリウム(300.0mg)をゆっくり添加して塩基性にして白色沈殿を生成させ、それをろ過して水(3 $\times$ 20.0mL)で注意深く洗浄した。その固体を減圧下で乾燥すると、黄色粉末として2-[4-(2-チエニル)フェニル]-1,3-チアゾラン(15)(30mg、4.6%)が得られた。<sup>1</sup>H nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) 3.14、m、H4、4、5； 3.64、m、H5； 5.95、s、H2； 7.08、m、チエニル-H； 7.31、m、2 $\times$ チエニル-H； 7.50、d (8.1Hz)、2 $\times$ フェニル-H； 7.59、d (8.4Hz)、2 $\times$ フェニル-H。ESI (+ve) MS m/z 248 (M+H, 100%)。

40

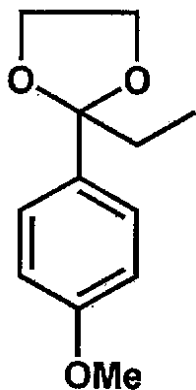
【 0 2 3 5 】

(実施例16)

2-エチル-2-(4-メトキシフェニル)-1,3-ジオキサソラン(化合物(Compound)16)の調製

【 0 2 3 6 】

【化36】



Compound 16

10

【0237】

&lt;4'-メトキシプロピオフェノン&gt;

4'-ヒドロキシプロピオフェノン(1.0g、6.67mmol)のアセトニトリル(50.0mL)溶液に、炭酸カリウム(7.17g、66.7mmol)を加え、その混合物を加熱して90分間還流させた。この時間の後、反応混合物を室温まで冷却させ、硫酸ジメチル(1.05mL、11.1mmol)を加え、その反応混合物を加熱してさらに19時間還流させた。冷却後、アセトニトリルを減圧下で蒸発させ、その残留物を水中に取り、ジクロロメタンで抽出した。そのジクロロメタン抽出液を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、減圧下で蒸発させて黄色油状物として4'-メトキシプロピオフェノン(970mg、89%)を得た。<sup>1</sup>H nmr (d<sub>6</sub>-DMSO, 300MHz) 1.06、t (7.2Hz)、CH<sub>3</sub>; 2.95、q (7.2 Hz)、CH<sub>2</sub>; 3.83、s、OMe; 7.02、d (6.9Hz)、H3'、5'; 7.93、d (6.9Hz)、H2'、6'。ESI (+ve) MS m/z 165 (M+H, 100%)。

20

【0238】

&lt;2-エチル-2-(4-メトキシフェニル)-1,3-ジオキサラン(16)&gt;

4'-メトキシプロピオフェノン(250.0mg、1.52mmol)のトルエン(20.0mL)溶液に、エチレングリコール(255.0 μL、4.57mmol)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(13.0mg、0.04mmol)を加え、その反応混合物を、ディーン-スターク装置を用いて一晚還流させた。その反応混合物を室温まで冷却し、次いで、重炭酸ナトリウム飽和水溶液で、続いて水で洗浄した。そのトルエン溶液を次いで乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、減圧下で蒸発させると黄色油状物として2-エチル-2-(4-メトキシフェニル)-1,3-ジオキサラン(16)(184mg、58%)が得られた。<sup>1</sup>H nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) 0.76、t (6.6Hz)、CH<sub>3</sub>; 1.78、q (6.9Hz)、CH<sub>2</sub>; 3.65、m、CH<sub>2</sub>O、3.73、s、4'-OMe; 3.95、m、CH<sub>2</sub>O; 6.88、d (7.2Hz)、H3'、5'; 7.02、d、(7.5Hz)、H2'、6'。ESI (+ve) MS m/z 209 (M+H, 100%)。

30

【0239】

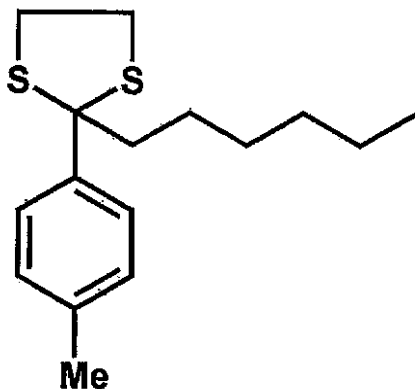
(実施例17)

2-ヘキシル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-ジチオラン(化合物(Compound)17)の調製

【0240】

40

## 【化37】



Compound 17

10

## 【0241】

&lt;1-ヘキシル-4-メチル-ベンゼンメタノール&gt;

(参照:Liang, X., Bols, M. J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 2002年、503~508頁)

氷水浴中および乾燥窒素雰囲気下で冷却されている無水ジエチルエーテル(40mL)中にマグネシウム粉末(987mg、40.6mmol)が拌されている懸濁液に、1-ヨードヘキサンを滴下して加えた。その添加に続いて、激しい発熱が起こり、その後に濁った懸濁液が生成した。室温で2時間攪拌を継続した後、0℃まで再冷却した。4-トルアルデヒド(1.21mL、10.2mmol、0.5当量)を、滴下して加え、その反応混合物を室温で2時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)により注意深く失活させた。その2相の混合物を10分間攪拌し、有機相を分離し、水相をジエチルエーテルで2度抽出した。有機相を一緒にし、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で濃縮して無色の油状物を生成させ、それをヘキサン-酢酸エチル(4:1)で溶離するシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、所望のベンジルアルコール(2.10g、100%)を得た。<sup>1</sup>H nmr (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.83~1.79 (m, 13H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>)、2.34 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>)、4.61 (t, J = 3.8Hz, 2H, CHOH)、7.14 (d, J = 4.0Hz, 2H, 2×ArH)、7.23 (d, J = 4.2Hz, 2H, 2×ArH)。

20

## 【0242】

&lt;1-(4-メチルフェニル)-1-ヘプタノン&gt;

無水ジクロロメタン(45mL)中の1-ヘキシル-4-メチル-ベンゼンメタノール(2.10g、10.2mmol)の攪拌溶液に、乾燥窒素雰囲気下、塩化クロム酸ピリジニウム(ピリジニウムクロロクロメート、3.08g、14.3mmol、1.4当量)を加えた。攪拌を室温で3時間続けると、その時間の後、薄層クロマトグラフィーによる分析で出発アルコールの完全な転化が示された。反応溶媒の蒸発に続いて、所望のケトン(1.929g、93%)をヘキサン-酢酸エチル(4:1)で溶離するシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィーにより単離した。<sup>1</sup>H nmr (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.86~1.76 (m, 3H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>)、2.41 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>)、2.93 (t, J = 3.6Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>)、7.25 (d, J = 4.2Hz, 2H, 2×ArH)、7.86 (d, J = 4.2Hz, 2H, 2×ArH)。

30

40

## 【0243】

&lt;2-ヘキシル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-ジチオラン(17)&gt;

(参照:Banik等、Tetrahedron Lett., 42, 2001年、4425~4427頁)

無水テトラヒドロフラン(5.0mL)中の1-(4-メチルフェニル)-1-ヘプタノン(500mg、2.45mmol)および1,2-エタンジチオール(250μL、2.94mmol、1.2当量)の攪拌溶液に、乾燥窒素雰囲気下、ヨウ素(62mg、0.245mmol、0.10当量)を添加した。その反応混合物を室温で数日間攪拌すると、その時間の後、薄層クロマトグラフィーによる分析により、出発材料と、リンモリブデン酸に対して積極的に汚れをつける新たな極性のより小さい化合物との混合物が示された。溶媒を蒸発させると、強い臭気を発する粗製油状物を生じ、それをヘキサン-ジクロロメタン(2:1)で溶離するシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィーに

50

より精製すると、無色油状物として所望のジチオラン(17、300mg、44%単離)が得られた。  
 $^1\text{H}$  nmr (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.80 ~ 0.86 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、1.21 ~ 1.29 [m, 10H,  $(\text{CH}_2)_5$ ]、  
 2.32 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ )、3.16 ~ 3.41 (m, 4H,  $\text{SCH}_2$ )、7.01 (d,  $J = 4.0\text{Hz}$ , 2H,  $2 \times \text{ArH}$ )、  
 7.56 (d,  $J = 4.1\text{Hz}$ , 2H,  $2 \times \text{ArH}$ )。

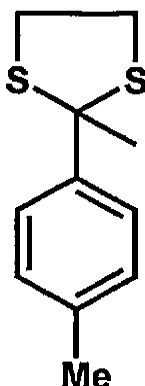
【 0 2 4 4 】

(実施例18)

2-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-ジチオラン(化合物(Compound)18)の調製

【 0 2 4 5 】

【化38】



10

20

### Compound 18

【 0 2 4 6 】

(参照:Banik等、Tetrahedron Lett、2001年、42、4425 ~ 4427頁)

【 0 2 4 7 】

無水テトラヒドロフラン(20.0mL)中の4-メチルアセトフェノン(1.34mL、10.0mmol)および1,2-エタンジチオール(838  $\mu\text{L}$ 、10.0mmol、1.0当量)の攪拌溶液に、乾燥窒素雰囲気下、ヨウ素(253mg、1.0mmol、0.10当量)を添加した。その反応混合物を室温で5日間攪拌すると、その時間の後、薄層クロマトグラフィーによる分析により、出発材料とリンモリブデン酸に対して積極的に汚れをつける新たな極性のより小さい化合物との混合物が示された。溶媒を蒸発させると、強い臭気を発する粗製油状物を生じ、それをヘキサン-酢酸エチル(4:1)で溶離するシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、淡黄色油状物(低融点固体)としての所望のジチオラン(558mg、27%単離)が得られた。 $^1\text{H}$  nmr (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.14 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )、2.33 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ )、3.32 ~ 3.53 (m, 4H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ )、7.12 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2H,  $2 \times \text{ArH}$ )、7.63 (dd,  $J = 8.5, 1.9\text{Hz}$ , 2H,  $2 \times \text{ArH}$ )。

30

【 0 2 4 8 】

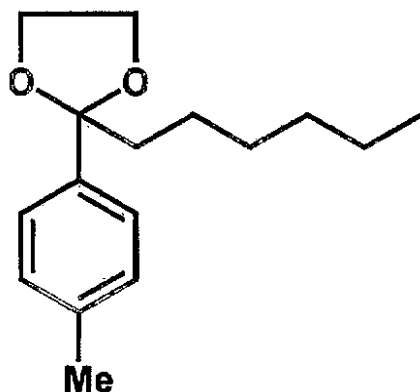
(実施例19)

2-ヘキシル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-ジオキサラン(化合物(Compound)19)の調製

【 0 2 4 9 】

40

【化39】



Compound 19

10

【0250】

(参照:A. SrikishnaおよびR. Viswajani、Tetrahedron、51、1995年、3339頁)

【0251】

乾燥トルエン(10mL)中の1-(4-メチルフェニル)-1-ヘプタノン(200mg、0.980mmol)、p-トルエンスルホン酸(17mg、0.098mmol)およびエチレングリコール(0.16mL、2.9mmol)の混合物を、窒素下でディーン-スターク装置により加熱して24時間還流させた。その混合物を室温まで冷却させ、溶媒を真空で蒸発させた。その残留物を、エーテル(20mL)中に取り、その溶液を飽和炭酸ナトリウム溶液(2×10mL)および食塩水(1×10mL)で洗浄し、次いで乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン/ヘキサン(1:2)で溶離する残留物のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、黄褐色油状物として2-ヘキシル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-ジオキサラン(19)(162mg、67%)が得られた。 $^1\text{H}$  nmr (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.80~0.92 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、1.18~1.40 [m, 8H,  $(\text{CH}_2)_4$ ]、1.84~1.89 (m, 2H,  $\text{CCH}_2$ )、2.34 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ )、3.73~3.81 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ )、3.94~4.02 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ )、7.13 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 2H,  $2 \times \text{ArH}$ )、7.32 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 2H,  $2 \times \text{ArH}$ )。

20

【0252】

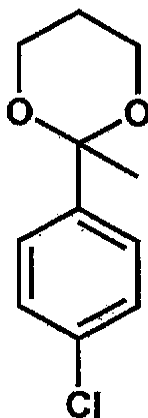
(実施例20)

2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキサラン(化合物(Compound)20)の調製

30

【0253】

【化40】



Compound 20

40

【0254】

(参照:B. Karimi, G. R. EbrahimianおよびH. Sheradj、Org. Lett.、1999年、1、1737頁)

50

## 【 0 2 5 5 】

乾燥 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50mL)中の4-クロロアセトフェノン(1.3mL、10mmol)、ギ酸トリエチル(2.0mL、12mmol)、1,3-プロパンジオール(2.2mL、30mmol)および乾燥メタノール(1.2mL)の攪拌混合物に、NBS(53mg、0.30mmol)を加えた。その混合物を光から保護し、窒素の不活性雰囲気下、室温で70時間攪拌した。その混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(20mL)で洗浄した後、水相をジクロロメタン(3×30mL)で抽出した。一緒にした有機溶液を、水(2×20mL)、食塩水(1×20mL)で洗浄し、次いで乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )して減圧下で濃縮した。37%アンモニア水:エーテル:ヘキサン(0.02:1:6)で溶離する、残留物のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、無色油状物として2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキサン(20)(1.1g、52%)が得られた。 $^1\text{H}$  nmr (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.49 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )、1.98~2.25 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ )、3.65~4.10 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ )、7.30~7.50 (m, 4H, 4×ArH)。

10

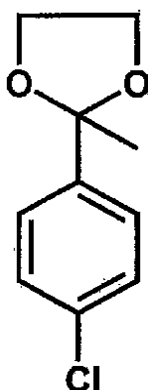
## 【 0 2 5 6 】

(実施例21)

2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン(化合物(Compound)21)の調製

## 【 0 2 5 7 】

## 【化 4 1】



20

## Compound 21

## 【 0 2 5 8 】

乾燥ジクロロメタン(50mL)中の4-クロロアセトフェノン(1.3mL、10mmol)、ギ酸トリエチル(2.0mL、12mmol)、エチレングリコール(1.7mL、30mmol)および乾燥メタノール(1.2mL)の攪拌混合物に、NBS(53mg、0.30mmol)を加えた。その混合物を光から保護し、窒素の不活性雰囲気下、室温で70時間攪拌した。その混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(20mL)で洗浄した後、水相をジクロロメタン(3×30mL)で抽出した。一緒にした有機溶液を、水(2×20mL)、食塩水(1×20mL)で洗浄し、次いで乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )して減圧下で濃縮した。37%アンモニア水:エーテル:ヘキサン(0.02:1:6)で溶離する、残留物のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、無色油状物として2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン(21)(1.1g、51%)が得られた。 $^1\text{H}$  nmr (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.63 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )、3.72~3.82 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ )、3.98~4.09 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ )、7.42 (d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H, 2×ArH)、7.30 (d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H, 2×ArH)。

30

40

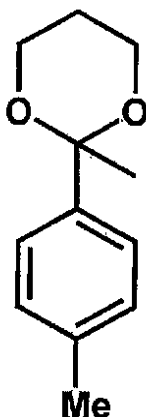
## 【 0 2 5 9 】

(実施例22)

2-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-ジオキサン(化合物(Compound)22)

## 【 0 2 6 0 】

## 【化42】



10

## Compound 22

## 【0261】

乾燥ジクロロメタン(50mL)中の4-メチルアセトフェノン(1.3mL、10mmol)、ギ酸トリエチル(2.0mL、12mmol)、1,3-プロパンジオール(2.2mL、30mmol)および乾燥メタノール(1.2mL)の攪拌混合物に、NBS(53mg、0.30mmol)を加えた。その混合物を光から保護し、窒素の不活性雰囲気下、室温で70時間攪拌した。その混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(20mL)で洗浄した後、水相をジクロロメタン(3×30mL)で抽出した。一緒にした有機溶液を、水(2×20mL)、食塩水(1×20mL)で洗浄し、次いで乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )して減圧下で濃縮した。37%アンモニア水:エーテル:ヘキサン(0.02:1:6)で溶離する、残留物のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、無色油状物として2-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-ジオキサン(22)(480mg、24%)が得られた。 $^1\text{H}$  nmr (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.50 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )、1.96 ~ 2.25 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ )、2.37 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ )、3.70 ~ 4.00 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ )、7.23 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 2H,  $2 \times \text{ArH}$ )、7.33 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 2H,  $2 \times \text{ArH}$ )。

20

## 【0262】

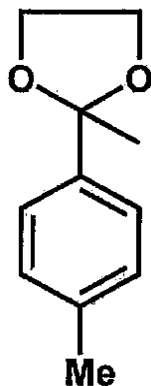
(実施例23)

2-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-ジオキサラン(化合物(Compound)23)の調製

30

## 【0263】

## 【化43】



40

## Compound 23

## 【0264】

乾燥トルエン(20mL)中の4-メチルアセトフェノン(1.00g、7.45mmol)、p-トルエンスルホン酸(133mg、0.745mmol)およびエチレングリコール(1.20mL、22.4mmol)の混合物を、窒素下でディーン-スターク装置により加熱して24時間還流した。その混合物を室温まで冷却させ、溶媒を真空で蒸発させた。その残留物をエーテル(20mL)中に取り、その溶液を飽

50

和炭酸ナトリウム溶液(2×10mL)および食塩水(1×10mL)で洗浄し、次いで、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、減圧下で濃縮した。37%アンモニア水:エーテル:ヘキサン(0.02:1:6)で溶離する、残留物のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、無色油状物として2-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-ジオキソラン(23)(1.05g、59%)が得られた。<sup>1</sup>H nmr (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)、2.35 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>)、3, 74~3.86 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>)、3.94~4.06 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>)、7.15 (d, J = 8.2Hz, 2H, 2×ArH)、7.37 (d, J = 8.2Hz, 2H, 2×ArH)。

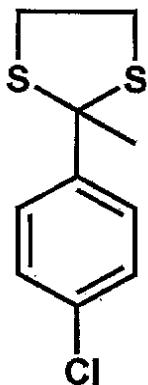
【0265】

(実施例24)

2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-ジチオラン(化合物(Compound)24)の調製

【0266】

【化44】



Compound 24

【0267】

(参照:S. Samajdar, M. K. Basu, F. F. BeckerおよびB. K. Banik, Tetrahedron Lett、2001年、42、4425頁)

【0268】

4-クロロアセトフェノン(1.3mL、10mmol)、ヨウ素(250mg、1mmol)、1,2-エタンジチオール(0.85mL、10mmol)の乾燥テトラヒドロフラン(20mL)中の混合物を、窒素雰囲気下で16時間加熱して還流させた。その混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮し、その残留物をエーテル(20mL)中にとった。その有機溶液を水(2×10mL)および食塩水(1×10mL)で洗浄し、次いで、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、減圧下で濃縮した。37%アンモニア水:エーテル:ヘキサン(0.02:1:6)で溶離する、残留物のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、無色油状物として2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-ジチオラン(24)(1.11g、48%)が得られた。<sup>1</sup>H nmr (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)、3.31~3.53 (m, 4H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S)、7.27 (d, J = 8.7Hz, 2H, 2×ArH)、7.69 (d, J = 8.7Hz, 2H, 2×ArH)。

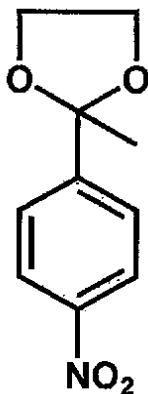
【0269】

(実施例25)

2-(4-ニトロフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン(化合物(Compound)25)の調製

【0270】

【化 4 5】



10

## Compound 25

【 0 2 7 1】

乾燥トルエン(20mL)中の4-ニトロアセトフェノン(1.65g、10.0mmol)、p-トルエンスルホン酸(172mg、1.00mmol)およびエチレングリコール(1.7mL、30mmol)の混合物を、窒素下でディーン-スターク装置により加熱して24時間還流させた。その混合物を室温まで冷却し、溶媒を真空で蒸発させた。その残留物をエーテル(20mL)中に取り、その溶液を飽和炭酸ナトリウム溶液(2×10mL)および食塩水(1×10mL)で洗浄し、次いで、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、減圧下で濃縮した。エーテルおよびヘキサンからの再結晶により、淡黄色結晶として2-(4-ニトロフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン(25)(1.52g、73%:最初に得られた結晶に基づく収率)が得られた。<sup>1</sup>H nmr (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.66 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)、3.71~3.83 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>)、4.02~4.13 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>)、7.63~7.73 (d, J = 8.8Hz, 2H, 2×ArH)、8.16~8.26 (d, J = 8.8Hz, 2H, 2×ArH)。

20

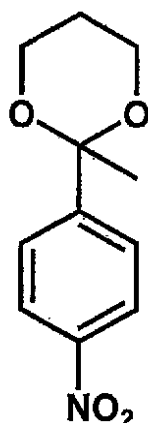
【 0 2 7 2】

(実施例26)

2-(4-ニトロフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキサン(化合物(Compound)26)の調製

【 0 2 7 3】

【化 4 6】



30

40

## Compound 26

【 0 2 7 4】

乾燥トルエン(20mL)中の4-ニトロアセトフェノン(1.65g、10.0mmol)、p-トルエンスルホン酸(172mg、1.00mmol)および1,3-プロパンジオール(2.3mL、30mmol)の混合物を、窒素下でディーン-スターク装置により加熱して24時間還流した。その混合物を室温まで冷却し、溶媒を真空で蒸発させた。その残留物をエーテル(20mL)中に取り、その溶液を飽和炭酸ナトリウム溶液(2×10mL)および食塩水(1×10mL)で洗浄し、次いで、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、

50

減圧下で濃縮した。エーテルおよびヘキサンからの再結晶により、淡黄色結晶として2-(4-ニトロフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキサン(26)(1.60g、72%:最初に得られた結晶に基づく収率)が得られた。<sup>1</sup>H nmr (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)、2.08~2.22 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)、3.65~3.80 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>)、3.88~4.00 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>)、7.63 (d, J = 8.9Hz, 2H, 2 × ArH)、8.26 (d, J = 8.9Hz, 2H, 2 × ArH)。

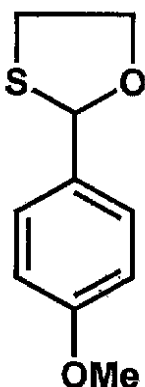
【0275】

(実施例27)

2-(4-メトキシフェニル)-1,3-オキサチオラン(化合物(Compound)27)の調製

【0276】

【化47】



Compound 27

【0277】

乾燥1,4-ジオキサン(1ml)中のアニスアルデヒド(273mg、2.00mmol)、新たに蒸留した2-メルカプトエタノール(625mg、8.00mmol)、硫酸ナトリウム(852mg、6.00mmol)および新たに溶融した塩化亜鉛(818mg、6.00mmol)の混合物を、窒素下、室温で16時間攪拌した。水(10ml)および酢酸エチル(20ml)を加え、相分離させた。酢酸エチル層を、さらなる水(10ml)、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10ml)で洗浄した。その溶液を次に乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、ろ過して溶媒を真空で除去し、無色の油状物(528mg)を得た。その油状物の260mgにトルエン(20ml)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(5mg、26 μmol)を加え、その混合物を3時間還流させた。冷却後、トルエンを真空で除去し、残留油状物をフラッシュクロマトグラフィー(エーテル/ヘキサン勾配)にかけて、無色油状物として2-(4-メトキシフェニル)-1,3-オキサチオラン(27)(74mg、39%)を得た。<sup>1</sup>H nmr (d<sub>6</sub>-dmsO, 300MHz) 3.18 (m, 2H); 3.81 (m, 1H); 4.45 (m, 1H); 5.98, (s, 1H); 6.90 (d, J 8.7Hz, 2H); 7.36 (d, J 8.7Hz, 2H)。ESI (+ve) MS m/z 197 (M+H, 100%)。

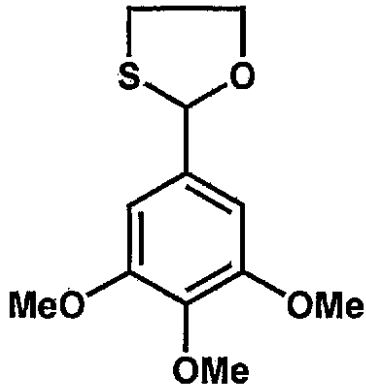
【0278】

(実施例28)

2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1,3-オキサチオラン(化合物(Compound)28)の調製

【0279】

【化48】



Compound 28

10

【0280】

乾燥1,4-ジオキサン(1ml)中の3,4,5-トリメトキシベンズアルデヒド(393mg、2.00mmol)、新たに蒸留した2-メルカプトエタノール(469mg、6.00mmol)、硫酸ナトリウム(568mg、4.00mmol)および新たに溶融した塩化亜鉛(545mg、4.00mmol)の混合物を、窒素下、室温で16時間攪拌した。水(10ml)および酢酸エチル(20ml)を加え、相分離させた。酢酸エチル層を、さらなる水(10ml)、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10ml)で洗浄した。その溶液を次に乾燥(硫酸ナトリウム)し、ろ過して溶媒を真空で除去し、無色の油状物(513mg)を得た。その油状物にトルエン(20ml)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(5mg、26 μmol)を加え、その混合物を2時間還流した。冷却後、トルエンを真空で除去し、残留油状物をフラッシュクロマトグラフィー(エーテル/ヘキサン勾配)にかけて、無色油状物として2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1,3-オキサチオラン(28)(174mg、34%)を得た。<sup>1</sup>H nmr (d<sub>6</sub>-dms<sub>o</sub>, 300MHz) 3.17 (m, 2H); 3.64 (s, 3H); 3.75 (s, 6H); 3.84 (m, 1H); 4.48 (m, 1H); 5.98, (s, 1H); 6.72 (s, 2H)。ESI (+ve) MS m/z 257 (M+H, 100%)。

20

【0281】

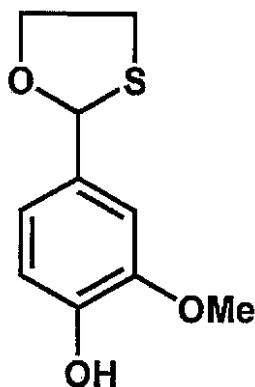
(実施例29)

2-メトキシ-4-(1,3-オキサチオラン-2-イル)フェノール(化合物(Compound)29)の調製

30

【0282】

【化49】



Compound 29

40

【0283】

乾燥1,4-ジオキサン(1ml)中のバニリン(304mg、2.00mmol)、新たに蒸留した2-メルカプトエタノール(469mg、6.00mmol)、硫酸ナトリウム(568mg、4.00mmol)および新たに溶融した塩化亜鉛(545mg、4.00mmol)の混合物を、窒素下、室温で16時間攪拌した。水(10ml)および酢酸エチル(20ml)を加え、相分離させた。酢酸エチル層を、さらなる水(10ml)、続き

50

て飽和塩化ナトリウム水溶液(10ml)で洗浄した。その溶液を次に乾燥(硫酸ナトリウム)し、ろ過して溶媒を真空で除去し、無色の油状物(507mg)を得た。その油状物にトルエン(20 ml)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(6mg、31  $\mu$ mol)を加え、その混合物を1時間還流させた。冷却後、トルエンを真空で除去し、残留油状物をフラッシュクロマトグラフィー(エーテル/ヘキサン勾配)にかけて、静置すると固化する無色油状物の2-メトキシ-4-(1,3-オキサチオラン-2-イル)フェノール(29)(34mg、8%)を得た。 $^1\text{H}$  nmr ( $d_6$ -dmsO, 300MHz) 3.17 (m, 2H); 3.74 (s, 3H); 3.78 (m, 1H); 4.45 (m, 1H); 5.93, (s, 1H); 6.72 (d, J 7.8Hz, 1H); 6.84 (dd, J 7.8, 1.8Hz, 1H); 6.97 (d, J 1.8Hz, 1H)。ESI (+ve) MS m/z 213 (M+H, 65%)。

【0284】

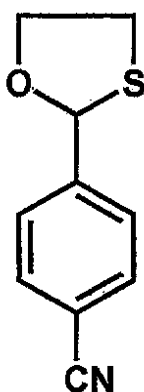
10

(実施例30)

4-(1,3-オキサチオラン-2-イル)ベンゾニトリル(化合物(Compound)30)の調製

【0285】

【化50】



20

**Compound 30**

【0286】

乾燥1,4-ジオキサン(1ml)中の4-シアノベンズアルデヒド(262mg、2.00mmol)、新たに蒸留した2-メルカプトエタノール(469mg、6.00mmol)、硫酸ナトリウム(568mg、4.00mmol)および新たに溶融した塩化亜鉛(545mg、4.00mmol)の混合物を、窒素下、室温で16時間攪拌した。水(10ml)および酢酸エチル(20ml)を加え、相分離させた。酢酸エチル層を、さらなる水(10ml)、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10ml)で洗浄した。その溶液を次に乾燥(硫酸ナトリウム)し、ろ過し、溶媒を真空で除去し、無色の油状物(512mg)を得た。その油状物にトルエン(25ml)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(6mg、31  $\mu$ mol)を加え、その混合物を1時間還流させた。冷却後、トルエンを真空で除去し、残留油状物をフラッシュクロマトグラフィー(エーテル/ヘキサン勾配)にかけて、無色油状物として4-(1,3-オキサチオラン-2-イル)ベンゾニトリル(30)(106mg、28%)を得た。 $^1\text{H}$  nmr ( $d_6$ -dmsO, 300MHz) 3.20 (m, 2H); 3.92 (m, 1H); 4.49 (m, 1H); 6.16, (s, 1H); 7.59 (d, J 8.1Hz, 2H); 7.82 (d, J 8.1Hz, 2H)。

30

40

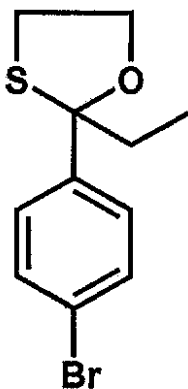
【0287】

(実施例31)

2-(4-プロモフェニル)-2-エチル-1,3-オキサチオラン(化合物(Compound)31)の調製

【0288】

【化51】



Compound 31

10

【0289】

乾燥1,4-ジオキサン(1ml)中のp-ブロモプロピオフェノン(426mg、2.00mmol)、新たに蒸留した2-メルカプトエタノール(469mg、6.00mmol)、硫酸ナトリウム(568mg、4.00mmol)および新たに溶融した塩化亜鉛(545mg、4.00mmol)の混合物を、窒素下、室温で16時間撹拌した。水(10ml)および酢酸エチル(20ml)を加え、相分離させた。酢酸エチル層を、さらなる水(10ml)、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10ml)で洗浄した。その溶液を次に乾燥(硫酸ナトリウム)し、ろ過し、溶媒を真空で除去し、無色の油状物(560mg)を得た。その油状物をフラッシュクロマトグラフィー(エーテル/ヘキサン勾配)にかけて、無色油状物として2-(4-ブロモフェニル)-2-エチル-1,3-オキサチオラン(31)(214mg、39%)を得た。<sup>1</sup>H nmr (d<sub>6</sub>-dms<sub>o</sub>, 300MHz) 0.77 (t, J 7.2Hz, 3H); 2.05 (q, J 7.2Hz, 2H); 3.07 (m, 2H); 3.86 (m, 1H); 4.30 (m, 1H); 7.31 (d, J 8.7Hz, 2H); 7.51 (d, J 8.4Hz, 2H)。

20

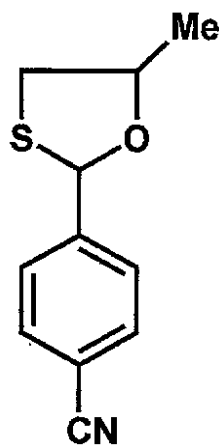
【0290】

(実施例32)

4-(5-メチル-1,3-オキサチオラン-2-イル)ベンゾニトリル(化合物(Compound)32)の調製

【0291】

【化52】



Compound 32

30

40

【0292】

乾燥1,4-ジオキサン(1ml)中の4-シアノベンズアルデヒド(131mg、1.00mmol)、1-メルカプト-2-プロパノール(276mg、3.00mmol)、硫酸ナトリウム(284mg、2.00mmol)および新たに溶融した塩化亜鉛(273mg、2.00mmol)の混合物を、窒素下、室温で16時間撹拌した。水(10ml)および酢酸エチル(20ml)を加え、相分離させた。酢酸エチル層を、さらなる水(10ml)

50

)、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10ml)で洗浄した。その溶液を次に乾燥(硫酸ナトリウム)し、ろ過し、溶媒を真空で除去し、無色の油状物(284mg)を得た。その油状物にトルエン(25ml)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(6mg、31  $\mu\text{mol}$ )を加え、その混合物を70分間還流させた。冷却後、トルエンを真空で除去し、残留油状物をフラッシュクロマトグラフィー(エーテル/ヘキサン勾配)にかけて、無色油状物として4-(5-メチル-1,3-オキサチオラン-2-イル)ベンゾニトリル(32)のジアステレオマー混合物(76mg、37%)を得た。<sup>1</sup>H nmr ( $d_6$ -dmsO, 300MHz) 1.32 & 1.43 (各々d, J 6.0Hz, 計3H); 2.83 & 3.29 (各々m, 計2H); 4.21 & 4.60 (各々m, 計1H); 6.17 & 6.30 (各々s, 計1H); 7.58 (m, 2H); 7.82 (m, 2H)。

【0293】

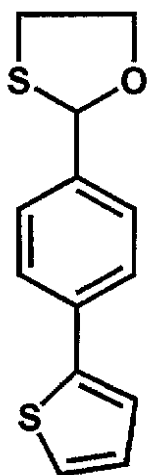
10

(実施例33)

2-(4-チエン-2-イルフェニル)-1,3-オキサチオラン(化合物(Compound)33)の調製

【0294】

【化53】



20

### Compound 33

30

【0295】

乾燥1,4-ジオキサン(1ml)中の4-(2-チエニル)ベンズアルデヒド(188mg、2.00mmol)、新たに蒸留した2-メルカプトエタノール(234mg、3.00mmol)、硫酸ナトリウム(284mg、2.00mmol)および新たに溶融した塩化亜鉛(273mg、2.00mmol)の混合物を、窒素下、室温で16時間攪拌した。水(10ml)および酢酸エチル(20ml)を加え、相分離させた。酢酸エチル層を、さらなる水(10ml)、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10ml)で洗浄した。その溶液を次に乾燥(硫酸ナトリウム)し、ろ過し、溶媒を真空で除去し、黄緑色固体(323mg)を得た。その固体およびp-トルエンスルホン酸一水和物(6mg、31  $\mu\text{mol}$ )のトルエン(25ml)溶液を70分間還流させた。冷却後、トルエンを真空で除去し、残留固体をフラッシュクロマトグラフィー(エーテル/ヘキサン勾配)にかけて、白色粉末として2-(4-チエン-2-イルフェニル)-1,3-オキサチオラン(33)(49mg、20%)を得た。<sup>1</sup>H nmr ( $d_6$ -dmsO, 300MHz) 3.21 (m, 2H); 3.88 (m, 1H); 4.49 (m, 1H); 6.07, (s, 1H); 7.13 (dd, J 5.1, 4.8Hz, 1H); 7.45 (d, J 8.4Hz, 2H); 7.51 (dd, J 4.8, 1.1Hz, 1H); 7.54 (dd, J 5.1, 1.1Hz, 1H); 7.64 (d, J 8.4Hz, 2H)。ESI (+ve) MS m/z 249 (M+H, 70%)。

40

【0296】

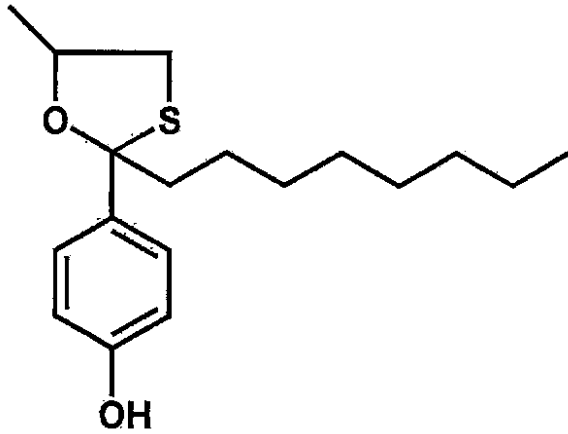
(実施例34)

4-(5-メチル-2-オクチル-1,3-オキサチオラン-2-イル)フェノール(化合物(Compound)34)の調製

【0297】

50

【化54】



Compound 34

10

【0298】

乾燥1,4-ジオキサン(1ml)中の4'-ヒドロキシノナノフェノン(468mg、2.00mmol)、1-メルカプト-2-プロパノール(553mg、6.00mmol)、硫酸ナトリウム(568mg、4.00mmol)および新たに溶融した塩化亜鉛(545mg、4.00mmol)の混合物を、窒素下、室温で16時間攪拌した。水(10ml)および酢酸エチル(20ml)を加え、相分離させた。酢酸エチル層を、さらなる水(10ml)、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10ml)で洗浄した。その溶液を次に乾燥(硫酸ナトリウム)し、ろ過し、溶媒を真空で除去し、無色の油状物(688mg)を得た。その油状物の一部(410mg)を、フラッシュクロマトグラフィー(エーテル/ヘキサン勾配)にかけて、無色油状物として4-(5-メチル-2-オクチル-1,3-オキサチオラン-2-イル)フェノール(34)の2つのジアステレオ異性体混合物(117mg、32%)を得た。<sup>1</sup>H nmr (d<sub>6</sub>-dmsO, 300MHz) 0.82 (t, J 6.6Hz, 3H); 1.16 (br. s, 12H); 1.33 (m, 2H); 1.96 (m, 2H); 2.6 & 3.1 (各々m, 計2H); 3.99 & 4.11 (各々m, 計1H); 6.67 (m, 2H); 7.16 (m, 2H)。ESI (+ve) MS m/z 309 (M+H, 25%)。

20

【0299】

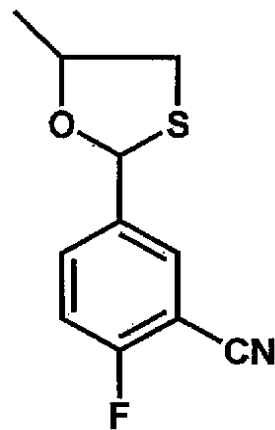
(実施例35)

2-フルオロ-5-(5-メチル-1,3-オキサチオラン-2-イル)ベンゼンカルボニトリル(化合物(Compound)35)の調製

30

【0300】

【化55】



Compound 35

40

50

## 【 0 3 0 1 】

乾燥1,4-ジオキサン(1ml)中の2-フルオロ-5-ホルミルベンゾニトリル(298mg、2.00mmol)、1-メルカプト-2-プロパノール(553mg、6.00mmol)、硫酸ナトリウム(568mg、4.00mmol)および新たに溶融した塩化亜鉛(545mg、4.00mmol)の混合物を、窒素下、室温で16時間攪拌した。水(10ml)および酢酸エチル(20ml)を加え、相分離させた。酢酸エチル層を、さらなる水(10ml)、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10ml)で洗浄した。その溶液を次に乾燥(硫酸ナトリウム)し、ろ過し、溶媒を真空で除去して、無色の油状物(717mg)を得た。その油状物にトルエン(25ml)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(8mg、41 μmol)を加え、その混合物を1.5時間還流した。冷却後、トルエンを真空で除去し、残留油状物をフラッシュクロマトグラフィー(エーテル/ヘキサン勾配)にかけて、無色油状物として2-フルオロ-5-(5-メチル-1,3-オキサチオラン-2-イル)ベンゼンカルボニトリル(35)の2つのジアステレオ異性体の混合物(295mg、66%)を得た。<sup>1</sup>H nmr (d<sub>6</sub>-dmsO, 300MHz) 1.31 & 1.42 (各々d, J 6.0Hz, 計3H); 2.85 & 3.30 (各々m, 計2H); 4.18 & 4.61 (各々m, 計1H); 6.11 & 6.25 (各々s, 計1H); 7.51 (m, 1H); 7.83 (m, 1H); 7.93 (m, 1H)。

10

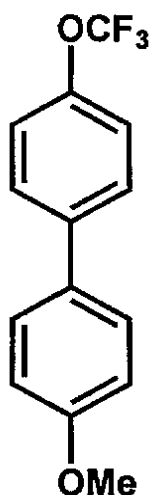
## 【 0 3 0 2 】

(実施例36)

4-メトキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)-1,1'-ビフェニル(化合物(Compound)36)

## 【 0 3 0 3 】

【化56】



20

30

Compound 36

## 【 0 3 0 4 】

1-ブロモ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(0.90g、3.7mmol)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液に、2-(4-メトキシフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.36g、1.54mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液、炭酸カリウム(0.42g、3.0mmol)、[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(40mg、0.077mmol)および水(0.20ml)を加え、その混合物を窒素下で19時間還流させた。その反応混合物を水(150ml)中にあけ、エーテル(2×50ml)で抽出し、そのエーテル抽出液を次に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、蒸発させて黄褐色の半固体(0.801g)を得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、4:1ヘキサン/クロロホルム)による精製により、白色固体として4-メトキシ-4'-(トリフルオロメトキシ)-1,1'-ビフェニル(36)(0.33g、80%)が得られた。<sup>1</sup>H nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) 3.86, s, 4-OMe; 6.99, d (8.7Hz), H<sub>3</sub>, 5; 7.26, d (8.1Hz), H<sub>3'</sub>, 5'; 7.49, d (8.7Hz), H<sub>2</sub>, 6またはH<sub>2'</sub>, 6'; 7.55, d (8.7Hz), H<sub>2'</sub>, 6'またはH<sub>2</sub>, 6。APCI (+ve) MS m/z 268 (M<sup>+</sup>, 80%)。

40

## 【 0 3 0 5 】

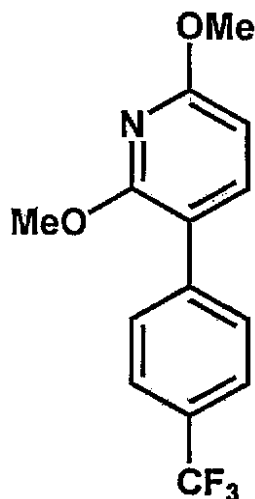
(実施例37)

50

2,6-ジメトキシ-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン(化合物(Compound)37)

【0306】

【化57】



Compound 37

10

【0307】

4-プロモベンゾトリフルオリド(0.85g、3.78mmol)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液に、2,6-ジメトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(0.41g、1.55mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液、炭酸カリウム(0.42g、3.0mmol)、[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(40mg、0.077mmol)および水(0.2ml)を加え、その混合物を窒素下で19時間還流させた。その反応混合物を水(150ml)中に入れ、エーテル(2×50ml)で抽出し、そのエーテル抽出液を次に乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、蒸発させて淡褐色の油状物(0.537g)を得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、2:1ヘキサン/クロロホルム)による精製により、透明な無色油状物として2,6-ジメトキシ-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン(37)(0.359g、82%)が得られた。<sup>1</sup>H nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) 4.00、s、2×OMe; 6.44、d (8.1Hz)、H5; 7.60、d (8.1Hz)、H4; 7.66、m、H2'、3'、5'、6'。ESI (+ve) MS m/z 284 (M+H, 100%)。

20

30

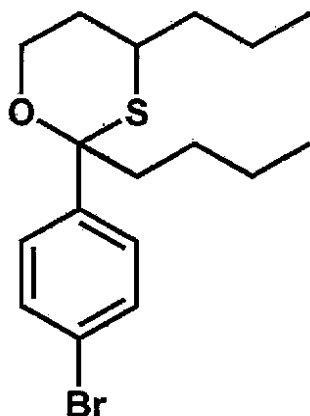
【0308】

(実施例38および39)

2-(4-プロモフェニル)-2-ブチル-4-プロピル-1,3-オキサチアン(化合物(Compound)38)および(化合物(Compound)39)のジアステレオマー

【0309】

## 【化58】



Compound 38/39

10

## 【0310】

乾燥1,4-ジオキサン(1ml)中の4-ブロモバレロフェノン(482mg、2.00mmol)、3-メルカプト-1-ヘキサノール(805mg、6.00mmol)、硫酸ナトリウム(568mg、4.00mmol)および新たに溶解した塩化亜鉛(545mg、4.00mmol)の混合物を、窒素下、室温で16時間攪拌した。水(10ml)および酢酸エチル(20ml)を加え、相分離させた。酢酸エチル層を、さらなる水(3×10ml)、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10ml)で洗浄した。その溶液を次に乾燥(硫酸ナトリウム)し、ろ過し、溶媒を真空で除去して、無色の油状物(1.112g)を得た。この油状物の467mgにトルエン(25ml)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(7.5mg、39μmol)を加え、その混合物を5時間還流させた。冷却後、トルエンを真空で除去し、残留油状物をフラッシュクロマトグラフィー(エーテル/ヘキサン勾配)にかけて、出発原料ケトンおよび2-(4-プロモフェニル)-2-ブチル-4-プロピル-1,3-オキサチアンの2つのジアステレオ異性体(38/39)からなる無色油状物(254mg)を得た。さらなるフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン/ヘキサン勾配)により、溶離の順に、無色油状物として最初のジアステレオマー(38)(36mg)、続いてやはり無色油状物として2番目のジアステレオマー(39)(43mg)が得られた。分離したジアステレオマーに対する<sup>1</sup>H nmrのデータを以下に示す。

20

(38) <sup>1</sup>H nmr (d<sub>6</sub>-dmsO, 300MHz) 0.76 (t, J 7.2Hz, 3H); 0.85 (t, J 6.9Hz, 3H); 0.9~1.5 (複雑, 9H); 1.83 (dd, J 13.5, 2.7Hz, 1H); 2.00 (ddd, J 15.0, 11.4, 4.2Hz, 1H); 2.76 (ddd, J 15.0, 11.7, 4.2Hz, 1H); 3.35 (m, 1H); 3.89 (dt, J 11.7, 1.8Hz, 1H); 3.98 (m, 1H); 7.38 (d, J 8.7Hz, 2H); 7.52 (d, J 8.7Hz, 2H)。

(39) <sup>1</sup>H nmr (d<sub>6</sub>-dmsO, 300MHz) 0.74 (t, J 7.2Hz, 3H); 0.84 (t, J 6.9Hz, 3H); 0.9~1.3 (複雑, 4H); 1.3~1.9 (複雑, 8H); 2.61 (m, 1H); 3.40 (見かけdt, J 12.3, 2.4Hz); 3.83 (ddd, J 12.3, 3.6, 1.5Hz); 7.49 (d, J 8.7Hz, 2H); 7.60 (d, J 8.7Hz, 2H)。

30

## 【0311】

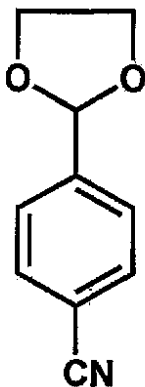
(実施例40)

4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ベンゼンカルボニトリル(化合物(Compound)40)

40

## 【0312】

【化59】



Compound 40

【0313】

4-シアノベンズアルデヒド(500mg、3.81mmol)、エチレングリコール(828mg、13.34mmol)および触媒量のp-トルエンスルホン酸一水和物を、トルエン(25mL)中で一晚ディーン-スターク装置内で還流させた。その反応混合物を次に濃縮し、残留物をクロロホルム(50ml)に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液(2×25mL)および食塩水(1×25mL)で洗浄した。有機相を次に乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、蒸発させて、白色固体に固化する油状物として4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ベンゼンカルボニトリル(40)(633mg、95%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 4.04, t (1.8Hz)、OCH<sub>2</sub>; 4.07, t (2.0Hz)、OCH<sub>2</sub> 5.82, s, H<sub>2</sub>; 7.64, d (1.4Hz)、2×ArH; 7.73, d (1.3Hz)、2×ArH。ESI (+ve) MS: m/z 176 (M+H, 12%)。

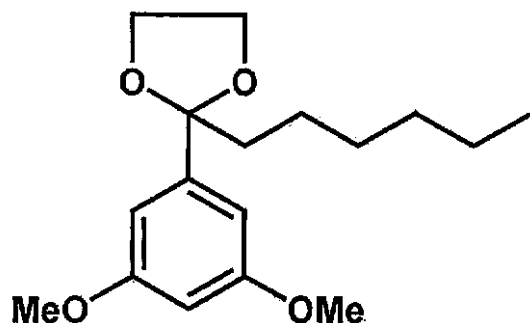
【0314】

(実施例41)

2-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-ヘキシル-1,3-ジオキソラン(化合物(Compound)41)

【0315】

【化60】



Compound 41

【0316】

1-(3,5-ジメトキシフェニル)ヘプタン-1-オン(200mg、0.80mmol)、エチレングリコール(173mg、2.80mmol)および触媒量のp-トルエンスルホン酸一水和物を、トルエン(25mL)中で一晚ディーン-スターク装置内で還流させた。その反応混合物を次に濃縮し、残留物をクロロホルム(50ml)に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液(2×25mL)次いで食塩水(1×25mL)で洗浄した。有機相を次に乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、蒸発させて、淡黄色油状物として2-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-ヘキシル-1,3-ジオキソラン(41)(213mg、90%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 0.94, t (6.5Hz)、CH<sub>3</sub>; 1.31, m、メチレンエンベロープ; 1.89, m、CH<sub>2</sub>; 3.79~3.83, m、2×OMe、OCH<sub>2</sub>; 4.04, m、OCH<sub>2</sub>; 6.46, m、H<sub>4</sub>'; 6.63, m、H<sub>2</sub>

'、6'。ESI (+ve) MS: m/z 295 (M+H, 62%)。

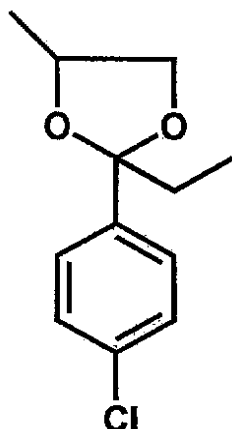
【 0 3 1 7 】

(実施例42)

2-(4-クロロフェニル)-2-エチル-4-メチル-1,3-ジオキソラン(化合物(Compound)42)

【 0 3 1 8 】

【 化 6 1 】



10

Compound 42

20

【 0 3 1 9 】

p-クロロプロピオフェノン(250mg、1.48mmol)、プロピレングリコール(395mg、5.19mmol)および触媒量のp-トルエンスルホン酸一水和物を、トルエン(25mL)中、一晚ディーン-スターク装置内で還流させた。その反応混合物を次に濃縮し、残留物をクロロホルム(50mL)に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液(2×25mL)次いで食塩水(1×25mL)で洗浄した。有機相を次に乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、蒸発させて油状物の2-(4-クロロフェニル)-2-エチル-4-メチル-1,3-ジオキソラン(42)の2:1のジアステレオマー混合物(329mg、98%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 0.88、t (7.4Hz)、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (副); 0.92、t (7.4Hz)、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (主); 1.19、d (6.1Hz)、C4-Me (副); 1.32、d (6.0Hz)、C4-Me (主); 1.87、m、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (両方); 3.27、t (8.0Hz)、H5 (副); 3.53、t (7.2Hz)、H5 (主); 3.92、t (7.3Hz)、H5 (主); 4.05、app q (6.3Hz)、H4 (主); 4.20、dd (5.8, 8.1Hz)、H5 (副); 4.33、m、H4 (副)、7.3~7.5、m、4×ArH (両方)。ESI (+ve) MS: m/z 244 (M+NH<sub>4</sub>, 7%)。

30

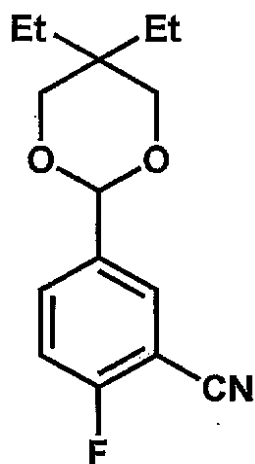
【 0 3 2 0 】

(実施例43)

5-(5,5-ジエチル-1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フルオロベンゼンカルボニトリル(化合物(Compound)43)

【 0 3 2 1 】

【化62】



Compound 43

10

【0322】

2-フルオロ-5-ホルミルベンゾニトリル(250mg、1.68mmol)、2,2-ジエチル-1,3-プロパンジオール(776mg、5.87mmol)および触媒量のp-トルエンスルホン酸一水和物を、トルエン(25mL)中で一晩ディーン-スターク装置内で還流させた。その反応混合物を次に濃縮し、残留物をクロロホルム(50ml)に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液(2×25mL)次いで食塩水(1×25mL)で洗浄した。有機相を次に乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、蒸発させて油状物を得た。その油状物を次にシリカゲルのクロマトグラフィー(4:1ヘキサン/酢酸エチル)にかけて淡黄色油状物として5-(5,5-ジエチル-1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フルオロベンゼンカルボニトリル(43)(401mg、91%)を得た。 $^1\text{H}$  NMR (MeOD, 300MHz): 0.90、t (7.7Hz)、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ; 0.97、t (7.5Hz)、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ; 1.25、q (7.6Hz)、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ; 1.86、q (7.6Hz)、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ; 3.72、d (11.5Hz)、 $\text{CH}_2\text{O}$ ; 4.02、d (11.4Hz)、 $\text{CH}_2\text{O}$ ; 5.52、s、H2; 7.42、t (9.3Hz)、H3; 7.86、m、H4、6。ESI (+ve) MS: m/z 264 (M+H, 11%)。

20

【0323】

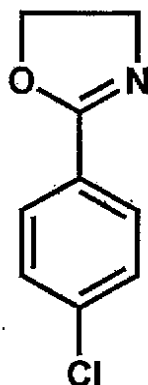
(実施例44)

2-(4-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール(化合物(Compound)44)

30

【0324】

【化63】



Compound 44

40

【0325】

p-クロロ安息香酸(0.5g、3.19mmol)を塩化チオニル(25mL)中に懸濁させ、一晩還流させた。過剰の塩化チオニルを真空で除去し、淡褐色固体として酸塩化物を得た。その固体を次にジクロロメタン(25mL)に溶解し、氷浴で冷却し、その混合物にエタノールアミン(0.4

50

0mL、6.4mmol)を加え、続いてトリエチルアミン(2.3mL、16mmol)を加え、その混合物を次に室温で一晩攪拌した。その混合物を次いでクロロホルム(50mL)で希釈し、1Mの塩酸(2×25mL)および食塩水(1×25mL)で洗浄した後、溶媒を濃縮してオフホワイトの固体に固化する油状物の粗製アミドを得た。さらなる精製はせずに、その粗製アミドを次に酢酸エチル(10mL)に溶解し、それに塩化チオニル(0.7mL、6.4mmol)の酢酸エチル(3mL)溶液を滴下して加え、その混合物を室温で一晩攪拌した後、濃縮して固体のクロロ-アミドを得た。ジクロロメタン(10mL)に溶解し、DBU(1mL、6.4mmol)を添加した後、その混合物を一晩還流させた。溶媒を濃縮し、得られたゴム状物質をフラッシュクロマトグラフィーにかけると、白色結晶固体として2-(4-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール(44)(327mg、56%全収率)が得られた。

10

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>4</sub>-MeOH, 300MHz): 4.09、t (9.6Hz)、H<sub>4</sub>; 4.57、t (9.5Hz)、H<sub>5</sub>; 7.54、d (8.6Hz)、2×ArH; 7.95、d (8.6Hz)、2×ArH。ESI (+ve) MS: m/z 182/184 (M+H, 100%/32%)。

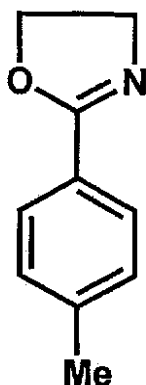
【0326】

(実施例45)

2-(4-メチルフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール(化合物(Compound)45)

【0327】

【化64】



20

### Compound 45

【0328】

p-トルイル酸(0.5g、3.67mmol)を塩化チオニル(25mL)中に懸濁させ、一晩還流させた。過剰の塩化チオニルを真空で除去し、淡褐色固体の酸塩化物を得た。その固体を次にジクロロメタン(25mL)に溶解し、氷浴で冷却し、その混合物にエタノールアミン(0.45mL、7.3mmol)を加え、続いてトリエチルアミン(2.6mL、18.4mmol)を加え、その混合物を次に室温で一晩攪拌した。その混合物を次いでクロロホルム(50mL)で希釈し、1Mの塩酸(2×25mL)および食塩水(1×25mL)で洗浄した後、溶媒を濃縮してオフホワイトの固体に固化する油状物の粗製アミドを得た。さらなる精製はせずに、その粗製アミドを次に酢酸エチル(10mL)に溶解し、それに塩化チオニル(0.8mL、7.3mmol)の酢酸エチル(3mL)溶液を滴下して加え、その混合物を室温で一晩攪拌した後、濃縮して褐色固体としてクロロ-アミドを得た。ジクロロメタン(10mL)に溶解し、DBU(1.1mL、7.3mmol)を添加した後、その混合物を一晩還流させた。溶媒を濃縮し、得られた粘性物質をフラッシュクロマトグラフィーにかけると、白色結晶固体として2-(4-メチルフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール(45)(236mg、40%全収率)が得られた。

40

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>4</sub>-MeOH, 300MHz): 2.45、s、Me; 4.07、t (9.6Hz)、H<sub>4</sub>; 4.54、t (9.5Hz)、H<sub>5</sub>; 7.33、d (7.9Hz)、2×ArH; 7.86、d (7.9Hz)、2×ArH。ESI (+ve) MS: m/z 162 (M+H, 100%)。

50

【0329】

生物学の実施例

(生物学の実施例1：MIF誘発性ヒト線維芽細胞の増殖)

【方法】

式(1)の化合物の活性を、ヒトの皮膚線維芽細胞のMIF誘発性増殖を利用するバイオアッセイで検討した。ヒト線維芽細胞の増殖は、MIFにより誘発される現象であることが示されている<sup>(16)</sup>。S112ヒト皮膚線維芽細胞を、RPMI/10%ウシ胎仔血清(FCS)中で増殖させた。実験に先立って、RPMI/0.1%BSA中に細胞を $10^5$ 細胞/mlで18時間接種した。細胞は、組み換え型ヒトマクロファージ遊走阻止因子(MIF)50ng/ml、および/または1nM濃度の本発明の化合物で処理した。化合物は、細胞培養液に加える時点ゼロの前-30分の時点でMIFと混合した。時点ゼロで、培地をRPMI/10%FCSに置き換え、処理を施した。30時間の時点で、細胞に $1\mu\text{Ci}$ を<sup>3</sup>H-チミジンで瞬間処理した。48時間の時点で、半自動化されたセルハーベスターを用いて細胞を採取した。DNA中に組み込まれた放射能を、結果が<sup>3</sup>H-チミジン取り込みとして表される液体シンチレーション計数法により測定した。

10

【0330】

マン-ホイットニーU検定(Mann-Whitney U-test)を使用して有意なP値( $P<0.05$ )を示すことにより、MIF誘発性増殖の有意な抑制が確認された。

【0331】

結果

2-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-1,3-ジオキサラン(化合物1)(cpd1)は、上記の方法で使用した場合、表1および図1に示すようにS112ヒト線維芽細胞の増殖の誘発を有意に抑制した( $P<0.05$ )。MIF(+MIF)による細胞の処理は、増殖を誘発したが、これはMIFを化合物1(1nM)と予めインキュベートすることにより(+MIF+cpd1)抑制された( $*P<0.05$ )。これらのデータは、これらの化合物がMIFの生物活性に抑制効果を発揮することで一致している。

20

【0332】

【表1】

表1

	無処理細胞	MIF処理細胞	MIF処理細胞+cpd1 (1nM)
平均 (cpm)	3245	4415	2994*
標準誤差	393.1	403.5	410.7
実験の数	9	9	9

30

\* $P<0.05$

【0333】

(生物学の実施例2：MIFによるIL-1誘発性線維芽細胞シクロオキシゲナーゼ-2発現)

【方法】

式(1)の化合物の活性を、ヒトの皮膚線維芽細胞のMIFに依存する活性化を利用するバイオアッセイでさらに検討した。Sampey等は、サイトカインインターロイキン1(IL-1)によるシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)の発現の誘発は、MIFの存在に依存し、すなわち、特異的抗MIFモノクローナル抗体を使用することによって防止することができることを示した<sup>(17)</sup>。IL-1誘発性のCOX-2の発現は、したがって、MIF依存性の事象である。

40

【0334】

S112ヒト皮膚線維芽細胞を、RPMI/10%ウシ胎仔血清(FCS)中で増殖させた。実験の前に、細胞をRPMI/0.1%BSA中に $2 \times 10^5$ 細胞/mlで18時間接種した。細胞は、 $1 \sim 100\mu\text{M}$ の化合物で処理し、30分後組み換え型ヒトIL-1(0.1ng/ml)で処理した。6時間後、細胞を集め、細胞内のCOX-2タンパク質を、Sampey等<sup>(18)</sup>により記載されている透過性化フローサイトメトリーにより測定した。0.2%サポニンで透過性化された細胞は、マウス抗ヒトCOX-2モノクローナル抗体およびフルオレセインイソチオシアネートでラベルしたヒツジ抗マウスF(

50

ab)2断片により順次ラベルした。細胞の蛍光発光は、フローサイトメーターを用いて測定した。少なくとも5000事象が、各々を2回行った各読みについて数えられ、その結果を、負の対照としてラベルした細胞蛍光発光を差し引いた後の平均蛍光強度(MFI)で表した。

【0335】

表2および図2において、2-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-1,3-ジオキサラン(化合物1)の各濃度の効果は、IL-1で処理した細胞のMFIからIL-1+化合物で処理した細胞のMFIを差し引いて測定し、抑制%として表した。スチューデント検定(Student's test)を使用した有意なP値( $P < 0.05$ )の実証により、IL誘発性COX-2発現の有意な抑制が認められた。

【0336】

(結果)

図2に示すように、化合物1で処理した細胞は、フローサイトメトリーにより測定したCOX-2発現の有意な減少( $P < 0.01$ )を示した。ヒトS112線維芽細胞におけるIL-1によるCOX-2発現誘発の統計的に有意な抑制が、細胞を化合物1(cpd1)50  $\mu\text{M}$ で処理したときに実証された(\* $P < 0.01$ )。

【0337】

表2および図3に示すように、2-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-1,3-ジオキサラン(化合物1)で処理した細胞は、フローサイトメトリーにより測定されるように、COX-2発現の投薬量に応じた減少を示した。これらのデータは、MIFの生物活性に抑制効果を発揮するこれらの化合物について一致している。

【0338】

【表2】

表2

化合物1の濃度 ( $\mu\text{M}$ )	COX-2発現抑制平均%	標準誤差	実験の数
0.01	10.5	9.6	4
0.1	13.2	9.5	4
1	15.6*	8.1	4
10	19.5*	3.9	6
50	31.4*	10.8	8

\* $P < 0.05$

【0339】

図4において、2-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1,3-ジオキサラン(化合物2)の効果は、対照としてラベルした細胞の平均蛍光強度(MFI)を差し引いた後のMFIとして表している。IL誘発性COX-2発現の有意な抑制が、スチューデント検定を使用する有意なP値( $P < 0.05$ )の実証により確かめられた。ヒトS112線維芽細胞におけるIL誘発性COX-2発現のかなりの抑制が、IL-1で処理した細胞と対比して、化合物2で処理した(IL-1+cpd2)細胞において実証された(\* $P < 0.05$ )。

【0340】

(生物学的実施例3: MIFによる抗原特異的T細胞活性化)

[方法]

式(1)の化合物の活性を、MIF依存性のマウスT細胞活性化を利用するバイオアッセイでさらに検討した。リコール抗原への暴露に应答するTリンパ球の活性化は、MIFの存在に依存し、すなわち、特異的抗MIFモノクローナル抗体を使用することによって防止することができることが知られている<sup>(7)</sup>。抗原誘発性のT細胞活性化は、したがって、MIF依存性の事象である。

【0341】

脾細胞を、メチル化ウシ血清アルブミン(mBSA、Sigma Chemical Co.、オーストラリア、キャスルヒル)により予め免疫したC57B1/6マウスから取った脾臓を、ハンク緩衝食塩

10

20

30

40

50

水でフラッシングすることによって得た。マウスは、0日目に脇腹皮膚の皮下に注射した完全フロイントアジュバント(FCA)の0.2ml中に乳化した200 µgのmBSAにより免疫した。7日目に、そのマウスは、尾の基部の皮内注射により、100 µg mBSA/0.1ml FCAを受けた。脾臓を、最初の免疫付与後14日目に取出し、単一種細胞の懸濁液を5%FCSおよび0.05%2-メルカプトエタノールを含有するDMEM中で調製した。mBSAの添加30分前の100nM~10 µMの濃度の2-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1,3-ジオキソラン(化合物2)の有りまたは無しで、mBSA(10 µg/ml)の存在下に、 $1 \times 10^5$ 細胞/200lを3通り培養した。T細胞増殖反応を、最後の18時間の間の $[^3\text{H}]$ チミジン組み込み量を計量することにより測定した。その細胞を採取し、DNA中への放射能の取り込みを、Wallac 1409液体シンチレーションカウンタ(Pharmacia、フィンランド、トゥルク)により測定した。スチューデント検定を使用するかなりのP値( $P < 0.05$ )の実証により、T細胞活性化の有意な抑制が確かめられた。

10

## 【 0 3 4 2 】

## 結果

2-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1,3-ジオキソラン(化合物2)(cp d2)による脾臓細胞の処理は、化合物2無しでmBSAにさらした細胞と比較して、抗原特異的なT細胞活性化における投薬量依存性の減少をもたらした(\* $P < 0.05$ )(図(Figure)5)。これらのデータは、MIFの生物活性に抑制効果を発揮するこれらの化合物について一致している。

## 【 0 3 4 3 】

20

(生物学的実施例4：MIF拮抗薬のグルココルチコイドとの組合せ：MIF依存IL-1誘発性線維芽細胞シクロオキシゲナーゼ-2発現への効果)

MIFの生物学的機能の特有の態様は、最近Morand等<sup>(4)</sup>により概説されているように、デキサメタゾン等のグルココルチコイドの抗炎症効果と拮抗するその能力と関係している。MIFのこの特性は、MIF拮抗薬が、「ステロイド減量性」効果を発揮するかもしれない、すなわち、グルココルチコイドと組み合わせたそれらの使用が、グルココルチコイドの所定の投薬量により、より大きい治療効果を達成することが可能となるかもしれないことを示唆している。したがって、MIF拮抗薬の存在下では、グルココルチコイドの低い投薬量により、MIF拮抗薬が存在しなければもっと高いグルココルチコイドの投薬量を必要とする治療効果を発揮することができる。グルココルチコイドの副作用は一般に投薬量依存性であるので、グルココルチコイドの必要性を低減できることは臨床的に望ましい。

30

## 【 0 3 4 4 】

MIF拮抗薬が「ステロイド減量性」である可能性は、したがって、MIF拮抗薬存在下で、グルココルチコイドの所定の投薬量の高められた効果を観察することによって立証することができる。

## 【 0 3 4 5 】

## [ 方法 ]

IL-1誘発性COX-2発現に対するMIF拮抗薬の効果を分析するための上記のin vitroでのアッセイ(生物学的実施例2)を、2-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-(4'-ヒドロキシ-3'-メチルフェニル)-1,3-ジオキソラン(化合物1)(50 µM)、デキサメタゾン(1nM)、またはデキサメタゾン(1nM)と化合物1(50 µM)との組合せ物を用いて行った。COX-2発現は、Sampey等<sup>(18)</sup>によって記載されているように、対照としてラベルした試料に対する平均蛍光強度(MFI)を差し引いた後のフローサイトメトリーにより計量したMFIとして表した。その結果を表3および図(Figure)6に示す。

40

## 【 0 3 4 6 】

## [ 結果 ]

デキサメタゾン単独の効果と比較して、グルココルチコイドデキサメタゾンの抑制効果の有意な増大が、スチューデント検定を用いた有意なP値( $P < 0.05$ )の実証により確かめられた。1nMデキサメタゾン単独(IL-1+DEX)で達成されたIL-1誘発性COX-2発現の抑制と比較

50

して、細胞を50  $\mu$ Mの化合物1と共に1nMのデキサメタゾンで処理したとき(IL-1+DEX+cpd1)、有意に大きいIL-1誘発性COX-2発現の抑制が観察された(P<0.05)。これらのデータは、MIFの生物活性に抑制効果を発揮するこれらの化合物について一致している。

【0347】

【表3】

表3

	対照	IL-1	IL-1+DEX	IL-1+DEX+cpd1
平均COX-2発現(MFI)	0.7400	49.37	15.13	6.013*
標準誤差	0.4413	2.412	1.770	2.906
N	4	4	4	4

\*P<0.05

【0348】

(生物学的実施例5：細胞毒性の欠如)

治療材料の価値のある特性は毒性の欠如である。式(1)の化合物は、細胞に対して低い毒性を有するものであり得る。このことをin vitroで試験するために、2-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-1,3-ジオキサラン(化合物1)のアポトーシス(プログラム細胞死)の誘発を調査した。細胞毒性の無いことは、対照および化合物で処理した細胞においてアポトーシスを起こす細胞と生存可能な細胞との比較割合を見出すことにより明らかとなろう。

【0349】

[方法]

式(1)の化合物の細胞毒性を試験するために、S112ヒト皮膚線維芽細胞を、2-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-1,3-ジオキサラン(化合物1)の治療濃度(50  $\mu$ M)に、または賦形剤(対照)にさらし、Leech等<sup>(19)</sup>により記載されているようにして、アネキシンVおよびヨウ化プロピジウムによる染色のフローサイトメトリー分析によりアポトーシスの分析をした。毒性は、細胞表面のアネキシンV結合およびヨウ化プロピジウム染色によるフローサイトメトリー検出を用いるアポトーシスの分析により評価した。少なくとも5000事象を各実験に対して分析した。アネキシンVおよびヨウ化プロピジウムの両方に対して陽性な細胞はアポトーシスを起こすものとし、アネキシンVおよびヨウ化プロピジウムの両方に対して陰性な細胞は生存可能なものとした。結果は、これら標識のそれぞれを有する細胞の百分率(%)で表す。

【0350】

[結果]

細胞毒性分析の結果を図(Figure)7に示す。対照として処理した細胞と比較して、2-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-1,3-ジオキサラン(化合物1)により処理した細胞において、アポトーシスを起こす細胞の数の有意な増加(ns)、および生存可能な細胞の数の有意な減少(ns)は観察されなかった。

【0351】

(生物学的実施例6：腹腔マクロファージにおけるMIFによるニトリル生成)

MIFは、マクロファージによる一酸化窒素(NO)の放出<sup>(20)</sup>を含む多種多様のプロ炎症性および/または有害分子の発現および放出を誘発または促進することができる。MIFのサイトカインまたは生物学的機能を抑制する能力を有する化合物は、マクロファージによるNO生成の活性度を抑制することが期待できよう。

【0352】

[方法]

C57BL6/J雄マウスに、2mlのチオグリコレートを腹腔内投与した。3日後、腹膜マクロファージを、3mlの冷たいハंक緩衝食塩水で腹膜を洗浄して集めた。数匹のマウスからの細胞をプールして洗浄し、5%FCSを補ったDMEM中に再懸濁させた。96ウェルのプラスチック

10

20

30

40

50

ク組織培養プレートに $1 \times 10^5$ 細胞/ウェルで細胞をプレーティングした。細胞は、37 °Cの5%CO<sub>2</sub>培養器中、3通りのウェル中で化合物または賦形剤により1時間処理した。細胞は、次に、LPS(10ng/ml)および組み換え型ヒトインターフェロン- $\gamma$  (10単位/ml)で処理し、24時間インキュベートした。24時間後、各ウェルからの50  $\mu$ lの上清を注意深く取り出し、ELISAプレートに移した。NOの生成は、Greissアッセイ<sup>(21)</sup>により測定する培養液上清中の亜硝酸塩の濃度を分析することにより測定した。結果は、賦形剤で処理した細胞のそれと比較した、化合物で処理した細胞培養液上清中の亜硝酸塩濃度の抑制割合として算出した。

【 0 3 5 3 】

[ 結果 ]

1-(3-メチルブチル)-4-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール(化合物(Compound)13)0.5~100  $\mu$ Mによる細胞の処理は、LPS-IFN誘発性亜硝酸塩生成の用量応答性抑制をもたらした(図8)。

【 0 3 5 4 】

表4は、このアッセイで試験したその他の化合物の結果を示している。これらの化合物によって処理した細胞の上清においては、亜硝酸塩濃度の際立った減少が観察された。これらのデータは、MIFの生物活性に抑制効果を発揮するこれらの化合物で一致している。

【 0 3 5 5 】

亜硝酸塩生成の有意な抑制が、マン - ホイットニーU検定(Mann-Whitney U-test)を用いた有意なP値(P<0.05)の実証により確かめられた。

【 0 3 5 6 】

10

20

【表4】

表4

化合物	亜硝酸塩の抑制% ( $\pm$ SD)	化合物濃度 ( $\mu$ M)
4	22 $\pm$ 1*	100
5	22 $\pm$ 2	100
7	15 $\pm$ 1	100
9	16 $\pm$ 1	1
11	19 $\pm$ 1*	33
12	78 $\pm$ 9*	100
13	91 $\pm$ 8*	100
14	27 $\pm$ 3*	100
15	12 $\pm$ 1*	100
17	69 $\pm$ 2*	100
18	40 $\pm$ 1*	100
24	21 $\pm$ 2*	33
25	7 $\pm$ 1	33
27	24 $\pm$ 1*	100
29	9 $\pm$ 1*	100
30	31 $\pm$ 2*	100
31	35 $\pm$ 3*	100
32	14 $\pm$ 4	100
33	47 $\pm$ 4*	100
34	24 $\pm$ 1*	100
35	18 $\pm$ 2*	100
36	57 $\pm$ 1*	100
37	24 $\pm$ 1*	100
38	35*	100
40	7 $\pm$ 2	100
41	26 $\pm$ 1*	100
43	34 $\pm$ 1*	100
45	7 $\pm$ 1	100

10

20

30

## 【0357】

(生物学的実施例7: マウス線維芽細胞法におけるMIF誘発性増殖)

## [方法]

化合物の活性を、マウスNIH3T3線維芽細胞のMIF誘発性増殖を利用するバイオアッセイで検討した。NIH3T3線維芽細胞の増殖は、MIFによって誘発され得る現象であることが実証されており<sup>(22)</sup>、MIF誘発性増殖は、関節リウマチ等の疾患の病状と関連している<sup>(16)</sup>。NIH3T3細胞は、DMEM/10%ウシ胎仔血清(FCS)中で増殖させた。実験に先立って、細胞をDMEM/10%FCS中の96ウェルプレート中に $10^4$ 細胞/ウェルで18時間播種した。次いで媒体をDMEM/0.1%FCSに置き換え、細胞をさらに18時間インキュベートした。-1時間の時点で培地をDMEM/0.1%FCSに置き換え、細胞を $10 \mu$ Mの最終濃度の本発明の化合物または賦形剤により処理した。時間ゼロの時点で細胞を50ng/mlの最終濃度のMIFにより処理した。6時間の時点で、細胞に<sup>3</sup>H-チミジンの1Ci/ウェルで瞬間処理した。24時間の時点で、半自動化されたセルハーベスターを用いて細胞を採取した。DNA中に組み込まれた放射能を、結果が<sup>3</sup>H-

40

50

チミジン取り込み(cpm)として表される液体シンチレーション計数法により測定した。統計的有意性をマン - ホイットニー検定を用いて分析した。

【 0 3 5 8 】

[ 結果 ]

本発明の化合物は、MIF誘発性増殖を抑制した。MIFによる細胞の処理は、増殖の有意な増加を誘発した( $P=0.006$ )。2-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-ジチオラン(化合物(Compound)18)10  $\mu$ Mによる処理により、MIF誘発性増殖の有意な抑制がもたらされた( $*P<0.05$ ) (図9a)。さらなる実験において、MIFによる細胞の処理は、再び増殖の有意な増加を誘発した( $P=0.004$ )。本発明のその他の化合物は、MIF誘発性増殖の有意な抑制をもたらした( $*P<0.05$ ) (図9b)。

【 0 3 5 9 】

表5は、この方法を使用して試験したその他の化合物の結果を示している。MIF誘発性増殖の減少が、表に示したすべての化合物について、処理した細胞において観察されており、これらの結果は統計的に有意であることを示している。これらのデータは、MIFの生物活性に直接の抑制効果を発揮するこれらの化合物について一致している。

【 0 3 6 0 】

【表5】

表5

	平均cpm	標準誤差	P値 (無との比較)
無	1087	48.04	
MIF+賦形剤	1452	60.15	0.006
化合物 ( $10 \times 10^{-6}M$ )	平均cpm	標準誤差	P値 (MIF+賦形剤との比較)
7	1281	108.1	
8	1238	95.07	
9	1071	89.58	0.0253
10	1187	60.35	0.0257
11	1245	185.1	
13	1015	60.51	0.0253
14	1420	93	
15	955.6	88.32	0.0253
16	1335	159.6	
17	933.2	216.5	0.0253
19	1209	51.21	0.0257
20	1214	87.57	0.0485
21	1220	107.2	
22	1310	167.1	
23	1344	126.8	
24	1318	139.3	
25	1117	101.4	0.0253
26	1141	125.2	0.0356
28	1219	46.09	0.0364
29	1157	192.4	
32	1196	98.5	0.0485
36	1033	35.98	0.0364
37	1045	11.19	0.0364
39	956.1	102.6	0.0253
40	1143	30.89	0.0364
42	1168	99.8	
43	1106	106.4	0.0116
44	1294	32.62	0.0485

## 【0361】

(生物学的実施例8：マウスの内毒素性ショックのモデル)

化合物の活性を、ネズミの内毒素性ショックのモデルで検討した。このモデルにおいて、IL-1、腫瘍壊死因子(TNF)、およびインターロイキン6(IL-6)等のサイトカインの血清中濃度が増すことを特徴とするショックの特性は、細菌性のリポ多糖(LPS)の注射によって誘発される。内毒素に应答するIL-1、IL-6、およびTNFのin vivoでの生成は、MIFに依存していることが以前に示されている<sup>(23)</sup>。MIFの生物活性またはサイトカイン活性に抑制効果を有する化合物によるマウスの処置は、血清IL-1、TNF、および/またはIL-6レベルの抑制を引き起こすことが期待される。

## 【0362】

10

20

30

40

50

## 【方法】

各実験において4匹のマウスの群を使用した。300  $\mu$ lの生理食塩水中のリポ多糖体(LPS) (5mg/kg)を腹腔内投与することにより、内毒素血症を誘発させた。生理食塩水単独を注射したマウスを対照群として使用した。腹腔内へのLPS投与の前24時間と1時間の間隔において処理剤を腹腔内投与した。マウスは、生理食塩水、DMSO/生理食塩水賦形剤中に体重1kg当たり5~15mgの用量で溶解した化合物、または(同じ濃度のDMSOを含有する)賦形剤により処置した。

## 【0363】

1.5時間後、マウスはCO<sub>2</sub>吸入と続く頸部脱臼により人道的に殺した。死亡する前に心臓に穴を開けて得た血液から血清を採り、IL-1、TNF、および/またはIL-6を含むサイトカインの濃度をELISAにより測定した。マン-ホイットニー検定を使用して統計的有意性を分析した。

## 【0364】

## 【結果】

2-ヘキシル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-ジチオラン(化合物17)による処理を評価した。LPSの投与後1.5時間の時点における血清IL-1、IL-6、およびTNF濃度の平均 $\pm$ 標準誤差を図(Figure)10に示す。生理的食塩水と比較して、LPS注射は、IL-1、IL-6、およびTNFのそれぞれに対して有意にcytokinaemiaを誘発した(P<0.05)。5および15mg/kgの2-ヘキシル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-ジチオラン(化合物(Compound)17)(cpd17として示されている)での処理(括弧内に示されている)は、LPS誘発性血清IL-1(図(Figure)10a)、IL-6(図(Figure)10b)、およびTNF(図(Figure)10c)の顕著な抑制と関連する。IL-1の場合、その抑制は統計的に有意であった(\*P<0.05)。これらのデータは、MIFの生物活性に抑制効果を発揮するこれらの化合物で一致している。

## 【0365】

追加の化合物の効果が表6に示されており、その中に、血清IL-1、IL-6、およびTNF濃度の平均 $\pm$ 標準誤差が示されている。4-(4-メトキシフェニル)-1-(3-メチルブチル)-1H-ピラゾール(化合物(Compound)12)、1-(3-メチルブチル)-4-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール(化合物(Compound)13)、および2-(4-チエン-2-イルフェニル)-1,3-オキサチオラン(化合物(Compound)33)を試験した。血清IL-1に対する化合物(Compound)12、13、および33による処理の抑制効果は、5mg/kgの用量で観察された。血清IL-6およびTNFに対する化合物12、13、および33による処理の抑制効果は、15mg/kgの用量で観察された。これらのデータは、MIFの生物活性に抑制効果を発揮するこれらの化合物で一致している。

## 【0366】

## 【表6】

表6

サイトカイン	生理食塩水	LPS+賦形剤	化合物12 5 mg/kg	化合物13 5 mg/kg	化合物33 5 mg/kg
IL-1 (pg/ml)	175 $\pm$ 43	428 $\pm$ 168	286 $\pm$ 102	305 $\pm$ 51	360 $\pm$ 72
サイトカイン	生理食塩水	LPS+賦形剤	化合物12 15 mg/kg	化合物13 15 mg/kg	化合物33 15 mg/kg
IL-6 (ng/ml)	4 $\pm$ 4	118 $\pm$ 30	80 $\pm$ 16	92 $\pm$ 7	95 $\pm$ 14
TNF (pg/ml)	189 $\pm$ 69	2022 $\pm$ 1245	1636 $\pm$ 468	1067 $\pm$ 191	1152 $\pm$ 317

## 【0367】

(参考文献)

## References

- (1) David, J. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, (1966), 56, 72-77.
- (2) Weiser, W.Y., et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, (1989), 86, 7522-7526.
- (3) Leech M, Metz CN, Smith M, Weedon H, Holdsworth SR, Bucala R, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) in rheumatoid arthritis: Evidence for pro-inflammatory function and regulation by glucocorticoids. *Arthritis & Rheumatism* 1999; 42:1601-1608. 10
- (4) Morand EF, Bucala R, Leech M. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): An emerging therapeutic target in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2003; 48:291-299.
- (5) Calandra T, Bernhagen J, Metz CN, Spiegel LA, Bacher M, Donnelly T, et al. MIF as a glucocorticoid-induced modulator of cytokine production. *Nature* 1995; 377:68-71.
- (6) Donnelly SC, Haslett C, Reid PT, Grant IS, Wallace WAH, Metz CN, I. Regulatory role for macrophage migration inhibitory factor in acute respiratory distress syndrome. *Nature Medicine* 1997; 3:320-323. 20
- (7) Bacher M, Metz CN, Calandra T, Mayer K, Chesney J, Lohoff M, et al. An essential regulatory role for macrophage migration inhibitory factor in T-cell activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1996; 3:7849-7854.
- (8) Santos LL, Hall P, Metz CN, Bucala R, Morand EF. Role of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in murine antigen-induced arthritis: Interaction with glucocorticoids. *Clin.Exp.Immunol.* 2001; 123:309-314. 30
- (9) Leech M, Santos LL, Metz C, Holdsworth SR, Bucala R, Morand EF. Control of macrophage migration inhibitory factor (MIF) by endogenous glucocorticoids in rat adjuvant arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2000; 43:827-833.
- (10) Bucala R. MIF rediscovered: cytokine, pituitary hormone, and glucocorticoid-induced regulator of the immune response. *FASEB.J.* 1996; 10:1607-1613. 40
- (11) Sabroe I, Pease JE, Williams TJ. Asthma and MIF: innately Th1 and Th2. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(9):1194-6.

- (12) Eur. J. Med. Chem - Chim. Ther., 17(3), 235-43, (1982).
- (13) Synthetic Communications, 30(6), 1083-1094, (2000).
- (14) J. Am. Pharm. Assoc., 38, 9-11, (1949).
- (15) J. Org. Chem., 63 (12), 4116-4119, (1998).
- (16) Lacey D, Sampey A, Mitchell R, Bucala R, Santos L, Leech M. Morand EF. Control of fibroblast-like synoviocyte proliferation by macrophage migration inhibitory factor (MIF). Arthritis Rheum 48:103-9, 2003. 10
- (17) Sampey A, Hall P, Morand EF. Regulation of Synoviocyte PLA2 and COX2 By Macrophage Migration Inhibitory Factor. Arthritis Rheum 44:1273-1280, 2001.
- (18) Sampey A, Morand EF. Annexin I inhibition of human synoviocyte phospholipase A2 but not cyclooxygenase-2 activity. Mediators of Inflammation 9:125-132, 2000.
- (19) Leech M, Lacey D, Xue JR, Santos L, Hutchinson P, Wolvetang E, David JR, Bucala R, Morand EF. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) regulates p53 in inflammatory arthritis. Arthritis Rheum 2003. 20
- (20) Juttner S, Bernhagen J, Metz CN, Rollinghoff M, Bucala R, Gessner A. Migration inhibitory factor induces killing of Leishmania major by macrophages: dependence on reactive nitrogen intermediates and endogenous TNF. *J.Immunol.* 1998;161:2383-2390.
- (21) Santos LL, Morand EF, Holdsworth SR. Suppression of adjuvant arthritis and synovial macrophage inducible nitric oxide by N-iminoethyl-L-ornithine, a nitric oxide synthase inhibitor. *Inflammation* 1997;21:299-311. 30
- (22) Mitchell RA, Metz CN, Peng T, Bucala R. Sustained mitogen-activated protein kinase (MAPK) and cytoplasmic phospholipase A2 activation by macrophage migration inhibitory factor (MIF). Regulatory role in cell proliferation and glucocorticoid action. *Journal of Biological Chemistry* 1999;274:18100-18106.
- (23) Bozza M, Satoskar AB, Lin G, Lu B, Humbles AA, Gerard C, et al. Targeted disruption of Migration Inhibitory Factor gene reveals its critical role in sepsis. *Journal of Experimental Medicine* 1999;189:341-346. 40

【図面の簡単な説明】

【 0 3 6 8 】

【図 1】 2-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-1,3-ジオキソラン(化合物1)による、S112ヒト線維芽細胞のMIF誘発性増殖の抑制をグラフとして描く図である。

【図 2】 2-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-1,3-ジオキソラン(化合物1)によるIL-1誘発性COX-2の発現の抑制をグラフとして描く図である。

【図 3】 2-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-1,3-ジオキソ 50

ラン(化合物1)によるIL-1誘発性COX-2の発現の抑制をグラフとして描く図である。

【図4】2-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-(4'-ヒドロキシフェニル)-1,3-ジオキソラン(化合物2)によるIL-1誘発性COX-2の発現の抑制をグラフとして描く図である。

【図5】2-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1,3-ジオキソラン(化合物2)による抗原特異的なT細胞活性化の抑制をグラフとして描く図である。

【図6】2-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-1,3-ジオキソラン(化合物1)の存在下におけるグルココルチコイドデキサメタゾンの高められた効果をグラフとして描く図である。

【図7】2-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-1,3-ジオキソラン(化合物1)の細胞毒性効果のないことをグラフとして描く図である。

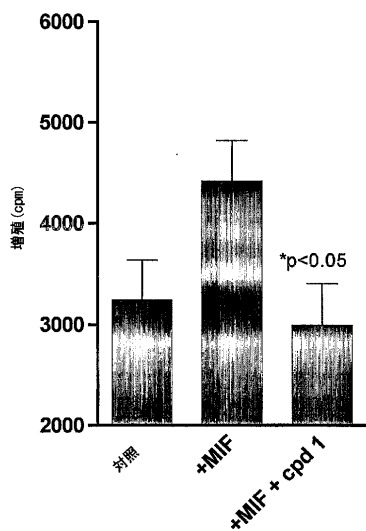
【図8】1-(3-メチルブチル)-4-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール(化合物13)によるマクロファージ亜硝酸塩放出の抑制をグラフとして描く図である。

【図9】2-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-ジチオラン(化合物18)および本発明の他の化合物によるMIF誘発性NIH-3T3線維芽細胞の増殖の抑制をグラフとして描く図である。

【図10】2-ヘキシル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-ジオキソラン(化合物17)により治療したマウスにおけるリポ多糖体誘発性血清IL-1、TNF、およびIL-6の抑制をグラフとして描く図である。

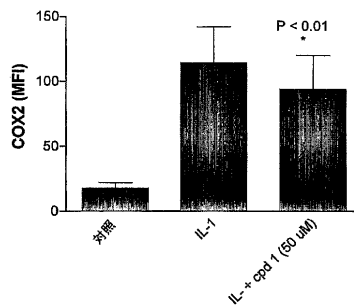
【図1】

Figure 1



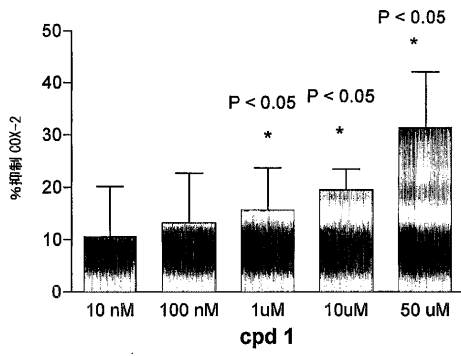
【図2】

Figure 2



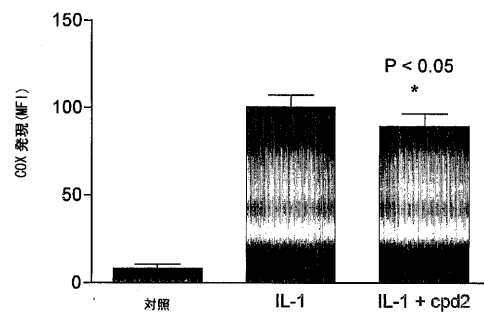
【 図 3 】

Figure 3



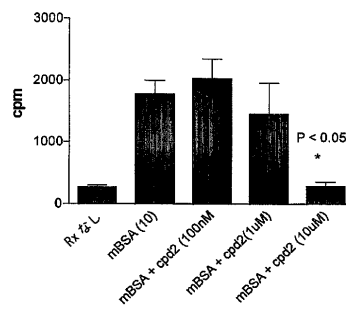
【 図 4 】

Figure 4



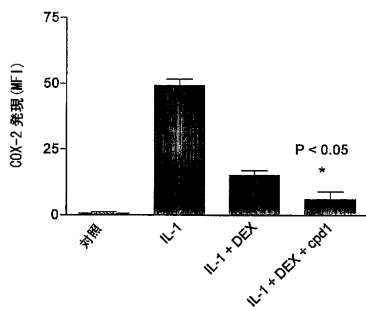
【 図 5 】

Figure 5



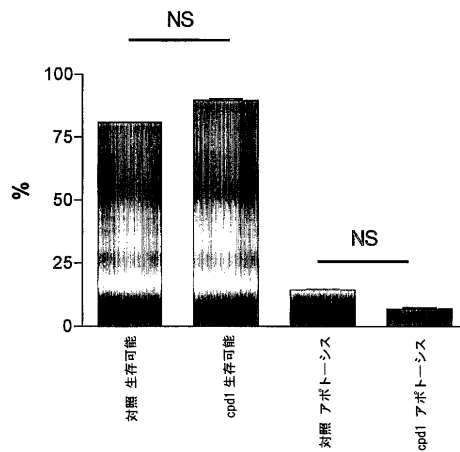
【 図 6 】

Figure 6

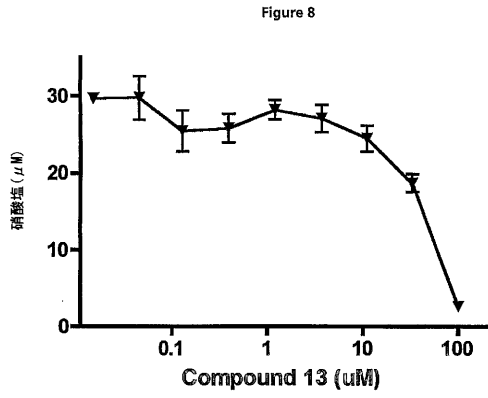


【 図 7 】

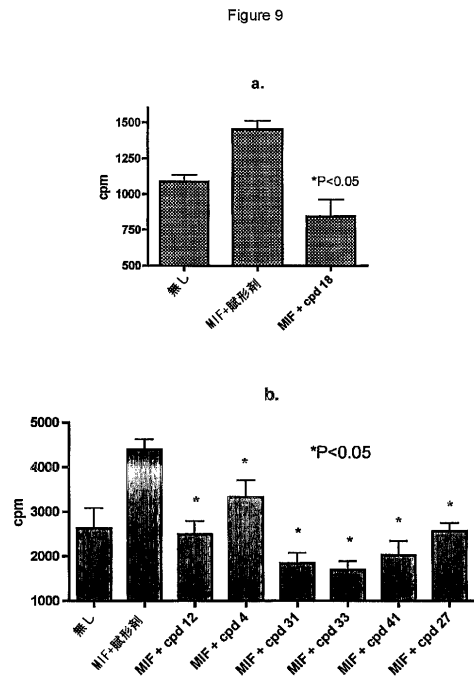
Figure 7



【 図 8 】

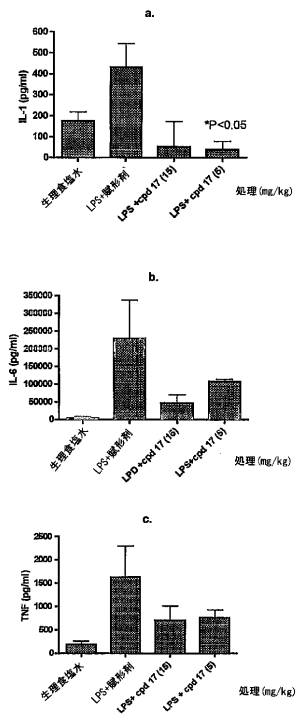


【 図 9 】



【 図 10 】

Figure 10



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 19/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 19/04	(2006.01)	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/04	
A 6 1 P 27/12	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 5/14	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 21/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 27/12	
A 6 1 P 11/08	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P 5/14	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 7/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 33/06	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 19/08	(2006.01)	A 6 1 P 33/06	
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 29/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 11/02	
		A 6 1 P 19/08	
		A 6 1 P 19/10	
		A 6 1 P 29/02	
		A 6 1 P 25/04	

(72)発明者 エリック・フランシス・モーランド

オーストラリア・ビクトリア・3 1 8 4・エルウッド・ラスキン・ストリート・1 0 7

(72)発明者 マグディ・ナグイブ・イスカンダー

オーストラリア・ビクトリア・3 1 9 1・サンドリングハム・ビーチ・ロード・1 5 8

(72)発明者 コリン・エドワード・スケネ

オーストラリア・ビクトリア・3 1 5 0・グレン・ウェイバリー・シャーリー・アベニュー・1 0  
・ユニット・1

審査官 宮田 和彦

- (56)参考文献 米国特許第02547493 (US, A)  
英国特許第01086572 (GB, B)  
西独国特許出願公開第02526312 (DE, A)  
英国特許第01545954 (GB, B)  
特開平02-247181 (JP, A)  
特表平09-505585 (JP, A)  
特表平09-501650 (JP, A)  
CASHMAN, J.R. et al, Oxygenation of dialkyl sulfides by a modified Sharpless reagent: a model system for the flavin-containing monooxygenase, *Journal of the American Chemical Society*, 1990年, Vol.112, No.8, p.3191-5  
LANGER, E. et al, Attempted conformational alterations on cyclic systems, part 4. Ring distortions and rotameric behavior of the phenyl group in 2,2-disubstituted-1,3-dioxanes, *Monatshefte fuer Chemie*, 1976年, Vol.107, No.1, p.1-17  
KALFF, H.T. et al, Conformation of non-aromatic ring compounds. XX. Dipole moments and N.M.R. spectra of some 2-substituted 1,3-dithianes, *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, 1966年, Vol.85, No.5, p.467-84  
F. Alderweireldt, M. Antenis, N.M.R. Experiments on Ketals. VThe Conformation of 2-Substituted 1,3-Dioxanes, *Bulletin des Societes Chimiques Belges*, 1965年, Vol.74, No.11-12, p.488-505  
K. G. Das, K. P. Madhusudanan, Substituent Effects on Molecular Ion Abundance, *Indian Journal of Chemistry*, 1972年, Vol.10, No.3, p.277-278  
SUZUKI, N. et al, Photochemical reactions of 2-(4-substituted phenyl)-2-thiazolines: cycloelimination of benzonitriles and ethylene sulfide and dehydrogenation to thiazoles, *Research Reports of the Faculty of Engineering, Mie University*, 1983年, Vol.8, p.43-53  
COOK, A.H. et al, Thiazolidines, *Chemistry of Penicillin* (H. T. Clarke, et al.) (Princeton Univ. Press), 1949年, p.921-72  
D. P. G. Hamon 他, Enantioselective Syntheses of 2-Arylpropanoic Acid Non-steroidal Antiinflammatory Drugs and Related Compounds, *Tetrahedron*, 1995年, Vol.51, No.46, p.12645-12660  
W. Wilkerson 他, Anti-inflammatory phospholipase-A2 inhibitors. II. Design, Synthesis and Structure-Activity Relationship, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 1992年, Vol.27, No.6, p.595-610  
W. Wilkerson 他, Anti-inflammatory phospholipase-A2 inhibitors. I., *European Journal of Medicinal Chemistry*, 1991年, Vol.26, No.7, p.667-676  
S. Kano 他, A New and Facile Synthesis of 5-Arylpyrimidines and 4-Arylpyrazoles, *Heterocycles*, 1982年, Vol.19, No.6, p.1079-1082  
P. Aeberli 他, Synthesis and Antiinflammatory Activity of 2-Aryl-2-Piperidyl-1,3-Dioxanes, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1969年, Vol.12, No.1, p.51-54  
ROBBE, Y. et al, Comparative chemical radioprotection of various pentagonal heterocyclic compounds with two heteroatoms, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 1982年, Vol.17, No.3, p.235-43  
MONDAL, E. et al, A useful and convenient synthetic protocol for interconversion of carbonyl compounds to the corresponding 1,3-oxathiolanes and vice versa employing organic ammonium tribromide (OATB), *Tetrahedron Letters*, 2002年, Vol.43, No.15, p.2843-2846  
KARIMI, B. et al, Highly efficient and chemoselective interchange of 1,3-oxathioacetals

and dithioacetals to acetals promoted by N-halosuccinimide, Tetrahedron, 2002年, Vol.58, No.22, p.4513-4516

SATO, M. et al, Synthesis and evaluation of novel thiazolidine derivatives as thromboxane A2 receptor antagonists, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1994年, Vol.42, No.3, p.521-9

KAMAL, A. et al, Oxathioacetalization, thioacetalization and transthioacetalization of carbonyl compounds by N-bromosuccinimide: selectivity and scope, Tetrahedron Letters, 2002年, Vol.43, No.39, p.6947-6951

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

C07C

CA/REGISTRY(STN)