

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成20年6月26日(2008.6.26)

【公表番号】特表2007-535555(P2007-535555A)

【公表日】平成19年12月6日(2007.12.6)

【年通号数】公開・登録公報2007-047

【出願番号】特願2007-511006(P2007-511006)

【国際特許分類】

C 0 7 D 211/26 (2006.01)

C 0 7 D 295/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/5375 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

C 0 7 D 233/64 (2006.01)

C 0 7 D 309/04 (2006.01)

C 0 7 D 213/38 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 211/26

C 0 7 D 295/10 C S P Z

A 6 1 K 31/5375

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/04

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 17/06

C 0 7 D 233/64 1 0 5

C 0 7 D 309/04

C 0 7 D 213/38

【手続補正書】

【提出日】平成20年4月23日(2008.4.23)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

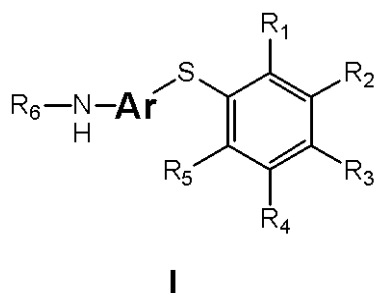
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



〔式中、

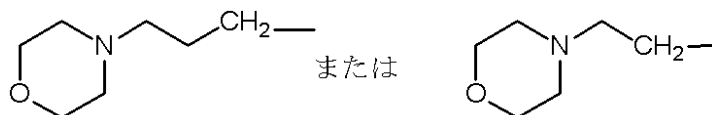
R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 は、各々独立して水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキシ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から選択され、 R_6 は非置換アルキル、非置換飽和シクロアルキル、非置換カルボキシアルキル、および非置換ヘテロシクリルアルキルから選択され、

ここで、該非置換飽和シクロアルキル、非置換カルボキシアルキル、および非置換ヘテロシクリルアルキルは、式 I の NH に該アルキル基を介して結合しており、

ここで、非置換カルボキシアルキルは分枝アルキル鎖から選択される。

ただし、該ヘテロシクリルアルキルは

【化 2】

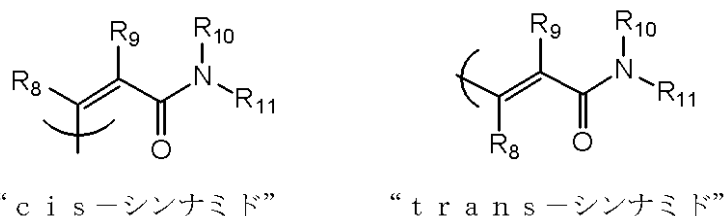


ではなく、

R_1 および R_3 の少なくとも一方が下記：

A.

【化 3】

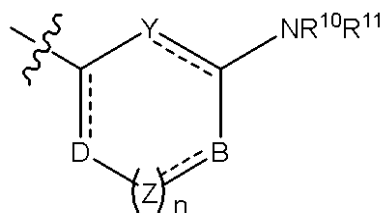


(式中、 R_8 および R_9 は各々独立して水素、アルデヒド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、チオ、および他のカルボニル含有基から選択される)

として定義される cis-シンナミドまたは trans-シンナミドから選択されるシンナミド；

B. 式 IV の置換基：

【化 4】



IV

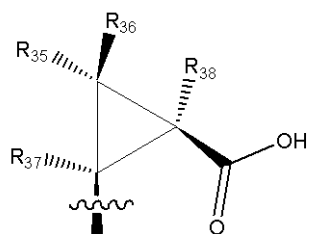
(式中、D、B、YおよびZは各々独立して $-CR^{31}=$ 、 $-CR^{32}R^{33}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、および $-NR^{34}-$ から成る群から選択され；

nは0から3の整数であり；そして

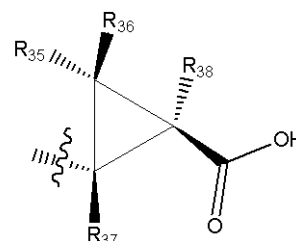
R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} は各々独立して水素、アルキル、カルボキシ、ヒドロキシアルキル、モノアルキルアミノカルボニルアルキル、ジアルキルアミノカルボニルアルキルおよびカルボキシアルキルから成る群から選択される)；

C.

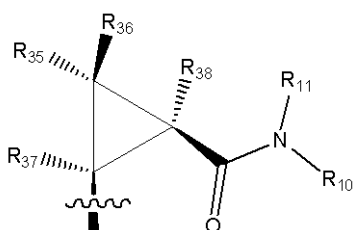
【化 5】



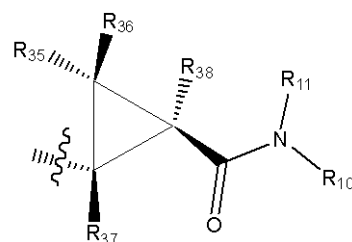
“cis-シクロプロパン酸”



“trans-シクロプロパン酸”



“cis-シクロプロパンアミド”



“trans-シクロプロパンアミド”

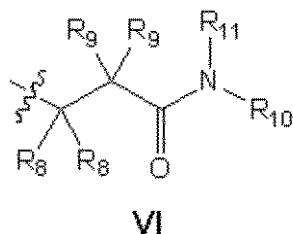
(式中、 R_{35} および R_{36} は各々独立して水素、アルキル、カルボキシ、ヒドロキシア
ルキル、およびカルボキシアルキルから成る群から選択され、そして

R_{37} および R_{38} は各々独立して水素、アルキル、カルボキシアルキル、モノアルキル
アミノカルボニルアルキル、およびジアルキルアミノカルボニルアルキルから成る群から
選択される)

として定義されるcis-シクロプロパン酸、trans-シクロプロパン酸、cis-
シクロプロパンアミドおよびtrans-シクロプロパンアミドから選択されるシクロプ
ロピル誘導体；

D. 式VIの置換基：

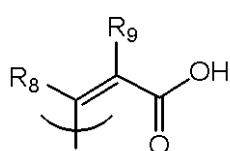
【化 6】



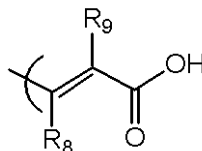
(式中、R₈ および R₉ は上記で定義の通りである)；

E. 式VIIのケイ皮酸：

【化 7】



“cis-ケイ皮酸”



“trans-ケイ皮酸”

(式中、R₈ および R₉ は上記で定義の通りである)；

から選択され：

R₁₀ および R₁₁ は各々独立して水素、アルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アリール、アリールアルキル、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホニル、チオ、および他のカルボニル含有基から選択されるか、または

R₁₀ および R₁₁ がNと一体となって、水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリーロキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも1個の置換基に結合したヘテロシクリル基を形成し、そして

R₃ が上記で定義のシンナミド、式IVの置換基、式VIの置換基、およびシクロプロピル誘導体から選択されるとき、R₁とR₂、およびR₄とR₅は、一体となって5から7員シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリル環を形成でき、そしてR₁が上記で定義のシンナミド、式IVの置換基、式VIの置換基、およびシクロプロピル誘導体から選択されるとき、R₂とR₃、R₃とR₄、およびR₄とR₅は一体となって5から7員シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリル環を形成でき、

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

の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩およびプロドラッグ。

【請求項 2】

R₆ が C₁ - 6 非置換アルキルから選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R₆ がメチルである、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

R₆ が C₂ - 7 非置換カルボキシアルキルから選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

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

【請求項 6】

R_6 が $\text{C}_3 - 8$ 非置換飽和シクロアルキルから選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】

R_6 がシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびビスクロ[2.2.1]ヘプチル、およびシクロオクチルから選択される、請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

R_6 が非置換ヘテロシクリルアルキルから選択される、請求項 1 記載の化合物。

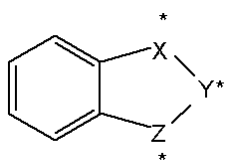
【請求項 9】

R_6 がイミダゾリル($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルキル、テトラヒドロピラニル($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルキル、ピペリジニル($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルキルおよびピリジル($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルキルから選択される、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 10】

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

【化 8】

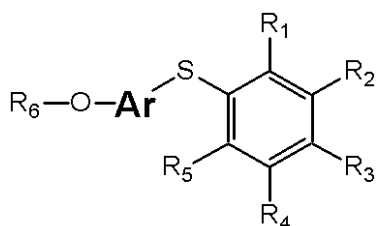


(式中、 X^* および Z^* は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ および $-\text{O}-$ から独立して選択される。ただし、 X^* および Z^* の少なくとも一方は $-\text{CH}_2-$ ではなく、そして Y^* は $-\text{C}(\text{O})-$ および $-(\text{C}(\text{R}'))_2)_v-$ から選択され、ここで、 R' は水素または 1 個から 4 個の炭素のアルキルであり、そして v は 1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

【請求項 11】

式 III:

【化 9】



〔式中、

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

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

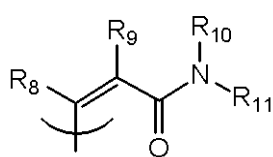
R_3 が上記で定義のシンナミド、式IVの置換基、式VIの置換基、およびシクロプロピル誘導体から選択されるとき、 R_1 と R_2 、および R_4 と R_5 は一体となって5から7員シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリル環を形成でき、そして R_1 が上記で定義のシンナミド、式IVの置換基、式VIの置換基、およびシクロプロピル誘導体から選択されるとき、 R_2 と R_3 、 R_3 と R_4 、および R_4 と R_5 は、一体となって5から7員シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリル環を形成でき、

R_6 はカルボキシシクロアルキルである。

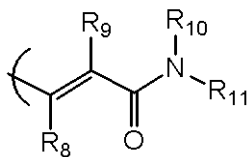
ただし、 R_1 および R_3 の少なくとも一方が下記：

A.

【化10】



“cis-シンナミド”



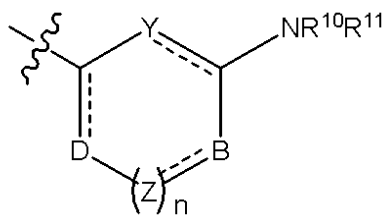
“trans-シンナミド”

(式中、 R_8 および R_9 は各々独立して水素、アルデヒド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、および他のカルボニル含有基から選択される)

として定義される cis-シンナミドまたは trans-シンナミドから選択されるシンナミド；

B. 式IVの置換基：

【化11】



IV

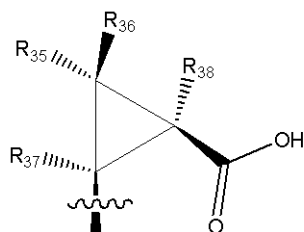
(式中、D、B、Y および Z は各々独立して $-CR^{31}=$ 、 $-CR^{32}R^{33}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、および $-NR^{34}-$ から成る群から選択され；

n は 0 から 3 の整数であり；そして

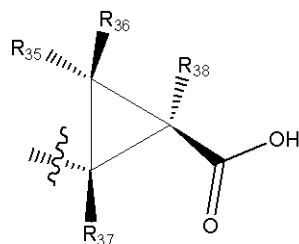
R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} は各々独立して水素、アルキル、カルボキシ、ヒドロキシアルキル、モノアルキルアミノカルボニルアルキル、ジアルキルアミノカルボニルアルキルおよびカルボキシアルキルから成る群から選択される)；

C.

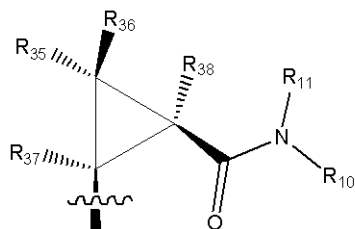
【化 1 2】



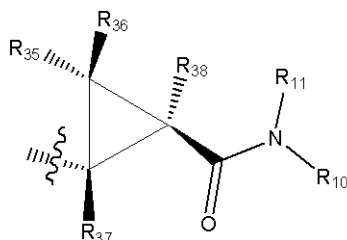
“cis-シクロプロパン酸”



“trans-シクロプロパン酸”



“cis-シクロプロパンアミド”



“trans-シクロプロパンアミド”

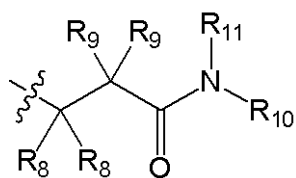
(式中、 R_{35} および R_{36} は各々独立して水素、アルキル、カルボキシ、ヒドロキシアルキル、およびカルボキシアルキルから成る群から選択され、そして

R_{37} および R_{38} は各々独立して水素、アルキル、カルボキシアルキル、モノアルキルアミノカルボニルアルキル、およびジアルキルアミノカルボニルアルキルから成る群から選択される)

として定義される cis-シクロプロパン酸、trans-シクロプロパン酸、cis-シクロプロパンアミドおよび trans-シクロプロパンアミドから選択されるシクロプロピル誘導体；

D. 式VIの置換基：

【化 1 3】

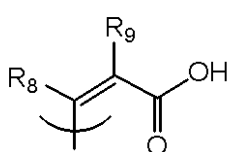


VI

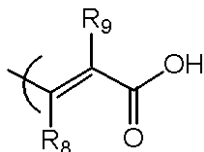
(式中、 R_8 および R_9 は上記で定義の通りである)；および

E. 式VIIのケイ皮酸：

【化 1 4】



“cis-ケイ皮酸”



“trans-ケイ皮酸”

(式中、 R_8 および R_9 は上記で定義の通りである)；

から選択され：

R_{10} および R_{11} は各々独立して水素、アルカノイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アリール、アリールアルキル、カルボキシ、シアノ、シクロ

アルキル、エステル、エーテル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、および他のカルボニル含有基から選択されるか、または

R₁₀ および R₁₁ が N と一体となって、水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立して選択される少なくとも 1 個の置換基に結合したヘテロシクリル基を形成し、そして

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

の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩およびプロドラッグ。

【請求項 12】

R₆ のカルボキシシクロアルキルが、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルから選択されるシクロアルキル基を含む、請求項 11 記載の化合物。

【請求項 13】

R₆ がカルボキシシクロヘキシルである、請求項 12 記載の化合物。

【請求項 14】

R₁ および R₂ が水素、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、およびニトロから選択される、請求項 1 から 13 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 15】

R₃ が “cis-シナミド” または “trans-シナミド” であり、そして R₁ が “cis-シナミド” または “trans-シナミド” ではない、請求項 1 から 14 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 16】

R₃ が式IVの置換基であり、そして R₁ が式IVの置換基ではない、請求項 1 から 15 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 17】

R₃ がシクロプロピル誘導体であり、そして R₁ がシクロプロピル誘導体ではない、請求項 1 から 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 18】

R₃ が式VIの置換基であり、そして R₁ が式VIの置換基ではない、請求項 1 から 17 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 19】

R₃ が式VIIの置換基であり、そして R₁ が式VIIの置換基ではない、請求項 1 から 18 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 20】

化合物が、ICAM-1 / LFA-1 生化学的相互作用アッセイにより測定して、約 1.0 μM 未満またはそれに等しい IC₅₀ を有する、請求項 1 から 19 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 21】

化合物が、ICAM-1 / LFA-1 生化学的相互作用アッセイにより測定して、約 0.1 μM 未満またはそれに等しい IC₅₀ を有する、請求項 20 記載の化合物。

【請求項 22】

化合物が、ICAM-1 / LFA-1 生化学的相互作用アッセイにより測定して、約 0.01 μM 未満またはそれに等しい IC₅₀ を有する、請求項 21 記載の化合物。

【請求項 23】

化合物が、ICAM-1/LFA-1 生化学的相互作用アッセイにより測定して、約 0.001 μ M 未満またはそれに等しい IC₅₀ を有する、請求項 22 記載の化合物。

【請求項 24】

化合物が、T 細胞増殖アッセイにより測定して、約 3.0 μ M 未満またはそれに等しい EC₈₀ を有する、請求項 1 から 23 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 25】

化合物が、T 細胞増殖アッセイにより測定して、約 0.3 μ M 未満またはそれに等しい EC₈₀ を有する、請求項 24 記載の化合物。

【請求項 26】

化合物が、T 細胞増殖アッセイにより測定して、約 0.03 μ M 未満またはそれに等しい EC₈₀ を有する、請求項 25 記載の化合物。

【請求項 27】

請求項 1 から 26 のいずれかに記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 28】

薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項 27 記載の医薬組成物。

【請求項 29】

請求項 1 から 26 のいずれかに記載の化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、炎症性疾患の処置法。

【請求項 30】

請求項 1 から 26 のいずれかに記載の化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、免疫疾患の処置法。

【請求項 31】

請求項 1 から 26 のいずれかに記載の化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、炎症を阻害する方法。

【請求項 32】

請求項 1 から 26 のいずれかに記載の化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、免疫応答を抑制する方法。

【請求項 33】

請求項 1 から 26 のいずれかに記載の化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、ICAM-1 と LFA-1 の相互作用が関連する疾患の処置法。

【請求項 34】

化合物が LFA-1 の相互作用ドメインに結合する、請求項 33 記載の方法。

【請求項 35】

請求項 1 から 26 のいずれかに記載の化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、少なくとも一部が LFA-1 により介在される疾患の処置法。

【請求項 36】

請求項 1 から 26 のいずれかに記載の化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、LFA-1 阻害剤に応答する疾患の処置法。

【請求項 37】

請求項 1 から 26 のいずれかに記載の化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、乾癬の処置法。

【請求項 38】

乾癬が慢性斑状乾癬である、請求項 37 記載の方法。

【請求項 39】

乾癬が膿疱性乾癬である、請求項 37 記載の方法。

【請求項 40】

乾癬が滴状乾癬である、請求項 37 記載の方法。

【請求項 41】

乾癬が乾癬性紅皮症である、請求項 37 記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0003

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0003】

背景技術

白血球機能関連抗原-1 (本明細書では"LF A-1"と呼び、CD11a/CD18としてもまた既知)は、全白血球上に発現される、ヘテロ二量体細胞表面接着受容体である。LF A-1に対する既知のカウンター受容体は、細胞内接着分子-1、2、および3(ICAM-1、ICAM-2、およびICAM-3)である。LF A-1/ICAMの機能的相互作用は、多くの炎症性過程としばしば関連する。LF A-1は、炎症反応において二重の役割を果たし得る：それは、T細胞の活性化中の共刺激分子として作用でき、そして、白血球の再循環と関連する接着相互作用に関与できる(レビューのために；T. A. Springer et al., Nature 1990, 346, 425-434およびM. Lub et al., Immunology Today 1995, 16, 479-483参照)。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0116

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0116】

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

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0126

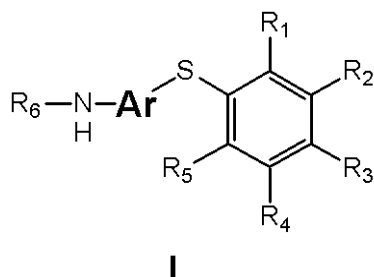
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0126】

本発明の他の態様は、式 I :

【化 7】



〔式中、

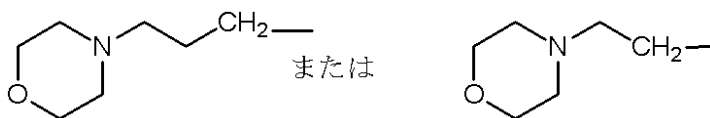
R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅は水素、アルキル、アルケニル、アルケンオキシ、アルキニル、アルデヒド、アルカノイル、アルコキシ、アミド、アミノ、アミノチオカルボニル、アリール、アリールオキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エーテル、エステル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、オキソ、ペルフルオロアルキル、スルホニル、スルホネート、チオ、および他のカルボニル含有基から独立

して選択され、

R_6 は非置換アルキル、非置換飽和シクロアルキル、非置換飽和カルボキシシクロアルキル、非置換カルボキシアルキル、および非置換ヘテロシクリルアルキルから選択され、ここで、該非置換飽和シクロアルキル、非置換飽和カルボキシシクロアルキル、非置換カルボキシアルキル、および非置換ヘテロシクリルアルキルは、式 I の NH に該アルキル基を介して結合している。

ただし、該ヘテロシクリルアルキルは

【化 8】

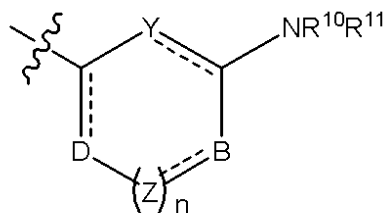


ではなく、

R_1 および R_3 の少なくとも一方が下記：

(A) 式 IV の置換基：

【化 9】



IV

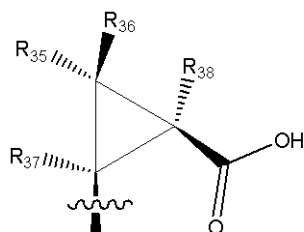
(式中、D、B、Y および Z は各々独立して $-CR^{31}=$ 、 $-CR^{32}R^{33}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、および $-NR^{34}-$ から成る群から選択され；

n は 0 から 3 の整数であり；そして

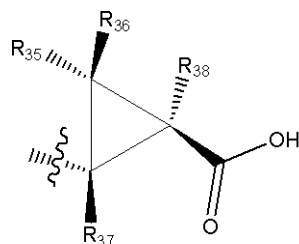
R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} は各々独立して水素、アルキル、カルボキシ、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノカルボニルアルキル、ジアルキルアミノカルボニルアルキルおよびカルボキシアルキルから成る群から選択される)；および

(B)

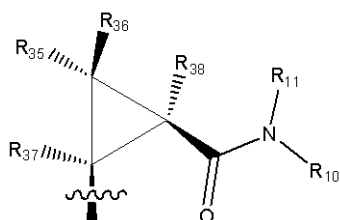
【化 10】



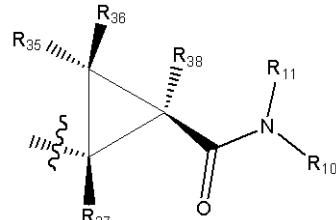
“c i s－シクロプロパン酸”



“t r a n s－シクロプロパン酸”



“c i s－シクロプロパンアミド”



“t r a n s－シクロプロパンアミド”

(式中、 R_{35} および R_{36} は各々独立して水素、アルキル、カルボキシ、ヒドロキシアルキルおよびカルボキシアルキルから成る群から選択され、そして

R_{37} および R_{38} は各々独立して水素、アルキル、カルボキシアルキル、アルキルアミノカルボニルアルキルおよびジアルキルアミノカルボニルアルキルから成る群から選択される)

として定義される c i s－シクロプロパン酸、t r a n s－シクロプロパン酸、c i s－シクロプロパンアミドおよび t r a n s－シクロプロパンアミドから選択されるシクロプロピル誘導体

から選択され、そして

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

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

R_3 がシンナミドであるとき、 R_1 および R_2 、および／または R_4 と R_5 が一体となって 5 から 7 員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成でき、そして R_1 がシンナミドであるとき、 R_2 と R_3 、 R_3 と R_4 、および／または R_4 と R_5 が一体となって 5 から 7 員環を形成でき、

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

の化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびプロドラッグを提供する。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 2 3 5

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 2 3 5 】

実施例 7

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

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

【手続補正 6】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 2 4 0

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 2 4 0 】

実施例 12

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

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