

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-511616

(P2005-511616A)

(43) 公表日 平成17年4月28日(2005.4.28)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/454	A 6 1 K 31/454	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/496	A 6 1 K 31/496	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/5377	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
C O 7 D 401/06	C O 7 D 401/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 41 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-543531 (P2003-543531)	(71) 出願人	504177206 サイオス インク. アメリカ合衆国 カリフォルニア 945 55、フリーモント、パセオ パドレ パ ークウェイ 6500
(86) (22) 出願日	平成14年11月8日 (2002. 11. 8)	(74) 代理人	100080816 弁理士 加藤 朝道
(85) 翻訳文提出日	平成16年5月7日 (2004. 5. 7)	(74) 代理人	100098648 弁理士 内田 潔人
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/035939	(74) 代理人	100080229 弁理士 石田 康昌
(87) 国際公開番号	W02003/041644	(72) 発明者	ヒギンズ、リンダ エス. アメリカ合衆国 カリフォルニア 943 03、パロ アルト、ルイス ロード 3 610
(87) 国際公開日	平成15年5月22日 (2003. 5. 22)		最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	60/338, 209		
(32) 優先日	平成13年11月9日 (2001. 11. 9)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 嚢胞性繊維症を治療する方法

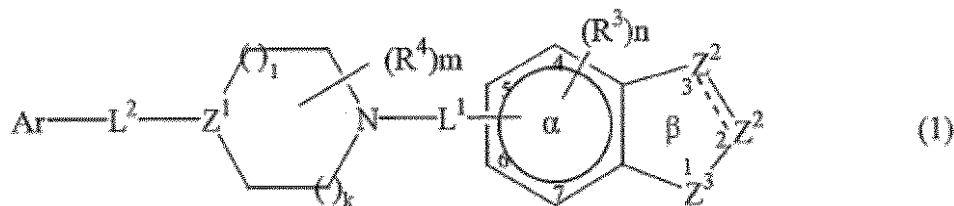
## (57) 【要約】

本発明は、特定のイミダゾール誘導体を投与することによって嚢胞性繊維症を治療する方法及び化合物に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ヒト被検体における嚢胞性繊維症を治療する方法であって、そのような治療を必要とする被検体に対し、治療上効果的な量の下記式で表される化合物、又はその薬学上許容できる塩、そのプロドラッグの形態又はその医薬組成物を投与することを含む方法：



10

ただし、

は単結合又は二重結合を表し；

一方の  $Z^2$  は  $CA$  又は  $CR^8A$  であり、他方のそれは  $CR^1$ 、 $CR^1_2$ 、 $NR^6$  又は  $N$  であり、それぞれの  $R^1$ 、 $R^6$  及び  $R^8$  は独立して水素原子又は非干渉置換基であり；

$A$  は  $-W_i-COX_jY$  であり、 $Y$  は  $COR^2$  又はその等配電子体であり、 $R^2$  は水素原子又は非干渉置換基であり、 $W$  及び  $X$  のそれぞれは 2 - 6 のスペーサーであり、 $i$  及び  $j$  のそれぞれは独立して 0 又は 1 であり；

20

$Z^3$  は  $NR^7$  又は  $O$  であり；

$R^7$  は非干渉置換基であり；

それぞれの  $R^3$  は独立して非干渉置換基であり；

$n$  は 0 - 3 であり；

$L^1$  及び  $L^2$  のそれぞれはリンカーであり；

それぞれの  $R^4$  は独立して非干渉置換基であり；

$m$  は 0 - 4 であり；

$Z^1$  は  $CR^5$  又は  $N$  であり、 $R^5$  は水素原子又は非干渉置換基であり；

$l$  及び  $k$  のそれぞれは 0 - 2 の整数であり、 $l$  及び  $k$  の合計は 0 - 3 であり；

$Ar$  は 0 - 5 非干渉置換基と置換されるアリール基であり、二つの非干渉置換基は縮合環を形成することができ；並びに

30

$L^2$  と結合する  $Ar$  の原子と環の中心との間の距離は、4.5 - 2.4 である。

## 【請求項 2】

$A$  は、 $COX_jCOR^2$  であり、

$R^2$  は、 $H$  であり、又はそれぞれ任意に八口、アルキル、ヘテロアルキル、 $SR$ 、 $OR$ 、 $NR_2$ 、 $OCOR$ 、 $NRCOR$ 、 $NRCONR_2$ 、 $NRSO_2R$ 、 $NRSO_2NR_2$ 、 $OCONR_2$ 、 $CN$ 、 $COOR$ 、 $CONR_2$ 、 $COR$ 、若しくは  $R_3Si$  と置換される、直鎖若しくは分岐鎖のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリーール、又はヘテロアリーールアルキルである形態であり、それぞれの  $R$  は、独立して  $H$ 、アルキル、アルケニル、若しくはアリール又はそのヘテロ原子含有形態であり、

40

或いは  $R^2$  は、 $OR$ 、 $NR_2$ 、 $SR$ 、 $NRCONR_2$ 、 $OCONR_2$ 、又は  $NRSO_2NR_2$  であり、それぞれの  $R$  は、独立して  $H$ 、アルキル、アルケニル、若しくはアリール又はそのヘテロ原子含有形態であり、同一の原子と結合される二つの  $R$  は、3 - 8 員環を形成してもよく、前記環は更に、それぞれ任意に八口、 $SR$ 、 $OR$ 、 $NR_2$ 、 $OCOR$ 、 $NRCOR$ 、 $NRCONR_2$ 、 $NRSO_2R$ 、 $NRSO_2NR_2$ 、 $OCONR_2$ 、又は  $R_3Si$  と置換される、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリーール、又はヘテロアリーールアルキルにより置換されてもよく、それぞれの  $R$  は、 $H$ 、アルキル、アルケニル、若しくはアリール又はそのヘテロ原子含有形態であり、同一の原子と結合される二つの  $R$  は、前記定義したように任意に置換され

50

る、3 - 8員環を形成してもよく；並びに  
存在する場合には、Xはアルキレンである請求項1の方法。

【請求項3】

Yは、 $COR^2$ の等配電子体である請求項1の方法。

【請求項4】

Yは、テトラゾール；1, 2, 3 - トリアゾール；1, 2, 4 - トリアゾール；又はイミダゾールである請求項3の方法。

【請求項5】

i及びjのそれぞれは、0である請求項1の方法。

【請求項6】

jは、0である請求項2の方法。

【請求項7】

Z<sup>3</sup>は、 $NR^7$ である請求項1の方法。

【請求項8】

R<sup>7</sup>は、Hであり、又は任意に置換したアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アシル、アロイル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、又はヘテロアルキルアリール、或いはSOR、SO<sub>2</sub>R、RCO、COOR、アルキル-COR、SO<sub>3</sub>R、CONR<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、CN、CF<sub>3</sub>、NR<sub>2</sub>、OR、アルキル-SR、アルキル-SOR、アルキル-SO<sub>2</sub>R、アルキル-OCOR、アルキル-COOR、アルキル-CN、アルキル-CONR<sub>2</sub>、又はR<sub>3</sub>Siであり、それぞれのRは独立してH、アルキル、アルケニル、若しくはアリール又はそのヘテロ形態である請求項7に記載の方法。

【請求項9】

R<sup>7</sup>は、Hであり、又は任意に置換したアルキル若しくはアシルである請求項8の方法。

【請求項10】

k及びlの両方が、1である請求項1の方法。

【請求項11】

L<sup>1</sup>は、CO、CHOH又はCH<sub>2</sub>である請求項1の方法。

【請求項12】

L<sup>1</sup>は、COである請求項11の方法。

【請求項13】

Z<sup>1</sup>は、Nである請求項1の方法。

【請求項14】

Z<sup>1</sup>は、CR<sup>5</sup>であり、R<sup>5</sup>は、H、OR、NR<sub>2</sub>、SR又はハロゲンであり、それぞれのRは独立してH、アルキル、アルケニル、若しくはアリール又はそのヘテロ原子含有形態である請求項1の方法。

【請求項15】

L<sup>2</sup>は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アシル、アロイル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアルキルアリール、NH-アロイル、ハロゲン、OR、NR<sub>2</sub>、SR、SOR、SO<sub>2</sub>R、OCOR、NRCOR、NRCOOR、CONR<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>Si及びNO<sub>2</sub>からなる群から選択される成分と任意に置換されるアルキレン(1-4C)又はアルケニレン(1-4C)であり、それぞれのRは、独立してH、アルキル、アルケニル、若しくはアリール又はそのヘテロ形態であり、L<sup>2</sup>における二つの置換基は、O、S及び/又はNであり3から8員を含む0-3ヘテロ原子を含む芳香族でない飽和又は不飽和の環を形成するために結合され、或いは前記二つの置換基は、カルボニル成分又はカルボニル成分のオキシム、オキシムエーテル、オキシムエステル若しくはケタールを形成するために結合されうる請求項1の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 16】

$L^2$  は、置換されていないアルキレンである請求項 15 の方法。

## 【請求項 17】

$L^2$  は、置換されていないメチレン、アルキルと置換されたメチレン、又は  $-CH=$  である請求項 15 の方法。

## 【請求項 18】

$Ar$  は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アシル、アロイル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアルキルアリール、 $NH$ -アロイル、ハロ、 $OR$ 、 $NR_2$ 、 $SR$ 、 $SOR$ 、 $SO_2R$ 、 $OCOR$ 、 $NRCOR$ 、 $NRCONR_2$ 、 $NRCOOR$ 、 $CONR_2$ 、 $RCO$ 、 $COOR$ 、アルキル- $OOR$ 、 $SO_3R$ 、 $CONR_2$ 、 $SO_2NR_2$ 、 $NRSO_2NR_2$ 、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $R_3Si$  及び  $NO_2$  からなる群から選択される 0 - 5 置換基と任意に置換され、それぞれの  $R$  は、独立して  $H$ 、アルキル、アルケニル若しくはアリール又はそのヘテロ形態であり、隣接した位置における二つの前記任意の置換基は、3 - 8 員を含む縮合した、任意に置換した芳香族の又は芳香族でない、飽和又は不飽和の環を形成するために結合されうる請求項 1 の方法。

10

## 【請求項 19】

$Ar$  は、任意に置換したフェニルである請求項 18 の方法。

## 【請求項 20】

前記任意の置換がハロ、 $OR$ 、又はアルキルによるものである請求項 19 の方法。

20

## 【請求項 21】

前記フェニルは、置換されていないもの、又はただ一つの置換基を有するものである請求項 20 の方法。

## 【請求項 22】

$R^4$  は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アシル、アロイル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアルキルアリール、 $NH$ -アロイル、ハロ、 $OR$ 、 $NR_2$ 、 $SR$ 、 $SOR$ 、 $SO_2R$ 、 $OCOR$ 、 $NRCOR$ 、 $NRCONR_2$ 、 $NRCOOR$ 、 $CONR_2$ 、 $RCO$ 、 $COOR$ 、アルキル- $OOR$ 、 $SO_3R$ 、 $CONR_2$ 、 $SO_2NR_2$ 、 $NRSO_2NR_2$ 、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $R_3Si$  及び  $NO_2$  からなる群から選択され、それぞれの  $R$  は、独立して  $H$ 、アルキル、アルケニル若しくはアリール又はそのヘテロ形態であり、隣接した位置における二つの  $R^4$  は、3 - 8 員を含む縮合した、任意に置換した芳香族の又は芳香族でない、飽和又は不飽和の環を形成するために結合されうる、或いは  $R^4$  は、 $=O$  又はそのオキシム、オキシムエーテル、オキシムエステル若しくはケタールである請求項 1 の方法。

30

## 【請求項 23】

$R^4$  は、ハロ、 $OR$ 、又はアルキルである請求項 22 の方法。

## 【請求項 24】

$m$  は、0、1、又は 2 である請求項 23 の方法。

## 【請求項 25】

$m$  は、2 であり、両方の  $R^4$  は、アルキルである請求項 24 の方法。

40

## 【請求項 26】

それぞれの  $R^3$  は、ハロ、アルキル、ヘテロアルキル、 $OCOR$ 、 $OR$ 、 $NRCOR$ 、 $SR$ 、又は  $NR_2$  であり、 $R$  は、 $H$ 、アルキル、アリール、又はそのヘテロ形態である請求項 1 の方法。

## 【請求項 27】

$R^3$  は、ハロ又はアルコキシである請求項 26 の方法。

## 【請求項 28】

$n$  は、0、1 又は 2 である請求項 27 の方法。

## 【請求項 29】

$L^1$  は、環に対して、その 4 -、5 - 又は 6 - 位で結合される請求項 1 の方法。

50

## 【請求項 30】

3位の $Z^2$ は、CA又は $CH^1A$ である請求項1の方法。

## 【請求項 31】

2位の $Z^2$ は、 $CR^1$ 又は $CR^1_2$ である請求項1の方法。

## 【請求項 32】

$R^1$ は、水素原子であり、又はアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アシル、アロイル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアルキルアリール、NH-アロイル、ハロ、OR、 $NR_2$ 、SR、SOR、 $SO_2R$ 、OCOR、NRCOR、NRCO $NR_2$ 、NRCOOR、OCO $NR_2$ 、RCO、COOR、アルキル-OOR、 $SO_3R$ 、CON $R_2$ 、 $SO_2NR_2$ 、NRSO $2NR_2$ 、CN、 $CF_3$ 、 $R_3Si$ 、又は $NO_2$ であり、それぞれのRは独立してH、アルキル、アルケニル、若しくはアリール又はそのヘテロ形態であり、二つの $R^1$ は、3-8員を含む縮合した、任意に置換した芳香族の又は芳香族でない、飽和又は不飽和の環を形成するために結合されうる請求項31の方法。

10

## 【請求項 33】

それぞれの $R^1$ は、H、アルキル、アシル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ハロ、OR、 $NR_2$ 、SR、NRCOR、アルキル-OOR、RCO、COOR、及びCNからなる群から選択され、それぞれのRは独立してH、アルキル、若しくはアリール又はそのヘテロ形態である請求項32の方法。

## 【請求項 34】

2位の $Z^2$ は、N又は $NR^6$ である請求項30の方法。

20

## 【請求項 35】

$R^6$ は、H若しくはアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アシル、アロイル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、若しくはヘテロアルキルアリールであり、又はSOR、 $SO_2R$ 、RCO、COOR、アルキル-COR、 $SO_3R$ 、CON $R_2$ 、 $SO_2NR_2$ 、CN、 $CF_3$ 、若しくは $R_3Si$ であり、それぞれのRは独立してH、アルキル、アルケニル、若しくはアリール又はそのヘテロ形態である請求項34の方法。

## 【請求項 36】

///

30

は、二重結合を表す請求項1の方法。

## 【請求項 37】

$L^2$ と結合したAr上の原子と環の中心との距離は、7.5-11である請求項1の方法。

## 【請求項 38】

式(1)の化合物は、本出願における表2及び3に示される化合物からなる群から選択される請求項1の方法。

## 【請求項 39】

ヒト被検体における嚢胞性繊維症を治療するための医薬組成物であって、少なくとも一つの薬学上許容できる賦形剤との混合で、治療上効果的な量の請求項1の化合物又は請求項1の化合物の混合物を含む医薬組成物。

40

## 【請求項 40】

更に追加的な治療剤を含む請求項39の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、インドール誘導体を用いて嚢胞性繊維症を治療する方法に関する。この出願は、参照によりここに組み込まれ、2001年11月9日に提出された米国出願第60/338,209号についての優先権を主張する。

50

## 【背景技術】

## 【0002】

2000年12月7日に発行されたPCT公開公報は、p38キナーゼの特異的な阻害剤であるインドール由来化合物を開示する(特許文献1参照)。この文献の開示は、参照によりここに組み込まれる。p38 - のキナーゼ活性の阻害剤が有用な抗炎症薬であることがその文献において開示されている。p38マイトジェン活性化プロテインキナーゼ(p38 mitogen activated protein kinase; p38-MAPK)が肺炎に影響することが更に理解される。

## 【0003】

より具体的には、Nickらの一つの論文は、LPSによって誘発された緩和な肺炎マウスモデルを開示する(非特許文献1参照)。p38-MAPKの阻害剤に対する暴露により、マウス及びヒトの、好中球及びマクロファージからの、TNF-及びマクロファージ炎症蛋白質2(macrophage inflammatory protein 2; MIP-2)の放出が遮断され、並びにケモカイン(chemokine)MIP-2及びKCに対するマウスの好中球の遊走が阻止されるということがインビトロで示された。対照的に、マウスモデル自身におけるTNF-及びMIP-2の放出を遮断するために、肺胞のマクロファージでは1000倍高い濃度の阻害剤が必要とされ、p38-MAPKの阻害により、気室におけるTNF-の放出と好中球の蓄積とが低減されたが、気室からのMIP-2及びKCの回収は、これによる影響を受けなかった。また、単核細胞の蓄積はあまり減少しなかった。著者らは、p38-MAPKカスケードにおける他の白血球と比較したとき、好中球によるより高い依存性が、肺における炎症を早期に調節する方法を示唆すると結論づけている。

## 【0004】

非特許文献2では、慢性閉塞性肺疾患のマウスモデル及び肺繊維症のモデルにおけるp38-MAPKキナーゼ阻害剤の効果が検討された。彼らは、ラットにおける、ブレオマイシン誘発肺繊維症モデルにおいて、気道好中球浸潤及びIL-6レベルが、その阻害剤の投与によって抑制されることを見出した。その阻害剤は、二次性肺高血圧症を示す右室肥大を激減させた。著者らは、その阻害剤が慢性閉塞性肺疾患及び繊維症と一般に関連付けられる後遺症の領域に対して効果的であると結論づけている。

## 【0005】

加えて、非特許文献3では、気管支上皮細胞を使用して、インビトロでの研究において、p38-MAPK阻害剤が高浸透圧-誘発IL-8合成を減少させたと結論づけた。抗酸化剤が、高浸透圧により誘発されたp38-MAPKの活性化を遮断することが示された。

## 【0006】

PCT公報である特許文献2では、p38の阻害剤(及び他の複数の蛋白質)が心肥大を治療することにおいて有用であるかもしれないことが推測される。この文献では、更に機能不全を誘発した心肥大の中には、嚢胞性繊維症が含まれるかもしれないことが推測される。

## 【0007】

上述の文献は、p38-キナーゼ又はp38-MAPK阻害剤が抗炎症効果を発揮し、好中球遊走を低減するという一般知識の具体例である。

## 【0008】

非特許文献4は、嚢胞性繊維症における流行性肺病原体であるといわれるB.cepaciaでヒト肺上皮細胞を感染させた後、p38キナーゼの阻害剤が、これらの細胞によるIL-8の分泌を阻害することを開示する。

## 【0009】

嚢胞性繊維症それ自体は、塩素イオンチャンネルをコード化する遺伝子における遺伝子欠陥の結果であると知られている。塩素イオンチャンネルは、種々の組織における分泌管を詰めることを防ぐため、最も重要な肺のみならず膵臓において及び男性生殖器においてもまた、活性形で存在しなければならない。分泌管が詰まるので、粘液がこれらの器官におい

て蓄積する傾向にあり、器官、特に肺は、食い止めることが困難である感染の標的となる。炎症反応、及び嚢胞性繊維症患者の肺中への好中球の遊走は、この感染に対する反応であるかもしれない。

【0010】

一般に、嚢胞性繊維症は、好中球による肺の大量の浸潤物を含む慢性肺炎（症）の特徴がある。その炎症は、細菌又は微生物の感染より前に起こり、この感染は、病的症状及び死亡の主要な原因である。多量の粘液充填及びエラスターゼ並びに進行性の障害をもたらす炎症媒介物質がある。

【0011】

非特許文献5は、嚢胞性繊維症遺伝子発現における高浸透性の反応の重要性について特に言及する。嚢胞性繊維症膜内外電気伝導調節遺伝子（cystic fibrosis transmembrane conductance regulator；CFTR）は、分泌上皮全体にわたるイオン輸送を調節するcAMP-調節塩素チャネルである。嚢胞性繊維症を有する個体において欠陥があるのはこの遺伝子である。この遺伝子の発現は、添加した塩素イオンにより減少されるが、この減少は、p38キナーゼの阻害剤を投与する効果によって示されるような、p38キナーゼカスケードの活性を必要とする。しかしながら、著者らは、このプロセスの全般的な複雑さについて特に言及する。

【0012】

以上のことをまとめてみると、従来技術において立証されたp38-の効果は、肺好中球のケモキネシスを含まないが化学走性の阻害を含み；好中球によるMIP-2及びTNF-分泌の遮断；好中球のストレス誘発アポトーシスの阻止、気管支上皮細胞からのIL-8分泌の抑制；肺微小血管内皮細胞の硬化の抑制；並びに好中球遊走の低減である。これらの報告のいくつかは、p38-キナーゼの阻害剤が好中球によるTNF-産物と同様にIL-6及びMMP-9の分泌を減ずるということが明らかになった動物モデルにおいて検証されている。

【0013】

肺マクロファージは、p38阻害に対して抵抗性があることもまた理解されている。嚢胞性繊維症を有する患者の気道において永續性の病原体である*P.aeruginosa*における追加研究に関し、非特許文献6は、この感染の抑制はp38-キナーゼから独立した経路により左右されるということを示唆する。CFTR変異体マウスは、*Pseudomonas*に対して過度に反応し、それゆえ嚢胞性繊維症の改善は、望ましくはこの感染の調節を含む。

【0014】

嚢胞性繊維症の現行の治療法は、全く満足のいくようなものではない。高い服用量のイブプロフェン及びプレドニゾンの投薬量は、効き目があるとはいえ、容認できない副作用を有する。嚢胞性繊維症基金（Cystic Fibrosis Foundation）は長期にわたるイブプロフェン治療を勧めるが、副作用のためこの方法で治療される患者は10%未満である。

【0015】

p38-キナーゼが病気症状において見出されるような肺への好中球遊走を起動させる刺激薬に対する反応、それに従った好中球によるサイトカインの放出のために必要とされるということは理解されるが、嚢胞性繊維症の症状を改善し、或いはうまく治療又は予防するためのp38-キナーゼの阻害剤の能力については明らかでないことが明白である。作用上さまざまなメカニズムがある。好中球の存在は、過剰の粘液により誘引される感染を食い止めることにおいて主要な要因であるので、好中球遊走の完全な抑制が炎症反応を阻害する容認できない副作用を構成するであろう。したがって、本発明は、特定のインドール誘導体を使用して嚢胞性繊維症を治療する方法を提供することによってこの不明瞭さを解決する。

【特許文献1】国際公開第00/71535号

【特許文献2】国際公開第99/19473号

【非特許文献1】Nick, J.A., et al., *J. Immunol.* (2000) 164:2151-2159

【非特許文献2】Underwood, D.C., et al., *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* (200

10

20

30

40

50

0) 279:L895-L902

【非特許文献 3】Loitsch, S.M., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. (2000) 276:571-578

【非特許文献 4】Reddi, K., et al., FASEB Journal (2001) 15:A588

【非特許文献 5】Baudouin-Legros, M., et al., Am. J. Physiol. Cell Physiol. (2000) 278:C49-56

【非特許文献 6】Terada, L.S., et al., Infect. Immun. (1999) 67:2371-2376

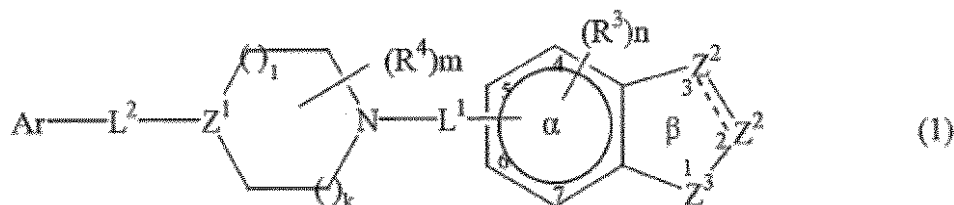
【発明の開示】

【0016】

本発明は、ヒトにおける嚢胞性繊維症を治療することにおいて有用な方法及び化合物に関する。 10

【0017】

本発明の化合物は、下記式で表されるもの：



及びその薬学上許容できる塩又はその医薬組成物である。ただし、 20

は単結合又は二重結合を表し；

一方の  $Z^2$  は  $CA$  又は  $CR^8A$  であり、他方のそれは  $CR^1$ 、 $CR^1_2$ 、 $NR^6$  又は  $N$  であり、それぞれの  $R^1$ 、 $R^6$  及び  $R^8$  は独立して水素原子又は非干渉置換基 (noninterfering substituent) であり；

$A$  は  $-W_i-CO X_j Y$  であり、 $Y$  は  $CO R^2$  又はその等配電子体であり、 $R^2$  は水素原子又は非干渉置換基であり、 $W$  及び  $X$  のそれぞれは 2 - 6 のスペーサーであり、 $i$  及び  $j$  のそれぞれは独立して 0 又は 1 であり；

$Z^3$  は  $NR^7$  又は  $O$  であり；

$R^7$  は非干渉置換基であり；

それぞれの  $R^3$  は独立して非干渉置換基であり；

$n$  は 0 - 3 であり；

$L^1$  及び  $L^2$  のそれぞれはリンカーであり；

それぞれの  $R^4$  は独立して非干渉置換基であり；

$m$  は 0 - 4 であり；

$Z^1$  は  $CR^5$  又は  $N$  であり、 $R^5$  は水素原子又は非干渉置換基であり；

$l$  及び  $k$  のそれぞれは 0 - 2 の整数であり、 $l$  及び  $k$  の合計は 0 - 3 であり；

$Ar$  は 0 - 5 非干渉置換基と置換したアリール基であり、二つの非干渉置換基は縮合環を形成することができ；並びに 40

$L^2$  と結合する  $Ar$  の原子と環の中心との間の距離は、4.5 - 24 である。

【0018】

本発明は、これらの化合物又はその医薬組成物を使用して嚢胞性繊維症症状を治療する方法に関する。その方法は、そのような治療を必要とする被検体 (被験者) に対し、有効量の式 (1) の化合物又はその医薬組成物を投与することを含む。

【発明を実施するための形態】

【0019】

式 (1) の化合物は、嚢胞性繊維症を治療することにおいて有用である。

【0020】

本発明において有用な化合物は、インドールの 2 - 位又は 3 - 位に対応する位置に必須 50



の置換基、A、を含むインドール型化合物の誘導体である。一般に、インドール型の核が好ましいが、本発明の範囲内での代替物をまた下記に示す。

【0021】

上記において、分子の特定の位置は、「非干渉置換基」を認めるものとして記載される。一般的に表すこれらの位置における置換基は、全体として扱われる分子の本質的な活性と関連しないので、この用語が用いられる。種々様々な置換基をこれらの位置において用いることができ、任意の置換基が非干渉かどうかを決定することは、通常の知識の範囲内で十分である。

【0022】

ここに用いられるように、「非干渉置換基」は、式(1)の化合物がp38- 活性を阻害する能力を定性的に損なわせないような置換基である。それゆえ、置換基はp38- の阻害の程度を変更してもよい。しかしながら、式(1)の化合物がp38- 活性を阻害する能力を維持する限り、置換基は「非干渉」と分類されるであろう。P38- 活性を阻害するいくつかの化合物の能力を測定するための多数の測定法が当該技術において利用できる。この評価のための全血測定法を以下に詳述する：p38- のための遺伝子をクローン化して、蛋白質を組換え型で調製することができ、その活性を、この活性を妨げる任意に選択した化合物の能力の評価を含めて評価することができる。その分子の本質的な特徴は、しっかりと定義される。「非干渉置換基」により占有される位置を、その技術において理解されるように通常の有機成分により置換することができる。本発明に対してそのような置換基の外部範囲を試験することは不適切である。その化合物の本質的な特徴は、ここに詳細に示される。

【0023】

加えて、L<sup>1</sup> 及びL<sup>2</sup> は、ここにリンカーとして記載される。そのようなリンカーの性質は、それらがその分子の部分の間で与える距離であればそれほど重要でない。一般的なリンカーは、アルキレン、即ち(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R；アルケニレン、即ち一方の末端に二重結合を含んだ、二重結合を含むアルキレン成分を含む。他の適当なリンカーは、例えば、置換したアルキレン類、又はアルケニレン類、カルボニル成分等を含む。

【0024】

ここに用いたように、「炭化水素残基(hydrocarbyl residue)」は炭素及び水素のみを含む残基のことをいう。その残基は、脂肪族又は芳香族、直鎖、環、分岐、飽和、又は不飽和であってもよい。しかしながら、炭化水素残基は、そう述べたときには、置換残基の炭素及び水素部分に加えてヘテロ原子を含んでもよい。それゆえ、そのようなヘテロ原子を含むと明確に示したときには、炭化水素残基もまたカルボニル基、アミノ基、水酸基等を含んでもよく、又は炭化水素残基の「バックボーン」の範囲内でヘテロ原子を含んでもよい。

【0025】

ここに用いたように、「無機残基」は、炭素を含まない残基のことをいう。例えば、ハロ、ヒドロキシ、NO<sub>2</sub>、又はNH<sub>2</sub>を含むが、これらに限定されない。

【0026】

ここに用いたように、用語「アルキル」、「アルケニル」及び「アルキニル」は直鎖及び分岐鎖並びに環状の一価置換基を含む。例えば、メチル、エチル、イソブチル、シクロヘキシル、シクロペンチルエチル、2-プロペニル、3-ブチニル等を含む。一般的には、アルキル、アルケニル及びアルキニル置換基は、1-10C(アルキル)或いは2-10C(アルケニル又はアルキニル)を含む。好ましくは、それらは、1-6C(アルキル)或いは2-6C(アルケニル又はアルキニル)を含む。ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル及びヘテロアルキニルは同様に定義されるが、バックボーン残基に1-2O、S又はNヘテロ原子又はその組み合わせを含めてもよい。

【0027】

ここに用いたように、「アシル」は、カルボニル基を経て付加的な残基と結合したアルキル、アルケニル、アルキニル、及び関連したヘテロ形態の定義を含む。

## 【0028】

「芳香族」成分は、フェニル又はナフチル等の単環式又は縮合二環式成分のことをいう；「複素環式芳香族」もまたO、S及びNから選択される一又はそれ以上のヘテロ原子を含む単環式又は縮合二環式系のことをいう。ヘテロ原子の含有では、6員環に加えて5員環の含有が認められる。それゆえ、一般の環系は、ピリジル、ピリミジル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、イソキノリル、キノリル、ベンゾチアゾイル、ベンゾフラニル、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル等を含む。環系全体を通じた電子分布からみて芳香族性の特性を有するいかなる単環式又は縮合二環式系もこの定義中に含まれる。通常、環系は、5 - 12員環原子を含む。

## 【0029】

同様に、「アリールアルキル」及び「ヘテロアルキル」は、置換した又は置換していない、飽和又は不飽和、通常1 - 6Cの炭素鎖を含む炭素鎖を経て他の残基と結合した芳香族及び複素環式芳香族系のことをいう。これらの炭素鎖もまたカルボニル基を含んでもよく、それゆえアシル成分としての置換基を与えることができる。

## 【0030】

式1の化合物が一又はそれ以上のキラル中心を含むとき、本発明は立体異性体又は鏡像異性体の混合物と同様に光学的に純粋な形態を含む。

## 【0031】

$L^2$  と結合したArの原子と環との間の化合物の部分に関して、 $L^1$  及び $L^2$  は、4 . 5 - 24、好ましくは6 - 20、より好ましくは7 . 5 - 10の距離で環から置換基Arに間隔をあけるリンカーである。その距離は、環の中心からリンカー $L^2$ が結合されるArの原子まで測定される。通常、非制限だが、 $L^1$  及び $L^2$ の形態は、CO及びその等配電子体、若しくは任意に置換される等配電子体、又はより長鎖の型である。特に、 $L^2$ は、非干渉置換基と任意に置換したアルキレン又はアルケニレンであってもよく、或いは、 $L^1$ 又は $L^2$ は、N、S又はO等のヘテロ原子であってもよい又はこれらを含む。そのような置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アシル、アロイル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアルキルアリール、NH - アロイル、ハロ、OR、NR<sub>2</sub>、SR、SOR、SO<sub>2</sub>R、OCOR、NRCOR、NRCONR<sub>2</sub>、NRCOOR、OCONR<sub>2</sub>、RCO、COOR、アルキル - OOR、SO<sub>3</sub>R、CONR<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、NR SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、CN、CF<sub>3</sub>、R<sub>3</sub>Si及びNO<sub>2</sub>からなる群から選択される成分を含み、これらに限定される。ただし、それぞれのRは、独立してH、アルキル、アルケニル若しくはアリール又はそのヘテロ形態であり、 $L^2$ における二つの置換基は、O、S及び/又はNであり3から8員を含む0 - 3ヘテロ原子を含む芳香族でない飽和又は不飽和の環を形成するために結合され、或いは前記二つの置換基は、カルボニル成分又はカルボニル成分のオキシム、オキシムエーテル、オキシムエステル若しくはケタールを形成するために結合されうる。

## 【0032】

CO及びCH<sub>2</sub>の等配電子体は、SO、SO<sub>2</sub>、又はCHOHを含む。CO及びCH<sub>2</sub>が好ましい。

## 【0033】

それゆえ、 $L^2$ は0 - 2置換基と置換される。適当な場合、 $L^2$ における二つの任意の置換基は、3から8員を含むO、S及び/又はN等の0 - 3ヘテロ原子を含む芳香族でない飽和又は不飽和の炭化水素環を形成するために結合されうる。 $L^2$ における二つの任意の置換基は、続いてオキシム、オキシムエーテル、オキシムエステル、又はケタールに転化されうるカルボニル成分を形成するために結合されうる。

## 【0034】

Arは、アリール、6 - 5縮合ヘテロアリールを含むヘテロアリール、脂環式又は任意に置換されうるヘテロ脂環式(cycloheteroaliphatic)である。Arは好ましくは置換基を有していても良いフェニルである。

10

20

30

40

50

## 【0035】

Arにおけるそれぞれの置換基は、独立してO、S及びNから選択される0 - 5ヘテロ原子を含む炭化水素残基(1 - 20C)、又は無機残基である。好ましい置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アシル、アロイル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアルキルアリール、NH - アロイル、ハロ、OR、NR<sub>2</sub>、SR、SOR、SO<sub>2</sub>R、OCOR、NRCOR、NRCONR<sub>2</sub>、NRCOOR、CONR<sub>2</sub>、RCO、COOR、アルキル - OOR、SO<sub>3</sub>R、CONR<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、NRSO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、CN、CF<sub>3</sub>、R<sub>3</sub>Si及びNO<sub>2</sub>からなる群から選択されるものを含む。ただし、それぞれのRは、独立してH、アルキル、アルケニル若しくはアリール又はそのヘテロ形態であり、隣接した位置における二つの前記任意の置換基は、3 - 8員を含む縮合した、任意に置換した芳香族の又は芳香族でない、飽和又は不飽和の環を形成するために結合されうる。より好ましい置換基は、ハロ、アルキル(1 - 4C)並びにより好ましくはフルオロ、クロロ及びメチルを含む。これらの置換基は、Arのアリール環の全ての可能な位置、好ましくは1 - 2の位置、最も好ましくは一つの位置を占有してもよい。これらの置換基は、列挙したものと同様の置換基と任意に置換されてもよい。もちろん、ハロ等のいくつかの置換基は、当業者に知られるように、更に置換されない。

10

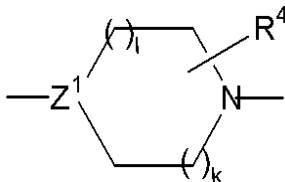
## 【0036】

Arにおける二つの置換基は、3 - 8員を含む縮合した、任意に置換した芳香族の又は芳香族でない、飽和又は不飽和の環を形成するために結合されうる。

20

## 【0037】

L<sup>1</sup>とL<sup>2</sup>の間は、下記式のピペリジン型成分である：



## 【0038】

Z<sup>1</sup>はCR<sup>5</sup>又はNである。ただし、R<sup>5</sup>は、H又は非干渉置換基である。l及びkのそれぞれは0 - 2の整数である。ただし、l及びkの合計は0 - 3である。非干渉置換基R<sup>5</sup>は、制限はないが、ハロ、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリール、アシル、カルボキシ、又はヒドロキシを含む。好ましくは、R<sup>5</sup>は、H、アルキル、OR、NR<sub>2</sub>、SR又はハロである。ただし、RはH又はアルキルである。したがって、R<sup>5</sup>は、R<sup>4</sup>置換基と、3 - 8員及びO、N及び/又S等の0 - 3ヘテロ原子を含む任意に置換した芳香族でない、飽和又は不飽和の炭化水素環を形成するために結合されうる。好ましい形態は、Z<sup>1</sup>がCH又はN、並びにl及びkの両方が1である化合物を含む。

30

## 【0039】

R<sup>4</sup>は、O、S及びNから選択される0 - 5ヘテロ原子を含む炭化水素残基(1 - 20C)等の非干渉置換基を表す。好ましくは、R<sup>4</sup>は、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、RCO、=O、アシル、ハロ、CN、OR、NRCOR、NRである。ただし、Rは、H、アルキル(好ましくは1 - 4C)、アリール、又はそのヘテロ形態である。それぞれの適した置換基は、1 - 3置換基と置換していない又は置換したそれ自体である。置換基は、好ましくは独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アシル、アロイル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアルキルアリール、NH - アロイル、ハロ、OR、NR<sub>2</sub>、SR、SOR、SO<sub>2</sub>R、OCOR、NRCOR、NRCONR<sub>2</sub>、NRCOOR、CONR<sub>2</sub>、RCO、COOR、アルキル - OOR、SO<sub>3</sub>R、CONR<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、NRSO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、CN、CF<sub>3</sub>、R<sub>3</sub>Si及びNO<sub>2</sub>を含む群から選択される。ただし

40

50

、それぞれのRは、独立してH、アルキル、アルケニル若しくはアリール又はそのヘテロ形態であり、隣接した位置における二つのR<sup>4</sup>は、3 - 8員を含む縮合した、任意に置換した芳香族の又は芳香族でない、飽和又は不飽和の環を形成するために結合されうる。或いはR<sup>4</sup>は、=O又はそのオキシム、オキシムエーテル、オキシムエステル若しくはケタールである。R<sup>4</sup>は、環上にm回生じてよい；mは、0 - 4の整数である。R<sup>4</sup>の好ましい形態は、アルキル(1 - 4C)特に二つのアルキル置換基及びカルボニルを含む。最も好ましくは、R<sup>4</sup>は、ピペリジニル若しくはピペラジニル環の2及び5位若しくは3及び6位に二つのメチル基又は好ましくはその環の5 - 位にO=を含む。置換した形態は、キラルでもよく、遊離した鏡像異性体が好ましいかもしれない。

#### 【0040】

R<sup>3</sup>もまた、非干渉置換基を表す。そのような置換基は、O、S及びN又はNから選択される0 - 2ヘテロ原子を含む炭化水素残基(1 - 6C)並びに無機残基を含む。nは0 - 3、好ましくは0又は1の整数である。好ましくは、R<sup>3</sup>により表される置換基は、独立してハロ、アルキル、ヘテロアルキル、OCOR、OR、NRCOR、SR、又はNR<sub>2</sub>である。ただし、Rは、H、アルキル、アリール、又はそのヘテロ形態である。より好ましくは、R<sup>3</sup>置換基は、アルキル、アルコキシ、又はハロ、並びに最も好ましくは、メトキシ、メチル、及びクロロから選択される。最も好ましくは、nは0であり、環は、L<sup>1</sup>を除いて置換されず、或いはnは1であり、R<sup>3</sup>はハロ又はメトキシである。

#### 【0041】

と標識された環において、Z<sup>3</sup>は、NR<sup>7</sup>又はOであってもよい、即ち、化合物は、インドール又はベンゾフランと同類であってもよい。仮にC<sup>3</sup>がNR<sup>7</sup>である場合には、R<sup>7</sup>の好ましい形態は、H又は任意に置換したアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アシル、アロイル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、又はヘテロアルキルアリールを含み、或いはSOR、SO<sub>2</sub>R、RCO、COOR、アルキル-COR、SO<sub>3</sub>R、CONR<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、CN、CF<sub>3</sub>、NR<sub>2</sub>、OR、アルキル-SR、アルキル-SOR、アルキル-SO<sub>2</sub>R、アルキル-OCOR、アルキル-COOR、アルキル-CN、アルキル-CONR<sub>2</sub>、又はR<sub>3</sub>Siである。ただし、それぞれのRは独立してH、アルキル、アルケニル、若しくはアリール又はそのヘテロ形態である。より好ましくは、R<sup>7</sup>は、水素原子であり、又はアルキル(1 - 4C)、好ましくはメチルであり、又はアシル(1 - 4C)であり、COOR

#### 【0042】

表示された点線は二重結合を表すことが好ましい；しかしながら、飽和した環を含む化合物もまた本発明の目的の範囲内に含まれる。

#### 【0043】

好ましくは、必須の置換基CA又はCR<sup>8</sup>Aは、3 - 位において存在する；この置換基がどちらの位置にあるかにかかわらず、他の位置はCR<sup>1</sup>、CR<sup>1</sup><sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>又はNである。CR<sup>1</sup>が好ましい。R<sup>1</sup>の好ましい形態は、水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アシル、アロイル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアルキルアリール、NH - アロイル、ハロ、OR、NR<sub>2</sub>、SR、SOR、SO<sub>2</sub>R、OCOR、NRCOR、NRCOR<sub>2</sub>、NRCOOR、OCONR<sub>2</sub>、RCO、COOR、アルキル-OOR、SO<sub>3</sub>R、CONR<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、NRSO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、CN、CF<sub>3</sub>、R<sub>3</sub>Si、及びNO<sub>2</sub>を含む。ただし、それぞれのRは独立してH、アルキル、アルケニル、若しくはアリール又はそのヘテロ形態であり、二つのR<sup>1</sup>は、3 - 8員を含む縮合した、任意に置換した芳香族の又は芳香族でない、飽和又は不飽和の環を形成するために結合されうる。最も好ましく

10

20

30

40

50

は、 $R^1$  は、H、メチル等のアルキル、最も好ましくは、標識された環が二重結合を含み、 $CR^1$  がCH又はC-アルキルである。 $R^1$  の他の好ましい形態は、H、アルキル、アシル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ハロ、OR、 $NR_2$ 、SR、NRCOR、アルキル-OOR、RCO、COOR、及びCNを含む。ただし、それぞれのRは独立してH、アルキル、若しくはアリール又はそのヘテロ形態である。

## 【0044】

CAにより占有されていない位置が $CR^1$ を含むことが好ましい一方、その位置はまたN又は $NR^6$ でありうる。 $NR^6$ はそれほど好ましくはない(標識された環が飽和されると推測されるので)が、もし $NR^6$ が存在する場合には、 $R^6$ の好ましい形態は、H若しくはアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アシル、アロイル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、若しくはヘテロアルキルアリールを含み、又はSOR、 $SO_2R$ 、RCO、COOR、アルキル-COR、 $SO_3R$ 、 $CONR_2$ 、 $SO_2NR_2$ 、CN、 $CF_3$ 、若しくは $R_3Si$ である。ただし、それぞれのRは独立してH、アルキル、アルケニル、若しくはアリール又はそのヘテロ形態である。

10

## 【0045】

好ましくは、 $CR^8A$ 又はCAは3-位を占有し、好ましくは、その位置における $Z^2$ がCAである。しかしながら、仮に環が飽和され、 $R^8$ が存在する場合には、 $R^8$ の好ましい形態は、H、ハロ、アルキル、アルケニル等である。好ましくは、 $R^8$ は、例えば、H又は低級アルキル1-4Cに対応する比較的小さい置換基である。

20

## 【0046】

Aは、 $-W_i-COX_jY$ である。ただし、Yは $COR^2$ 又はその等配電子体であり、 $R^2$ は非干渉置換基である。W及びXのそれぞれはスペーサーであり、例えば、任意に置換したアルキル、アルケニル、又はアルキニルであってもよく、i及びjのそれぞれは、0又は1である。好ましくは、W及びXは置換されない。好ましくは、二つのカルボニル基が互いに隣接するためjは0である。好ましくは、また、隣接するCOが環に隣接するためiは0である。しかしながら、隣接するCOと環との間隔があいた化合物を、容易に、最初にグリオキサール置換した環の選択的な還元によって、調製することができる。本発明の最も好ましい形態において、/環系は、3-位におけるCAを含むインドールである。ただし、Aは、 $COCOR^2$ である。

30

## 【0047】

$R^2$ がH以外であるとき、 $R^2$ により表される非干渉置換基は、O、S及び/又はNから選択される0-5ヘテロ原子を含む炭化水素残基(1-20C)であり、或いは無機残基である。好ましくは、 $R^2$ はHであり、又はそれぞれ任意にハロ、アルキル、ヘテロアルキル、SR、OR、 $NR_2$ 、OCOR、NRCOR、 $NRCONR_2$ 、 $NRSO_2R$ 、 $NRSO_2NR_2$ 、 $OCONR_2$ 、CN、COOR、 $CONR_2$ 、COR、又は $R_3Si$ と置換した、直鎖若しくは分岐鎖のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリールアルキルである形態である。ただし、それぞれのRは、独立してH、アルキル、アルケニル、若しくはアリール又はそのヘテロ原子含有形態である。或いは $R^2$ は、OR、 $NR_2$ 、SR、 $NRCONR_2$ 、 $OCONR_2$ 、又は $NRSO_2NR_2$ である。ただし、それぞれのRは、独立してH、アルキル、アルケニル、若しくはアリール又はそのヘテロ原子含有形態である。ただし、同一の原子と結合される二つのRは、3-8員環を形成してもよく、当該環は更に、それぞれ任意にハロ、SR、OR、 $NR_2$ 、OCOR、NRCOR、 $NRCONR_2$ 、 $NRSO_2R$ 、 $NRSO_2NR_2$ 、 $OCONR_2$ 、又は $R_3Si$ と置換した、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリールアルキルにより置換されてもよい。ただし、それぞれのRは、H、アルキル、アルケニル、若しくはアリール又はそのヘテロ原子含有形態であり、同一の原子と結合される二つのRは、前記定義したように任意に置換される、3-8員環を形成

40

50

してもよい。

【0048】

R<sup>2</sup> の他の好ましい形態は、H、ヘテロアリアルキル、-NR<sub>2</sub>、ヘテロアリアル、-COOR、-NHRNR<sub>2</sub>、ヘテロアリアル-COOR、ヘテロアリアルオキシ、-OR、ヘテロアリアル-NR<sub>2</sub>、-NRO<sub>2</sub>及びアルキルである。最も好ましくは、R<sup>2</sup> は、イソプロピルピペラジニル、メチルピペラジニル、ジメチルアミン、ピペラジニル、イソブチルカルボキシレート、オキシカルボニルエチル、モルホリニル、アミノエチルジメチルアミン、イソブチルカルボキシレートピペラジニル、オキシピペラジニル、エチルカルボキシレートピペラジニル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシ、メチル、アミン、アミノエチルピロリジニル、アミノプロパンジオール、ピペリジニル、ピロリジニル-ピペリジニル、又はメチルピペリジニルである。

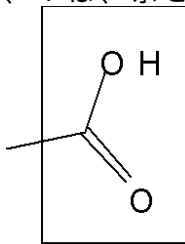
10

【0049】

Yにより表されるようなCOR<sup>2</sup>の等配電子体は、以下のように定義される。

【0050】

等配電子体は、親油性を変え、高められた代謝安定性を与えるかもしれない。それゆえ、Yは、示されるように、表1における等配電子体と入れ替えてもよい。



酸等配電子体  
取って代わられる

20

表1 - 酸等配電子体

基名	化学構造	置換基 Substitution Groups (SG)
テトラゾール		n/a
1, 2, 3-トリアゾール		H; SCH <sub>3</sub> ; COCH <sub>3</sub> ; Br; SOCH <sub>3</sub> ; SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ; NO <sub>2</sub> ; CF <sub>3</sub> ; CN; COOMe
1, 2, 4-トリアゾール		H; SCH <sub>3</sub> ; COCH <sub>3</sub> ; Br; SOCH <sub>3</sub> ; SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ; NO <sub>2</sub>
イミダゾール		H; SCH <sub>3</sub> ; COCH <sub>3</sub> ; Br; SOCH <sub>3</sub> ; SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ; NO <sub>2</sub>

30

40

50

## 【0051】

それゆえ、等配電子体は、テトラゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール及びイミダゾールを含む。

## 【0052】

式(1)の化合物は、塩酸、硫酸、臭化水素酸、若しくはリン酸等の無機酸の塩又は酢酸、酒石酸、安息香酸、又はサリチル酸等の有機酸の塩を含む薬学上許容できる酸付加塩の形態で与えられてもよい。仮にカルボキシル成分が式(1)の化合物上に存在する場合には、化合物はまた、薬学上許容できるカチオンを伴って、塩として、与えられてもよい。

## 【0053】

本発明の化合物はまたプロドラッグの形態で与えられてもよい。キラル中心が本発明の化合物における置換基によって存在する場合には、個々の立体異性体又は立体異性体の混合物は、本発明の方法において使用されてもよい。

10

## 【0054】

(効用及び投与)

本発明の方法及び化合物は、ヒトにおける嚢胞性繊維症を治療又は改善することに対して好結果をもたらす。

## 【0055】

ここに使用されるように、「治療する」又は「治療」は、好ましくない症状の発生の延期及び/又は発生すると予期されるであろう若しくは予期されるそのような症状の発病度の低下をもたらすことを含む。治療は、少なくとも部分的に、現在の症状を改善すること、追加の症状を防ぐこと、症状の根元的な代謝の原因を改善し又は防ぐこと、症状の発病度を防ぐこと、或いは症状を転換することを含む。それゆえ、その用語は、有益な効果が嚢胞性繊維症を有する被験者に与えられることを意味する。

20

## 【0056】

治療は、一般的に、治療上効果的な量で標題化合物を与えることを含む標題化合物を「投与すること」を含む。「治療上効果的な量」は、ヒトにおける細胞、組織、器官、系において有利な反応を誘発することにより嚢胞性繊維症を治療するであろう化合物の量を意味する。その反応は、予防的又は治療的なものでよい。投与するものは、薬学上許容できる組成についての化合物それ自体であってもよく、或いはこの組成はこの症状の治療に適した他の活性成分と組み合わせたものを含んでもよい。その化合物は、プロドラッグの形態で投与されてもよい。

30

## 【0057】

本発明において有用な化合物及びそれらの関連した化合物の投与及び処方方法は、症状の内容、症状の発病度(重篤度)、治療されるべき特定の被験者、及び実施者の判断に依存するであろう; 処方方法はまた、投与の形態に依存するであろう。本発明の化合物は、「小さい分子」であるので、錠剤、カプセル剤、及びシロップ剤等を与えるように適当な薬学上の賦形剤と調合することによって経口投与により簡便に投与される。経口投与のための適当な処方方法はまた、緩衝剤、及び香味剤等の微量成分を含んでもよい。通常、その処方における活性成分の量は、全処方の5%-95%の範囲内であろうが、担体に依存して広範の変化が認められる。適当な担体は、ショ糖、ペクチン、ステアリン酸マグネシウム、ラクトース、ピーナツ油、オリーブ油、水等を含む。この方法は、被験者が経口投与を許容することができる場合に好ましい。重篤な嚢胞性繊維症は消化管吸収及び代謝を弱めるため、症状が進行したときにはこの経路を用いることはできないであろう。

40

## 【0058】

本発明において有用な化合物はまた、坐薬又は他の粘膜転移の賦形剤を通じて投与されてもよい。通常、そのような処方方法は、薬学上許容できる界面活性剤等の粘膜を通じた化合物の輸送を促進する賦形剤を含むであろう。

## 【0059】

化合物はまた、乾癬等の表面的な症状のため、又は皮膚を浸透させることを意図する処

50

方で、表面的に投与されてもよい。これらは、公知の方法により処方されるローション、クリーム、及び軟膏等を含む。

【0060】

化合物はまた、静脈内への、筋内への、皮下への又は腹腔内への注射を含む注射により投与されてもよい。そのような使用のための一般的な処方、Hankの溶液又はRingerの溶液等の等浸透圧の賦形剤での液体の処方である。

【0061】

静脈内への投与は、急性の症状に対して好ましい；一般的にこれらの状況においては、患者を入院させるであろう。静脈内の経路は、経口投与した薬剤を吸収することができないことに関するあらゆる問題が起こることをも防止する。

【0062】

代替の処方は、公知技術である鼻内噴霧、リポソーム処方、緩効性の処方等を含む。嚢胞性繊維症は肺に重く影響を与えるので、ネブライザー（噴霧器）、及び吸入器経由で、並びに別の方法で直接肺中へ送達することもまた、効果が比較的局所化される故に、投与の好ましい経路である。

【0063】

あらゆる適当な処方を使用してもよい。公知技術の処方の概論が、“Remington's Pharmaceutical Sciences”, latest edition, Mack Publishing Company, Easton PAにおいて見出される。この便覧についての言及は、技術において常用のものである。

【0064】

それゆえ、本発明の方法において有用な化合物は、全身に又は局所的に投与されてもよい。全身の使用のため、化合物は、非経口的な（例えば、静脈内、皮下、筋内、腹腔内、鼻腔内、若しくは経皮的）又は腸内（例えば、経口的、若しくは直腸）送達として、通常の方法に従って、処方される。静脈内投与は、一連の注射により又は長期の期間にわたって継続的な点滴によりすることができる。注射による投与又は他の経路の別々に間隔をあけた投与を、週に1回から日に1から3回までの範囲にわたる間隔で、実施することができる。一方、化合物は、周期的な方法（化合物の投与；これに続いて投与なし；これに続いて化合物の投与等）で投与されてもよい。治療は、望ましい効果があげられるまで続けるであろう。一般に、薬学上の投与は、生理食塩水、緩衝剤で処理した生理食塩水、水中5%ぶどう糖、微量金属を含むホウ酸塩-緩衝剤で処理した生理食塩水等の薬学上許容できる賦形剤との併用で、活性成分を含むであろう。処方は、バイアル表面、滑剤、充填剤、安定剤等における蛋白質損失を防ぐため、更に一又はそれ以上の賦形剤、防腐剤（保存剤）、溶解補助剤、緩衝剤、アルブミンを含んでもよい。

【0065】

医薬組成物を、無菌、非発熱性の液体溶液若しくは懸濁液、被覆カプセル剤、坐薬、凍結乾燥した粉末、経皮的なパッチの形態又は公知技術の他の形態にすることができる。

【0066】

生分解性の膜又は基質を、本発明の方法において使用してもよい。これらは、硫酸カルシウム、リン酸三カルシウム、ハイドロキシアパタイト、ポリ乳酸、ポリ無水物、骨若しくは皮膚コラーゲン、純蛋白質、細胞外基質成分等及びそれらの組み合わせを含む。そのような生分解性の材料は、目的とする物理学的な、表面的な又は組織若しくは基質の界面特性を与えるため、非生分解性材料との併用で、使用されてもよい。

【0067】

送達のための代替方法は、浸透ミニポンプ；電氣的に荷電したデキストランビーズ等の徐放性基質材料；例えば；メチルセルロースゲルシステム；アルギン酸塩ベースシステム等のコラーゲンベース送達システム等を含んでもよい。

【0068】

水性懸濁液は、メチルセルロース等の沈殿防止剤；及びレシチン、リゾレシチン、若しくは長鎖脂肪アルコール類等の湿潤剤を含む薬理的に許容できる賦形剤との混合で、活性成分を含んでもよい。当該水性懸濁液はまた、業界基準に従って、防腐剤、着色剤、香

10

20

30

40

50



味剤、甘味剤等を含んでもよい。

【0069】

表面的及び局所的な適用のための製剤は、低級脂肪族アルコール類、グリセロール、ポリエチレングリコール等のポリグリコール類、脂肪酸のエステル類、油脂類、及びシリコン類を含む薬学上適当な賦形剤中に、エアゾール散布液、ローション、ゲル及び軟膏を含む。その製剤は、更にアスコルビン酸、トコフェロール等の抗酸化剤、及びp-ヒドロキシ安息抗酸エステル等の防腐剤を含む。

【0070】

非経口製剤は、特に無菌の又は滅菌した製品を含む。注射可能な組成物は、活性化合物、及び公知の注射可能な担体のどれかを含んで提供されてもよい。これらは、浸透圧を調整するための塩を含んでもよい。

10

【0071】

リポソームはまた、賦形剤として使用され、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、スフィンゴミエリン、ホスファチジルセリン、若しくはホスファチジルイノシトール等の卵、植物又は動物源等の天然源からのリン脂質を含む通常の合成或いは天然のリン脂質リポソーム材料のどれかから調製されてもよい。合成リン脂質がまた使用されてもよい。

【0072】

本発明の化合物の投与量は、被験者によって異なるであろう要因の数に依存するであろう。しかしながら、一般的に、ヒトにおける毎日の経口投与量は、 $0.1 \mu\text{g} - 5 \text{mg} / \text{kg}$  体重、好ましくは  $1 \mu\text{g} - 0.5 \text{mg} / \text{kg}$ 、及びより好ましくは約  $1 \mu\text{g} - 50 \mu\text{g} / \text{kg}$  を利用するであろうと思われる。しかしながら、投与計画は、選択される化合物及び処方、治療されるべき症状並びに実施者の判断に依存して変わる。投与量、剤形及び投与計画の最適化はその技術の実施者にとって慣例である。

20

【0073】

(本発明の化合物の合成)

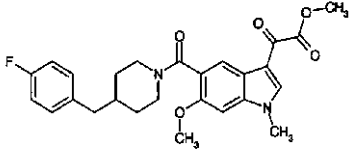
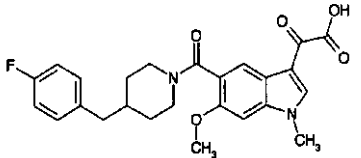
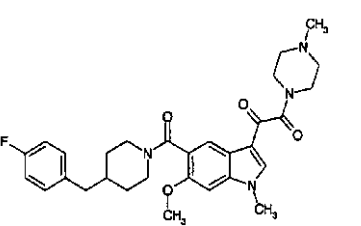
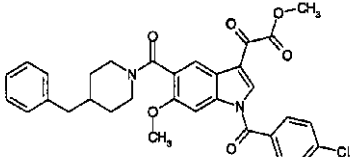
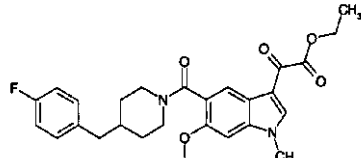
本発明の化合物の合成は、上記参照したPCT公報、国際公開第00/71535号に示される参照によりここに組み込まれる。

【0074】

表2及び3に示した下記化合物を調製し、p38 - キナーゼを阻害する能力について多くの試験を行った。表2及び3における化合物は  $0.1 \sim 1.5 \mu\text{Mol}$  の範囲に、p38 - の阻害のための  $\text{IC}_{50}$  値を与えることが分かった。

30

表2

化合物 No.	構造	分子量 (計算値)	分子量 (実測値)
1		466	466
2		452	453
3		535	534
4		573	573
5		480	480

10

20

30

6		418	418
7		551	551
8		524	523
9		590	590
10		521	520
11		620	620
12		592	592
13		579	580
14		523	522
15		509	509
16		484	484

10

20

30

40

50

17		567	567
18		593	592
19		537	537
20		526	525
21		678	678
22		579	578
23		522	522
24		650	650
25		480	480
26		648	648
27		549	548

10

20

30

40

50

28		620	620
29		597	596
30		539	538
31		519	519
32		553	553
33		513	513
34		609	609
35		592	591
36		596	595
37		542	541

10

20

30

40

50

38		571	571
39		541	541
40		494	494
41		548	548
42		570	570
43		514	513
44		490	490
45		595	595
46		566	566
47		537	537
48		573	573

10

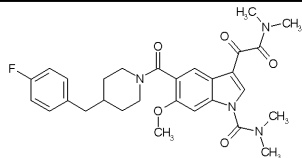
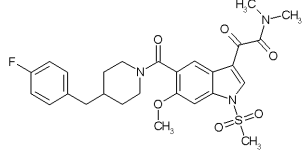
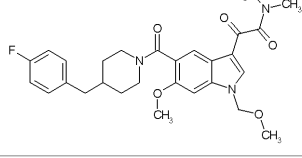
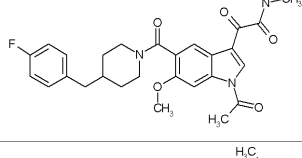
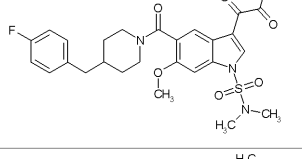
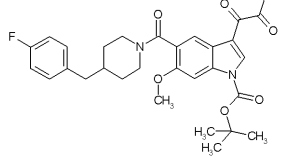
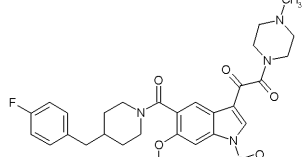
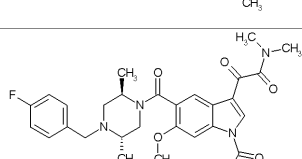
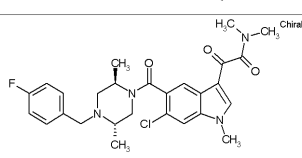
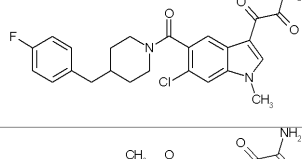
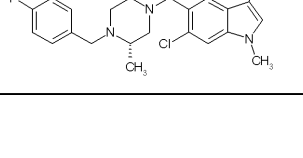
20

30

40

50



49		536	536
50		543	543
51		509	509
52		507	507
53		572	572
54		565	565
55		599	599
56		537	537
57		513	513
58		456	456
59		485	485

10

20

30

40

50





60		551	551
61		511	511
62		499	500
63		543	543
64		584	584
65		493	493
66		494	494
67		477	477
68		542	542
69		584	584
70		530	529

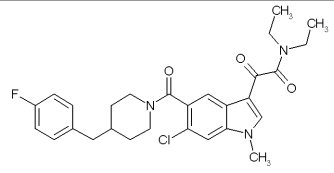
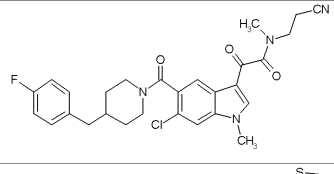
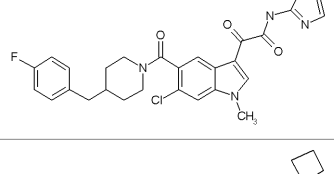
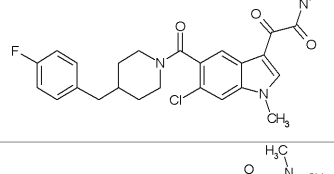
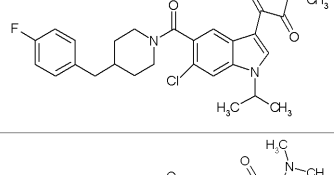
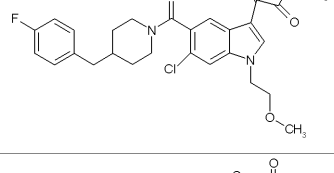
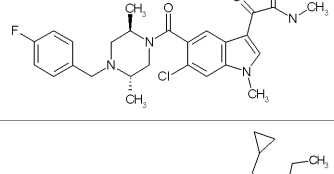
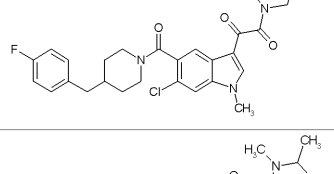
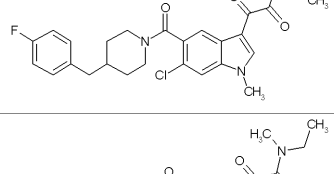
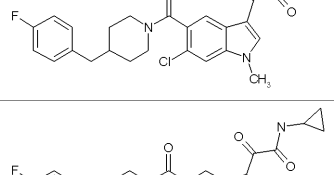
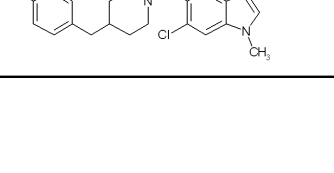
10

20

30

40

50

71		512	511
72		523	522
73		539	539
74		495	495
75		512	511
76		528	528
77		499	499
78		552	551
79		512	511
80		498	497
81		496	495

10

20

30

40

50



82		525	525
83		405	405
84		510	509
85		540	539
86		485	486
87		495	495
88		552	551
89		508	508
90		562	562
91		558	558
92		539	539

10

20

30

40

50

93		542	542
94		590	590
95		528	528
96		555	555
97		510	509
98		497	497
99		527	527
100		550	550
101		569	569
102		527	527
103		526	525

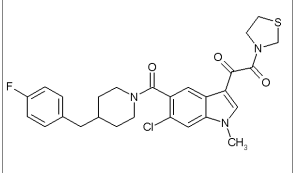
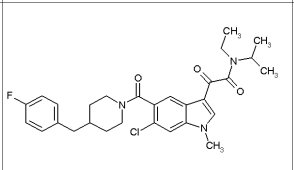
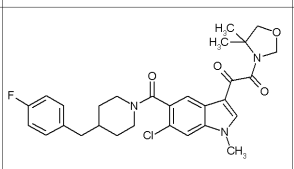
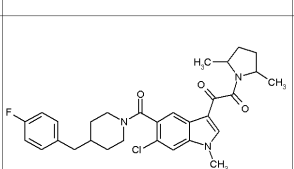
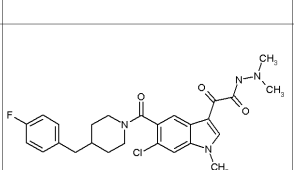
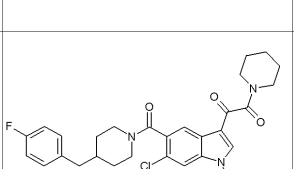
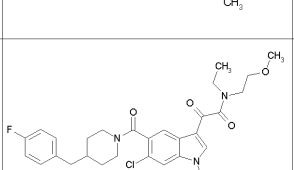
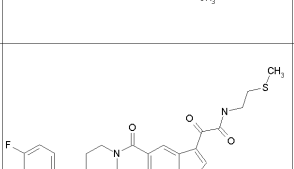
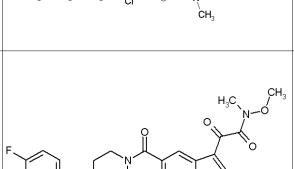
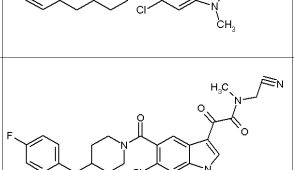
10

20

30

40

50

104		528	528
105		526	525
106		540	539
107		538	537
108		498	498
109		524	523
110		542	541
111		530	529
112		499	500
113		508	508

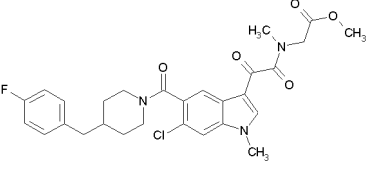
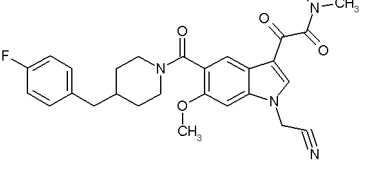
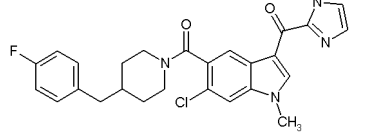
10

20

30

40

50

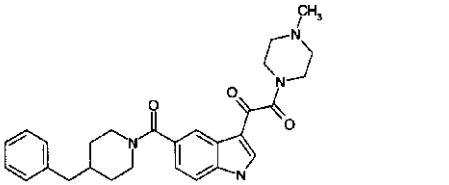
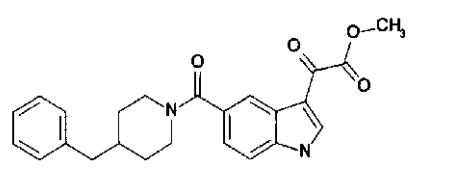
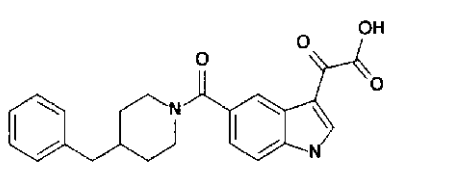
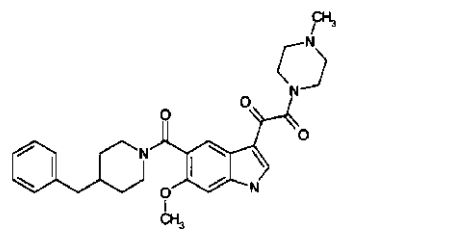
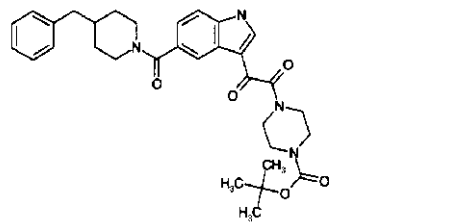
114		542	541
115		504	504
116		492	504

10

20

表 3

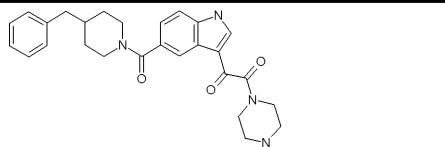
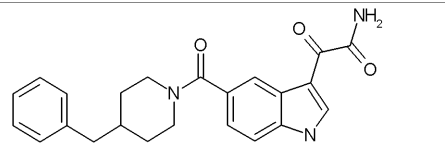
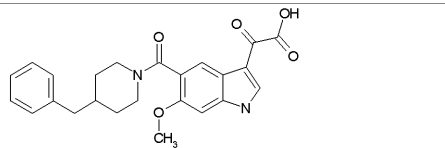
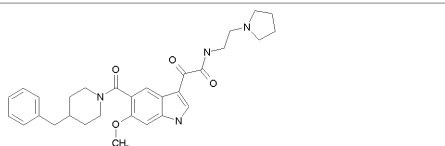
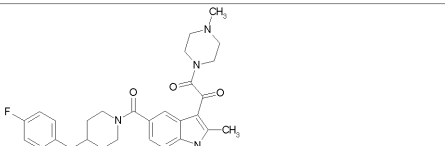
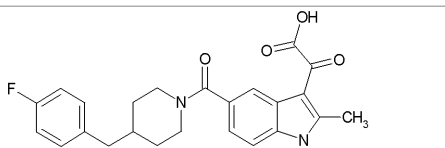
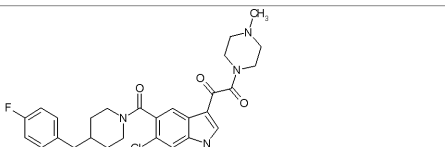
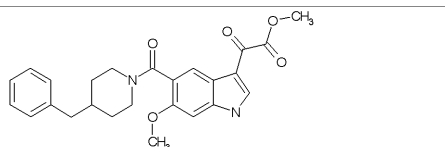
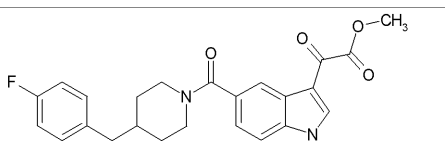
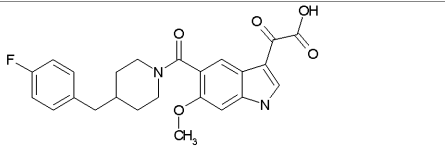
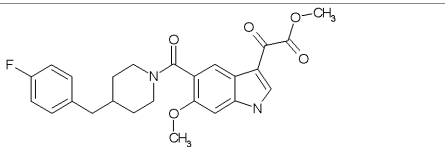
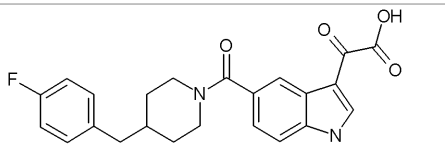


化合物 No.	分子構造	分子量 (計算値)	分子量 (実測値)
117		472. 5858	472. 5858
118		404. 4636	404. 4636
119		390. 4368	390. 4368
120		502. 6116	502. 6116
121		558. 6752	558. 6752

10

20

30

122		458.559	458.559
123		389.4527	389.4527
124		420.4626	420.4626
125		516.6384	516.6384
126		504.6027	504.6027
127		422.4537	422.4537
128		525.021	525.021
129		434.4894	434.4894
130		422.4537	422.4537
131		438.4527	438.4527
132		452.4795	452.4795
133		408.4269	408.4269

10

20

30

40

50

134		420.4626	420.4626
135		391.4249	391.4249
136		528.5582	528.5582
137		435.4775	435.4775
138		419.4785	419.4785
139		486.6126	486.6126
140		511.547	511.547
141		507.559	507.559
142		505.5868	505.5868
143		574.6931	574.6931
144		465.5222	465.5222
145		437.4686	437.4686

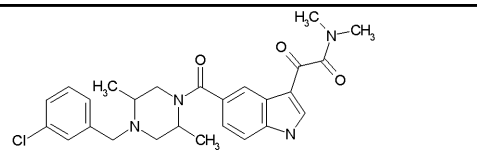
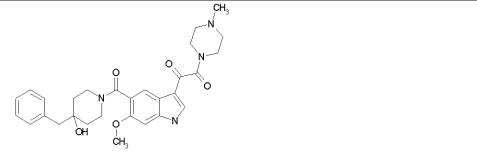
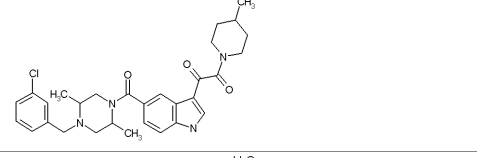
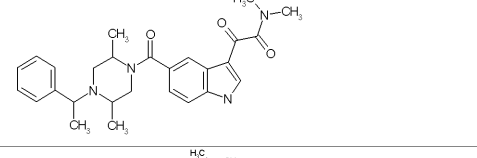
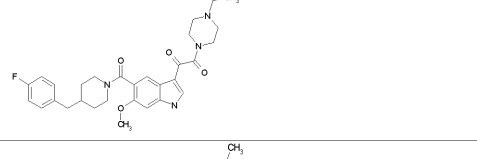
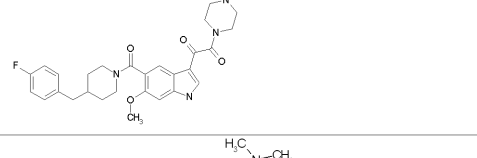
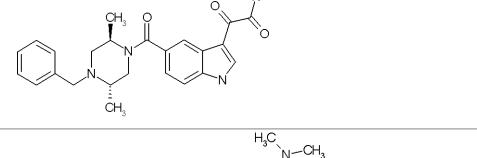
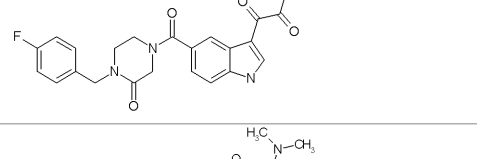
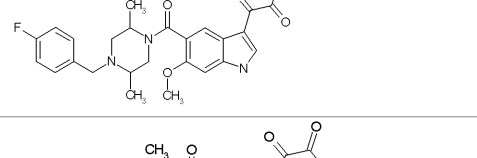
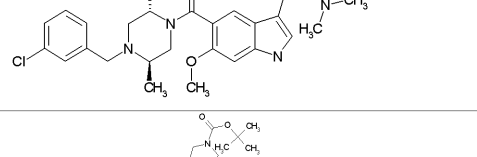
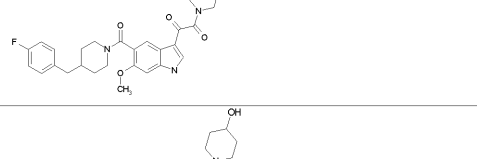
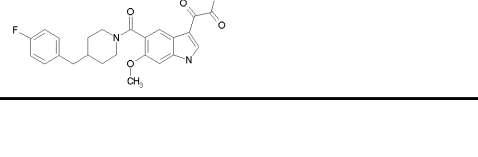
10

20

30

40

50

146		480.9931	480.9931
147		518.6106	518.6106
148		535.0845	535.0845
149		460.5748	460.5748
150		548.6553	548.6553
151		520.6017	520.6017
152		446.548	446.548
153		450.4677	450.4677
154		494.5639	494.5639
155		511.0189	511.0189
156		606.6911	606.6911
157		521.5858	521.5858

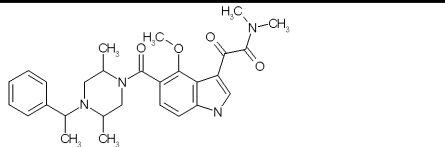
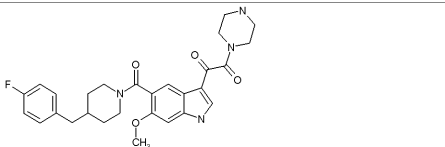
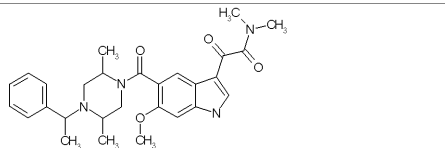
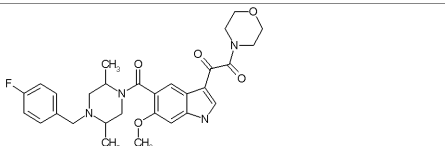
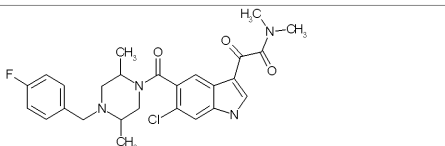
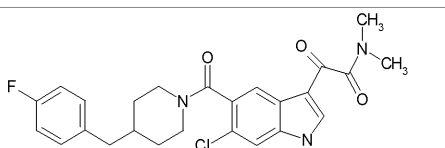
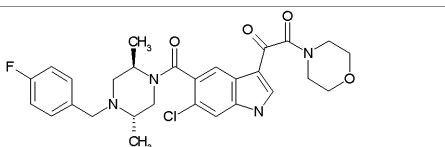
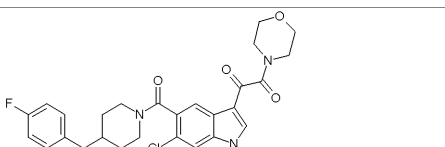
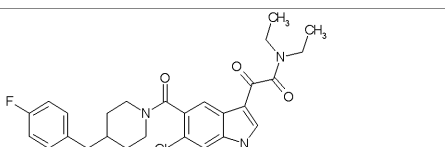
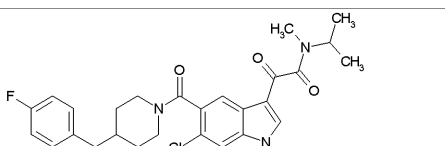
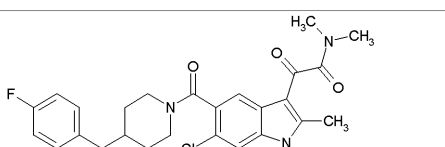
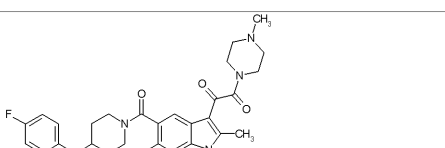
10

20

30

40

50

158		490.6006	490.6006
159		506.5749	506.5749
160		490.6006	490.6006
161		536.6007	536.6007
162		498.9832	498.9832
163		469.9415	469.9415
164		541.02	541.02
165		511.9783	511.9783
166		497.9951	497.9951
167		497.9951	497.9951
168		483.9683	483.9683
169		539.0478	539.0478

10

20

30

40

50

170		549.6434	549.6434
171		476.5738	476.5738
172		476.5738	476.5738
173		476.5738	476.5738
174		469.9415	469.9415
175		479.549	479.549
176		513.01	513.01
177		494.5639	494.5639
178		534.6285	534.6285
179		508.5907	508.5907
180		522.6175	522.6175
181		483.5123	483.5123

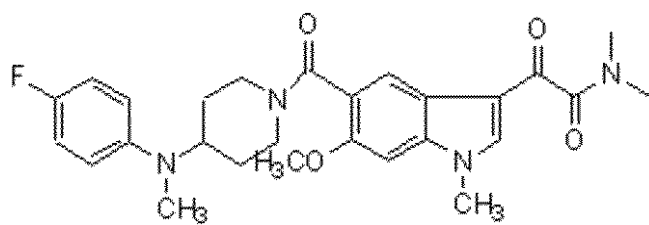
10

20

30

40

50



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/35939
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
IPC(7) : A61K 31/50, 31/44S, 31/497 US CL : 514/249, 254.09, 323 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/249, 254.09, 323		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/71535 A1 (SCIOS INC.) 30 November 2000 (30.11.00), see the entire document.	1-40
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 07 December 2002 (07.12.2002)	Date of mailing of the international search report 24 JUN 2003	
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer Raymond J. Henley Telephone No. 703-308-1235	



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
// C 0 7 D 401/14	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 403/06	C 0 7 D 403/06	
C 0 7 D 405/14	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 413/14	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 417/14	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU, ID, IL, IN, IS, JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 リュウ、デイビッド ワイ .

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 3 0 6、パロ アルト、ファーン アベニュー 2 0 1

(72)発明者 プロッター、アンドリュー エー .

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 3 0 1、パロ アルト、エヌ . カリフォルニア アベニュー 1 8 5

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB04 BB09 CC10 CC25 CC34 CC52 CC62 CC78  
DD06 EE01  
4C086 AA01 AA02 BC21 BC33 BC38 BC50 BC69 BC73 BC82 GA02  
GA07 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA59