

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4623483号
(P4623483)

(45) 発行日 平成23年2月2日(2011.2.2)

(24) 登録日 平成22年11月12日(2010.11.12)

(51) Int. Cl. F I
C 0 7 D 4 8 7 / 0 4 (2006. 01) C O 7 D 4 8 7 / 0 4 1 4 O
A 6 1 K 3 1 / 5 3 (2006. 01) C O 7 D 4 8 7 / 0 4 C S P
A 6 1 P 1 / 1 8 (2006. 01) A 6 1 K 3 1 / 5 3
A 6 1 P 9 / 0 4 (2006. 01) A 6 1 P 1 / 1 8
A 6 1 P 9 / 1 0 (2006. 01) A 6 1 P 9 / 0 4

請求項の数 4 (全 35 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-518709 (P2001-518709)
(86) (22) 出願日 平成12年8月10日 (2000. 8. 10)
(86) 国際出願番号 PCT/JP2000/005357
(87) 国際公開番号 W02001/014378
(87) 国際公開日 平成13年3月1日 (2001. 3. 1)
審査請求日 平成19年3月7日 (2007. 3. 7)
(31) 優先権主張番号 特願平11-235957
(32) 優先日 平成11年8月23日 (1999. 8. 23)
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000001926
塩野義製薬株式会社
大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
(74) 代理人 100108970
弁理士 山内 秀晃
(74) 代理人 100113789
弁理士 杉田 健一
(72) 発明者 大谷 光昭
大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号
塩野義製薬株式会社内
(72) 発明者 富士 雅弘
大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号
塩野義製薬株式会社内

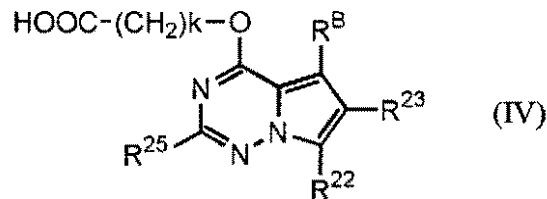
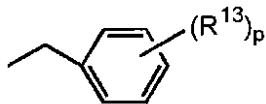
最終頁に続く

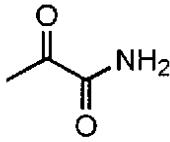
(54) 【発明の名称】 s P L A 2 阻害作用を有するピロロトリアジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 (I V) :

[式中、 R^{22} は式 :(式中、 R^{13} はフェニルまたはチエニル ; p は 0 または 1) で表わされる基 ; R^{23} は C 1 - C 3 アルキル ; R^{25} は C 1 - C 6 アルキル ; R^{B} は式 :



で表わされる基；

およびkは1]で示される化合物、そのプロドラッグ（但し、該プロドラッグとは、式（I V）で示される化合物においてカルボキシル基が、メチルエステル、エチルエステル、n-プロピルエステル、イソプロピルエステル、n-ブチルエステル、イソブチルエステル、tert-ブチルエステル、モルホリノエチルエステルまたはN,N-ジエチルグリコールアミドエステルである化合物である）、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

10

【請求項2】

請求項1記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項3】

s P L A₂ 阻害剤である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項4】

炎症性疾患の治療または予防剤である請求項1記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

技術分野

20

本発明は、s P L A₂ 媒介性脂肪酸遊離の阻害に有効なピロロトリアジン誘導体に関する。

背景技術

s P L A₂（分泌型ホスホリパーゼA₂）は膜のリン脂質を加水分解する酵素であり、その際生成されるアラキドン酸を出発物質とする、いわゆるアラキドン酸カスケードを支配する律速酵素であると考えられている。さらにリン脂質の加水分解の際、副生してくるリゾリン脂質は、循環器系疾患の重要なメディエーターとして知られている。従って、アラキドン酸カスケードやリゾリン脂質の過度の働きを平常化するには、s P L A₂ 媒介性脂肪酸（例えば、アラキドン酸）遊離を阻害する化合物、即ちs P L A₂ の活性またはその産生を阻害する化合物の開発が重要となる。このような化合物は敗血症性ショック、成人の呼吸困難症候群、膵臓炎、外傷、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、慢性関節リウマチ、動脈硬化、脳卒中、脳梗塞、炎症性大腸炎、乾癬、心不全、心筋梗塞等のようなs P L A₂ の過剰生成によって誘発および/または持続する状態の一般的治療において有用である。s P L A₂ の病態への関与はきわめて多岐にわたると考えられ、しかもその作用は強力である。

30

s P L A₂ 阻害剤に関しては、E P - 6 2 0 2 1 4（特開平7 - 0 1 0 8 3 8、U S - 5 5 7 8 6 3 4）、E P - 6 2 0 2 1 5（特開平7 - 0 2 5 8 5 0、U S - 5 6 8 4 0 3 4）、E P - 6 7 5 1 1 0（特開平7 - 2 8 5 9 3 3、U S - 5 6 5 4 3 2 6）、W O 9 6 / 0 3 1 2 0（特開平10 - 5 0 5 3 3 6）、W O 9 6 / 0 3 3 7 6（特開平10 - 5 0 3 2 0 8、U S - 5 6 4 1 8 0 0）、W O 9 6 / 0 3 3 8 3（特開平10 - 5 0 5 5 8 4）、W O 9 7 / 2 1 6 6 4（E P - 7 7 9 2 7 1）、W O 9 7 / 2 1 7 1 6（E P - 7 7 9 2 7 3）、W O 9 8 / 1 8 4 6 4（E P 8 3 9 8 0 6）、W O 9 8 / 2 4 4 3 7（E P 8 4 6 6 8 7）、W O 9 8 / 2 4 7 5 6、W O 9 8 / 2 4 7 9 4、W O 9 8 / 2 5 6 0 9、W O 9 9 / 5 1 6 0 5、W O 9 9 / 5 9 9 9 9等に記載の化合物、パラプロモフェナルプロマイド、メパクリン、モノアライド、チエロシンA₁等が知られている。

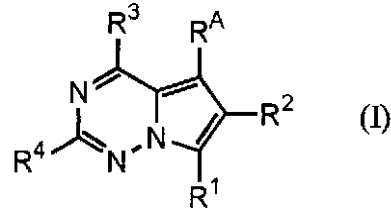
40

発明の開示

本発明は、s P L A₂ 阻害作用を有し、敗血症性ショック、成人の呼吸困難症候群、膵臓炎、外傷、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、慢性関節リウマチ、動脈硬化、脳卒中、脳梗塞、炎症性大腸炎、乾癬、心不全、心筋梗塞の治療剤として有用なピロロトリアジン誘導体を提供する。

50

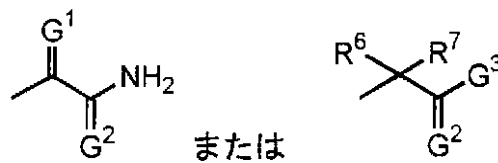
本発明は、I)、一般式(I) :



[式中、R¹は(a)C₁-C₂₀アルキル、C₂-C₂₀アルケニル、C₂-C₂₀アルキニル、炭素環基、または複素環基、(b)1またはそれ以上、それぞれ独立して、非妨害性置換基から選択される基によって置換された(a)で示した基、または(c)-(L¹)-R⁵(式中、L¹は水素原子、窒素原子、炭素原子、酸素原子、および硫黄原子から選択される1~18原子の2価の連結基、R⁵は(a)または(b)から選択される基) ;

R²は、水素原子または非水素原子を1~4原子含む基 ;

R^Aは式 :



(式中、R⁶およびR⁷はそれぞれ独立して、水素原子、C₁-C₃アルキル、またはハロゲン ; G¹およびG²はそれぞれ独立して酸素原子または硫黄原子 ;

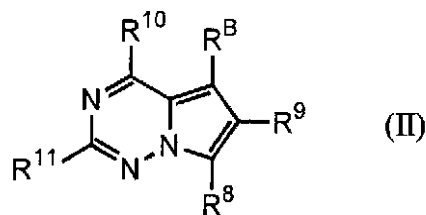
G³は-NH₂または-NHNH₂)で表わされる基 ;

R³は、-(L²)-(酸性基)(式中、L²は酸性基との連結基を示し、酸性基との連結基の長さは1~5である) ;

R⁴は水素原子、C₁-C₆アルキル、アリール、ハロゲン、またはアラルキル]で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物、に関する。

詳しくは以下に示すII)~XVII)に関する。

II)一般式(II) :

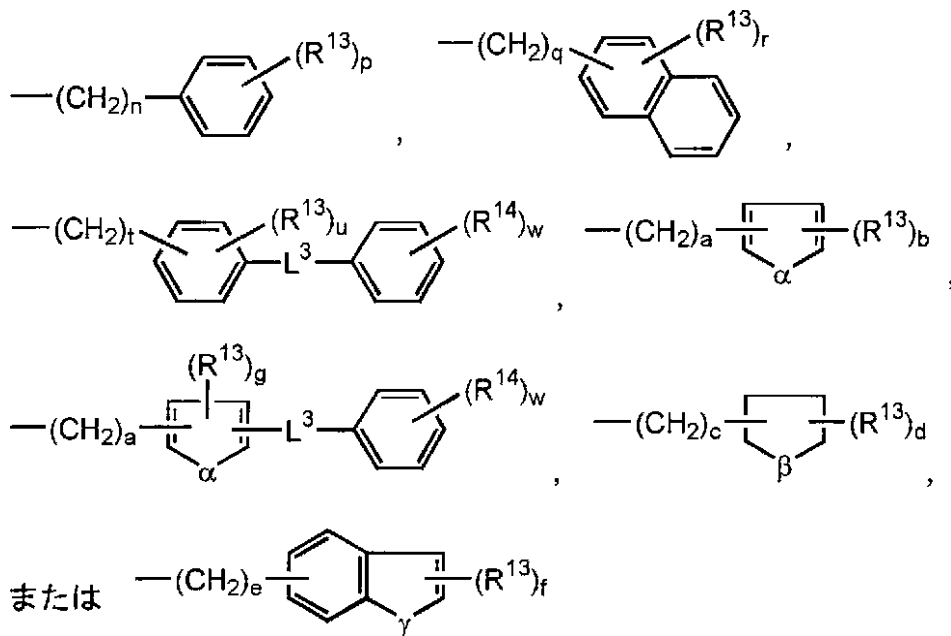


[R⁸は、-(CH₂)_m-R¹²(mは1~6の整数、R¹²は(d)式 :

10

20

30



10

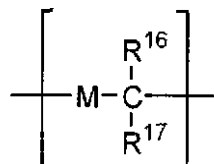
(式中、 a 、 c 、 e 、 n 、 q 、および t はそれぞれ独立して 0 ~ 2 の整数、 R^{13} および R^{14} はそれぞれ独立してハロゲン、C1 - C10 アルキル、C1 - C10 アルキルオキシ、C1 - C10 アルキルチオ、アリール、複素環基、および C1 - C10 ハロアルキルから独立に選択される基、 L^3 は酸素原子または硫黄原子、 L^3 は $-(CH_2)_v-$ 、 $-C=C-$ 、 $-C=C-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ 、 v は 0 ~ 2 の整数、 α は $-CH_2-$ または $-(CH_2)_2-$ 、 β は酸素原子または硫黄原子、 b は 0 ~ 3 の整数、 d は 0 ~ 4 の整数、 f 、 p 、および w はそれぞれ独立して 0 ~ 5 の整数、 g は 0 ~ 2 の整数、 r は 0 ~ 7 の整数、 u は 0 ~ 4 の整数) で表わされる基、または (e) C1 - C6 アルキル、C1 - C6 アルキルオキシ、C1 - C6 ハロアルキルオキシ、C1 - C6 ハロアルキル、アリール、およびハロゲンからなる群から選択される 1 もしくは 2 以上の置換基で置換された (d) の構成要素) から選択される基；

20

R^9 は、C1 - C3 アルキル、C2 - C3 アルケニル、C3 - C4 シクロアルキル、C3 - C4 シクロアルケニル、C1 - C2 ハロアルキル、C1 - C3 アルキルオキシ、または C1 - C3 アルキルチオ；

30

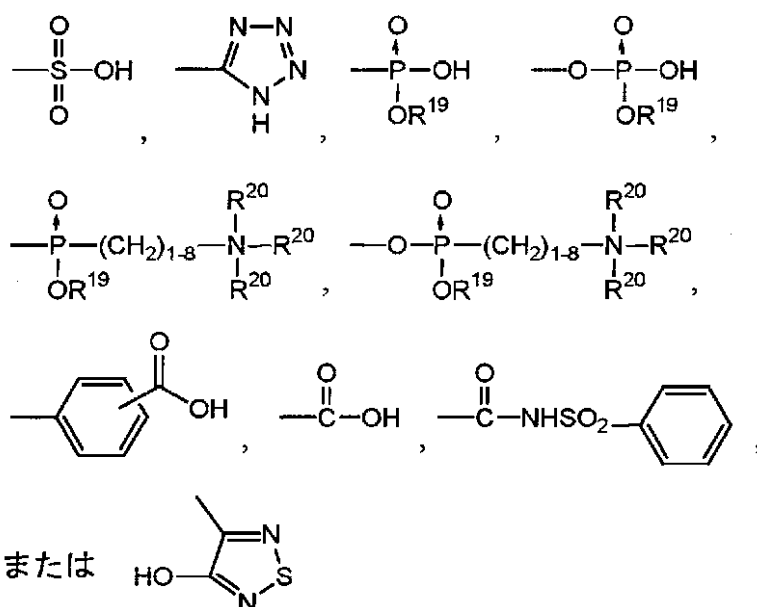
R^{10} は、 $-(L^4)-R^{15}$ (式中、 L^4 は式：



(式中、 M は $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{18})-$ 、または $-S-$ ； R^{16} および R^{17} はそれぞれ独立して水素原子、C1 - C10 アルキル、アリール、アラルキル、カルボキシ、またはハロゲン、 R^{18} は水素原子または C1 - C6 アルキル)；

40

R^{15} は、式：



10

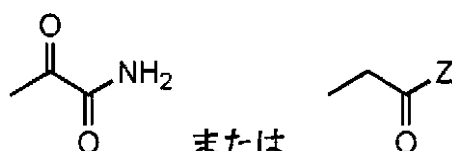
(式中、 R^{19} は水素原子、金属、または $C1 - C10$ アルキル； R^{20} はそれぞれ独立して水素原子または $C1 - C10$ アルキル； h は $1 \sim 8$ の整数)；

R^{11} は、水素原子、 $C1 - C8$ アルキル、 $C2 - C8$ アルケニル、 $C2 - C8$ アルキニル、 $C7 - C12$ アラルキル、 $C3 - C8$ シクロアルキル、 $C3 - C8$ シクロアルケニル、フェニル、トリル、キシリル、ピフェニル、 $C1 - C8$ アルキルオキシ、 $C2 - C8$ アルケニルオキシ、 $C2 - C8$ アルキニルオキシ、 $C2 - C12$ アルキルオキシアルキル、 $C2 - C12$ アルキルオキシアルキルオキシ、 $C2 - C12$ アルキルカルボニル、 $C2 - C12$ アルキルカルボニルアミノ、 $C2 - C12$ アルキルオキシアミノ、 $C2 - C12$ アルキルオキシアミノカルボニル、 $C1 - C12$ アルキルアミノ、 $C1 - C6$ アルキルチオ、 $C2 - C12$ アルキルチオカルボニル、 $C1 - C8$ アルキルスルフィニル、 $C1 - C8$ アルキルスルホニル、 $C2 - C8$ ハロアルキルオキシ、 $C1 - C8$ ハロアルキルスルホニル、 $C2 - C8$ ハロアルキル、 $C1 - C8$ ヒドロキシアルキル、 $-\text{C(O)O}(C1 - C8 \text{ アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_z-\text{O}-(C1 - C8 \text{ アルキル})$ 、ベンジルオキシ、アリールオキシ、アリールオキシ $C1 - C8$ アルキル、アリールチオ、アリールチオ $C1 - C8$ アルキル、シアノ $C1 - C8$ アルキル、 $-(\text{CONHSO}_2 R^{21})$ (式中、 R^{21} は $C1 - C6$ アルキルまたはアリール)、ホルミル、アミノ、アミジノ、ハロゲン、カルボキシ、 $-(\text{CH}_2)_z-\text{COOH}$ (式中、 z は $1 \sim 8$ の整数)、シアノ、シアノグアニジル、グアニジノ、ヒドラジド、ヒドラジノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、ニトロ、ホスホノ、もしくは $-\text{SO}_3\text{H}$ から選択される非妨害性置換基；および、

20

30

R^B は式：



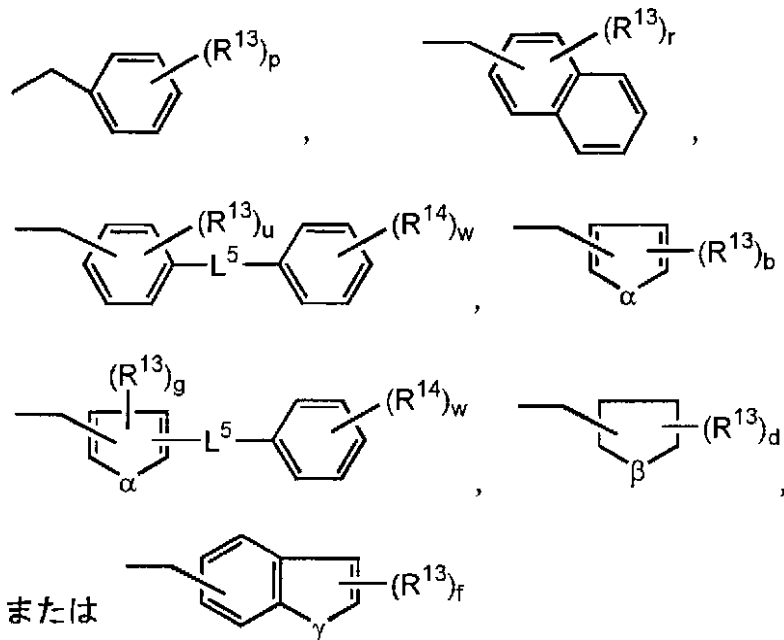
40

(式中、 Z は $-\text{NH}_2$ または $-\text{NHNH}_2$) で表わされる基] で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

b 、 d 、 f 、 p 、 r 、 u 、および/または w が 2 以上の場合、複数個の R^{13} および複数個の R^{14} はそれぞれ異なってもよい。 R^{13} がナフチル基の置換基である場合は、当該ナフチル基上の任意の位置で置換し得る。

における $-\text{CH}_2-$ および $-(\text{CH}_2)_2-$ は、 R^{13} で置換されていてもよい。

III) R^1 および R^8 が式：



10

(式中、 R^{13} 、 R^{14} 、 b 、 d 、 f 、 g 、 p 、 r 、 u 、 w 、 α 、 β 、および γ は前記と同意義； L^5 は単結合、 $-CH_2-$ 、 $-C=C-$ 、 $-C-C-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$)
 で示される I) または II) のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。 20

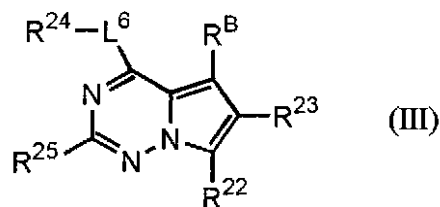
b 、 d 、 f 、 p 、 r 、 u 、および/または w が 2 以上の場合、複数個の R^{13} および複数個の R^{14} はそれぞれ異なってもよい。 R^{13} がナフチル基の置換基である場合は、当該ナフチル基上の任意の位置で置換し得る。

における $-CH_2-$ および $-(CH_2)_2-$ は、 R^{13} で置換されていてもよい。

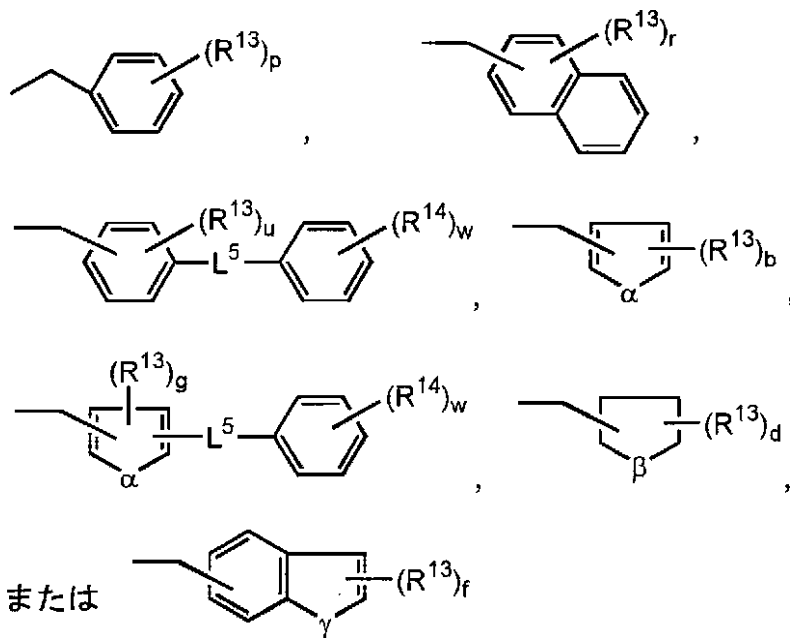
IV) R^2 および R^9 が C1 - C3 アルキルまたは C3 - C4 シクロアルキルである I) ~ III) のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

V) L^2 および L^4 が $-O-CH_2-$ である I) ~ IV) のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。 30

VI) 一般式 (III) :



[式中、 R^{22} は式 :



10

(式中、 L^5 は単結合、 $-CH_2-$ 、 $-C=C-$ 、 $-C-C-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ ； R^{13} および R^{14} はそれぞれ独立してハロゲン、 $C1-C10$ アルキル、 $C1-C10$ アルキルオキシ、 $C1-C10$ アルキルチオ、アリール、複素環基、および $C1-C10$ ハロアルキルから独立に選択される基； b は $0 \sim 3$ の整数、 d は $0 \sim 4$ の整数、 f 、 p 、および w はそれぞれ独立して $0 \sim 5$ の整数、 g は $0 \sim 2$ の整数、 r は $0 \sim 7$ の整数、 u は $0 \sim 4$ の整数； α は酸素原子または硫黄原子； β は $-CH_2-$ または $-(CH_2)_2-$ ；および γ は酸素原子または硫黄原子) で表わされる基；

20

R^{23} は $C1-C3$ アルキルまたは $C3-C4$ シクロアルキル；

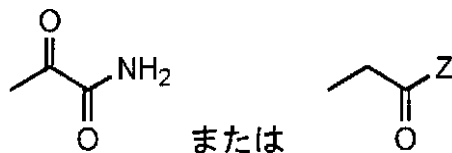
L^6 は、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-N(R^{26})-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH(CH_3)-$ 、または $-O-CH((CH_2)_2Ph)-$ (式中、 R^{26} は水素原子または $C1-C6$ アルキル、 Ph はフェニル)；

R^{24} は、 $-COOH$ 、 $-SO_3H$ 、または $P(O)(OH)_2$ ；

R^{25} は水素原子、 $C1-C6$ アルキル、 $C7-C12$ アラルキル、 $C1-C6$ アルキルオキシ、 $C1-C6$ アルキルチオ、 $C1-C6$ ヒドロキシアルキル、 $C2-C6$ ハロアルキルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、 $C1-C6$ アルキルオキシカルボニル、アリーロキシ、アリーロキシ $C1-C8$ アルキル、アリーロチオ、アリーロチオ $C1-C8$ アルキル、シアノ $C1-C8$ アルキル、炭素環基、または複素環基；

30

および R^B は式：



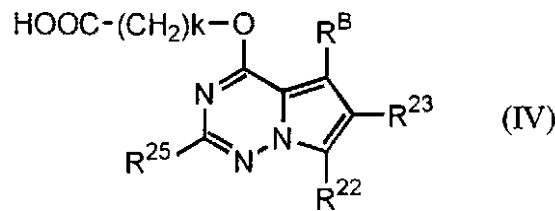
(式中、 Z は $-NH_2$ または $-NHNH_2$) で表わされる基] で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

40

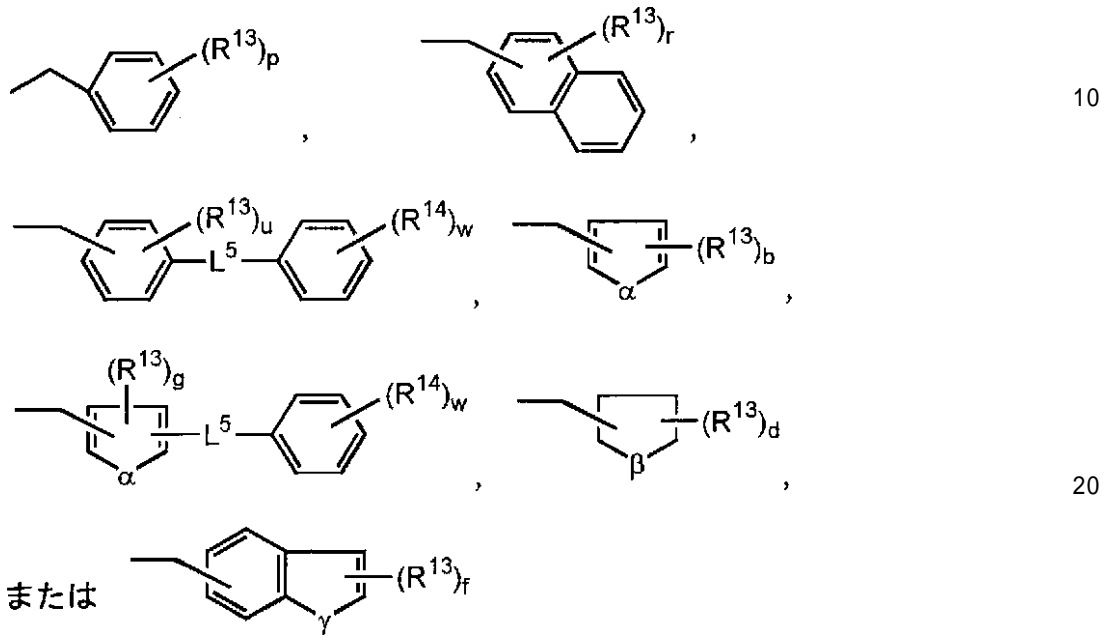
b 、 d 、 f 、 p 、 r 、 u 、および w が 2 以上の場合、複数個の R^{13} および複数個の R^{14} はそれぞれ異なってもよい。 R^{13} がナフチル基の置換基である場合は、当該ナフチル基上の任意の位置で置換し得る。

における $-CH_2-$ および $-(CH_2)_2-$ は、 R^{13} で置換されていてもよい。

VII) 一般式 (IV)：



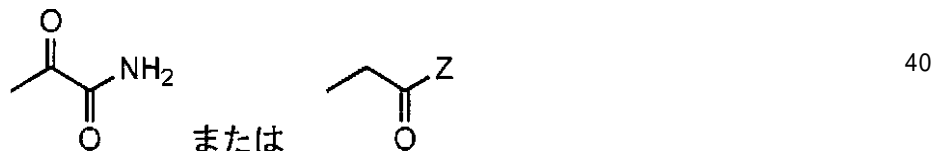
[式中、 R^{22} は式：



(式中、 L^5 は単結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}=\text{C}-$ 、 $-\text{C}-\text{C}-$ 、 $-\text{O}-$ 、または $-\text{S}-$ ； R^{13} および R^{14} はそれぞれ独立してハロゲン、 $\text{C}1-\text{C}10$ アルキル、 $\text{C}1-\text{C}10$ アルキルオキシ、 $\text{C}1-\text{C}10$ アルキルチオ、アリール、複素環基、および $\text{C}1-\text{C}10$ ハロアルキルから独立に選択される基； b は $0 \sim 3$ の整数、 d は $0 \sim 4$ の整数、 f 、 p 、および w はそれぞれ独立して $0 \sim 5$ の整数、 g は $0 \sim 2$ の整数、 r は $0 \sim 7$ の整数、 u は $0 \sim 4$ の整数； α は酸素原子または硫黄原子； β は $-\text{CH}_2-$ または $-(\text{CH}_2)_2-$ ；および γ は酸素原子または硫黄原子) で表わされる基；

R^{23} は $\text{C}1-\text{C}3$ アルキルまたは $\text{C}3-\text{C}4$ シクロアルキル；
 R^{25} は水素原子、 $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル、 $\text{C}7-\text{C}12$ アラルキル、 $\text{C}1-\text{C}6$ アルキルオキシ、 $\text{C}1-\text{C}6$ アルキルチオ、 $\text{C}1-\text{C}6$ ヒドロシアルキル、 $\text{C}2-\text{C}6$ ハロアルキルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、 $\text{C}1-\text{C}6$ アルキルオキシカルボニル、アリーロキシ、アリーロキシ $\text{C}1-\text{C}8$ アルキル、アリールチオ、アリールチオ $\text{C}1-\text{C}8$ アルキル、シアノ $\text{C}1-\text{C}8$ アルキル、炭素環基、または複素環基；

R^B は式：



(式中、 Z は $-\text{NH}_2$ または $-\text{NHNH}_2$) で表わされる基；
 および k は $1 \sim 3$ の整数] で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

b 、 d 、 f 、 p 、 r 、 u 、および w が 2 以上の場合、複数個の R^{13} および複数個の R^{14} はそれぞれ異なってもよい。 R^{13} がナフチル基の置換基である場合は、当該ナフチル基上の任意の位置で置換し得る。

における $-\text{CH}_2-$ および $-(\text{CH}_2)_2-$ は、 R^{13} で置換されていてもよい。
 VII I) L^6 が $-\text{O}-\text{CH}_2-$ である VI I) に記載の化合物、そのプロドラッグ、もし

くはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

IX) R^A および R^B が $-COCONH_2$ である I) ~ VII) のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

X) R^A および R^B が $-CH_2CONH_2$ である I) ~ VII) のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

XI) R^A および R^B が $-CH_2CONHNH_2$ である I) ~ VII) のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

XII) エステル型のプロドラッグである I) ~ XI) のいずれかに記載のプロドラッグ。

XIII) I) ~ XII) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

XIV) sPLA₂ 阻害剤である XIII) 記載の医薬組成物。

XV) 炎症性疾患の治療または予防剤である XIII) 記載の医薬組成物。

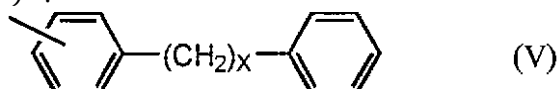
XVI) 炎症性疾患を治療するための医薬を製造するための I) ~ XI) のいずれかに記載の化合物の使用。

XVII) I) ~ XI) のいずれかに記載の化合物の治療上効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物の炎症性疾患を治療する方法。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アルキル」なる用語は、指定した数の範囲の炭素原子数を有する、直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を意味する。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノナニル、n-デカニル、n-ウンデカニル、n-ドデカニル、n-トリデカニル、n-テトラデカニル、n-ペンタデカニル、n-ヘキサデカニル、n-ヘプタデカニル、n-オクタデカニル、n-ノナデカニル、n-イコサニル等が挙げられる。本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アルケニル」なる用語は、指定した数の範囲の炭素原子数および1個もしくは2個以上の二重結合を有する、直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を意味する。例えば、ビニル、アリル、プロベニル、クロトニル、イソペンテニル、種々のブテニル異性体等が挙げられる。

本明細書中、「アルキニル」とは、指定した数の範囲の炭素原子数および1個もしくは2個以上の三重結合を有する、直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を意味する。二重結合を有していてもよい。例えば、エチニル、プロピニル、6-ヘプチニル、7-オクチニル、8-ノニル等が挙げられる。

本明細書中、「炭素環基」とは、飽和または不飽和であって、置換されたまたは置換されていない、環を形成している原子が水素原子以外は炭素原子のみである5~14員環、好ましくは、5~10員環、さらに好ましくは5~7員環の有機骨格から誘導される基を意味する。上記の炭素環が2~3個連続しているものも包含する。代表的な炭素環基としては、(f)シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチル)、シクロアルケニル(シクロブチレニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオプテニル)、フェニル、スピロ[5,5]ウンデカニル、ナフチル、ノルボルニル、ビスシクロヘプタジエニル、トリル、キシリル、インデニル、スチルベニル、テルフェニリル、ジフェニルエチレニル、フェニルシクロヘキセニル、アセナフチル、アントリル、ピフェニリル、および式(V)：



(式中、xは1~8の整数)で表わされるフェニルアルキルフェニル誘導体が挙げられる

10

20

30

40

50

スピロ[5,5]ウンデカニルなる用語は、以下の式で示される基をいう。



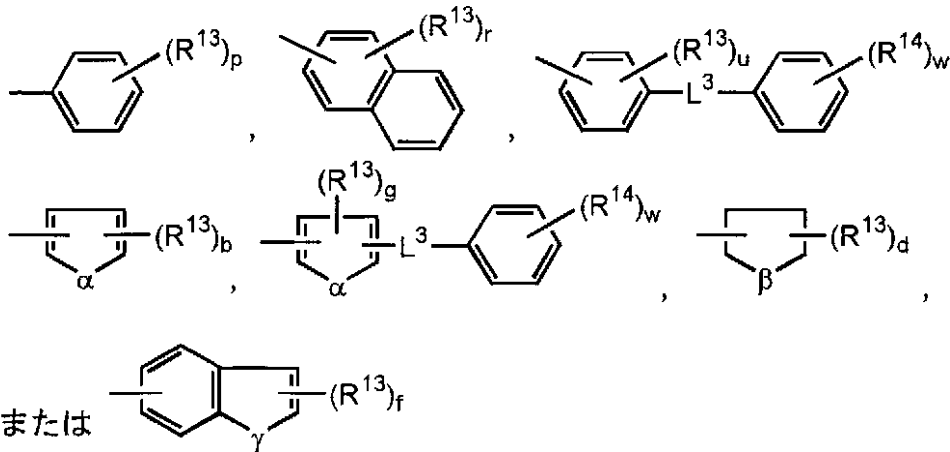
R⁴における炭素環基としては、フェニル、C₃-C₈シクロアルキル等が好ましい。
 本明細書中、「複素環基」とは、単環式または多環式であって、飽和または不飽和であり、窒素原子、酸素原子、硫黄原子からなる群から選択される1~3のヘテロ原子を含む5~14の環原子を有する、置換されたまたは置換されていない複素環骨格から誘導される基を意味する。例えば、ピリジル、ピロリル、ピロリジニル、ピペリジニル、フリル、ベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、フェニルイミダゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、インドリル、カルバゾリル、ノルハルマニル、アザインドリル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、インダゾリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、ベンゾトリアゾリル、アントラニル、1,2-ベンズイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、プリニル、プリジニル、ジピリジニル、フェニルピリジニル、ベンジルピリジニル、ピリミジニル、フェニルピリミジニル、ピラジニル、1,3,5-トリアジニル、キノリル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキサカニル、1,3-ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、1,4-チオキサニル、アゼチジニル、ヘキサメチレンイミニウム、ヘプタメチレンイミニウム、ピペラジニル等が挙げられる。

10

20

R¹³およびR¹⁴における複素環基としては、フリル、チエニル等が好ましい。

R¹における炭素環基および複素環としては、(g)式：



30

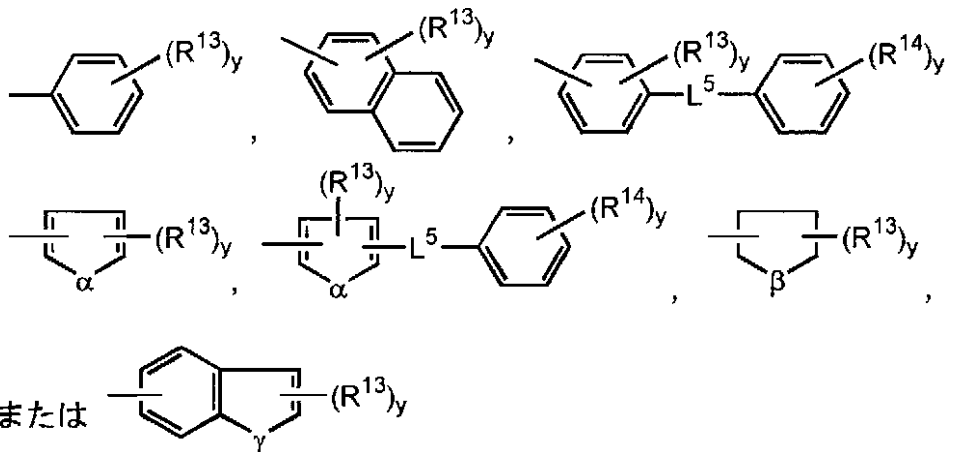
(式中、R¹³およびR¹⁴はそれぞれ独立してハロゲン、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルキルオキシ、C₁-C₁₀アルキルチオ、アリール、複素環基、およびC₁-C₁₀ハロアルキルから独立に選択される基、は酸素原子または硫黄原子、L³は-(CH₂)_v-、-C=C-、-C-C-、-O-、または-S-、vは0~2の整数、は-CH₂-または-(CH₂)₂-、は酸素原子または硫黄原子、bは0~3の整数、dは0~4の整数、f、pおよびwは0~5の整数、rは0~7の整数、uは0~4の整数)が好ましい。

40

b、d、f、p、r、u、および/またはwが2以上の場合、複数個のR¹³および複数個のR¹⁴はそれぞれ異なってもよい。

R¹³がナフチル基の置換基である場合は、当該ナフチル基上の任意の位置で置換し得る。

における-CH₂-および-(CH₂)₂-は、R¹³で置換されていてもよい。
 さらに好ましくは、(h)式：



10

(式中、 R^{13} 、 R^{14} 、 α 、 β 、および γ は前記と同意義、 L^5 は $-CH_2-$ 、 $-C=C-$ 、 $-C-C-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ 、 y は 0 または 1) が挙げられる。

b 、 d 、 f 、 p 、 r 、 u 、および w が 2 以上の場合、複数個の R^{13} および複数個の R^{14} はそれぞれ異なってもよい。

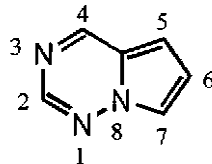
R^{13} がナフチル基の置換基である場合は、当該ナフチル基上の任意の位置で置換し得る。

における $-CH_2-$ および $-(CH_2)_2-$ は、 R^{13} で置換されていてもよい。

「ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン骨格」は以下に示す構造を有し、環上

20

示された数字は環上の置換位置を示す。



本明細書中、「非妨害性置換基」とは、上記の「炭素環基」および「複素環基」の置換に
 適当な基を意味する。例えば、C1-C8アルキル、C2-C8アルケニル、C2-C8
 アルキニル、C7-C12アラルキル(例えば、ベンジルおよびフェネチル)、C2-C
 8アルケニルオキシ、C2-C8アルキニルオキシ、C3-C8シクロアルキル、C3-C
 8シクロアルケニル、フェニル、トリル、キシリル、ピフェニリル、C1-C8アルキ
 ルオキシ、C2-C12アルキルオキシアルキル(例えば、メチルオキシメチル、エチル
 オキシメチル、メチルオキシエチル、およびエチルオキシエチル)、C2-C12アルキ
 ルオキシアルキルオキシ(例えば、メチルオキシメチルオキシ、およびメチルオキシエチ
 ルオキシ)、C1-C12アルキルカルボニル(例えば、メチルカルボニルおよびエチル
 カルボニル)、C1-C12アルキルカルボニルアミノ(例えば、メチルカルボニルアミ
 ノおよびエチルカルボニルアミノ)、C1-C12アルキルオキシアミノ(例えば、メチ
 ルオキシアミノおよびエチルオキシアミノ)、C1-C12アルキルオキシアミノカルボ
 ニル(例えば、メチルオキシアミノカルボニルおよびエチルオキシアミノカルボニル)、
 C1-C12アルキルアミノ(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、
 およびエチルメチルアミノ)、C1-C6アルキルチオ、C1-C12アルキルチオカル
 ボニル(例えば、メチルチオカルボニルおよびエチルチオカルボニル)、C1-C8アル
 キルスルフィニル(例えば、メチルスルフィニルおよびエチルスルフィニル)、C1-C
 8アルキルスルホニル(例えば、メチルスルホニルおよびエチルスルホニル)、C2-C
 8ハロアルキルオキシ(例えば、2-クロロエチルオキシおよび2-ブromoエチルオキシ
)、C1-C8ハロアルキルスルホニル(例えば、クロロメチルスルホニルおよびブromo
 メチルスルホニル)、C1-C8ハロアルキル、C1-C8ヒドロキシアルキル(例えば
 、ヒドロキシメチルおよびヒドロキシエチル)、 $-C(O)O(C1-C8アルキル)$ (
 例えば、メチルオキシカルボニルおよびエチルオキシカルボニル)、 $-(CH_2)_z-O$
 $-(C1-C8アルキル)$ (式中、 z は 1 ~ 8 の整数)、ベンジルオキシ、アリアルオキ

30

40

50

シ（例えば、フェニルオキシ）、アリアルチオ（例えば、フェニルチオ）、 $-(CONHSO_2R^{21})$ （式中、 R^{21} はC1-C6アルキルまたはアリアル）、ホルミル、アミノ、アミジノ、ハロゲン、カルボキシル、 $-(CH_2)_z-COOH$ （例えば、カルボキシメチル、カルボキシエチル、およびカルボキシプロピル）（式中、 z は1~8の整数）、シアノ、シアノグアニジノ、グアニジノ、ヒドラジド、ヒドラジノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、ニトロ、ホスホノ、 $-SO_3H$ 、炭素環基、複素環基等が挙げられる。

R^1 における「非妨害性置換基」としては、ハロゲン、C1-C6アルキル、C1-C6アルキルオキシ、C1-C6アルキルチオ、C1-C6ハロアルキル、チエニルが好ましい。さらに好ましくは、ハロゲン、C1-C3アルキル、C1-C3アルキルオキシ、C1-C3アルキルチオ、C1-C3ハロアルキル、チエニルが挙げられる。

10

本明細書中、「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。

本明細書中、「シクロアルキル」とは、指定した数の範囲の炭素原子数を有する、環状の1価の炭化水素基を意味する。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

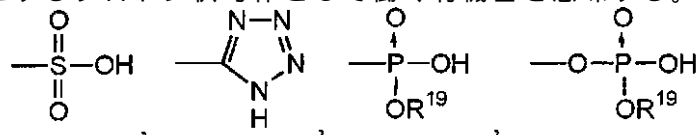
本明細書中、「シクロアルケニル」とは、指定した数の範囲の炭素原子数および1個もしくは2個以上の二重結合を有する、環状の1価の炭化水素基を意味する。例えば、1-シクロプロペニル、2-シクロプロペニル、1-シクロブテニル、2-シクロブテニル等が挙げられる。

本明細書中、「アルキルオキシ」としては、例えば、メチルオキシ、エチルオキシ、 n -プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、 n -ブチルオキシ、 n -ペンチルオキシ、 n -ヘキシルオキシ等が挙げられる。

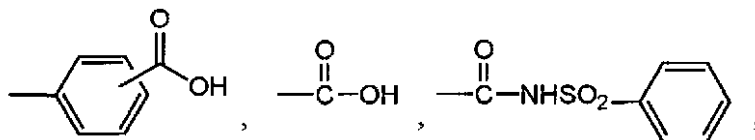
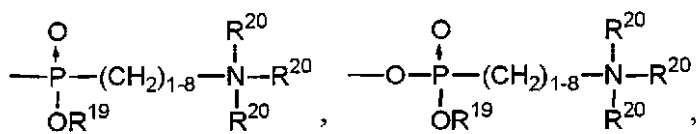
20

本明細書中、「アルキルチオ」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、 n -プロピルチオ、イソプロピルチオ、 n -ブチルチオ、 n -ペンチルチオ、 n -ヘキシルチオ等が挙げられる。

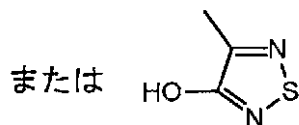
本明細書中、「酸性基」とは、適当な連結原子（後に「酸性基との連結基」として定義する）を介してピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン骨格に結合している時、水素結合を可能にするプロトン供与体として働く有機基を意味する。例えば、(k)式：



30



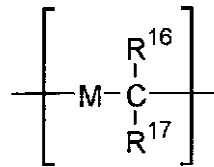
40



（式中、 R^{19} は水素原子、金属、またはC1-C10アルキル； R^{20} はそれぞれ独立して水素原子またはC1-C10アルキル； h は1~8の整数）で表わされる基が挙げられる。好ましくは、(1)-COOH、 $-SO_3H$ 、または $P(O)(OH)_2$ が挙げられる。さらに好ましくは、(m)-COOHが挙げられる。

本明細書中、「酸性基との連結基」とは、 $-(L^2)$ -なる記号で表わされる2価連結基を意味し、通常の関係ではピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン骨格の4位と「酸性基」を連結する役目をする。例えば、(n)式：

50



[式中、Mは -CH₂-、-O-、-N(R¹⁸)-、または-S- (式中、R¹⁸は水素原子またはC1-C6アルキル) ; R¹⁶およびR¹⁷はそれぞれ独立して水素原子、C1-C10アルキル、アリール、アラルキル、カルボキシ、またはハロゲン]で表わされる基が挙げられる。好ましくは、(o)-O-CH₂-、-S-CH₂-、-N(R¹⁸)-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-CH(CH₃)-、または-O-CH((CH₂)₂Ph)- (式中、R¹⁸は水素原子またはC1-C6アルキル、Phはフェニル)が挙げられる。さらに好ましくは、(p)-O-CH₂-または-S-CH₂-が挙げられる。

10

本明細書中、「酸性基との連結基の長さ」なる用語は、ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン骨格の4位と「酸性基」をつなぐ連結基-(L²)-の最短の鎖の原子の数(水素原子を除く)を意味する。-(L²)-に炭素環がある場合、算出した炭素環の直径とほぼ等しい数の原子として計数する。従って、酸性基との連結基におけるベンゼン環およびシクロヘキサン環は、-(L²)-の長さを2原子として計数する。好ましい長さは、2~3である。

一般式(IV)におけるkは1が好ましい。

20

本明細書中、「ハロアルキル」とは、任意の位置で前記「ハロゲン」により置換された前記「アルキル」を意味する。例えば、クロロメチル、トリフルオロメチル、2-クロロメチル、2-ブロモメチル等が挙げられる。

本明細書中、「ヒドロキシアルキル」とは、任意の位置でヒドロキシにより置換された前記「アルキル」を意味する。例えば、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル等が挙げられる。ヒドロキシメチルが好ましい。

本明細書中、「ハロアルキルオキシ」の「ハロアルキル」は前記と同義である。例えば、2-クロロエチルオキシ、2-トリフルオロエチルオキシ、2-クロロエチルオキシ等が挙げられる。

本明細書中、「アリール」とは、単環状もしくは縮合環状芳香族炭化水素を意味する。例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル等が挙げられる。特に、フェニル、1-ナフチルが好ましい。該「アリール」は、C1-C6アルキル、ヒドロキシ、C1-C3アルキルオキシ、ハロゲン、ニトロ、置換もしくは非置換アミノ、シアノ、C1-C3ハロアルキル等で1またはそれ以上置換されていてもよい。

30

本明細書中、「アラルキル」とは、前記「アルキル」に前記「アリール」が置換したもので、これらは置換可能な全ての位置で結合しうる。例えば、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル(例えば、3-フェニルプロピル)、ナフチルメチル(例えば、1-ナフチルメチル)等が挙げられる。

本明細書中、「非水素原子を1~4原子含む基」とは、ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン骨格の6位の置換基を形成する比較的小さな基であり、非水素原子単独または非水素原子および非水素原子の非置換結合価を満足させるために要求される水素原子からなる基をいう。例えば、(iii)-CF₃、-Cl、-Br、-NO₂、-CN、-SO₃のような4つより多い非水素原子を含まない水素原子の存在しない基、および(iii)-CH₃、-C₂H₅、-CH=CH₂、-CH(CH₃)₂、シクロプロピルのような4つより少ない非水素原子を含む水素原子を有する基が挙げられる。

40

本明細書中、「アルキルオキシカルボニル」としては、例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、n-プロピルオキシカルボニル等が挙げられる。

本明細書中、「置換アミノ」とは、C1-C6アルキル、アラルキル、C1-C6アルキルカルボニル、C1-C6アルキルオキシカルボニル等で1または2個所置換されたアミノを包含する。

50

一般式 (I) で示される化合物の $R^1 \sim R^4$ および R^A おいて、好ましい置換基の群を (A) ~ (T) で示す。(f) ~ (p) は前記と同意義。

R^1 においては、(A) : - (L¹) - R⁵、(B) : - (CH₂)₁₋₂ - (f)、(C) : - (CH₂)₁₋₂ - (g)、(D) : - (CH₂)₁₋₂ - (h) が好ましい。

R^2 においては、(E) : 水素原子、ハロゲン、C1 - C3 アルキル、C3 - C4 シクロアルキル、または C1 - C3 アルキルオキシ、(F) : C1 - C3 アルキルまたは C3 - C4 シクロアルキルが好ましい。

R^A においては、(G) : - C(=O) - C(=O) - NH₂、- CH₂ C(=O) - NH₂、または - CH₂ C(=O) - NHNH₂、(H) : - C(=O) - C(=O) - NH₂ が好ましい。

10

R^3 においては、(I) : - (n) - (k)、(J) : - (n) - (l)、(K) : - (n) - (m)、(L) : - (o) - (k)、(M) : - (o) - (l)、(N) : - (o) - (m)、(O) : - (p) - (k)、(P) : - (p) - (l)、(Q) : - (p) - (m) が好ましい。

R^4 においては、(R) : 水素原子または非妨害性置換基、(S) : 水素原子または (i)、(T) : 水素原子または (j) が好ましい。

一般式 (I) で示される化合物の好ましい一群を以下に示す。すなわち、(R^1, R^2, R^A, R^4) = (A, E, G, R), (A, E, G, S), (A, E, G, T), (A, E, H, R), (A, E, H, S), (A, E, H, T), (A, F, G, R), (A, F, G, S), (A, F, G, T), (A, F, H, R), (A, F, H, S), (A, F, H, T), (B, E, G, R), (B, E, G, S), (B, E, G, T), (B, E, H, R), (B, E, H, S), (B, E, H, T), (B, F, G, R), (B, F, G, S), (B, F, G, T), (B, F, H, R), (B, F, H, S), (B, F, H, T), (C, E, G, R), (C, E, G, S), (C, E, G, T), (C, E, H, R), (C, E, H, S), (C, E, H, T), (C, F, G, R), (C, F, G, S), (C, F, G, T), (C, F, H, R), (C, F, H, S), (C, F, H, T), (D, E, G, R), (D, E, G, S), (D, E, G, T), (D, E, H, R), (D, E, H, S), (D, E, H, T), (D, F, G, R), (D, F, G, S), (D, F, G, T), (D, F, H, R), (D, F, H, S), (D, F, H, T), であり、それぞれに対し、 R^3 が (I) ~ (Q) のいずれかである化合物が挙げられる。

20

30

本明細書中、「炎症性疾患」とは炎症性腸疾患、敗血症、敗血症ショック、成人呼吸窮迫症候群、膵臓炎、トラウマにより引き起こされるショック、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、関節リウマチ、慢性関節リウマチ、動脈硬化症、脳内出血、脳梗塞、心不全 (cardiac failure)、心筋梗塞症、乾癬、嚢胞性繊維症、脳卒中、急性気管支炎、慢性気管支炎、急性細気管支炎、慢性細気管支炎、変形性関節症、痛風、脊髄炎 (spondylarthropathris)、強直性脊椎炎、ロイター症候群 (Reiter's syndrome)、乾癬関節症、脊椎炎 (enteropathic spondylitis)、年少者関節症 (Juvenile arthropathy) または年少者強直性脊椎炎 (juvenile ankylosing spondylitis)、反応性関節症 (Reactive arthropathy)、感染性関節炎または感染後の関節炎、淋菌性関節炎、結核性関節炎、ウイルス性関節炎、菌による関節炎 (fungal arthritis)、梅毒性関節炎、ライム病、「脈管炎症候群」により引き起こされる関節炎、結節性多発動脈炎、過敏症脈管炎 (hypersensitivity vasculitis)、Luegenec 肉芽腫症 (Luegenec's granulomatosis)、多発性筋痛リウマチ (polymyalgic rheumatica)、関節細胞リウマチ (joint cell arteritis)、カルシウム結晶沈殿関節症 (calcium crystal deposition arthropathris)、偽通風・非関節性リウマチ (non-articular rheumatism)、滑液嚢炎、腱滑膜炎 (tenosynovitis)

40

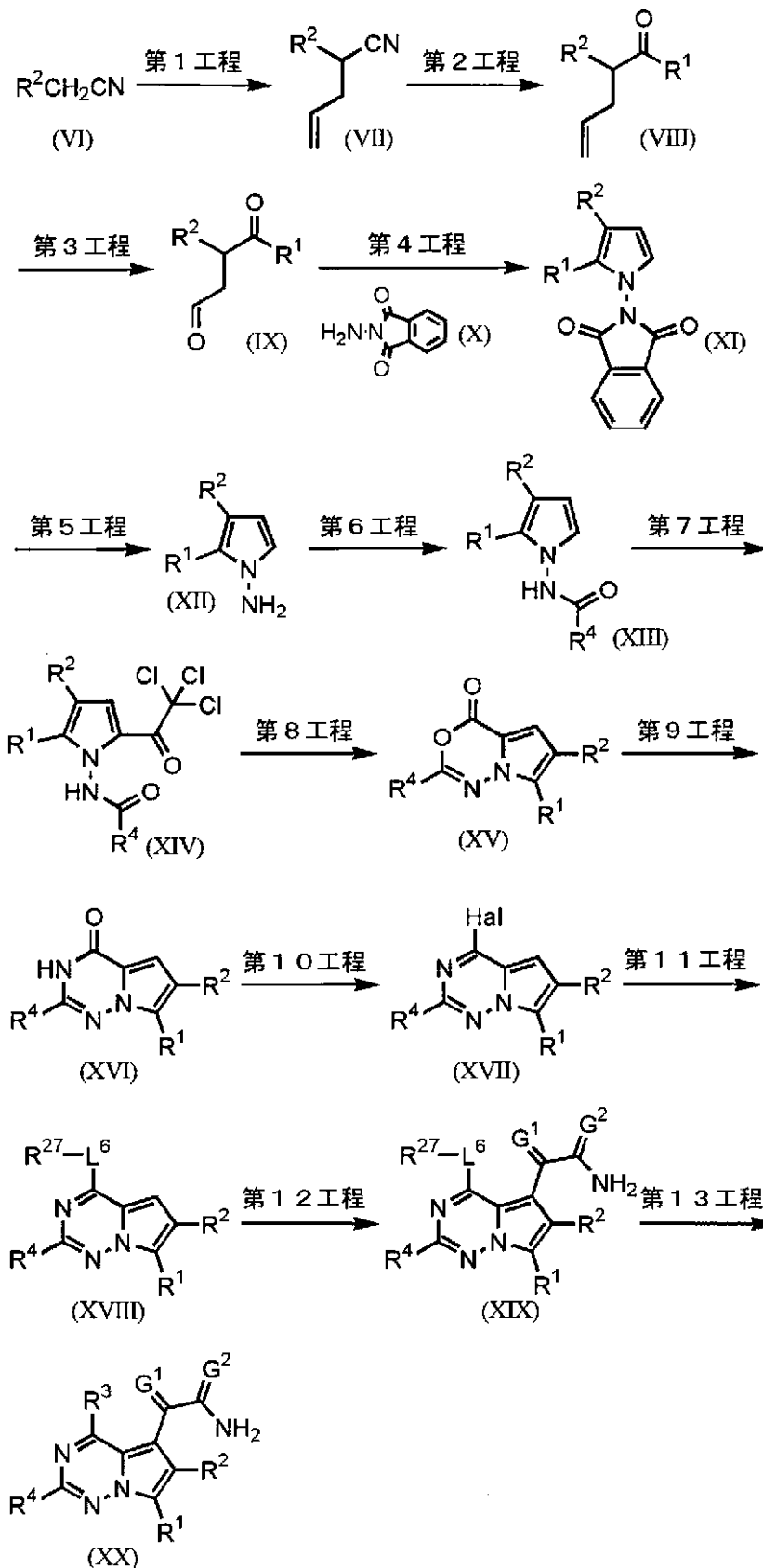
50

)、上顎炎(テニス肘)、手根管症候群、繰り返し使用による障害(タイピング)(repetitive use injury (typing))、関節炎の混合形態(miscellaneous forms of arthritis)、神経障害性関節症(neuropathic joint disease (charco and joint))、出血性関節症、血管性紫斑病、肥厚性骨関節症、多中心性網組織球症、特定の疾患により引き起こされる関節炎(arthritis associated with certain diseases)、surcoilosis、血色素沈着症、鎌状赤血球病および他のヘモグロビン異常症、高リポ蛋白血症、低-グロブリン血症、上皮小体機能亢進症、末端肥大症、家族性地中海熱、Behat病(Behat's Disease)、全身性自己免疫疾患紅はん性(systemic lupus erythrematosis)、もしくは再発性多発性軟骨炎のような疾患または脂肪酸の遊離を仲介するsPLA₂を阻害するのにまたはそれによってアラキドン酸カスケードおよびその有害な生成物を阻害もしくは予防するのに十分な量の一般式(I)で表わされる化合物の治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とされる関連疾患をいう。

本明細書中、「溶媒和物」とは、例えば有機溶媒との溶媒和物、水和物等を包含する。一般式(I)で表わされる本発明化合物は、以下に示す方法Aおよび方法Bにより合成することができる。

発明を実施するための最良の形態

(方法A)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 G^1 、 G^2 、および L^6 は前記と同意義；Halはハロゲン； R^{27} はアルキルオキシカルボニル)

(第1工程)

市販されているまたは公知の方法により容易に得られる化合物(VI)をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等の溶媒に溶解し、 $-78 \sim -20$ 、好ましくは $-78 \sim -60$ にてリチウムジイソプロピルアミド、n

10

20

30

40

50

- ブチルリチウム等の塩基を加えた後、同温度にてアリルブロミド、アリルクロリド等のアルケニルハライドを加え、1時間～24時間、好ましくは1時間～8時間反応させる。通常の後処理を行うことにより、化合物(VII)を得ることができる(J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, 1987, 1986参照)。

(第2工程)

化合物(VII)をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等の溶媒に溶解し、 $-20 \sim 0$ 、好ましくは $-15 \sim -10$ でグリニャール試薬(R^1MgHal : Halはハロゲンを示す)を加え、 $-20 \sim 30$ 、好ましくは $0 \sim 25$ にて1～15時間、好ましくは1～8時間反応させる。通常の後処理を行うことにより化合物(VIII)を得ることができる(Synthesis, 996, 1988参照)。

10

(第3工程)

本工程は分子内の二重結合をオゾン酸化する工程である。化合物(VIII)をジクロロメタン、酢酸エチル、メタノール等に溶解し、 $-78 \sim 0$ 、好ましくは $-78 \sim -60$ にてオゾンを通じる。生成したオゾニドを単離することなく、ジメチルスルフィド、トリフェニルホスフィン、トリエトキシホスフィン、亜鉛-酢酸、接触水素添加等により還元的処理を行いアルデヒド体(IX)を得ることができる。

(第4工程)

化合物(IX)をジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の溶媒に溶解し、化合物(X)および塩酸、硫酸、酢酸等の酸を加えた後、 $50 \sim 100$ にて $0.5 \sim 3$ 時間反応させることによりN位がフタルイミドで保護されたピロール誘導体(XI)を得ることができる(Chem. Ber., 102, 3268, 1969参照)。

20

(第5工程)

本工程は化合物(XI)のフタルイミドを脱保護する工程である。通常行われる脱保護反応(Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green(John Wiley & Sons)参照)により行うことができる。例えば、化合物(XI)をエタノール等のアルコール溶媒に溶解し、ヒドラジンを加え、 $50 \sim 100$ にて $0.5 \sim 3$ 時間反応させることによりアミノ体(XII)を得ることができる。

(第6工程)

本工程はアミノ基を R^4CO- (式中、 R^4 は前記と同意義)で保護する工程である。化合物(XII)を塩化メチレン等の溶媒中、塩基(例えば、トリエチルアミン、ピリジン等)の存在下、 $R^4CO-Hal$ (R^4 は前記と同意義、Halはハロゲン)と $-20 \sim 60$ 、好ましくは $0 \sim 30$ で1～10時間、好ましくは1～3時間反応させることにより化合物(XIII)を得ることができる。

30

(第7工程)

本工程は、 Cl_3CCO- を導入する工程である(Org. Synth., 1988, VI, 618参照)。化合物(XIII)をジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、 Cl_3CCOCl と $0 \sim$ 還流温度、好ましくは還流温度で $0.5 \sim 5$ 時間、好ましくは $0.5 \sim 1$ 時間反応させることにより化合物(XIV)を得ることができる。

40

(第8工程)

本工程は環化反応を行う工程である。化合物(XIV)をエーテル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、 $0 \sim 60$ 、好ましくは $20 \sim 45$ で $0.5 \sim 6$ 時間、好ましくは $0.5 \sim 3$ 時間、塩基(例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)と処理することにより、化合物(XV)を得ることができる。

(第9工程)

本工程は環の再構築を行う工程である。化合物(XV)を酢酸アンモニウム中、 $120 \sim 180$ 、好ましくは $140 \sim 160$ で $0.5 \sim 5$ 時間、好ましくは $0.5 \sim 1$ 時間反応させることにより化合物(XVI)を得ることができる。

(第10工程)

50

本工程は、4位のケトンをハロゲンに変換する工程である。化合物(XVI)をオキシ塩化リン、フェニルホスホン酸ジクロリド等のハロゲン化剤中、60～還流温度、好ましくは還流温度で0.5～6時間、好ましくは0.5～1時間反応させることにより化合物(XVII)を得ることができる。

(第11工程)

本工程は4位のハロゲンを $-L^6-R^{27}$ (式中、 L^6 および R^{27} は前記と同意義)に変換する工程である。化合物(XVII)をジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、 $R^{27}-L^6-M$ (式中、 L^6 および R^{27} は前記と同意義、Mはアルカリ金属)と-20～60、好ましくは0～30で1～8時間、好ましくは1～3時間反応させることにより化合物(XVIII)を得ることができる。

10

(第12工程)

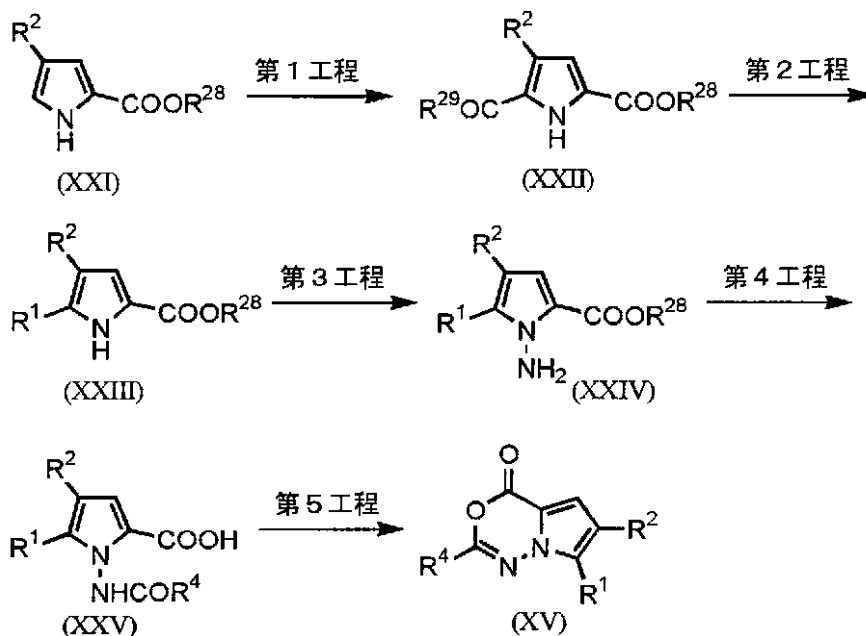
本工程は4位に置換基を導入する工程である。化合物(XVIII)をトルエン、テトラヒドロフラン、1,2-ジクロロエタン等の溶媒中、 $Hal-C(=G^1)-C(=G^2)-Hal$ (G^1 、 G^2 、およびHalは前記と同意義、例えばオキサリルクロリド等が挙げられる)およびN-メチルモルホリン、トリエチルアミン等の塩基を加え、30～110、好ましくは65～110で1～15時間、好ましくは1～10時間反応させる。反応液を冷アンモニア水に注ぎ、5～30分、好ましくは10～20分反応させることにより化合物(XIX)を得ることができる。

(第13工程)

本工程は加水分解を行う工程である。化合物(XIX)をテトラヒドロフラン-メタノールの混合溶媒等に溶解し、水酸化ナトリウム等の塩基を加え、0～40、好ましくは10～30で0.5～6時間、好ましくは0.5～2時間反応させることにより化合物(XX)を得ることができる。

20

(方法B)



30

40

(式中、 R^1 、 R^2 、および R^4 は前記と同意義； R^{28} はC1-C6アルキル、 R^{29} は R^1 の前駆体)

(第1工程)

本工程はピロールの5位にフリーデルクラフト反応を用いて置換基を導入する工程である。化合物(XXI)を1,2-ジクロロエタン、塩化メチレン等の溶媒に溶解し、 $R^{29}CO-Hal$ (R^{29} およびHalは前記と同意義)およびルイス酸(例えば、 $AlCl_3$ 、 SbF_5 、 BF_3 等)を-78～-10、好ましくは-20～0で加え、-10～10、好ましくは0～10で5～30分、好ましくは10～20分することにより化合物(XXII)を得ることができる。また、本反応は溶媒を用いることなく

50

化合物 (X X I) を $R^{29}CO-Hal$ に溶解し、上記と同様の反応に従って行うことができる (J. Med. Chem., 39, 3636-58 (1996) 参照)。

(第2工程)

本工程はピロールの5位カルボニル基をメチレンに還元する工程である。ルイス酸(例えば、塩化アルミニウム等)を塩化メチレン、テトラヒドロフラン等の溶媒に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を -20 ~ 10、好ましくは0 で加え、5 ~ 30分、好ましくは10 ~ 20分攪拌する。化合物 (X X I I) を塩化メチレン、テトラヒドロフラン等の溶媒に溶解し、上記反応液中に -20 ~ 10、好ましくは0 で加え、20 ~ 30分攪拌した後、さらに15 ~ 40、好ましくは20 ~ 30 で1 ~ 5時間、好ましくは2 ~ 3時間攪拌し、化合物 (X X I I I) を得ることができる (J. Med. Chem., 39, 3635-58 (1996) 参照)。

10

(第3工程)

本工程は、ピロールの窒素原子をアミノ化する工程である (J. Heterocycl. Chem. 31 (1994), 4, 781-786 参照) 水素化ナトリウムをジメチルホルムアミド等の溶媒に懸濁し、化合物 (X X I I I) を -20 ~ 60、好ましくは0 ~ 30 で加えた後、さらにメシチレンスルホニルヒドロキシアミン (Synthesis, 140 (1972) 参照) を加え、同温度で0.5 ~ 5時間、好ましくは0.5 ~ 1時間攪拌することにより化合物 (X X I V) を得ることができる。

(第4工程)

本工程はピロール1位のアミノ基に R^4CO- を導入およびエステル加水分解を行う工程である。アミノ基に2つの R^4CO- が導入された場合は、一方の R^4CO- は引き続き行う加水分解によって除くことができる。 R^4CO- の導入は、化合物 (X X I V) を塩化メチレン等の溶媒に溶解し、 $R^4CO-Hal$ (式中、 R^4 は前記と同意義、 Hal はハロゲン) およびトリエチルアミン等の塩基を加え、0 ~ 60、好ましくは10 ~ 30 で0.5 ~ 6時間、好ましくは0.5 ~ 3時間反応させることにより行うことができる。引き続き、上記で得られた化合物をメタノール等の溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム等の塩基を加え、10 ~ 70、好ましくは50 ~ 65 で1 ~ 10時間、好ましくは1 ~ 5時間反応させることにより化合物 (X X V) を得ることができる。

20

(第5工程)

本工程は環化反応を行う工程である。化合物 (X X V) を無水酢酸に溶解し、80 ~ 150、好ましくは130 ~ 140 で2 ~ 20時間、好ましくは4 ~ 12時間反応させることにより化合物 (X V) を得ることができる。

30

方法A - 第9工程 ~ 第13工程と同様の反応を行うことにより、化合物 (X V) から化合物 (X X) へと導くことができる。

本発明化合物が、酸性または塩基性の官能基を有する化合物である場合は、そのもとの化合物よりも水溶性が高く、かつ生理的に適切な様々な塩を形成することができる。代表的な製薬上許容される塩には、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム等のアルカリ金属およびアルカリ土類金属の塩が含まれるがそれらに限定されない。塩は溶液中の酸を塩基で処理するか、または酸をイオン交換樹脂に接触させることによって遊離の酸から簡便に製造される。本発明化合物の比較的無毒の無機塩基及び有機塩基の付加塩、例えば、本発明化合物と塩を形成するに十分な塩基性を有する窒素塩基から誘導されるアミンカチオン、アンモニウム、第四級アンモニウムは製薬上許容される塩の定義に包含される (例えば、S. M. Berger, "Pharmaceutical Salts," J. Phar. Sci., 66, 1-19 (1977))。さらに本発明化合物の塩基性基は適当な有機または無機の酸と反応させてアセテート、ベンゼンスルホネート、ベンゾエート、ピカルボネート、ビスルフェート、ピタータレート、ボレート、プロミド、カムシレート、カーボネート、クロライド、クラブラネート、シトレート、エデテート、エジシレート、エストレート、エシレート、フルオリド、フマレート、グルセプテート、グルコネート、グルタメート、グリコリアルサニレート、ヘキシルレゾルシネート、ヒドロキシナフトエート、イオダイド、イソチオネート、ラクテート、

40

50

ラクチオネート、ラウレート、マレート、マルセエート、マンデレート、メシレート、メチルプロミド、メチルニトレート、メチルスルフェート、ムケート、ナプシレート、ニトレート、オレエート、オキサレート、パルミテート、パントセネート、ホスフェート、ポリガラクトウロネート、サリシレート、ステアレート、スパセテート、スシネート、タネート、タルトレート、トシレート、トチフルオロアセテート、トリフルオロメタンシルホネート、バレレート等の塩を形成する。水和物を形成する時は、任意の数の水分子と配位していてもよい。

本発明のある化合物が1またはそれ以上のキラル中心を有する場合は、光学活性体として存在し得る。同様に、化合物がアルケニルまたはアルケニレンを含む場合は、シスおよびトランス異性体の可能性が存在する。R - および S - 異性体、シスおよびトランス異性体の混合物やラセミ混合物を含む R - および S - 異性体の混合物は、本発明の範囲に包含される。不斉炭素原子はアルキル基のような、置換基にも存在し得る。このような異性体はすべて、それらの混合物と同様に本発明に包含される。特定の立体異性体が所望である場合は、あらかじめ分割した不斉中心を有する出発物質を、立体特異的反応に付する当業者には公知の方法により製造するか、または立体異性体の混合物を製造してから公知の方法により分割する方法により製造する。

プロドラッグは、化学的または代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解によりまたは生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。本発明化合物の誘導体は、酸誘導体または塩基誘導体の両者において活性を有するが、酸誘導体が哺乳類生物における溶解性、組織結合性、放出制御において有利である (Bungard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985)。エステル型のプロドラッグはよく知られており (Silverman, Richard B, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Chapter 8, New York, NY Academic Press, ISBN 0-12-64370-0 参照)、本発明化合物のプロドラッグの形態としても好ましく、また、本明細書に記載されている炎症疾患を治療する方法に用いるプロドラッグとしても好ましい。例えばもともになる酸性化合物と適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル、またはもともになる酸性化合物と適当なアミンを反応させることによって製造されるアミドのような酸性誘導体を含むプロドラッグは当業者にはよく知られている。本発明化合物が有している酸性基から誘導される脂肪族のまたは芳香族のエステルは好ましいプロドラッグである。プロドラッグとして好ましいエステルとしては C1 - C6 アルキルエステルおよび複素環 C1 - C6 アルキル (例えば、モルホリノエチルエステル) が挙げられる。具体的には、メチルエステル、エチルエステル、n - プロピルエステル、イソプロピルエステル、n - ブチルエステル、イソブチルエステル、tert - ブチルエステル、モルホリノエチルエステル、および N, N - ジエチルグリコールアミドエステルが挙げられる。

メチルエステルであるプロドラッグは、一般式 (I) で表わされる化合物のナトリウム塩とヨウ化メチル (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin USA; 製品番号 No. 28, 956-6 として入手可能) を反応させる (ジメチルホルムアミド等の溶媒中) ことにより製造することができる。

エチルエステルであるプロドラッグは、一般式 (I) で表わされる化合物のナトリウム塩とヨウ化エチル (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin USA; 製品番号 No. I-778-0 として入手可能) を反応させる (ジメチルホルムアミド等の溶媒中) ことにより製造することができる。

N, N - ジエチルグリコールアミドエステルであるプロドラッグは、一般式 (I) で表わされる化合物のナトリウム塩と 2 - クロロ - N, N - ジエチルアセトアミド (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin USA; 製品番号 No. 25, 099-6 として入手可能) を反応させる (ジメチルホルムアミド等の溶媒中) ことにより製造することができる。

10

20

30

40

50

モルホリノエチルエステルであるプロドラッグは、一般式(I)で表わされる化合物のナトリウム塩と4-(2-クロロエチル)モルホリン 塩酸塩(Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin USA; 製品番号No. C4, 220-3として入手可能)を反応させる(ジメチルホルムアミド等の溶媒中)ことにより製造することができる。

場合によっては、(アシルオキシ)アルキルエステルまたは((アルコキシカルボニル)オキシ)アルキルエステルのような二重エステル型プロドラッグを製造することもできる。

「阻害」なる用語は、本発明化合物によって、sPLA₂で開始される脂肪酸の遊離が予防または治療上有意に減少ことを意味する。「製薬上許容される」なる用語は、製剤中の多の成分と適合し、受容者にとって有害ではない担体、希釈剤または添加剤を意味する。本発明化合物は後述する実験例の記載の通り、sPLA₂阻害作用を有する。従って、一般式(I)、(II)、および(III)で示される化合物、そのプロドラッグ誘導体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物の治療有効量を哺乳類(ヒトを含む)に投与することにより、敗血症性ショック、成人の呼吸困難症候群、脾臓炎、外傷、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、慢性関節リウマチ、動脈硬化、脳卒中、脳梗塞、炎症性大腸炎、乾癬、心不全、心筋梗塞等の疾患の治療剤として使用することができる。本発明化合物は経口、エアロゾル、直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、鼻腔内を含む様々な経路によって投与できる。本発明の製剤は、治療有効量の本発明化合物を製薬上許容される担体または希釈剤とともに組み合わせる(例えば混合する)ことによって製造される。本発明の製剤は、周知の、容易に入手できる成分を用いて既知の方法により製造される。

本発明の組成物を製造する際、活性成分は担体と混合されるかまたは担体で希釈されるか、カプセル、サッシャー、紙、あるいは他の容器の形態をしている担体中に入れられる。担体が希釈剤として働く時、担体は媒体として働く固体、半固体、または液体の材料であり、それは錠剤、丸剤、粉末剤、口中剤、エリキシル剤、懸濁剤、エマルジョン剤、溶液剤、シロップ剤、エアロゾル剤(液体媒質中の固体)、軟膏の型にすることができ、例えば、10%までの活性化化合物を含む。本発明化合物は投与に先立ち、製剤化するのが好ましい。

当業者には公知の適当な担体はいずれもこの製剤のために使用できる。このような製剤では担体は、固体、液体、または固体と液体の混合物である。例えば、静脈注射のために本発明化合物を2mg/mlの濃度になるよう、4%デキストロス/0.5%クエン酸ナトリウム水溶液中に溶解する。固形の製剤は粉末、錠剤およびカプセルを包含する。固形担体は、香料、滑沢剤、溶解剤、懸濁剤、結合剤、錠剤崩壊剤、カプセル剤にする材料としても役立つ1またはそれ以上の物質である。経口投与のための錠剤は、トウモロコシデンプン、アルギン酸などの崩壊剤、および/またはゼラチン、アカシアなどの結合剤、およびステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、滑石などの滑沢剤とともに炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムなどの適当な賦形剤を含む。

粉末剤では担体は細かく粉碎された活性成分と混合された、細かく粉碎された固体である。錠剤では活性成分は、適当な比率で、必要な結合性を持った担体と混合されており、所望の形と大きさに固められている。粉末剤および錠剤は約1~約99重量%の本発明の新規化合物である活性成分を含んでいる。適当な固形担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、ココアバターである。

無菌液体製剤は懸濁剤、エマルジョン剤、シロップ剤、およびエリキシル剤を含む。活性成分は、滅菌水、滅菌有機溶媒、または両者の混合物などの製薬上許容し得る担体中に溶解または懸濁することができる。活性成分はしばしば適切な有機溶媒、例えばプロピレングリコール水溶液中に溶解することができる。水性デンプン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース溶液、または適切な油中に細かく砕いた活性成分を散布することによってそ

10

20

30

40

50

他の組成物を製造することもできる。

投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、または体重によっても異なるが、成人に経口で投与する場合、通常0.01～50mg/kg/日である。

以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

実施例中、以下の略号を使用する。

Me：メチル

Et：エチル

Ph：フェニル

Phth：フタロイル

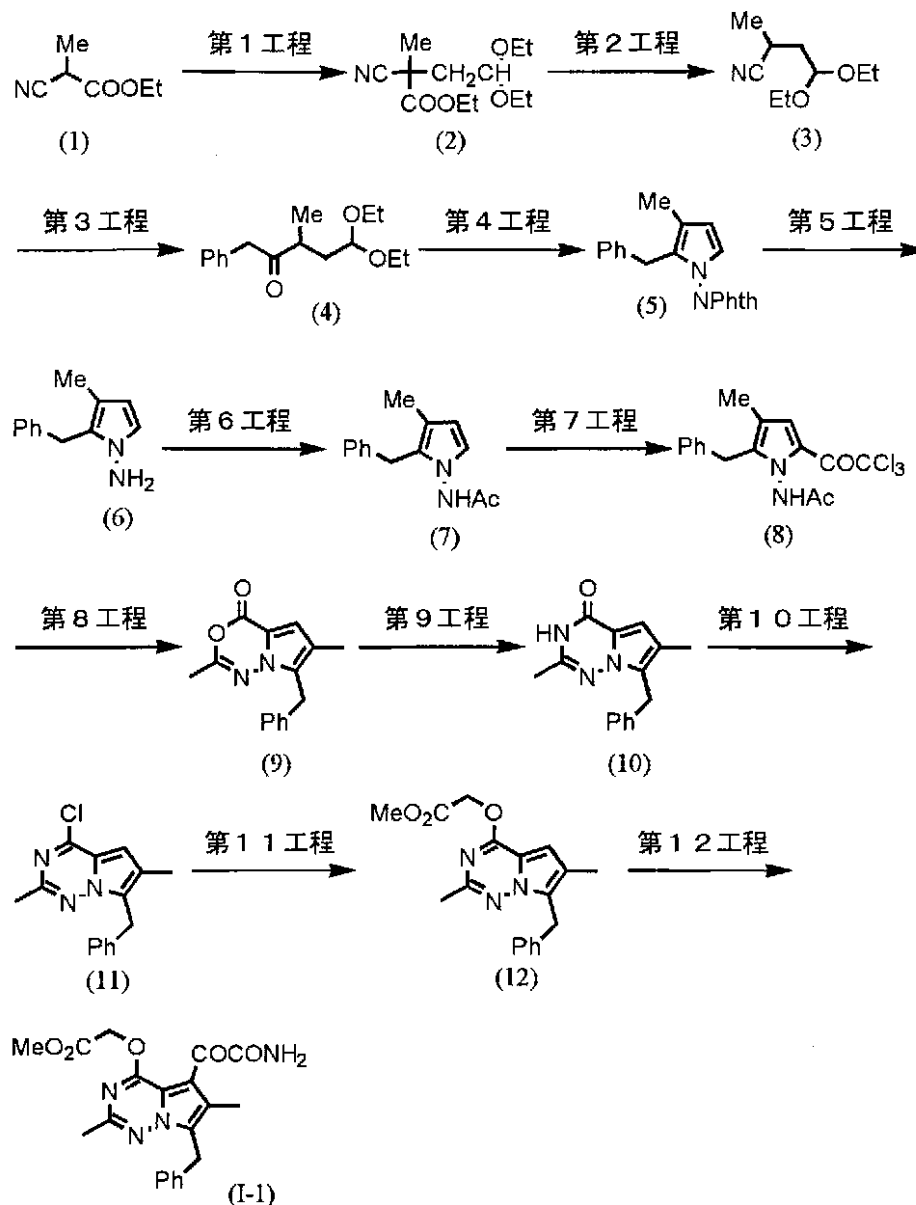
Ac：アセチル

Bn：ベンジル

DBU：1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン

実施例

実施例 1



(第1工程)

化合物(1) (25.8g, 0.203mol)、プロモアセトアルデヒドジエチルアセタール (48.0g, 0.244mol)、炭酸カリウム (33.7g, 0.244mol) およびジメチルホルムアミド (130ml) の混合物を窒素気流下110℃で24時

10

20

30

40

50

間加熱攪拌した。反応液は減圧下ジメチルホルムアミドを留去し水を加え生成物をトルエン抽出、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥、トルエンを除去した後減圧下蒸留を行い沸点 99 - 102 (1 mmHg) の化合物 (2) (39.55 g, 80.1%) を無色の液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.38 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$), 1.21 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$), 1.62 (3H, s), 2.01 (1H, m, $J = 14.2\text{ Hz}$, $J = 4.2\text{ Hz}$), 2.40 (1H, m, $J = 14.2\text{ Hz}$, $J = 7.4\text{ Hz}$), 3.49 - 3.75 (4H, m), 4.24 (1H, q, $J = 7.0\text{ Hz}$), 4.25 (1H, q, $J = 7.0\text{ Hz}$), 4.75 (1H, m, $J = 7.4\text{ Hz}$, $J = 4.2\text{ Hz}$) .
(第2工程)

10

化合物 (2) (43.6 g, 0.179 mol)、酢酸カリウム (19.3 g, 0.197 mol)、ジメチルスルホキシド (87 ml) の混合物を窒素気流中 160 で 14 時間加熱した。冷却後水を加えエーテルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した後減圧下蒸留を行い沸点 110 - 113 (23 mmHg) の無色の液体 (3) (29.48 g, 96.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.13 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$), 1.23 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$), 1.35 (3H, d, $J = 7.6\text{ Hz}$), 1.73 - 2.00 (2H, m), 2.79 (1H, m), 3.47 - 3.80 (4H, m), 4.67 (1H, m) .

(第3工程)

20

化合物 (3) (7.0 g, 0.05 mol) のエーテル溶液 (35 ml) をマグネシウム (1.53 g, 0.063 mol)、エーテル (71 ml)、1, 2 - ジブロムエタン (0.26 ml, 0.003 mol) および臭化ベンジル (7.14 ml, 0.060 mol) より調整したグリニャール試薬に加え室温下 4 時間攪拌した後 60 で 5 時間加熱還流した。反応液は氷冷下、塩化アンモニウム (5.35 g, 0.1 mol) 水溶液 (50 ml) を加えさらに 2 N 硫酸 63 ml を加え 30 分間攪拌した。重炭酸ナトリウム (3.36 g, 0.040 mol) を加えて中和し、エーテルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を除去した後トルエンに溶解させシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (酢酸エチル : トルエン = 10 : 90)、化合物 (4) (9.13 g, 78%) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.11 (3H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), 1.58 - 2.24 (2H, m), 2.90 (1H, m), 3.77 (2H, s), 3.78 - 3.90 (4H, m), 4.87 (1H, t, $J = 4.8\text{ Hz}$), 7.14 - 7.37 (5H, m) .

(第4工程)

化合物 (4) (35.9 g, 0.129 mol) と N - アミノフタルイミド (20.9 g, 0.129 mol) を 95% エタノール (250 ml) に懸濁させ、1 N 塩酸 (13 ml, 0.013 mol) を加え 30 分間加熱還流した。冷却し、析出結晶を濾過し、化合物 (5) (35.96 g, 84.4%) を淡黄色の結晶として得た。

融点 : 151 - 152

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.13 (3H, s), 3.81 (2H, s), 6.24 (1H, d, $J = 3.0\text{ Hz}$), 6.60 (1H, d, $J = 3.0\text{ Hz}$), 6.92 - 7.03 (5H, m), 7.79 (4H, m) .

(第5工程)

化合物 (5) (6.0 g, 19 mmol) をエタノール (60 ml) に溶解し、ヒドラジン・一水和物 (2.37 g, 47.4 mmol) を加え 1 時間加熱還流した。不溶物をろ過し、エタノールを留去した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (酢酸エチル : ヘキサン = 20 : 80)、化合物 (6) (3.21 g, 91%) を黄色の油状物質として得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.08 (3H, s), 3.98 (2H, s), 5.88 (1H, s), 6.62 (1H, br), 7.09 - 7.30 (5H, m).

(第6工程)

化合物(6) (3.2 g, 17.2 mmol) のジクロロメタン溶液 (50 ml) にトリエチルアミン (3.6 ml, 25.9 mmol)、アセチルクロリド (1.23 ml, 17.3 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(酢酸エチル:ヘキサン=40:60)、化合物(7) (2.367 g, 68%) を無色の結晶として得た。

10

融点: 118 - 119

元素分析 $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ として

計算値: C, 73.66; H, 7.06; N, 12.27.

実験値; C, 73.74; H, 6.93; N, 12.31.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.48 and 1.97 (3H, s), 2.09 and 2.15 (3H, s), 3.82 and 3.84 (2H, s), 6.02 (1H, m), 6.52 (1H, m), 7.08 - 7.29 (5H, m), 7.38 and 7.43 (1H, br).

(第7工程)

化合物(7) (2.64 g, 11.6 mmol) のエーテル溶液 (50 ml) にトリクロロアセチルクロリド (1.55 ml, 13.9 mmol) を加え、45分間加熱還流した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(酢酸エチル:ヘキサン=30:70)、化合物(8) (3.94 g, 91%) を無色の結晶として得た。

20

融点: 142 - 144

元素分析 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$ として

計算値: C, 51.43; H, 4.05; Cl, 28.46; N, 7.50.

実験値; C, 51.43; H, 4.03; Cl, 28.23; N, 7.59.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.07 (3H, s), 2.17 (3H, s), 3.93 (2H, br), 7.10 - 7.33 (5H, m), 7.73 (1H, s), 8.09 (1H, br).

30

(第8工程)

化合物(8) (3.9 g, 10.4 mmol) をテトラヒドロフラン (40 ml) に溶解し、炭酸カリウム (3.17 g, 22.9 mmol) を加え、45 にて3時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残さを酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、化合物(9) (2.65 g, 100%) を無色の結晶として得た。

融点: 158 - 159

元素分析 $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ として

計算値: C, 70.85; H, 5.55; N, 11.02.

実験値; C, 70.66; H, 5.52; N, 10.98.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.13 (3H, s), 2.33 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.15 - 7.31 (5H, m).

(第9工程)

化合物(9) (2.65 g, 10.4 mmol) に酢酸アンモニウム (8 g, 104 mmol) を加え150 にて45分間加熱した。冷却後、水で希釈し、粉末をろ取した。水洗し、乾燥し、化合物(10) (2.48 g, 94%) を白色の粉末として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$): 2.10 (3H, s), 2.21 (3H, s), 4.16 (2H, s), 6.67 (1H, s), 7.15 - 7.28 (5H, m), 11.4

50

6 (1H, br).

(第10工程)

化合物(10) (2.48g, 9.8mmol) にオキシ塩化リン(10ml) を加え30分間加熱還流した。減圧下にオキシ塩化リンを留去し、酢酸エチルで希釈した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(酢酸エチル:ヘキサン=10:90)、化合物(11) (2.42g, 91%) を橙色の粉末として得た。

元素分析 $C_{15}H_{14}ClN_3$ として

計算値: C, 66.30; H, 5.19; Cl, 13.05; N, 15.46.

実験値; C, 66.52; H, 5.11; Cl, 12.91; N, 15.57. ^1H-NMR (CDCl₃): 2.29 (3H, s), 2.56 (3H, s), 4.35 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.18 - 7.28 (5H, m).

(第11工程)

メチルグリコレート(4.0g, 44mmol) のテトラヒドロフラン溶液(30ml) に氷冷下、カリウム *t*-ブトキシド(2.9g, 25.8mmol) を加え、室温にて30分間攪拌した。再び氷冷にて攪拌し、そこへ化合物(11) (2.34g, 8.6mmol) を加え、同条件にて1時間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(酢酸エチル:ヘキサン=10:90)、化合物(12) (2.46g, 88%) を無色の結晶として得た。

融点: 109 - 110

元素分析 $C_{18}H_{19}N_3O_3$ として

計算値: C, 66.45; H, 5.89; N, 12.92.

実験値; C, 66.53; H, 5.89; N, 12.80.

^1H-NMR (CDCl₃): 2.24 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.32 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.65 (1H, s), 7.16 - 7.27 (5H, m).

(第12工程)

化合物(12) (695mg, 2.14mmol) をトルエン(10ml) に溶解し、*N*-メチルモルホリン(2.35ml, 21.4mmol)、オキサリルクロリド(1.87ml, 21.4mmol) を加え、1.5時間加熱還流した。反応液を28%アンモニア水溶液(10ml) 中に反応液を注ぎ、5分間攪拌した。水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を2N塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(酢酸エチル:ヘキサン=90:10)、化合物(I-1) (361mg, 43%) を無色の結晶として得た。

融点: 196 - 198

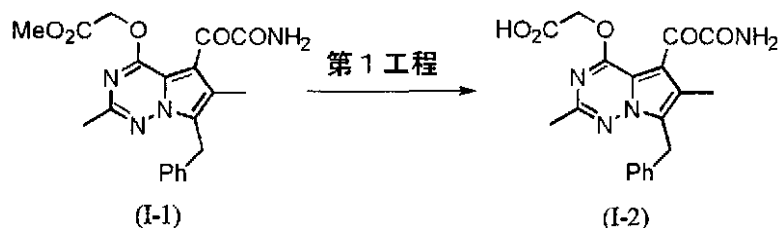
元素分析 $C_{20}H_{20}N_4O_5$ として

計算値: C, 60.60; H, 5.09; N, 14.13.

実験値; C, 60.59; H, 5.04; N, 14.17.

^1H-NMR (CDCl₃): 2.39 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.32 (2H, s), 5.03 (2H, s), 5.65 (1H, br), 6.69 (1H, br), 7.18 - 7.28 (5H, m).

実施例2



(第1工程)

10

20

30

40

50

化合物 (I-1) (73 mg, 0.18 mmol) をメタノール (1.5 ml)、テトラヒドロフラン (1.5 ml) に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.37 ml) を加え室温にて 1.5 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸水溶液を加え酸性とした後に酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残さを酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、化合物 (I-2) (36 mg, 51%) を無色の結晶として得た。

融点: 195 - 197

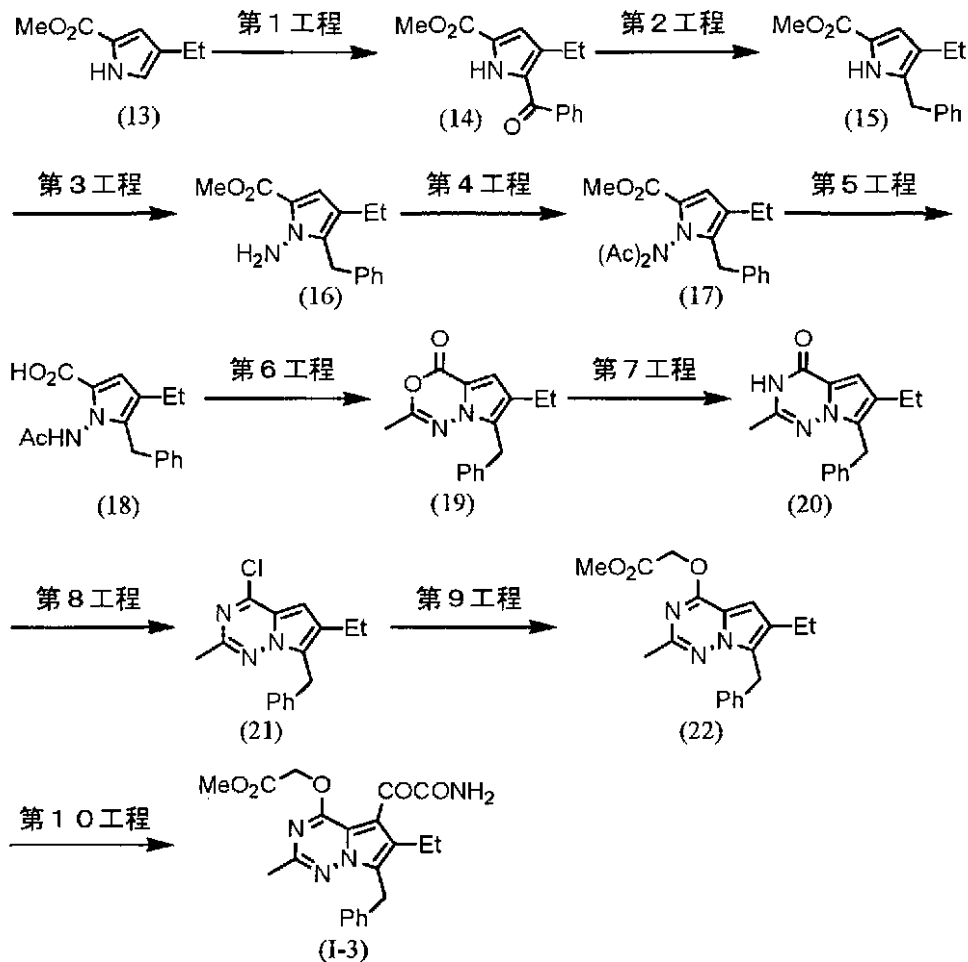
元素分析 $C_{19}H_{18}N_4O_5$ として

計算値: C, 59.68; H, 4.75; N, 14.65.

実験値: C, 59.67; H, 4.67; N, 14.61.

1H -NMR (d_6 -DMSO): 2.32 (3H, s), 2.42 (3H, s), 4.34 (2H, s), 4.94 (2H, s), 7.19 - 7.30 (5H, m), 7.60 (1H, br), 7.99 (1H, br), 13.15 (1H, br).

実施例 3



(第1工程)

塩化アルミニウム (7.65 g, 57.4 mmol) のニトロメタン溶液 (60 ml) に、氷冷下、ベンゾイルクロリド (6.65 ml, 57.3 mmol) を滴下し、同条件下 15 分間攪拌した。これに氷冷下、化合物 (13) (Eur. J. Med. Chem., 28, 481, (1993) に記載の方法に従い合成できる) (2.93 g, 19.1 mmol) のニトロメタン溶液 (40 ml) を 20 分間かけて滴下し、同条件下 30 分間攪拌した後、さらに室温で 30 分間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を 2% アンモニア水溶液 (10 ml)、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (酢酸エチル:ヘキサン = 20:80)、化合物 (14) (4.20 g, 85%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.14 (3H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$), 2.55 (2H, qd, $J = 7.5, 0.6\text{ Hz}$), 3.89 (3H, s), 6.85 (1H, dt, $J = 2.7, 0.6\text{ Hz}$), 7.46 - 7.53 (2H, m), 7.59 (1H, m), 7.71 (2H, m), 9.48 (1H, br).

(第2工程)

化合物(14) (776 mg, 3.02 mmol) のメタノール溶液 (15 ml) に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (134 mg, 3.55 mmol) を加え、同条件下 20 分間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた結晶性の残さを精製することなく、次の反応に付した。

ヨウ化ナトリウム (2.70 g, 18.0 mmol) のアセトニトリル懸濁液 (3 ml) に、室温でクロロトリメチルシラン (2.3 ml, 18.1 mmol) を加え、同条件下 15 分間攪拌した。これに氷冷下、上で得られた残さのアセトニトリル溶液 (9 ml) を加えた後、室温にて 35 分間攪拌した。反応液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 10.5 ml を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 3% チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製し (酢酸エチル:ヘキサン = 16:84)、化合物(15) (647 mg, 88%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.17 (3H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$), 2.45 (2H, q, $J = 7.5\text{ Hz}$), 3.78 (3H, s), 3.94 (2H, s), 6.78 (1H, d, $J = 2.7\text{ Hz}$), 7.12 - 7.17 (2H, m), 7.20 - 7.34 (3H, m), 8.56 (1H, br).

(第3工程)

60% 水素化ナトリウム (1.21 g, 30 mmol) のジメチルホルムアミド懸濁液 (35 ml) に氷冷下、化合物(15) (3.66 g, 15 mmol) を加え室温にて 15 分間攪拌した。これに、O-メシチレンスルフォニルヒドロキシアミン (Synthesis, 140 (1972) に記載の方法に従い合成できる) (4.54 g, 21 mmol) を加え 30 分間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (酢酸エチル:ヘキサン = 15:85)、化合物(16) (1.6 g, 41%) を茶色の油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.14 (3H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$), 2.43 (2H, q, $J = 7.5\text{ Hz}$), 3.80 (3H, s), 4.07 (2H, s), 6.74 (1H, s), 7.10 - 7.29 (5H, m).

(第4工程)

化合物(16) (1.36 g, 5.26 mmol) のジクロロメタン溶液 (20 ml) に氷冷下、トリエチルアミン (2.2 ml, 15.8 mmol)、アセチルクロリド (0.82 ml, 11.5 mmol) を加えた。室温で 2.5 時間攪拌し、反応液を氷水中に注いだ。クロロホルムで抽出し、有機層を 10% 塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (酢酸エチル:ヘキサン = 20:80)、化合物(17) (1.23 g, 68%) を黄色の油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.26 (3H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$), 2.01 (6H, s), 2.56 (2H, q, $J = 7.5\text{ Hz}$), 3.74 (3H, s), 3.75 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.08 - 7.29 (5H, m).

(第5工程)

化合物(17) (1.2 g, 3.5 mmol) のメタノール溶液 (5 ml) に、4N 水酸化ナトリウム水溶液 (4.4 ml) を加え 2.5 時間加熱還流した。反応液に 10% 塩酸水溶液を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残さを酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、化合物(

10

20

30

40

50

18) (840 mg, 84%) を無色の結晶として得た。

元素分析 $C_{16}H_{18}N_2O_3$ として

計算値: C, 67.12; H, 6.34; N, 9.78.

実験値; C, 66.91; H, 6.37; N, 9.68.

1H -NMR ($CDCl_3$): 1.14 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.06 (3H, s), 2.42 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.89 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.07 - 7.29 (5H, m), 7.92 (1H, br).

(第6工程)

化合物(18) (822 mg, 2.87 mmol) を無水酢酸(10 ml) に溶解し、4時間加熱還流した。無水酢酸を留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(酢酸エチル:ヘキサン = 10:90)、化合物(19) (744 mg, 97%) を白色の粉末として得た。

10

元素分析 $C_{16}H_{16}N_2O_2$ として

計算値: C, 71.62; H, 6.01; N, 10.44.

実験値; C, 71.70; H, 6.04; N, 10.45.

1H -NMR ($CDCl_3$): 1.16 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.32 (3H, s), 2.51 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 4.19 (2H, s), 7.02 (2H, s), 7.13 - 7.29 (5H, m).

(第7工程)

20

化合物(19) (733 mg, 2.72 mmol) に酢酸アンモニウム(2.1 g, 27.3 mmol) を加え、145 °C にて30分間加熱した。反応液を冷却し、水で希釈した。生じた粉末をろ取りし、水洗し、乾燥した。化合物(20) (669 mg, 2.50 mmol) を白色の粉末として得た。

元素分析 $C_{16}H_{17}N_3O$ として

計算値: C, 71.89; H, 6.41; N, 15.72.

実験値; C, 71.92; H, 6.45; N, 15.79.

1H -NMR (d_6 -DMSO): 1.09 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.21 (3H, s), 2.48 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 4.18 (2H, s), 6.72 (1H, s), 7.13 - 7.28 (5H, m), 11.43 (1H, br).

30

(第8工程)

化合物(20) (647 mg, 2.42 mmol) にオキシ塩化リン(3 ml) を加え80 °C にて30分間攪拌した。減圧下にオキシ塩化リンを留去し、酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(酢酸エチル:ヘキサン = 5:95)、化合物(21) (644 mg, 93%) を黄色の油状物質として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$): 1.24 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.56 (3H, s), 2.67 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 4.37 (2H, s), 6.80 (1H, s), 7.16 - 7.28 (5H, m).

(第9工程)

40

メチルグリコレート(1.0 g, 11.2 mmol) のテトラヒドロフラン溶液(10 ml) に氷冷下、カリウム *t*-ブトキシド(752 mg, 6.7 mmol) を加え、室温にて30分間攪拌した。そこに氷冷下、化合物(21) (638 mg, 2.23 mmol) を加え、同条件下30分間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(酢酸エチル:ヘキサン = 15:85)、化合物(22) (706 mg, 2.08 mmol) を無色の結晶として得た。

元素分析 $C_{19}H_{21}N_3O_3$ として

計算値: C, 67.24; H, 6.24; N, 12.38.

実験値; C, 67.30; H, 6.14; N, 12.38.

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.20 (3H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$), 2.41 (3H, s), 2.62 (2H, q, $J = 7.5\text{ Hz}$), 3.79 (3H, s), 4.33 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.72 (1H, s), 7.16 - 7.24 (5H, m).

(第10工程)

化合物(22) (514 mg, 1.51 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、*N*-メチルモルホリン (3.3 ml, 30 mmol)、オキサリルクロリド (1.95 ml, 22.4 mmol) を加え、19時間加熱還流した。反応液を28%アンモニア水溶液 (10 ml) 中に注ぎ、5分間攪拌した。水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を1*N*塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (酢酸エチル : ヘキサン = 70 : 30)、化合物(I-3) (182 mg, 29%) を無色の結晶として得た。

10

融点 : 170 - 171

元素分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5$ として

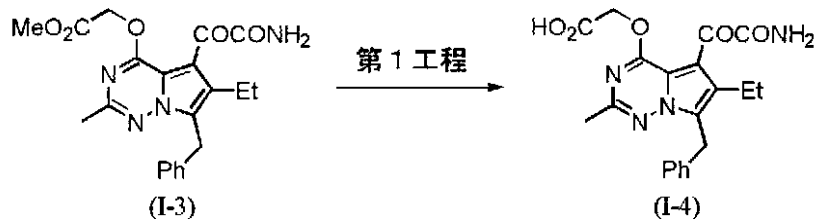
計算値 : C, 61.46; H, 5.40; N, 13.65.

実験値 ; C, 61.41; H, 5.43; N, 13.70.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.11 (3H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$), 2.45 (3H, s), 2.81 (2H, q, $J = 7.5\text{ Hz}$), 3.77 (3H, s), 4.34 (2H, s), 5.02 (2H, s), 5.56 (1H, br), 6.68 (1H, br), 7.15 - 7.27 (5H, m).

20

実施例 4



(第1工程)

化合物(I-3) を出発原料として、実施例 2 - 第1工程と同様の方法を用いて化合物(I-4) を得た。

30

融点 : 207 - 209

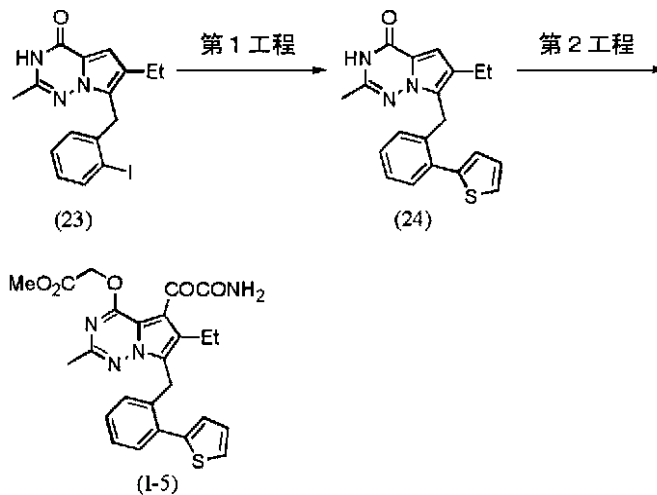
元素分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5$ として

計算値 : C, 60.60; H, 5.09; N, 14.13.

実験値 ; C, 60.50; H, 4.96; N, 14.12.

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$) : 1.00 (3H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$), 2.42 (3H, s), 2.76 (2H, q, $J = 7.5\text{ Hz}$), 4.35 (2H, s), 4.94 (2H, s), 7.18 - 7.30 (5H, m), 7.60 (1H, br), 8.01 (1H, br).

実施例 5



10

(第1工程)

化合物(23)(1.5g, 3.81mmol)をジオキサン(15ml)に溶解し、そこへテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(220mg, 0.19mmol)、エタノール(7.6ml)、チオフェン-2-ほう酸(732mg, 5.72mmol)、2M炭酸ナトリウム水溶液(7.6ml)を加えた。アルゴンで置換した後に2時間加熱還流した。反応液を冷却し、1N塩酸水溶液を加えて酸性とした。水で希釈し、生じた粉末をろ取した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(メタノール:クロロホルム=3:97)、化合物(24)(1.12g, 84%)を白色の粉末として得た。

20

元素分析 $C_{20}H_{19}N_3OS$ として

計算値: C, 68.74; H, 5.48; N, 12.02; S, 9.18.

実験値: C, 68.81; H, 5.40; N, 12.00; S, 9.24.

^1H-NMR (d_6-DMSO): 1.00 (3H, t, $J=7.5Hz$), 2.15 (3H, s), 2.29 (2H, q, $J=7.5Hz$), 4.28 (2H, s), 6.72 (1H, s), 6.80-7.64 (7H, m), 11.46 (1H, br).

(第2工程)

化合物(24)を出発原料として、実施例3-第8工程~第10工程と同様の方法を用いて化合物(I-5)を合成した。

30

融点: 128-129

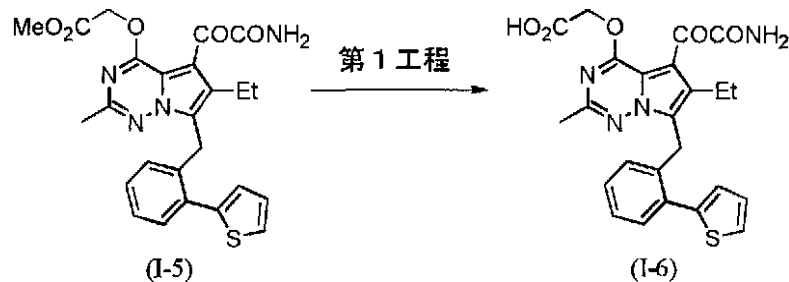
元素分析 $C_{25}H_{24}N_4O_5S$ として

計算値: C, 60.96; H, 4.91; N, 11.37; S, 6.51.

実験値: C, 60.90; H, 4.82; N, 11.37; S, 6.53.

^1H-NMR ($CDCl_3$): 0.97 (3H, t, $J=7.5Hz$), 2.41 (3H, s), 2.61 (2H, q, $J=7.5Hz$), 3.78 (3H, s), 4.44 (2H, s), 5.02 (2H, s), 5.57 (1H, br), 6.68 (1H, br), 6.87-7.41 (7H, m).

実施例6



40

(第1工程)

化合物(I-5)を出発原料として、実施例2-第1工程と同様の方法を用いて化合物(I-6)を合成した。

50

融点：184 - 186

元素分析 $C_{24}H_{22}N_4O_5S$ として

計算値：C, 60.24; H, 4.63; N, 11.71; S, 6.70.

実験値：C, 60.04; H, 4.39; N, 11.54; S, 6.71

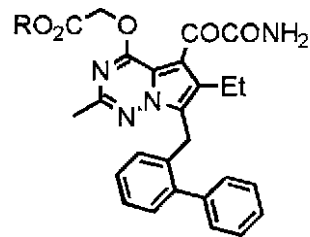
1H -NMR (d_6 -DMSO) : 0.88 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.35 (3H, s), 2.57 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.44 (2H, s), 4.93 (2H, s), 6.85 - 7.62 (7H, m), 7.57 (1H, br), 7.97 (1H, br).

実施例 7 - 8

実施例 5 および 6 に従い、表 1 に示した化合物 (I - 7) および (I - 8) を合成した。

物理恒数を以下に示す。

表 1



化合物 No.	R	融点(°C)	1H -NMR(CDCl ₃)
I-7	Me	—	0.93(3H, t, $J=7.5$ Hz), 2.40(3H, s), 2.55(2H, q, $J=7.5$ Hz), 3.78(3H, s), 4.29(2H, s), 5.01(2H, s), 5.50(1H, br), 6.65(1H, br), 6.95-7.43(9H, m).
I-8	H	174-176	0.91(3H, t, $J=7.5$ Hz), 2.43(3H, s), 2.57(2H, q, $J=7.5$ Hz), 4.30(2H, s), 5.08(2H, s), 6.93-7.42(10H, m), 7.75(1H, br).

試験例 ヒト分泌ホスホリパーゼ A₂ 阻害試験

分析実験

組み換えヒト分泌ホスホリパーゼ A₂ のインヒビターを同定及び評価するために、以下のクロモジェニックアッセイを用いる。ここに配慮したアッセイは 96 ウェルマイクロタイタープレートを用いる高容量スクリーニングに適用されている。このアッセイの一般的な説明は、Laure. J. Reynolds, Lori L. Hughes 及び Edward A. Dennis による記事「Analysis of Human Synovial Fluid Phospholipase A₂ on Short Chain Phosphatidylcholine-Mixed Micelles: Development of a Spectrophotometric Assay Suitable for a Microtiterplate Reader」(Analytical Biochemistry, 204, pp 190 - 197, 1992 : その開示を本明細書に引用して組み込む) に記載されている。

試薬

(反応バッファー)

CaCl₂ · 6H₂O (2.19 g / L)

KCl (7.455 g / L)

ウシ血清アルブミン (脂肪酸不含) (1 g / L)

(Sigma A-7030)

Tris-HCl (3.94 g / L)

10

20

30

40

50

pH 7.5 (NaOHで調整)

(酵素バッファー)

0.05M - AcONa

0.2M - NaCl

pH 4.5 (酢酸で調整)

(酵素溶液)

sPLA₂ 1mgを酵素バッファー1mlに溶解する。以後4℃にて保存する。アッセイの際には、この溶液5μlに反応バッファーを1995μl加えて希釈し用いる。

(DTNB)

5,5'-ジチオビス-2-安息香酸(和光純薬製) 198mgをH₂O 100ml

に溶解pH 7.5 (NaOHで調整)

(Substrate(基質)溶液)

ラセミ1,2-ビス(ヘプタノイルチオ)-1,2-ジデオキシ-sn-グリセロ-3-ホスホリルコリン100mgを1mlのクロロホルムに溶解する。

(Triton-X 100)

Triton-X 100 624.9mgを100mlの反応バッファーで溶解する。

酵素反応:マイクロタイタープレート1枚分

1) Substrate(基質)溶液0.106mlを遠心管に取り、窒素ガスを吹き付け溶媒を留去する。これに、Triton-X 100 0.54mlを加え攪拌後、Bath type sonication中で、sonifyし溶解する。これに、反応バッファー17.8ml及びDTNB 0.46mlを加えて、96ウェルマイクロタイタープレートに、0.18mlずつ分注する。

2) 被検化合物(又は溶媒ブランク)10μlを、あらかじめ設定したプレートの配列に従って加える。

3) 40℃で、15分間インキュベートする。

4) あらかじめ希釈した酵素溶液(sPLA₂)を20μl加え(50ng/ウェル)、反応開始する(40℃、30分間)。

5) 30分間の吸光度変化をプレートリーダーで測定し、阻害活性を算出した(OD: 405nm)。

6) IC₅₀は、log濃度を10%~90%阻害の範囲の阻害値に対して、プロットすることにより求めた。

ヒト分泌ホスホリパーゼA₂阻害試験の結果を以下の表2に示す。

表2

化合物番号	IC ₅₀ (μM)	化合物番号	IC ₅₀ (μM)
I-1	0.203	I-6	0.011
I-2	0.013	I-7	0.607
I-3	0.317	I-8	0.008
I-4	0.011		

製剤例

以下に示す製剤例1~9は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。「活性成分」なる用語は、式(I)の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を意味する。

製剤例1

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する:

10

20

30

40

	用量 (mg/カプセル)
活性成分	250
デンプン (乾燥)	200
ステアリン酸マグネシウム	10
合計	460mg

製剤例 2

錠剤は下記の成分を用いて製造する：

	用量 (mg/錠剤)
活性成分	250
セルロース (微結晶)	400
二酸化ケイ素 (ヒューム)	10
ステアリン酸	5
合計	665mg

10

成分を混合し、圧縮して各重量 665mg の錠剤にする。

製剤例 3

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を製造する：

	重量
活性成分	0.25
エタノール	25.75
プロペラント 22 (クロロジフルオロメタン)	74.00
合計	100.00

20

活性成分とエタノールを混合し、この混合物をプロペラント 22 の一部に加え、-30 に冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器へ供給し、残りのプロペラントで希釈する。パブルユニットを容器に取り付ける。

製剤例 4

活性成分 60mg を含む錠剤は次のように製造する：

活性成分	60mg
デンプン	45mg
微結晶性セルロース	35mg
ポリビニルピロリドン (水中10%溶液)	4mg
ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4.5mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg
滑石	1mg
合計	150mg

30

活性成分、デンプン、およびセルロースは No. 45 メッシュ U.S. のふるいにかけて、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉末と混合し、ついで混合物を No. 14 メッシュ U.S. のふるいに通す。このようにして得た顆粒を 50 で乾燥して No. 18 メッシュ U.S. のふるいに通す。あらかじめ No. 60 メッシュ U.S. のふるいに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、および滑石をこの顆粒に加え、混合した後、打錠機で圧縮して各重量 150mg の錠剤を得る。

40

製剤例 5

活性成分 80mg を含むカプセル剤は次のように製造する：

活性成分	80mg
デンプン	59mg
微結晶性セルロース	59mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
合計	200mg

50

活性成分、デンプン、セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、No. 45メッシュU.S.のふるいに通して硬質ゼラチンカプセルに200mgずつ充填する。

製剤例6

活性成分225mgを含む坐剤は次のように製造する：

活性成分	225mg
飽和脂肪酸グリセリド	<u>2000mg</u>
合計	2225mg

活性成分をNo. 60メッシュU.S.のふるいを通し、あらかじめ必要最小限に加熱して融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。ついでこの混合物を、みかけ2gの型に入れて冷却する。

10

製剤例7

活性成分50mgを含む懸濁剤は次のように製造する：

活性成分	50mg
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	50mg
シロップ	1.25ml
安息香酸溶液	0.10ml
香料	q. v.
色素	q. v.
精製水を加え合計	5ml

活性成分をNo. 45メッシュU.S.のふるいにかけて、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液および香料を水の一部で希釈して加え、攪拌する。ついで水を十分量加えて必要な体積にする。

20

製剤例8

静脈用製剤は次のように製造する：

活性成分	100mg
飽和脂肪酸グリセリド	1000ml

上記成分の溶液は通常、1分間に1mlの速度で患者に静脈内投与される。

製剤例9

凍結乾燥製剤(1バイアル)は次のように製造する：

活性成分	127mg
クエン酸ナトリウム2水和物	36mg
マンニトール	180mg

30

上記成分を活性成分の濃度が10mg/gである注射液となるように水に溶解する。最初の凍結ステップを-40で3時間、熱処理ステップを-10で10時間、再凍結ステップを-40で3時間行う。その後、初回の乾燥ステップを0、10Paで60時間、2回目の乾燥ステップを60、4Paで5時間行う。このようにして凍結乾燥製剤を得ることができる。

産業上の利用可能性

本発明化合物は、sPLA₂阻害作用を有する。従って本発明化合物は、sPLA₂媒介性脂肪酸(例えば、アラキドン酸)遊離を阻害し、敗血症ショック、炎症性疾患等の治療に有効である。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
		A 6 1 P 29/00	
		A 6 1 P 37/08	

(72)発明者 小川 知行
大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内

審査官 岡山 太郎

(56)参考文献 国際公開第99/024033(WO, A1)
国際公開第99/024026(WO, A1)
国際公開第2000/071129(WO, A1)
国際公開第2000/21563(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 487/00-487/22
A61K 31/00-31/80
CAplus/REGISTRY(STN)