

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成17年9月15日(2005.9.15)

【公表番号】特表2002-520323(P2002-520323A)

【公表日】平成14年7月9日(2002.7.9)

【出願番号】特願2000-559101(P2000-559101)

【国際特許分類第7版】

C 0 7 D 257/02

A 6 1 K 31/381

A 6 1 K 31/395

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 K 31/4353

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/497

A 6 1 K 31/52

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 21/02

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 31/18

A 6 1 P 35/00

C 0 7 D 401/06

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 403/12

C 0 7 D 409/12

C 0 7 D 471/08

C 0 7 D 473/00

【F I】

C 0 7 D 257/02

A 6 1 K 31/381

A 6 1 K 31/395

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 K 31/4353

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/497

A 6 1 K 31/52

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 21/02

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 31/18

A 6 1 P 35/00

C 0 7 D 401/06

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 403/12

C 0 7 D 409/12

C 0 7 D 471/08

C 0 7 D 473/00

【手続補正書】

【提出日】平成15年12月26日(2003.12.26)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

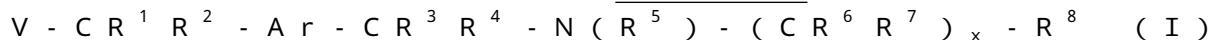
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

HIV感染以外のCXCR4またはCCR5レセプタ媒介状態の処置のための、式Iの化合物およびその酸付加塩および金属錯体を含む組成物：



ここで、Vは、環状ポリアミン部分であり、該環状ポリアミン部分は、全体で9員～24員を有し、そして2個～6個の必要に応じて置換されたアミン窒素を有し、該アミン窒素は、2個またはそれ以上の必要に応じて置換された炭素原子により、互いから間隔を置いて配置されており、該環状ポリアミン部分は、必要に応じて、縮合芳香またはヘテロ芳香環を含有し得る；

R¹～R⁷は、同一であっても異なっていても良く、そして独立して、水素または直鎖、分枝または環状C₁～₆アルキルから選択される；

R⁸は、複素環基、置換または非置換の芳香族またはヘテロ芳香族基、あるいはメルカプタン基である；

Arは、芳香環またはヘテロ芳香環であり、各々は、必要に応じて、單一または複数の位置で、電子供与基または電子吸引基で置換されている；

xは、1または2である、

組成物。

【請求項2】

Vが、14員～20員の縮合または非縮合環系である、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

Vが、4,7,10,17-テトラアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(11),13,15-トリエニル系または1,4,7-トリアザシクロテトラ-デカニルもしくは4,7,10-トリアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエニル系、または1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカニル系またはそれらの誘導体である、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

R¹、R²、R³、R⁴が、Hであり、そしてR⁵が、HまたはCH₃である、請求項1～3のいずれかに記載の組成物。

【請求項5】

Arが、1,3または1,4非置換フェニレンである、請求項1～3のいずれかに記載の組成物。

【請求項6】

Arが、1,3または1,4非置換フェニレンである、請求項4に記載の組成物。

【請求項7】

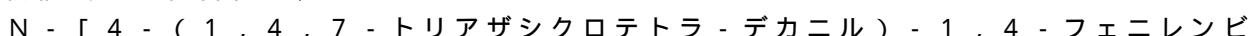
R⁸が、SH、非置換または置換フェニル、非置換または置換のピリジル、チオフェニルまたは1,4-ピリジルである、請求項1～3のいずれかに記載の組成物。

【請求項8】

R⁸が、SH、非置換または置換フェニル、非置換または置換ピリジル、チオフェニルまたは1,4-ピリジルである、請求項4に記載の組成物。

【請求項9】

前記式Iの化合物が、



ス(メチレン)] - 2 - (アミノメチル) ピリジン(AMD7049) ;
N - [7 - (4 , 7 , 10 , 17 - テトラアザビシクロ[13 . 3 . 1] ヘプタデカ - 1 (17) , 13 , 15 - トリエニル) - 1 , 4 - フェニレンビス(メチレン)] - 2 - (アミノメチル) ピリジン(AMD7050) ;
N - [7 - (4 , 7 , 10 - トリアザビシクロ[13 . 3 . 1] ヘプタデカ - 1 (17) , 13 , 15 - トリエニル) - 1 , 4 - フェニレンビス(メチレン)] - 2 - (アミノメチル) ピリジン(AMD7051) ;
N - [4 - [4 , 7 , 10 - トリアザビシクロ[13 . 3 . 1] ヘプタデカ - 1 (17) , 13 , 15 - トリエニル] - 1 , 4 - フェニレンビス(メチレン)] - 2 - (アミノメチル) ピリジン(AMD7058) ;
N - [1 - (1 , 4 , 7 - トリアザシクロテトラ - デカニル) - 1 , 4 - フェニレンビス(メチレン)] - 2 - (アミノメチル) ピリジン(AMD7059) ;
N - [4 - [4 , 7 , 10 , 17 - テトラアザビシクロ[13 . 3 . 1] ヘプタデカ - 1 (17) , 13 , 15 - トリエニル] - 1 , 4 - フェニレンビス(メチレン)] - 2 - (アミノメチル) ピリジン(AMD7063) ;
N - [1 , 4 , 8 , 11 - テトラアザシクロテトラデカニル - 1 , 4 - フェニレンビス(メチレン)] - 2 - (アミノメチル) ピリジン(AMD3465) ;
N - [1 , 4 , 8 , 11 - テトラアザシクロテトラデカニル - 1 , 4 - フェニレンビス(メチレン)] - N - メチル - 2 - (アミノメチル) ピリジン(AMD3538) ;
N - [1 , 4 , 8 , 11 - テトラアザシクロテトラデカニル - 1 , 4 - フェニレンビス(メチレン)] - 4 - (アミノメチル) ピリジン(AMD3500) ;
N - [1 , 4 , 8 , 11 - テトラアザシクロテトラデカニル - 1 , 4 - フェニレンビス(メチレン)] - 3 - (アミノメチル) ピリジン(AMD3499) ;
N - [1 , 4 , 8 , 11 - テトラアザシクロテトラデカニル - 1 , 4 - フェニレンビス(メチレン)] - (2 - アミノメチル - 5 - メチル) ピリジン(AMD3498) ;
N - [1 , 4 , 8 , 11 - テトラアザシクロテトラデカニル - 1 , 4 - フェニレンビス(メチレン)] - 2 - (アミノエチル) ピリジン(AMD3497) ;
N - [1 , 4 , 8 , 11 - テトラアザシクロテトラデカニル - 1 , 4 - フェニレンビス(メチレン)] - 2 - (アミノメチル) チオフェン(AMD3516) ;
N - [1 , 4 , 8 , 11 - テトラアザシクロテトラデカニル - 1 , 4 - フェニレンビス(メチレン)] - 2 - (アミノエチル) メルカプタン(AMD3530) ;
N - [1 , 4 , 8 , 11 - テトラアザシクロテトラデカニル - 1 , 4 - フェニレンビス(メチレン)] - 2 - アミノベンジルアミン(AMD3517) ;
N - [1 , 4 , 8 , 11 - テトラアザシクロテトラデカニル - 1 , 4 - フェニレンビス(メチレン)] - 4 - アミノベンジルアミン(AMD3544) ;
N - [1 , 4 , 8 , 11 - テトラアザシクロテトラデカニル - 1 , 4 - フェニレンビス(メチレン)] - 4 - (アミノエチル) イミダゾール(AMD3543) ; または
N - [1 , 4 , 8 , 11 - テトラアザシクロテトラデカニル - 1 , 4 - フェニレンビス(メチレン)] - ベンジルアミン(AMD3529) ;
N - [3 - (3 , 6 , 17 - トリアザビシクロ[13 . 3 . 1] ヘプタデカ - 1 (17) , 13 , 15 - トリエニル) - 1 , 4 - フェニレンビス(メチレン)] - 2 - (アミノメチル) ピリジン(AMD8630) ;
N - [3 - (3 , 6 , 17 - トリアザビシクロ[13 . 3 . 1] ヘプタデカ - 1 (17) , 13 , 15 - トリエニル) - 1 , 3 - フェニレンビス(メチレン)] - 2 - (アミノメチル) ピリジン(AMD8631) ;
N - [4 - (4 , 7 , 17 - トリアザビシクロ[13 . 3 . 1] ヘプタデカ - 1 (17) , 13 , 15 - トリエニル) - 1 , 4 - フェニレンビス(メチレン)] - 2 - (アミノメチル) ピリジン(AMD7450) ;
N - [7 - (4 , 7 , 17 - トリアザビシクロ[13 . 3 . 1] ヘプタデカ - 1 (17) , 13 , 15 - トリエニル) - 1 , 4 - フェニレンビス(メチレン)] - 2 - (アミノメチル) ピリジン(AMD8632) ;

メチル)ピリジン(AMD7463)；

N-[6-(3,6,9-トリアザビシクロ[11.3.1]ペンタデカ-1(15),11,13-トリエニル)-1,3-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン(AMD7097)；または

N-[4-(1,7-ジアザシクロテトラデカニル)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン(AMD-Exp1)、または

N-[7-(4,10-ジアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエニル)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン(AMD-Exp2)；または

N-[7-(4,10,17-トリアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエニル)-1,4-フェニレンビス(メチレン)]-2-(アミノメチル)ピリジン(AMD-Exp3)；であるか、または

AMD3100であり；または

それらの酸付加塩および金属錯体である、

請求項1に記載の組成物。

【請求項10】

前記状態が、アテローム硬化症である、請求項1～9のいずれかに記載の組成物。

【請求項11】

前記状態が、関節炎または多発性硬化症である、請求項1～9のいずれかに記載の組成物。

【請求項12】

前記状態が、癌である、請求項1～9のいずれかに記載の組成物。

【請求項13】

前記癌が、固形腫瘍；リンパ腫；転移性腫瘍；グリア芽細胞腫；および他の悪性腫瘍に関連している、請求項12に記載の組成物。

【請求項14】

前記癌が、非小細胞肺癌；肺癌；乳癌；前立腺癌；および他の器官の癌である、請求項12に記載の組成物。

【請求項15】

式Vの化合物およびその酸付加塩および金属錯体：



ここで、V²は、環状ポリアミン部分であり、該環状ポリアミン部分は、全体で9員～24員を有し、そして3個～6個の必要に応じて置換されたアミン窒素を有し、該アミン窒素は、2個またはそれ以上の必要に応じて置換された炭素原子により、互いから間隔を置いて配置されており、該環状ポリアミン部分は、必要に応じて、縮合芳香またはヘテロ芳香環を含有し得る；

R⁹およびR¹⁰は、同一であっても異なっていても良く、そして独立して、水素または直鎖、分枝または環状C₁～₆アルキルから選択される；

A r²は、芳香環または複素環であり、各々は、必要に応じて、單一または複数の位置で、ハロ、アルキルまたはアルコキシで置換されているか、あるいは4-フェニルピペラジニルメチルであるか、あるいはプリン-1-イルメチルである、化合物。

【請求項16】

V²が、サイクラムまたは置換サイクラム系または1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカニル系または4,7,10,17-テトラアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエニル系である、請求項15に記載の化合物。

【請求項17】

A r²が、複素環式または置換複素環式あるいはフェニレンまたは置換フェニレンである、請求項16に記載の化合物。

【請求項18】

1 - [2 , 6 - ジメトキシピリド - 4 - イル (メチレン)] - 1 , 4 , 8 , 11 - テトラアザシクロテトラデカン (A M D 7 0 3 2) ;

1 - [2 - クロロピリド - 4 - イル (メチレン)] - 1 , 4 , 8 , 11 - テトラアザシクロテトラデカン (A M D 7 0 4 8) ;

1 - [2 , 6 - ジメチルピリド - 4 - イル (メチレン)] - 1 , 4 , 8 , 11 - テトラアザシクロテトラデカン (A M D 7 0 6 0) ;

1 - [2 - メチルピリド - 4 - イル (メチレン)] - 1 , 4 , 8 , 11 - テトラアザシクロテトラデカン (A M D 7 0 6 1) ;

1 - [2 , 6 - ジクロロピリド - 4 - イル (メチレン)] - 1 , 4 , 8 , 11 - テトラアザシクロテトラデカン (A M D 3 4 5 1) ;

1 - [2 - クロロピリド - 5 - イル (メチレン)] - 1 , 4 , 8 , 11 - テトラアザシクロテトラデカン (A M D 3 4 5 4) ;

N - [1 , 4 , 8 , 11 - テトラアザシクロテトラデカニル - 1 , 4 - フェニレンビス (メチレン)] - ブリン (A M D 3 4 7 2) ;

1 - [1 , 4 , 8 , 11 - テトラアザシクロテトラデカニル - 1 , 4 - フェニレンビス (メチレン)] - 4 - フェニルピペラジン (A M D 3 5 2 6) ; または

7 - [4 - メチルフェニル (メチレン)] - 4 , 7 , 10 , 17 - テトラアザビシクロ [1 3 . 3 . 1] ヘプタデカ - 1 (1 7) , 1 3 , 1 5 - トリエン (A M D 3 4 8 4) 、
またはそれらの酸付加塩または金属錯体である、

請求項 1 7 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

治療的有効量の請求項 1 5 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物を含有する、薬学的組成物。

【請求項 2 0】

単位投薬形態である、請求項 1 9 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

H I V - または F I V - 感染被験体の処置のための、請求項 1 5 ~ 1 8 に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 2 2】

C X C R 4 または C C R 5 レセプタ媒介状態の処置のための、請求項 1 5 ~ 1 8 に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 2 3】

前記状態が、関節炎である、請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記状態が、多発性硬化症である、請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記状態が、癌である、請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記癌が、固形腫瘍；リンパ腫；転移性腫瘍；グリア芽細胞腫；および他の悪性腫瘍に関連している、請求項 2 5 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記癌が、非小細胞肺癌；肺癌；乳癌；前立腺癌；および他の器官の癌である、請求項 2 5 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

次式の化合物およびその酸付加塩および金属錯体：

V - C R ¹ R ² - A r - C R ³ R ⁴ - N (R ⁵) - (C R ⁶ R ⁷) _x - R ⁸ (I)

ここで、V は、環状ポリアミン部分であり、該環状ポリアミン部分は、全体で 9 員 ~ 24 員を有し、そして 2 個の必要に応じて置換されたアミン窒素を有し、該アミン窒素は、2 個またはそれ以上の必要に応じて置換された炭素原子により、互いから間隔を置いて配置されており、該環状ポリアミン部分は、必要に応じて、縮合芳香またはヘテロ芳香環を

含有し得る；

$R^1 \sim R^7$ は、同一であっても異なっていても良く、そして独立して、水素または直鎖、分枝または環状 $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される；

R^8 は、複素環基、置換または非置換の芳香族またはヘテロ芳香族基、あるいはメルカブタン基である；

A_r は、芳香環またはヘテロ芳香環であり、各々は、必要に応じて、單一または複数の位置で、電子供与基または電子吸引基で置換されている；

x は、1 または 2 である、

化合物。

【請求項 29】

V が、14員～16員の縮合または非縮合環系である、請求項28に記載の化合物。

【請求項 30】

V が、1,7-ジアザシクロヘキサデカニルまたは4,10-ジアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエニル系である、請求項28に記載の化合物。

【請求項 31】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 が、H であり、そして R^5 が、H または CH_3 である、請求項28～30のいずれかに記載の化合物。

【請求項 32】

A_r が、1,3 または 1,4 非置換フェニレンである、請求項28～30のいずれかに記載の化合物。

【請求項 33】

A_r が、1,3 または 1,4 非置換フェニレンである、請求項31に記載の化合物。

【請求項 34】

R^8 が、SH、非置換または置換フェニル、非置換または置換のピリジル、チオフェニルまたは1,4-ピリジルである、請求項28～30のいずれかに記載の化合物。

【請求項 35】

R^8 が、SH、非置換または置換フェニル、非置換または置換のピリジル、チオフェニルまたは1,4-ピリジルである、請求項31に記載の化合物。

【請求項 36】

$N - [4 - (1,7-ジアザシクロヘキサデカニル) - 1,4-フェニレンビス(メチレン)] - 2 - (\text{アミノメチル})\text{ピリジン} (AMD-Ex p 1)$ 、または
 $N - [7 - (4,10-ジアザビシクロ[13.3.1]ヘプタデカ-1(17),13,15-トリエニル) - 1,4-フェニレンビス(メチレン)] - 2 - (\text{アミノメチル})\text{ピリジン} (AMD-Ex p 2)$ ；または
 それらの酸付加塩および金属錯体である、

請求項28に記載の化合物。

【請求項 37】

治療的有効量の請求項28～36のいずれか1項に記載の化合物を含有する、薬学的組成物。

【請求項 38】

単位投薬形態である、請求項37に記載の組成物。

【請求項 39】

HIV-またはFIV-感染被験体の処置のための、請求項28～36に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 40】

CXR4 またはCCR5 レセプタ媒介状態の処置のための、請求項28～36に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 41】

前記状態が、関節炎である、請求項40に記載の組成物。

【請求項 4 2】

前記状態が、多発性硬化症である、請求項40に記載の組成物。

【請求項 4 3】

前記状態が、癌である、請求項40に記載の組成物。

【請求項 4 4】

前記癌が、 固形腫瘍；リンパ腫；転移性腫瘍；グリア芽細胞腫；および他の悪性腫瘍に
関連している、請求項43に記載の組成物。

【請求項 4 5】

前記癌が、非小細胞肺癌；肺癌；乳癌；前立腺癌；および他の器官の癌である、請求項
43に記載の組成物。