

【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 19 年 1 月 11 日 (2007.1.11)

【公表番号】特表 2006-514013 (P2006-514013A)

【公表日】平成 18 年 4 月 27 日 (2006.4.27)

【年通号数】公開・登録公報 2006-017

【出願番号】特願 2004-555563 (P2004-555563)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/417 (2006.01)

C 0 7 D 233/64 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/417

C 0 7 D 233/64 1 0 5

A 6 1 P 37/06

【手続補正書】

【提出日】平成 18 年 11 月 15 日 (2006.11.15)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

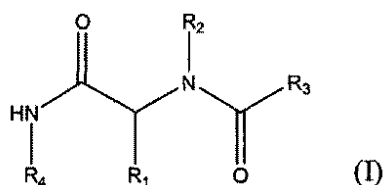
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

組織移植片を有する被験体において組織移植片拒絶を阻害するための薬学的組成物であって、該薬学的組成物は有効量の式 (I) :

【化 1】



で示される化合物または該化合物の生理学的な塩を含み、ここで：

R₁ は、置換もしくは非置換のアリール基または置換もしくは非置換のアルキル基であり；

R₂ は、必要に応じて置換されたアラルキル基または - N R₅ R₆ で置換されたアルキル基であり；

R₃ は、置換もしくは非置換のアルキル基または置換もしくは非置換のアリール基であり；

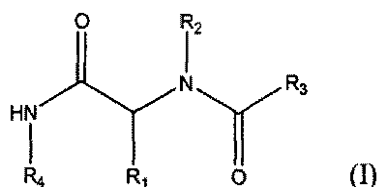
R₄ は、置換もしくは非置換のアルキル基または置換もしくは非置換のアリール基であり；そして

R₅ および R₆ は、独立して、置換もしくは非置換のアルキル基または置換もしくは非置換のアリール基から選択されるか、あるいは R₅ および R₆ は、R₅ および R₆ が結合している窒素と一緒に、非芳香族複素環式基である、薬学的組成物。

【請求項 2】

組織移植片を有する被験体において慢性の組織移植片拒絶を阻害するための薬学的組成物であって、該薬学的組成物は、有効量の式 (I) :

【化 2】



で示される化合物または該化合物の生理学的な塩を含み、ここで：

R_1 は、置換もしくは非置換のアリール基または置換もしくは非置換のアルキル基であり；

R_2 は、必要に応じて置換されたアラルキル基または - N R_5 R_6 で置換されたアルキル基；

R_3 は、置換もしくは非置換のアルキル基または置換もしくは非置換のアリール基であり；

R_4 は、置換もしくは非置換のアルキル基または置換もしくは非置換のアリール基であり；そして

R_5 および R_6 は、独立して、置換もしくは非置換のアルキル基または置換もしくは非置換のアリール基から選択されるか、あるいは R_5 および R_6 は、 R_5 および R_6 が結合している窒素と一緒に、非芳香族複素環式基である、薬学的組成物。

【請求項 3】

R_2 が、必要に応じて置換されたヘテロアラルキル基または - N R_5 R_6 で置換されたアルキル基である、請求項 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4】

R_4 が、必要に応じて置換されたアリール基、必要に応じて置換されたシクロアルキル基、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_4$ のアラルキル基または必要に応じて置換された $C_1 \sim C_4$ のシクロアルキルアルキル基である、請求項 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 5】

R_4 が、必要に応じて置換されたフェニル基、必要に応じて置換されたフェニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル基、必要に応じて置換されたジフェニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル基、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_8$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル基または必要に応じて置換されたジ - ($C_3 \sim C_8$ - シクロアルキル) - $C_1 \sim C_4$ - アルキル基である、請求項 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 6】

R_4 が、必要に応じて置換されたベンジル、必要に応じて置換されたジフェニルメチル、必要に応じて置換された 2 - フェニルエチル、必要に応じて置換された 1, 2 - ジフェニルエチル、必要に応じて置換された 2, 2 - ジフェニルエチルまたは必要に応じて置換された 3, 3 - ジフェニルプロピルである、請求項 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 7】

R_1 が、必要に応じて置換されたアリール基または必要に応じて置換された $C_1 \sim C_4$ のアラルキル基である、請求項 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

R_1 が、必要に応じて置換されたフェニル基または必要に応じて置換されたフェニル - $C_1 \sim C_4$ のアルキル基である、請求項 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

R_3 が、必要に応じて置換されたアリール基または必要に応じて置換された $C_1 \sim C_4$ のアラルキル基である、請求項 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

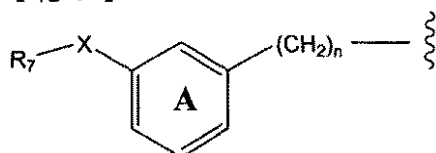
R_3 が、必要に応じて置換されたフェニル、必要に応じて置換されたフェニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、必要に応じて置換されたジフェニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、必要に応じて置換されたピラゾリル、必要に応じて置換されたピラゾリル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル

、必要に応じて置換されたインドリル、必要に応じて置換されたインドリル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、チエニルフェニル、チエニルフェニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、フラニルフェニル、フラニルフェニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、必要に応じて置換されたフルオレニル、必要に応じて置換されたフルオレニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、必要に応じて置換されたナフチル、必要に応じて置換されたナフチル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、必要に応じて置換されたキノキサリニル、必要に応じて置換されたキノキサリニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、必要に応じて置換されたキナゾリニル、必要に応じて置換されたキナゾリニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、必要に応じて置換されたピロリル、必要に応じて置換されたピロリル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、必要に応じて置換されたチエニル、必要に応じて置換されたチエニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、必要に応じて置換されたフラニル、必要に応じて置換されたフラニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、必要に応じて置換されたピリジル、または必要に応じて置換された $C_1 \sim C_4$ ピリジルである、請求項 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

R_3 が、次の構造式：

【化 3】



で表され；

ここで、環 A は、置換または非置換であり； R_7 は、必要に応じて置換されたフェニル基、必要に応じて置換されたフラニル基、必要に応じて置換されたチエニル基、または必要に応じて置換されたピリジル基であり；n は、1 ~ 4 の整数であり；そして X は、結合、 CH_2 、 OCH_2 、 $CH_2OC(O)$ 、 CO 、 $OC(O)$ 、 $C(O)O$ 、O、S、 SO または SO_2 である、請求項 10 に記載の薬学的組成物。

【請求項 12】

R_3 が、必要に応じて置換された 2 - シクロヘキシルエチル、必要に応じて置換された 2 - シクロペンチルエチル、または必要に応じて置換された $C_3 \sim C_8$ の 2 級アルキル基もしくは 3 級アルキル基である、請求項 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 13】

R_2 が、必要に応じて置換された 2 - (イミダゾール - 4 - イル)エチル、必要に応じて置換された 3 - (イミダゾール - 4 - イル)プロピル、必要に応じて置換された 3 - (イミダゾール - 1 - イル)プロピル、必要に応じて置換された 2 - (モルホリン - 4 - イル)エチル、必要に応じて置換された 2 - (4 - ピラゾリル)エチル、必要に応じて置換された 2 - N, N - ジメチルアミノエチルまたは必要に応じて置換された 3 - N, N - ジメチルアミノプロピルである、請求項 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 14】

請求項 3 に記載の薬学的組成物であって、ここで：

- a) R_1 が、必要に応じて置換されたアリール基または必要に応じて置換された $C_1 \sim C_4$ のアラルキル基であり；
 - b) R_3 が、必要に応じて置換されたアリール基または必要に応じて置換された $C_1 \sim C_4$ のアラルキル基であり；そして
 - c) R_4 が、必要に応じて置換されたアリール基、必要に応じて置換されたシクロアルキル基、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_4$ のアラルキル基または必要に応じて置換された $C_1 \sim C_4$ のシクロアルキルアルキル基である、
- 薬学的組成物。

【請求項 15】

請求項 3 に記載の薬学的組成物であって、ここで：

- a) R_1 が、必要に応じて置換されたフェニル基または必要に応じて置換されたフェニル

- $C_1 \sim C_4$ のアルキル基であり；

b) R_3 が、置換または非置換のフェニル、フェニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ジフェニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ピラゾリル、ピラゾリル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、インドリル、インドリル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、チエニルフェニル、チエニルフェニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、フラニルフェニル、フラニルフェニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、フルオレニル、フルオレニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ナフチル、ナフチル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、キノキサリニル、キノキサリニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、必要に応じて置換されたキナゾリニル、必要に応じて置換されたキナゾリニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ピロリル、ピロリル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、チエニル、チエニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、フラニルまたはフラニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり；

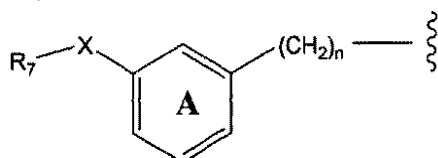
c) R_4 が、必要に応じて置換されたフェニル基、必要に応じて置換されたフェニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル基、必要に応じて置換されたジフェニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル基、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_8$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル基または必要に応じて置換されたジ - ($C_3 \sim C_8$ - シクロアルキル) - $C_1 \sim C_4$ - アルキル基であり；そして

d) R_2 が、必要に応じて置換されたイミダゾリル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル基または - N R_5 R_6 で置換された $C_1 \sim C_4$ のアルキル基である、薬学的組成物。

【請求項 16】

R_3 が、次の構造式：

【化 4】



で表され；

ここで、環 A は、置換または非置換であり； R_7 は、必要に応じて置換されたフェニル基、フラニル基、チエニル基またはピリジル基であり；n は、1 ~ 4 の整数であり；そして X は、結合、 CH_2 、 OCH_2 、 $CH_2OC(O)$ 、 CO 、 $OC(O)$ 、 $C(O)O$ 、 O 、 S 、 SO または SO_2 であり；

R_4 が、2, 2 - ジフェニルエチル、2 - フェニルエチル、ベンジル、ジフェニルメチル、1, 2 - ジフェニルエチル、3, 3 - ジフェニルプロピル、ベンジル、または 2 - ピリジルエチルであって、 R_4 の各々が必要に応じて、 $-OH$ 、ハロゲン、 R 、 $-CH_2R$ 、 $-OCH_2R$ 、 $-CH_2OC(O)R$ 、 $-OR$ 、 $-O-COR$ 、 $-COR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-COOR$ 、 $-CHO$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR$ 、 $-CON(R)_2$ 、 $-NHCOR$ 、 $-NRCOR$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONHR$ 、 $-NHCON(R)_2$ 、 $-NRCNH_2$ 、 $-NRCNHR$ 、 $-NRCN(R)_2$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NHR$ 、 $-C(=NH)-N(R)_2$ 、 $-C(=NR)-NH_2$ 、 $-C(=NR)-NHR$ 、 $-C(=NR)-N(R)_2$ 、 $-NH-C(=NH)-NH_2$ 、 $-NH-C(=NH)-NHR$ 、 $-NH-C(=NH)-N(R)_2$ 、 $-NH-C(=NR)-NH_2$ 、 $-NH-C(=NR)-NHR$ 、 $-NH-C(=NR)-N(R)_2$ 、 $-NRH-C(=NH)-NH_2$ 、 $-NRH-C(=NH)-NHR$ 、 $-NRH-C(=NH)-N(R)_2$ 、 $-NR-C(=NH)-NHR$ 、 $-NR-C(=NH)-N(R)_2$ 、 $-NR-C(=NR)-NH_2$ 、 $-NR-C(=NR)-NHR$ 、 $-NR-C(=NR)-N(R)_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SH$ または $-SO_k$ R で置換されており；

各々の R は、独立して、必要に応じてアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ハロゲン、アルキル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロアルコキシ、もしくはハロアルキルで置換された C

$1 \sim C_4$ のアルキルまたはフェニルであり；

k は、0、1または2であり；そして

R_1 が、フェニル基またはフェニル - $C_1 \sim C_4$ のアルキル基であって、 R_1 が、各々、必要に応じて R 、 $-CH_2R$ 、 $-OCH_2R$ 、 $-CH_2OC(O)R$ 、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-O-COR$ 、 $-COR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-COOR$ 、 $-CHO$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR$ 、 $-CON(R)_2$ 、 $-NHCOR$ 、 $-NRCOR$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONRH$ 、 $-NHCON(R)_2$ 、 $-NRCONH_2$ 、 $-NRCONRH$ 、 $-NRCON(R)_2$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NHR$ 、 $-C(=NH)-N(R)_2$ 、 $-C(=NR)-NH_2$ 、 $-C(=NR)-NHR$ 、 $-C(=NR)-N(R)_2$ 、 $-NH-C(=NH)-NH_2$ 、 $-NH-C(=NH)-NHR$ 、 $-NH-C(=NH)-N(R)_2$ 、 $-NH-C(=NR)-NH_2$ 、 $-NH-C(=NR)-NHR$ 、 $-NH-C(=NR)-N(R)_2$ 、 $-NRH-C(=NH)-NH_2$ 、 $-NR-C(=NH)-NHR$ 、 $-NR-C(=NH)-N(R)_2$ 、 $-NR-C(=NR)-NH_2$ 、 $-NR-C(=NR)-NHR$ 、 $-NR-C(=NR)-N(R)_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SH$ または $-SO_kR$ で置換されている、請求項 15 に記載の薬学的組成物。

【請求項 17】

R_1 が、フェニル基またはフェニル - $C_1 \sim C_2$ アルキル基であって、 R_1 が、各々、必要に応じて $C_1 \sim C_4$ のアルキル、 $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルチオール、 $C_1 \sim C_4$ - ハロアルキルまたはフェノキシで置換されており； R_4 が、2, 2 - ジフェニルエチル、2 - フェニルエチル、ベンジル、ジフェニルメチル、1, 2 - ジフェニルエチル、3, 3 - ジフェニルプロピル、ベンジル、または2 - ピリジルエチルであって、 R_4 の各々が必要に応じて、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル、 $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルチオール、 $C_1 \sim C_4$ - ハロアルキルまたはフェノキシで置換されており； R_7 が、必要に応じて置換されたフェニル基であり； n は、1であり； X は、 CO であり；そして

環 A は非置換であり、 R_7 は、フェニル基であって、該フェニル基が、必要に応じて R 、 $-CH_2R$ 、 $-OCH_2R$ 、 $-CH_2OC(O)R$ 、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-O-COR$ 、 $-COR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-COOR$ 、 $-CHO$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR$ 、 $-CON(R)_2$ 、 $-NHCOR$ 、 $-NRCOR$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONRH$ 、 $-NHCON(R)_2$ 、 $-NRCONH_2$ 、 $-NRCONRH$ 、 $-NRCON(R)_2$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NHR$ 、 $-C(=NH)-N(R)_2$ 、 $-C(=NR)-NH_2$ 、 $-C(=NR)-NHR$ 、 $-C(=NR)-N(R)_2$ 、 $-NH-C(=NH)-NH_2$ 、 $-NH-C(=NH)-NHR$ 、 $-NH-C(=NH)-N(R)_2$ 、 $-NH-C(=NR)-NH_2$ 、 $-NH-C(=NR)-NHR$ 、 $-NH-C(=NR)-N(R)_2$ 、 $-NRH-C(=NH)-NH_2$ 、 $-NR-C(=NH)-NHR$ 、 $-NR-C(=NH)-N(R)_2$ 、 $-NR-C(=NR)-NH_2$ 、 $-NR-C(=NR)-NHR$ 、 $-NR-C(=NR)-N(R)_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-SH$ または $-SO_kR$ で置換されている、請求項 16 に記載の薬学的組成物。

【請求項 18】

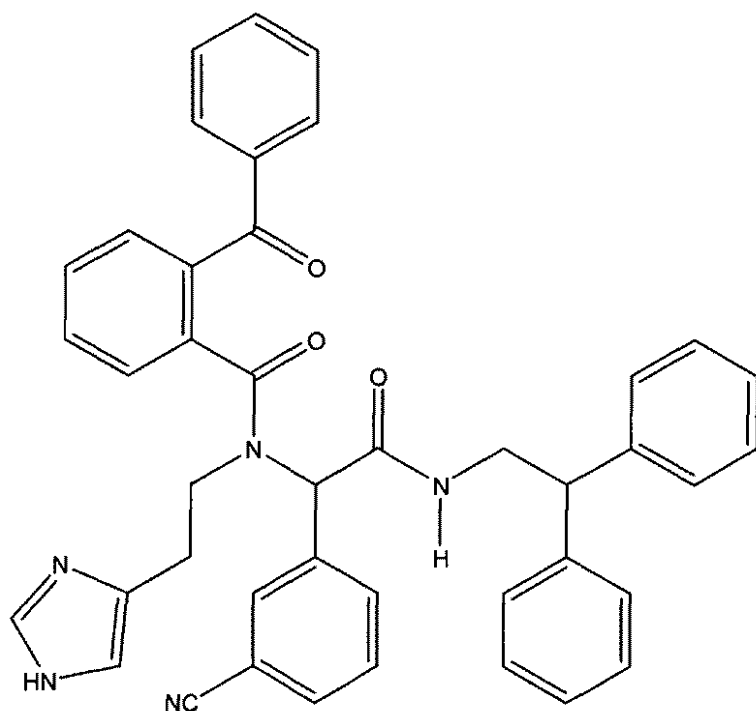
R_7 がフェニル基であり；そして

R_2 が 2 - (イミダゾール - 4 - イル) エチルである、請求項 17 に記載の薬学的組成物。

【請求項 19】

組織移植片を有する被験体において組織移植片拒絶を阻害するための薬学的組成物であって、該薬学的組成物が有効量の、次の構造式：

【化 5】

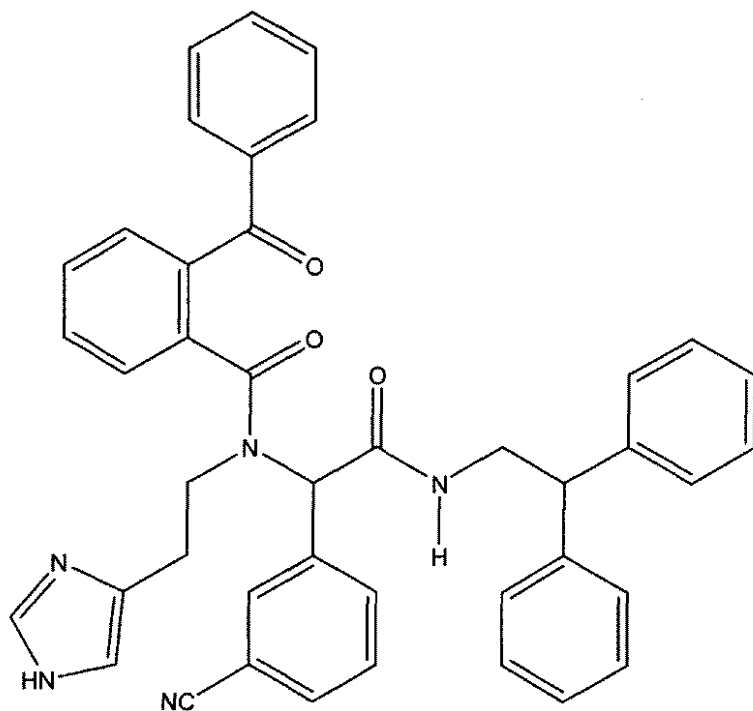


で表される化合物または該化合物の薬学的に受容可能な塩を含む、薬学的組成物。

【請求項 20】

組織移植片を有する被験体において慢性の組織移植片拒絶を阻害するための薬学的組成物であって、該薬学的組成物が有効量の、次の構造式：

【化 6】



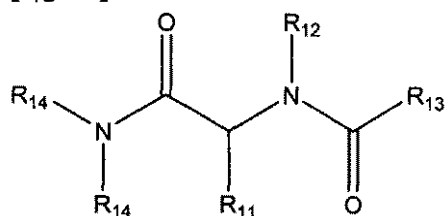
(II)

で示された化合物または該化合物の薬学的に受容可能な塩を含む、薬学的組成物。

【請求項 21】

組織移植片を有する被験体において組織移植片拒絶を阻害するための薬学的組成物であって、該薬学的組成物が有効量の、次の構造式：

【化 7】



で表される化合物または該化合物の生理学的に受容可能な塩を含み、ここで：

R_{11} は、- H、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアラルキルであり；

R_{12} は、- $NR_{15}R_{16}$ で置換されたアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアラルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルアルキルであり；

R_{13} は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のヘテロアラルキル、置換もしくは非置換のベンゾフェニル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルアルキルであり；そして各々の R_{14} は、独立して、- H、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアラルキルであり；

R_{15} および R_{16} は、独立して、H、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは非置換のアラルキルから選択されるか、あるいは R_{13} および R_{14} は、 R_{13} および R_{14} が結合している窒素と一緒にあって、ヘテロシクロアルキルである、薬学的組成物。