

【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

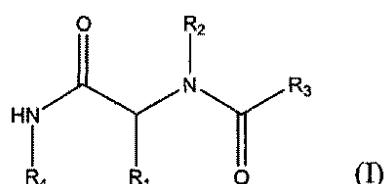
【補正の内容】

【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つて、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：

R<sub>1</sub>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<sub>2</sub>は、必要に応じて置換されたアラルキル基または-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>で置換されたアルキル基であり；

R<sub>3</sub>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；

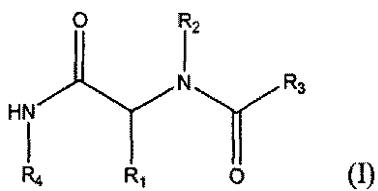
R<sub>4</sub>は、置換もしくは非置換のアルキル基または置換もしくは非置換のアリール基であり；そして

R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>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<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>は、R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>が結合している窒素と一緒にになって、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つて、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<sub>1</sub> 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<sub>2</sub> は、必要に応じて置換されたアラルキル基または -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> で置換されたアルキル基；

R<sub>3</sub> 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<sub>4</sub> 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<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> 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<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> は、R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> が結合している窒素と一緒にになって、非芳香族複素環式基である、薬学的組成物。

## 【請求項3】

R<sub>2</sub> が、必要に応じて置換されたヘテロアラルキル基または -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> 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<sub>4</sub> 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<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> のアラルキル基または必要に応じて置換されたC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 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<sub>4</sub> 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<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>-アルキル基、必要に応じて置換されたジフェニル-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>-アルキル基、必要に応じて置換されたC<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>-シクロアルキル-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>-アルキル基または必要に応じて置換されたジ-(C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>-シクロアルキル)-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>-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<sub>4</sub> 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 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<sub>3</sub> 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<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 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】

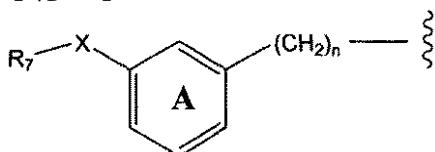
R<sub>3</sub> が、必要に応じて置換されたフェニル、必要に応じて置換されたフェニル-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>-アルキル、必要に応じて置換されたジフェニル-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>-アルキル、必要に応じて置換されたピラゾリル、必要に応じて置換されたピラゾリル-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>-アルキル

、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<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルキル、チエニルフェニル、チエニルフェニル - C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルキル、フラニルフェニル、フラニルフェニル - C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - 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<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - 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<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - 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<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - 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<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - 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<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - 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<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - 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<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - 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<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 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<sub>3</sub> 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<sub>7</sub>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<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OOC(O)、CO、OC(O)、C(O)O、O、S、SOまたはSO<sub>2</sub>である、請求項10に記載の薬学的組成物。

#### 【請求項12】

R<sub>3</sub> が、必要に応じて置換された2-シクロヘキシリルエチル、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<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>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<sub>2</sub> 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>のアラルキル基であり；
- b) R<sub>3</sub> 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<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>のアラルキル基であり；そして
- c) R<sub>4</sub> 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<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>のアラルキル基または必要に応じて置換されたC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> のアルキル基であり；

b) R<sub>3</sub> が、置換または非置換のフェニル、フェニル-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>-アルキル、ジフェニル-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>-アルキル、ピラゾリル、ピラゾリル-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>-アルキル、インドリル、インドリル-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>-アルキル、チエニルフェニル、チエニルフェニル-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>-アルキル、フルオレニル、フルオレニル-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>-アルキル、ナフチル、ナフチル-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>-アルキル、キノキサリニル、キノキサリニル-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>-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<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>-アルキル、ピロリル、ピロリル-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>-アルキル、チエニル、チエニル-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>-アルキル、フラニルまたはフラニル-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>-アルキルであり；

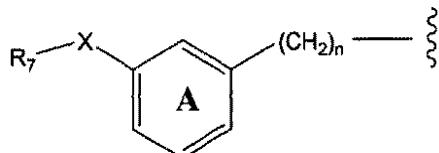
c) R<sub>4</sub> が、必要に応じて置換されたフェニル基、必要に応じて置換されたフェニル-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>-アルキル基、必要に応じて置換されたジフェニル-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>-アルキル基、必要に応じて置換されたC<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>-シクロアルキル-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>-アルキル基または必要に応じて置換されたジ-(C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>-シクロアルキル)-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>-アルキル基であり；そして

d) R<sub>2</sub> が、必要に応じて置換されたイミダゾリル-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>-アルキル基または-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> で置換されたC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> のアルキル基である、薬学的組成物。

#### 【請求項 1 6】

R<sub>3</sub> 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<sub>7</sub> 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<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OOC(O)、CO、OOC(O)、C(O)O、O、S、SO または SO<sub>2</sub> であり；

R<sub>4</sub> 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<sub>4</sub> の各々が必要に応じて、-OH、ハロゲン、R、-CH<sub>2</sub>R、-OCH<sub>2</sub>R、-CH<sub>2</sub>OOC(O)R、-OR、-O-COR、-COR、-CN、-NO<sub>2</sub>、-COOH、-SO<sub>3</sub>H、-NH<sub>2</sub>、-NHR、-N(R)<sub>2</sub>、-COOR、-CHO、-CONH<sub>2</sub>、-CONHR、-CON(R)<sub>2</sub>、-NHCOOR、-NRCOR、-NHCONH<sub>2</sub>、-NHCONRH、-NHCON(R)<sub>2</sub>、-NRCONH<sub>2</sub>、-NRCONRH、-NRCON(R)<sub>2</sub>、-C(=NH)-NH<sub>2</sub>、-C(=NH)-NHR、-C(=NH)-N(R)<sub>2</sub>、-C(=NR)-NH<sub>2</sub>、-C(=NR)-NHR、-C(=NR)-N(R)<sub>2</sub>、-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>、-NH-C(=NR)-NHR、-NH-C(=NR)-N(R)<sub>2</sub>、-NHR-C(=NH)-NH<sub>2</sub>、-NHR-C(=NR)-NHR、-NR-C(=NH)-N(R)<sub>2</sub>、-NRC(=NR)-N(R)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NHR、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-SH または -SO<sub>k</sub>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

$C_1 \sim C_4$  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<sub>2</sub>R、-OCH<sub>2</sub>R、-CH<sub>2</sub>OC(O)R、-OH、ハロゲン、-OR、-O-COR、-COR、-CN、-NO<sub>2</sub>、-COOH、-SO<sub>3</sub>H、-NH<sub>2</sub>、-NHR、-N(R)<sub>2</sub>、-COOR、-CHO、-CONH<sub>2</sub>、-CONHR、-CON(R)<sub>2</sub>、-NHCOR、-NRCOR、-NHCONH<sub>2</sub>、-NHCONR H、-NHCON(R)<sub>2</sub>、-NRCONH<sub>2</sub>、-NRCONRH、-NRCON(R)<sub>2</sub>、-C(=NH)-NH<sub>2</sub>、-C(=NH)-NHR、-C(=NH)-N(R)<sub>2</sub>、-C(=NR)-NH<sub>2</sub>、-C(=NR)-NHR、-C(=NR)-N(R)<sub>2</sub>、-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>、-NH-C(=NH)-NHR、-NH-C(=NH)-N(R)<sub>2</sub>、-NH-C(=NR)-NH<sub>2</sub>、-NH-C(=NR)-NHR、-NRH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>、-NR-C(=NH)-NHR、-NR-C(=NR)-N(R)<sub>2</sub>、-NR-C(=NR)-NHR、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NHR、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-SH または -SO<sub>k</sub>R で置換されている、請求項 1\_5 に記載の薬学的組成物。

#### 【請求項 1\_7】

$R_1$  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<sub>2</sub>R、-OCH<sub>2</sub>R、-CH<sub>2</sub>OC(O)R、-OH、ハロゲン、-OR、-O-COR、-COR、-CN、-NO<sub>2</sub>、-COOH、-SO<sub>3</sub>H、-NH<sub>2</sub>、-NHR、-N(R)<sub>2</sub>、-COOR、-CHO、-CONH<sub>2</sub>、-CONHR、-CON(R)<sub>2</sub>、-NHCOR、-NRCOR、-NHCONH<sub>2</sub>、-NHCONRH、-NHCON(R)<sub>2</sub>、-NRCONH<sub>2</sub>、-NRCONRH、-NRCON(R)<sub>2</sub>、-C(=NH)-NH<sub>2</sub>、-C(=NH)-NHR、-C(=NH)-N(R)<sub>2</sub>、-C(=NR)-NH<sub>2</sub>、-C(=NR)-NHR、-C(=NR)-N(R)<sub>2</sub>、-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>、-NH-C(=NH)-NHR、-NH-C(=NH)-N(R)<sub>2</sub>、-C(=NR)-NH<sub>2</sub>、-NH-C(=NR)-NHR、-NH-C(=NR)-N(R)<sub>2</sub>、-C(=NR)-N(R)<sub>2</sub>、-NRH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>、-NR-C(=NH)-NHR、-NR-C(=NR)-N(R)<sub>2</sub>、-NR-C(=NR)-NHR、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NHR、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-SH または -SO<sub>k</sub>R で置換されている、請求項 1\_6 に記載の薬学的組成物。

#### 【請求項 1\_8】

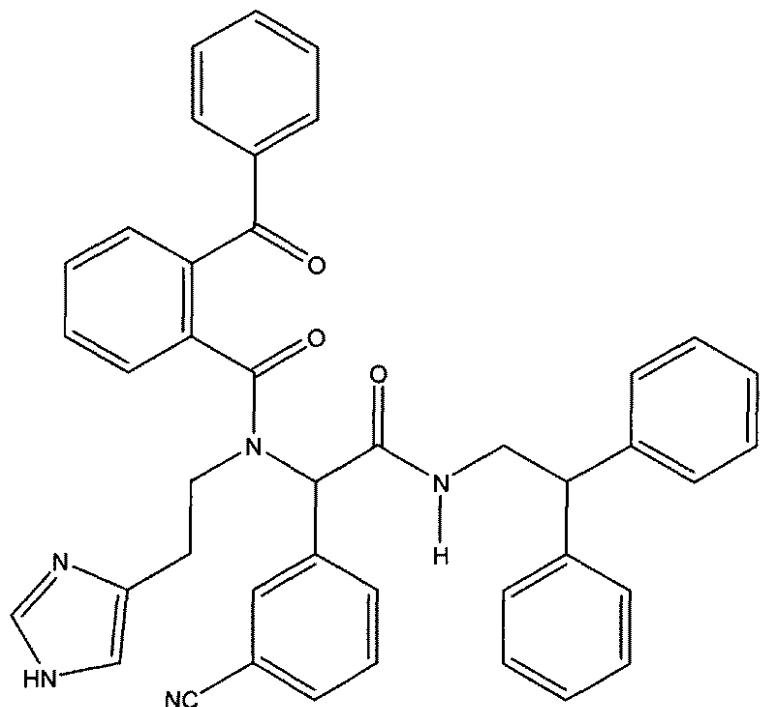
$R_7$  がフェニル基であり；そして

$R_7$  が 2-(イミダゾール-4-イル)エチルである、請求項 1\_7 に記載の薬学的組成物。

#### 【請求項 1\_9】

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】

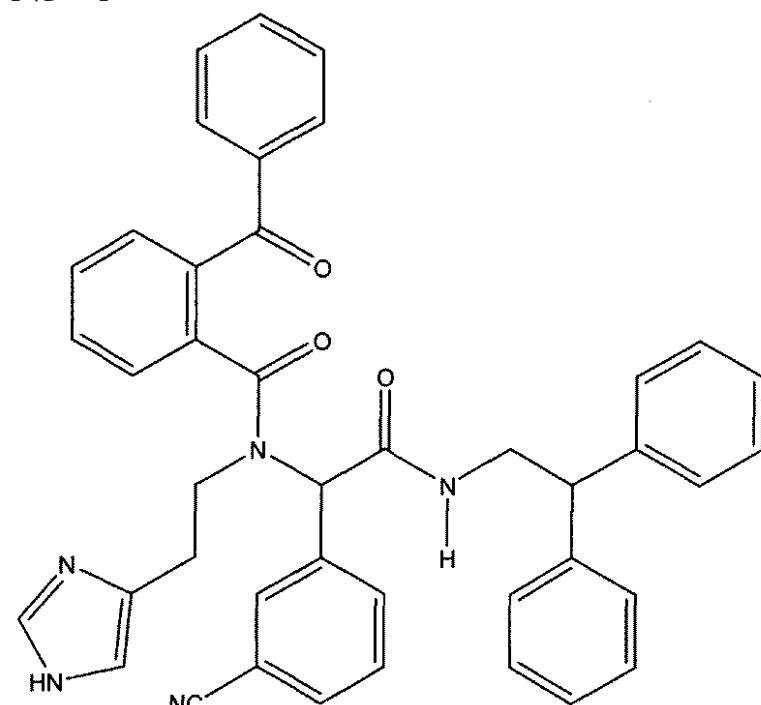


で表される化合物または該化合物の薬学的に受容可能な塩を含む、薬学的組成物。

## 【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つて、該薬学的組成物が有効量の、次の構造式：

## 【化6】



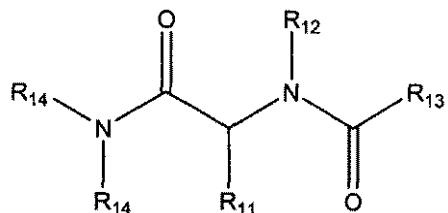
(II)

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つて、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<sub>11</sub> 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<sub>12</sub> は、 - N R<sub>15</sub> R<sub>16</sub> 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<sub>13</sub> 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ノニル、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<sub>14</sub> 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<sub>15</sub> および R<sub>16</sub> 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<sub>13</sub> および R<sub>14</sub> は、 R<sub>13</sub> および R<sub>14</sub> が結合している窒素と一緒にになって、ヘテロシクロアルキルである、薬学的組成物。