

【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18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2001-514221(P2001-514221A)

【公表日】平成13年9月11日(2001.9.11)

【出願番号】特願2000-508361(P2000-508361)

【国際特許分類】

C 0 7 C 219/24 (2006.01)

A 6 1 K 31/22 (2006.01)

A 6 1 K 31/341 (2006.01)

A 6 1 K 31/366 (2006.01)

A 6 1 K 31/401 (2006.01)

A 6 1 K 31/404 (2006.01)

A 6 1 K 31/4045 (2006.01)

A 6 1 K 31/405 (2006.01)

A 6 1 K 31/438 (2006.01)

A 6 1 K 31/44 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 27/14 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 C 235/78 (2006.01)

C 0 7 C 237/22 (2006.01)

C 0 7 D 207/16 (2006.01)

C 0 7 D 209/16 (2006.01)

C 0 7 D 209/20 (2006.01)

C 0 7 D 209/42 (2006.01)

C 0 7 D 211/86 (2006.01)

C 0 7 D 213/64 (2006.01)

C 0 7 D 235/30 (2006.01)

C 0 7 D 295/12 (2006.01)

C 0 7 D 295/20 (2006.01)

C 0 7 D 307/52 (2006.01)

C 0 7 D 309/10 (2006.01)

C 0 7 D 309/30 (2006.01)

C 0 7 D 319/06 (2006.01)

C 0 7 D 407/12 (2006.01)

C 0 7 D 491/10 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 C 219/24

A 6 1 K 31/22
 A 6 1 K 31/341
 A 6 1 K 31/366
 A 6 1 K 31/401
 A 6 1 K 31/404
 A 6 1 K 31/4045
 A 6 1 K 31/405
 A 6 1 K 31/438
 A 6 1 K 31/44
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 1/00
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 27/14
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 37/00
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 0 7 C 235/78
 C 0 7 C 237/22
 C 0 7 D 207/16
 C 0 7 D 209/16
 C 0 7 D 209/20
 C 0 7 D 209/42
 C 0 7 D 211/86
 C 0 7 D 213/64
 C 0 7 D 235/30
 C 0 7 D 295/12 Z
 C 0 7 D 295/20 A
 C 0 7 D 307/52
 C 0 7 D 309/10
 C 0 7 D 309/30
 C 0 7 D 319/06
 C 0 7 D 407/12
 C 0 7 D 491/10

【誤訳訂正書】

【提出日】平成17年8月25日(2005.8.25)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】特許請求の範囲

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 L F A - 1 阻害活性の効力により、自己免疫疾患、急性もしくは慢性

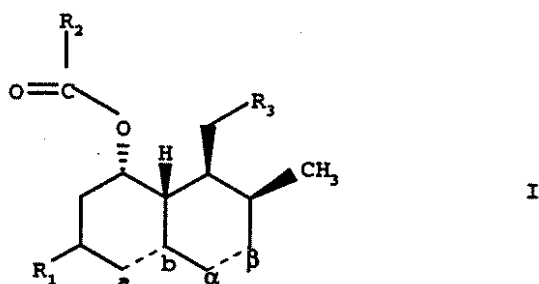
炎症疾患、虚血/再灌流障害、器官もしくは組織の同種もしくは異種移植片の急性もしくは慢性拒絶、または感染疾患の処置および/または防止に使用する化合物。

【請求項2】 遊離形または薬学的に許容される塩形であり、LFA-1アンタゴニストとして使用する、アミノ酸Val130、Leu132、Phe134、Phe153、Val157、Leu161、Tyr166、Thr231、Val233、Ile235、Ile255、Tyr257、Ile259、Lys287、Leu298、Glu301、Leu302、Lys305により規定されるLFA-1I-ドメインのサウス・ポール・ポケットに全体的にまたは部分的に結合する化合物。

【請求項3】 化合物がメビノリンである請求項1または2に記載の化合物。

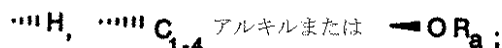
【請求項4】 遊離形または薬学的に許容される塩形の式I

【化1】



[式中、R₁ は

【化2】



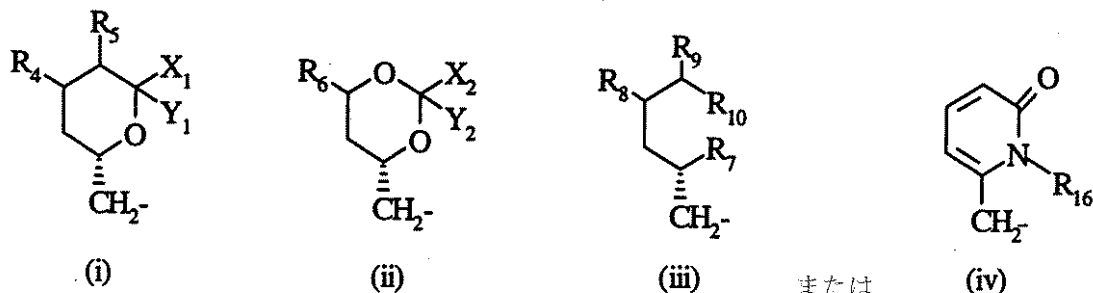
であり、

R_a はH; C₁₋₆ アルキル; OHまたはC₁₋₄ アルコキシで置換されたC₁₋₆ アルキル; C₂₋₆ アルケニル; またはアリール-C₁₋₄ アルキルであり、

R₂ はC₁₋₈ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C₃₋₇ シクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、アリール-C₁₋₄ アルキルまたはヘテロアリール-C₁₋₄ アルキルであり、

R₃ は式(i)、(ii)、(iii)または(iv)

【化3】



{式中、X₁ およびY₁ は(H、H)、(H、OH)または=Oであり、

X₂ およびY₂ は=Oまたは(R、R)(式中、各Rは独立してH、C₁₋₃ アルキル、置換C₁₋₃ アルキルである。)であるか、X₂ およびY₂ は炭素原子と共に形成され4-、5-、6-または7-員環の炭素-または複素環残基と結合し、

R₄ はOR_a (式中、R_a は上記定義の通りである。); または-O-COR_b (式中、R_b はOH、C₃₋₇ シクロアルキル、C₃₋₇ シクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、アリール、アリールC₁₋₄ アルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリール-C₁₋₄ アルキルで置換されていてよいC₁₋₈ アルキルである。); またはNR_cR_d (式中、各R_c および

R_d は独立して C_{1-6} アルキルであるか、窒素原子と共に形成され酸素原子または他の窒素原子を含んでいてもよい複素環基と結合する。)であり、

R_5 は H 、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-9} アルケニル、 C_{3-9} アルキニル、アリーール- C_{1-4} アルキル、または C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキルであり、

R_6 は $-CHR_{11}-CO-NR_{12}R_{13}$ (式中、 R_{11} は R_5 に与えた意味のうちの一つであり、各 R_{12} および R_{13} は独立して H 、 C_{1-4} アルキルまたは置換 C_{1-4} アルキルである。)であり、

R_7 は $=O$ または (H, OH) であり、

R_8 は OR_a ; または NR_eR_f (式中、各 R_e および R_f は独立して H 、 C_{1-6} アルキル、 OH または C_{1-4} アルコキシで置換された C_{1-6} アルキル、または 5-員環複素環残基である。)であり、

または、 R_7 および R_8 は同時にジオキシ- C_{1-4} アルキレン基または $-O-CO-O-$ であり、

R_9 は R_5 に与えた意味の一つであり、

R_{10} は $COOR_a$; CH_2OR_c (式中、 R_c は R_a または COR_b である。) ; または $CONR_{14}R_{15}$ または $CH_2NR_{14}R_{15}$ (式中、各 R_{14} および R_{15} は独立して C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ置換 C_{1-4} アルキル、カルバモイル-メチル、(C_{1-4} アルキル)-カルバモイル-メチルまたはジ(C_{1-4} アルキル)-カルバモイル-メチルであるか、または R_{14} および R_{15} のうちの一つは水素原子であり、他方は C_{1-6} アルキル、 OH および / またはカルバモイル、(C_{1-4} アルキル)-カルバモイル、ジ(C_{1-4} アルキル)-カルバモイルおよびヘテロアリーール- C_{1-4} アルキルから選択される基で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル-メチル、アダマンチル-メチル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、アリーール C_{1-4} アルキル (式中、アリーールは置換されていてもよく、 C_{1-4} アルキルはカルバモイルまたは C_{1-4} アルコキシ-カルボニルで置換され得る。) ; またはヘテロアリーール- C_{1-4} アルキル (式中、ヘテロアリーールはカルバモイルまたは C_{1-4} アルコキシ-カルボニルで置換されていてもよく、 C_{1-4} アルキルはカルバモイルで置換されていてもよい。) であるか、または R_{14} および R_{15} は窒素原子と共に形成され更なる窒素原子を含んでいてもよく、 C_{1-4} アルキル、(C_{1-4} アルコキシ)-カルボニル、カルバモイル、ジオキシ C_{1-4} アルキレン、アリーール- C_{1-4} アルキルまたはヘテロアリーール (式中、ヘテロアリーールは C_{1-4} アルコキシ-カルボニルで置換されていてもよい。) で置換されていてもよい複素環残基に結合する。) であり、

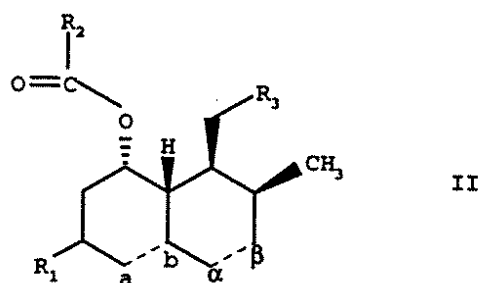
R_{16} は H ; C_{1-4} アルキル ; アリーール- C_{1-4} アルキル (式中、アリーールはハロゲン、 OH 、置換されていてもよいアミノ、 $COOH$ 、 CF_3 、 C_{1-4} アルコキシまたはシアノで置換されていてもよい。) ; または C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アリーールである。) の基であり、

各 a --- b および --- は独立して単結合または二重結合の何れかである。] の化合物。

【請求項 5】 請求項 4 に記載の化合物 [式中、 R_1 は H または CH_3 であり、 R_2 は C_{4-8} アルキルであり、 R_3 は請求項 4 に定義したように式 (i)、(iii) または (iv) の基である。]。

【請求項 6】 遊離形または塩形の式 II

【化 4】



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および点線 a --- b および --- は請求項 4 で定義した通り。但し、

1) R_1 が H、 CH_3 または C_2H_5 であるとき、 R_2 は C_{1-5} アルキルまたはアリール- C_{1-4} アルキル以外であり、 R_3 は式(i)の基{式中、 R_4 は OH または OCH_3 であり、 R_5 は H または C_{1-4} アルキル、ならびに X_1 および Y_1 は = O である。}であり、または

2) R_2 は、 R_3 が式(iii)の基{式中、 R_9 は H であり、 R_{10} は $COOR_a$ である。}であるとき、 C_{1-5} アルキル以外である。]

の化合物。

【請求項 7】 請求項 6 に記載の化合物[式中、 R_1 は H または CH_3 であり、 R_2 は C_{4-8} アルキルであり、 R_3 は式(iii)の基{式中、 R_9 は H 以外であり、 R_{10} は $COOR_a$ 以外である。}である。]。

【請求項 8】 遊離形または薬学的に許容される塩形で、薬学的に許容されるそれらの希釈剤または担体と共に式IIの化合物を含む薬学的組成物。

【請求項 9】 遊離形または薬学的に許容される塩形で、薬学的に許容されるそれらの希釈剤または担体と共に、アミノ酸 Val 130、Leu 132、Phe 134、Phe 153、Val 157、Leu 161、Tyr 166、Thr 231、Val 233、Ile 235、Ile 255、Tyr 257、Ile 259、Lys 287、Leu 298、Glu 301、Leu 302、Lys 305 により規定される LFA-1 I-ドメインのサウス・ポール・ポケットに全体的にまたは部分的に結合する化合物を含み、LFA-1 アンタゴニストとして使用する薬学的組成物。

【請求項 10】 LFA-1 / ICAM-1 相互作用により媒介される疾病または疾患を処置または防止する方法であって、遊離形または薬学的に許容される塩形で、アミノ酸 Val 130、Leu 132、Phe 134、Phe 153、Val 157、Leu 161、Tyr 166、Thr 231、Val 233、Ile 235、Ile 255、Tyr 257、Ile 259、Lys 287、Leu 298、Glu 301、Leu 302、Lys 305 により規定される LFA-1 I-ドメインのサウス・ポール・ポケットに全体的にまたは部分的に結合する有効量の化合物を当該患者に投与することを含む方法。

【請求項 11】 LFA-1 I-ドメインのサウス・ポール・ポケットと会合する化学物質またはリガンドを作成する方法であって、

a. 化学物質とサウス・ポール・ポケットとの間でフィッティング操作を実施するコンピュータ手段を用いること、

b. 化学物質とサウス・ポール・ポケットとの間の会合を定量するために当該フィッティング操作の結果を分析すること、

の工程を含む方法。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0020

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0020】

1. LFA-1 阻害活性の効力により、自己免疫疾患、急性もしくは慢性炎症疾患、虚

血 / 再灌流障害、器官もしくは組織の同種もしくは異種移植片の急性もしくは慢性拒絶、または感染疾患の処置および / または防止に使用する化合物。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0022

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0022】

1.2 LFA-1 阻害活性の効力により、自己免疫疾患、急性もしくは慢性炎症疾患、虚血 / 再灌流障害、器官もしくは組織の同種もしくは異種移植片の急性もしくは慢性拒絶、または感染疾患の処置および / または防止に使用するメビノリン。

【誤訳訂正 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0051

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0051】

7. 上記 3) に定義の何れかの方法に使用するキットまたはパッケージであり、本発明のメビノリンを、遊離形または薬学的に許容される塩形で、免疫抑制、免疫調節または抗炎症性薬剤を含む少なくとも 1 つの薬学的組成物と共に含むキットまたはパッケージ。キットまたはパッケージにはその投与のための説明書が含まれ得る。

【誤訳訂正 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0053

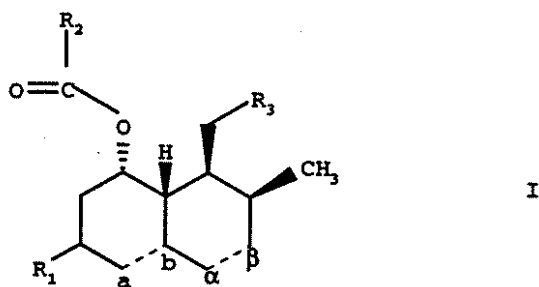
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0053】

LFA-1 アンタゴニストとして使用する本発明の好ましいメビノリンは、遊離形または薬学的に許容される塩形の式 I

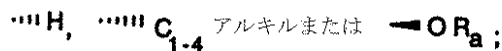
【化 7】



[式中、R₂ は上記定義の通りであり、

R₁ は

【化 8】

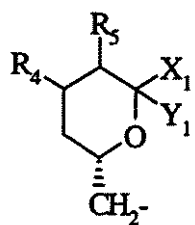


であり、

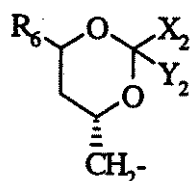
R_a は H ; C₁₋₆ アルキル ; OH または C₁₋₄ アルコキシで置換された C₁₋₆ アルキル ; C₂₋₆ アルケニル ; またはアリール-C₁₋₄ アルキルであり、

R₃ は式 (i)、(ii)、(iii) または (iv)

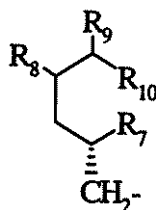
【化9】



(i)

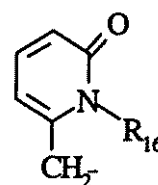


(ii)



(iii)

または



(iv)

{式中、 X_1 および Y_1 は (H、H)、(H、OH) または = O であり、
 X_2 および Y_2 は = O または (R、R) (式中、各 R は独立して H、 C_{1-3} アルキル、置換 C_{1-3} アルキルである。) であるか、 X_2 および Y_2 は炭素原子と共に形成され 4 -、5 -、6 - または 7 - 員環の炭素 - または複素環残基と結合し、
 R_4 は OR_a (式中、 R_a は上記定義の通りである。) ; または $-O-COR_b$ (式中、 R_b は OH、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、アリール、アリール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリール- C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい C_{1-8} アルキルである。) ; または NR_cR_d (式中、各 R_c および R_d は独立して C_{1-6} アルキルであるか、窒素原子と共に形成され酸素原子または他の窒素原子を含んでいてもよい複素環基と結合する。) であり、
 R_5 は H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-9} アルケニル、 C_{3-9} アルキニル、アリール- C_{1-4} アルキル、または C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキルであり、
 R_6 は $-CHR_{11}-CO-NR_{12}R_{13}$ (式中、 R_{11} は R_5 に与えた意味のうちの一つであり、各 R_{12} および R_{13} は独立して H、 C_{1-4} アルキルまたは置換 C_{1-4} アルキルである。) であり、
 R_7 は = O または (H、OH) であり、
 R_8 は OR_a ; または NR_eR_f (式中、各 R_e および R_f は独立して H、 C_{1-6} アルキル、OH または C_{1-4} アルコキシで置換された C_{1-6} アルキル、または 5 - 員環複素環残基である。) であり、
 または、 R_7 および R_8 は同時にジオキシ- C_{1-4} アルキレン基または $-O-CO-O-$ であり、
 R_9 は R_5 に与えた意味の一つであり、
 R_{10} は $COOR_a$; CH_2OR_c (式中、 R_c は R_a または $COOR_b$ である。) ; または $CONR_{14}R_{15}$ または $CH_2NR_{14}R_{15}$ (式中、各 R_{14} および R_{15} は独立して C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ置換 C_{1-4} アルキル、カルバモイル-メチル、(C_{1-4} アルキル)-カルバモイル-メチルまたはジ(C_{1-4} アルキル)-カルバモイル-メチルであるか、または R_{14} および R_{15} のうちの一つは水素原子であり、他方は C_{1-6} アルキル、OH および / またはカルバモイル、(C_{1-4} アルキル)-カルバモイル、ジ(C_{1-4} アルキル)-カルバモイル および ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル から選択される基で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル-メチル、アダマンチル-メチル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、アリール C_{1-4} アルキル (式中、アリールは置換されていてもよく、 C_{1-4} アルキルはカルバモイルまたは C_{1-4} アルコキシ-カルボニルで置換され得る。) ; またはヘテロアリール- C_{1-4} アルキル (式中、ヘテロアリールはカルバモイルまたは C_{1-4} アルコキシ-カルボニルで置換されていてもよく、 C_{1-4} アルキルはカルバモイルで置換されていてもよい。) であるか、または R_{14} および R_{15} は窒素原子と共に形成され更なる窒素原子を含んでいてもよく、 C_{1-4} アルキル、(C_{1-4} アルコキシ)-カルボニル、カルバモイル、ジオキシ C_{1-4} アルキレン、アリール- C_{1-4} アルキルまたはヘテロアリール (式中、ヘテロアリールは C_{1-4} アルコキシ-カルボニルで置換されていてもよい。) で置換されていてもよい複素環残基に結合する。) であり、

R_{1-6} は H ; C_{1-4} アルキル ; アリール- C_{1-4} アルキル (式中、アリールはハロゲン、OH、置換されていてもよいアミノ、COOH、CF₃、 C_{1-4} アルコキシまたはシアノで置換されていてもよい。) ; または C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アリールである。 } の基であり、

各 a --- b および --- は独立して単結合または二重結合の何れかである。] の化合物である。

【誤訳訂正 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0056

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0056】

アリールまたはアリール部分は、好ましくはフェニルであり、例えばハロゲン、OH、置換されていてもよいアミノ、COOH、CF₃、 C_{1-4} アルコキシまたはシアノで置換され得、好ましくは 1、2 または 3 C_{1-4} アルコキシで置換され得る。アリール- C_{1-4} アルキルは好ましくはフェニル- C_{1-4} アルキル、例えばベンジルまたはフェネチルである。

【誤訳訂正 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0063

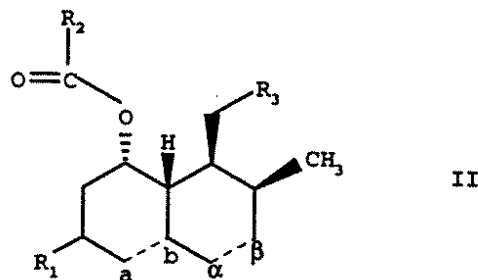
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0063】

式 I のメピノリン群中では、式 II

【化 1 1】



II

[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および点線 a --- b および --- は上記定義した通り。但し、1) R_1 が H、 CH_3 または C_2H_5 であるとき、 R_2 は C_{1-5} アルキルまたはアリール- C_{1-4} アルキル以外であり、 R_3 は式 (i) の基 { 式中、 R_4 は OH または OCH_3 であり、 R_5 は H または C_{1-4} アルキル、ならびに X_1 および Y_1 は = O である。 } であり、または

2) R_2 は、 R_3 が式 (iii) の基 { 式中、 R_9 は H であり、 R_{10} は $COOR_a$ である。 } であるとき、 C_{1-5} アルキル以外である。]

の化合物またはそれらの塩は新規であり、本発明の一部を形成する。

【誤訳訂正 8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0089

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0089】

脱保護のために、生成物を、AcOH 20 μ l およびテトラブチルアンモニウムフルオリド三水和物 77 mg を含む THF 2 ml の混合物で室温で処理する。30 時間後、反応混合物を濃縮し、AcOEt で希釈し、 H_2O 、飽和 NaHCO₃、塩水で洗浄し、乾燥

し(Na_2SO_4)、蒸発させる。2-メチル-酪酸 8-[3,5-ジヒドロキシ-7-(4-メトキシ-ベンジルアミノ)-ヘプチル]-3,7-ジメチル-1,2,3,7,8,8a-ヘキサヒドロ-ナフタレン-1イルエステルが泡として得られる。