

【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20年11月27日(2008.11.27)

【公表番号】特表2008-517915(P2008-517915A)

【公表日】平成20年5月29日(2008.5.29)

【年通号数】公開・登録公報2008-021

【出願番号】特願2007-538016(P2007-538016)

【国際特許分類】

C 07 D 413/10 (2006.01)

A 61 K 31/4245 (2006.01)

C 07 D 413/14 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 37/02 (2006.01)

A 61 P 17/00 (2006.01)

A 61 P 19/02 (2006.01)

A 61 P 29/00 (2006.01)

A 61 P 3/10 (2006.01)

A 61 P 1/00 (2006.01)

A 61 P 1/16 (2006.01)

A 61 P 27/02 (2006.01)

A 61 P 25/00 (2006.01)

A 61 P 17/06 (2006.01)

A 61 P 21/00 (2006.01)

A 61 P 11/06 (2006.01)

A 61 P 21/04 (2006.01)

A 61 P 13/12 (2006.01)

A 61 P 17/04 (2006.01)

A 61 P 17/18 (2006.01)

A 61 P 17/08 (2006.01)

A 61 P 9/00 (2006.01)

A 61 P 11/00 (2006.01)

A 61 P 11/08 (2006.01)

A 61 P 9/10 (2006.01)

A 61 P 7/02 (2006.01)

A 61 P 7/06 (2006.01)

A 61 P 19/10 (2006.01)

A 61 P 17/14 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 35/02 (2006.01)

A 61 P 31/12 (2006.01)

A 61 P 31/04 (2006.01)

【 F I 】

C 07 D 413/10 C S P

A 61 K 31/4245

C 07 D 413/14

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 37/02

A 61 P 17/00

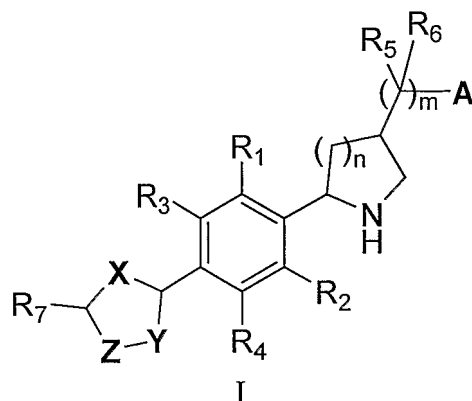
A 61 P 19/02

A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	17/18	
A 6 1 P	17/08	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/08	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	31/04	

**【手続補正書】****【提出日】**平成20年10月6日(2008.10.6)**【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】**

式 I :

## 【化 1】



(式中、

$n$  は 0、1 または 2 であり；

$m$  は 0、1 または 2 であり、ただし  $m$  が 0 のときには  $A$  は式 I に示すアゼチジン ( $n = 0$ )、ピロリジン ( $n = 1$ ) またはピペリジン ( $n = 2$ ) 基に直接結合し；

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は独立して -H、-F、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキル、-Cl、-Br、 $C_{1-8}$  アルコキシ及び -OCF<sub>3</sub> からなる群から選択され；

$R^5$  及び  $R^6$  は独立して -H、-OH、-F、 $C_{1-4}$  アルキル及び  $C_{1-4}$  ペルフルオロアルキルから選択され；

$R^7$  はフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジジニル及びチエニルからなる群から選択され、各々は場合により -F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-NO<sub>2</sub>、フェニル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{3-6}$  シクロアルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ及び  $C_{2-6}$  アシルオキシからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよく、前記したフェニル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{3-6}$  シクロアルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ及び  $C_{1-6}$  アシルオキシは各々場合により -F、-Cl、-Br、-I、-OH 及び  $C_{1-5}$  アルコキシからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよく；

$R^8$  及び  $R^9$  は独立して  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルケニル及び  $C_{1-6}$  アルキニルからなる群から選択され、各々は場合により -F、-Cl、-Br、-I、-OH 及び  $C_{1-5}$  アルコキシからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよく、或いは

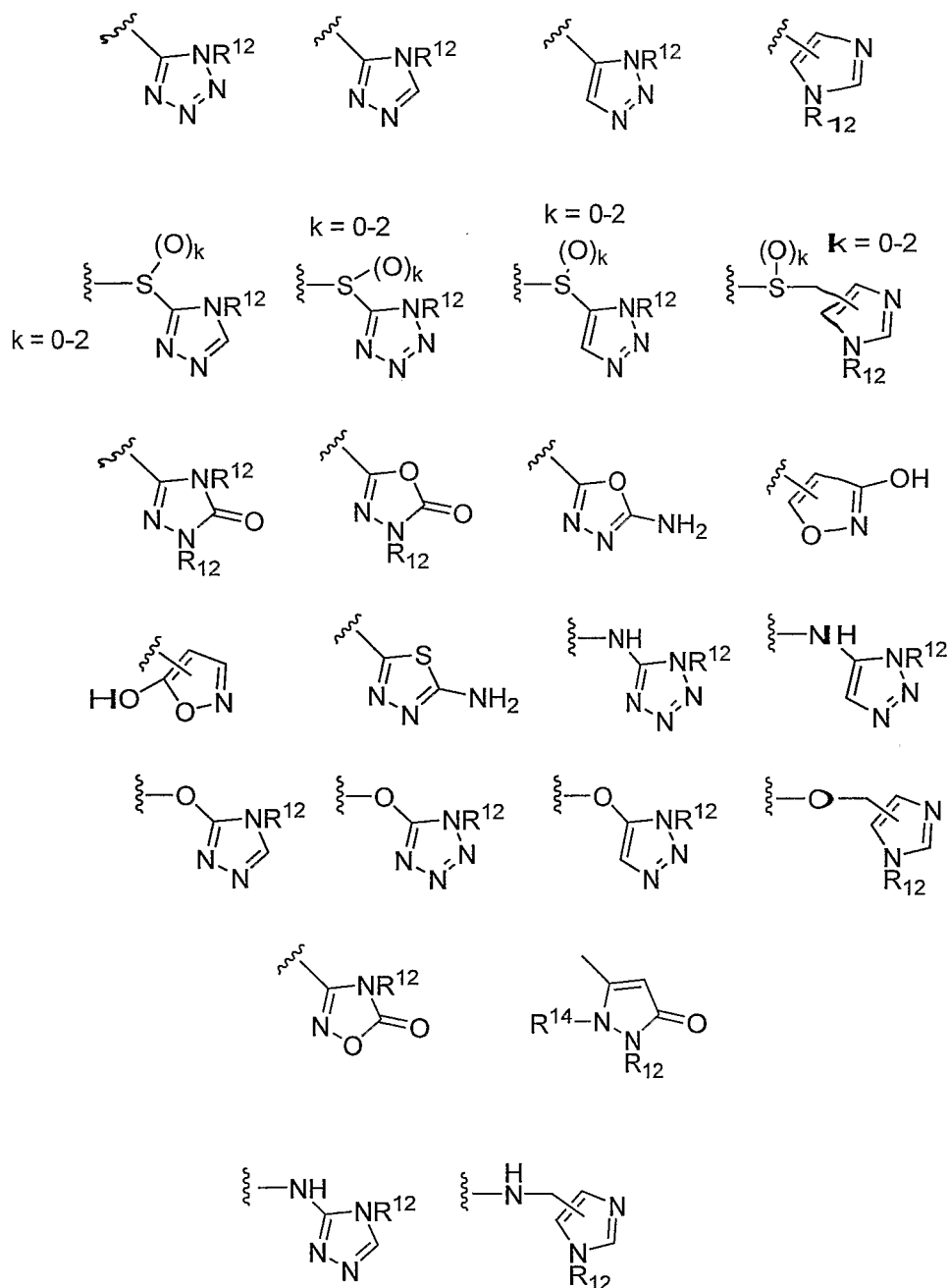
$R^8$  及び  $R^9$  はこれらが結合している窒素原子と一緒に、場合により 1～2 個の酸素原子を含有する 3～8 原子の飽和単環式環を形成し、前記した環は場合により -F、-Cl、-Br、-I、-OH 及び  $C_{1-5}$  アルコキシからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよく；

X、Y 及び Z は形成される環が芳香族ヘテロ環であるように独立して -C=、-CH-、-O-、-N=、-NH-、-N(R<sup>10</sup>)- 及び -S- からなる群から選択され；

$R^{10}$  は  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルケニル及び  $C_{1-6}$  アルキニルからなる群から選択され、各々は場合により -F、-Cl、-Br、-I、-OH 及び  $C_{1-5}$  アルコキシからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよく；

$A$  は -CO<sub>2</sub>H、-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-PO<sub>2</sub>H<sub>2</sub>、-SO<sub>3</sub>H、-CONHSO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-PO(R<sup>11</sup>)OH、

## 【化 2】



からなる群から選択され；

$\text{R}^{11}$  は  $\text{C}_{1-4}$  アルキル、フェニル、 $-\text{CH}_2\text{OH}$  及び  $\text{CH}(\text{OH})$ -フェニルからなる群から選択され；

各  $\text{R}^{12}$  は独立して  $-\text{H}$  及び  $-\text{CH}_3$  からなる群から選択される。）

で表される化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

## 【請求項 2】

A が  $-\text{CO}_2\text{H}$  である請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

$n$  が 1 である請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

$m$  が 1 である請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 5】

形成される環が 1, 2, 4-オキサジアゾールであるように  $X$  は  $-\text{N}=\text{N}-$  であり、 $Y$  は  $-\text{N}=\text{N}-$  であり、 $Z$  は  $-\text{O}-$  である請求項 1 に記載の化合物。

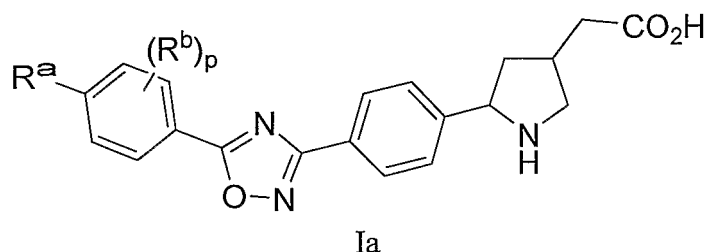
## 【請求項 6】

$R^7$  が場合により - F、- Cl、- Br、- I、- CN、- OH、-  $NR^7R^8$ 、-  $NO_2$ 、フェニル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{3-6}$  シクロアルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ及び  $C_{2-6}$  アシルオキシからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されているフェニルであり、前記したフェニル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{3-6}$  シクロアルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ及び  $C_{1-6}$  アシルオキシは各々場合により - F、- Cl、- Br、- I、- OH 及び  $C_{1-5}$  アルコキシからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 7】

式 Ia :

## 【化 3】



(式中、

$p$  は 0、1 または 2 であり；

$R^a$  はフェニル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ及び  $C_{3-6}$  シクロアルコキシからなる群から選択され、前記したフェニル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ及び  $C_{3-6}$  シクロアルコキシは各々場合により - F、- Cl、- Br、- I 及び - OH からなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく；

$R^b$  は - F、- Cl、- Br、- I、- CN、-  $CH_3$ 、-  $OCH_3$ 、-  $CF_3$ 、エチニル、-  $NO_2$  及び -  $NH_2$  からなる群から選択される。)

で表される請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

## 【請求項 8】

$p$  が 0 または 1 であり、 $R^b$  が - F、- Cl 及び -  $CF_3$  からなる群から選択される請求項 7 に記載の化合物。

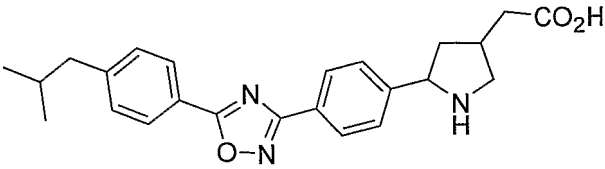
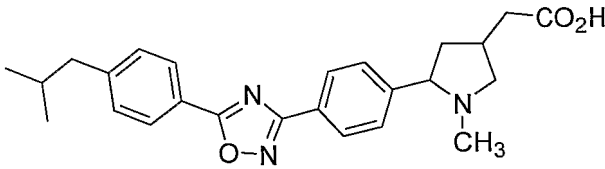
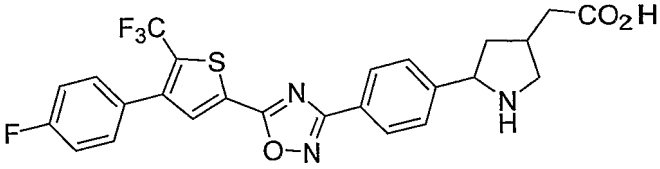
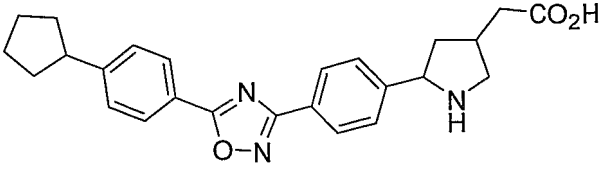
## 【請求項 9】

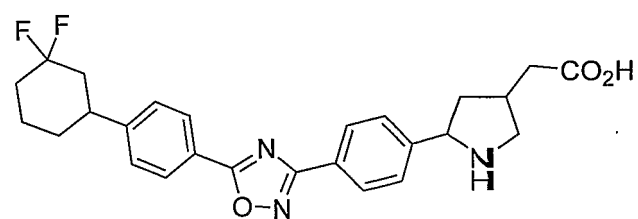
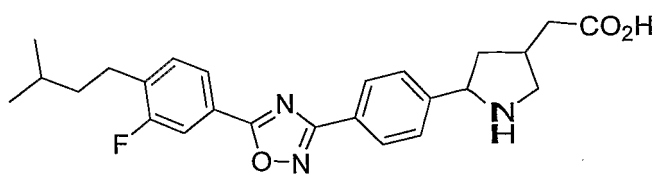
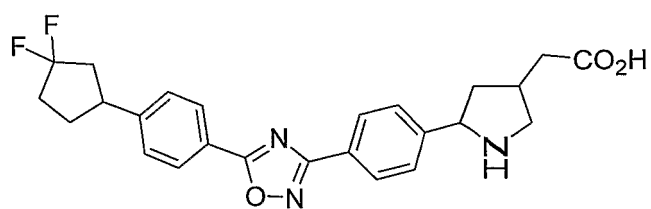
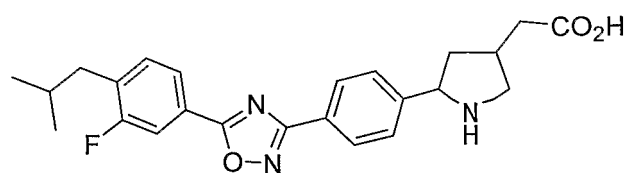
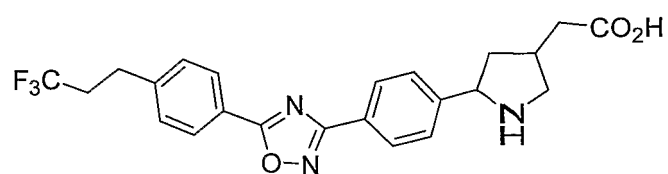
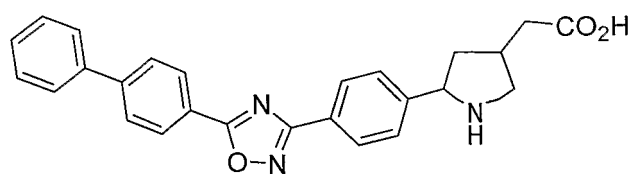
$R^a$  が  $C_{3-5}$  アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $C_{2-4}$  アルコキシ、シクロペンチルオキシ及びシクロヘキシルオキシからなる群から選択され、各々は場合により 1 ~ 3 個のフルオロ基で置換されていてもよい請求項 8 に記載の化合物。

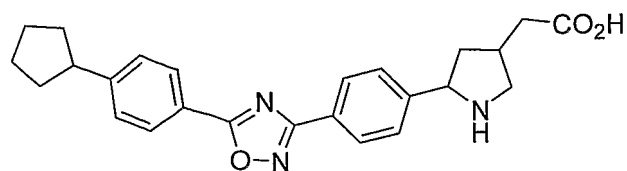
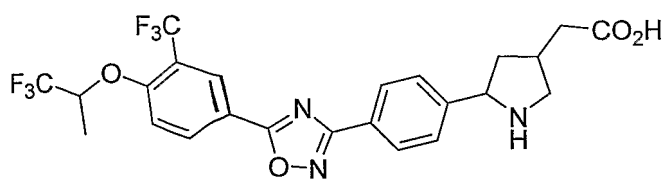
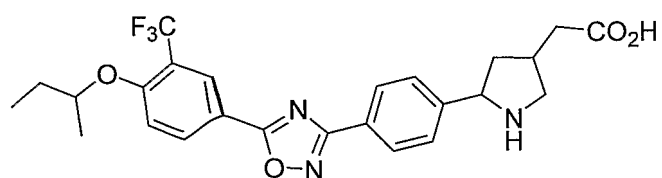
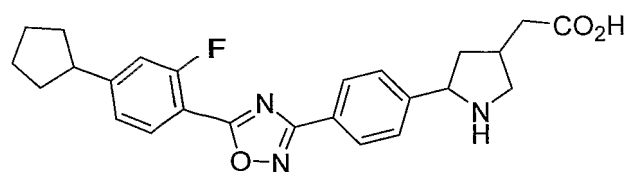
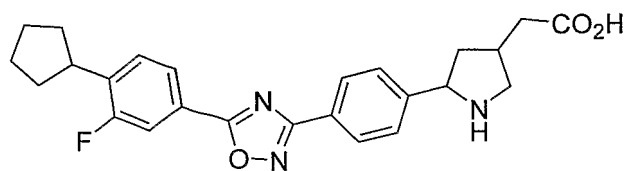
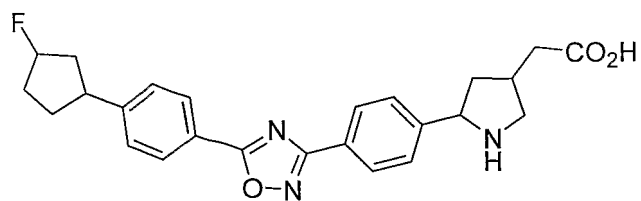
## 【請求項 10】

下表：

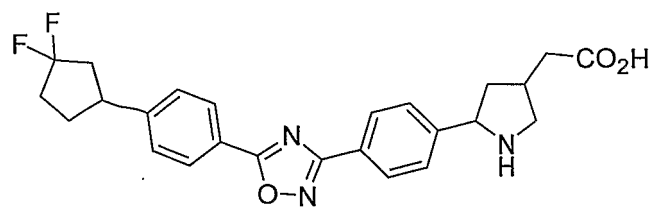
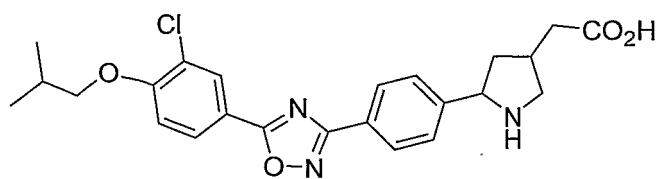
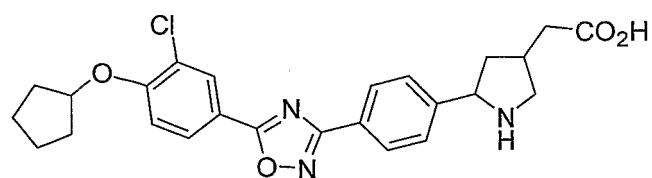
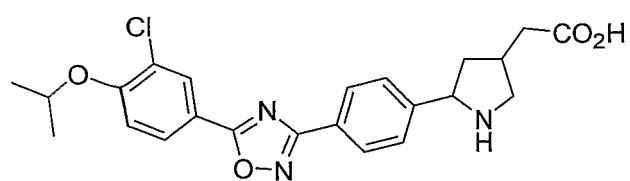
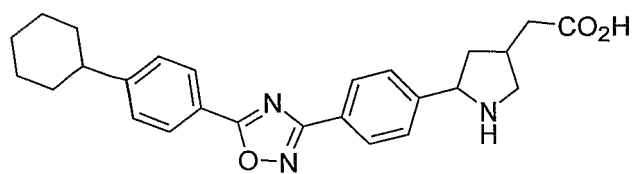
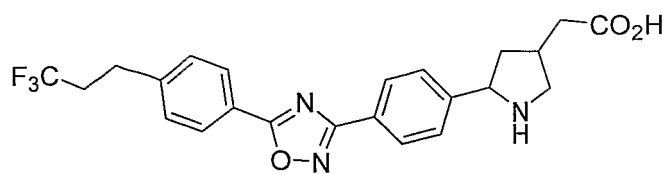
【表 1】

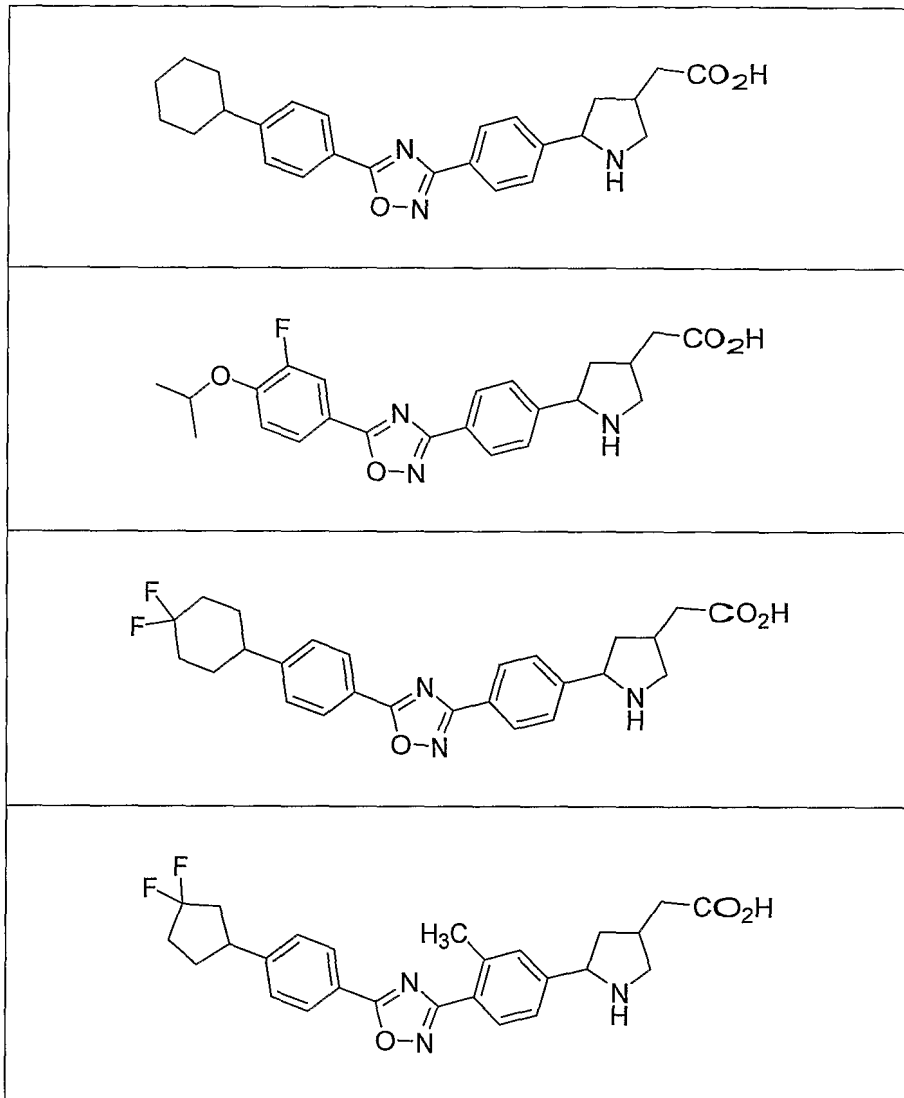















から選択される化合物またはその医薬的に許容され得る塩の、立体異性体の混合物、または他の立体異性体を含まない実質的に純粋な形態の単一立体異性体。

【請求項 1 1】

請求項 1 に記載の化合物を医薬的に許容され得る担体と組合せて含む医薬組成物。

【請求項 1 2】

哺乳動物患者における免疫調節異常を治療するための請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

免疫調節異常が全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、1 型糖尿病、炎症性腸疾患、胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎、多発性硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、水疱性天疱瘡、サルコイドーシス、乾せん、自己免疫性筋炎、ウェジナー肉芽腫症、魚鱗せん、グレーブス眼病及び喘息からなる群から選択される自己免疫性または慢性炎症性疾患である請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

免疫調節異常が骨髄または臓器移植片拒絶、または移植片対宿主病である請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

免疫調節異常が、臓器または組織の移植；移植により生ずる移植片対宿主病；自己免疫性疾患、例えば関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、I 型糖尿病、ブドウ膜炎、後ブドウ膜炎、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎、リウマチ熱や感染後糸球体腎炎を含めた感染後自己免疫性疾患、感染性及び異常増殖性皮膚疾患、乾せん、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、

扁平苔せん、天疱瘡、水疱性天疱瘡、表皮水泡症、じんま疹、血管浮腫、血管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、エリテマトーデス、ざ瘡、円形脱毛症、角結膜炎、春季結膜炎、ベーチェット病に関連するブドウ膜炎、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮変性症、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレーブス眼病、ホークト - 小柳 - 原田症候群、サルコイドーシス、花粉アレルギー、可逆性閉塞性気道疾患、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、粉塵喘息、慢性または難治性喘息、遅発性喘息及び気道反応亢進、気管支炎、胃潰瘍、虚血性疾患及び血栓症に起因する血管損傷、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患、壊死性小腸結腸炎、熱傷を伴う腸病巣、セリアック病、直腸炎、好酸球増加性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、偏頭痛、鼻炎、湿疹、間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性尿毒症、糖尿病性腎症、多発性筋炎、ギラン - バレー症候群、メニエル病、多発神経炎、多発性神経炎、単神経炎、神経根障害症、甲状腺亢進症、パセドウ病、真正赤血球系無形成、再生不能性貧血、再生不良性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、顆粒球減少症、悪性貧血、巨赤芽球性貧血、赤血球生成欠如、骨粗しょう症、サルコイドーシス、肺線維症、特発性間質性肺炎、皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常性魚鱗せん、光線アレルギー過敏症、皮膚T細胞リンパ腫、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、大動脈炎症症候群、結節性多発性動脈炎、心筋症、強皮症、ウェジナー肉芽腫症、シェーグレン症候群、脂肪症、好酸球増加性筋膜炎、歯肉、歯周組織、歯槽骨、セメント質の病巣、糸球体腎炎、脱毛を抑えるか毛根を発生させ及び/または発毛及び育毛を促進させることによる男性型脱毛症または老人性脱毛症、筋ジストロフィー、膿皮症及びセザリー症候群、アジソン病、保存、移植または虚血性疾患時に生ずる臓器の虚血 - 再灌流損傷、エンドトキシンショック、偽膜性大腸炎、薬物または放射線に起因する大腸炎、虚血性急性腎不全、慢性腎不全、肺酸素または薬物に起因する中毒症、肺癌、肺気腫、白内障、シデローシス、色素性網膜炎、老人性黄斑変性、硝子体癍痕、角膜アルカリ火傷、多形性紅斑性皮膚炎、線状IgA水疱性皮膚炎及びセメント皮膚炎、歯肉炎、歯周炎、敗血症、瘧疾、環境汚染、老化、発癌、癌の転移及び高山病に起因する疾患、ヒスタミンまたはロイコトリエン - C4放出に起因する疾患、ベーチェット病、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、部分肝切除、急性肝壊死、毒素、ウイルス肝炎、ショックまたは無酸素症に起因する壊死、B型ウイルス肝炎、非A / 非B肝炎、肝硬変、アルコール性肝硬変、肝不全、劇症肝不全、遅発型肝不全、慢性肝不全の急性増悪、化学療法影響の増大、サイトメガロウイルス感染、HCMV感染、AIDS、癌、老人性認知症、外傷及び慢性細菌感染からなる群から選択される請求項12に記載の医薬組成物。

#### 【請求項16】

免疫調節異常が

- 1) 多発性硬化症、
- 2) 関節リウマチ、
- 3) 全身性エリテマトーデス、
- 4) 乾せん、
- 5) 移植された臓器または組織の拒絶、
- 6) 炎症性腸疾患、
- 7) リンパ器官の悪性疾患
- 8) 急性及び慢性のリンパ球性白血病及びリンパ腫、及び
- 9) インスリン依存性及びインスリン非依存性糖尿病

からなる群から選択される請求項12に記載の医薬組成物。

#### 【請求項17】

哺乳動物患者において免疫系を抑制するための請求項11に記載の医薬組成物。

#### 【請求項18】

哺乳動物患者において呼吸器疾患または状態を治療するための請求項11に記載の医薬組成物。

#### 【請求項19】

呼吸器疾患または状態が喘息、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸窮迫症候群、新生児呼吸窮迫症候群、咳、好酸球性肉芽腫、呼吸器合胞体ウイルス細気管支炎、気管支拡張症、特発性肺線維症、急性肺損傷及び器質化肺炎を伴う細気管支炎からなる群から選択される請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

患者における血管完全性に関連する疾患または状態を治療するための請求項 11 に記載の医薬組成物であって、前記した疾患または状態が血管浮腫、血管炎、虚血性疾患及び血栓症に起因する血管損傷、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患、壊死性小腸結腸炎、火傷を伴う腸病巣、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、大動脈炎症症候群、保存、移植または虚血性疾患時に起こる臓器の虚血 - 再灌流損傷、エンドトキシンショック、偽膜性大腸炎、薬物または放射線に起因する大腸炎、虚血性急性腎不全、慢性腎不全、肺酸素または薬物に起因する中毒症、敗血症、脾炎、ヒスタミンまたはロイコトリエン - C4 放出に起因する疾患、毒素、ウイルス性肝炎、ショックまたは無酸素症に起因する壊死、老人性認知症及び外傷からなる群から選択される、前記医薬組成物。

【請求項 21】

患者における脳または肺浮腫を伴う疾患または状態を治療するための請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

疾患または状態がショック、敗血症、急性呼吸窮迫症候群及び脳浮腫からなる群から選択される請求項 21 に記載の医薬組成物。