

【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9月4日 (2008.9.4)

【公表番号】特表2004-501985(P2004-501985A)

【公表日】平成16年1月22日 (2004.1.22)

【年通号数】公開・登録公報2004-003

【出願番号】特願2002-509335(P2002-509335)

【国際特許分類】

C 07 H 11/04 (2006.01)

A 61 K 31/7024 (2006.01)

A 61 P 1/00 (2006.01)

A 61 P 3/10 (2006.01)

A 61 P 5/14 (2006.01)

A 61 P 17/00 (2006.01)

A 61 P 17/06 (2006.01)

A 61 P 19/02 (2006.01)

A 61 P 25/00 (2006.01)

A 61 P 27/02 (2006.01)

A 61 P 29/00 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 07 H 11/04

A 61 K 31/7024

A 61 P 1/00

A 61 P 3/10

A 61 P 5/14

A 61 P 17/00

A 61 P 17/06

A 61 P 19/02

A 61 P 25/00

A 61 P 27/02

A 61 P 29/00

A 61 P 29/00 1 0 1

A 61 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成20年7月10日 (2008.7.10)

【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

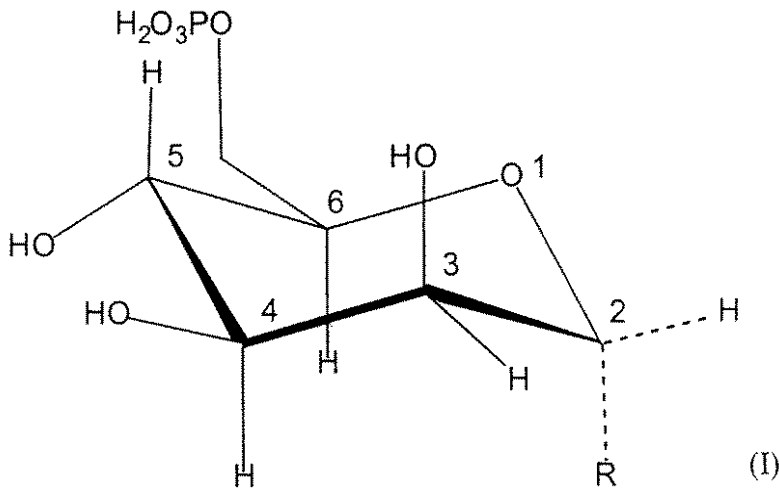
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 描写する配置 (2 R S) の、式 (I)

【化 1】



式中、Rは軸結合または赤道結合であって、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、シアノ、ヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラニルオキシアルキル、 $-(CH_2)_nCH_2OR''$ 、 $-(CH_2)_nCONHR''$ 、 $-(CH_2)_nCH_2NHR''$ および $(CH_2)_nCOX$ からなる群から選択され、

但し、nは両端を含めて0ないし20の整数を表し；

R''は、H、アルキル、アリールおよびアシルからなる群から選択され；そして

Xは、Y、OY'およびNY''Y'''からなる群から選択され、

但し、Yは、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキルおよび炭水化物からなる群から選択され；Y'はH、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキルおよび炭水化物からなる群から選択され；そして

Y''およびY'''は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキルおよびアシルからなる群から独立して選択される；

但し、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキルおよびアシルの各々は、場合により置換されてもよく、

但し、Rはメチルではない、

の化合物またはそれらの塩、誘導体もしくはプロドラッグ。

【請求項2】 シアノ、置換されていることもあるフェニルおよび置換されていることもあるアルキルからなる群からRが選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 Rが、OC(O)アルキル、NHC(O)アルキル、OPO₃H₂、アルコキシまたはO-炭水化物により置換されているアルキル基である、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】 Rが、シアノ、 $-(CH_2)_nCO_2R'$ 、 $-(CH_2)_nCHO$ 、 $-(CH_2)_nCH_2OR''$ 、 $-(CH_2)_nCONHR''$ 、 $-(CH_2)_nCH_2NHR''$ 、および $-(CH_2)_nCONR''R'''$ からなる群から選択され、

但し、nは0ないし20から選択され、R'はH、アルキルまたはアリールであり、R''はH、アルキル、アリールまたはアシルであり、そしてR'''はH、アルキル、アリール、またはアシルである、

請求項1に記載の化合物。

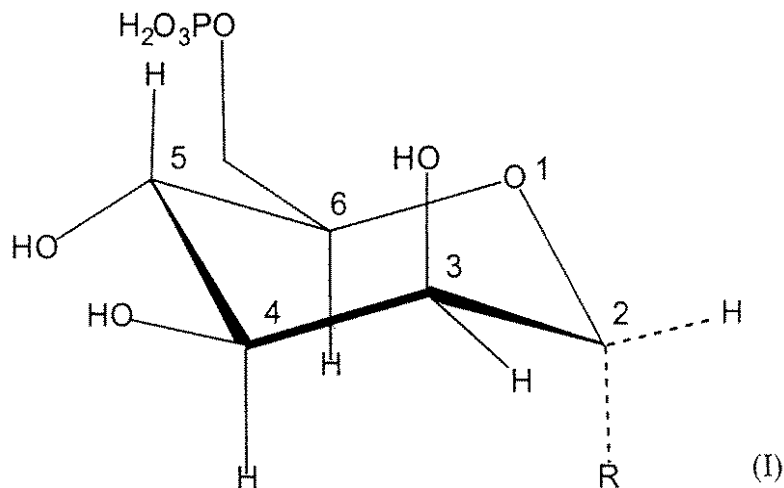
【請求項5】 nが0ないし12、好ましくは1ないし6である、請求項1または請求項4に記載の化合物。

【請求項6】 Rがシアノ；ヒドロキシアルキル；アルコキシアルキル；アリールオキシアルキル；ヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラニルオキシアルキル；アミノアルキル；ベンジル；フェニルエチル；フェニル；2-、3-または4-メトキシフェニル；2-、3-または4-メチルフェニル；2-、3-または4-ピリジル；2-、4-または5-ピリミジニル；2-または3-チオフェニル；2-、4-または5-(1,3)オキサゾ

リル；2 -、4 - または 5 - (1, 3) チアゾリル；2 - または 4 - イミダゾリル；3 - または 5 - symトリアゾリル； $(CH_2)_n C(O) C_{1-6}$ アルキル； $-(CH_2)_n C(O)$ アリール； $-(CH_2)_n CO_2 C_{1-10}$ アルキル； $-(CH_2)_n CO_2$ アリール； $-(CH_2)_n CONHC_{1-10}$ アルキル； $-(CH_2)_n CONH$ アリールおよび $-(CH_2)_n CON(C_{1-10} \text{ アルキル})_2$ からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

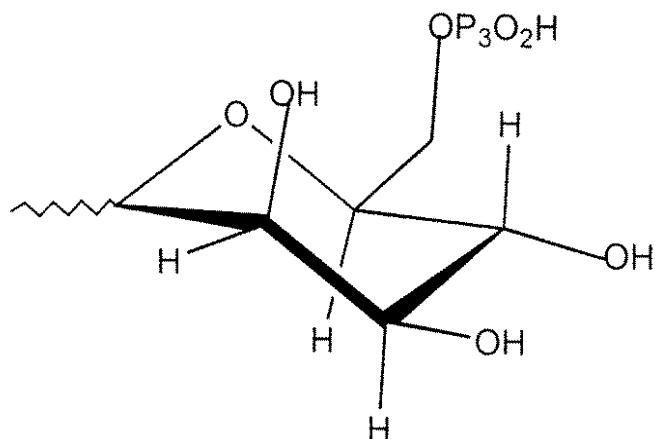
【請求項 7】 描写する配置 (2 R S) の、式 (I)

【化 2】



式中、R は軸結合または赤道結合であって、 $-CH_2CO_2CH_3$ 、 $-CH_2CO_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CO_2(CH_2)_4CH_3$ 、 $-CH_2CO_2(CH_2)_2Ph$ 、 CH_2CO_2H 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-C_6H_5$ 、 $-C_6H_4OCH_3$ 、 -2 -ピリジル、 $-(CH_2)_4CH_3$ 、 $-(CH_2)_2Ph$ 、 $-(CH_2)_3-O-PO_3H_2$ 、 $-(CH_2)_3-O-CO(CH_2)_5CH_3$ 、 $-(CH_2)_3OH$ 、 $-CH_2CONHCH(CO_2H)CH_2Ph$ 、 $-(CH_2)_3-O-(CH_2)_5CH_3$ 、 $-(CH_2)_3NHCO(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH_2CONHCH(CO_2H)CH_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CONH(CH_2)_2Ph$ 、 $-(CH_2)_3-O-(1'-\text{マルトシル})$ 、 $-(CH_2)_2-O-(1'-\text{マルトシル})$ 、 $-(CH_2)_3-NH-Val-Asp-BocLeu$ 、 $-CH_2COCH_3$ および $-(CH_2)_3-O-C_6H_4-O-(CH_2)_3-Z$ からなる群から選択され、但し、Z は、

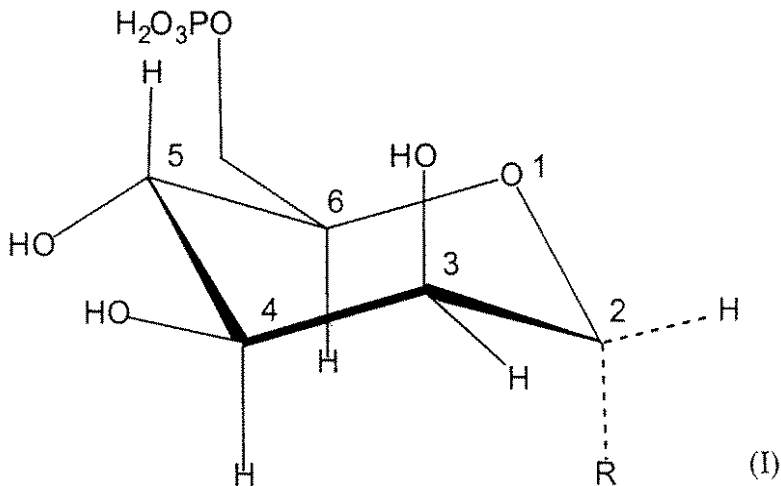
【化 3】



である、
の化合物またはそれらの塩、誘導体もしくはプロドラッグ。

【請求項 8】 Tリンパ球遊走が関連する疾患または症状の処置方法であって、描写する配置 (2 R S) の、式 (I)

【化 4】



式中、Rは軸結合または赤道結合であって、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、シアノ、ヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラニルオキシアルキル、 $-(CH_2)_nCH_2OR''$ 、 $-(CH_2)_nCONHR''$ 、 $-(CH_2)_nCH_2NHR''$ および $(CH_2)_nCOX$ からなる群から選択され、

但し、nは両端を含めて0ないし20の整数を表し；

R''は、H、アルキル、アリールおよびアシルからなる群から選択され；そして

Xは、Y、OY'およびNY''Y'''からなる群から選択され、

但し、Yは、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキルおよび炭水化物からなる群から選択され；Y'はH、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキルおよび炭水化物からなる群から選択され；そして

Y''およびY'''は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキルおよびアシルからなる群から独立して選択される；

但し、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキルおよびアシルの各々は、場合により置換されてもよい、

の化合物またはそれらの塩、誘導体もしくはプロドラッグの処置有効量を投与することを含む方法。

【請求項 9】 シアノ、置換されていることもあるフェニルおよび置換されていることもあるアルキルからなる群からRが選択される、請求項 8に記載の方法。

【請求項 10】 Rが、OC(O)アルキル、NHC(O)アルキル、OPO₃H₂、アルコキシまたはO-炭水化物により置換されているアルキル基である、請求項 9に記載の方法。

【請求項 11】 Rが、シアノ、 $-(CH_2)_nCO_2R'$ 、 $-(CH_2)_nCHO$ 、 $-(CH_2)_nCH_2OR''$ 、 $-(CH_2)_nCONHR''$ 、 $-(CH_2)_nCH_2NHR''$ 、および $-(CH_2)_nCONR''R'''$ からなる群から選択され、

但し、nは0ないし20から選択され、R'はH、アルキルまたはアリールであり、R''はH、アルキル、アリールまたはアシルであり、そしてR'''はH、アルキル、アリール、またはアシルである、

請求項 8に記載の方法。

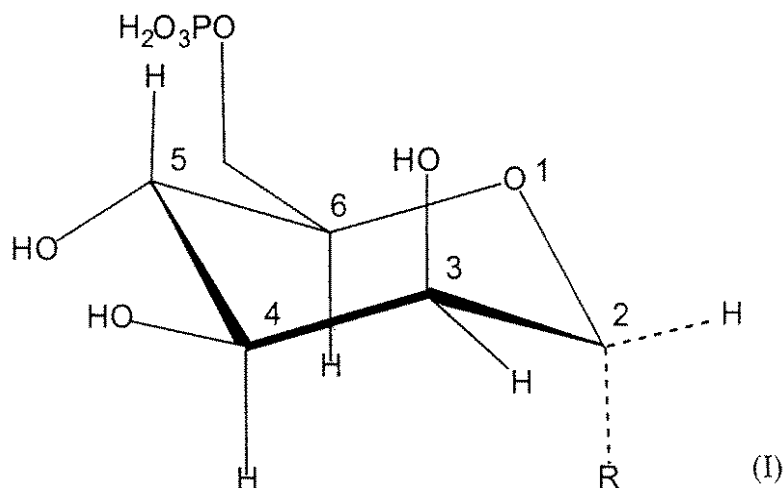
【請求項 12】 nが0ないし12、好ましくは1ないし6である、請求項 11に記載の方法。

【請求項 13】 Rがシアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、ヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラニルオキシアルキル、アミノアルキル、ベンジル、フェニルエチル、フェニル、2-、3-または4-メトキシフェニル、2-、3-または4-メチルフェニル、2-、3-または4-ピリジル、2-、4-または5-

- ピリミジニル、2 - または 3 - チオフェニル、2 - 、4 - または 5 - (1 , 3) オキサゾリル、2 - 、4 - または 5 - (1 , 3) チアゾリル、2 - または 4 - イミダゾリル、3 - または 5 - *sym* トリアゾリル、 $(CH_2)_n C(O) C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_n C(O)$ アリール、 $-(CH_2)_n CO_2 C_{1-10}$ アルキル、 $-(CH_2)_n CO_2$ アリール、 $-(CH_2)_n CONHC_{1-10}$ アルキル、 $-(CH_2)_n CONH$ アリールおよび $-(CH_2)_n CON(C_{1-10} \text{ アルキル})_2$ からなる群から選択される、請求項 8 に記載の方法。

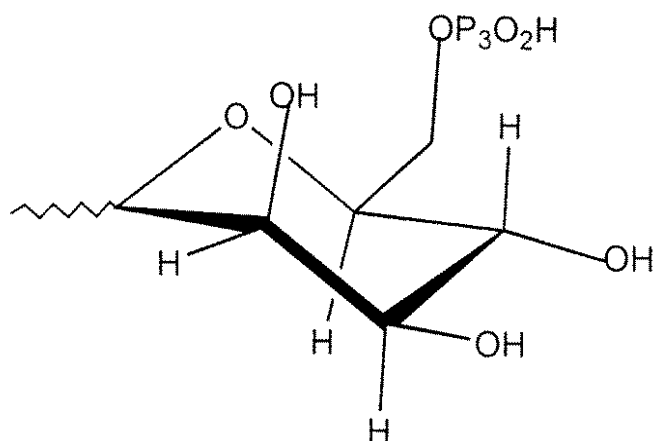
【請求項 14】 T リンパ球遊走が関連する疾患または症状の処置方法であって、描写する配置 (2 R S) の、式 (I)

【化 5】



式中、R は軸結合または赤道結合であって、H、 $-CH_2CO_2CH_3$ 、 $-CH_2CO_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CO_2(CH_2)_4CH_3$ 、 $-CH_2CO_2(CH_2)_2Ph$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-C_6H_5$ 、 $-C_6H_4OCH_3$ 、 -2 -ピリジル、 $-(CH_2)_4CH_3$ 、 $-(CH_2)_2Ph$ 、 $-(CH_2)_3-O-PO_3H_2$ 、 $-(CH_2)_3-O-CO(CH_2)_5CH_3$ 、 $-(CH_2)_3OH$ 、 $-CH_2CONHCH(CO_2H)CH_2Ph$ 、 $-(CH_2)_3-O-(CH_2)_5CH_3$ 、 $-(CH_2)_3NHCO(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH_2CONHCH(CO_2H)CH_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CONH(CH_2)_2Ph$ 、 $-(CH_2)_3-O-(1'-\text{マルトシル})$ 、 $-(CH_2)_2-O-(1'-\text{マルトシル})$ 、 $-(CH_2)_3-NH-Val-Asp-BocLeu$ 、 $-CH_2COCH_3$ および $-(CH_2)_3-O-C_6H_4-O-(CH_2)_3-Z$ からなる群から選択され、但し、Z は、

【化 6】



である、

の化合物またはそれらの塩、誘導体もしくはプロドラッグの処置有効量を投与することを

含む方法。

【請求項 15】 疾患または症状が、細胞介在性炎症疾患である、請求項 8 ないし請求項 14 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 16】 疾患または症状が、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、乾癬、クローン病、T 細胞介在性皮膚炎、間質性角膜炎、ブドウ膜炎、甲状腺炎、唾液腺炎または I 型糖尿病である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】 T リンパ球遊走が関連する疾患または症状の処置用の医薬の製造における、請求項 8 ないし請求項 14 のいずれか 1 つにおいて定義される化合物の使用。

【請求項 18】 疾患または症状が、細胞介在性炎症疾患である、請求項 17 に記載の使用。

【請求項 19】 疾患または症状が、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、乾癬、クローン病、T 細胞介在性皮膚炎、間質性角膜炎、ブドウ膜炎、甲状腺炎、唾液腺炎または I 型糖尿病である、請求項 17 に記載の使用。

【請求項 20】 医薬的に許容し得る担体、希釈剤または賦形剤と共に、請求項 8 ないし請求項 14 のいずれか 1 つにおいて定義される化合物を含む、T リンパ球遊走が関連する疾患または症状の処置用の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0039

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0039】

実際にこの実験を行う最も簡単な方法は、細胞介在性 I V 型過敏反応を使用することである。この方法は、当業者に認識され、かつよく理解されており、そしてこの原理は、例えば Immunology 5th Edition; Ivan M. Roitt Ed, Blackwell Scientific Publications, Boston, 1998 などの多くの免疫学の教科書に見出される。ここで、組織のタンパク質を化学的に修飾し、かくして免疫系にとって「外来」組織に「見える」ようにすることによって、ドナー動物は自己タンパク質（実際には、皮膚が使用に最も簡単な組織である）に対して敏感にされる。このことは、共有結合的に反応する、通常アルキル化剤またはアリアル化剤である「ハプテン」と皮膚を反応させることによって成され、かくして皮膚のタンパク質を修飾する。敏感化の 7 ないし 10 日後に、脾臓をドナー動物から採取する。T リンパ球を単離し、放射性または蛍光標識し、静脈注射によってナイーブレシピエント動物に移す。細胞を移すのに先立ち、レシピエント動物の皮膚の一部、通常は簡易化のために耳、を同じハプテンで処理しておく。細胞を移してから短時間の内に、敏感化された T 細胞がハプテン化された組織に蓄積し始め、8 ないし 24 時間後に組織を取出し、細胞蓄積を評価できる。蛍光標識細胞の場合、その蓄積は組織学的に評価され、放射性標識細胞の場合、蓄積は適切な装置で放射能の減衰を計測することにより評価される。典型的に、本発明の物質は、このモデルにおける T 細胞蓄積を 20 ないし 85 % 阻害できる。このモデルでは、相対的に純粋な T リンパ球集団を移すことが重要である。本発明の物質は、B リンパ球遊走を妨害するとは考えられない。同様の実験を、T 細胞株を使用して実施できる。