

【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6月26日(2008.6.26)

【公表番号】特表2008-500314(P2008-500314A)

【公表日】平成20年1月10日(2008.1.10)

【年通号数】公開・登録公報2008-001

【出願番号】特願2007-514067(P2007-514067)

【国際特許分類】

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/5025 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 487/04 1 4 1

C 0 7 D 487/04 C S P

A 6 1 K 31/5025

A 6 1 P 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成20年5月1日(2008.5.1)

【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

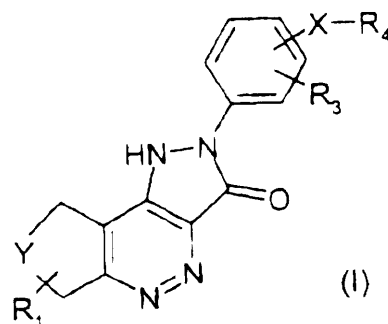
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)：

【化1】



[式中、

Yは-CH₂-、-CH₂CH₂-、または-CH₂CH₂CH₂-であり；

R₁はH；F；メチル、トリフルオロメチル、メトキシまたはトリフルオロメトキシを表わし；

R₃はH；F；Cl；Br；-NO₂；-CN；任意にFもしくはClで置換されていてもよいC₁-C₆アルキル；または任意にFで置換されていてもよいC₁-C₆アルコキシを表わし；

R₄はカルボン酸基(-COOH)もしくはそのエステルを表わすか、

または-C(=O)NR₆R₇、-NR₇C(=O)R₆、-NR₇C(=O)OR₆、-NHC(=O)NR₇R₆もしくは-NHC(=S)NR₇R₆ (ここで、

R₆はH、または式-(Alk)_m-Q

[ここで、

mは0または1であり、

Alkは任意に置換されていてもよい二価の直鎖状または分枝鎖状の C_1 - C_{12} アルキレン、もしくは C_2 - C_{12} アルケニレン、もしくは C_2 - C_{12} アルキニレン基または二価の C_3 - C_{12} 炭素環式基であり、それらの基のいずれも一以上の-O-、-S-または-N(R_8)-の基(ここで、 R_8 はHまたは C_1 - C_4 アルキル、 C_3 - C_4 アルケニル、 C_3 - C_4 アルキニル、もしくは C_3 - C_6 シクロアルキルを表わす)により遮断されていてもよく、そして

QはH; -NR₈R₈(ここで、 R_8 はそれぞれ独立して、H; C_1 - C_4 アルキル; C_3 - C_4 アルケニル; C_3 - C_4 アルキニル; C_3 - C_6 シクロアルキル; エステル基; 任意に置換されていてもよい炭素環式もしくはヘテロ環式基を表わすか; または、それらが結合している窒素と一緒にあって、任意に置換されていてもよい環を形成する)を表わす]の基を表わし; そして、

R_7 はHもしくは C_1 - C_6 アルキルを表わすか; または R_6 および R_7 は、それらが結合している一つまたは複数の原子と一緒にあって、任意に置換されていてもよい5、6もしくは7の環原子を有する単環式のヘテロ環を形成する)を表わし; そして

Xは結合手または式-(Z)_n-(Alk)-もしくは-(Alk)-(Z)_n-(ここで、Zは-O-、-S-または-NH-を表わし、Alkは R_6 に関して定義されたとおりであり、そしてnは0または1である)の二価の基を表わす]

の化合物、または医薬的もしくは動物薬的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物。

【請求項2】

Yが-CH₂CH₂-である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

基 R_4 X-がフェニル環の4-位にある、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

Xが結合手である、請求項1~3のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項5】

R_3 が水素である、請求項1~4のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項6】

R_1 が水素またはフッ素である、請求項1~5のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項7】

R_4 が-C(=O)NR₆R₇(ここで、 R_6 および R_7 は請求項1で定義されたとおりである)を表わす、請求項1~6のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項8】

R_4 が-NHC(=O)NR₇R₆(ここで、 R_6 および R_7 は請求項1で定義されたとおりである)を表わす、請求項1~7のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項9】

R_6 が式-(Alk)_m-Q[ここで、mは1であり、二価の基Alkは3または4の炭素原子を含みかつ無置換であり、Qは-NR₈R₈(ここで、 R_8 はそれぞれ独立して、H; C_1 - C_4 アルキル; C_3 - C_4 アルケニル; C_3 - C_4 アルキニル; C_3 - C_6 シクロアルキル; エステル基; 任意に置換されていてもよい炭素環式またはヘテロ環式基を表わすか; またはそれらが結合している窒素と一緒にあって、任意に置換されていてもよい環を形成する)を表わす]の基を表わす、請求項1~8のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項10】

Qがキヌクリジン基である、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

R_7 が水素である、請求項7~9のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項12】

QがH; -CF₃; -OH; -SH; -NR₈R₈(ここで、 R_8 はそれぞれ独立して、H; C_1 - C_4 アルキル; C_3 - C_4 アルケニル; C_3 - C_4 アルキニル; C_3 - C_6 シクロアルキル; エステル基; 任意に置換されていてもよいアリアル、アリアルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニルもしくはヘテロ環式基を表わすか; または、それらが結合している窒素と一緒にあって環を形成する

)を表わし；そして

R_7 がHもしくは C_1 - C_6 アルキルを表わすか；または

R_6 および R_7 が、それらが結合している一つまたは複数の原子と一緒にあって、5、6もしくは7の環原子を有する単環式のヘテロ環を形成する、

請求項1に記載の化合物。

【請求項13】

R_4 がカルボン酸基(-COOH)または式-COORのエステル基(ここで、Rはメチル、エチル、*n*-もしくはイソ-プロピル、*n*-、*sec*-もしくは*tert*-ブチルまたはベンジルである)を表わす、請求項12に記載の化合物。

【請求項14】

R_6 が式-(Alk)_m-Q[ここで、*m*は1であり、Alkは-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、もしくは-CH₂CH(CH₃)CH₂-、または任意にOH、オキソ、CF₃、メトキシもしくはエトキシで置換されていてもよい、二価のシクロプロピレン、シクロペンチレンもしくはシクロヘキシレン基であり、そしてQは水素；-NR₈R₈(ここで、R₈はそれぞれ同一または異なって、水素、メチル、エチル、*n*-もしくはイソプロピルまたは*tert*-ブチル；メチル、エチルもしくはベンジルエステル；または任意に置換されていてもよいフェニル、フェノキシ、シクロペンチル、シクロヘキシル、フリル、チエニル、ピペリジル、もしくはピペラジニル基から選択される)を表わす]の基を表わす、請求項12または13に記載の化合物。

【請求項15】

R_7 がメチル、エチル、*n*-もしくはイソ-プロピル、*n*-、*sec*-もしくは*tert*-ブチルを表わすか；または R_6 および R_7 が、それらが結合している一つまたは複数の原子と一緒にあって、5、6もしくは7の環原子を有する単環式の複素環を形成する、請求項12~14のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項16】

R_1 がH、F、Cl、メチル、メトキシ、またはメチレンジオキシである、請求項12~15のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項17】

R_1 が、3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-*c*]シンノリン-2-イル環システムの6-位にあるFである、請求項12~16のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項18】

R_3 がH、F、Cl、メチル、メトキシ、またはメチレンジオキシである、請求項12~17のいずれか一つに記載の化合物。

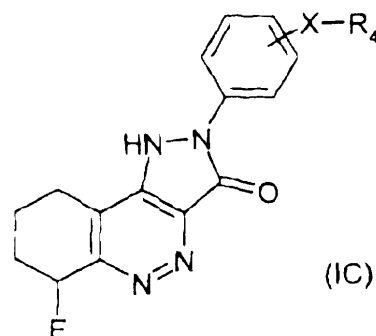
【請求項19】

Xが結合手、または-CH₂-もしくは-CH₂CH₂-基である、請求項12~18のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項20】

式(IC)：

【化2】



(式中、Xおよび R_4 は請求項4、8~11または12~19のいずれか一つで特定されたとおりである)

の化合物、または医薬的もしくは動物薬的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 2 1】

基 R_4X -がフェニル環の4-位にある、請求項 2 0 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

Xが結合手であり、 R_4 が $-C(=O)NR_6R_7$ （ここで、 R_6 および R_7 は請求項 1 1、または請求項 1 4 でそれぞれ特定されたとおりである）である、請求項 2 0 または請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一つに記載の化合物と、医薬的または動物薬的に許容される賦形剤もしくは担体とをともに含む医薬または動物薬組成物。

【請求項 2 4】

免疫調節により恩恵を受ける病態の治療用の、請求項 2 3 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一つに記載の化合物の免疫調節性の有効量を、そのような治療を必要とするヒトを除く哺乳動物に投与することを含む、ヒトを除く哺乳動物における免疫調節の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 0】

ここで用いられる「アルキレン」の用語は、二つの不飽和の原子価を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル鎖、例えば $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_2-$ および $-C(CH_3)_2-$ を意味する。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 3】

その語が存在する文脈で特に指定のない限り、ここで用いられる「置換された」の用語はいずれも、例えば (C_1-C_6) アルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、フルオロ-置換 (C_1-C_6) アルキル、フルオロ-置換 (C_2-C_6) アルケニル、フルオロ-置換 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_1-C_6) アルコキシおよびフルオロ-置換 (C_1-C_6) アルコキシ（環が、隣接する環C原子上で、メチレンジオキシまたはエチレンジオキシのようなアルキレンジオキシで置換されている特別な場合を含む）、 (C_1-C_6) アルキルチオ、フェニル、ベンジル、フェノキシ、ベンジルオキシ、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、フルオロ、クロロ、プロモ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-COOH$ 、 $-SO_2OH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-COR^A$ 、 $-COOR^A$ 、 $-SO_2OR^A$ 、 $-NHCOR^A$ 、 $-NHSO_2R^A$ 、 $-CONHR^A$ 、 $-SO_2NHR^A$ 、 $-NHR^A$ 、 $-NR^AR^B$ 、 $-CONR^AR^B$ または $-SO_2NR^AR^B$ （ここで、 R^A および R^B は独立して、 (C_1-C_6) アルキルもしくは (C_2-C_6) アルコキシ基または5~7員環の単環式の炭素環式もしくはヘテロ環式基であるか、あるいは R^A および R^B はそれらが結合している窒素と一緒に環を形成する）から選択される、少なくとも一つの置換基で置換されることを意味する。「置換された」が、フェニル、ベンジル、フェノキシまたはベンジルオキシで置換されることを意味する場合、そのフェニル環は、そのフェニル環自体が、フェニル、ベンジル、フェノキシまたはベンジルオキシを除く前記のいずれかで置換され得る。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 2 8

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 2 8 】

ここで用いられる「ヘテロアリアル」の用語は、S、NおよびOから選択される一以上のヘテロ原子を含む単-、二-または三-環式芳香族基を意味する。そのような基の例は、チエニル、ベンズチエニル、フリル、ベンズフリル、ピロリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、チアゾリル、ベンズチアゾリル、イソチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ベンズオキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、トリアゾリル、ベンズトリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、インドリルおよびインダゾリルである。

【手続補正5】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 0 2 9

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 2 9 】

ここで用いられる「ヘテロ環基」または「ヘテロ環式」の非限定な用語は、前記で定義された「ヘテロアリアル」を含み、特に、S、NおよびOから選択される一以上のヘテロ原子を含む単-、二-もしくは三-環式のまたは架橋された非芳香族基、および別の前記の基もしくは単環の炭素環式に共有結合している一以上の前記のヘテロ原子を含む単環の非芳香族基を意味する。そのような基の例は、ピロリル、フラニル、テトラヒドロフラニル、チエニル、ペペリジニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリジニル、ピリミジニル、モルホリニル、ピペラジニル、インドリル、ベンズフラニル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、キヌクリジニル、ベンズイミダゾリル、メチレンジオキシフェニル、エチレンジオキシフェニル、マレイミドおよびスクシンイミド基である。

【手続補正6】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 0 5 3

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 5 3 】

本発明に関する組成物は、その薬物動態の性質に矛盾しない、いずれの経路による投与用としても製造され得る。経口的に投与可能な組成物は、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、トローチ錠、経口用、局所用または無菌非経口用の溶液もしくは懸濁液のような液もしくはゲル製剤の形態であり得る。経口投与用の錠剤およびカプセル剤は、単位投与形態であり、結合剤、例えばシロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカントまたはポリビニル-ピロリドン；増量剤、例えば乳糖、砂糖、トウモロコシ-澱粉、リン酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシン；錠剤化滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコールまたはシリカ；崩壊剤、例えば馬鈴薯澱粉、またはラウリル硫酸ナトリウムのような許容される湿潤剤のような慣用の賦形剤を含み得る。

【手続補正7】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 0 5 4

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 5 4 】

錠剤は、通常の医薬の実務でよく知られた方法によりコーティングされ得る。経口の液

剤は、例えば水性もしくは油性の懸濁液、溶液、乳液、シロップ、エリキシルの形態であるか、または使用前に水またはその他の適当な媒体で溶解する乾燥製品として存在し得る。そのような液剤は、例えばソルビトール、シロップ、メチルセルロース、グルコースシロップ、ゼラチン、硬化食用脂のような懸濁化剤；例えばレシチン、ソルビタンモノオレエート、またはアカシアのような乳化剤；例えばアーモンドオイル、分留ココナツオイル、グリセリン、プロピレングリコール、もしくはエチルアルコールの油状エステルのような非-水性媒体(食用油を含み得る)；例えばp-ヒドロキ安息香酸メチルもしくはプロピルまたはソルビン酸のような保存剤；ならびに所望により慣用の芳香剤または着色剤のような慣用の添加剤を含み得る。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0073

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0073】

実施例 1 ~ 6 の化合物は、上記のHTRF測定で次の活性を有した。

【表 2】

実施例番号	活性 (EC50)
1	>10 μ M
2	63 nm
3	790 nm
4	101 nm
5	60 nm
6	93 nm