(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2007-532506
(P2007-532506A)
(43)公表日　平成19年11月15日(2007.11.15)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 31/444	(2006.01)	A61K 31/444		4C063
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 401/14		4C086
A61K 31/454	(2006.01)	A61K 31/454		
A61P 43/00	(2006.01)	A61P 43/00	111	
A61P 37/06	(2006.01)	A61P 37/06		

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 24 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2007-506727 (P2007-506727)
(86)(22)出願日　平成17年4月7日 (2005.4.7)
(85)翻訳文提出日　平成18年11月8日 (2006.11.8)
(86)国際出願番号　PCT/EP2005/003663
(87)国際公開番号　WO2005/097108
(87)国際公開日　平成17年10月20日 (2005.10.20)
(31)優先権主張番号　0408066.9
(32)優先日　平成16年4月8日 (2004.4.8)
(33)優先権主張国　英国 (GB)
(31)優先権主張番号　0414540.5
(32)優先日　平成16年6月29日 (2004.6.29)
(33)優先権主張国　英国 (GB)
(31)優先権主張番号　0422068.7
(32)優先日　平成16年10月5日 (2004.10.5)
(33)優先権主張国　英国 (GB)

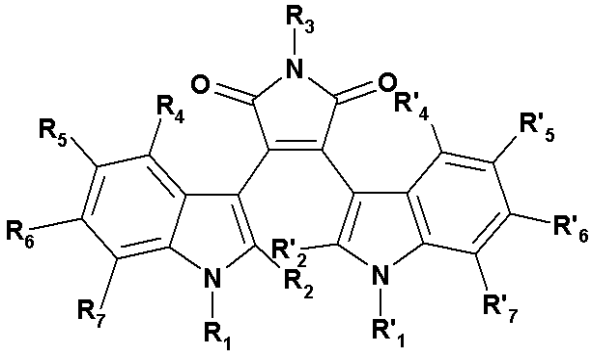
(71)出願人　597011463
ノバルティス　アクチエンゲゼルシャフト
スイス国、４０５６　バーゼル、リヒトシュトラーセ　３５
(74)代理人　100062144
弁理士　青山　葆
(74)代理人　100067035
弁理士　岩崎　光隆
(72)発明者　ユルゲン・ヴァーグナー
スイス、ツェーハー－４１０３ボットミンゲン、ヌスバウムヴェーク２４番
(72)発明者　ヴァルター・シューラー
ドイツ連邦共和国デー－７９６３９グレンツァッハ－ヴィーレン、キルヒシュトラーセ４９番

最終頁に続く

(54)【発明の名称】自己免疫疾患および拒絶反応の処置のためのタンパク質キナーゼＣ阻害剤

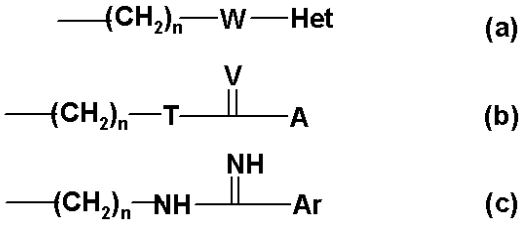
(57)【要約】
本発明は、移植および自己免疫疾患における、本明細書に記載の通りの式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩまたはＩＶの化合物の使用に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
自己免疫疾患の処置および予防のための医薬組成物の製造における、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩまたはＩＶ
｛ここで、式Ｉの化合物は
【化１】



Ｉ

［式中
R_1およびR'_1のそれぞれは、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アリールアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アシルアミノアルキル、アシルオキシアルキル、シアノアルキル、アミジノアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキルであるか、または式（ａ）、（ｂ）、もしくは（ｃ）
【化２】



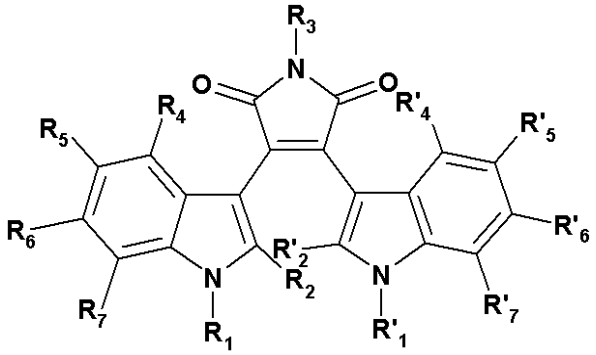
(a)

(b)

(c)

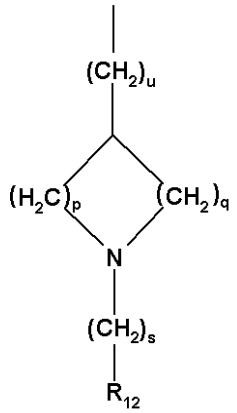
（式中、Ｈｅｔはヘテロシクリル基を表し；ＷはＮＨ、Ｓもしくは結合を表し；ＴはＮＨもしくはＳを表し；ＶはＯ、Ｓ、ＮＨもしくはＮＣＮを表し；Ａはアルキルチオ、アミノ、モノアルキルアミノもしくはジアルキルアミノを表し；Ａｒはアリールを表す。）
の基であり、
R_2およびR'_2のそれぞれは、独立して、水素、アルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、C_1－C_3アルキルチオ、Ｓ（Ｏ）C_1－C_3アルキル、もしくはCF_3であるか；
または、R_1およびR_2は一緒になって、－（CH_2）$_r$－Ｘ－CH_2－［式中、ｒは１、２、もしくは３であり、そしてＸはCHR_8もしくはNR_8｛式中、R_8は（CH_2）$_s$$R_9$〔式中、$R_9$は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアミノ、アジド、アシルアミノ、アルコキシカルボニル、シアノ、アジノ、もしくはアミノカルボニルであり、そしてｓが０、１、２もしくは３である。〕である。｝である。］を形成し；
R_3は、水素もしくはCH_3ＣＯであり；
R_4、R'_4、R_5、R'_5、R_6、R'_6、R_7およびR'_7のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、－ＣＯＯ（C_1－C_3アルキル）、CF_3、ニトロ、アミノ、アセチルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、C_1－C_3アルキルチオ、もしくはＳ（Ｏ）C_1－C_3アルキルであり；そして

ｎは１、２、３、４、５もしくは６である。］
であり
そして、式ＩＩの化合物は、
【化３】

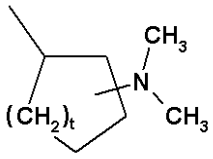


II

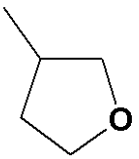
［式中
R_1は、式（ｄ）、（ｅ）もしくは（ｆ）
【化４】



(d)



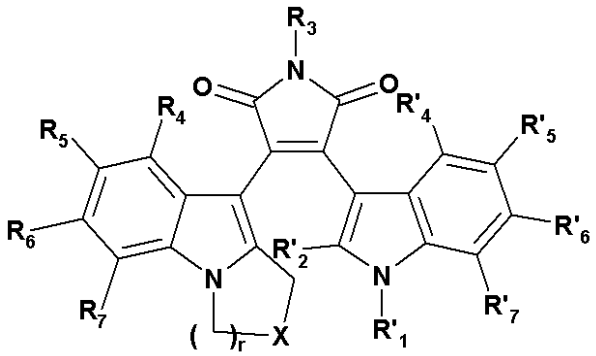
(e)



(f)

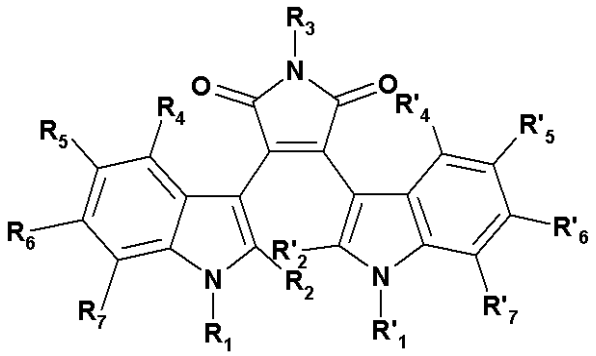
（式中、ｐおよびｑのそれぞれは、独立して、１、２、３、もしくは４であり；
ｓは０、１、２もしくは３であり；
ｔは１もしくは２であり；
ｕは０もしくは１であり；そして
R_{12}は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アセチル、アリール、－ＣＨ（アリール）$_2$、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、グアニジノ、－Ｃ（＝Ｎ（アルコキシカルボニル））ＮＨ（アルキオキシカルボニル）、アミジノ、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニルもしくはヘテロシクリルである。）
の基であり、
R'_1は、水素、C_{1-4}アルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、もしくはジアルキルアミノアルキルであり、
R_2およびR'_2のそれぞれは、独立して、水素、アルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、C_1-C_3アルキルチオ、Ｓ（Ｏ）C_1-C_3アルキル、もしくはCF_3であり；
R_3は、水素もしくはCH_3CO-であり；そして
R_4、R'_4、R_5、R'_5、R_6、R'_6、R_7およびR'_7のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、－ＣＯＯ（C_1-C_3アルキル）、CF_3、ニトロ、アミノ、アセチルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、C_1-C_3アルキルチオ、もしくはＳ（Ｏ）C_1-C_3アルキルである。］
であり

そして、式ＩＩＩ
【化５】



III

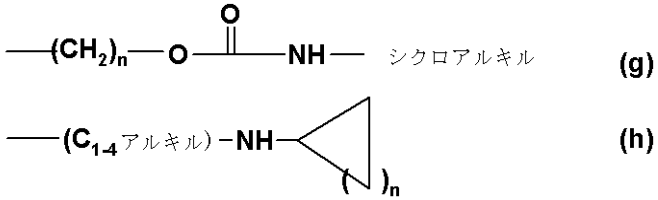
の化合物は、
［式中
Ｒ’$_1$は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、もしくはジアルキルアミノアルキルであり；
Ｒ’$_2$は、水素、アルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキルチオ、Ｓ（Ｏ）Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、もしくはＣＦ$_3$であり
Ｒ$_3$は、水素もしくはＣＨ$_3$ＣＯ－であり；
Ｒ$_4$、Ｒ’$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ’$_5$、Ｒ$_6$、Ｒ’$_6$、Ｒ$_7$およびＲ’$_7$のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、－ＣＯＯ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）、ＣＦ$_3$、ニトロ、アミノ、アセチルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキルチオ、もしくはＳ（Ｏ）Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキルであり；
Ｘは、ＣＲ$_8$Ｒ$_9$｛式中、Ｒ$_8$は、（ＣＨ$_2$）$_s$Ｒ$_{10}$、Ｒ$_9$は、（ＣＨ$_2$）$_s$Ｒ$_{11}$〔Ｒ$_{10}$およびＲ$_{11}$のそれぞれは、独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、アシルオキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアミノ、アジド、アシルアミノ、アルコキシカルボニル、シアノ、アミジノ、もしくはアミノカルボニルであり、そしてｓは、０、１、２もしくは３である。〕である。｝であり；そしてｒは、１、２、もしくは３である。］
であり、
そして式ＩＶの化合物は
【化６】



IV

［式中
Ｒ$_1$は、アルキルグリコース残基または式（ｇ）もしくは（ｈ）

【化７】



（式中、ｎは、１、２、３、４、５もしくは６である。）
の基であり、
Ｒ’$_1$は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、シクロプロピルメチル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、もしくはジアルキルアミノアルキルであり；
Ｒ$_2$およびＲ’$_2$のそれぞれは、独立して、水素、アルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキルチオ、Ｓ（Ｏ）Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、もしくはＣＦ$_3$であり；
Ｒ$_3$は、水素もしくはＣＨ$_3$ＣＯ－であり；そして
Ｒ$_4$、Ｒ’$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ’$_5$、Ｒ$_6$、Ｒ’$_6$、Ｒ$_7$およびＲ’$_7$のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、－ＣＯＯ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）、ＣＦ$_3$、ニトロ、アミノ、アセチルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキルチオ、もしくはＳ（Ｏ）Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキルである。］である。｝のタンパク質キナーゼＣ阻害剤またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物の使用。

【請求項２】
自己免疫疾患が、炎症性腸疾患、例えばクローン病もしくは潰瘍性大腸炎；筋萎縮性側索硬化症；多発性硬化症；リウマチ性関節炎およびＣ型肝炎から選択される、請求項１に記載の使用。

【請求項３】
臓器または組織移植拒絶反応の処置または予防のための、および移植片対宿主拒絶反応の予防のための医薬組成物の製造における、請求項１に記載の式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩもしくはＩＶのタンパク質キナーゼＣ阻害剤、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物の使用。

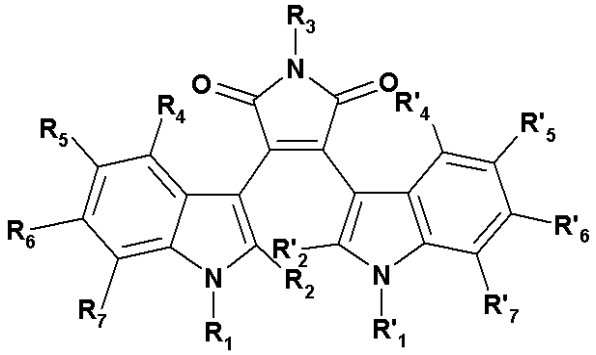
【請求項４】
タンパク質キナーゼＣ阻害剤が、式Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ、ＩＩＩａの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物である、請求項１から３のいずれかに記載の使用。

【請求項５】
タンパク質キナーゼＣ阻害剤が、３－（１－メチル－１Ｈ－インドル－３－イル）－４－［１－｛（１－ピリジン－２－イルメチル）－ピペリジン－４－イル｝－１Ｈ－インドル－３－イル］－ピロール－２，５－ジオン、または３－（１－メチル－１Ｈ－インドル－３－イル）－４－［１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－インドル－３－イル］－ピロール－２，５－ジオン、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物である、請求項１から３のいずれかに記載の使用。

【請求項６】
１種以上のそれらの薬学的に許容される希釈剤もしくは担体とともに、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩもしくはＩＶのタンパク質キナーゼＣ阻害剤またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を含む、臓器もしくは組織移植拒絶反応の処置および予防における使用のための、または移植片対宿主拒絶反応および／もしくは自己免疫疾患の予防のための医薬組成物。

【請求項７】
タンパク質キナーゼＣ阻害剤が、式Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ、もしくはＩＩＩａの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物である、請求項６記載の組

成物。
【請求項８】
タンパク質キナーゼＣ阻害剤が、３－（１－メチル－１Ｈ－インドル－３－イル）－４－［１－｛（１－ピリジン－２－イルメチル）－ピペリジン－４－イル｝－１Ｈ－インドル－３－イル］－ピロール－２，５－ジオン、または３－（１－メチル－１Ｈ－インドル－３－イル）－４－［１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－インドル－３－イル］－ピロール－２，５－ジオン、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物である、請求項６記載の組成物。
【請求項９】
ａ）式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩもしくはＩＶのタンパク質キナーゼＣ阻害剤、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、およびｂ）少なくとも１種の免疫抑制剤および免疫調節剤から選択される第２の薬剤を含む、医薬組成物。
【請求項１０】
ａ）式Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ、もしくはＩＩＩａのタンパク質キナーゼＣ阻害剤、例えば３－（１－メチル－１Ｈ－インドル－３－イル）－４－［１－｛（１－ピリジン－２－イルメチル）－ピペリジン－４－イル｝－１Ｈ－インドル－３－イル］－ピロール－２，５－ジオン、または３－（１－メチル－１Ｈ－インドル－３－イル）－４－［１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－インドル－３－イル］－ピロール－２，５－ジオン、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、およびｂ）少なくとも１つの免疫抑制剤および免疫調節剤から選択される第２の薬剤を含む、医薬組成物。
【請求項１１】
処置を必要とする対象における臓器もしくは組織移植拒絶反応または自己免疫疾患の処置もしくは予防、あるいは移植片対宿主拒絶反応の予防のための方法であって、該対象に治療有効量の式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩもしくはＩＶのタンパク質キナーゼＣ阻害剤、例えば式Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ、ＩＩＩａの化合物、好ましくは３－（１－メチル－１Ｈ－インドル－３－イル）－４－［１－｛（１－ピリジン－２－イルメチル）－ピペリジン－４－イル｝－１Ｈ－インドル－３－イル］－ピロール－２，５－ジオン、もしくは３－（１－メチル－１Ｈ－インドル－３－イル）－４－［１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－インドル－３－イル］－ピロール－２，５－ジオン、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を投与することを含む方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、タンパク質キナーゼＣ阻害剤の新規使用に関する。
特に、本発明は式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩおよびＩＶのタンパク質キナーゼＣ阻害剤、およびそれらの薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物の新規使用に関する。
【０００２】
式Ｉのタンパク質キナーゼＣ阻害剤は、下記のとおりである：
【化１】

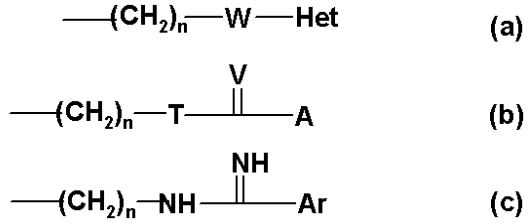


Ｉ

［式中、

R_1 および R'_1 のそれぞれは、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アリールアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アシルアミノアルキル、アシルオキシアルキル、シアノアルキル、アミジノアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキルであるか、または式（ａ）、（ｂ）、もしくは（ｃ）

【化２】

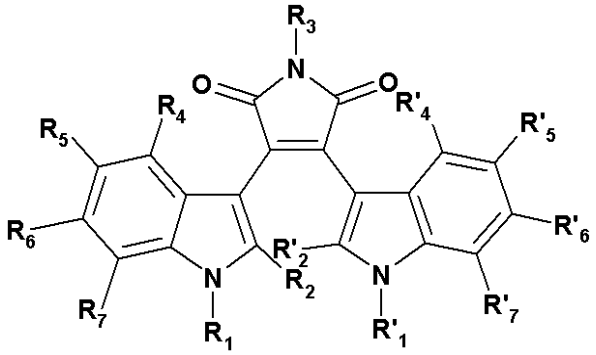


（式中、Ｈｅｔはヘテロシクリル基を表し；ＷはＮＨ、Ｓもしくは結合を表し；ＴはＮＨもしくはＳを表し；ＶはＯ、Ｓ、ＮＨもしくはＮＣＮを表し；Ａはアルキルチオ、アミノ、モノアルキルアミノもしくはジアルキルアミノを表し；Ａｒはアリールを表す。）
の基であり、
R_2 および R'_2 のそれぞれは、独立して、水素、アルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、C_1－C_3 アルキルチオ、Ｓ（Ｏ）C_1－C_3 アルキル、もしくは CF_3 であるか；
または、R_1 および R_2 は一緒になって、－（CH_2）$_r$－Ｘ－CH_2－［式中、ｒは１、２、もしくは３であり、そしてＸは CHR_8 もしくは NR_8 ｛式中、R_8 は（CH_2）$_s$ R_9〔式中、R_9 は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアミノ、アジド、アシルアミノ、アルコキシカルボニル、シアノ、アジノ、もしくはアミノカルボニルであり、そしてｓが０、１、２もしくは３である。〕である。｝である。］を形成し；
R_3 は、水素もしくは CH_3 ＣＯであり；
R_4、R'_4、R_5、R'_5、R_6、R'_6、R_7 および R'_7 のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、－ＣＯＯ（C_1－C_3 アルキル）、CF_3、ニトロ、アミノ、アセチルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、C_1－C_3 アルキルチオ、もしくはＳ（Ｏ）C_1－C_3 アルキルであり；そして
ｎは１、２、３、４、５もしくは６である。］。

【０００３】

式ＩＩのタンパク質キナーゼＣ阻害剤は、下記のとおりである：

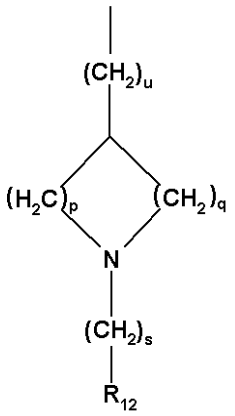
【化３】



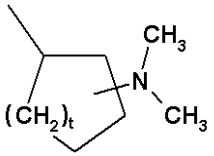
II

［式中、
R_1 は、式（ｄ）、（ｅ）もしくは（ｆ）

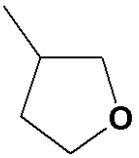
【化４】



(d)



(e)



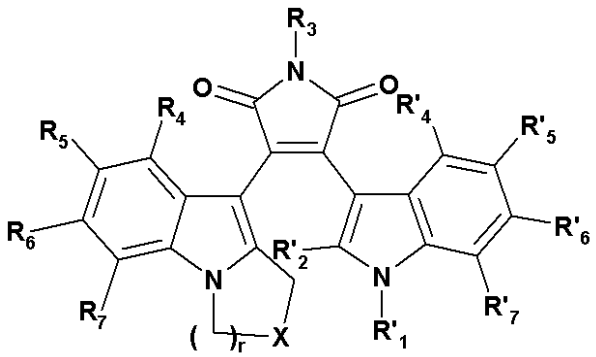
(f)

（式中、ｐおよびｑのそれぞれは、独立して、１、２、３、もしくは４であり；
ｓは０、１、２もしくは３であり；
ｔは１もしくは２であり；
ｕは０もしくは１であり；そして
R_{12}は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アセチル、アリール、－ＣＨ（アリール）$_2$、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、グアニジノ、－Ｃ（＝Ｎ（アルコキシカルボニル））ＮＨ（アルキオキシカルボニル）、アミジノ、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニルもしくはヘテロシクリルである。）
の基であり、
R'_1は、水素、C_{1-4}アルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、もしくはジアルキルアミノアルキルであり、
R_2およびR'_2のそれぞれは、独立して、水素、アルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、C_1－C_3アルキルチオ、Ｓ（Ｏ）C_1－C_3アルキル、もしくはCF_3であり；
R_3は、水素もしくはCH_3CO－であり；そして
R_4、R'_4、R_5、R'_5、R_6、R'_6、R_7およびR'_7のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、－ＣＯＯ（C_1－C_3アルキル）、CF_3、ニトロ、アミノ、アセチルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、C_1－C_3アルキルチオ、もしくはＳ（Ｏ）C_1－C_3アルキルである。］。

【０００４】

式ＩＩＩのタンパク質キナーゼＣ阻害剤、下記のとおりである：

【化５】



III

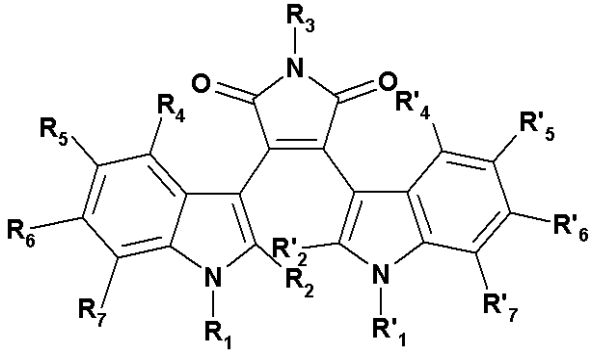
［式中、
R'_1は、水素、C_1－C_4アルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、もしくはジアルキルアミノアルキルであり；
R'_2は、水素、アルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、C_1－C_3アル

キルチオ、Ｓ（Ｏ）Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、もしくはＣＦ$_3$であり
Ｒ$_3$は、水素もしくはＣＨ$_3$ＣＯ－であり；
Ｒ$_4$、Ｒ’$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ’$_5$、Ｒ$_6$、Ｒ’$_6$、Ｒ$_7$およびＲ’$_7$のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、－ＣＯＯ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）、ＣＦ$_3$、ニトロ、アミノ、アセチルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキルチオ、もしくはＳ（Ｏ）Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキルであり；
Ｘは、ＣＲ$_8$Ｒ$_9$｛式中、Ｒ$_8$は、（ＣＨ$_2$）$_s$Ｒ$_{10}$、Ｒ$_9$は、（ＣＨ$_2$）$_s$Ｒ$_{11}$〔Ｒ$_{10}$およびＲ$_{11}$のそれぞれは、独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、アシルオキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアミノ、アジド、アシルアミノ、アルコキシカルボニル、シアノ、アミジノ、もしくはアミノカルボニルであり、そしてｓは、０、１、２もしくは３である。〕である。｝であり；そして
ｒは、１、２、もしくは３である。］。

【０００５】

式ＩＶのタンパク質キナーゼＣ阻害剤、下記のとおりである：

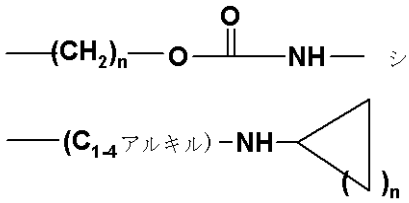
【化６】



IV

［式中、
Ｒ$_1$は、アルキルグリコース残基または式（ｇ）もしくは（ｈ）

【化７】



(g)

(h)

（式中、ｎは、１、２、３、４、５もしくは６である。）
の基であり、
Ｒ’$_1$は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、シクロプロピルメチル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、もしくはジアルキルアミノアルキルであり；
Ｒ$_2$およびＲ’$_2$のそれぞれは、独立して、水素、アルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキルチオ、Ｓ（Ｏ）Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、もしくはＣＦ$_3$であり；
Ｒ$_3$は、水素もしくはＣＨ$_3$ＣＯ－であり；そして
Ｒ$_4$、Ｒ’$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ’$_5$、Ｒ$_6$、Ｒ’$_6$、Ｒ$_7$およびＲ’$_7$のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、－ＣＯＯ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）、ＣＦ$_3$、ニトロ、アミノ、アセチルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキルチオ、もしくはＳ（Ｏ）Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキルである。］。

【０００６】

単独もしくは結合しているアルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブ

チル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチルおよびペンチルのような、１から７個、好ましくは１から４個の炭素原子を含む、直鎖もしくは分岐鎖アルキル基であり得る。“C_1－C_3アルキル”は、１から４個の炭素原子に限定されたアルキルである。アルケニルは、１個以上の二重結合、好ましくは１個もしくは２個の二重結合を含む、２から７個の炭素の、直鎖または分岐鎖炭化水素であり得る。アルケニルの例は、エテニレン、プロペニレン、１，３－ブタジエニル、および１，３，５－ヘキサトリエニルを含む。

【０００７】

単独もしくは結合しているシクロアルキルは、３から７個の炭素シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルであり得る。

単独もしくは結合しているアルコキシは、－Ｏ－結合により共有結合しているアルキルであり得る。アルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシおよびｔ－ブトキシを含む。アルコキシアルキルは例えばCH_3（CH_2）－Ｏ－（CH_2）$_m$であり得、例えばｔ－ブトキシカルボニルもしくはＢＯＣであり得る。

【０００８】

ハロアルキルは、１個以上の、好ましくは１から３個のハロゲン原子を有するアルキル、例えばCH_2Cl、CF_3、CH_2CF_3、$CH_2(CF_2)_2CF_3$などであり得る。

【０００９】

アシルアミノもしくはアシルアミノアルキル基のアシル基は、最大７個の、好ましくは最大４個の炭素原子、例えばアセチル、プロピオニルもしくはブチリルを含むアルカン酸、または芳香族性カルボン酸、例えばベンゾイルから誘導される。アシルオキシは、－Ｏ－結合により結合しているこのようなアシルの１つ、例えばアセチルオキシ、$CH_3C(=O)O$－である。アシルアミノは、例えば$CH_3(C=O)NH$－（アセチルアミノ）である。同様に、アシルアミノアルキルは、$CH_3(C=O)NH(CH_2)_m$－である。

【００１０】

単独もしくは結合しているアリールは、非置換フェニル基もしくは独立してハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、ベンジルオキシ、アルコキシ、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルおよびシアノから選択される、１個以上の、好ましくは１から３個の置換基を有するフェニル基であり得る。アリールアルキルは、好ましくはベンジルである。

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素であり得る。

【００１１】

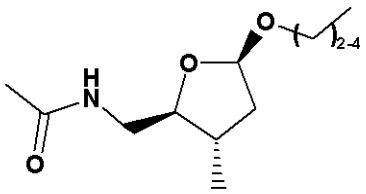
“Ｈｅｔ”もしくは“ヘテロシクリル”により記されたヘテロ環式基は、安定な、飽和、部分的に不飽和、もしくは芳香族性の５－もしくは６－員環のヘテロ環式基であり得る。該ヘテロ環式環は、炭素原子、および独立して窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される１から３個のヘテロ原子を含む。該ヘテロ環式基は、所望により、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニルおよびアルキルスルホニルから、独立して選択される１から３個の置換基で置換され得、または、該ヘテロシクリル基が芳香族性窒素含有ヘテロ環式基であるとき、該窒素原子は、オキシド基を担持し得る。ヘテロシクリル基の例は、イミダゾリル、イミダゾリニル、チアゾリニル、ピリジル、インドリル、フリル、およびピリミジニルを含む基である。

【００１２】

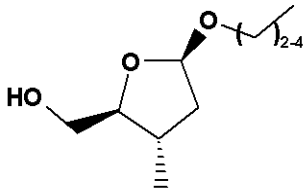
“アルキルグリコース基”は、C_2－C_4アルキルを介してインドリルに対してＣ－１位において結合したグリコース基であり得る。アルキルグリコース基に含まれるグリコースは、好ましくはアルロシル、アルトロシル、グルコシル、マンノシル、グロシル、イドシル、ガラクトシル、タロシル、アラビノシル、キシロシル、リキシオシル、ラムノシル

、リボシル、デオキシフラノシル、デオキシピラノシル、およびデオキシリボシルから選択される、天然もしくは非天然の５もしくは６個の炭素数の糖類である。該グリコースは、アジド置換、Ｏ－アセチル化、Ｏ－メチル化、アミノ、モノ－もしくはジ－アルキルアミノ置換、またはアシルアミノ置換され得る。例えば、アルキルグリコース基は、

【化８】



および



を含む。

【００１３】

式ＩからＩＶの化合物は、遊離形もしくは塩形、例えば、例えば有機もしくは無機酸との付加塩、例えば、塩酸塩、燐酸塩、酢酸塩、メシル酸塩、クエン酸塩もしくは酒石酸塩として存在し得る。遊離形もしくは塩形の式ＩからＩＶの化合物は、本発明にしたがって水和物もしくは溶媒和物、無定形もしくは結晶形で使用され得る。

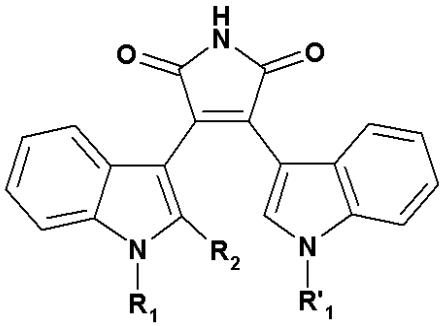
【００１４】

特に、好ましいタンパク質キナーゼＣ阻害剤は、式Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａおよびＩＩＩａの化合物またはそれらの塩である。

【００１５】

式Ｉａの化合物は、下記のとおりである：

【化９】



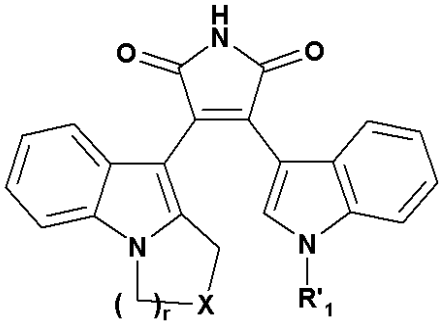
Ia

［式中、
R_1は、水素、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、もしくはジアルキルアミノアルキルであり；
R'_1は、水素、C_{1-4}アルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、もしくはジアルキルアミノアルキルであり；そして
R_2は、水素もしくはメチルである。］。

【００１６】

式Ｉｂの化合物は、下記のとおりである：

【化１０】



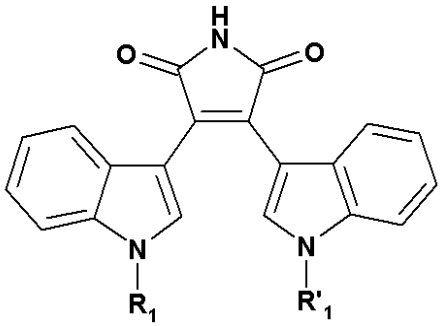
Ib

［式中、
Ｒ’$_1$は、水素、もしくはＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルであり；
Ｘは、ＣＲ$_8$Ｒ$_9$もしくはＮＲ$_8$｛式中、Ｒ$_8$は、（ＣＨ$_2$）$_s$Ｒ$_{10}$、Ｒ$_9$は、（ＣＨ$_2$）$_s$Ｒ$_{11}$〔式中、Ｒ$_{10}$およびＲ$_{11}$のそれぞれは、独立して、水素、ヒドロキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、もしくはジアルキルアミノであり、そしてｓは１である。〕である。｝であり；そして
ｒは、１もしくは２である。］。

【００１７】

式ＩＩａの化合物は、下記のとおりである：

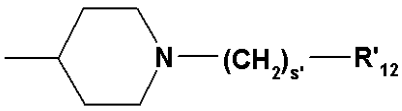
【化１１】



IIa

［式中、
Ｒ$_1$は、

【化１２】

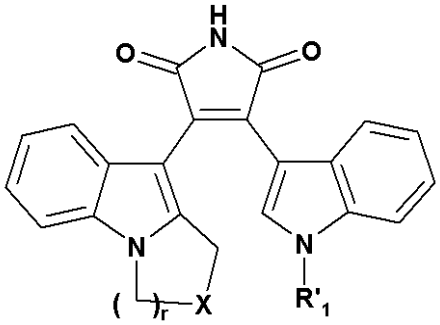


〔式中ｓ’が０であり、そしてＲ’$_{12}$が水素もしくはＣ$_{1-4}$アルキルであるか；または、ｓ’が１であり、そしてＲ’$_{12}$がピリジル、好ましくは２－ピリジルであるかのいずれかである。〕であり、そして
Ｒ’$_1$は、水素、Ｃ$_{1-4}$アルキルもしくはである。］。

【００１８】

式ＩＩＩａの化合物は下記のとおりである：

【化１３】



IIIa

［式中、
Ｒ’$_1$は、水素、アルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、もしくはジアルキルアミノアルキルであり；
Ｘは、ＣＲ$_8$Ｒ$_9$もしくはＮＲ$_8$｛式中、Ｒ$_8$は、（ＣＨ$_2$）$_s$Ｒ$_{10}$、Ｒ$_9$は、（ＣＨ$_2$）$_s$Ｒ$_{11}$〔式中、Ｒ$_{10}$およびＲ$_{11}$のそれぞれは、独立して、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、モノアルキルアミノ、もしくはジアルキルアミノであり、そしてｓは０もしくは１である。〕である。｝であり；そして
ｒは、１もしくは２である。］。

【００１９】

より好ましくは、遊離形もしくは塩形、例えば塩酸塩の、３－（１－メチル－１Ｈ－インドル－３－イル）－４－［１－｛（１－ピリジン－２－イルメチル）－ピペリジン－４－イル｝－１Ｈ－インドル－３－イル］－ピロール－２，５－ジオン、別名ＬＹ　３１７６１５（以下、化合物Ａ）、および３－（１－メチル－１Ｈ－インドル－３－イル）－４－［１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－インドル－３－イル］－ピロール－２，５－ジオン（以下、化合物Ｂ）である。

【００２０】

式Ｉ、ＩＩ、ＩＩおよびＩＶの化合物は、例えばＵＳ　５，５４５，６３６に記載の既知の技術により合成され得る。

【００２１】

式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩまたはＩＶのタンパク質キナーゼＣ阻害剤、およびそれらの薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物は、観察される活性、例えばタンパク質キナーゼＣβ－１およびβ－２イソ酵素の阻害（例えばＵＳ　５，５４５，６３６に記載）に基づいて、糖尿病およびその合併症に関連した状態、ならびにβ－１およびβ－２イソ酵素の上昇に関連した他の疾患、例えば虚血、炎症、中枢神経系疾患、心血管疾患、皮膚病、アルツハイマー病、および癌の処置に有用であることを見いだした。

【００２２】

今回、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩまたはＩＶ、例えば式Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａおよびＩＩＩａのタンパク質キナーゼＣ阻害剤、およびそれらの薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物は、臓器、組織もしくは細胞移植拒絶反応の処置および予防、例えば固形臓器もしくは組織、例えば心臓、肺、複合心臓－肺、肝臓、腎臓、膵臓、皮膚もしくは角膜移植、または細胞、例えば幹細胞、もしくはインシュリン－生成細胞、例えば膵臓島細胞のレシピエントの処置に有用であることを見いだした。これらは、骨髄移植後のような、移植片対宿主拒絶反応の予防にも指示される。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【００２３】

本発明の特定の発見にしたがって、下記が提供される。

１．１　処置を必要とする対象における、臓器、組織および細胞移植拒絶反応、例えば心臓、肺、複合心臓－肺、肝臓、腎臓、膵臓、皮膚もしくは角膜移植拒絶反応を処置、および移植片対宿主拒絶反応を予防するための方法であって、治療有効量の式Ｉ、ＩＩ、ＩＩ

ＩまたはＩＶ、例えば式Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａおよびＩＩＩａ、好ましくは化合物Ａもしくはのタンパク質キナーゼＣ阻害剤、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を該患者に投与することを含む、方法。

【００２４】

さらに、今回、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩまたはＩＶ、例えば式Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａおよびＩＩＩａのタンパク質キナーゼＣ阻害剤、そしてそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、自己免疫疾患、例えばサルコイドーシス、類繊維肺（fibroid lung）、特発性間質性肺炎、閉塞性気道疾患、例えば、喘息、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息、特に慢性もしくは難治性喘息（例えば遅発性喘息および気道過敏性）、気管支炎、例えば、気管支喘息、小児喘息、アレルギー性リウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス、ネフローゼ症候群狼瘡（nephrotic syndrome lupus）、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、ブドウ膜炎、ネフローゼ症候群、ステロイド依存性およびステロイド－抵抗性ネフローゼ、掌蹠膿疱症、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎、乾癬、乾癬性関節炎、アトピー性湿疹（アトピー性皮膚炎）、接触性皮膚炎そしてさらに湿疹様皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管浮腫、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、アクネ、円形脱毛症、好酸球性筋膜炎、アテローム性動脈硬化症、結膜炎、角結膜炎、角膜炎、春季結膜炎、ベーチェット病に関連するブドウ膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐性角膜、角膜内皮ジストロフィ、角膜白斑、眼球天疱瘡、蚕食性角膜潰瘍、鞏膜炎、重症眼球内炎症、粘膜もしくは血管の炎症、例えば、ロイコトリエンＢ４－介在疾患、胃潰瘍、虚血性疾患およ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（例えばクローン病および潰瘍性大腸炎）、壊死性腸炎、腎臓疾患、例えば、間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性尿毒症症候群および糖尿病性腎症、多発性筋炎、ギランバレー症候群、メニエール疾患および神経根障害から選択される神経疾患、膠原疾患、例えば、強皮症、ウェゲナー肉芽腫およびシェーグレン症候群、慢性自己免疫性肝臓疾患、例えば、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変および硬化性胆管炎）、部分的肝臓切除、急性肝臓壊死（例えば毒素、ウイルス性肝炎、ショックもしくは無酸素に起因する壊死）、Ｂ型肝炎、非Ａ／非Ｂ型肝炎および硬変、劇症肝炎、膿疱性乾癬、ベーチェット病、活動性慢性肝炎、エバンス症候群、花粉症、特発性上皮小体機能低下症、アジソン病、自己免疫性萎縮性胃炎、ルポイド肝炎、尿細管間質性腎炎、膜性腎症、筋萎縮性側索硬化症もしくはリウマチ熱、特にクローン病および潰瘍性大腸炎のような炎症性腸疾患（ＩＢＤ）；筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）；多発性硬化症；リウマチ性関節炎またはＣ型肝炎の処置および予防のために有用であることを見いだした。

【００２５】

それゆえ、本発明は、

１．２　処置を必要とする対象における、例えば上記のような自己免疫疾患を処置または予防のための方法であって、治療有効量の式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩまたはＩＶ、例えば式Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａおよびＩＩＩａのタンパク質キナーゼＣ阻害剤、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を該対象に投与することを含む、方法を提供する。

【００２６】

本明細書において、“処置”もしくは“処置する”の用語は、疾患にかかる危険性を有する、または疾患にかかっている疑いのある患者の処置、そして病気である、または病気もしくは病状を有するとして診断されている患者の処置を含む、防止的もしくは予防的処置、ならびに治療もしくは疾患緩和的処置の両方を意味する。

【００２７】

さらに特定のもしくは別の一連の態様において、本発明は、また下記を提供する：

２．　例えば上記に定義の方法において、免疫抑制剤もしくは免疫調節剤として使用するための、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩまたはＩＶ、好ましくは化合物Ａもしくはのタンパク質キナーゼＣ阻害剤、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【００２８】

３．　例えば上記に定義の方法において、免疫抑制剤もしくは免疫調節剤として使用するための医薬組成物の製造において使用するための、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩまたはＩＶ、好ましくは化合物ＡもしくはＢのタンパク質キナーゼＣ阻害剤、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【００２９】

４．　１種以上の薬学的に許容される希釈剤もしくは担体とともに、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩまたはＩＶ、好ましくは化合物ＡもしくはＢのタンパク質キナーゼＣ阻害剤、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を含む、例えば上記に定義の方法において免疫抑制剤もしくは免疫調節剤として使用するための医薬組成物。

【００３０】

上記のような疾患および状態の処置および／または予防における本発明の化合物の有用性は、例えば下記のような標準動物もしくは臨床試験で証明し得る。

【００３１】

インビトロ：ＭＬＲ

例えば、T.Meo in “Immunological Methods”, L. Lefkovits and B. Peris, Eds., Academic Press, N.Y. pp. 227 239 (1979)に記載のような、マウスモデルＭＬＲを、本発明の方法において使用される化合物の免疫抑制性効果を証明するために使用する。Ｂａｌｂ／ｃマウス（メス、８から１０週齢）の脾臓細胞（０．５ｘ10^6）を、ＣＢＡマウス（メス、８から１０週齢）の放射線照射（２０００ｒａｄｓ）した、もしくはマイトマイシンＣで処置した０．５ｘ10^6脾臓細胞と５日間、共インキュベートする。同種異系細胞が、ＤＮＡ中への標識前駆体取り込みにより測定できるＢａｌｂ／ｃ脾臓細胞における増殖性反応を誘導する。刺激細胞が放射線照射される（もしくはマイトマイシンＣ処置される）ので、それらは、Ｂａｌｂ／ｃ細胞に応答して増殖しないが、それらの抗原性反応は維持する。Ｂａｌｂ／ｃ細胞における化合物の抗増殖性効果を、種々の希釈で測定し、そして、細胞増殖の５０％阻害のもたらす濃度（IC_{50}）を計算する。例えば、化合物Ｂは、１９５ｎＭのIC_{50}を有する。

【００３２】

インビトロ：ＰＫＣアッセイ

本発明の化合物を下記の方法に従いＰＫＣに対する活性を試験する。アッセイは、非結合表面を有する、透明な底の白色３８４－ウェルマイクロタイタープレートで行う。反応混合物（２５μｌ）は、２０ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ緩衝液ｐＨ７．４＋０．１％ＢＳＡ中、Ａｌａ→Ｓｅｒ置換を伴うＰＫＣαの擬似基質配列を摸倣した１．５μＭのトリデカペプチドアクセプター基質、１０μＭ ^{33}Ｐ－ＡＴＰ、１０ｍＭ Ｍｇ（NO_3）$_2$、０．２ｍＭ $CaCl_2$、２５－４００ｎｇ／ｍｌで変化タンパク質濃度（使用したイソ型に依存する）でのＰＫＣ、最終脂質濃度で０．５ｍＭの脂質小胞（３０モル％ ホスファチジルセリン、５モル％ ＤＡＧおよび６５モル％ ホスファチジルコリン含有）を含む。インキュベーションを、室温で６０分間行う。反応を、５０μｌの停止混合物（Ｃａ、Ｍｇ非含有、燐酸緩衝塩水中、１００ｍＭ ＥＤＴＡ、２００μＭ ＡＴＰ、０．１％ Ｔｒｉｔｏｎ Ｘ－１００、０．３７５ｍｇ／ウェル ストレプトアビジン－被覆ＳＰＡビーズ）を加え停止させる。室温で、１０分間インキュベーション後、懸濁液を３００ｇで１０分間遠心する。組み込まれた放射能を、１分間Ｔｒｉｌｕｘカウンターで測定する。IC_{50}測定を、日常的な１－１０００μＭの範囲の濃度で阻害剤の連続希釈インキュベートにより測定する。IC_{50}値を、ＸＬ ｆｉｔ（登録商標）ソフトウェアで曲線適合によりグラフから計算する。

【００３３】

このアッセイにおいて、本発明の化合物、例えば式ＩＩａの化合物は、$IC_{50} \leq$１μＭ、好ましくは$\leq$１０ｎＭでＰＫＣを阻害する。例えば化合物Ｂは、３．０ｎＭのIC_{50}でＰＫＣα、２．０ｎＭのIC_{50}でＰＫＣβ、２．０ｎＭのIC_{50}でＰＫＣδおよび２．０ｎＭのIC_{50}でＰＫＣεを阻害する。

【００３４】

インビボ：ラット心臓移植

使用した種の組み合わせ：オスのＬｅｗｉｓ（ＲＴ^{1} ハプロタイプ）およびＤＡ（ＲＴ^{1} ハプロタイプ）。該動物は、吸入イソフルラン（isofluorane）を使用して麻酔する。同時に大動脈を介して放血しながら、腹部の腹側大静脈を介して、ドナー ラットをヘパリン化した後に、胸を開き、そして心臓を急速に冷却する。大動脈を第一分岐の遠位で縛って分離し、そして腕頭動脈を第一分岐点で分離する。左肺動脈を縛って分離し、そして右側を分離するが、左側は開いたままである。他の全ての血管を自由に切開し、縛って分離し、そしてドナー心臓を冷塩水に取り出す。

【００３５】

レシピエントは、下部－腎臓の腹部大動脈および大静脈の切開および交差－クランピングにより準備する。移植片は、ドナー腕頭動脈とレシピエント大動脈の間、およびレシピエント大静脈とドナー右肺動脈を、１０／０単繊維縫合を用いて端側接合で移植した。クランプを取り除き、移植片を後腹部に繋ぎ、腹部内容物を温塩水で洗浄し、そして動物を閉じそして放置して、加熱灯のもとに回復させる。移植の生着率を、腹壁を介したドナー心臓鼓動の毎日の触診によりモニターする。心臓鼓動が停止したとき、完全な拒絶反応とみなす。移植の生着率の増加が、１０から３０ｍｇ／ｋｇ ｂｉｄの１日用量で投与される式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩまたはＩＶの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物で処置される動物において得られる。このモデルにおいて、３０ｍｇ／ｋｇ ｂｉｄの用量で投与したとき、１４、２５、２６日間の移植の生着率の延長が、化合物Ａで得られた。

【００３６】

インビボ：移植片対宿主モデル

Ｗｉｓｔａｒ／Ｆ ラットの脾臓細胞（２ｘ１０^{7}）を、（Ｗｉｓｔａｒ／Ｆ ｘ Ｆｉｓｃｈｅｒ ３４４）Ｆ$_{1}$ ハイブリッドラットの右後足蹠に皮下注射する。左足蹠は、未処置で放置する。該動物を、４日間（０－３）連続して試験化合物で処置する。膝窩リンパ節を７日目に取り除き、そして２つの対応するリンパ節の重量差を測定する。その結果は、実験群におけるリンパ節重量差と試験化合物で未処置のままの動物群からの対応するリンパ節重量差を比較した、リンパ節増大（パーセントとして示す）の阻害として示す。このアッセイにおいて、３０ｍｇ／ｋｇ ｂｉｄの用量で投与されるとき、６０－８０％、好ましくは７０－８０％の阻害が、化合物Ａで得られる。

【００３７】

インビボ：多発性硬化症の処置：慢性進行性実験的自己免疫性脳脊髄炎（ＥＡＥ）のＳＪＬ／Ｊマウスモデル

免疫処置：０日目、メスＳＪＬ／Ｊマウスを、完全フロインドアジュバント（ＣＦＡ）中乳化した、５００μｇのウシミエリン塩基性タンパク質（ＭＢＰ）を含む２００μｌの移植片で免疫処置する（わき腹の皮下に注射）。９日目、マウスを２回目のＭＢＰ注射およびさらなる２００ｎｇの百日咳菌毒素からなる静脈内アジュバント注射によりブーストさせる。最後の百日咳菌注射は、１１日目に与える。

【００３８】

ほとんどのＭＢＰ－免疫化マウスは、２１日目までにＥＡＥのひどい発作を示す。これは、約２５日目に始まる回復期に続き、その間マウスは約２０日間無症状を維持する。その後、４５－４７日までに、動物の約５０％は疾患の進行期に入る。それゆえ、他の記載がない限り、疾患が十分に確立されたときである２１日目に試験化合物で治療処置を始め、７０日まで続ける。組み換えマウスインターフェロンβ（ＩＮＦβ Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ／Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を、塩水に溶解し、そして腹膜内注射で１週間あたり３回与える。本発明の化合物、例えば化合物Ａは、胃管栄養により１週間あたりｐ．ｏ．５回で投与される。賦形剤コンロール群のマウスは、ＭＢＰ－免疫処置され、水で処置される。

【００３９】

臨床的ＥＡＥ症状に関して毎日試験される実験群は、それぞれ１０匹のマウスからなる

。疾患発病率およびＥＡＥ発症の日も記録される。ＥＡＥの臨床段階は、０から３のスケールを使用して評価する。薬物処置開始後に起こる疾患関連死亡率は、３の最大スコアで記録する。

【００４０】

本発明の方法において必要とされる１日用量は、例えば、使用される化合物、宿主、投与形式および処置される状態の重症度に依存して変化し得る。好ましい１日用量範囲は、単回用量もしくは分割用量として活性物質の約１ｍｇから約１０００ｍｇである。

【００４１】

式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩまたはＩＶ、例えば式Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａもしくはＩＩＩａの化合物は、遊離形もしくは薬学的に許容される塩形において、例えば上記のように投与され得る。このような塩は、従来の方法により製造され得、そして遊離化合物と同程度の活性を示す。

【００４２】

式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩまたはＩＶ、例えば式Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａもしくはＩＩＩａ、好ましくは化合物Ａもしくは化合物Ｂの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、単独の活性成分として、または例えば同種－もしくは異種移植急性もしくは慢性拒絶反応または自己免疫疾患の処置もしくは予防のための免疫調節レジメンにおける他の薬剤とともに投与され得る。例えば、カルシニューリン阻害剤、例えばシクロスポリンＡ、ＩＳＡ　Ｔｘ２４７、ＦＫ５０６、ＡＢＴ－２８１、ＡＳＭ　９８１；ｍＴＯＲ阻害剤、例えばラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシン、ＣＣＩ７７９、ＡＢＴ５７８、もしくはラパログ、例えばＡＰ２３５７３、ＡＰ２３４６４、ＡＰ２３６７５、ＡＰ２３８４１、ＴＡＦＡ－９３、バイオリムス７もしくはバイオリムス９など；コルチコステロイド；シクロホスファミド；アザチオプレン；メトトレキサート；　Ｓ１Ｐ受容体アゴニスト、例えばＦＴＹ　７２０もしくはそれらのアナログ；レフルノミドもしくはそれらのアナログ；ミゾルビン；ミコフェノール酸もしくはそれらのアナログ、例えばナトリウム塩；ミコフェノール酸モフェチル；１５－デオキシスペルグアリンもしくはそれらのアナログ；免疫抑制性モノクローナル抗体、例えば白血球受容体、例えばＭＨＣ、ＣＤ２、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８、ＣＤ７、ＣＤ２５、ＣＤ２７、Ｂ７、ＣＤ４０、ＣＤ４５、ＣＤ５８、ＣＤ１３７、ＩＣＯＳ、ＣＤ１５０（ＳＬＡＭ）、ＯＸ４０、４－１ＢＢもしくはそれらのリガンド、例えばＣＤ１５４へのモノクローナル抗体；もしくは他の免疫調節剤化合物、例えば少なくとも１つのＣＴＬＡ４の細胞外ドメインの部分もしくはそれらの変異体、例えば非－ＣＴＬＡ４タンパク質配列に結合した少なくとも１つのＣＴＬＡ４の細胞外部分もしくはそれらの変異体を有する組み換え結合分子、例えばＣＴＬＡ４Ｉｇ（例えばＡＴＣＣ　６８６２９と命名）もしくはそれらの変異体、例えばＬＥＡ２９Ｙ、または他の接着分子阻害剤、例えばｍＡｂもしくはＬＦＡ－１アンタゴニスト、セレクチンアンタゴニストおよびＶＬＡ－４アンタゴニストを含む低分子量阻害剤と組み合わせて使用し得る。

【００４３】

前述にしたがって、本発明はさらなる局面を提供する。：

５．　式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩまたはＩＶ、例えば式Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ、もしくはＩＩＩａ、例えば化合物Ａもしくは化合物Ｂのタンパク質キナーゼＣ阻害剤、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、および第２の薬剤物質（該第２の薬剤物質は、免疫抑制剤もしくは免疫調節剤、例えば上記のものである）の治療有効量の、例えば同時にまたは連続した共投与を含む上記定義の方法。

【００４４】

６．　ａ）式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩまたはＩＶ、例えば式Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ、もしくはＩＩＩａ、例えば化合物Ａもしくは化合物Ｂのタンパク質キナーゼＣ阻害剤、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、およびｂ）少なくとも１つの免疫抑制剤および免疫調節剤から選択される第２の薬剤を含む、治療的組み合わせ物、例えばキット。成分ａ）および成分ｂ）は、同時もしくは連続で使用される。キットは、その投与の

ための指示書を含み得る。

【００４５】

式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩまたはＩＶ、例えば式Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ、もしくはＩＩＩａのタンパク質キナーゼＣ阻害剤、そしてそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が、例えば上記のような急性もしくは慢性移植拒絶反応もしくは自己免疫疾患の予防もしくは処置するために、他の免疫抑制剤もしくは免疫調節剤と一緒に投与される場合、免疫抑制剤もしくは免疫調節剤化合物の共投与の用量は、使用される共薬剤のタイプ、例えばステロイドかシクロスポリンか、使用される特定の薬剤、処置される状態などに依存してもちろん変化し得る。

【００４６】

化合物Ａおよび化合物Ｂは、特に移植拒絶反応の処置もしくは予防のための、および移植片対宿主拒絶反応の予防のための使用に好ましい。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/003663

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/404 A61P11/06 A61P17/06 A61P19/02 A61P21/04 A61P37/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 5 545 636 A (HEATH, JR. ET AL) 13 August 1996 (1996-08-13) cited in the application formulae I-IV; column 12, line 60, 62	1,2,6-8, 11 1-11
Y	BRADSHAW D ET AL: "THERAPEUTIC POTENTIAL OF PROTEIN KINASE C INHIBITORS" AGENTS AND ACTIONS, BIRKHAEUSER VERLAG, BASEL, CH, vol. 38, 1993, pages 135-147, XP009034964 ISSN: 0065-4299 page 135-138; figure 2	1-11

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 July 2005	12. 08. 2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Borst, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/003663

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	NIXON J S ET AL: "Novel, potent and selctive inhibitors of protein kinase C show oral anti-inflammatory activity" DRUGS UNDER EXPERIMENTAL AND CLINICAL RESEARCH, BIOSCIENCE EDIPRINT INC, vol. 17, no. 8, 1991, pages 389-393, XP002111051 ISSN: 0378-6501 abstract	1-11
Y	WO 03/082859 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; EVENOU, JEAN-PIERRE; VON MATT, PETE) 9 October 2003 (2003-10-09) page 1 and 2; page 20	1-11
Y	WO 03/104222 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V; ZHANG, HAN-CHENG; MARYANOFF, BRUCE, E; YE,) 18 December 2003 (2003-12-18) page 10, line 5 - page 12, line 22; page 27, line 2 - page 28, line 17; page 36, line 17-22	1-11
Y	WO 98/11105 A (ASTRA AKTIEBOLAG; BERGSTRAND, HAAKAN; KARABELAS, KOSTAS; LEPISTOE, MAT) 19 March 1998 (1998-03-19) page3, line 7 - page 4, line 20; page 14, line 20-25	1-11
Y	EP 0 470 490 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 12 February 1992 (1992-02-12) page 3, line 1-33; page 6, line 52 - page 7, line 6	1-11
A	HARRIS W ET AL: "Recent developments in protein kinase C inhibitors" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS 1997 UNITED KINGDOM, vol. 7, no. 1, 1997, pages 63-68, XP002337325 ISSN: 1354-3776 the whole document	1-11

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/EP2005/003663.

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy:Although claim 11 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/EP2005/003663

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5545636 A	13-08-1996	AT 290378 T	15-03-2005
		AU 1339895 A	10-07-1995
		CA 2179650 A1	29-06-1995
		DE 69434294 D1	14-04-2005
		DK 817627 T3	06-06-2005
		EP 1449529 A1	25-08-2004
		EP 0817627 A1	14-01-1998
		JP 9507066 T	15-07-1997
		WO 9517182 A1	29-06-1995
		US 5661173 A	26-08-1997
		US 5672618 A	30-09-1997
		US 5668152 A	16-09-1997
		ZA 9410139 A	20-06-1996
WO 03082859 A	09-10-2003	AU 2003224031 A1	13-10-2003
		BR 0308979 A	04-01-2005
		CA 2477774 A1	09-10-2003
		WO 03082859 A1	09-10-2003
		EP 1490355 A1	29-12-2004
		US 2005119274 A1	02-06-2005
WO 03104222 A	18-12-2003	AU 2003238874 A1	22-12-2003
		BR 0311821 A	05-04-2005
		CA 2488602 A1	18-12-2003
		EP 1513830 A1	16-03-2005
		WO 03104222 A1	18-12-2003
		US 2004059113 A1	25-03-2004
WO 9811105 A	19-03-1998	AU 4143297 A	02-04-1998
		WO 9811105 A1	19-03-1998
		ZA 9707808 A	10-03-1998
EP 0470490 A	12-02-1992	AT 179710 T	15-05-1999
		AU 649699 B2	02-06-1994
		AU 8167291 A	13-02-1992
		BR 9103385 A	12-05-1992
		CA 2046801 A1	08-02-1992
		CS 9102435 A3	19-02-1992
		DE 69131190 D1	10-06-1999
		DE 69131190 T2	04-11-1999
		DK 470490 T3	01-11-1999
		EP 0470490 A1	12-02-1992
		ES 2132076 T3	16-08-1999
		FI 913754 A ,B,	08-02-1992
		GR 3030677 T3	30-11-1999
		HU 61542 A2	28-01-1993
		IE 912787 A1	12-02-1992
		IL 99064 A	31-08-1995
		JP 2050974 C	10-05-1996
		JP 4230686 A	19-08-1992
		JP 7080880 B	30-08-1995
		KR 233964 B1	15-12-1999
		MC 2279 A	23-06-1993
		MX 9100530 A1	01-04-1992
		NO 913051 A ,B,	10-02-1992
		NZ 239216 A	26-05-1994
		PT 98583 A ,B	30-06-1992
		RO 112724 B1	30-12-1997

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/EP2005/003663

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0470490 A		SK 279566 B6	11-01-1999
		RU 2075474 C1	20-03-1997
		US 5292747 A	08-03-1994
		ZA 9106041 A	29-04-1992

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2004)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ 1/04	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 1/04		
Ａ６１Ｐ 25/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 25/00	１０１	
Ａ６１Ｐ 29/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 29/00	１０１	
Ａ６１Ｐ 31/14	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 31/14		
Ａ６１Ｐ 1/16	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 1/16		

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

Ｆターム(参考) 4C063 AA05 BB02 BB03 CC10 CC12 DD06 DD10 EE01
4C086 AA01 AA02 BC21 GA07 GA08 GA16 NA14 ZA02 ZA66 ZA68
ZA75 ZB08 ZB15 ZB33 ZC20