

【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27年1月15日 (2015.1.15)

【公表番号】特表2013-544880(P2013-544880A)

【公表日】平成25年12月19日 (2013.12.19)

【年通号数】公開・登録公報2013-068

【出願番号】特願2013-542666(P2013-542666)

【国際特許分類】

C 07 D 207/46 (2006.01)

A 61 P 9/10 (2006.01)

A 61 P 31/04 (2006.01)

A 61 P 27/12 (2006.01)

A 61 P 27/06 (2006.01)

A 61 P 27/02 (2006.01)

A 61 P 13/12 (2006.01)

A 61 P 1/04 (2006.01)

A 61 P 11/16 (2006.01)

A 61 P 15/10 (2006.01)

A 61 P 25/28 (2006.01)

A 61 P 25/16 (2006.01)

A 61 P 21/02 (2006.01)

A 61 P 25/00 (2006.01)

A 61 P 29/00 (2006.01)

A 61 P 37/02 (2006.01)

A 61 P 19/02 (2006.01)

A 61 P 17/04 (2006.01)

A 61 P 17/02 (2006.01)

A 61 P 11/04 (2006.01)

A 61 P 11/06 (2006.01)

A 61 P 11/08 (2006.01)

A 61 P 1/18 (2006.01)

A 61 P 3/10 (2006.01)

A 61 P 25/02 (2006.01)

A 61 P 11/00 (2006.01)

A 61 P 39/02 (2006.01)

C 07 D 401/12 (2006.01)

A 61 K 31/4439 (2006.01)

A 61 K 31/4015 (2006.01)

C 07 D 211/94 (2006.01)

A 61 K 31/45 (2006.01)

A 61 K 9/20 (2006.01)

A 61 K 9/48 (2006.01)

A 61 K 9/08 (2006.01)

A 61 K 9/10 (2006.01)

A 61 K 9/06 (2006.01)

A 61 K 9/70 (2006.01)

A 61 K 9/02 (2006.01)

A 61 K 47/34 (2006.01)

A 61 K 9/107 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 207/46
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 27/12
A 6 1 P 27/06
A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 11/16
A 6 1 P 9/10 1 0 3
A 6 1 P 15/10
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 21/02
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 37/02
A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 17/04
A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 11/04
A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 11/08
A 6 1 P 1/18
A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 25/02
A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 39/02
C 0 7 D 401/12 C S P
A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/4015
C 0 7 D 211/94
A 6 1 K 31/45
A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 9/48
A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 9/10
A 6 1 K 9/06
A 6 1 K 9/70 4 0 1
A 6 1 K 9/02
A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 9/107

【 手続補正書 】

【 提出日 】 平成26年11月20日 (2014.11.20)

【 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

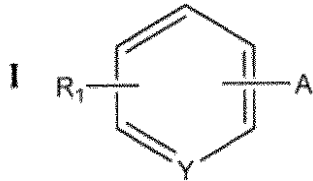
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I の化合物であって、

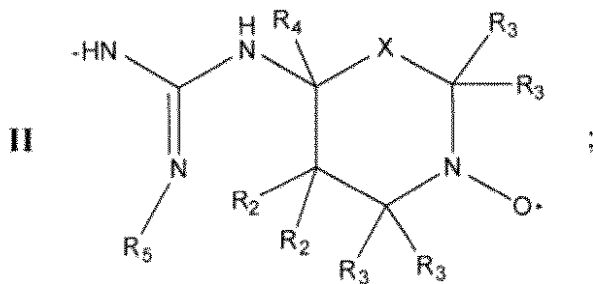
【化 1】



式中、Y が N、CH、または N (O) であり、

A が、その末端 - NH 基を通して、ピリジン、フェニル、またはピリジンオキシド環の任意の炭素原子に結合する、一般式 I I の部分であり、

【化 2】



X が、不在であるか、または - (C R₂ R₂)_n - であり、

R₁ が、不在であるか、またはそれぞれ独立して、ハロゲン、- CN、- OH、- NO₂、- N (R₆)₂、- OCF₃、- CF₃、- OR₆、- COR₆、- COOR₆、- CON (R₆)₂、- OCOOR₆、- OCON (R₆)₂、- (C₁ - C₈) アルキル、- (C₁ - C₈) アルキレン - COOR₆、- SR₆、- SO₂ R₆、- SO₂ N (R₆)₂、または - S (= O) R₆ から選択される、1 ~ 5 個の置換基であり、前記 - (C₁ - C₈) アルキルおよび - (C₁ - C₈) アルキレン - COOR₆ が、- OH、- OR₃、- OCF₃、- CF₃、- COR₃、- COOR₃、- OCOOR₃、- OCON (R₃)₂、- (C₁ - C₈) アルキレン - COOR₃、- CN、- NH₂、- NO₂、- SH、- SR₃、- (C₁ - C₈) アルキル、- O - (C₁ - C₈) アルキル、- N (R₃)₂、- CON (R₃)₂、- SO₂ R₃、または - S (= O) R₃ で任意に置換されてよく、あるいは 2 個の隣接する R₁ 基およびそれらが結合する炭素原子が、5 員もしくは 6 員の炭素環もしくは複素環式環、(C₆ - C₁₀) アリール、または 6 員 ~ 10 員ヘテロアリールを形成し、

R₂ が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、- OCF₃、- CF₃、- OR₇、- COR₇、- COOR₇、- OCOOR₇、- OCON (R₇)₂、- (C₁ - C₈) アルキレン - COOR₇、- CN、- NO₂、- SH、- SR₇、- (C₁ - C₈) アルキル、- N (R₇)₂、- CON (R₇)₂、- SO₂ R₇、SO₂ N (R₇)₂、もしくは - S (= O) R₇ から選択されるか、または 2 個の R₂ 基およびそれらが結合する炭素原子が、5 員もしくは 6 員の炭素環もしくは複素環式環を形成し、

R₃ が、それぞれ独立して、(C₁ - C₈) アルキル、(C₂ - C₈) アルケニル、または (C₂ - C₈) アルキニルから選択され、

R₄ が、H、- COOR₇、- (C₁ - C₈) アルキレン - COOR₇、- CN、- (C₁ - C₈) アルキル、または - CON (R₇)₂ から選択され、

R₅ が、H、- OH、- O - (C₁ - C₈) アルキル、- CO - (C₁ - C₈) アルキル、- COO - (C₁ - C₈) アルキル、- CN、または - NH₂ から選択され、

R₆ が、それぞれ独立して、H、(C₁ - C₈) アルキル、(C₃ - C₁₀) シクロア

ルキル、4～12員の複素環、(C₆-C₁₄)アリール、または-(C₁-C₈)アルキレン-NH₂から選択され、

R₇が、それぞれ独立して、H、(C₁-C₈)アルキル、-(C₁-C₈)アルキレン-NH₂、(C₃-C₁₀)シクロアルキル、4～12員の複素環、または(C₆-C₁₄)アリールから選択され、H以外のそれぞれが、任意に-OR₆、-COR₆、-COOR₆、-OCOOR₆、-OCON(R₆)₂、-(C₁-C₈)アルキレン-COOR₆、-CN、-NO₂、-SR₆、-(C₁-C₈)アルキル、-N(R₆)₂、-CON(R₆)₂、-SO₂R₆、または-S(=O)R₆で置換されてよく、

nが、1または2の整数である、化合物、

あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項2】

(i) YがNであり、かつAが前記ピリジン環の2、3、4、5、もしくは6位に結合するか、(ii) YがCHであり、かつAが前記フェニル環の任意の位置に結合するか、または(iii) YがN(O)であり、かつAが前記1-オキシピリジン環の2、3、4、5、もしくは6位に結合する、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

(i) R₁が不在であるか、またはそれぞれ独立して、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-N(R₆)₂、-OR₆、-OCF₃、-CF₃、-COR₆、-COOR₆、-CON(R₆)₂、-OCOOR₆、-OCON(R₆)₂、-(C₁-C₈)アルキル、-(C₁-C₈)アルキレン-COOR₆、-SR₆、-SO₂R₆、-SO₂N(R₆)₂、もしくは-S(=O)R₆から選択される1、2、3、4、もしくは5個の置換基であり、式中、R₆が、それぞれ独立して、H、(C₁-C₈)アルキル、もしくは-(C₁-C₈)アルキレン-NH₂であるか、あるいは

(ii) 2個の隣接するR₁基およびそれらが結合する炭素原子が、5員もしくは6員の炭素環もしくは複素環式環、(C₆-C₁₀)アリール、または6員～10員ヘテロアリールを形成する、

請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

(i) R₂がHであるか、または(ii) R₃が、それぞれ独立して(C₁-C₄)アルキルであるか、または(iii) R₄がHであるか、または(iv) R₅が-CNである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項5】

R₃が、それぞれ独立してメチルまたはエチルである、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

R₃が同一である、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

YがNであり、Aが前記ピリジン環の2、3、4、5、または6位に結合し、R₁が不在であるか、またはそれぞれ独立してハロゲンである1～4個の置換基であり、Xが不在であるか、または-(CR₂R₂)_n-であって、式中、nが1または2であり、R₂がHであり、R₃が、それぞれ独立して、(C₁-C₄)アルキルであり、R₄がHであり、R₅が-CNである、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

(i) Xが不在であり、R₁が不在であり、R₃がメチルであり、Aが前記ピリジン環の2、3、もしくは4位に結合するか(それぞれ、本明細書に識別される化合物1～3)、

(ii) Xが不在であり、R₁がF、Cl、もしくはBrであって、前記ピリジン環の6位に結合し、R₃がメチルであり、Aが前記ピリジン環の2、3、4もしくは5位に結合するか(それぞれ、本明細書に識別される化合物4_{a-c}～7_{a-c})、

(iii) Xが-(CR₂R₂)_n-であって、式中、nが1であり、R₁が不在であり、R₃がメチルであり、Aが前記ピリジン環の2、3、もしくは4位に結合するか(それぞ

れ、本明細書に識別される化合物 8 ~ 10)、

(iv) X が - (C R₂ R₂)_n - であって、式中、n が 1 であり、R₁ が F、Cl、もしくは Br であって、前記ピリジン環の 6 位に結合し、R₃ がメチルであり、A が前記ピリジン環の 2、3、4 もしくは 5 位に結合するか (それぞれ、本明細書に識別される化合物 11_{a-c} ~ 14_{a-c})、

(v) X が - (C R₂ R₂)_n - であって、式中、n が 2 であり、R₁ が不在であり、R₃ がメチルであり、A が前記ピリジン環の 2、3、もしくは 4 位に結合するか (それぞれ、本明細書に識別される化合物 15 ~ 17)、または

(vi) X が - (C R₂ R₂)_n - であって、式中、n が 2 であり、R₁ が F、Cl、もしくは Br であって、前記ピリジン環の 6 位に結合し、R₃ がメチルであり、A が前記ピリジン環の 2、3、4、もしくは 5 位に結合する (それぞれ、本明細書に識別される化合物 18_{a-c} ~ 21_{a-c})、

請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

Y が CH であり、A が前記フェニル環の任意の位置に結合し、R₁ が不在であるか、またはそれぞれ独立してハロゲンである、1 ~ 5 個の置換基であり、X が不在であるか、または - (C R₂ R₂)_n - であって、式中、n が 1 または 2 であり、R₂ が H であり、R₃ がそれぞれ独立して、(C₁ - C₄) アルキル であり、R₄ が H であり、R₅ が - CN である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

(i) X が不在であり、R₁ が不在であり、R₂ が H であり、R₃ がメチルであるか (本明細書に識別される化合物 22)、

(ii) X が不在であり、R₃ がメチルであり、R₁ が F、Cl、もしくは Br であって、A に対してオルト、メタ、もしくはパラ位で前記フェニル環に結合するか (それぞれ、本明細書に識別される化合物 23_{a-c} ~ 25_{a-c})、

(iii) X が不在であり、R₃ がメチルであり、R₁ が、それぞれ独立して、F、Cl、もしくは Br であって、A に対してオルト、メタ、もしくはパラ位で前記フェニル環に結合する 2 個の置換基を表すか、

(iv) X が - (C R₂ R₂)_n - であって、式中、n が 1 であり、R₁ が不在であり、R₂ が H であり、R₃ がメチルであるか (本明細書に識別される化合物 32)、

(v) X が - (C R₂ R₂)_n - であって、式中、n が 1 であり、R₃ がメチルであり、R₁ が F、Cl、もしくは Br であって、A に対してオルト、メタ、もしくはパラ位で前記フェニル環に結合するか (それぞれ、本明細書に識別される化合物 33_{a-c} ~ 35_{a-c})、

(vi) X が - (C R₂ R₂)_n - であって、式中、n が 1 であり、R₃ がメチルであり、R₁ が、それぞれ独立して、F、Cl、もしくは Br であって、A に対してオルト、メタ、もしくはパラ位で前記フェニル環に結合する 2 個の置換基を表すか、または

(vii) X が - (C R₂ R₂)_n - であって、式中、n が 2 であり、R₁ が不在であり、R₂ が H であり、R₃ がメチルであるか (本明細書に識別される化合物 36)、

(viii) X が - (C R₂ R₂)_n - であって、式中、n が 2 であり、R₃ がメチルであり、R₁ が F、Cl、もしくは Br であって、A に対してオルト、メタ、もしくはパラ位で前記フェニル環に結合するか (それぞれ、本明細書に識別される化合物 37_{a-c} ~ 39_{a-c})、

(ix) X が - (C R₂ R₂)_n - であって、式中、n が 2 であり、R₃ がメチルであり、R₁ が、それぞれ独立して、F、Cl、もしくは Br であって、A に対してオルト、メタ、もしくはパラ位で前記フェニル環に結合する 2 個の置換基であることを表す、

請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

X が不在であり、R₃ がメチルであり、R₁ が、それぞれ Cl であって、A に対してオルトおよびオルト位、オルトおよびメタ位、オルトおよびパラ位、メタおよびメタ位、ま

たはメタおよびパラ位で前記フェニル環に結合する 2 個の置換基であることを表す（それぞれ、本明細書に識別される化合物 26 ~ 31）、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

Y が N (O) であり、A が前記ピリジン環の 2、3、4、5 もしくは 6 位に結合し、R₁ が不在であるか、またはそれぞれ独立してハロゲンである 1 ~ 4 個の置換基であり、X が不在であるか、または - (C R₂ R₂)_n - であって、式中、n が 1 または 2 であり、R₂ が H であり、R₃ がそれぞれ独立して、(C₁ - C₄) アルキルであり、R₄ が H であり、R₅ が - C N である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

【請求項 14】

前記化合物が、本明細書に識別される化合物 1 ~ 39 からなる群から選択される、請求項 13 に記載の薬学的組成物。

【請求項 15】

静脈内、筋肉内、皮下、経皮、経口、経鼻、非経口もしくは局所投与のため、または吸入による投与のための、請求項 13 に記載の薬学的組成物。

【請求項 16】

請求項 15 に記載の薬学的組成物であって、前記組成物が経口投与用であり、錠剤、カプセル、水性もしくは油性溶液、懸濁液または乳化剤として製剤されるか、あるいは前記組成物が局所投与用であり、クリーム、軟膏、ゲル、水性もしくは油性溶液もしくは懸濁液、膏薬、パッチ、硬膏、潤滑剤または坐薬として製剤される、薬学的組成物。

【請求項 17】

前記担体が、生分解性ポリマーを含む、請求項 13 に記載の薬学的組成物。

【請求項 18】

前記化合物の持続放出のために処方される、請求項 17 に記載の薬学的組成物。

【請求項 19】

酸化ストレスまたは内皮機能不全と関連付けられる疾患、障害、または状態の治療のための、請求項 13 ~ 18 のいずれか一項に記載の薬学的組成物であって、

前記酸化ストレスまたは内皮機能不全と関連付けられる疾患、障害、または状態が、(i) 虚血再かん流傷害と関連付けられる疾患、障害、または状態；(ii) 神経変性疾患；(iii) 炎症性疾患または免疫疾患；または(iv) 癌の化学療法または放射線治療と関連付けられる状態である、薬学的組成物。

【請求項 20】

(i) 虚血再かん流傷害と関連付けられる前記疾患、障害、または状態が、敗血症、敗血性ショック、脳卒中、白内障形成、緑内障、地図状萎縮、黄斑変性、狭心症、出血性ショック、超抗原誘導の循環性ショック、腎再かん流傷害、造影剤誘導の腎症、未熟児網膜症、壊死性腸炎、新生児性呼吸促迫症候群、肺虚血性再かん流傷害、IL - 2 生物療法の合併症、心筋梗塞、心肺バイパス手術の合併症、四肢再かん流傷害、前立腺切除後関連の勃起障害、頸動脈血管内膜切除術、大動脈瘤修復、末梢静脈塞栓除去、および血栓切除を含む、血管手術に関連する再かん流合併症、圧挫損傷、筋区画症候群、臓器保存、頭部外傷、または脊髄損傷から選択されるか、

(ii) 前記神経変性疾患が、パーキンソン病、アルツハイマー病、または筋萎縮性側索硬化症から選択されるか、

(iii) 前記炎症性疾患または免疫疾患が、敗血症、ブドウ膜炎、関節リウマチ、リウマチ様脊椎炎、変形性関節炎、炎症関節、湿疹、炎症性皮膚疾患、炎症性眼疾患、結膜炎、炎症から生じる組織壊死、移植手術後の組織拒絶反応、移植片対宿主病、クローン病、および潰瘍性大腸炎、気道炎症、喘息、気管支炎、全身性紅斑性狼瘡、多発性硬化症、緑内障、喫煙誘導の肺傷害、肺線維症、肺炎、化学療法誘導の心筋症を含む心筋症、IL - 2

生物療法の合併症、糖尿病、糖尿病性網膜症を含む糖尿病性合併症、末梢神経障害、急性黄斑変性、皮膚潰瘍、腎疾患、肺炎、粘膜炎、成人呼吸窮迫症候群、煙吸入、または皮膚火傷から選択されるか、または

(iv)前記炎症性疾患が、塩素、ホスゲン、および煙吸入傷害などの毒物または刺激物の吸入により引き起こされる、肺の炎症性疾患である、請求項 19 に記載の薬学的組成物。

【請求項 21】

酸化ストレスまたは内皮機能不全と関連付けられる疾患、障害、もしくは状態の治療用の薬学的組成物を製造するための、請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、もしくは薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用であって、

前記酸化ストレスまたは内皮機能不全と関連付けられる疾患、障害、または状態が、(i)虚血再かん流傷害と関連付けられる疾患、障害、または状態；(ii)神経変性疾患；(iii)炎症性疾患または免疫疾患；または(iv)癌の化学療法または放射線治療と関連付けられる状態である、使用。