

【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22年5月27日 (2010.5.27)

【公表番号】特表2009-533423(P2009-533423A)

【公表日】平成21年9月17日 (2009.9.17)

【年通号数】公開・登録公報2009-037

【出願番号】特願2009-505314(P2009-505314)

【国際特許分類】

C 0 7 D 213/30 (2006.01)

C 0 7 D 413/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/4418 (2006.01)

A 6 1 K 31/44 (2006.01)

C 0 7 D 405/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/53 (2006.01)

C 0 7 D 417/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/198 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 7/10 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 213/30

C 0 7 D 413/04 C S P

C 0 7 D 401/04

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/4418

A 6 1 K 31/44

C 0 7 D 405/04

A 6 1 K 31/53

C 0 7 D 417/04

A 6 1 K 31/198

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 7/10

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/14

【手続補正書】

【提出日】平成22年4月7日 (2010.4.7)

【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

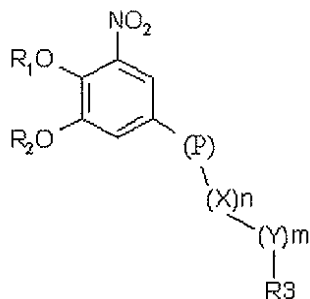
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

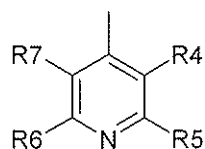
【化 1】



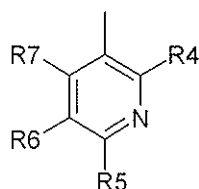
I

〔式中， R_1 および R_2 は，互いに独立して，水素または生理学的条件下で加水分解可能な基であって，任意に置換されていてもよい低級アルカノイルまたはアロイルであり； X はメチレン基を表し； Y は酸素，窒素またはイオウ原子を表し； n は 0，1，2 または 3 の数を表し，および m は 0 または 1 の数を表し； R_3 は式 A，B または C にしたがう，置換基の表示のない結合で示されるように連結されているピリジン基：

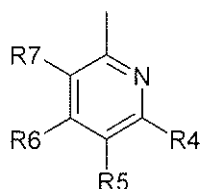
【化 2】



A



B



C

〔式中， R_4 ， R_5 ， R_6 および R_7 は，互いに独立して，水素， $C_1 - C_6$ - アルキル， $C_1 - C_6$ - チオアルキル， $C_1 - C_6$ - アルコキシ， $C_6 - C_{12}$ - アリールオキシまたは $C_6 - C_{12}$ - チオアリール基， $C_1 - C_6$ - アルカノイルまたは $C_7 - C_{13}$ - アロイル基，アミノ， $C_1 - C_6$ - アルキルアミノ， $C_1 - C_6$ - ジアルキルアミノ， $C_3 - C_{12}$ - シクロアルキルアミノ， $C_3 - C_{12}$ - ヘテロシクロアルキルアミノ， $C_1 - C_6$ - アルキルスルホニル， $C_6 - C_{12}$ - アリールスルホニル，ハロゲン， $C_1 - C_6$ - ハロアルキル，トリフルオロメチル，シアノ，ニトロまたはヘテロアリール基を表し；または残基 R_4 ， R_5 ， R_6 および R_7 の 2 またはそれ以上は一緒になって，脂肪族環もしくは複素脂肪族環，または芳香族環もしくは複素芳香族環を表し，および P は中心ユニットを表し，これは好ましくは平面ユニットであり，およびさらに好ましくは，1，3，4 - オキサジアゾール - 2，5 - ジイル，1，2，4 - オキサジアゾール - 3，5 - ジイル，4 - メチル - 4H - 1，2，4 - トリアゾール - 3，5 - ジイル，1，3，5 - トリアジン - 2，4 - ジイル，1，2，4 - トリアジン - 3，5 - ジイル，2H - トリアゾール - 2，5 - ジイル，1，2，3 - チアジアゾール - 4，5 - ジイル，1 - アルキル - 3 - (アルコキシカルボニル) - 1H - ピロール - 2，5 - ジイル（アルキルはメチル，エチル， n - プロピルおよび n - ブチルを表し，アルコキシはメトキシ，エトキシ， n - プロポキシおよびイソプロポキシを表す），1 - アルキル - 1H - ピロール - 2，5 - ジ

イル（アルキルはメチル，エチル，n - プロピルおよびn - ブチルを表す），チアゾール - 2，4 - ジイル，1 - H - ピラゾール - 1，5 - ジイル，ピリミジン - 2，4 - ジイル，オキサゾール - 2，4 - ジイル，カルボニル，1 H - イミダゾール - 1，5 - ジイル，イソオキサゾール - 3，5 - ジイル，フラン - 2，4 - ジイル，3 - アルコキシカルボニルフラン - 2，4 - ジイル（アルコキシはメトキシ，エトキシ，n - プロポキシおよびイソプロポキシを表す），ベンゼン - 1，3 - ジイルおよび（Z） - 1 - シアノエテン - 1，2 - ジイルの位置異性体から選択される]

を表す]

の化合物，または式 I の化合物の薬学的に許容しうる塩またはエステル。

【請求項 2】

式 I の化合物は，3 - ニトロ - 5 - （3 - （4 - （トリフルオロメチル）ピリジン - 3 - イル） - 1，2，4 - オキサジアゾール - 5 - イル）ベンゼン - 1，2 - ジオール，5 - （3 - （2 - クロロ - 4，6 - ジメチルピリジン - 3 - イル） - 1，2，4 - オキサジアゾール - 5 - イル） - 3 - ニトロベンゼン - 1，2 - ジオール，5 - （3 - （2 - メチル - 6 - （トリフルオロメチル）ピリジン - 3 - イル） - 1，2，4 - オキサジアゾール - 5 - イル） - 3 - ニトロベンゼン - 1，2 - ジオール，3 - ニトロ - 5 - （3 - （6 - （トリフルオロメチル）ピリジン - 3 - イル） - 1，2，4 - オキサジアゾール - 5 - イル）ベンゼン - 1，2 - ジオール，5 - （3 - （6 - メチル - 4 - （トリフルオロメチル）ピリジン - 3 - イル） - 1，2，4 - オキサジアゾール - 5 - イル） - 3 - ニトロベンゼン - 1，2 - ジオール，5 - （3 - （2，6 - ジメチル - 4 - （トリフルオロメチル）ピリジン - 3 - イル） - 1，2，4 - オキサジアゾール - 5 - イル） - 3 - ニトロベンゼン - 1，2 - ジオール，5 - （3 - （3，5 - ジクロロピリジン - 4 - イル） - 1，2，4 - オキサジアゾール - 5 - イル） - 3 - ニトロベンゼン - 1，2 - ジオール，5 - （3 - （3，5 - ジクロロピリジン - 4 - イル） - 1，2，4 - オキサジアゾール - 5 - イル） - 3 - ニトロベンゼン - 1，2 - ジオール，5 - （3 - （6 - メチル - 2 - フェニル - 4 - （トリフルオロメチル）ピリジン - 3 - イル） - 1，2，4 - オキサジアゾール - 5 - イル） - 3 - ニトロベンゼン - 1，2 - ジオール，5 - （3 - （2 - ブロモ - 4，5，6 - トリメチルピリジン - 3 - イル） - 1，2，4 - オキサジアゾール - 5 - イル） - 3 - ニトロベンゼン - 1，2 - ジオール，5 - （3 - （2 - クロロ - 4，5，6 - トリメチルピリジン - 3 - イル） - 1，2，4 - オキサジアゾール - 5 - イル） - 3 - ニトロベンゼン - 1，2 - ジオール，3 - ニトロ - 5 - （3 - （2 - （トリフルオロメチル）ピリジン - 3 - イル） - 1，2，4 - オキサジアゾール - 5 - イル）ベンゼン - 1，2 - ジオール，5 - （3 - （2，5 - ジクロロ - 4，6 - ジメチルピリジン - 3 - イル） - 1，2，4 - オキサジアゾール - 5 - イル） - 3 - ニトロベンゼン - 1，2 - ジオール，3 - ニトロ - 5 - （3 - （5 - （トリフルオロメチル）ピリジン - 3 - イル） - 1，2，4 - オキサジアゾール - 5 - イル）ベンゼン - 1，2 - ジオール，5 - （3 - （2 - フルオロピリジン - 3 - イル） - 1，2，4 - オキサジアゾール - 5 - イル） - 3 - ニトロベンゼン - 1，2 - ジオール，5 - （3 - （2 - フルオロピリジン - 4 - イル） - 1，2，4 - オキサジアゾール - 5 - イル） - 3 - ニトロベンゼン - 1，2 - ジオール，5 - （3 - （6 - フルオロピリジン - 2 - イル） - 1，2，4 - オキサジアゾール - 5 - イル） - 3 - ニトロベンゼン - 1，2 - ジオール，5 - （3 - （2 - クロロ - 6 - メチルピリジン - 3 - イル） - 1，2，4 - オキサジアゾール - 5 - イル） - 3 - ニトロベンゼン - 1，2 - ジオール，5 - （3 - （2 - ブロモ - 6 - メチルピリジン - 3 - イル） - 1，2，4 - オキサジアゾール - 5 - イル） - 3 - ニトロベンゼン - 1，2 - ジオール，5 - （3 - （2 - ブロモ - 5 - クロロ - 4，6 - ジメチルピリジン - 3 - イル） - 1，2，4 - オキサジアゾール - 5 - イル） - 3 - ニトロベンゼン - 1，2 - ジオール，3 - ニトロ - 5 - （5 - （4 - （トリフルオロメチル）ピリジン - 3 - イル） - 1，2，4 - オキサジアゾール - 3 - イル）ベンゼン - 1，2 - ジオール，5 - （5 - （2 - クロロ - 4，6 - ジメチルピリジン - 3 - イル） - 1，2，4 - オキサジアゾール - 3 - イル） - 3 - ニトロベンゼン - 1，2 - ジオール，5 - （5 - （2 - メチル - 6 - （トリフルオロメチル）ピリジン - 3 - イル） - 1，2，4 - オキサジアゾール - 3 - イル） - 3 - ニトロベンゼン - 1，2 - ジオール，3 - ニトロ - 5 - （5 - （6 - （トリフルオロ

メチル)ピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ベンゼン - 1, 2 - ジオール, 5 - (5 - (6 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジオール, 5 - (5 - (2, 6 - ジメチル - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジオール, 5 - (5 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジオール, 5 - (5 - (6 - メチル - 2 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジオール, 5 - (5 - (2 - ブロモ - 4, 5, 6 - トリメチルピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジオール, 5 - (5 - (2 - クロロ - 4, 5, 6 - トリメチルピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジオール, 3 - ニトロ - 5 - (5 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ベンゼン - 1, 2 - ジオール, 5 - (5 - (2, 5 - ジクロロ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジオール, 3 - ニトロ - 5 - (5 - (5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ベンゼン - 1, 2 - ジオール, 5 - (5 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジオール, 5 - (5 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジオール, 5 - (5 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジオール, 5 - (5 - (2 - クロロ - 6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジオール, 5 - (5 - (2 - ブロモ - 6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジオール, 5 - (5 - (2 - ブロモ - 5 - クロロ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジオールから選択される, 請求項 1 記載の化合物, 塩またはエステル。

【請求項 3】

式 I の化合物は, 5 - [3 - (2, 5 - ジクロロ - 4, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 3 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジオールである, 請求項 1 記載の化合物, 塩またはエステル。

【請求項 4】

医薬組成物中で活性成分として使用するための, 請求項 1 記載の化合物, 塩またはエステル。

【請求項 5】

請求項 1 - 4 のいずれかに記載の化合物, 塩またはエステルを含む医薬組成物。

【請求項 6】

さらに L - D O P A を含む, 請求項 5 記載の医薬組成物。

【請求項 7】

さらに芳香族 L - アミノ酸デカルボキシラーゼ阻害剤を含む, 請求項 5 または 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

D O P A デカルボキシラーゼ阻害剤は, ベンセラジドまたはカルビドバから選択される D O P A デカルボキシラーゼ阻害剤である, 請求項 7 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

中枢および末梢神経系疾患の治療用の医薬組成物を製造するための, 請求項 1 - 4 のいずれかに記載の化合物, 塩, またはエステルの使用。

【請求項 10】

中枢および末梢神経系疾患は，運動疾患，胃腸障害，浮腫形成状態または高血圧症である，請求項 9 記載の使用。

【請求項 11】

運動疾患は，不穏下肢症候群，パーキンソン病または振せん麻痺を伴う病理的状态である，請求項 10 記載の使用。

【請求項 12】

中枢および末梢神経系疾患を治療するための医薬組成物であって，請求項 1 - 4 のいずれかに記載の化合物，塩，またはエステルを含む医薬組成物。

【請求項 13】

中枢および末梢神経系疾患は，運動疾患，胃腸障害，浮腫形成状態または高血圧症である，請求項 12 記載の医薬組成物。

【請求項 14】

運動疾患は，パーキンソン病または振せん麻痺を伴う病理的状态である，請求項 13 記載の医薬組成物。

【請求項 15】

被験者において COMT 活性を低下させるための医薬組成物であって，有効量の請求項 1 - 4 のいずれかに記載の化合物，塩，またはエステルを含む医薬組成物。

【請求項 16】

被験者の脳または血漿における L - D O P A のレベルを増加させるための医薬組成物であって，有効量の請求項 1 - 4 のいずれかに記載の化合物，塩，またはエステルを含む医薬組成物。

【請求項 17】

被験者の脳または血漿における L - D O P A のバイオアベイラビリティーを増加させるための医薬組成物であって，有効量の請求項 1 - 4 のいずれかに記載の化合物，塩，またはエステルを含む医薬組成物。

【請求項 18】

被験者の脳または血漿における 3 - O - メチル - L - D O P A (3 - O M D) のレベルを低下させるための医薬組成物であって，有効量の請求項 1 - 4 のいずれかに記載の化合物，塩，またはエステルを含む医薬組成物。

【請求項 19】

さらに L - D O P A を含む，請求項 12 - 18 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 20】

さらに芳香族 L - アミノ酸デカルボキシラーゼ阻害剤を含む，請求項 12 - 18 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 21】

デカルボキシラーゼ阻害剤は，ベンセラジドまたはカルビドバから選択される D O P A デカルボキシラーゼ阻害剤である，請求項 20 記載の医薬組成物。

【請求項 22】

医薬組成物または化合物は，1 日 2 回から 2 日に 1 回投与される，請求項 12 - 21 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 23】

医薬組成物は 1 日 1 回投与される，請求項 12 - 21 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 24】

被験者は L - D O P A 治療も受けている，請求項 12 - 23 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 25】

被験者は芳香族 L - アミノ酸デカルボキシラーゼ阻害剤治療も受けている，請求項 13 - 24 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 26】

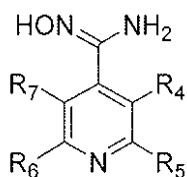
芳香族 L - アミノ酸デカルボキシラーゼ阻害剤は，ベンセラジドおよびカルビドバから選

扱われる D O P A デカルボキシラーゼ阻害剤である，請求項 2 5 記載の医薬組成物。

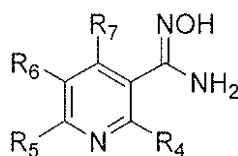
【請求項 2 7】

請求項 1 に記載の一般式 I の化合物を製造する方法であって，ここで，P は 1，2，4 - オキサジアゾール基を表し，前記方法は，式 V A，V B または V C：

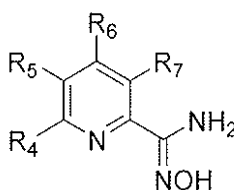
【化 3】



VA



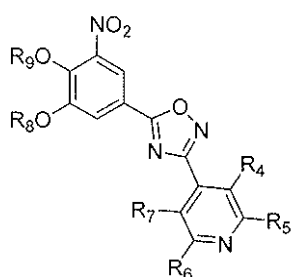
VB



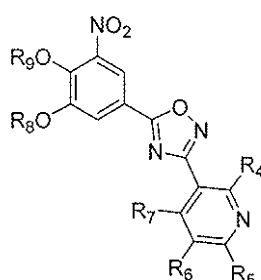
VC,

[式中，R₄，R₅，R₆ および R₇ は請求項 1 の一般式 I で定義されるとおりである] の化合物を，式 V I A，V I B または V I C のオキサジアゾール誘導体：

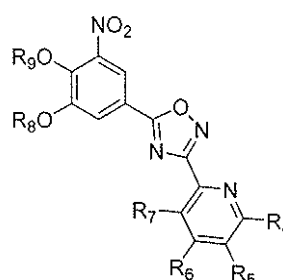
【化 4】



VIA



VIB



VIC,

が生成するのに適した条件下で，式 I I I の化合物とともに環化し，次に任意に保護基 R₈ および / または R₉ を除去する工程を含む方法。

【請求項 2 8】

式 I I I の化合物は塩化チオニルまたは 1，1 - カルボニルジイミダゾールとの反応により活性化される，請求項 2 7 記載の方法。

【請求項 2 9】

縮合および脱水からなる環化工程は，1 ポット反応で順番に行われる，請求項 2 7 または 2 8 記載の方法。

【請求項 3 0】

環化工程は適当な有機塩基の存在下で行われる，請求項 2 7 - 2 9 のいずれかに記載の方法。

【請求項 3 1】

環化工程はピリジンの存在下で行われる，請求項 3 0 記載の方法。

【請求項 3 2】

基 R₈ および R₉ は，互いに独立して，または一緒に，除去されて，水素または生理学的条件下で加水分解可能な基で置き換えられる，請求項 2 7 - 3 1 のいずれかに記載の方法。

【請求項 3 3】

式 I I I の化合物の R₈ および R₉ は，互いに独立して，メチルまたは水素を表す，請求項 2 7 - 3 2 のいずれかに記載の方法。

【請求項 3 4】

メチル基は N - メチルピロリジノン中で塩化アルミニウムおよびピリジンとの反応により除去される，請求項 3 3 記載の方法。

【請求項 3 5】

縮合および脱水は、両性非プロトン性溶媒中で行われる、請求項 27 - 34のいずれかに記載の方法。

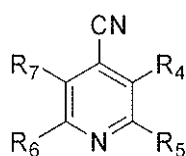
【請求項 36】

縮合および脱水は、ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリジノンまたはジメチルスルホキシド中で行われる、請求項 35記載の方法。

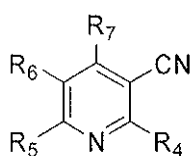
【請求項 37】

式 V A , V B または V C の化合物は、それぞれ、化合物 V I I I A , V I I I B または V I I I C :

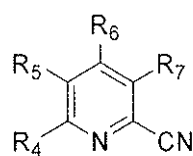
【化 5】



VIIIA



VIIIB



VIIIC

[式中 , R₄ , R₅ , R₆ および R₇ は請求項 1 の一般式 I において定義されるとおりである]

を、キレート剤の存在下でアミドキシム誘導体を製造するのに適した条件下でヒドロキシルアミンと反応させることにより得られる、請求項 27 - 36のいずれかに記載の方法。

【請求項 38】

キレート剤が、8 - ヒドロキシキノリン、オルト - フェナントロリンおよびこれらの水和物または誘導体からなる群より選択される、請求項 37記載の方法。

【請求項 39】

中枢および末梢神経系関連疾患の予防または治療のために、およそ 1 日に 2 回からおよそ 2 日に 1 回の範囲の投与間隔を有する投与計画にしたがって投与するための医薬品の製造における、請求項 1 において定義される式 I の化合物またはその薬学的に許容しうる塩またはエステルの使用。

【請求項 40】

投与計画は 1 日に 1 回である、請求項 39記載の使用。

【請求項 41】

投与計画は 2 日に 1 回である、請求項 39記載の使用。

【請求項 42】

中枢および末梢神経系関連疾患は、運動疾患、胃腸障害、浮腫形成状態または高血圧症である、請求項 39 - 41のいずれかに記載の使用。

【請求項 43】

運動疾患は、不穏下肢症候群、パーキンソン病または振せん麻痺を伴う病理的状态である、請求項 42記載の使用。

【請求項 44】

中枢および末梢神経系関連疾患は、L - D O P A / A A D C 療法により治療しうる、請求項 39 - 43のいずれかに記載の使用。

【請求項 45】

式 I の化合物は 5 - [3 - (2 , 5 - ジクロロ - 4 , 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 3 - ニトロベンゼン - 1 , 2 - ジオールである、請求項 39 - 44のいずれかに記載の使用。

【請求項 46】

請求項 1 において定義される式 I の化合物またはその薬学的に許容しうる塩またはエステルを含む医薬組成物を、前記組成物をおよそ 1 日に 2 回からおよそ 2 日に 1 回の範囲の投与間隔を有する投与計画で投与するための指示との組み合わせで含むパッケージ。

【請求項 47】

投与計画は1日に1回である，請求項46記載のパッケージ。

【請求項48】

投与計画は2日に1回である，請求項46記載のパッケージ。

【請求項49】

中枢および末梢神経系関連疾患は，運動疾患，胃腸障害，浮腫形成状態または高血圧症である，請求項46 - 48のいずれかに記載のパッケージ。

【請求項50】

運動疾患は，不穏下肢症候群，パーキンソン病または振せん麻痺を伴う病理的状态である，請求項49記載のパッケージ。

【請求項51】

パッケージはさらに，L - D O P Aおよび/またはA A D Cを含む医薬組成物を含む，請求項46 - 50のいずれかに記載のパッケージ。

【請求項52】

式Iの化合物は，5 - [3 - (2 , 5 - ジクロロ - 4 , 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - 3 - ニトロベンゼン - 1 , 2 - ジオールである，請求項46 - 51のいずれかに記載のパッケージ。