

【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11日(2008.9.11)

【公表番号】特表2004-505068(P2004-505068A)

【公表日】平成16年2月19日(2004.2.19)

【年通号数】公開・登録公報2004-007

【出願番号】特願2002-515874(P2002-515874)

【国際特許分類】

C 0 7 D 265/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/365 (2006.01)

A 6 1 K 31/536 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/08 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 5/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/02 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/02 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 27/16 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

C 0 7 D 307/88 (2006.01)

C 0 7 D 413/12 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 265/02

A 6 1 K 31/365

A 6 1 K 31/536

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/08

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 5/00

A 6 1 P 7/00

A 6 1 P 9/02

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/02

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 27/16
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 37/08
 C 0 7 D 307/88
 C 0 7 D 413/12

【手続補正書】

【提出日】平成20年7月22日(2008.7.22)

【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】 下記一般式 I :

【化 1】



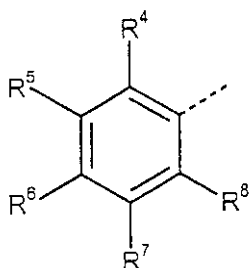
(I)

〔式中、 R^1 及び R^2 は、同じであるか又は異なっており、そして水素原子、 C_1 - C_5 -アルキル基を表すか、又は鎖の C-原子と一緒に、合計 3 ~ 7 個の結合を有する環を表し、

R^3 は、直鎖もしくは枝分かれ鎖の C_1 - C_5 -アルキル基又は直鎖もしくは枝分かれ鎖の部分的にもしくは完全に弗素化された C_1 - C_5 -アルキル基を表し、

A は、下記式：

【化 2】



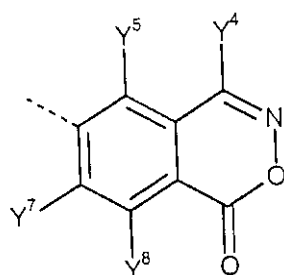
(式中、点線は結合部位を意味し、

$R^4 \sim R^8$ は、同じであるか又はお互い異なっており、そして水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 COOR^9 基（ここで R^9 は、水素原子、又は直鎖もしくは枝分かれ鎖の C_1 - C_5 -アルキル基もしくはベンジル基を表す）、 CONR^{10} 基（ここで R^{10} は、水素原子、又は直鎖もしくは枝分かれ鎖の C_1 - C_5 -アルキル基を表す）、 NHR^{11} 基（ここで R^{11} は、水素原子、直鎖もしくは枝分かれ鎖の C_1 - C_5 -アルキル基、直鎖もしくは枝分かれ鎖の部分的にもしくは完全に弗素化された C_1 - C_5 -アルキル基、 C_1 - C_5 -アシル基、 $-\text{SO}_2$ -(C_1 - C_5) アルキル基、又は任意にはハロゲンもしくは C_1 - C_5 -アルキル基により置換されていてもよい $-\text{SO}_2$ -フェニル基を表す）、直鎖もしくは枝分かれ鎖の C_1 - C_5 -アルキル基、直鎖もしくは枝分かれ鎖の C_2 - C_5 -アルケニル基、直鎖もしくは枝分かれ鎖の C_2 - C_5 -アルキニル基、弗素原子により部分的にもしくは完全に置換されている直鎖もしくは枝分かれ鎖の C_1 - C_5 -アルキル基、 C_1 - C_5 -アシル基、アリール基又はヘテロアリール基を意味し、あるいは

R^4 及び R^5 は、環Aの2つの炭素原子と一緒に、合計5～7個の結合を有する飽和又は不飽和炭素環式環を意味する）で表される基を表し、

Arは、下記一般部分式1又は2：

【化3】



2

（式中、基 Y^4 、 Y^5 、 Y^7 及び Y^8 は、同じであるか又は異なっており、そして水素原子、直鎖もしくは枝分かれ鎖の C_1 - C_5 -アルキル基、又は直鎖もしくは枝分かれ鎖の、部分的にもしくは完全に弗素化された C_1 - C_5 -アルキル基を意味し、

基 Y^5 、 Y^7 、 Y^8 はさらに、同じであるか又は異なっており、そして水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_1 - C_5 -アルコキシ基又は C_1 - C_5 -アルカノイルオキシ基を意味する）で表される基から選択された環システム2を表す]

で表される化合物類、すなわち、

6 - [4 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - トリフルオロメチルパレロイルアミノ] - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン ;

6 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - トリフルオロメチルパレロイルアミノ] - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン ;

6 - [4 - (5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - トリフルオロメチルパレロイルアミノ] - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン ;

6 - [4 - (3 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - トリフルオロメチルパレロイルアミノ] - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン ;

6 - [4 - (2 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - トリフルオロメチルパレロイルアミノ] - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン ;

6 - [4 - (2 - エチル - 5 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - トリフルオロメチルバレロイルアミノ] - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1

(+) - 6 - [4 - (2 - クロロ - 6 - フルオロ - フェニル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - トリフルオロメチルバレロイル] - アミノ - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオ

(-) - 6 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - トリフルオロメチルバレロイルアミノ] - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン ;

(-) - 6 - [4 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - トリフルオロメチルバレロイルアミノ] - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサ

6 - [4 - (5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - トリフルオロメチルバレロイル] - アミノ - 4 - メチル - 2 , 3 - ベン

(+) - 6 - [3 - { 1 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - シクロプロピル }]

6 - [3 - { 1 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - シクロプロピル } - 2 - ヒドロキシ - 2 - トリフルオロメチルプロピオニル] - アミノ - 4 - メチル - 2 , 3 - ペンズオキサジン - 1 - オン ;

(+) - 6 - [3 - { 1 - (2 - フルオロフェニル) - シクロプロピル } - 2 - ヒドロキシ - 2 - トリフルオロメチルプロピオニルアミノ] - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキ

(-) - 6 - [3 - { 1 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - シクロプロピル } - 2 -

(+) 6 - [4 - (2 - アミノ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - トリフルオロメチルバレロイル - アミノ] - 4 - メチル - 2 , 3 - ペンズオキサジン - 1 - オン ;

6 - [4 - (2 - アセチルアミノ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - トリフルオロメチルパレロイルアミノ] - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン ;

(-) 6 - [4 - (2 - アセチルアミノ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - トリフルオロメチルパレロイルアミノ] - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン ;

(+) 6 - [4 - (2 - アセチルアミノ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - トリフルオロメチルパレロイルアミノ] - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン ;

6 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - トリフルオロメチルカプロイルアミノ] - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン ;

(-) 6 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - トリフルオロメチルカプロイルアミノ] - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン ;

(+) 6 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - トリフルオロメチルカプロイルアミノ] - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン ;

6 - [4 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 4 - トリフルオロメチルカプロイルアミノ] - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン ;

(-) 6 - [4 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 4 - トリフルオロメチルカプロイルアミノ] - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン ;

(+) 6 - [4 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 4 - トリフルオロメチルカプロイルアミノ] - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン ;

6 - { 3 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - テトラヒドロピラン - 4 - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - トリフルオロメチルプロピオニルアミノ } - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン ;

(-) 6 - { 3 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - テトラヒドロピラン - 4 - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - トリフルオロメチルプロピオニルアミノ } - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン ;

(+) 6 - { 3 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - テトラヒドロピラン - 4 - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - トリフルオロメチルプロピオニルアミノ } - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン、

あるいは、それらのラセミ体又は別々に存在する立体異性体、及び任意には、それらの生理学的適合できる塩を含んでなる医薬製剤。

【請求項 2】 炎症の処理のための、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 3】 炎症の処理のための医薬製剤の製造のための請求項 1 に記載の化合物使用。

【請求項 4】 下記の疾患の少なくとも 1 つ、

- いずれかの起源、主に気管支ぜん息の慢性閉鎖性肺疾患 ;
- 異なった起源の気管支炎 ;
- すべての形の制限性肺疾患、主にアレルギー性肺炎 ;
- すべての形の肺水腫、主に毒性肺水腫 ;
- サイコイドーシス及び肉芽腫症、特に Boeck ' s 病 ;
- すべての形のリウマチ性疾患、特にリウマチ様関節炎、急性リウマチ性発熱、リウマチ性多発性筋痛 ;
- 反応性関節炎 ;

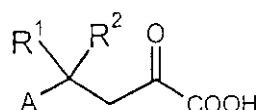
- 他の起源の炎症性柔組織疾患；
- 変形性関節疾患（関節症）における関節炎徴候；
- 外傷性関節炎；
- 他の起源のコラーゲン疾患、例えば全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋症、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、スティル症候群、フェルティ症候群；
- すべての形のアレルギー性反応、例えばQuincke's水腫、枯草熱、昆虫咬傷、医薬剤、血液誘導体、対比培地、等に対するアレルギー反応、過敏性ショック、蕁麻疹、接触性皮膚炎；
- 汎動脈炎性結節、側頭動脈炎、結節性紅斑；
- アトピー性皮膚炎（主に子供において）；
- 乾癬；
- 毛孔性紅色ひこう疹；
- 病毒、例えば放射線、化学物質、熱傷、等により誘発される紅斑性疾患；
- 水疱性皮膚症；
- 苔癬様グループの疾病；
- かゆみ（例えば、アレルギー性起源の）；
- 脂漏性湿疹；
- しゅさ；
- 尋常性天疱瘡；
- 滲出性多形性紅斑；
- 亀頭炎；
- 外陰炎；
- 脱毛、例えば円形脱毛症；
- 皮膚性T - 細胞リンパ腫；
- ネフローゼ症候群；
- すべての腎炎；
- 急性肝臓細胞分解；
- 異なった起源、例えばウィルス - 、毒性 - 又は医薬剤 - 誘発された急性肝炎；
- 慢性攻撃性及び/又は慢性的断続的肝炎；
- 限局性腸炎（クローン病）；
- 潰瘍性大腸炎；
- 胃炎；
- 逆流性食道炎；
- 他の起源、例えば生来のスプルーの胃腸炎；
- 肛門湿疹；
- 裂；
- 痔；
- 特発性直腸炎；
- アレルギー性角膜炎、ブドウ膜炎、虹彩炎；
- 結膜炎；
- 眼瞼炎；
- 視神経炎；
- 脈絡膜炎；
- 交感性眼炎；
- アレルギー性鼻炎、枯草熱；
- 例えば接触性皮膚炎、感染、等により引き起こされる出血性外耳炎；
- 中耳炎；
- 大脳水腫、主に腫瘍誘発性大脳水腫；
- 多発性硬化症；
- 急性脳脊髄炎；

- 髄膜炎；
- 異なった形の痙攣、例えば點頭痙攣；
- 後天性溶血性貧血；
- 特発性血小板減少症；
- 急性リンパ性白血病；
- 悪性リンパ腫；
- リンパ肉芽腫症；
- リンパ肉腫；
- 主に乳癌、気管支癌及び前立腺癌における集中的転移；
- 内分泌眼窩症；
- 甲状腺クリーゼ；
- ド・ケルヴァン甲状腺炎；
- 橋本甲状腺炎；
- 甲状腺機能亢進症；
- 過敏症ショック
- 全身性炎症応答症候群（SIRS）；
- 先天性一次腎上不全の置換療法；
- 後天性一次腎上不全の置換療法；
- 先天性二次腎上不全の置換療法；
- 後天性二次腎上不全の置換療法；
- 細胞増殖抑制剤誘発性嘔吐における 5-HT₃-アンタゴニストと組み合わせたの、嘔吐；
- 腰痛

の治療のための、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 5】 請求項 1 に記載の一般式 I の化合物の生成方法であって、下記一般式 II：

【化 4】



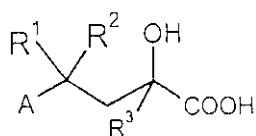
(II)

[式中、A, R¹及びR²は、式 I に示される意味を有する] で表される - ケトカルボン酸を、下記一般式 III：



[式中、R³は一般式 I に示される意味を有し、そしてR¹²はC₁-C₅-アルキル基を意味する] で表される化合物により、触媒、例えば弗化物塩又は塩基性化合物、例えばアルカリ炭酸塩の存在下で任意にはエステル化し、又はアルカリ金属化合物、例えばグリニャール試薬又はリチウムアルキルと反応せしめ、下記一般式 IV：

【化 5】



(IV)

で表される化合物を形成せしめ、

任意には、前記エステルを再び分解し、そして次に、下記一般式V：



[式中、 R^{13} は水素原子又は C_1 - C_5 -アシル基を意味し、そしてArは一般式Iにおいて示される意味を有する] で表される化合物と反応せしめ、それにより、次に、基 R^{13} を分解せしめ、又は一般式V：



[式中、 R^{13} は水素原子又は C_1 - C_5 -アシル基を意味し、そしてArは一般式Iにおいて示される意味を有する] で表される化合物と直接的に反応せしめ、

任意には、例えば酸塩化物への転換による酸機能の活性化の後、基 R^{13} をいずれかの順序で分解し、そして下記一般式III：



[式中、 R^3 及び R^{12} は上記で表された意味を有する] で表される化合物と、触媒、例えば弗化物塩又は塩基性化合物、例えばアルカリ炭酸塩の存在下で反応せしめるか、又はアルカリ金属化合物、例えばグリニャール試薬又はリチウムアルキルと反応せしめることを特徴とする方法。