

【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18年6月15日(2006.6.15)

【公表番号】特表2006-501245(P2006-501245A)

【公表日】平成18年1月12日(2006.1.12)

【年通号数】公開・登録公報2006-002

【出願番号】特願2004-531589(P2004-531589)

【国際特許分類】

C 07 D 307/80 (2006.01)

A 61 K 31/343 (2006.01)

A 61 K 31/353 (2006.01)

A 61 P 27/02 (2006.01)

A 61 P 27/06 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

C 07 D 311/04 (2006.01)

【F I】

C 07 D 307/80

A 61 K 31/343

A 61 K 31/353

A 61 P 27/02

A 61 P 27/06

A 61 P 43/00 1 1 4

C 07 D 311/04 C S P

C 07 M 7:00

【手続補正書】

【提出日】平成18年4月18日(2006.4.18)

【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

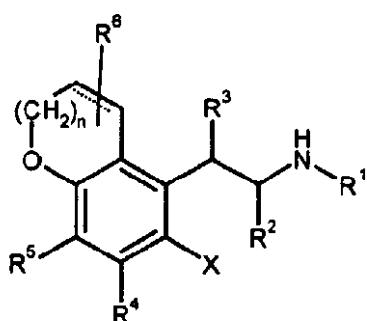
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式1によって示される化合物、あるいはそれらの薬学的に許容される塩または溶媒和物：

【化1】



式中、

R¹は、水素またはアルキル基である；

R^2 は、水素、アルキル基であるか、または R^1 と R^2 が $(CH_2)_{2-4}$ を示して複素環を完成する；
 R^3 は、水素、ヒドロキシル、アルコキシ基、またはハロゲンである；

R^4 および R^5 は、水素、ハロゲン、ニトリル、アルコキシ基、アルキルチオール、置換されたもしくは未置換のアルキル基から独立して選択されるか、あるいは R^4 と R^5 が $(CH_2)_m$ を示してシクロアルキル環を完成するか、あるいは R^4 と R^5 がフェニルまたはチオフェン環を示すかもしくはそれらを完成し、それは未置換であるか、またはハロゲン、アルキル基、もしくはアルコキシ基で置換されている；

$m=3 \sim 4$ ；

$n=1 \sim 2$ ；

R^6 は、水素、ヒドロキシル、アルコキシ基、または、ヒドロキシル、ハロゲン、もしくは NR^7R^8 で置換されたアルコキシ、 $OC(=O)Alkyl$ 、 $=O$ 、 NR^7R^8 、または置換されたもしくは未置換のアルキル基であり、

X は、アルコキシ基、ヒドロキシル、またはハロゲンである；

R^7 および R^8 は、水素、アルキル基、または $C(=O)Alkyl$ から独立して選択される。

【請求項 2】

R^1 が、水素または C_{1-4} アルキルである；

R^2 が、水素、 C_{1-4} アルキルであるか、または R^1 と R^2 が $(CH_2)_{2-4}$ を示して複素環を完成する；

R^3 が、水素、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、またはハロゲンである；

R^4 および R^5 が、水素、ハロゲン、ニトリル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオール、 C_{1-4} アルキル、ハロゲンもしくは C_{1-6} アルコキシで置換された C_{1-4} アルキルから独立して選択されるか、あるいは R^4 と R^5 が $(CH_2)_m$ を示してシクロアルキル環を完成するか、あるいは R^4 と R^5 が一緒にフェニルまたはチオフェン環を完成し、それは未置換であるか、またはハロゲン、 C_{1-4} アルキル、もしくは C_{1-4} アルコキシで置換されている；

$m=3 \sim 4$ ；

$n=1 \sim 2$ ；

R^6 が、水素、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、または、ヒドロキシル、ハロゲン、もしくは NR^7R^8 で置換された C_{1-4} アルコキシ、 $OC(=O)C_{1-6}$ アルキル、 $=O$ 、 NR^7R^8 、 C_{1-4} アルキル、またはヒドロキシル、ハロゲン、もしくは NR^7R^8 で置換された C_{1-4} アルキルであり、

X が、 C_{1-4} アルコキシ、またはヒドロキシルである；

R^7 および R^8 が、水素、 C_{1-4} アルキル、または $C(=O)C_{1-6}$ アルキルから独立して選択される、

請求項 1 に記載の化合物、あるいはそれらの薬学的に許容される塩または溶媒和物。

【請求項 3】

前記 R^2 が水素または C_{1-4} アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 および R^3 が水素である；

R^2 が C_{1-4} アルキルである；

R^4 および R^5 が、ハロゲン、ニトリル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオール、 C_{1-4} アルキル、ハロゲンで置換された C_{1-4} アルキルから独立して選択されるか、あるいは R^4 と R^5 が一緒に $(CH_2)_m$ を示してシクロアルキル環を完成するか、あるいは R^4 と R^5 が一緒にフェニルまたはチオフェン環を完成し、それは未置換であるか、もしくはハロゲン、 C_{1-4} アルキルで置換されている；

$m=3 \sim 4$ ；

$n=1$ ；

R^6 が、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシル、ハロゲン、もしくは NR^7R^8 で置換された C_{1-4} アルコキシ、 $OC(=O)C_{1-6}$ アルキル、 NR^7R^8 、またはヒドロキシル、ハロゲン、もしくは NR^7R^8 で置換された C_{1-4} アルキルであり、

X が、 C_{1-4} アルコキシまたはヒドロキシルである；

R^7 および R^8 が、水素、 C_{1-4} アルキル、または $C(=O)C_{1-6}$ アルキルから独立して選択される

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

前記化合物が以下の化合物、あるいはそれらの薬学的に許容される塩または溶媒和物：

5-(2-アミノプロピル)-8-プロモ-6-メトキシ-クロマン-3-オール；

5-((R)-2-アミノプロピル)-8-プロモ-6-メトキシ-クロマン-3-オール；

5-(2-アミノプロピル)-6-メトキシ-8-メチル-クロマン-3-オール；

5-((R)-2-アミノ-1-ヒドロキシ-プロピル)-8-プロモ-6-メトキシ-クロマン-3-オール；

シクロプロパンカルボン酸5-((R)-2-アミノプロピル)-8-プロモ-6-メトキシ-クロマン-3-イルエステル；

[5-(2-アミノプロピル)-6-メトキシ-8-メチル-クロマン-3-イル]-メタノール；

5-(2-アミノプロピル)-8-ヨード-クロマン-3,6-ジオール；または

[4-(2-アミノプロピル)-5-メトキシ-7-メチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-メタノール。

【請求項 6】

前記Xがヒドロキシルである、請求項 1 に記載の化合物。

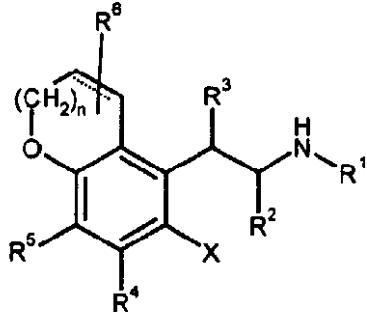
【請求項 7】

前記Xがアルコキシ基である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

以下の式1によって示される少なくとも 1 つの化合物、あるいはそれらの薬学的に許容される塩または溶媒和物を含む組成物の薬学的に有効な量を投与することを含む、正常な眼圧または高い眼圧を調節する方法：

【化 1】



式中、

R¹は、水素またはアルキル基である；

R²は、水素、アルキル基であるか、またはR¹とR²が(CH₂)_{2~4}を示して複素環を完成する；

R³は、水素、ヒドロキシル、アルコキシ基、またはハロゲンである；

R⁴およびR⁵は、水素、ハロゲン、ニトリル、アルコキシ基、アルキルチオール、置換されたもしくは未置換のアルキル基から独立して選択されるか、あるいはR⁴とR⁵が(CH₂)_mを示してシクロアルキル環を完成するか、あるいはR⁴とR⁵がフェニルまたはチオフェン環を示すもしくはそれらを完成し、それは未置換であるか、またはハロゲン、アルキル基、もしくはアルコキシ基で置換されている；

m=3~4；

n=0~2；

R⁶は、水素、ヒドロキシル、アルコキシ基、または、ヒドロキシル、ハロゲン、もしくはNR⁷R⁸で置換されたアルコキシ、OC(=O)アルキル、=O、NR⁷R⁸、または置換されたもしくは未置換のアルキル基であり、式中、n=0の場合にはR⁶は水素ではない；

Xは、アルコキシ基、ヒドロキシル、またはハロゲンである；

R⁷およびR⁸は、水素、アルキル基、またはC(=O)アルキルから独立して選択される。

【請求項 9】

化合物が、

R^1 が、水素または C_{1-4} アルキルである；

R^2 が、水素、 C_{1-4} アルキルであるか、または R^1 と R^2 が $(CH_2)_{2-4}$ を示して複素環を完成する；

R^3 が、水素、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、またはハロゲンである；

R^4 および R^5 が、水素、ハロゲン、ニトリル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオール、 C_{1-4} アルキル、ハロゲンもしくは C_{1-6} アルコキシで置換された C_{1-4} アルキルから独立して選択されるか、あるいは R^4 と R^5 が $(CH_2)_m$ を示してシクロアルキル環を完成するか、あるいは R^4 と R^5 が一緒にフェニルまたはチオフェン環を完成し、それは未置換であるか、またはハロゲン、 C_{1-4} アルキル、もしくは C_{1-4} アルコキシで置換されている；

$m=3 \sim 4$ ；

$n=0 \sim 2$ ；

R^6 が、水素、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシル、ハロゲン、または NR^7R^8 で置換された C_{1-4} アルコキシ、 $OC(=O)C_{1-6}$ アルキル、 $=O$ 、 NR^7R^8 、 C_{1-4} アルキル、またはヒドロキシル、ハロゲン、もしくは NR^7R^8 で置換された C_{1-4} アルキルであり、式中、 $n=0$ の場合には R^6 は水素ではない；

X が、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシル、またはハロゲンである；

R^7 および R^8 が、水素、 C_{1-4} アルキル、または $C(=O)C_{1-6}$ アルキルから独立して選択される；

化合物あるいはそれらの薬学的に許容される塩または溶媒和物である、

請求項8に記載の方法。

【請求項10】

化合物が、

R^1 および R^3 が水素である；

R^2 が C_{1-4} アルキルである；

R^4 および R^5 が、ハロゲン、ニトリル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオール、 C_{1-4} アルキル、ハロゲンで置換された C_{1-4} アルキルから独立して選択されるか、あるいは R^4 と R^5 が一緒に $(CH_2)_m$ を示してシクロアルキル環を完成するか、あるいは R^4 と R^5 が一緒にフェニルまたはチオフェン環を完成し、それは未置換であるか、またはハロゲン、 C_{1-4} アルキルで置換されている；

$m=3 \sim 4$ ；

$n=1$ ；

R^6 が、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシル、ハロゲン、もしくは NR^7R^8 で置換された C_{1-4} アルコキシ、 $OC(=O)C_{1-6}$ アルキル、 NR^7R^8 、またはヒドロキシル、ハロゲン、もしくは NR^7R^8 で置換された C_{1-4} アルキルであり；

X が、 C_{1-4} アルコキシまたはヒドロキシルである；

R^7 および R^8 が、水素、 C_{1-4} アルキル、または $C(=O)C_{1-6}$ アルキルから独立して選択される；

請求項8に記載の方法。

【請求項11】

前記化合物が以下の化合物、あるいはそれらの薬学的に許容される塩または溶媒和物、あるいはそれらの組み合わせである請求項8に記載の方法：

5-(2-アミノプロピル)-8-ブロモ-6-メトキシ-クロマン-3-オール；

5-((R)-2-アミノプロピル)-8-ブロモ-6-メトキシ-クロマン-3-オール；

5-(2-アミノプロピル)-6-メトキシ-8-メチル-クロマン-3-オール；

5-((R)-2-アミノ-1-ヒドロキシ-プロピル)-8-ブロモ-6-メトキシ-クロマン-3-オール；

シクロプロパンカルボン酸5-((R)-2-アミノプロピル)-8-ブロモ-6-メトキシ-クロマン-3-イルエステル；

[5-(2-アミノプロピル)-6-メトキシ-8-メチル-クロマン-3-イル]-メタノール；

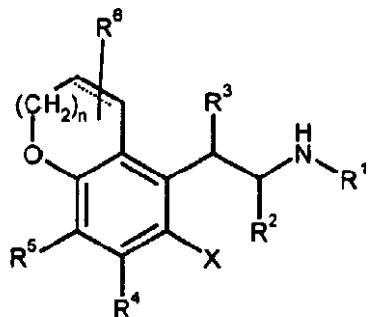
5-(2-アミノプロピル)-8-ヨード-クロマン-3,6-ジオール；または

[4-(2-アミノプロピル)-5-メトキシ-7-メチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-メタノール。

【請求項 1 2】

以下の式1によって示される少なくとも1つの化合物、あるいはそれらの薬学的に許容される塩または溶媒和物を含む組成物の薬学的に有効な量を投与することを含む、緑内障の治療方法：

【化1】



式中、

R¹は、水素またはアルキル基である；

R²は、水素、アルキル基であるか、またはR¹とR²が(CH₂)₂₋₄を示して複素環を完成する；

R³は、水素、ヒドロキシル、アルコキシ基、またはハロゲンである；

R⁴およびR⁵は、水素、ハロゲン、ニトリル、アルコキシ基、アルキルチオール、置換されたもしくは未置換のアルキル基から独立して選択されるか、あるいはR⁴とR⁵が(CH₂)_mを示してシクロアルキル環を完成するか、あるいはR⁴とR⁵がフェニルまたはチオフェン環を示すもしくはそれらを完成し、それは未置換であるか、またはハロゲン、アルキル基、もしくはアルコキシ基で置換されている；

m=3~4；

n=0~2；

R⁶は、水素、ヒドロキシル、アルコキシ基、または、ヒドロキシル、ハロゲン、もしくはNR⁷R⁸で置換されたアルコキシ、OC(=O)アルキル、=O、NR⁷R⁸、または置換されたもしくは未置換のアルキル基であり、式中、n=0の場合にはR⁶は水素ではない；

Xは、アルコキシ基、ヒドロキシル、またはハロゲンである；

R⁷およびR⁸は、水素、アルキル基、またはC(=O)アルキルから独立して選択される。

【請求項 1 3】

化合物が、

R¹が、水素またはC₁₋₄アルキルである；

R²が、水素、C₁₋₄アルキルであるか、またはR¹とR²が(CH₂)₂₋₄を示して複素環を完成する；

R³が、水素、ヒドロキシル、C₁₋₄アルコキシ、またはハロゲンである；

R⁴およびR⁵が、水素、ハロゲン、ニトリル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₆アルキルチオール、C₁₋₄アルキル、ハロゲンもしくはC₁₋₆アルコキシで置換されたC₁₋₄アルキルから独立して選択されるか、あるいはR⁴とR⁵が(CH₂)_mを示してシクロアルキル環を完成するか、あるいはR⁴とR⁵が一緒にフェニルまたはチオフェン環を完成し、それは未置換であるか、またはハロゲン、C₁₋₄アルキル、もしくはC₁₋₄アルコキシで置換されている；

m=3~4；

n=0~2；

R⁶が、水素、ヒドロキシル、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシル、ハロゲン、またはNR⁷R⁸で置換されたC₁₋₄アルコキシ、OC(=O)C₁₋₆アルキル、=O、NR⁷R⁸、C₁₋₄アルキル、またはヒドロキシル、ハロゲン、もしくはNR⁷R⁸で置換されたC₁₋₄アルキルであり、式中、n=0の場合にはR⁶は水素ではない；

Xが、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシル、またはハロゲンである；

R⁷およびR⁸が、水素、C₁₋₄アルキル、またはC(=O)C₁₋₆アルキルから独立して選択される；

化合物あるいはそれらの薬学的に許容される塩または溶媒和物である、

請求項12に記載の方法。

【請求項14】

R¹およびR³が水素である；

R²がC₁₋₄アルキルである；

R⁴およびR⁵が、ハロゲン、ニトリル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₆アルキルチオール、C₁₋₄アルキル、ハロゲンで置換されたC₁₋₄アルキルから独立して選択されるか、あるいはR⁴とR⁵が一緒に(CH₂)_mを示してシクロアルキル環を完成するか、あるいはR⁴とR⁵が一緒にフェニルまたはチオフェン環を完成し、それは未置換であるか、またはハロゲン、C₁₋₄アルキルで置換されている；

m=3~4；

n=1；

R⁶が、ヒドロキシル、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシル、ハロゲン、もしくはNR⁷R⁸で置換されたC₁₋₄アルコキシ、OC(=O)C₁₋₆アルキル、NR⁷R⁸、またはヒドロキシル、ハロゲン、もしくはNR⁷R⁸で置換されたC₁₋₄アルキルであり；

Xが、C₁₋₄アルコキシまたはヒドロキシルである；

R⁷およびR⁸が、水素、C₁₋₄アルキル、またはC(=O)C₁₋₆アルキルから独立して選択される；

請求項12に記載の方法。

【請求項15】

前記化合物が以下の化合物、あるいはそれらの薬学的に許容される塩または溶媒和物、あるいはそれらの組み合わせである、請求項12に記載の方法：

5-(2-アミノプロピル)-8-ブロモ-6-メトキシ-クロマン-3-オール；

5-((R)-2-アミノプロピル)-8-ブロモ-6-メトキシ-クロマン-3-オール；

5-(2-アミノプロピル)-6-メトキシ-8-メチル-クロマン-3-オール；

5-((R)-2-アミノ-1-ヒドロキシ-プロピル)-8-ブロモ-6-メトキシ-クロマン-3-オール；

シクロプロパンカルボン酸5-((R)-2-アミノプロピル)-8-ブロモ-6-メトキシ-クロマン-3-イルエステル；

[5-(2-アミノプロピル)-6-メトキシ-8-メチル-クロマン-3-イル]-メタノール；

5-(2-アミノプロピル)-8-ヨード-クロマン-3,6-ジオール；または

[4-(2-アミノプロピル)-5-メトキシ-7-メチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-メタノール。

【請求項16】

請求項1に記載の化合物および少なくとも1つの担体を含む、医薬組成物。

【請求項17】

有効量の請求項1に記載の少なくとも1つの化合物を患者に投与することを含む、セロトニン受容体を遮断するか、あるいはセロトニン受容体に対する結合を形成させる方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

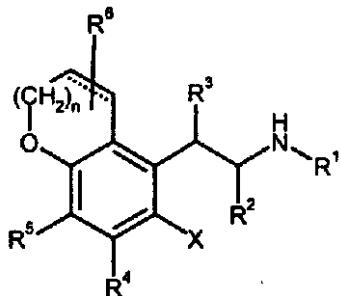
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

これらおよび他の利点を達成するため、ならびに本発明の目的に従って、本明細書中に具体化されておりそして広く記載されているように、本発明は以下の式1で示される化合物に関する：

【化1】



式中、R¹は、水素、またはC₁₋₄アルキルのようなアルキル基である；
 R²は、水素、C₁₋₄アルキルのようなアルキル基であるか、またはR¹とR²が一緒に(CH₂)₂₋₄であり、複素環を完成することができる；
 R³は、水素、ヒドロキシル、C₁₋₄アルコキシのようなアルコキシ基、またはハロゲンである；
 R⁴およびR⁵は、水素、ハロゲン、ニトリル、C₁₋₄アルコキシのようなアルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオールのようなアルキルチオ、C₁₋₄アルキルのようなアルキル基、ハロゲンもしくはC₁₋₆アルコキシで置換されたC₁₋₄アルキルのような置換されたアルキル基から独立して選択されるか；あるいは、R⁴とR⁵が一緒に(CH₂)_mであり、シクロアルキル環を完成することができるか、あるいは、R⁴とR⁵が一緒にフェニルまたはチオフェン環を完成することができ、それは未置換であるか、またはハロゲン、C₁₋₄アルキルのようなアルキル基、もしくはC₁₋₄アルコキシのようなアルコキシ基で置換されていてよい；

m=3~4；

n=0~2；

R⁶は、水素、ヒドロキシル、C₁₋₄アルコキシのようなアルコキシ基、ヒドロキシル、ハロゲン、もしくはNR⁷R⁸で置換されたC₁₋₄アルコキシのような置換されたアルコキシ、またはOC(=O)C₁₋₆アルキル、=O、NR⁷R⁸、C₁₋₄アルキルのようなアルキル基、ヒドロキシル、ハロゲン、もしくはNR⁷R⁸で置換されたC₁₋₄アルキルのような置換されたアルキル基であるが、式中、n=0の場合にはR⁶は水素ではあり得ない；

Xは、C₁₋₄アルコキシのようなアルコキシ基、ヒドロキシル、またはハロゲンである；

R⁷およびR⁸は、水素、C₁₋₄アルキルのようなアルキル基、またはC(=O)C₁₋₆アルキルから独立して選択され；点線で示した結合は単結合または二重結合を示す。

【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】

この式において、R¹は、水素、またはC₁₋₄アルキルのようなアルキル基である；
 R²は、水素、C₁₋₄アルキルのようなアルキル基であるか、またはR¹とR²が一緒に(CH₂)₂₋₄であり、複素環を完成することができる；
 R³は、水素、ヒドロキシル、C₁₋₄アルコキシのようなアルコキシ基、またはハロゲンである；
 R⁴およびR⁵は、水素、ハロゲン、ニトリル、C₁₋₄アルコキシのようなアルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオールのようなアルキルチオ、C₁₋₄アルキルのようなアルキル基、ハロゲンもしくはC₁₋₆アルコキシで置換されたアルキル基から独立して選択されるか；あるいは、R⁴とR⁵が一緒に(CH₂)_mであり、シクロアルキル環を完成することができるか、あるいは、R⁴とR⁵が一緒にフェニルまたはチオフェン環を完成することができ、それは未置換であるか、またはハロゲン、C₁₋₄アルキルのようなアルキル基、もしくはC₁₋₄アルコキシのようなアルコキシ基で置換されていてよい；

$m=3 \sim 4$;

$n=0 \sim 2$;

R^6 は、水素、ヒドロキシル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシのようなアルコキシ基、ヒドロキシル、ハロゲン、もしくは NR^7R^8 で置換された $C_{1 \sim 4}$ アルコキシのような置換されたアルコキシ基、 $OC(=O)C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $=O$ 、 NR^7R^8 、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルのようなアルキル基、または、ヒドロキシル、ハロゲン、もしくは NR^7R^8 で置換された $C_{1 \sim 4}$ アルキルのような置換されたアルキル基であるが、式中、 $n=0$ の場合には R^6 は水素ではあり得ない；

X は、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシのようなアルコキシ基、ヒドロキシル、またはハロゲンである；

R^7 および R^8 は、水素、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルのようなアルキル基、または $OC(=O)C_{1 \sim 6}$ アルキルから独立して選択され；点線で示した結合は単結合または二重結合を示す。