

【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 10 月 12 日 (2006.10.12)

【公表番号】特表 2006-519875 (P2006-519875A)

【公表日】平成 18 年 8 月 31 日 (2006.8.31)

【年通号数】公開・登録公報 2006-034

【出願番号】特願 2006-509174 (P2006-509174)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/16 (2006.01)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)
A 6 1 P 25/08 (2006.01)
A 6 1 P 25/20 (2006.01)
A 6 1 P 25/24 (2006.01)
A 6 1 P 25/14 (2006.01)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 P 1/08 (2006.01)
A 6 1 K 31/4035 (2006.01)
A 6 1 K 31/13 (2006.01)
A 6 1 K 31/198 (2006.01)
A 6 1 K 31/7076 (2006.01)
A 6 1 K 31/465 (2006.01)
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/08
 A 6 1 P 25/20
 A 6 1 P 25/24
 A 6 1 P 25/14
 A 6 1 K 45/06
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 1/08
 A 6 1 K 31/4035
 A 6 1 K 31/13
 A 6 1 K 31/198
 A 6 1 K 31/7076
 A 6 1 K 31/465
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 K 31/4245

【手続補正書】

【提出日】平成 18 年 6 月 30 日 (2006.6.30)

【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】

中枢神経系障害を治療または予防するための医薬組成物であって、選択的サイトカイン阻害剤、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体を含んでなる、前記医薬組成物。

【請求項 2】

中枢神経系障害を管理するための医薬組成物であって、選択的サイトカイン阻害剤、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体を含んでなる、前記医薬組成物。

【請求項 3】

中枢神経系障害が、パーキンソン病；アルツハイマー病；軽度認識障害；筋萎縮性側索硬化症；CNS外傷；パーキンソン症候群のあるアルツハイマー病；運動緩慢；無動症；細かい動作制御および指の器用性を損なう動作障害；発声不全；単調発語；強直；異緊張症；パーキンソン病に随伴する炎症；顔、顎部、舌または姿勢の振戦；パーキンソン病様歩行；ひきずり歩行；小刻み歩行；加速歩行；気分、認識、感覚または睡眠の障害；痴呆；うつ病；長期記憶欠損；薬剤誘発性パーキンソン症候群；血管性パーキンソン症候群；多系統萎縮；進行性核上性麻痺；原発性タウ(tau)病理のある障害；皮質の脳底神経節退化；痴呆が認められるパーキンソン症候群；運動過剰障害；舞蹈病；ハンチントン病；異緊張症；ウィルソン病；トゥーレット症候群；本態性振戦；筋間代；または晩発性動作障害である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

中枢神経系障害が、パーキンソン病；アルツハイマー病；軽度認識障害；筋萎縮性側索硬化症；CNS外傷；パーキンソン症候群のあるアルツハイマー病；運動緩慢；無動症；細かい動作制御および指の器用性を損なう動作障害；発声不全；単調発語；強直；異緊張症；パーキンソン病に随伴する炎症；顔、顎部、舌または姿勢の振戦；パーキンソン病様歩行；ひきずり歩行；小刻み歩行；加速歩行；気分、認識、感覚または睡眠の障害；痴呆；うつ病；長期記憶欠損；薬剤誘発性パーキンソン症候群；血管性パーキンソン症候群；多系統萎縮；進行性核上性麻痺；原発性タウ(tau)病理のある障害；皮質の脳底神経節退化；痴呆が認められるパーキンソン症候群；運動過剰障害；舞蹈病；ハンチントン病；異緊張症；ウィルソン病；トゥーレット症候群；本態性振戦；筋間代；または晩発性動作障害である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

中枢神経系障害がパーキンソン病である、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

中枢神経系障害がパーキンソン病である、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

中枢神経系障害を治療または予防するための医薬組成物であって、選択的サイトカイン阻害剤、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体を含んでなり、少なくとも1種の第2の有効成分と組み合わせて用いられる、前記医薬組成物。

【請求項 8】

中枢神経系障害を管理するための医薬組成物であって、選択的サイトカイン阻害剤、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体を含んでなり、少なくとも1種の第2の有効成分と組み合わせて用いられる、前記医薬組成物。

【請求項 9】

中枢神経系障害がパーキンソン病である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

中枢神経系障害がパーキンソン病である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

第2の有効成分が、ドーパミンアゴニスト、モノアミンオキシダーゼ阻害剤(MAO)、カテコール-O-メチル転移酵素阻害剤(COMT)、アマンタジン、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、制吐剤、または抗炎症剤である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

第2の有効成分が、ドーパミンアゴニスト、モノアミンオキシダーゼ阻害剤(MAO)、カテコール-O-メチル転移酵素阻害剤(COMT)、アマンタジン、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、制吐剤、または抗炎症剤である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

選択的サイトカイン阻害剤の立体異性体が鏡像異性体である、請求項 1、2、7、または 8 のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

選択的サイトカイン阻害剤が、3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)プロピオンアミドである、請求項 1、2、7、または 8 のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

選択的サイトカイン阻害剤が、3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)プロピオンアミドのR鏡像異性体またはS鏡像異性体である、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

選択的サイトカイン阻害剤が、シクロプロパンカルボン酸{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-2-メタンスルホニル-エチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル}-アミドである、請求項 1、2、7、または 8 のいずれか1項に記載の医薬組成物。

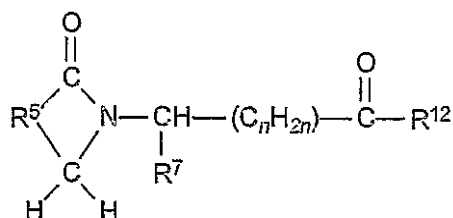
【請求項 17】

選択的サイトカイン阻害剤が、シクロプロパンカルボン酸{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-2-メタンスルホニル-エチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル}-アミドのR鏡像異性体またはS鏡像異性体である、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

選択的サイトカイン阻害剤が式(I)：

【化 1】



(I)

(式中、

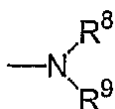
nの値は、1、2または3であり；

R⁵は、非置換であるか、あるいはニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、炭素原子が1～10個のアルキル、炭素原子が1～10個のアルコキシ、およびハロゲンからなる群から互いに独立して選択される1～4個の置換基で置換されているo-フェニレンであり；

R^7 は、(i)フェニルであるか、あるいは各基が他の基から独立してニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子が1～10個のアルキル、炭素原子が1～10個のアルコキシ、およびハロゲンからなる群から選択される1個または複数の置換基で置換されているフェニルであり；(ii)非置換であるか、あるいはニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子が1～10個のアルキル、炭素原子が1～10個のアルコキシ、およびハロゲンからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されているベンジルであり；(iii)ナフチルであり；(iv)ベンジルオキシであり；

R^{12} は、-OH、炭素原子が1～12個のアルコキシ、または

【化2】



であり；

R^8 は、水素、または炭素原子が1～10個のアルキルであり；

R^9 は、水素、炭素原子が1～10個のアルキル、 $-\text{COR}^{10}$ 、または $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ （式中、 R^{10} は、水素、炭素原子が1～10個のアルキル、またはフェニルである）である）を有する、請求項1、2、7、または8のいずれか1項に記載の医薬組成物。

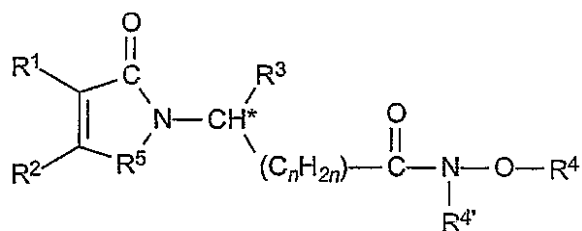
【請求項19】

選択的サイトカイン阻害剤が式(I)を有する化合物の鏡像異性体である、請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項20】

選択的サイトカイン阻害剤が式(II)：

【化3】



(II)

（式中、

R^1 および R^2 の各基は、互いに独立している場合には、水素、低級アルキルであり、あるいは、 R^1 および R^2 は、各基が結合する図示した炭素原子と一緒にいる場合には、非置換であるか、あるいはニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、炭素原子が1～10個のアルキル、炭素原子が1～10個のアルコキシ、およびハロゲンからなる群から互いに独立して選択される1～4個の置換基で置換されている、o-フェニレン、o-ナフチレン、またはシクロヘキセン-1,2-ジイルであり；

R^3 は、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子が1～10個のアルキル、炭素原子が1～10個のアルコキシ、炭素原子が1～10個のアルキルチオ、ベンジルオキシ、炭素原子が3～6個のシクロアルコキシ、 C_4-C_6 -シクロアルキリデンメチル、 C_3-C_{10} -アルキリデンメチル、インダニルオキシ、およびハロゲン

からなる群から選択される1～4個の置換基で置換されているフェニルであり；

R^4 は、水素、炭素原子が1～6個のアルキル、フェニル、またはベンジルであり；

$R^{4'}$ は、水素、または炭素原子が1～6個のアルキルであり；

R^5 は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{NHCO}-$ であり；

n の値は、0、1、または2である）

を有する、請求項1、2、7、または8のいずれか1項に記載の医薬組成物。

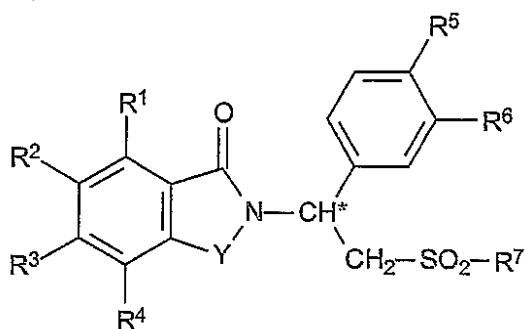
【請求項21】

選択的サイトカイン阻害剤が式(II)を有する化合物の鏡像異性体である、請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項22】

選択的サイトカイン阻害剤が式(III)：

【化4】



(III)

(式中、

*を印した炭素原子はキラル中心を構成しており；

Y は、 $\text{C}=\text{O}$ 、 CH_2 、 SO_2 、または $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の各基は、互いに独立して、水素、ハロゲン、炭素原子が1～4個のアルキル、炭素原子が1～4個のアルコキシ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、または $-\text{NR}^8\text{R}^9$ であるか；あるいは炭素原子に隣接している R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の任意の2個の基は、図示したフェニレン環と一緒にあって、ナフチリデンであり；

R^5 および R^6 の各基は、他の基から独立して、水素、炭素原子が1～4個のアルキル、炭素原子が1～4個のアルコキシ、シアノ、炭素原子が18個以下のシクロアルコキシであり；

R^7 は、ヒドロキシ、炭素原子が1～8個のアルキル、フェニル、ベンジル、または NR^8R^9 であり；

R^8 および R^9 の各基は、他の基から独立して、水素、炭素原子が1～8個のアルキル、フェニル、またはベンジルであるか、あるいは R^8 および R^9 の1個の基が水素であり、かつ他の基が $-\text{COR}^{10}$ または $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ であるか、あるいは、 R^8 および R^9 は、互いに一緒にあって、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}^1\text{CH}_2\text{CH}_2-$ （式中、 X^1 は $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NH}-$ である）であり；

$R^{8'}$ および $R^{9'}$ の各基は、他の基から独立して、水素、炭素原子が1～8個のアルキル、フェニル、またはベンジルであるか、あるいは、 $R^{8'}$ および $R^{9'}$ の1個の基は水素であり、かつ他の基が $-\text{COR}^{10'}$ または $-\text{SO}_2\text{R}^{10'}$ であるか、あるいは、 $R^{8'}$ および $R^{9'}$ は、一緒にあって、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}^2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ （式中、 X^2 は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NH}-$ である）であり、

R^{10} は、水素、炭素原子が1～8個のアルキル、またはフェニルであり、

$R^{10'}$ は、水素、炭素原子が1～8個のアルキル、またはフェニルである）

を有する、請求項1、2、7、または8のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項23】

選択的サイトカイン阻害剤が前記化合物の鏡像異性体である、請求項22に記載の医薬

組成物。

【請求項 2 4】

中枢神経系障害に罹患している患者における第2の有効成分の投与に伴う副作用を低減または回避するための医薬組成物であって、選択的サイトカイン阻害剤、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体を含んでなり、第2の有効成分と組み合わせて用いられる、前記医薬組成物。

【請求項 2 5】

中枢神経系障害を治療、予防、または管理するのに有効な量の選択的サイトカイン阻害剤、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体と、担体とを含んでなる医薬組成物。

【請求項 2 6】

中枢神経系障害を治療、予防、または管理するのに有効な量の選択的サイトカイン阻害剤、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体と、第2の有効成分とを含んでなる医薬組成物。

【請求項 2 7】

第2の有効成分が、ドーパミンアゴニスト、モノアミノオキシダーゼ阻害剤(MAO)、カテコール-O-メチル転移酵素阻害剤(COMT)、アマンタジン、抗コリン剤、制吐剤、または抗炎症剤である、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 4 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 4 1】

(式中、

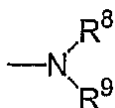
nの値は、1、2または3であり；

R⁵は、非置換であるか、あるいはニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、炭素原子が1～10個のアルキル、炭素原子が1～10個のアルコキシ、およびハロゲンからなる群から互いに独立して選択される1～4個の置換基で置換されているo-フェニレンであり；

R⁷は、(i)フェニルであるか、あるいは各基が他の基から独立してニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子が1～10個のアルキル、炭素原子が1～10個のアルコキシ、およびハロゲンからなる群から選択される1個または複数個の置換基で置換されているフェニルであり；(ii)非置換であるか、あるいはニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子が1～10個のアルキル、炭素原子が1～10個のアルコキシ、およびハロゲンからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されているベンジルであり；(iii)ナフチルであり；(iv)ベンジルオキシであり；

R¹²は、-OH、炭素原子が1～12個のアルコキシ、または

【化 2】



【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 5 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0054】

(式中、

*を印した炭素原子はキラル中心を構成しており；

Yは、C=O、CH₂、SO₂またはCH₂C=Oであり；

R¹、R²、R³およびR⁴の各基は、互いに独立して、水素、ハロゲン、炭素原子が1～4個のアルキル、炭素原子が1～4個のアルコキシ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、または-NR⁸R⁹であるか；あるいは炭素原子に隣接しているR¹、R²、R³およびR⁴の任意の2個の基は、図示したフェニレン環と一緒にあって、ナフチリデンであり；

R⁵およびR⁶の各基は、他の基から独立して、水素、炭素原子が1～4個のアルキル、炭素原子が1～4個のアルコキシ、シアノ、炭素原子が18個以下のシクロアルコキシであり；

R⁷は、ヒドロキシ、炭素原子が1～8個のアルキル、フェニル、ベンジル、またはNR⁸'R⁹'であり；

R⁸およびR⁹の各基は、他の基から独立して、水素、炭素原子が1～8個のアルキル、フェニル、またはベンジルであるか、あるいはR⁸およびR⁹の1個の基が水素であり、かつ他の基が-COR¹⁰または-SO₂R¹⁰であるか、あるいは、R⁸およびR⁹は、一緒にあって、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、または-CH₂CH₂X¹CH₂CH₂-（式中、X¹は-O-、-S-または-NH-である）であり；

R⁸'およびR⁹'の各基は、他の基から独立して、水素、炭素原子が1～8個のアルキル、フェニル、またはベンジルであるか、あるいは、R⁸'およびR⁹'の1個の基は水素であり、かつ他の基が-COR¹⁰'または-SO₂R¹⁰'であるか、あるいは、R⁸'およびR⁹'は、一緒にあって、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、または-CH₂CH₂X²CH₂CH₂-（式中、X²は、-O-、-S-または-NH-である）であり、

R¹⁰は、水素、炭素原子が1～8個のアルキル、またはフェニルであり、

R¹⁰'は、水素、炭素原子が1～8個のアルキル、またはフェニルである）

で表されるものが含まれる。