

【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24年10月4日 (2012.10.4)

【公表番号】特表2012-500260(P2012-500260A)

【公表日】平成24年1月5日 (2012.1.5)

【年通号数】公開・登録公報2012-001

【出願番号】特願2011-523805(P2011-523805)

【国際特許分類】

C 0 7 D 209/12 (2006.01)

C 0 7 D 263/58 (2006.01)

C 0 7 D 417/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/423 (2006.01)

A 6 1 K 31/427 (2006.01)

A 6 1 K 31/4184 (2006.01)

C 0 7 D 307/80 (2006.01)

C 0 7 D 275/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/428 (2006.01)

C 0 7 D 401/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/404 (2006.01)

A 6 1 K 31/538 (2006.01)

C 0 7 D 413/04 (2006.01)

C 0 7 D 307/83 (2006.01)

C 0 7 D 235/12 (2006.01)

C 0 7 D 405/06 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 33/06 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 209/12

C 0 7 D 263/58

C 0 7 D 417/04

A 6 1 K 31/423

A 6 1 K 31/427

A 6 1 K 31/4184

C 0 7 D 307/80

C 0 7 D 275/04

A 6 1 K 31/428

C 0 7 D 401/06

A 6 1 K 31/404

A 6 1 K 31/538

C 0 7 D 413/04

C 0 7 D 307/83

C 0 7 D 235/12

C 0 7 D 405/06

A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 33/06
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 7/06

【手続補正書】

【提出日】平成24年8月17日(2012.8.17)

【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

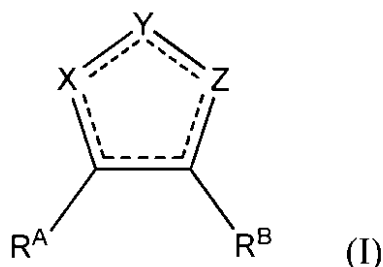
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化学構造式(I)

【化 1】



に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、溶媒和物、または多形体

[式中、

Xは、O、N- R^{XN1} または $CR^{XC1}R^{XC2}$ であり、

Yは、O、N- R^{YN1} または $CR^{YC1}R^{YC2}$ であり、かつ

Zは、O、N- R^{ZN1} または $CR^{ZC1}R^{ZC2}$ であり(但し、YがOであるなら、XまたはZの少なくとも一方はN- R^{YN1} であり、かつXおよびZはO以外である)、

R^{XN1} は、存在しない(Nは-N=であり、そのため隣接原子と二重結合を形成している)か、H、置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アルキル、アルケンもしくはアルキン基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_7$ アシル基、置換されていてもよい $(CH_2)_j$ -フェニル基、または置換されていてもよい $(CH_2)_m$ -複素環式(好ましくはヘテロアリール)基であり、

R^{YN1} は、存在しないか、H、置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アルキル、アルケンもしくはアルキン基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アシル基、置換されていてもよい $(CH_2)_j$ -フェニル基、または置換されていてもよい $(CH_2)_m$ -複素環式(好ましくはヘテロアリール)基であり、

R^{ZN1} は、存在しないか、H、置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アルキル、アルケンもしくはアルキン基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アシル基、置換されていてもよい $(CH_2)_j$ -フェニル基、または置換されていてもよい $(CH_2)_m$ -複素環式(好ましくはヘテロアリール)基であり、

R^{XC1} は、存在しない(Cは-C=であり、そのため隣接原子と二重結合を形成している)か、H、置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルキルであるか、あるいは R^{XC2} と一緒に $=O$ (ケト)もしくは $=C$ 基を形成し(好ましくは、 R^{XC1} は存在しない)、

R^{XC2} は、H、置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アルキル、アルケンもしくはアルキン基(R^{XC1} が置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ 基であるなら、好ましくは、 R^{XC2} は置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ 基である)、置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アシル基、置換されていてもよい $C_2 \sim C_8$ エステルもしくはカルボキシエステル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_7$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_2 \sim C_8$ エーテル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_7$ アミドもしくはカルボキサミド基、 $C_1 \sim C_7$ ウレタンもしくは尿素基、置換されていてもよい $(CH_2)_j$ -フェニル基、または置換されていてもよい $(CH_2)_m$ -複素環式(好ましくは、ヘテロアリール)基であるか、あるいは R^{XC1} と一緒に $=O$ (ケト)基または $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換されていてもよい $(CH_2)_j$ -フェニル基もしくは置換されていてもよい $(CH_2)_m$ -複素環式(好ましくは、ヘテロアリール)基で置換されていてもよい $=C$ 基を形成し、

R^{YC1} は、存在しないか、H、置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルキルであるか、あるいは R^{YC2} と一緒に $=O$ (ケト)基または $=C$ 基を形成し(好ましくは、 R^{YC1} は存在しない)、

R^{YC2} は、H、置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アルキル、アルケンもしくはアルキン基(R^{YC1} が置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ 基であるなら、好ましくは、 R^{YC2} は置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ 基である)、置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アシル基、置換されていてもよい $C_2 \sim C_8$ エステルもしくはカルボキシエステル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_7$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_2 \sim C_8$ エーテル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_7$ アミドもしくはカルボキサミド基、 $C_1 \sim C_7$ ウレタンもしくは尿素基、置換されていてもよい $(CH_2)_j$ -フェニル基、または置換されていてもよい $(CH_2)_m$ -複素環式(好ましくは、ヘテロアリール)基であるか、あるいは R^{YC1} と一緒に $=O$ (ケト)または $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換されていてもよい $(CH_2)_j$ -フェニル基または置換されていてもよい $(CH_2)_m$ -複素環式(好ましくはヘテロアリール)基で置換されていてもよい $=C$ 基であり、

R^{ZC1} は、存在しないか、H、置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルキルであるか、あるいは R^{ZC2} と一緒に $=O$ (ケト)基または $=C$ 基を形成し(好ましくは、 R^{ZC1} は存在しない)、

R^{ZC2} は、H、置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アルキル、アルケンもしくはアルキン基(R^{ZC1} が置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ 基であるなら、好ましくは、 R^{ZC2} は置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ 基である)、置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アシル基、置換されていてもよい $C_2 \sim C_8$ エステルもしくはカルボキシエステル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_7$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_2 \sim C_8$ エーテル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_7$ アミドもしくはカルボキサミド基、 $C_1 \sim C_7$ ウレタンもしくは尿素基、置換されていてもよい $(CH_2)_j$ -フェニル基、または置換されていてもよい $(CH_2)_m$ -複素環式(好ましくは、ヘテロアリール)基であるか、あるいは R^{ZC1} と一緒に $=O$ (ケト)基または $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換されていてもよい $(CH_2)_j$ -フェニル基もしくは置換されていてもよい $(CH_2)_m$ -複素環式(好ましくは、ヘテロアリール)基で置換されていてもよい $=C$ 基を形成し、

R^A および R^B は、一緒に $=O$ 、置換されていてもよい5、6または7員の炭素環式または複素環式環(好ましくは、置換されていてもよい芳香族またはヘテロ芳香族環、より好ましくは置換されていてもよいフェニル環または1つの窒素基を含むヘテロ芳香族環、好ましくはピリジル基)を形成し、

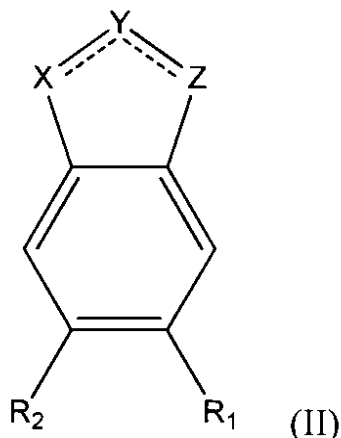
各jは、独立に、0、1、2、3、4または5であり、かつ

各mは、独立に、0、1、2、3、4または5である]。

【請求項2】

化学構造式II

【化 2】



に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、溶媒和物、または多形体

[式中、

X、YおよびZは、化合物(I)について前に説明した通りであり、かつ

R₁およびR₂は、それぞれ独立に、H、OH、COOH、ハロゲン、CN、OH、置換されていてもよいC₁~C₈アルキル、置換されていてもよいO-(C₁~C₆)アルキル、SH、S-(C₁~C₆)アルキル、置換されていてもよいC₁~C₈アシル、置換されていてもよいC₂~C₈エーテル、置換されていてもよいC₂~C₈エステルもしくはカルボキシエステル、置換されていてもよいC₂~C₈チオエステル、C₁~C₆アルキル基で置換されていてもよいアミド、1つもしくは2つのC₁~C₆アルキルもしくはアルカノール基で置換されていてもよいカルボキシアミド、および1つもしくは2つのC₁~C₆アルキルもしくはアルカノール基で置換されていてもよいアミンである]。

【請求項 3】

R₁およびR₂が、それぞれ独立に、H、CH₃、CH₂CH₃、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、OH、OCH₃、SH、SCH₃、F、Cl、Br、またはIである、請求項2に記載の化合物。

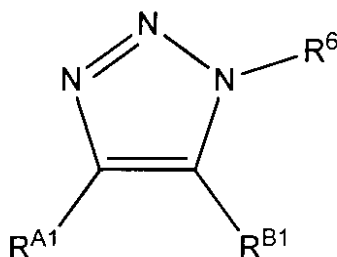
【請求項 4】

R₁およびR₂の一方がHであり、残りが、ヒドロキシル、C₁~C₈アルキルもしくはアルコキシであり、かつZがN-ベンジルであり、前記ベンジル基が、最大で3つまでのC₁~C₆アルキルもしくはアルコキシ基で置換されている、請求項2に記載の化合物。

【請求項 5】

化学構造式

【化 3】



に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、溶媒和物、または多形体

[式中、

R^{A1}およびR^{B1}は、置換されていてもよい5、6または7員の炭素環式(好ましくはフェニル)環または複素環式(好ましくはピリジルなどのヘテロアリール)基であり、

R⁶は、H、置換されていてもよいC₁~C₈アルキル、アルケンもしくはアルキン基、置換

されていてもよい $C_5 \sim C_{14}(CH_2)_j$ -炭素環式基、または置換されていてもよい $C_4 \sim C_{13}(CH_2)_m$ -複素環式基であり、

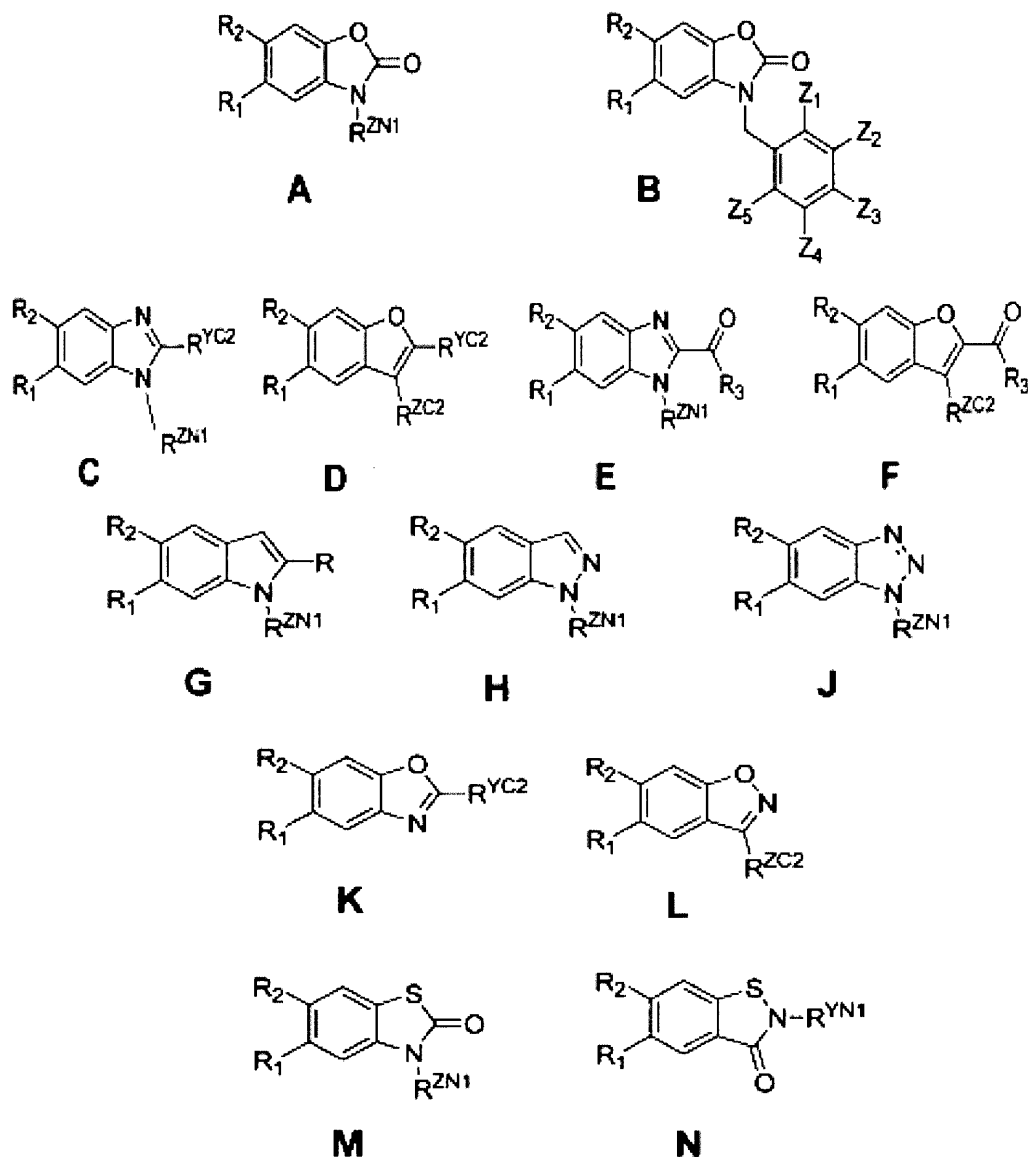
各jは、独立に、0、1、2、3、4または5であり、かつ

各mは、独立に、0、1、2、3、4または5である]。

【請求項6】

化学構造式A～N

【化4】



のいずれかに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、溶媒和物、または多形体

[式中、

R^{YN1}、R^{ZN1}、R^{YC2}およびR^{ZC2}は、化合物(II)について前に説明した通りであり、

R₁、R₂、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄およびZ₅は、それぞれ独立に、H、ヒドロキシル、置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アルキル、アルケンもしくはアルキン基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アシル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、置換されていてもよい $C_2 \sim C_8$ エーテル、置換されていてもよい $C_2 \sim C_8$ エステル基、置換されていてもよい $C_5 \sim C_{11}(CH_2)_j$ -炭素環式基(前記炭素環式基は置換されていてもよい5、6もしくは7員環(好ましくは、 $(CH_2)_j$ -フェニル基を形成しており、そのフェニル基は置換されていてもよい)、置換されていてもよい $(CH_2)_m$ -複素環式基(好ましくは、置換されていてもよいヘテロアリール基)、アルコキシ、ハロゲン、カルボン酸、シアノ、エーテル、エステル、アシル、ニトロ、アミ

ン(モノまたはジアルキル置換アミンなど)、または $(CH_2)_j-OH$ であり、

R_3 は、H、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換されていてもよい $O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、置換されていてもよいアリール基または複素環基であり、

各 j は、独立に、0、1、2、3、4または5であり、かつ

各 m は、独立に、0、1、2、3、4または5である]。

【請求項 7】

R_1 および R_2 が、それぞれ独立に、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、OH、 OCH_3 、S H、 SCH_3 、F、Cl、Br、またはIである、請求項6に記載の化合物。

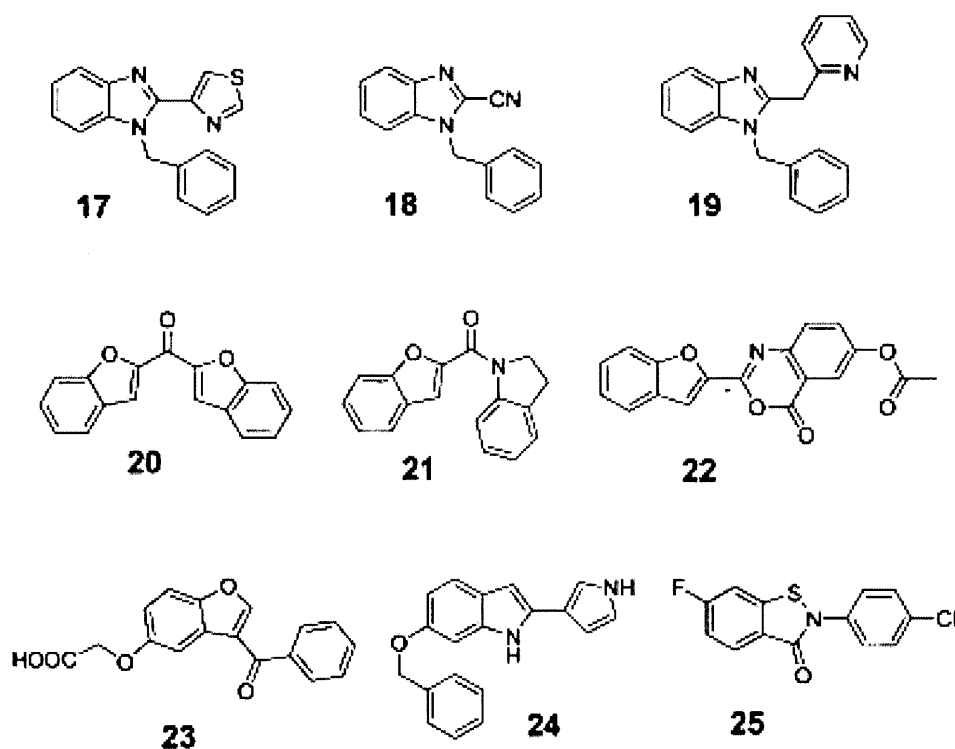
【請求項 8】

R_1 、 R_2 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、および Z_5 が、独立に、H、ヒドロキシル、ハロ、 CH_3 または $OC H_3$ である、請求項6または7に記載の化合物。

【請求項 9】

化学構造式17～25

【化 5】

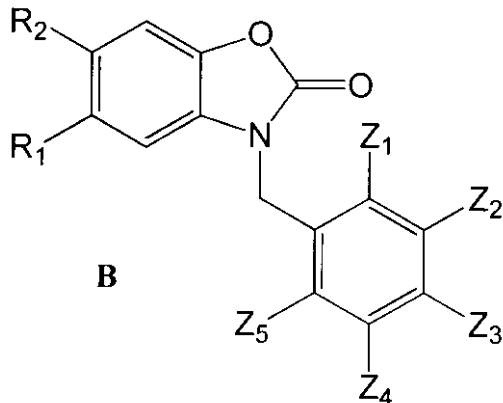


のいずれかの化合物。

【請求項 10】

化学構造式B

【化 6】



に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、溶媒和物、または多形体

[式中、

R_1 および R_2 は、それぞれ独立に、H、OH、CN、 NO_2 、ハロゲン、1～3個のヒドロキシル基もしくは1～3個のハロゲン基で置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル基、または $-(\text{CH}_2)_j\text{OR}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_j\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ もしくは $-(\text{CH}_2)_j\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 基から選択され、ここで、 R^a は、H、1～3個のヒドロキシル基もしくは1～3個のハロゲン基で置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ 基アルキルであり、各 j は、それぞれ独立に、0、1、2または3であり、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 および Z_5 は、それぞれ独立に、H、1～3個のヒドロキシル基もしくは1～3個のハロゲン基で置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル基、または $-(\text{CH}_2)_j\text{OR}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_j\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ もしくは $-(\text{CH}_2)_j\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 基であり、ここで、 R^a は、H、1～3個のヒドロキシル基もしくは1～3個のハロゲン基で置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル基であり、各 j は、それぞれ独立に、0、1、2または3である]。

【請求項 1 1】

Z_4 および Z_5 が、双方ともHである、請求項10に記載の化合物。

【請求項 1 2】

R_1 が、H、 CH_3 、 OCH_3 、FまたはOHであり、 R_2 が、H、 CH_3 またはOHであり、 Z_1 がHまたは OC_3H_7 であり、 Z_2 がH、OHまたは OCH_3 であり、かつ Z_3 がHまたは OCH_3 である、請求項10または11に記載の化合物。

【請求項 1 3】

R_1 が CH_3 であり、 R_2 がHであり、 Z_1 が OCH_3 であり、 Z_2 がHであり、 Z_3 がHであり、 Z_4 がHであり、かつ Z_5 がHである、請求項10に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R_1 が CH_3 であり、 R_2 がHであり、 Z_1 がHであり、 Z_2 がHであり、 Z_3 がHであり、 Z_4 がHであり、かつ Z_5 がHである、請求項10に記載の化合物。

【請求項 1 5】

R_1 がHであり、 R_2 がOHであり、 Z_1 がHであり、 Z_2 がHであり、 Z_3 が OCH_3 であり、 Z_4 がHであり、かつ Z_5 がHである、請求項10に記載の化合物。

【請求項 1 6】

R_1 がFであり、 R_2 がHであり、 Z_1 がHであり、 Z_2 がHであり、 Z_3 がHであり、 Z_4 がHであり、かつ Z_5 がHである、請求項10に記載の化合物。

【請求項 1 7】

R_1 が CH_3 であり、 R_2 がHであり、 Z_1 がHであり、 Z_2 がOHであり、 Z_3 がHであり、 Z_4 がHであり、かつ Z_5 がHである、請求項10に記載の化合物。

【請求項 1 8】

R_1 が CH_3 であり、 R_2 がHであり、 Z_1 がHであり、 Z_2 が OCH_3 であり、 Z_3 がHであり、 Z_4 がHであり、かつ Z_5 がHである、請求項10に記載の化合物。

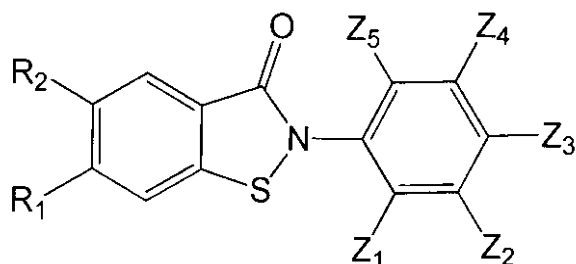
【請求項 19】

R_1 がOHであり、 R_2 がHであり、 Z_1 がOCH₃であり、 Z_2 がOCH₃であり、 Z_3 がHであり、 Z_4 がHであり、かつ Z_5 がHである、請求項10に記載の化合物。

【請求項 20】

化学構造式

【化 7】



に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、溶媒和物、または多形体

[式中、

R_1 および R_2 は、それぞれ独立に、H、OH、CN、NO₂、ハロゲン、1～3個のヒドロキシル基もしくは少なくとも1～3個のハロゲン基で置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、または-(CH₂)_jOR^a、-(CH₂)_jC(O)R^aもしくは-(CH₂)_jOC(O)R^a基から選択され、ここで、R^aは、H、1～3個のヒドロキシル基もしくは1～3個のハロゲン基で置換されていてもよいC₁～C₃アルキル基であり、各jは、独立に、0、1、2または3であり、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 および Z_5 は、それぞれ独立に、H、1～3個のヒドロキシル基もしくは1～3個のハロゲン基で置換されていてもよいC₁～C₃アルキル基、または-(CH₂)_jOR^a、-(CH₂)_jC(O)R^aもしくは-(CH₂)_jOC(O)R^a基であり、ここで、R^aは、H、1～3個のヒドロキシル基もしくは1～3個のハロゲン基で置換されていてもよいC₁～C₃アルキル基であり、各jは、独立に、0、1、2または3である]。

【請求項 21】

R_1 が、H、F、BrまたはCNであり、 R_2 が、H、F、Cl、CF₃、NO₂またはCNであり、 Z_1 がHまたはOCH₃であり、 Z_2 が、H、OH、CH₂OH、CH₂OAcまたはOCH₃であり、 Z_3 が、H、ClまたはOCH₃であり、 Z_4 がHであり、かつ Z_5 がHである、請求項20に記載の化合物。

【請求項 22】

R_1 がHであり、 R_2 がFであり、 Z_1 がHであり、 Z_2 がHであり、 Z_3 がClであり、 Z_4 がHであり、かつ Z_5 がHである、請求項20に記載の化合物。

【請求項 23】

R_1 がFであり、 R_2 がHであり、 Z_1 がHであり、 Z_2 がHであり、 Z_3 がClであり、 Z_4 がHであり、かつ Z_5 がHである、請求項20に記載の化合物。

【請求項 24】

R_1 がFであり、 R_2 がHであり、 Z_1 がHであり、 Z_2 がCH₂OAcであり、 Z_3 がHであり、 Z_4 がHであり、かつ Z_5 がHである、請求項20に記載の化合物。

【請求項 25】

R_1 がCNであり、 R_2 がHであり、 Z_1 がHであり、 Z_2 がHであり、 Z_3 がClであり、 Z_4 がHであり、かつ Z_5 がHである、請求項20に記載の化合物。

【請求項 26】

有効量の少なくとも1種の請求項1から25のいずれか一項に記載の化合物を、薬学的に許容される担体、添加剤または賦形剤と組み合わせて含む剤形である医薬組成物。

【請求項 27】

治療有効量の請求項1から25のいずれか一項に記載の化合物を含む、MIF高発現と関連する疾患を患う対象を治療するための組成物。

【請求項 28】

MIF高発現と関連する疾患が、自己免疫疾患、がん、感染症、慢性疾患による貧血、マラリア、喘息、または自閉症スペクトラム障害である、請求項27に記載の組成物。

【請求項 29】

治療有効量の請求項1から25のいずれか一項に記載の化合物を含む、MIF低発現と関連する疾患を患う対象を治療するための組成物。

【請求項 30】

MIF低発現と関連する疾患が、急性感染症、細菌感染症、ウイルス感染症、真菌感染症、敗血症、呼吸器疾患につながる感染症、感染症に由来する呼吸器疾患、あるいはグラム陽性、グラム陰性細菌またはマイコバクテリアによって引き起こされる感染症もしくは疾患である、請求項29に記載の組成物。