

【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5月15日(2008.5.15)

【公表番号】特表2007-538004(P2007-538004A)

【公表日】平成19年12月27日(2007.12.27)

【年通号数】公開・登録公報2007-050

【出願番号】特願2007-504171(P2007-504171)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (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 43/00 (2006.01)
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)
A 6 1 K 31/517 (2006.01)
A 6 1 K 31/473 (2006.01)
A 6 1 K 31/4738 (2006.01)
A 6 1 K 31/13 (2006.01)
A 6 1 K 31/445 (2006.01)
C 0 7 D 401/06 (2006.01)
C 0 7 D 403/06 (2006.01)
C 0 7 D 405/04 (2006.01)
C 0 7 D 471/06 (2006.01)
C 0 7 D 211/22 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/517
A 6 1 K 31/473
A 6 1 K 31/4738
A 6 1 K 31/13
A 6 1 K 31/445
C 0 7 D 401/06
C 0 7 D 403/06
C 0 7 D 405/04
C 0 7 D 471/06
C 0 7 D 211/22

【手続補正書】

【提出日】平成20年3月18日(2008.3.18)

【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

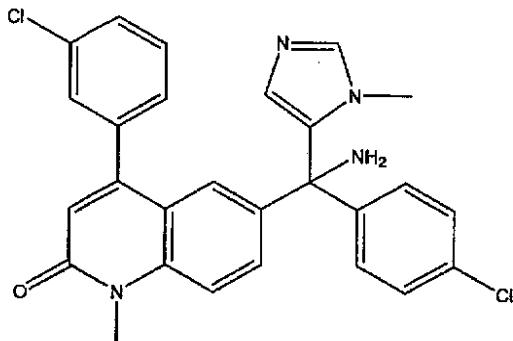
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

シヌクレイノパチー被験体を治療するための組成物であって、次式のファルネシル転移酵素阻害剤、あるいはそれらの立体異性体、または薬学的に受容可能な酸または塩基付加塩形態を含有する組成物：

【化1】



【請求項2】

前記被験体が、ヒトである、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記ファルネシル転移酵素阻害剤、あるいはそれらの立体異性体、または薬学的に受容可能な酸または塩基付加塩形態の、シヌクレイノパチー被験体を治療するための有効量を含み、前記有効量が前記1日1回から1ヶ月に1回までの投与頻度で、10ng / 体重1kg ~ 1000mg / 体重1kgとなる請求項2に記載の組成物。

【請求項4】

さらに、1種以上の非ファルネシル転移酵素阻害剤化合物を含む、請求項3に記載の組成物。

【請求項5】

各非ファルネシル転移酵素阻害剤化合物が、ドーパミンアゴニスト、DOPA脱炭酸酵素阻害剤、ドーパミン前駆体、モノアミン酸化酵素遮断薬、カテコールO-メチル転移酵素阻害剤、抗コリン作動薬、およびNMDAアンタゴニストからなる群から選択される、請求項4に記載の組成物。

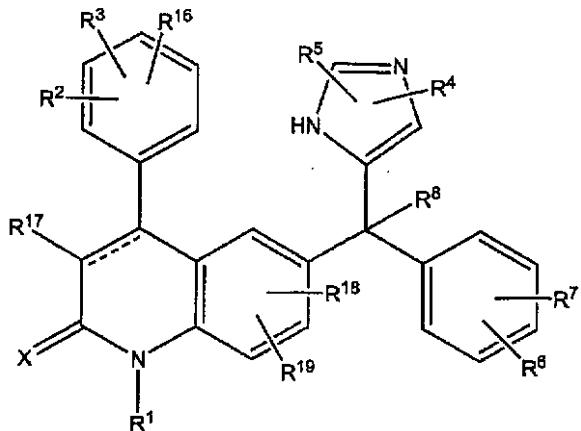
【請求項6】

各非ファルネシル転移酵素阻害剤化合物が、メマンチン、アリセプト、および他のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤からなる群から選択される、請求項4に記載の組成物。

【請求項7】

シヌクレイノパチー被験体を治療するための組成物であって、次式のファルネシル転移酵素阻害剤、あるいはそれらの立体異性体、または薬学的に受容可能な酸または塩基付加塩形態を含有する組成物：

【化2】



式中、点線は、任意で結合を表わす；

Xは、酸素または硫黄である；

R¹は、水素、C_{1～12}アルキル、Ar¹、Ar²C_{1～6}アルキル、キノリニルC_{1～6}アルキル、ピリジルC_{1～6}アルキル、

ヒドロキシC_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルキルオキシC_{1～6}アルキル、モノ-またはジ(C_{1～6}アルキル)アミノC_{1～6}アルキル、アミノC_{1～6}アルキル、または次式の基である：-Alk¹-C(=O)-R⁹、-Alk¹-S(O)-R⁹または-Alk¹-S(O)₂-R⁹であって、ここで、Alk¹は、C_{1～6}アルカンジイルであり、

R⁹は、ヒドロキシ、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルキルオキシ、アミノ、C_{1～8}アルキルアミノまたは置換C_{1～8}アルキルアミノであり、前記置換C_{1～8}アルキルアミノは、C_{1～6}アルキルオキシカルボニルで置換されている；

R²、R³およびR¹⁶は、それぞれ別個に、水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルキルオキシ、ヒドロキシC_{1～6}アルキルオキシ、C_{1～6}アルキルオキシC_{1～6}アルキルオキシ、アミノC_{1～6}アルキルオキシ、モノ-またはジ(C_{1～6}アルキル)アミノC_{1～6}アルキルオキシ、Ar¹、Ar²C_{1～6}アルキル、Ar²オキシ、Ar²C_{1～6}アルキルオキシ、ヒドロキシカルボニル、C_{1～6}アルキルオキシカルボニル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、C_{2～6}アルケニル、4,4-ジメチルオキサゾリルである；

または隣接位置にあるとき、R²およびR³は、一緒になって、次式の二価の基を形成し得る：

- O-CH₂-O- (a-1),
- O-CH₂-CH₂-O- (a-2),
- O-CH=CH- (a-3),
- O-CH₂-CH₂- (a-4),
- O-CH₂-CH₂-CH₂- (a-5)、または
- CH=CH-CH=CH- (a-6)；

R⁴およびR⁵は、それぞれ別個に、水素、ハロ、Ar¹、C_{1～6}アルキル、ヒドロキシC_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルキルオキシC_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルキルオキシ、C_{1～6}アルキルチオ、アミノ、ヒドロキシカルボニル、C_{1～6}アルキルオキシカルボニル、C_{1～6}アルキルS(O)C_{1～6}アルキルまたはC_{1～6}アルキルS(O)₂C_{1～6}アルキルである；

R⁶およびR⁷は、それぞれ別個に、水素、ハロ、シアノ、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルキルオキシ、Ar²オキシ、トリハロメチル、C_{1～6}アルキルチオ、ジ(C_{1～6}アルキル)アミノであるか、または

隣接位置にあるとき、R⁶およびR⁷は、一緒になって、次式の二価の基を形成し

得る：

- O - C H₂ - O - (c-1)、または
- C H = C H - C H = C H - (c-2)；

R⁸は、水素、C₁~₆アルキル、シアノ、ヒドロキシカルボニル、C₁~₆アルキルオキシカルボニル、C₁~₆アルキルカルボニルC₁~₆アルキル、シアノC₁~₆アルキル、C₁~₆アルキルオキシカルボニルC₁~₆アルキル、カルボキシC₁~₆アルキル、ヒドロキシC₁~₆アルキル、アミノC₁~₆アルキル、モノ-またはジ(C₁~₆アルキル)アミノC₁~₆アルキル、イミダゾリル、ハロC₁~₆アルキル、C₁~₆アルキルオキシC₁~₆アルキル、アミノカルボニルC₁~₆アルキル、または次式の基である：

- O - R^{1 0} (b-1)、
- S - R^{1 0} (b-2)、
- N - R^{1 1} R^{1 2} (b-3)、

ここで、

R^{1 0}は、水素、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルキルカルボニル、Ar¹、Ar²C₁~₆アルキル、C₁~₆アルキルオキシカルボニルC₁~₆アルキル、または、次式の基：- Alk² - OR^{1 3} - もしくは - Alk² - NR^{1 4} R^{1 5}である；

R^{1 1}は、水素、C₁~_{1 2}アルキル、Ar¹またはAr²C₁~₆アルキルである；

R^{1 2}は、水素、C₁~₆アルキル、C₁~_{1 6}アルキルカルボニル、C₁~₆アルキルオキシカルボニル、C₁~₆アルキルアミノカルボニル、Ar¹、Ar²C₁~₆アルキル、C₁~₆アルキルカルボニルC₁~₆アルキル、天然アミノ酸、Ar¹カルボニル、Ar²C₁~₆アルキルカルボニル、アミノカルボニルカルボニル、C₁~₆アルキルオキシC₁~₆アルキルカルボニル、ヒドロキシ、C₁~₆アルキルオキシ、アミノカルボニル、ジ(C₁~₆アルキル)アミノC₁~₆アルキルカルボニル、アミノ、C₁~₆アルキルアミノ、C₁~₆アルキルカルボニルアミノ、または次式の基：- Alk² - OR^{1 3} もしくは - Alk² - NR^{1 4} R^{1 5}である；

ここで、

Alk²は、C₁~₆アルカンジイルである；

R^{1 3}は、水素、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルキルカルボニル、ヒドロキシC₁~₆アルキル、Ar¹またはAr²C₁~₆アルキルである；

R^{1 4}は、水素、C₁~₆アルキル、Ar¹またはAr²C₁~₆アルキルである；

R^{1 5}は、水素、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルキルカルボニル、Ar¹またはAr²C₁~₆アルキルである；

R^{1 7}は、水素、ハロ、シアノ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルキルオキシカルボニル、Ar¹である；

R^{1 8}は、水素、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルキルオキシまたはハロである；

R^{1 9}は、水素またはC₁~₆アルキルである；

Ar¹は、フェニルまたは置換フェニルであり、前記置換フェニルは、C₁~₆アルキル、ヒドロキシ、アミノ、C₁~₆アルキルオキシまたはハロで置換されている；そして

Ar²は、フェニルまたは置換フェニルであり、前記置換フェニルは、C₁~₆アルキル、ヒドロキシ、アミノ、C₁~₆アルキルオキシまたはハロで置換されている。

【請求項8】

前記シヌクレイノパチー被験体が、パーキンソン病、びまん性レヴィー小体病および多系統萎縮症からなる群から選択されるシヌクレイノパチーに罹っている、請求項1または7に記載の組成物。

【請求項9】

Xが、酸素である、請求項7に記載の組成物。

【請求項10】

前記点線が、結合を表わす、請求項9に記載の組成物。

【請求項 1 1】

R^1 が、水素、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルオキシ $C_{1 \sim 6}$ アルキルまたはモノ - またはジ ($C_{1 \sim 6}$ アルキル) アミノ $C_{1 \sim 6}$ アルキルである、請求項 1 0 に記載の組成物。

【請求項 1 2】

R^3 が、水素であり、そして R^2 が、ハロ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルオキシ、トリハロメトキシまたはヒドロキシ $C_{1 \sim 6}$ アルキルオキシである、請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

R^8 が、水素、ヒドロキシ、ハロ $C_{1 \sim 6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1 \sim 6}$ アルキル、シアノ $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルオキシカルボニル $C_{1 \sim 6}$ アルキル、イミダゾリル、または式 - $N R^{1 \sim 1} R^{1 \sim 2}$ の基であり、ここで、 $R^{1 \sim 1}$ が、水素または $C_{1 \sim 1 \sim 2}$ アルキルであり、 $R^{1 \sim 2}$ が、水素、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルオキシ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルオキシ $C_{1 \sim 6}$ アルキルカルボニル、ヒドロキシ、または式 - $A 1 k^{2 \sim} - O R^{1 \sim 3}$ の基であり、そして $R^{1 \sim 3}$ が、水素または $C_{1 \sim 6}$ アルキルである、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記化合物が、

6 - [アミノ(4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イルメチル] - 4 - (3 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 2 (1H) - キノリノン；

4 - (3 - クロロフェニル) - 6 - [(4 - クロロフェニル)ヒドロキシ(1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル)メチル] - 1 - メチル - 2 (1H) - キノリノン、

6 - [(4 - クロロフェニル)ヒドロキシ(1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル)メチル] - 4 - (3 - エトキシフェニル) - 1 - メチル - 2 (1H) - キノリノン；

6 - [(4 - クロロフェニル)(1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル)メチル] - 4 - (3 - エトキシフェニル) - 1 - メチル - 2 (1H) - キノリノン 一塩酸塩 - 水和物；

6 - [アミノ(4 - クロロフェニル)(1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル)メチル] - 4 - (3 - エトキシフェニル) - 1 - メチル - 2 (1H) - キノリノン、および

6 - アミノ(4 - クロロフェニル)(1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル)メチル] - 1 - メチル - 4 - (3 - プロピルフェニル) - 2 (1H) - キノリノン；

あるいはそれらの立体異性体、またはそれらの薬学的に受容可能な酸または塩基付加塩である、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記化合物が、

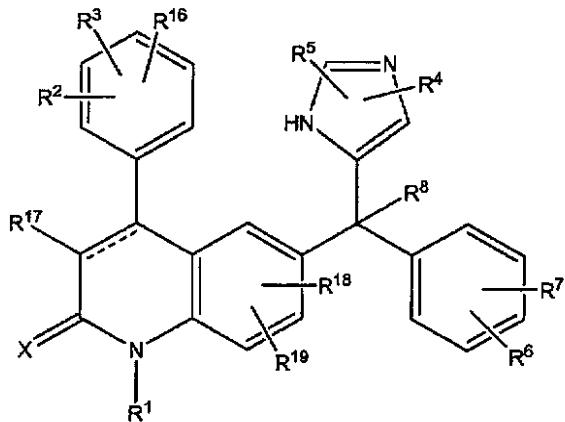
(B) - 6 - [アミノ(4 - クロロフェニル)(1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル)メチル] - 4 - (3 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 2 (1H) - キノリノン；

またはそれらの薬学的に受容可能な酸付加塩である、請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

シヌクレイノパチー被験体を治療するための組成物であって、次式のファルネシル転移酵素阻害剤、あるいはそれらの立体異性体、または薬学的に受容可能な酸または塩基付加塩形態を含有する組成物：

【化3】



ここで、点線は、任意で結合を表わす；

Xは、酸素または硫黄である；

R¹は、水素、C_{1～12}アルキル、Ar¹、Ar²C_{1～6}アルキル、キノリニルC_{1～6}アルキル、ピリジルC_{1～6}アルキル、ヒドロキシC_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルキルオキシC_{1～6}アルキル、モノ-またはジ(C_{1～6}アルキル)アミノC_{1～6}アルキル、アミノC_{1～6}アルキル、または次式の基：-Alk¹-C(=O)-R⁹、-Alk¹-S(O)-R⁹もしくは-Alk¹-S(O)₂-R⁹であって、ここで、Alk¹は、C_{1～6}アルカンジイルであり、

R⁹は、ヒドロキシ、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルキルオキシ、アミノ、C_{1～8}アルキルアミノまたは置換C_{1～8}アルキルアミノであり、前記置換C_{1～8}アルキルアミノは、C_{1～6}アルキルオキシカルボニルで置換されている；

R²、R³およびR¹⁶は、それぞれ別個に、水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルキルオキシ、ヒドロキシC_{1～6}アルキルオキシ、C_{1～6}アルキルオキシC_{1～6}アルキルオキシ、アミノC_{1～6}アルキルオキシ、モノ-またはジ(C_{1～6}アルキル)アミノC_{1～6}アルキルオキシ、Ar¹、Ar²C_{1～6}アルキル、Ar²オキシ、Ar²C_{1～6}アルキルオキシ、ヒドロキシカルボニル、C_{1～6}アルキルオキシカルボニル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、C_{2～6}アルケニル、4,4-ジメチルオキサゾリルである；

または隣接位置にあるとき、R²およびR³は、一緒になって、次式の二価の基を形成し得る：

- O-C H₂-O- (a-1),
- O-C H₂-C H₂-O- (a-2),
- O-C H=C H- (a-3),
- O-C H₂-C H₂- (a-4),
- O-C H₂-C H₂-C H₂- (a-5)、または
- C H=C H-C H=C H- (a-6);

R⁴は、水素またはC_{1～6}アルキルである；

R⁵は、水素である；

R⁶およびR⁷は、それぞれ別個に、水素、ハロ、シアノ、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルキルオキシ、Ar²オキシ、トリハロメチル、C_{1～6}アルキルチオ、ジ(C_{1～6}アルキル)アミノであるか、または

隣接位置にあるとき、R⁶およびR⁷は、一緒になって、次式の二価の基を形成し得る：

- O-C H₂-O- (c-1)、または
- C H=C H-C H=C H- (c-2);

R⁸は、水素、C_{1～6}アルキル、シアノ、ヒドロキシカルボニル、C_{1～6}アルキル

オキシカルボニル、 $C_{1\sim 6}$ アルキルカルボニル $C_{1\sim 6}$ アルキル、シアノ $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルキルオキシカルボニル $C_{1\sim 6}$ アルキル、カルボキシ $C_{1\sim 6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1\sim 6}$ アルキル、アミノ $C_{1\sim 6}$ アルキル、モノ-またはジ($C_{1\sim 6}$ アルキル)アミノ $C_{1\sim 6}$ アルキル、イミダゾリル、ハロ $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルキルオキシ $C_{1\sim 6}$ アルキル、アミノカルボニル $C_{1\sim 6}$ アルキル、または次式の基である：

- O - R^{1 0} (b-1)、
- S - R^{1 0} (b-2)、
- N - R^{1 1} R^{1 2} (b-3)、

ここで、

$R^{1 0}$ は、水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルキルカルボニル、Ar¹、Ar² $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルキルオキシカルボニル $C_{1\sim 6}$ アルキル、次式の基：
Alk² - OR^{1 3} - または - Alk² - NR^{1 4} R^{1 5} である；

$R^{1 1}$ は、水素、 $C_{1\sim 12}$ アルキル、Ar¹またはAr² $C_{1\sim 6}$ アルキルである；

$R^{1 2}$ は、水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 16}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim 6}$ アルキルオキシカルボニル、 $C_{1\sim 6}$ アルキルアミノカルボニル、Ar¹、Ar² $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルキルカルボニル $C_{1\sim 6}$ アルキル、天然アミノ酸、Ar¹カルボニル、Ar² $C_{1\sim 6}$ アルキルカルボニル、アミノカルボニルカルボニル、 $C_{1\sim 6}$ アルキルオキシ $C_{1\sim 6}$ アルキルカルボニル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 6}$ アルキルオキシ、アミノカルボニル、ジ($C_{1\sim 6}$ アルキル)アミノ $C_{1\sim 6}$ アルキルカルボニル、アミノ、 $C_{1\sim 6}$ アルキルアミノ、 $C_{1\sim 6}$ アルキルカルボニルアミノ、または次式の基である：
- Alk² - OR^{1 3} または - Alk² - NR^{1 4} R^{1 5}；

ここで、

Alk²は、 $C_{1\sim 6}$ アルカンジイルである；

$R^{1 3}$ は、水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルキルカルボニル、ヒドロキシ $C_{1\sim 6}$ アルキル、Ar¹またはAr² $C_{1\sim 6}$ アルキルである；

$R^{1 4}$ は、水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、Ar¹またはAr² $C_{1\sim 6}$ アルキルである；

$R^{1 5}$ は、水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルキルカルボニル、Ar¹またはAr² $C_{1\sim 6}$ アルキルである；

$R^{1 7}$ は、水素、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルキルオキシカルボニル、Ar¹である；

$R^{1 8}$ は、水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルキルオキシまたはハロである；

$R^{1 9}$ は、水素または $C_{1\sim 6}$ アルキルである；

Ar¹は、フェニルまたは置換フェニルであり、前記置換フェニルは、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、ヒドロキシ、アミノ、 $C_{1\sim 6}$ アルキルオキシまたはハロで置換されている；そして

Ar²は、フェニルまたは置換フェニルであり、前記置換フェニルは、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、ヒドロキシ、アミノ、 $C_{1\sim 6}$ アルキルオキシまたはハロで置換されている。

【請求項17】

前記シヌクレイノパチー被験体が、パーキンソン病、びまん性レヴィー小体病および多系統萎縮症からなる群から選択されるシヌクレイノパチーに罹っている、請求項16に記載の組成物。

【請求項18】

Xが、酸素である、請求項16または17に記載の組成物。

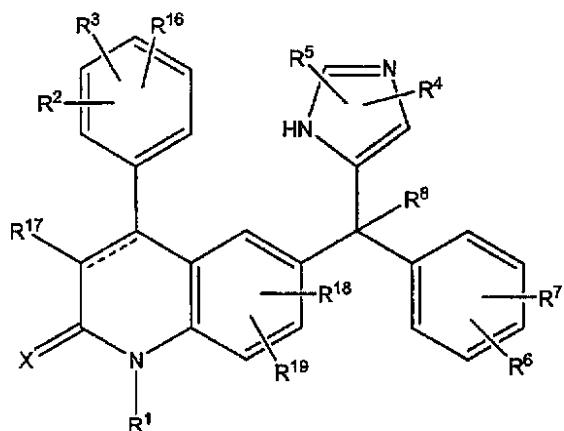
【請求項19】

R⁶が、 $C_{1\sim 6}$ アルキルまたはハロである；そしてR⁷が、水素である、請求項18に記載の組成物。

【請求項20】

下記式で表される化合物、あるいはそれらの立体異性体、または薬学的に受容可能な酸または塩基付加塩形態：

【化4】



式中、

ここで、点線は、任意で結合を表わす；

Xは、酸素である；

R¹が、水素、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルキルオキシC_{1～6}アルキル、ジ(C_{1～6}アルキル)アミノC_{1～6}アルキル、または式-A₁k¹-C(=O)-R⁹の基であり、ここで、A₁k¹が、メチレンであり、そしてR⁹が、C_{1～6}アルキルオキシカルボニルで置換されたC_{1～8}アルキルアミノである；

R²が、ハロ、C_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{1～6}アルキルオキシ、トリハロメトキシ、ヒドロキシC_{1～6}アルキルオキシまたはAr¹である；

Ar¹は、フェニルまたは置換フェニルであり、前記置換フェニルは、C_{1～6}アルキル、ヒドロキシ、アミノ、C_{1～6}アルキルオキシまたはハロで置換されている；

R³が、水素である；

R⁴が、前記イミダゾールの3-位にある窒素に結合されたメチルである；

R⁵が、水素である；

R⁶が、クロロである；

R⁷が、水素である；

R⁸が、水素、ヒドロキシ、ハロC_{1～6}アルキル、ヒドロキシC_{1～6}アルキル、シアノC_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルキルオキシカルボニルC_{1～6}アルキル、イミダゾリル、または式-NR¹₁R¹₂の基であり、ここで、R¹₁が、水素またはC_{1～12}アルキルであり、そしてR¹₂が、水素、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルキルオキシ、C_{1～6}アルキルオキシC_{1～6}アルキルカルボニル、または式-A₁k²-OR¹₃の基であり、ここでA₁k²は、C_{1～6}アルカンジイルであり、R¹₃が、C_{1～6}アルキルである；

R¹₇が、水素である；

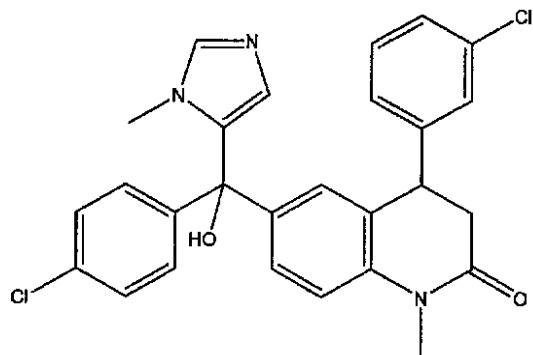
R¹₈が、水素である；かつ、

R¹₉は、水素またはC_{1～6}アルキルである。

【請求項21】

以下から選択される、請求項20に記載の化合物、あるいはそれらの立体異性体、またはそれらの薬学的に受容可能な酸または塩基付加塩：

【化5】



または

