

【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11月27日(2008.11.27)

【公表番号】特表2008-518924(P2008-518924A)

【公表日】平成20年6月5日(2008.6.5)

【年通号数】公開・登録公報2008-022

【出願番号】特願2007-539148(P2007-539148)

【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 K 31/4045 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 K 31/4045

【手続補正書】

【提出日】平成20年10月9日(2008.10.9)

【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】

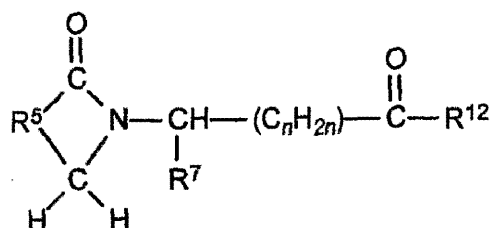
【請求項 1】

中枢神経系損傷を治療又は予防するための医薬組成物であって、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) プロピオンアミド及び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 - 1 H - イソインドール - 4 - イル } - アミドからなる群から選択されるPDE4モジュレータ、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物若しくは立体異性体を含む、前記医薬組成物。

【請求項 2】

中枢神経系損傷を治療又は予防するための医薬組成物であって、PDE4モジュレータ、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物若しくは立体異性体を含み、該PDE4モジュレータが式 (I) の化合物を含む、前記医薬組成物：

【化 1】



(I)

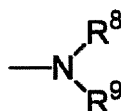
(式中、 n は、1、2又は3の値を有し；

R^5 は、非置換、又はニトロ、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、炭素数1～10個のアルキル、炭素数1～10個のアルキル、及びハロからなる群からそれぞれ独立に選択される1から4個の置換基で置換された o -フェニレンであり；

R^7 は、(i)フェニル、又はニトロ、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、炭素数1～10個のアルキル、炭素数1～10個のアルコキシ、及びハロからなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1つ又は複数の置換基で置換されたフェニル、(ii)非置換、又はニトロ、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、炭素数1～10個のアルキル、炭素数1～10個のアルコキシ、及びハロからなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1つ又は3つの置換基で置換されたベンジル、(iii)ナフチル、及び(iv)ベンジルオキシであり；

R^{12} は、-OH、炭素数1～12個のアルコキシ；又は

【化2】



であり；

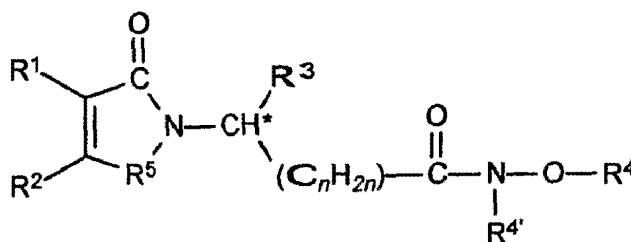
(式中、 R^8 は、水素、又は炭素数1～10個のアルキルであり；

R^9 は、水素、炭素数1～10個のアルキル、-COR¹⁰又は-SO₂R¹⁰であり、 R^{10} は、水素、炭素数1～10個のアルキル、又はフェニルである。)。)。

【請求項3】

中枢神経系損傷を治療又は予防するための医薬組成物であって、PDE4モジュレータ、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物若しくは立体異性体を含み、該PDE4モジュレータが式(II)の化合物を含む、前記医薬組成物；

【化3】



(II)

(式中、 R^1 及び R^2 の各々は、互いに独立に、水素、低級アルキルである、或いは R^1 及び R^2 は、それぞれが結合している示した炭素原子と一緒に、非置換、又は二

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、炭素数 1 ~ 10 個のアルキル、炭素数 1 ~ 10 個のアルコキシ、及びハロからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換された *o*-フェニレン、*o*-ナフチレン又はシクロヘキセン-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、炭素数 1 ~ 10 個のアルキル、炭素数 1 ~ 10 個のアルコキシ、炭素数 1 ~ 10 個のアルキルチオ、ベンジルオキシ、炭素数 3 ~ 6 個のシクロアルキル、 $C_4 \sim C_6$ -シクロアルキリデンメチル、 $C_3 \sim C_{10}$ -アルキリデンメチル、インダニルオキシ及びハロからなる群から選択される 1 から 4 個の置換基で置換されたフェニルであり；

R^4 は、水素、炭素数 1 ~ 6 個のアルキル、フェニル又はベンジルであり；

$R^{4'}$ は、水素、又は炭素数 1 ~ 6 個のアルキルであり；

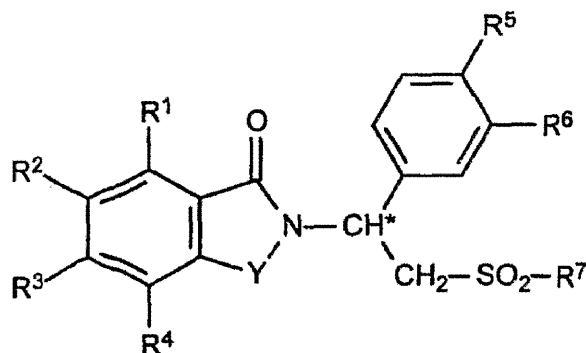
R^5 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S-$ 又は $-NHCO-$ であり；及び

n は、0、1 又は 2 の値を有する。)。

【請求項 4】

中枢神経系損傷を治療又は予防するための医薬組成物であって、PDE4モジュレータ、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物若しくは立体異性体を含み、該PDE4モジュレータが式 (III) の化合物を含む、前記医薬組成物：

【化 4】



(III)

(式中、*で示される炭素原子は、キラルの中心を構成し、

Y は、 $C=O$ 、 CH_2 、 SO_2 又は $CH_2C=O$ であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の各々が、互いに独立に、水素、ハロ、炭素数 1 ~ 4 個のアルキル、炭素数 1 ~ 4 個のアルコキシ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、又は $-NR^8R^9$ であり、或いは隣接した炭素原子上の R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 のいずれか 2 つは、示したフェニレン環と一緒に、ナフチリデンであり；

R^5 及び R^6 の各々が、互いに独立に、水素、炭素数 1 ~ 4 個のアルキル、炭素数 1 ~ 4 個のアルコキシ、シアノ、又は炭素数 18 個以下のシクロアルコキシであり；

R^7 は、ヒドロキシ、炭素数 1 ~ 8 個のアルキル、フェニル、ベンジル又は NR^8R^9 であり；

R^8 及び R^9 の各々が、互いに独立に、水素、炭素数 1 ~ 8 個のアルキル、フェニル又はベンジルである、或いは R^8 及び R^9 の一方が水素であり、他方が水素、 $-COR^{10}$

又は $-SO_2R^{10}$ である、或いは R^8 及び R^9 は、一緒になって、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン又は $-CH_2CH_2X^1CH_2CH_2-$ であり、 X^1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NH-$ であり；

R^8 及び R^9 の各々が、互いに独立に、水素、炭素数 1～8 個のアルキル、フェニル又はベンジルである、或いは R^8 及び R^9 の一方が水素であり、他方が $-COR^{10}$ 又は $-SO_2R^{10}$ である、或いは R^8 及び R^9 は、一緒になって、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン又は $-CH_2CH_2X^2CH_2CH_2-$ (式中、 X^2 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NH-$ である。) である。)。

【請求項 5】

第 2 の活性薬剤をさらに含む、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 6】

第 2 の活性薬剤をさらに含む、請求項 2 記載の医薬組成物。

【請求項 7】

第 2 の活性薬剤をさらに含む、請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 8】

第 2 の活性薬剤をさらに含む、請求項 4 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記 PDE4 モジュレータが鏡像異性的に純粋である、請求項 1～8 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記第 2 の活性薬剤が、抗炎症剤、ステロイド、cAMP 類似体、血圧降下剤、抗痙攣剤、繊維素溶解剤、抗血小板薬、抗精神病薬、抗鬱薬、ベンゾジアゼピン、ブスピロン、刺激剤、アマンタジン、利尿剤、パルピタール酸塩、免疫抑制剤又は免疫調節剤である、請求項 5～9 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記中枢神経系損傷が、一次脳損傷、二次脳損傷、外傷性脳損傷、局所性脳損傷、びまん性軸索損傷、頭部損傷、振盪、振盪後症候群、脳挫傷及び裂傷、硬膜下血腫、表皮血腫、外傷後てんかん、慢性植物状態、完全脊髄損傷、不完全脊髄損傷、急性脊髄損傷、亜急性脊髄損傷、慢性脊髄損傷、脊髄中心症候群、ブラウン-セカール症候群、脊髄前部症候群、脊髄円錐症候群及び馬尾症候群、神経性ショック又は脊髄ショックである、請求項 1～10 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。