

【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 19 年 9 月 27 日 (2007.9.27)

【公表番号】特表 2003-511450 (P2003-511450A)

【公表日】平成 15 年 3 月 25 日 (2003.3.25)

【出願番号】特願 2001-530327 (P2001-530327)

【国際特許分類】

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 471/04 1 0 7 A

C 0 7 D 471/04 1 0 7 K

A 6 1 K 31/437

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/10 1 0 1

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成 19 年 8 月 7 日 (2007.8.7)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項 1 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 1 3】 一般式 (I) の化合物を t - ブチル - (7 - メチル - 2 - ピリジン - 3 - イル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - アミン、
t - ブチル - [2 - (2, 3 - ジメトキシ - フェニル) - 5, 7 - ジメチル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - アミン、
t - ブチル - (2, 5, 7 - トリメチル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - アミン、
3 - (3 - t - ブチルアミノ - 5, 7 - ジメチル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2

-イル) - フェノール、
 t - ブチル - (2 - シクロヘキシル - 5 , 7 - ジメチル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - アミン、
 3 - (3 - t - ブチルアミノ - 7 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - フェノール、
 t - ブチル - (2 - フラン - 2 - イル - 5 , 7 - ジメチル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - アミン、
 t - ブチル - (7 - メチル - 2 - ナフタレン - 1 - イル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - アミン、
 t - ブチル - [5 , 7 - ジメチル - 2 - (5 - ニトロ - フラン - 2 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - アミン、
 [5 - (3 - t - ブチルアミノ - 7 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) フラン - 2 - イル] - メタノール、
 t - ブチル - [2 - (5 - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イル - フラン - 2 - イル) - 7 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル] - アミン、
 5 - (3 - t - ブチルアミノ - 5 , 7 - ジメチル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - フラン - 2 - カルボン酸、
 t - ブチル - (2 - フラン - 2 - イル - 7 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - アミン、
 t - ブチル - (7 - メチル - 2 - ピリジン - 2 - イル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - アミン、
 t - ブチル - (2 - シクロヘキシル - 7 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - アミン、
 t - ブチル - (2 , 7 - ジメチル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - アミン、
 5 - (3 - t - ブチルアミノ - 7 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - チオフェン - 2 - カルボン酸、
 t - ブチル - (7 - メチル - 2 - フェニル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - アミンよりなる群から選択する請求項 12 に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

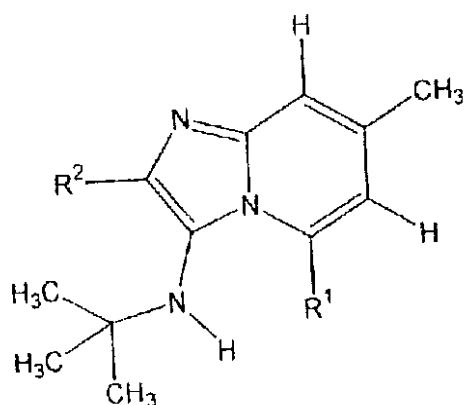
【補正対象項目名】請求項 18

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 18】 一般式 (I)

【化 11】



I

[式中、 R^1 はHまたは $C_1 \sim C_4$ - アルカニルを意味し、ただしアルカニルは直鎖状であるか枝分かれしており、そして非置換であるか、または1または多重置換されており、そして

R^2 は直鎖状であるか枝分かれしており、そして飽和または不飽和であり、そして非置換であるかまたは1または多重置換されている $C_1 \sim C_8$ - アルキル基；飽和または不飽和でありそして非置換であるか、または1または多重置換されている $C_3 \sim C_8$ - シクロアルキル基；飽和または不飽和であり、そして非置換であるか、または1または多重置換されているヘテロサイクリル基；非置換であるか、または1または多重置換されているアリール基；非置換であるか、または1または多重置換されているヘテロアリール基；アルキルが飽和または不飽和であり、そして直鎖状または枝分かれしており、そして非置換であるか、または1または多重置換されておりかつシクロアルキルが飽和または不飽和であり、そして非置換であるかまたは1または多重置換されている $C_1 \sim C_8$ - アルキル - $C_3 \sim C_8$ - シクロアルキル；アルキルが飽和または不飽和であり、そして直鎖状であるか枝分かれしており、そして非置換であるか、または1または多重置換されており、かつヘテロサイクリルが飽和または不飽和であり、そして非置換または1または多重置換されている $C_1 \sim C_8$ - アルキル - ヘテロサイクリル；アルキルが飽和または不飽和でありそして直鎖状であるか枝分かれしており、そして非置換であるか、または1または多重置換されており、かつアリールが非置換または1または多重置換されている $C_1 \sim C_8$ - アルキル - アリール；またはアルキルが飽和または不飽和であり、そして直鎖状であるか枝分かれしており、そして非置換であるかまたは1または多重置換されており、かつヘテロアリールが非置換であるか、または1または多重置換されている $C_1 \sim C_8$ - アルキル - ヘテロアリールを意味する。]

で表される化合物または薬学的に許容し得るその塩で、NO - シンターゼ阻害するおよび（または）敗血症ショック、多発性硬化症、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチングトン病、炎症、炎症性苦痛、脳性虚血、糖尿病、髄膜炎、動脈硬化症を治療するおよび（または）創傷を治癒させる方法。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

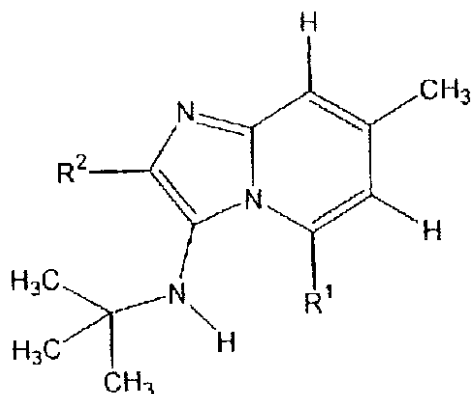
【補正対象項目名】請求項19

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項19】 哺乳動物、特に人間においてNO - シンターゼ阻害するおよび（または）敗血症ショック、多発性硬化症、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチングトン病、炎症、炎症性苦痛、脳性虚血、糖尿病、髄膜炎、動脈硬化症を治療するおよび（または）創傷を治癒させる方法において、一般式（I）

【化12】



[式中、 R^1 はHまたは $C_1 \sim C_4$ - アルカニルを意味し、ただしアルカニルは直鎖状であるか枝分かれしており、そして非置換であるか、または1または多重置換されており、そして

R^2 は直鎖状であるか枝分かれしており、そして飽和または不飽和であり、そして非置換であるかまたは1または多重置換されている $C_1 \sim C_8$ - アルキル基；飽和または不飽和でありそして非置換であるか、または1または多重置換されている $C_3 \sim C_8$ - シクロアルキル基；飽和または不飽和であり、そして非置換であるか、または1または多重置換されているヘテロサイクリル基；非置換であるか、または1または多重置換されているアリール基；非置換であるか、または1または多重置換されているヘテロアリール基；アルキルが飽和または不飽和であり、そして直鎖状または枝分かれしており、そして非置換であるか、または1または多重置換されておりかつシクロアルキルが飽和または不飽和であり、そして非置換であるか、または1または多重置換されている $C_1 \sim C_8$ - アルキル - $C_3 \sim C_8$ - シクロアルキル；アルキルが飽和または不飽和であり、そして直鎖状であるか枝分かれしており、そして非置換であるか、または1または多重置換されており、かつヘテロサイクリルが飽和または不飽和であり、そして非置換または1または多重置換されている $C_1 \sim C_8$ - アルキル - ヘテロサイクリル；アルキルが飽和または不飽和でありそして直鎖状であるか枝分かれしており、そして非置換であるか、または1または多重置換されており、かつアリールが非置換または1または多重置換されている $C_1 \sim C_8$ - アルキル - アリール；またはアルキルが飽和または不飽和でありそして直鎖状であるか枝分かれしており、そして非置換であるかまたは1または多重置換されており、かつヘテロアリールが非置換であるか、または1または多重置換されている $C_1 \sim C_8$ - アルキル - ヘテロアリールを意味する。]

で表される化合物または薬学的に許容し得るその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、上記方法。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0001

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0001】

本発明は、t - ブチル - (7 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - アミン誘導体、その製造方法、これを含む医薬、NOシンターゼ阻害用及び特に偏頭痛の治療用薬剤を製造するために t - ブチル - (7 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - アミン誘導体を使用する方法並びに t - ブチル - (7 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - アミン誘導体を含む薬学的調合物に関する。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

これらの化合物はそれ自体、 R^1 がメチルをそして R^2 がフェニルを意味する一般式 (I) の 3 - t - ブチル - アミノ置換イミダゾール [1 , 2 - a] ピリジン [H. Bienymie および K. Bouzid, Angew. Chem. (1998), 110, 2349-2352 に記載されているが、それが NO S - 阻害 (または他の何らかの薬理または治療) に有効であることは開示されていない] を除いて新規である。それ故にこの新規性のない化合物も、NO - シンターゼを阻害するため

のおよび偏頭痛、敗血症ショック、多発性硬化症、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチングトン病、炎症、炎症性苦痛、脳性虚血、糖尿病、髄膜炎、動脈硬化症の治療のためのおよび（または）創傷治癒のための薬剤でそれを用いることおよび特にその薬剤の製造に用いること並びにそれを含有する薬剤組成物に係る限り、本発明の対象である。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0022

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0022】

一般式（I）の本発明の化合物が少なくとも1つの不斉中心を有する限り、該化合物はラセミ体の状態、純粋のエナンチオマーおよび（または）ジアステレオマーの状態またはこれらのエナンチオマーあるいはジアステレオマーの混合物の状態、しかもこれら化合物そのまま並びにこれら化合物の薬学的に許容し得る塩として存在していてもよい。混合物は立体異性体のあらゆる任意の混合比で存在していてもよい。一般式（I）のキラル化合物はエナンチオマーの純粋化合物として存在しているのが有利である。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0026

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0026】

一般式（I）の塩の状態のあるいは薬学的に許容し得る塩の別の有利な化合物は以下の群から選択される：

t - ブチル - (2, 5, 7 - トリメチル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - アミン、

t - ブチル - (2 - シクロヘキシル - 5, 7 - ジメチル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - アミン、

t - ブチル - (2 - シクロヘキシル - 7 - メチル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - アミン、

t - ブチル - (2, 7 - ジメチル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - アミン。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

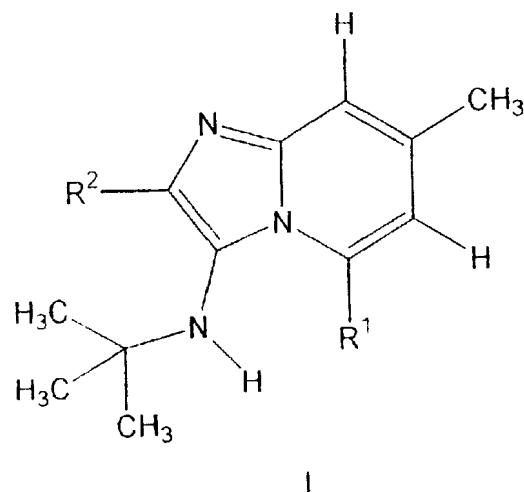
【補正対象項目名】0028

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0028】

【化 1 6】



で表される化合物を製造する方法において、一般式(II)

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

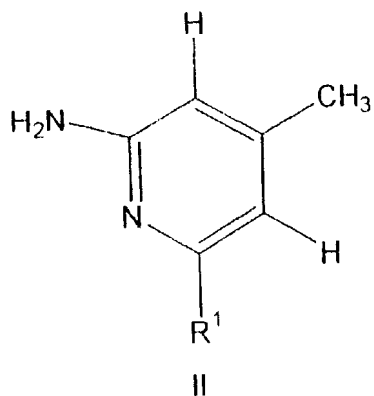
【補正対象項目名】0029

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0029】

【化 1 7】



[式中、R¹ はHまたはC₁ ~ C₄ - アルカニルを意味し、ただしアルカニルは直鎖状であるか枝分かれしておりそして非置換であるかまたは1または多重置換されている。]

で表されるアミノピリジンを一般式(III)

【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0033

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0033】

本発明の三成分反応をワンポット法で実施するのが有利であり、その際に一般式(II)のアミノピリジン1モルを一般式(III)のアルデヒド1モルおよびイソニトリル(IV)と互いに同時に反応させる。

【手続補正 11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0036

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0036】

本発明の方法で使用される一般式(II)のアミノピリジン、一般式(III)のアルデヒドおよび構造式(V)のt-ブチルイソニトリルは市販されている(製造元:Acros, Geer; Avocado, Port of Heysham; Aldrich, Deisenhofen; Fluka, Seelze; Lancaster, Muelheim; Maybridge, Tintagel; Merk, ダルムイシュタット; Sigma, Deisenhofen; TIC, 日本)かまたは従来技術において良く知られている方法によって製造することができる。

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0044

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0044】

本発明の一般式(I)のt-ブチル-アミノ-置換イミダゾ[1,2-a]ピリジンは遊離塩基の状態または薬学的に許容し得る塩の状態特に偏頭痛を治療するための薬剤を製造するために用いることができる。この場合特に有利なのは以下の群から選択される化合物である:

t-ブチル-(7-メチル-2-ピリジン-3-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-アミン、
t-ブチル-[2-(2,3-ジメトキシ-フェニル)-5,7-ジメチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-アミン、
t-ブチル-(2,5,7-トリメチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-アミン、
3-(3-t-ブチルアミノ-5,7-ジメチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-フェノール、
t-ブチル-(2-シクロヘキシル-5,7-ジメチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-アミン、
3-(3-t-ブチルアミノ-7-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-フェノール、
t-ブチル-(2-フラン-2-イル-5,7-ジメチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-アミン、
t-ブチル-(7-メチル-2-ナフタレン-1-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-アミン、
t-ブチル-[5,7-ジメチル-2-(5-ニトロ-フラン-2-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-アミン、
[5-(3-t-ブチルアミノ-7-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フラン-2-イル]-メタノール、
t-ブチル-[2-(5-[1,3]ジオキサラン-2-イル-フラン-2-イル)-7-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-アミン、
5-(3-t-ブチルアミノ-5,7-ジメチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-フラン-2-カルボン酸、
t-ブチル-(2-フラン-2-イル-7-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-アミン、
t-ブチル-(7-メチル-2-ピリジン-2-イル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-アミン、
t-ブチル-(2-シクロヘキシル-7-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-アミン、
t-ブチル-(2,7-ジメチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-アミン、

5 - (3 - t - ブチルアミノ - 7 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) - チオフェン - 2 - カルボン酸、
t - ブチル - (7 - メチル - 2 - フェニル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - アミン。

【手続補正 1 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 4 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 4 5】

更に本発明の一般式 (I) の化合物は、敗血症ショック、多発性硬化症、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチングトン病、炎症、炎症性苦痛、脳性虚血、糖尿病、髄膜炎、動脈硬化症の治療のための および (または) 創傷治癒のための薬剤 を製造するのに用いるのに適している。

【手続補正 1 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 7 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 7 5】

後処理するために塩化ナトリウム飽和溶液 (使用されるイソニトリル IV 1 m m o l 当たり約 5 m L) およびジクロロメタン (使用されるイソニトリル IV 1 m m o l 当たり約 4 m L) を添加し、相分離しそして有機相をジクロロメタン (使用されるイソニトリル I V 1 m m o l 当たり約 2 m L) で 2 度抽出処理する。一緒にした有機相を合い前後して緩衝溶液 (使用されるイソニトリル IV 1 m m o l 当たり約 2 m L) および塩化ナトリウム飽和溶液 (使用されるイソニトリル IV 1 m m o l 当たり約 2 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器で減圧下に濃縮しそして油圧式真空ポンプで溶剤残留物を除く。