

【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10月2日(2008.10.2)

【公表番号】特表2004-507531(P2004-507531A)

【公表日】平成16年3月11日(2004.3.11)

【年通号数】公開・登録公報2004-010

【出願番号】特願2002-523479(P2002-523479)

【国際特許分類】

C 0 7 C 229/48 (2006.01)

A 6 1 K 31/47 (2006.01)

C 0 7 C 59/64 (2006.01)

C 0 7 C 59/66 (2006.01)

C 0 7 C 59/86 (2006.01)

C 0 7 C 59/88 (2006.01)

C 0 7 C 65/21 (2006.01)

C 0 7 C 65/38 (2006.01)

C 0 7 C 69/773 (2006.01)

C 0 7 D 215/14 (2006.01)

C 0 7 D 217/04 (2006.01)

C 0 7 D 221/20 (2006.01)

C 0 7 D 233/60 (2006.01)

C 0 7 D 311/70 (2006.01)

C 0 7 D 311/96 (2006.01)

A 6 1 K 31/192 (2006.01)

A 6 1 K 31/195 (2006.01)

A 6 1 K 31/196 (2006.01)

A 6 1 K 31/216 (2006.01)

A 6 1 K 31/235 (2006.01)

A 6 1 K 31/24 (2006.01)

A 6 1 K 31/352 (2006.01)

A 6 1 K 31/353 (2006.01)

A 6 1 K 31/4164 (2006.01)

A 6 1 K 31/4174 (2006.01)

A 6 1 K 31/472 (2006.01)

A 6 1 K 31/4747 (2006.01)

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 C 229/48

A 6 1 K 31/47

C 0 7 C 59/64

C 0 7 C	59/66	
C 0 7 C	59/86	
C 0 7 C	59/88	
C 0 7 C	65/21	C
C 0 7 C	65/38	
C 0 7 C	69/773	
C 0 7 D	215/14	
C 0 7 D	217/04	
C 0 7 D	221/20	
C 0 7 D	233/60	1 0 1
C 0 7 D	233/60	1 0 4
C 0 7 D	311/70	
C 0 7 D	311/96	
A 6 1 K	31/192	
A 6 1 K	31/195	
A 6 1 K	31/196	
A 6 1 K	31/216	
A 6 1 K	31/235	
A 6 1 K	31/24	
A 6 1 K	31/352	
A 6 1 K	31/353	
A 6 1 K	31/4164	
A 6 1 K	31/4174	
A 6 1 K	31/472	
A 6 1 K	31/4747	
A 6 1 K	31/55	
A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1

## 【手続補正書】

【提出日】平成20年8月12日(2008.8.12)

## 【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

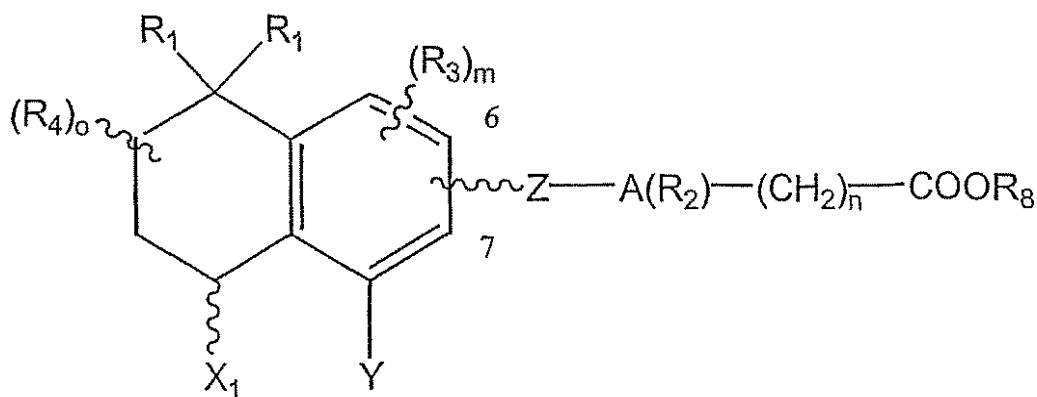
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記の式で示される化合物：

【化 1】



[ 式中、

Aは、フェニルまたはナフチル基、またはピリジル、チエニル、フリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリルおよびピラゾリルから成る群から選択されるヘテロアリールであり、該フェニルおよびヘテロアリール基は、1個または2個の $R_2$ 基で任意に置換されていてもよく；

$X_1$ は、1 - イミダゾリル、または低級アルキルもしくはハロゲン置換1 - イミダゾリル、OR、SR、 $NRR_6$ であり、Rは、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、またはベンジルであり；

Yは、H、炭素原子1～10個を有するアルキル、ベンジル、低級アルキルもしくはハロゲン置換ベンジル、炭素原子1～10個を有するフルオロ置換アルキル、炭素原子3～6個を有するシクロアルキル、低級アルキル置換した炭素原子3～6個を有するシクロアルキル、Cl、BrまたはIであり；

Zは、 $-C-C-$ 、

$-(CR_1=CR_1)_n$ 、[  $n'$  は1～5の整数である ]

$-CO-NR_1-$ 、

$NR_1-CO-$ 、

$-CO-O-$ 、

$-O-CO-$ 、

$-CS-NR_1-$ 、

$NR_1-CS-$ 、

$-CO-S-$ 、

$-S-CO-$ 、

$-N=N-$  であり；

$R_1$ は、独立に、H、または炭素原子1～6個を有するアルキルであり；

$R_2$ は、独立に、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、炭素原子1～6個を有するアルコキシ、または炭素原子1～6個を有するアルキルチオであり；

$R_3$ は、独立に、炭素原子1～6個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、OH、SH、炭素原子1～6個を有するアルコキシ、炭素原子1～6個を有するアルキルチオ、またはベンジルであり；

mは、0～2の整数であり；

$R_4$ は、独立に、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、またはF；炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、またはハロゲンであり；

oは、0～4の整数であり；

$R_6$ は、H、低級アルキル、炭素原子3～6個を有するシクロアルキル、低級アルキル置換した炭素原子3～6個を有するシクロアルキルであり；

nは、0～4の整数であり；

$R_8$ は、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、 $-CH_2O(C_1-6-アルキル)$ 、または医薬

的に許容される塩基の陽イオンであり；

但し、YがHであり、Aがフェニルであり、 $X_1$ がOHであるとき、nは1～4であるものとする]。

【請求項2】 Aが、フェニル、ナフチル、ピリジル、チエニルまたはフリルである請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 nが、0、1または2である請求項1に記載の化合物。

【請求項4】 Zが、 $-C-C-$ 、 $-CO-NR_1-$ 、 $-CO-O-$ 、または $-(CR_1=CR_1)_n$ 、[n'は1である]である請求項1に記載の化合物。

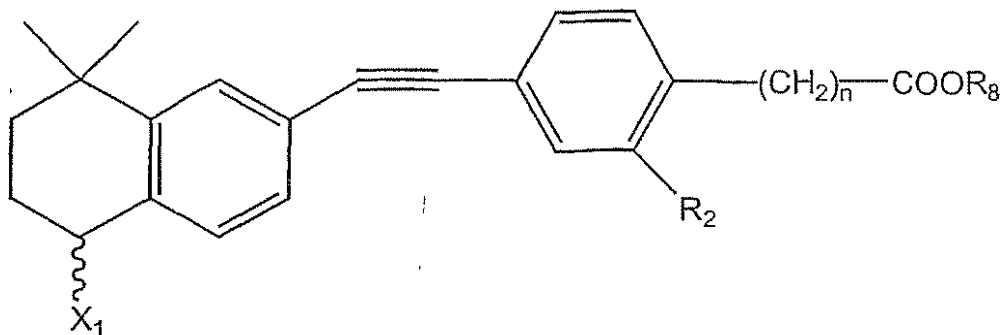
【請求項5】 Z基が、二環成分の6位に結合している請求項1に記載の化合物。

【請求項6】  $X_1$ が、1-イミダゾリル、ハロゲンまたは $C_1-6$ 置換1-イミダゾリル、または $NRR_6$ であり、 $R_6$ が、好ましくは、シクロプロピル、または炭素原子1～6個を有する分岐鎖アルキルである請求項1に記載の化合物。

【請求項7】 Yが、H、炭素原子1～3個を有する低級アルキル、シクロアルキル、低級アルキル置換シクロアルキル、またはハロゲンである請求項1に記載の化合物。

【請求項8】 下記の式で示される化合物：

【化2】



[式中、

$X_1$ は、1-イミダゾリル、またはジアルキル-Nまたはアルキル、シクロプロピル-Nであり、該アルキル基は炭素原子1～6個を有し；

$R_2$ は、Hまたはハロゲンであり；

nは、0または1であり；

$R_8$ は、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、または医薬的に許容される塩基の陽イオンである]。

【請求項9】  $X_1$ がメチル、シクロプロピル-Nであり、nが0である請求項8に記載の化合物。

【請求項10】 4-[(5-シクロプロピル-メチル-アミノ)-8,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル]-安息香酸、および4-[5-(シクロプロピル-メチル-アミノ)-8,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル]-2-フルオロ安息香酸、または該化合物の、医薬的に許容される塩基との塩または $C_1-6$ アルキルエステルから成る群から選択される請求項9に記載の化合物。

【請求項11】  $X_1$ がメチル、シクロプロピル-Nであり、nが1である請求項8に記載の化合物。

【請求項12】 4-[(5-シクロプロピル-メチル-アミノ)-8,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル]-フェニル]-酢酸、および[4-(5-(シクロプロピル-メチル-アミノ)-8,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-2-フルオロ-フェニル]-酢酸、または該化合物の、医薬的に許容される塩基との塩または $C_1-6$ アルキルエステルから成る群から選択される請求項11に記載の化合物。

【請求項13】  $X_1$ がメチル、イソプロピル-Nである請求項8に記載の化合物。

【請求項 14】 4 - [ 5 - ( イソプロピル - メチル - アミノ ) - 8 , 8 - ジメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル - エチニル ) ] - 安息香酸、または該化合物の、医薬的に許容される塩基との塩または $C_{1-6}$ アルキルエステルである請求項13に記載の化合物。

【請求項 15】  $X_1$  が 1 - イミダゾリルであり、 $n$  が 0 である請求項8に記載の化合物。

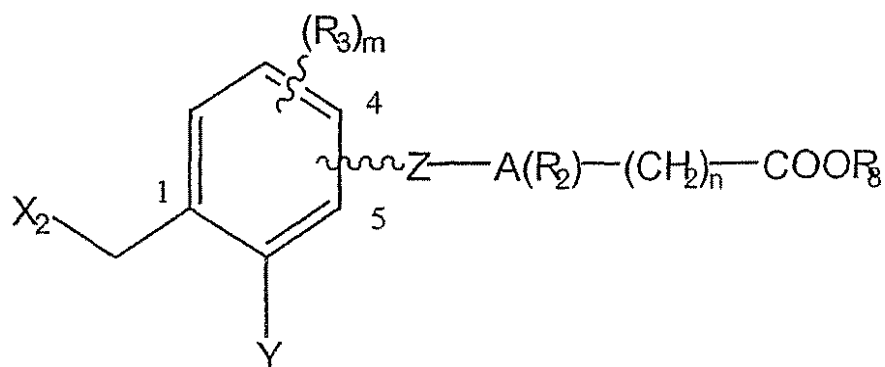
【請求項 16】 [ 4 - ( 5 - イミダゾル - 1 - イル - 8 , 8 - ジメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル - エチニル ) - 安息香酸、または該化合物の、医薬的に許容される塩基との塩または $C_{1-6}$ アルキルエステルである請求項15に記載の化合物。

【請求項 17】  $X_1$  が 1 - イミダゾリルであり、 $n$  が 1 である請求項8に記載の化合物。

【請求項 18】 [ 4 - ( 5 - イミダゾル - 1 - イル - 8 , 8 - ジメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル - エチニル ) - フェニル ] - 酢酸、または該化合物の、医薬的に許容される塩基との塩または $C_{1-6}$ アルキルエステルである請求項17に記載の化合物。

【請求項 19】 下記の式で示される化合物：

【化 3】



[ 式中、

Aは、フェニルまたはナフチル基、またはピリジル、チエニル、フリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリルおよびピラゾリルから成る群から選択されるヘテロアリアルであり、該フェニルおよびヘテロアリアル基は、1個または2個の $R_2$ 基で任意に置換されていてもよく；

$X_2$ は、1 - イミダゾリル、低級アルキルもしくはハロゲン置換1 - イミダゾリル、 $OR_7$ 、 $R_7$ または $NRR_7$ であり、Rは、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、またはベンジルであり；

Yは、H、炭素原子1～10個を有するアルキル、ベンジル、低級アルキルもしくはハロゲン置換ベンジル、炭素原子1～10個を有するフルオロ置換アルキル、炭素原子3～6個を有するシクロアルキル、低級アルキル置換した炭素原子3～6個を有するシクロアルキル、Cl、BrまたはIであり；

Zは、 $-C-C-$ 、

$-(CR_1=CR_1)_{n'}$ 、[  $n'$  は 1～5 の整数である ]

$-CO-NR_1-$ 、

$NR_1-CO-$ 、

$-CO-O-$ 、

$-O-CO-$ 、

$-CS-NR_1-$ 、

$NR_1-CS-$ 、

$-CO-S-$ 、

$-S-CO-$ 、

- N = N - であり ;

$R_1$  は、独立に、H、または炭素原子1~6個を有するアルキルであり ;

$R_2$  は、独立に、H、炭素原子1~6個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、炭素原子1~6個を有するフルオロ置換アルキル、炭素原子1~6個を有するアルコキシ、または炭素原子1~6個を有するアルキルチオであり ;

$R_3$  は、炭素原子1~6個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、炭素原子1~6個を有するフルオロ置換アルキル、OH、SH、炭素原子1~6個を有するアルコキシ、炭素原子1~6個を有するアルキルチオ、またはベンジルであり ;

$m$  は、0~3の整数であり ;

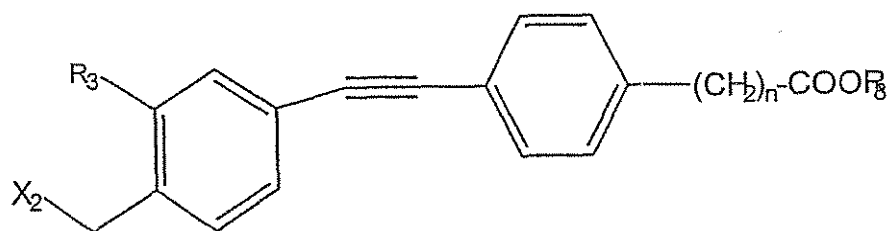
$R_7$  は、H、炭素原子1~6個を有するアルキル、炭素原子3~6個を有するシクロアルキル、低級アルキル置換した炭素原子3~6個を有するシクロアルキル、または $C_{1-6}$ -トリアルキルシリルであり ;

$n$  は、0~4の整数であり ;

$R_8$  は、H、炭素原子1~6個を有するアルキル、 $-CH_2O(C_{1-6}-アルキル)$ 、または医薬的に許容される塩基の陽イオンである ]。

【請求項 20】 下記の式で示される化合物 :

【化 4】



[ 式中、

$R_3$  は、炭素原子1~6個を有するアルキルであり ;

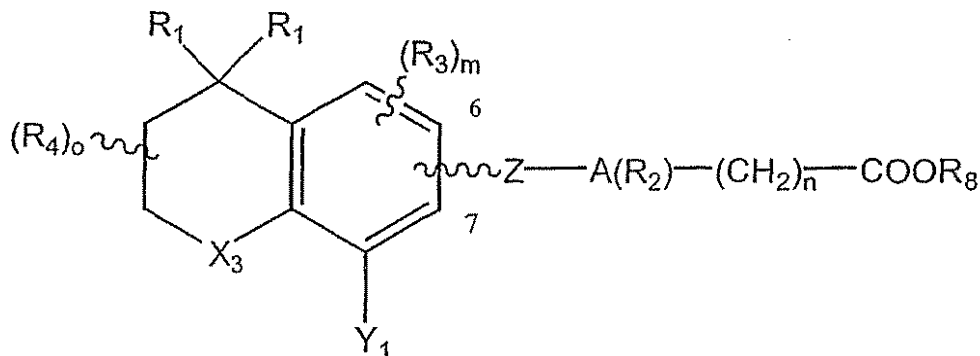
$X_2$  は、1-イミダゾリル、 $OR_7$ 、または $NRR_7$ であり、 $R$ は、炭素原子1~6個を有するアルキル、またはシクロプロピルであり、 $R_7$ は、炭素原子1~6個を有するアルキル、シクロプロピル、または低級アルキル置換シクロプロピルであり ;

$n$  は、0または1であり ;

$R_8$  は、H、炭素原子1~6個を有するアルキル、または医薬的に許容される塩基の陽イオンである ]。

【請求項 21】 下記の式で示される化合物 :

【化 5】



[ 式中、

$A$ は、フェニルまたはナフチル基、またはピリジル、チエニル、フリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリルおよびピラゾリルから成る群から選択されるヘテロアリールであり、該フェニルおよびヘテロアリール基は、1個または2個の $R_2$ 基で任意に置換されていてもよく ;

$X_3$  は、S、またはO、 $C(R_1)_2$ 、またはCOであり；

$Y_1$  は、H、炭素原子1～3個を有する低級アルキル、炭素原子3～6個を有するシクロアルキル、ベンジル、低級アルキル置換した炭素原子3～6個を有するシクロアルキルであり；

Zは、 $-C-C-$ 、

$-(CR_1=CR_1)_n$ 、[  $n'$  は1～5の整数である ]

$-CO-NR_1-$ 、

$NR_1-CO-$ 、

$-CO-O-$ 、

$-O-CO-$ 、

$-CS-NR_1-$ 、

$NR_1-CS-$ 、

$-CO-S-$ 、

$-S-CO-$ 、

$-N=N-$  であり；

$R_1$  は、独立に、H、または炭素原子1～6個を有するアルキルであり；

$R_2$  は、独立に、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、炭素原子1～6個を有するアルコキシ、または炭素原子1～6個を有するアルキルチオであり；

$R_3$  は、独立に、炭素原子1～6個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、OH、SH、炭素原子1～6個を有するアルコキシ、炭素原子1～6個を有するアルキルチオ、またはベンジルであり；

mは、0～2の整数であり；

$R_4$  は、独立に、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、またはF；炭素原子1～6個を有するフルオロ置換アルキル、またはハロゲンであり；

oは、0～4の整数であり；

nは、0～4の整数であり；

$R_8$  は、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、 $-CH_2O(C_1\sim 6\text{-アルキル})$ 、または医薬的に許容される塩基の陽イオンであり；

該化合物は下記から成る群から選択される少なくとも1つの条件を満たすものとする；

$Y_1$  はシクロアルキルである；

$Y_1$  がシクロアルキルでないとき、 $X_3$  はOまたはSであり、nは1である；

$Y_1$  がシクロアルキルでないとき、 $X_3$  はCOであり、nは1である；

$Y_1$  がシクロアルキルでないとき、 $X_3$  はCOであり、Aは少なくとも1個のF基で置換されている ]。

【請求項 2 2】 Aが、フェニル、ナフチル、ピリジル、チエニルまたはフリルである請求項21に記載の化合物。

【請求項 2 3】 nが、0、1または2である請求項21に記載の化合物。

【請求項 2 4】 Zが、 $-C-C-$ 、 $-CO-NR_1-$ 、 $-CO-O-$ 、または $-(CR_1=CR_1)_n$ 、[  $n'$  は1である ] である請求項21に記載の化合物。

【請求項 2 5】 Z基が、二環成分の6位に結合している請求項21に記載の化合物。

【請求項 2 6】  $Y_1$  が、H、炭素原子1～3個を有する低級アルキル、シクロアルキル、低級アルキル置換シクロアルキルである請求項21に記載の化合物。

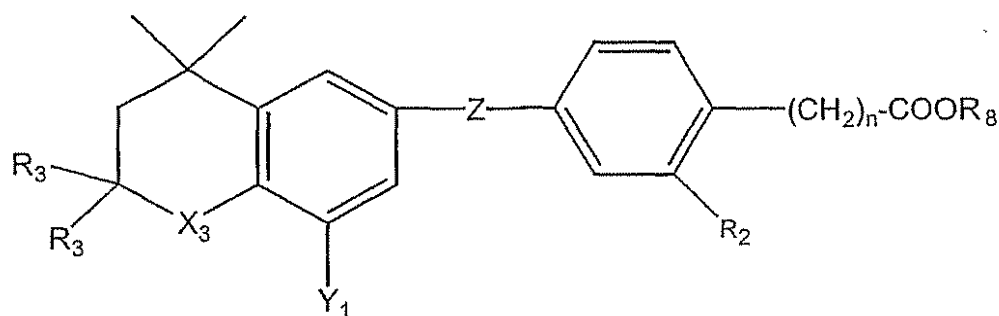
【請求項 2 7】 Aがフェニルである請求項21に記載の化合物。

【請求項 2 8】 nが1である請求項21に記載の化合物。

【請求項 2 9】  $X_3$  がOまたはCOである請求項21に記載の化合物。

【請求項 3 0】 下記の式で示される化合物：

【化 6】



[ 式中、

$R_2$  は、HまたはFであり；

$R_3$  は、H、または炭素原子1～6個を有する低級アルキルであり；

$X_3$  は、OまたはCOであり；

$Y_1$  は、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、またはシクロプロピルであり；

Zは、 $-C-C-$ 、または $-CO-O-$ であり；

nは、0または1であり；

$R_8$  は、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、または医薬的に許容される塩基の陽イオンであり；

該化合物は下記から成る群から選択される少なくとも1つの条件を満たすものとする；

$Y_1$  はシクロプロピルである；

$Y_1$  がシクロプロピルでないとき、 $X_3$  はOであり、nは1である；

$Y_1$  がシクロプロピルでないとき、 $X_3$  はCOであり、nは1である；

$Y_1$  がシクロプロピルでないとき、 $X_3$  はCOであり、Aは少なくとも1個のF基で置換されている ]。

【請求項 3 1】 Zが $-C-C-$ である請求項30に記載の化合物。

【請求項 3 2】  $X_3$  がCOであり、 $Y_1$  がHであり、nが0である請求項31に記載の化合物

。 【請求項 3 3】 2-フルオロ-4-(8,8-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-安息香酸、または該化合物と医薬的に許容される塩基との塩、もしくは該化合物の $C_{1-6}$ アルキルエステルである請求項32に記載の化合物。

【請求項 3 4】  $X_3$  がCOであり、 $Y_1$  がHであり、nが1である請求項31に記載の化合物

。 【請求項 3 5】 4-[ (8,8-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-フェニル]-酢酸、および[2-フルオロ-4-(8,8-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-エチニル)-フェニル]-酢酸、または該化合物と医薬的に許容される塩基との塩、もしくは該化合物の $C_{1-6}$ アルキルエステルから成る群から選択される請求項34に記載の化合物。

【請求項 3 6】  $X_3$  がOであり、 $Y_1$  がHであり、nが0である請求項31に記載の化合物。

【請求項 3 7】 2-フルオロ-4-(2,2,4,4-テトラメチル-クロマン-6-イル-エチニル)-安息香酸、または該化合物と医薬的に許容される塩基との塩、もしくは該化合物の $C_{1-6}$ アルキルエステルである請求項36に記載の化合物。

【請求項 3 8】  $X_3$  がOであり、 $Y_1$  がHまたはエチルであり、nが1である請求項31に記載の化合物。

【請求項 3 9】 [4-(2,2,4,4-テトラメチル-クロマン-6-イル-エチニル)フェニル]酢酸、[2-フルオロ-4-(2,2,4,4-テトラメチル-クロマン-6-イル-エチニル)フェニル]酢酸、および[4-(8-エチル-2,2,4,4-テトラメチル-クロマン-6-イル-エチニル)フェニル]酢酸、または該化合物と医薬的に許容される塩基との塩、もしくは該化合物の $C_{1-6}$ アルキルエステルから成る群から選択される請求項38に記載の化合物。



【請求項 4 0】  $X_3$  が 0 であり、 $Y_1$  がシクロプロピルであり、 $n$  が 0 である請求項 31 に記載の化合物。

【請求項 4 1】 4 - ( 8 - シクロプロピル - 2 , 2 , 4 , 4 - テトラメチル - クロマン - 6 - イル - エチニル ) - 安息香酸、または該化合物と医薬的に許容される塩基との塩、もしくは該化合物の  $C_1 \sim 6$  アルキルエステルである請求項 40 に記載の化合物。

【請求項 4 2】  $X_3$  が 0 であり、 $Y_1$  がシクロプロピルであり、 $n$  が 1 である請求項 31 に記載の化合物。

【請求項 4 3】 [ 4 - ( 8 - シクロプロピル - 2 , 2 , 4 , 4 - テトラメチル - クロマン - 6 - イル - エチニル ) フェニル ] 酢酸、および [ 4 - ( 8 - シクロプロピル - 2 , 2 , 4 , 4 - テトラメチル - クロマン - 6 - イル - エチニル ) - 2 - フルオロフェニル ] 酢酸、または該化合物と医薬的に許容される塩基との塩、もしくは該化合物の  $C_1 \sim 6$  アルキルエステルから成る群から選択される請求項 42 に記載の化合物。

【請求項 4 4】  $Z$  が - CO - O - であり、 $X_3$  が 0 であり、 $n$  が 1 である請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 4 5】 8 , 8 - ジメチル - 5 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - カルボン酸 4 - ( カルボキシメチル ) フェニルエステル、または該化合物と医薬的に許容される塩基との塩、もしくは該化合物の  $C_1 \sim 6$  アルキルエステルである請求項 44 に記載の化合物。

【請求項 4 6】  $Z$  が - CO - O - であり、 $X_3$  が 0 であり、 $n$  が 1 である請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 4 7】 2 , 2 , 4 , 4 - テトラメチル - クロマン - 6 - カルボン酸 4 - ( カルボキシメチル ) フェニルエステル、または該化合物と医薬的に許容される塩基との塩、もしくは該化合物の  $C_1 \sim 6$  アルキルエステルである請求項 46 に記載の化合物。