

【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18年5月18日(2006.5.18)

【公表番号】特表2005-528361(P2005-528361A)
 【公表日】平成17年9月22日(2005.9.22)
 【年通号数】公開・登録公報2005-037
 【出願番号】特願2003-577882(P2003-577882)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)
A 6 1 P 9/14 (2006.01)
A 6 1 P 13/08 (2006.01)
A 6 1 P 17/06 (2006.01)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)
A 6 1 P 27/02 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
C 0 7 D 401/12 (2006.01)

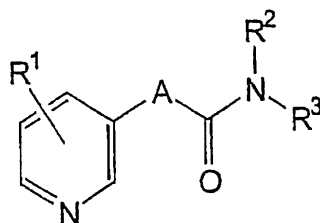
【F I】

A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 9/14
 A 6 1 P 13/08
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 0 7 D 401/12

【手続補正書】
 【提出日】平成18年3月20日(2006.3.20)
 【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】

式I:

【化 1】



I

[式中、

Aは、 C_{1-3} -アルキル、フルオロ、クロロおよびブロモから個々に選択される1、2または3の基で任意に置換されていてもよい、 C_{1-10} -アルキレン、 C_{2-10} -アルケニレンおよび C_{2-10} -アルキニレンの構成メンバーからなる群から選択され；

R^1 は、水素、 C_{1-6} -アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモおよびペルフルオロ- C_{1-3} -アルキルから選択され；

R^2 は、水素、 C_{1-6} -アルキルおよび C_{2-6} -アルケニルから選択され；

R^3 は、 C_{1-6} -アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、オキソ、ペルフルオロ- C_{1-3} -アルキル、アリール、アリールカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールカルボニル、 C_{5-8} -シクロアルキルおよび C_{5-8} -ヘテロサイクリルから個々に選択される1、2または3の基で任意に置換されていてもよい、 C_{1-6} -アルキル、(C_{5-8} -シクロアルキル)- C_{1-6} -アルキル、(C_{5-8} -ヘテロサイクリル)- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキル-(C_{5-8} -ヘテロサイクリル)- C_{1-6} -アルキルおよび C_{1-5} -アルキルカルボニル-(C_{5-8} -ヘテロサイクリル)- C_{1-6} -アルキルの構成メンバーからなる群から選択される]

の化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含む、哺乳動物における脈管形成抑制または低減のための医薬組成物。

【請求項 2】

Aがエチレン、*n*-プロピレン、*i*-プロピレン、*n*-ブチレン、エテニレン、1-プロペニレン、1-ブテニレン、2-ブテニレンおよびエチニレンから選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

R^1 が水素、メチル、エチル、*n*-プロピル、フルオロおよびトリフルオロメチルから選択される、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

R^2 が水素、メチル、エチル、*n*-プロピルおよびエテニルから選択される、請求項1~3のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 5】

R^3 が、 C_{1-6} -アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、オキソ、ペルフルオロ- C_{1-3} -アルキル、アリール、アリールカルボニル、ヘテロアリール、 C_{5-8} -シクロアルキルおよび C_{5-8} -ヘテロサイクリルから個々に選択される1、2または3の基で任意に置換されていてもよい、シクロペンチル- C_{1-6} -アルキル、シクロヘキシル- C_{1-6} -アルキル、ピロリジニル- C_{1-6} -アルキル、ピペリジニル- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキル-ピペリジニル- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-5} -アルキル-カルボニル-ピペリジニル- C_{1-6} -アルキル、ピペラジニル- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキル-ピペラジニル- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-5} -アルキルカルボニル-ピペラジニル- C_{1-6} -アルキルおよびモルホリニル- C_{1-6} -アルキルの構成メンバーからなる群から選択される、請求項1~4のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 6】

R^3 が、ブチル、ペンチル、ヘキシル、フルオロ、オキソ、フェニル、ビフェニル、ベンジル、ピリジニル、ピロリル、ベンゾイル、チオフェニル、フリル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびピペリジニルから個々に選択される1、2または3の基で任意に置換され

ていてもよい、シクロヘキシル - C₁₋₆ - アルキル、ピペリジニル - C₁₋₆ - アルキル、C₁₋₆ - アルキル - ピペリジニル - C₁₋₆ - アルキル、C₁₋₅ - アルキルカルボニル - ピペリジニル - C₁₋₆ - アルキル、ピペラジニル - C₁₋₆ - アルキル、C₁₋₆ - アルキル - ピペラジニル - C₁₋₆ - アルキル、C₁₋₅ - アルキルカルボニル - ピペラジニル - C₁₋₆ - アルキルの構成メンバーからなる群から選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の 医薬組成物。

【請求項 7】

R³ が

(1-アセチル-ピペリジン-4-イル)-ブチル、
 (1-ジフェニルアセチル-ピペリジン-4-イル)-ブチル、
 [1-(3,3-ジフェニルプロピオニル)-ピペリジン-4-イル]-ブチル、
 (1-ベンゾイル-ピペリジン-4-イル)-エチル、
 (1-ベンゾイル-ピペリジン-4-イル)-プロピル、
 (1-ベンゾイル-ピペリジン-4-イル)-ブチル、
 (1-ベンゾイル-ピペリジン-4-イル)-ベンチル、
 (1-ベンゾイル-ピペリジン-4-イル)-ヘキシル、
 (1-ベンジルピペリジン-4-イル)-ブチル、
 (1-ジフェニルメチル-ピペリジン-4-イル)-メチル、
 (1-ジフェニルメチル-ピペリジン-4-イル)-エチル、
 (1-ジフェニルメチル-ピペリジン-4-イル)-プロピル、
 (1-ジフェニルメチル-ピペリジン-4-イル)-ブチル、
 (1-ジフェニルメチル-ピペリジン-4-イル)-ベンチル、
 (1-ジフェニルメチル-ピペリジン-4-イル)-ヘキシル、
 (4-フェニル-ピペリジン-1-イル)-ブチル、
 (4,4-ジフェニル-ピペリジン-1-イル)-ブチル、
 (1-ベンゾイル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-4-イル)-ブチル、
 (2,6-ジオキソ-3-フェニル-ピペリジン-1-イル)-ブチル、
 (2,6-ジオキソ-4-フェニル-ピペリジン-1-イル)-ブチル、
 (4-フェニル-ピペラジン-1-イル)-ブチル、
 (4-フェニル-ピペラジン-1-イル)-ベンチル、
 (4-フェニル-ピペラジン-1-イル)-ヘキシル、
 (4-ジフェニルアセチル-ピペラジン-1-イル)-ブチル、
 (4-ベンゾイルピペラジン-1-イル)-ブチル、および
 (4-ベンジル-2,6-ジオキソ-ピペラジン-1-イル)-ブチル
 からなる群から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の 医薬組成物。

【請求項 8】

式 I の化合物が、

N-[4-(1-アセチル-ピペリジン-4-イル)-ブチル]-3-(ピリジン-3-イル)-プロピオンアミド、
 N-[4-(1-アセチル-ピペリジン-4-イル)-ブチル]-3-(ピリジン-3-イル)-アクリルアミド、
 N-[4-(1-ジフェニルアセチル-ピペリジン-4-イル)-ブチル]-3-(ピリジン-3-イル)-アクリルアミド、
 N-[4-(1-ジフェニルアセチル-ピペリジン-4-イル)-ブチル]-3-(ピリジン-3-イル)-プロピオンアミド、
 N-[4-[1-(3,3-ジフェニルプロピオニル)-ピペリジン-4-イル]-ブチル]-3-(ピリジン-3-イル)-アクリルアミド、
 N-[3-(1-ベンゾイル-ピペリジン-4-イル)-プロピル]-3-(ピリジン-3-イル)-プロピオンアミド、
 N-[4-(1-ベンゾイル-ピペリジン-4-イル)-ブチル]-3-(ピリジン-3-イル)-プロピオンアミド、
 N-[6-(1-ベンゾイル-ピペリジン-4-イル)-ヘキシル]-3-(ピリジン-3-イル)-プロピオンアミド

ミド、

N-[2-(1-ベンゾイル-ピペリジン-4-イル)-エチル]-3-(ピリジン-3-イル)-アクリルアミド

、

N-[4-(1-ベンゾイル-ピペリジン-4-イル)-ブチル]-3-(ピリジン-3-イル)-アクリルアミド

、

N-[6-(1-ベンゾイル-ピペリジン-4-イル)-ヘキシル]-3-(ピリジン-3-イル)-アクリルアミド、

N-[4-(1-ベンゾイル-ピペリジン-4-イル)-ブチル]-5-(ピリジン-3-イル)-2,4-ペンタジエン酸アミド、

N-[4-(4-ベンゾイル-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-3-(ピリジン-3-イル)-アクリルアミド

、

N-[4-(4-ベンゾイル-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-3-(ピリジン-3-イル)-プロピオンアミド、

、

N-[4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-ブチル]-3-(ピリジン-3-イル)-プロピオンアミド

、

N-[4-(1-ジフェニルメチル-ピペリジン-4-イル)-ブチル]-3-(2-フルオロピリジン-3-イル)-プロピオンアミド、

N-[4-(1-ジフェニルメチル-ピペリジン-4-イル)-ブチル]-3-(5-フルオロピリジン-3-イル)-プロピオンアミド、

N-[4-(1-ジフェニルメチル-ピペリジン-4-イル)-ブチル]-2-フルオロ-3-(ピリジン-3-イル)-プロピオンアミド、

N-[4-(1-ジフェニルメチル-ピペリジン-4-イル)-ブチル]-2,2-ジフルオロ-3-(ピリジン-3-イル)-プロピオンアミド、

N-[5-(1-ジフェニルメチル-ピペリジン-4-イル)-ペンチル]-3-(ピリジン-3-イル)-プロピオンアミド、

N-[6-(1-ジフェニルメチル-ピペリジン-4-イル)-ヘキシル]-3-(ピリジン-3-イル)-プロピオンアミド、

N-[2-(1-ジフェニルメチル-ピペリジン-4-イル)-エチル]-5-(ピリジン-3-イル)-ペンタン酸アミド、

N-[4-(1-ジフェニルメチル-ピペリジン-4-イル)-ブチル]-3-(ピリジン-3-イル)-プロピオンアミド、

N-[4-(1-ジフェニルメチル-ピペリジン-4-イル)-ブチル]-5-(ピリジン-3-イル)-ペンタン酸アミド、

N-[2-(1-ジフェニルメチルピペリジン-4-イル)-エチル]-5-(ピリジン-3-イル)-2,4-ペンタジエン酸アミド、

N-[4-(1-ジフェニルメチルピペリジン-4-イル)-ブチル]-5-(ピリジン-3-イル)-2,4-ペンタジエン酸アミド、

N-[5-(1-ジフェニルメチルピペリジン-4-イル)-ペンチル]-5-(ピリジン-3-イル)-2,4-ペンタジエン酸アミド、

N-[6-(1-ジフェニルメチルピペリジン-4-イル)-ヘキシル]-5-(ピリジン-3-イル)-2,4-ペンタジエン酸アミド、

N-[4-(4-フェニル-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-3-ピリジン-3-イル-アクリルアミド、

N-[4-(4,4-ジフェニル-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-3-ピリジン-3-イル-アクリルアミド

、

N-[4-(1-ベンゾイル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-4-イル)-ブチル]-3-(ピリジン-3-イル)-アクリルアミド、

N-[4-(2,6-ジオキソ-3-フェニル-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-3-ピリジン-3-イル-アクリルアミド、

N-[4-(2,6-ジオキソ-4-フェニル-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-3-ピリジン-3-イル-アクリルアミド、

N-[4-(2,6-ジオキソ-4-フェニル-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-3-ピリジン-3-イル-アクリルアミド、

N-[4-(4-ベンゾイル-ピペラジン-1-イル)-ブチル]-3-(ピリジン-3-イル)-アクリルアミド、
N-[4-(4-ベンゾイル-ピペラジン-1-イル)-ブチル]-3-(ピリジン-3-イル)-プロピオンアミド、
N-[4-(4-ジフェニルアセチル-ピペラジン-1-イル)-ブチル]-3-ピリジン-3-イル-アクリルアミド、
N-[4-(4-ジフェニルメチル-ピペラジン-1-イル)-ブチル]-3-ピリジン-3-イル-プロピオンアミド、
N-[5-(4-ジフェニルメチル-ピペラジン-1-イル)-ペンチル]-3-ピリジン-3-イル-アクリルアミド、
N-[6-(4-ジフェニルメチル-ピペラジン-1-イル)-ヘキシル]-3-ピリジン-3-イル-アクリルアミド、
N-[4-(4-ジフェニルメチル-ピペラジン-1-イル)-ブチル]-2-(ピリジン-3-イル)-プロピオンアミド、
N-[4-(4-ジフェニルメチル-ピペラジン-1-イル)-ブチル]-5-(ピリジン-3-イル)-ペンタ-2,4-ジエン酸アミド、および
N-[4-(4-ベンジル-2,6-ジオキソ-ピペラジン-1-イル)-ブチル]-3-ピリジン-3-イル-アクリルアミド

からなる群から選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれかに定義された式 I の化合物または医薬的に許容されるそれらの塩を有効成分として含む、疾病または病状が脈管形成の抑制または低減にตอบสนองする、哺乳動物の疾病または病状の治療用医薬組成物。

【請求項 10】

疾病または病状が、リュウマチ性関節炎；炎症性疾患；黄斑変性、特に年齢に関係した黄斑変性；乾癬；網膜症、特に増殖性網膜症および糖尿病性網膜症；新生物性損傷；過形成症、特に良性前立腺肥大症および静脈新生内膜過形成症から選択される、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の式 I の化合物または医薬的に許容されるそれらの塩を有効成分として含む、疾病または病状が VEGF 産生の抑制および低減にตอบสนองする、哺乳動物の疾病および病状の治療用医薬組成物。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 8 のいずれかに定義された、式 I の化合物または医薬的に許容されるそれらの塩を有効成分として含む、インビトロ診断用の組成物。

【請求項 13】

リュウマチ性関節炎；炎症性疾患；黄斑変性、特に年齢に関係した黄斑変性；乾癬；網膜症、特に増殖性網膜症および糖尿病性網膜症；新生物性損傷；過形成症、特に良性前立腺肥大症および静脈新生内膜過形成症から選択される疾病または病状の診断用の、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

請求項 1 に定義された、式 I の 1 つ以上の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩を任意に医薬的に許容される担体、毒物学的に安全な補助剤と共に、および/または他の活性成分と組み合わせて含む医薬組成物を、それを必要とする動物（ヒトを除く）に投与することを含む、リュウマチ性関節炎、炎症性疾患；黄斑変性、特に年齢に関係した黄斑変性；乾癬；網膜症、特に増殖性網膜症および糖尿病性網膜症；新生物性損傷；過形成症、特に良性前立腺肥大症および静脈新生内膜過形成症から選択される疾病または病状を治療または予防する方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 1 1

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 1 1 】

図面の簡単な説明

図 1 は、HepG2 細胞中の VEGF (産生) 抑制 について の本発明による化合物の影響を示す。

図 2 は、対照化合物および公知の抗脈管形成化合物と比較した、マウス RENCA モデルの脈管形成に低濃度で与えた本発明による化合物の効果を示す。

図 3 は、対照化合物および公知の抗脈管形成化合物と比較した、マウス RENCA モデルの脈管形成に高濃度で与えた本発明による化合物の効果を示す。

【 手 続 補 正 3 】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 0 3 6

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 3 6 】

したがって、基のメンバーが置換された A の例となる化合物は、例えば 1,1-ジフルオロエチレン、1,2,3-トリフルオロプロピレン、1,1-ジフルオロブチレン、2,3-ジブromoペンチレン、(E)-1,2-ジフルオロエチニレン、(E)-1,2-ジフルオロ-1-ブテニレンおよび2-フルオロ-1-プロピニレンである。

【 手 続 補 正 4 】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 0 3 7

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 3 7 】

さらに、基のメンバーが置換された R³ の例となる化合物は、例えばジフルオロ-C₁₋₆-アルキル、ジ(ペルフルオロ-C₁₋₃-アルキル)-C₁₋₆-アルキル、(ジオキソ-C₅₋₈シクロアルキル)-C₁₋₆-アルキル、[アリール-(ジオキソ-C₅₋₈シクロアルキル)]-C₁₋₆-アルキル、(アリールカルボニル-C₅₋₈シクロアルキル)-C₁₋₆-アルキル、(アリールカルボニル-C₅₋₈ヘテロサイクリル)-C₁₋₆アルキル、[アリールカルボニル-(ジオキソ-C₅₋₈ヘテロサイクリル)]-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆-アルキル-(ジオキソ-C₅₋₈ヘテロサイクリル)-C₁₋₆-アルキル、(トリフルオロ-C₁₋₆-アルキル)-(C₅₋₈ヘテロサイクリル)-C₁₋₆-アルキル、[(ジアリール-C₁₋₅アルキル)カルボニル]-(C₅₋₈-ヘテロサイクリル)-C₁₋₆-アルキル等である。