

【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4月10日(2008.4.10)

【公表番号】特表2003-523992(P2003-523992A)

【公表日】平成15年8月12日(2003.8.12)

【出願番号】特願2001-561723(P2001-561723)

【国際特許分類】

C 0 7 C 217/48 (2006.01)

A 6 1 K 31/138 (2006.01)

A 6 1 K 31/275 (2006.01)

A 6 1 K 31/341 (2006.01)

A 6 1 K 31/381 (2006.01)

A 6 1 K 31/40 (2006.01)

A 6 1 K 31/417 (2006.01)

A 6 1 K 31/4174 (2006.01)

A 6 1 K 31/4196 (2006.01)

A 6 1 K 31/426 (2006.01)

A 6 1 K 31/44 (2006.01)

A 6 1 K 31/4402 (2006.01)

A 6 1 K 31/4409 (2006.01)

A 6 1 K 31/4412 (2006.01)

A 6 1 K 31/445 (2006.01)

A 6 1 K 31/495 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/5375 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 19/08 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 C 213/02 (2006.01)

C 0 7 C 253/30 (2006.01)

C 0 7 C 255/54 (2006.01)

C 0 7 C 255/58 (2006.01)

C 0 7 D 211/46 (2006.01)

C 0 7 D 213/36 (2006.01)

C 0 7 D 213/38 (2006.01)

C 0 7 D 213/64 (2006.01)

C 0 7 D 233/60 (2006.01)

C 0 7 D 233/64 (2006.01)

C 0 7 D 249/08 (2006.01)

C 0 7 D 277/28 (2006.01)

C 0 7 D 295/08 (2006.01)

C 0 7 D 307/52 (2006.01)

C 0 7 D 333/20 (2006.01)

【F I】

C 0 7 C 217/48

A 6 1 K 31/138

A 6 1 K	31/275	
A 6 1 K	31/341	
A 6 1 K	31/381	
A 6 1 K	31/40	
A 6 1 K	31/417	
A 6 1 K	31/4174	
A 6 1 K	31/4196	
A 6 1 K	31/426	
A 6 1 K	31/44	
A 6 1 K	31/4402	
A 6 1 K	31/4409	
A 6 1 K	31/4412	
A 6 1 K	31/445	
A 6 1 K	31/495	
A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/5375	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 C	213/02	
C 0 7 C	253/30	
C 0 7 C	255/54	
C 0 7 C	255/58	
C 0 7 D	211/46	
C 0 7 D	213/36	
C 0 7 D	213/38	
C 0 7 D	213/64	
C 0 7 D	233/60	1 0 3
C 0 7 D	233/64	1 0 5
C 0 7 D	249/08	5 0 3
C 0 7 D	277/28	
C 0 7 D	295/08	A
C 0 7 D	295/08	Z
C 0 7 D	307/52	
C 0 7 D	333/20	
C 0 7 M	7:00	

【手続補正書】

【提出日】平成20年2月15日(2008.2.15)

【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

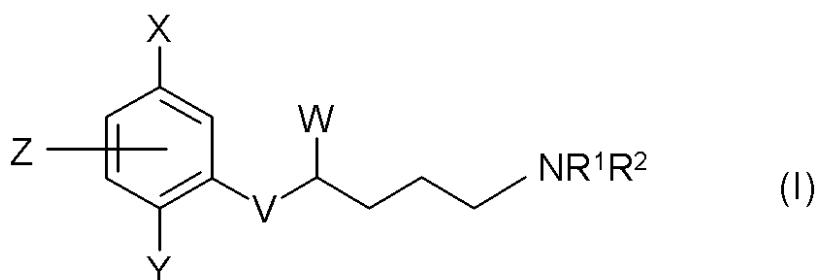
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式(1)

【化 1】



〔式中：

XおよびYは、独立してC 1～4アルキル、C 1～4アルコキシ、ハロゲン、CF₃、OCF₃、CN、C(CH₃)₃、S(O)_mCH₃、S(O)_pCF₃、NO₂またはNHCHOを表し；

mおよびpは、独立して0、1または2の整数を表し；

ZはHまたはフッ素を表し；

VはO、S(O)_nまたはNR³を表し；

WはC 1～4アルキル、C 2～4アルケニル、C 2～4アルキニル、C 3～6シクロアルキルまたはO、SおよびNから選択される1つのヘテロ原子が組み込まれた4～8員の飽和複素環を表し；これらの任意の基は、所望によりC 1～4アルキル、C 1～4アルコキシ、C 1～4アルキルチオ、C 3～6シクロアルキル、ハロゲンまたはフェニルによりさらに置換されており；該フェニル基は、所望によりハロゲン、C 1～4アルキル、C 1～4アルコキシ、CF₃、OCF₃、CNまたはNO₂から独立して選択される1以上の置換基によりさらに置換されているか；

あるいはWはフェニルまたはO、SおよびNから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む5もしくは6員の芳香族複素環を表し；該フェニルまたは芳香族複素環は、所望によりハロゲン、C 1～4アルキル、C 1～4アルコキシ、OH、CN、NO₂またはNR⁴R⁵から独立に選択される1以上の置換基により置換されており；該アルキルまたはアルコキシ基は、所望により1以上のフッ素原子によりさらに置換されており；

R¹およびR²は独立してH、C 1～4アルキルまたはC 3～6シクロアルキルを表し；該アルキル基は所望によりC 1～4アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、NR⁶R⁷、フェニルまたはO、SおよびNから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む5もしくは6員の芳香族のもしくは飽和の複素環で置換されており；該フェニルまたは芳香族複素環は所望によりハロゲン、C 1～4アルキル、C 1～4アルコキシ、CF₃、OCF₃、CNまたはNO₂によりさらに置換されており；

あるいはNR¹R²は一体となって、所望によりO、SまたはNR⁸から選択されるさらなる1つのヘテロ原子が組み込まれた4～8員の飽和アザ環を表し；該環は所望によりC 1～4アルキル、C 1～4アルコキシまたはOHにより置換されており；該アルキル基は所望によりC 1～4アルコキシ、OHまたはNR⁹R¹⁰により置換されており；

またはNR¹R²は一体となって、さらに1つのN原子が組み込まれた5員の芳香族アザ環の部分を表し；

R³はHまたはC 1～4アルキルを表し；

R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁹およびR¹⁰は独立してHまたはC 1～4アルキルを表し；

R⁸はHまたはC 1～6アルキルを表し；該アルキル基は所望によりC 1～4アルコキシ、OH、NR¹¹R¹²、フェニルまたはO、SおよびNから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む5もしくは6員の、芳香族のもしくは飽和の複素環により置換されており；該フェニルまたは芳香族複素環は、所望によりハロゲン、C 1～4アルキル、C 1～4アルコキシ、CF₃、OCF₃、CNまたはNO₂によりさらに置換されており；

R¹¹およびR¹²は独立してHまたはC 1～4アルキルを表し；

n は 0、1 または 2 の整数を表す。]

の化合物、

または薬学的に許容されるその塩、エナンチオマーもしくはラセミ体。

【請求項 2】 V が O を表す、請求項 1 に記載の式(I)の化合物。

【請求項 3】 X および Y が独立して Br、Cl、CH₃、CF₃ または CN を表す、請求項 1 または請求項 2 に記載の式(I)の化合物。

【請求項 4】 W が所望により置換されていてもよい、O、S および N から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 員の芳香族の複素環 を表す、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の式(I)の化合物。

【請求項 5】 置換基 R¹ および R² が独立して H または CH₃ である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の式(I)の化合物。

【請求項 6】 4 - クロロ - 2 - [[(1 R) - 4 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルブチル]オキシ]ベンゾニトリル；

R - - (2, 5 - ジクロロフェノキシ) - N - メチル - ベンゼンブタンアミン；

4 - クロロ - 2 - [[(1 R) - 1 - フェニル - 4 - (1 - ピロリジニル)ブチル]オキシ] - ベンゾニトリル；

4 - クロロ - 2 - [[(1 R) - 4 - (4 - モルホリニル) - 1 - フェニルブチル]オキシ] - ベンゾニトリル；

4 - クロロ - 2 - [[(1 R) - 4 - [エチル(2 - ヒドロキシエチル)アミノ] - 1 - フェニルブチル]オキシ] - ベンゾニトリル；

4 - クロロ - 2 - [[(1 R) - 1 - フェニル - 4 - [(3 - ピリジニルメチル)アミノ]ブチル]オキシ] - ベンゾニトリル；

4 - クロロ - 2 - [[(1 R) - 4 - [[2 - (1 H - イミダゾール - 5 - イル)エチル]アミノ] - 1 - フェニルブチル]オキシ] - ベンゾニトリル；

4 - クロロ - 2 - [[(1 R) - 4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 1 - フェニルブチル]オキシ] - ベンゾニトリル；

4 - クロロ - 2 - [[(1 R) - 4 - [(2 - ヒドロキシエチル)アミノ] - 1 - フェニルブチル]オキシ] - ベンゾニトリル；

4 - クロロ - 2 - [[(1 R) - 4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - フェニルブチル]オキシ] - ベンゾニトリル；

4 - クロロ - 2 - [[(1 R) - 4 - [(3 - ヒドロキシプロピル)アミノ] - 1 - フェニルブチル]オキシ] - ベンゾニトリル；

4 - クロロ - 2 - [[(1 R) - 4 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 1 - フェニルブチル]オキシ] - ベンゾニトリル；

4 - クロロ - 2 - [[(1 R) - 4 - [[(1 S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 1 - フェニルブチル]オキシ] - ベンゾニトリル；

4 - クロロ - 2 - [4 - [[(2 - フルオロエチル)アミノ] - 1 - フェニルブチル]オキシ] - ベンゾニトリル；

R - - (2, 5 - ジクロロフェノキシ) - 4 - フルオロ - N - メチル - ベンゼンブタンアミン；

S - - (2, 5 - ジクロロフェノキシ) - 4 - フルオロ - N - メチル - ベンゼンブタンアミン；

R - - (2, 5 - ジクロロフェノキシ) - N, 4 - ジメチル - ベンゼンブタンアミン；

S - - (2, 5 - ジクロロフェノキシ) - N, 4 - ジメチル - ベンゼンブタンアミン；

- (2, 5 - ジクロロフェノキシ) - N - メチル - 2 - チオフエンブタンアミン；

2 - [(4 - アミノ - 1 - フェニルブチル)アミノ] - 4 - クロロ - ベンゾニトリル；

2 - [[1 - (3 - アミノプロピル) - 3 - メチルブチル]アミノ] - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；

2 - [[4 - (2, 5 - ジクロロフェノキシ) - 4 - フェニルブチル]メチルアミノ]エタノール；

1 - [4 - (2, 5 - ジクロロフェノキシ) - 4 - フェニルブチル] - 4 - ピペリジノール ;
 1 - [4 - (2, 5 - ジクロロフェノキシ) - 4 - フェニルブチル]ピペラジン ;
 1 - [4 - (2, 5 - ジクロロフェノキシ) - 4 - (2 - チエニル)ブチル] - 4 - メチル - ピ
 ペラジン ;
 4 - クロロ - 2 - [4 - (メチルアミノ) - 1 - (3 - チエニル)ブトキシ] - ベンゾニトリル
 ;
 4 - クロロ - 2 - [1 - (3 - フラニル) - 4 - (メチルアミノ)ブトキシ]ベンゾニトリル ;
 2 - [4 - アミノ - 1 - (3 - フラニル)ブトキシ] - 4 - クロロベンゾニトリル ;
 4 - クロロ - 2 - [1 - (2 - フラニル) - 4 - (メチルアミノ)ブトキシ]ベンゾニトリル ;
 2 - [(1 R) - 4 - アミノ - 1 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)ブチル]
 オキシ] - 4 - クロロ - 5 - フルオロベンゾニトリル ;
 4 - クロロ - 2 - [4 - (メチルアミノ) - 1 - (2 - ピリジニル)ブトキシ]ベンゾニトリル
 ;
 4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - [4 - (メチルアミノ) - 1 - (2 - ピリジニル)ブトキシ]
 ベンゾニトリル ;
 4 - クロロ - 2 - [4 - (エチルアミノ) - 1 - (2 - ピリジニル)ブトキシ]ベンゾニトリル
 ;
 2 - [4 - アミノ - 1 - (3 - ピリジニル)ブトキシ] - 4 - クロロ - ベンゾニトリル ;
 4 - クロロ - 2 - [4 - (メチルアミノ) - 1 - (3 - ピリジニル)ブトキシ] - ベンゾニトリ
 ル ;
 4 - クロロ - 2 - [4 - (エチルアミノ) - 1 - (4 - ピリジニル)ブトキシ] - ベンゾニトリ
 ル ;
 4 - クロロ - 2 - [4 - (メチルアミノ) - 1 - (4 - ピリジニル)ブトキシ]ベンゾニトリル
 ;
 4 - クロロ - 2 - [4 - [(2 - ヒドロキシエチル)アミノ] - 1 - (4 - ピリジニル)ブトキ
 シ]ベンゾニトリル ;
 2 - [4 - アミノ - 1 - (2 - メトキシ - 3 - ピリジニル)ブトキシ] - 4 - クロロ - ベンゾ
 ニトリル ;
 2 - [4 - アミノ - 1 - (1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 3 - ピリジニル)ブトキシ] - 4
 - クロロベンゾニトリル ;
 2 - [(1 R) - 4 - アミノ - 1 - (3 - フラニル)ブチル]オキシ] - 4 - クロロ - 5 - フル
 オロ - ベンゾニトリル ;
 4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - [(1 R) - 1 - (3 - フラニル) - 4 - (メチルアミノ)ブ
 チル]オキシ]ベンゾニトリル ;
 2 - [4 - アミノ - 1 - (2 - チアゾリル)ブトキシ] - 4 - クロロベンゾニトリル ;
 - [2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェノキシ] - 2 - チアゾールブタンアミン
 ;
 2 - [4 - アミノ - 1 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル)ブトキ
 シ - 4 - クロロベンゾニトリル ;
 - [2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェノキシ] - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 4
 - トリアゾール - 5 - ブタンアミン ;

である、請求項 1 に記載の式(1)の化合物または薬学的に許容されるその塩、エナンチオマーまたはラセミ体。

【請求項 7】 医薬としての使用のための、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の式(1)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、エナンチオマーまたはラセミ体。

【請求項 8】 薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と混合した、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の式(1)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、エナンチオマーもしくはラセミ体を含む医薬組成物。

【請求項 9】 一酸化窒素シンターゼ活性の障害が有益であるヒトの疾患または病状の処置または予防のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の式(1)

の化合物、または薬学的に許容されるその塩、エナンチオマーもしくはラセミ体の使用。

【請求項 10】 阻害されるのが優勢的に誘導型一酸化窒素シンターゼである、請求項 9 に記載の使用。

【請求項 11】 炎症性疾患の処置または予防のための、医薬の製造における請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、エナンチオマーもしくはラセミ体の使用。

【請求項 12】 疾患が炎症性腸疾患である、請求項 11 に記載の使用。

【請求項 13】 疾患がリウマチ様関節炎である、請求項 11 に記載の使用。

【請求項 14】 疾患が骨関節炎である、請求項 11 に記載の使用。

【請求項 15】 疼痛の処置または予防のための、医薬の製造における請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、エナンチオマーもしくはラセミ体の使用。

【請求項 16】 炎症性疾患の処置または予防のための、医薬の製造における、COX-2 阻害剤との組み合わせにおける、請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、エナンチオマーもしくはラセミ体の使用。

【請求項 17】 一酸化窒素シンターゼ活性の阻害が有益であるヒトの疾患または病状の処置またはそのリスクの軽減方法であって、請求項 1 ～ 6 のいずれかにおいて記載の、治療上有効量の式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、エナンチオマーもしくはラセミ体を、このような疾患または病状を患うかまたはリスクが増加しているヒトに投与することを含む方法。

【請求項 18】 阻害されるのが優勢的に誘導型一酸化窒素シンターゼである、請求項 17 に記載の処置方法。

【請求項 19】 炎症性疾患を患うかまたはそのリスクのあるヒトにおいて該疾患を処置またはリスクを軽減する方法であって、そのヒトに、請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の、治療上有効量の式(I)の化合物、薬学的に許容されるその塩、エナンチオマーまたはラセミ体を投与することを含む方法。

【請求項 20】 疾患が炎症性腸疾患である、請求項 19 に記載の処置方法。

【請求項 21】 疾患がリウマチ様関節炎である、請求項 19 に記載の処置方法。

【請求項 22】 疾患が骨関節炎である、請求項 19 に記載の処置方法。

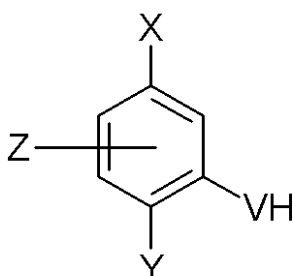
【請求項 23】 疼痛を患うかまたはそのリスクのあるヒトにおいて該病状を処置またはそのリスクを軽減する方法であって、そのヒトに請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の、治療上有効量の式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、エナンチオマーもしくはラセミ体を投与することを含む方法。

【請求項 24】 炎症性疾患を患うかまたはそのリスクのあるヒトにおいて該疾患を処置またはそのリスクを軽減する方法であって、そのヒトに請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の、治療上有効量の式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、エナンチオマーもしくはラセミ体とCOX-2 阻害剤との組み合わせを投与することを含む方法。

【請求項 25】 請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、エナンチオマーもしくはラセミ体の製造方法であって：

(a) 式(II)

【化 2】

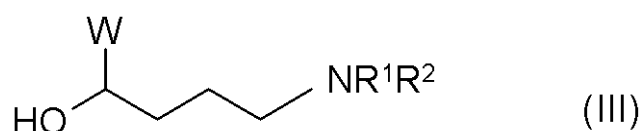


(II)

〔式中、X、Y、VおよびZは請求項 1 において定義されたものである。〕

の化合物を式(III)

【化 3】

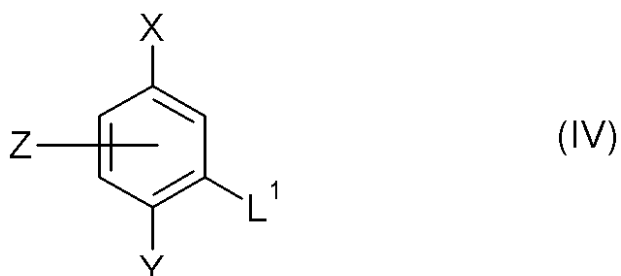


〔式中、W、R¹およびR²は請求項1において定義されたものである。〕

の化合物と反応させること；または

(b)式(IV)

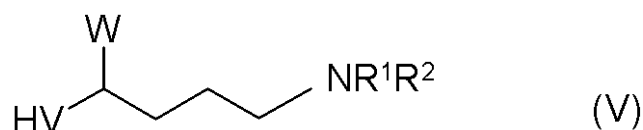
【化 4】



〔式中、X、YおよびZは請求項1において定義されたものであり、L¹は脱離基を表す。〕

の化合物を式(V)

【化 5】

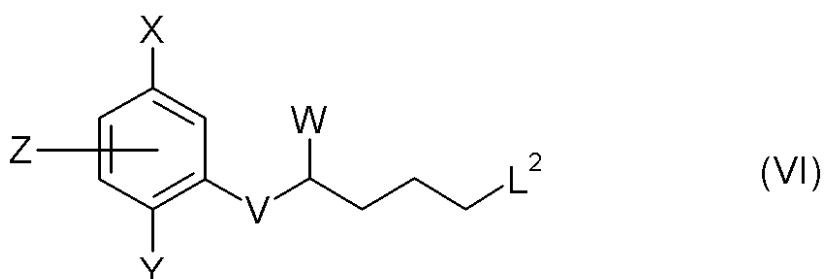


〔式中、R¹、R²、VおよびWは請求項1において定義されたものである。〕

の化合物と反応させること；または

(c)式(VI)

【化 6】



〔式中、X、Y、V、WおよびZは請求項1において定義されたものであり、L²は脱離基である。〕

の化合物を式(VII)

【化 7】

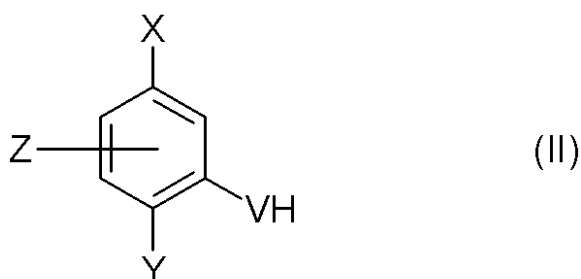


〔式中、R¹およびR²は請求項1において定義されたものである。〕

の化合物と反応させること；または

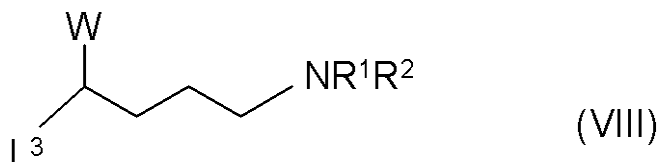
(d)式(II)

【化 8】



〔式中、X、Y、VおよびZは請求項1において定義されたものである。〕
の化合物を式(VIII)

【化9】

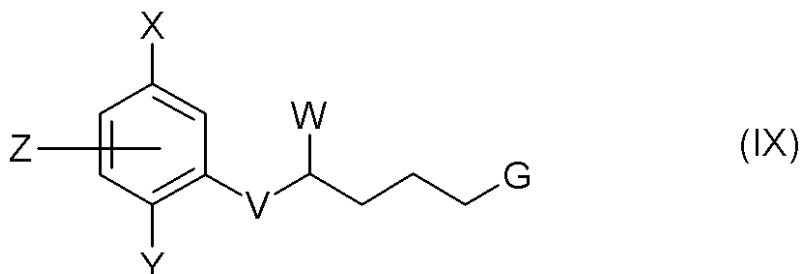


〔式中、R¹、R²およびWは請求項1において定義されたものであり、L³は脱離基である。〕

の化合物と反応させること；または

(e) 式(IX)

【化10】



〔式中、X、Y、V、WおよびZは請求項1において定義されたものであり、Gは還元後にNR¹R²に変換される基を表す。〕

の化合物を還元すること；

および必要な場合には、得られた式(I)の化合物、または別のその塩を薬学的に許容されるその塩に変換すること；または得られた式(I)の化合物をさらなる式(I)の化合物に変換すること；および所望により得られた式(I)の化合物をその光学異性体に変換すること、を含む方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0002

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0002】

(発明の背景)

一酸化窒素は哺乳類の細胞において特定の一酸化窒素シンターゼ(NOS)の作用によりL-アルギニンから産生される。これらの酵素は、構成型NOS(cNOS)と誘導型NOS(iNOS)の2つの異なる種類に属している。現在のところ、2種の構成型NOSと1種の誘導型NOSが確認されている。構成型NOSのうち内皮型酵素(ecNOS)は平滑筋の弛緩ならびに血圧および血流の調節に関与し、一方、神経型酵素(ncNOS)は神経伝達物質として働き、脳虚血のような種々の生体機能の調節に関与しているようである。誘導型NOSは炎症性疾患の病因に関連づけられている。従ってこれらの酵素の調節は多

様な疾患の処置にかなりの可能性をもたらすはずである(J. E. Macdonald, Ann. Rep. Med. Chem., 1996, 31, 221 - 230).

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0004

【補正方法】変更

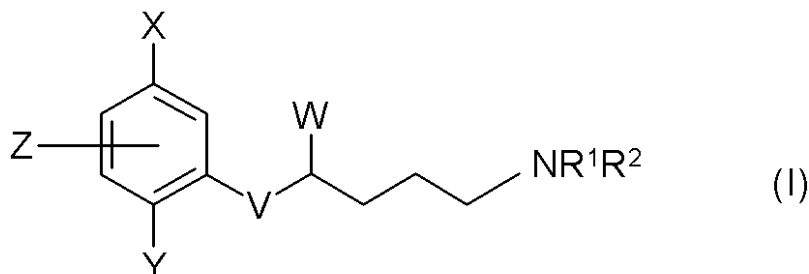
【補正の内容】

【0004】

(発明の開示)

本発明によれば、式(I)

【化 1 1】



〔式中：

XおよびYは、独立してC 1～4アルキル、C 1～4アルコキシ、ハロゲン、CF₃、OCF₃、CN、C(CH₃)₃、S(O)_mCH₃、S(O)_pCF₃、NO₂またはNHCHOを表し；

mおよびpは、独立して0、1または2の整数を表し；

ZはHまたはフッ素を表し；

VはO、S(O)_nまたはNR³を表し；

WはC 1～4アルキル、C 2～4アルケニル、C 2～4アルキニル、C 3～6シクロアルキルまたはO、SおよびNから選択される1つのヘテロ原子が組み込まれた4～8員の飽和複素環を表し；これらの任意の基は、所望によりC 1～4アルキル、C 1～4アルコキシ、C 1～4アルキルチオ、C 3～6シクロアルキル、ハロゲンまたはフェニルによりさらに置換されており；該フェニル基は、所望によりハロゲン、C 1～4アルキル、C 1～4アルコキシ、CF₃、OCF₃、CNまたはNO₂から独立して選択される1以上の置換基によりさらに置換されているか；

あるいはWはフェニルまたはO、SおよびNから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む5もしくは6員の芳香族複素環を表し；該フェニルまたは芳香族複素環は、所望によりハロゲン、C 1～4アルキル、C 1～4アルコキシ、OH、CN、NO₂またはNR⁴R⁵から独立に選択される1以上の置換基により置換されており；該アルキルまたはアルコキシ基は、所望により1以上のフッ素原子によりさらに置換されており；

R¹およびR²は独立してH、C 1～4アルキルまたはC 3～6シクロアルキルを表し；該アルキル基は所望によりC 1～4アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、NR⁶R⁷、フェニルまたはO、SおよびNから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む5もしくは6員の芳香族のもしくは飽和の複素環で置換されており；該フェニルまたは芳香族複素環は所望によりハロゲン、C 1～4アルキル、C 1～4アルコキシ、CF₃、OCF₃、CNまたはNO₂によりさらに置換されているか；

あるいはNR¹R²は一体となって、所望によりO、SまたはNR⁸から選択されるさらなる1つのヘテロ原子が組み込まれた4～8員の飽和アザ環を表し；該環は所望によりC 1～4アルキル、C 1～4アルコキシまたはOHにより置換されており；該アルキル基は所望によりC 1～4アルコキシ、OHまたはNR⁹R¹⁰により置換されているか；

あるいはNR¹R²は一体となって、さらに1つのN原子が組み込まれた5員の芳香族アザ環の部分を表し；

R^3 は H または $C_1 \sim 4$ アルキルを表し；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 および R^{10} は独立して H または $C_1 \sim 4$ アルキルを表し；

R^8 は H または $C_1 \sim 6$ アルキルを表し；該アルキル基は所望により $C_1 \sim 4$ アルコキシ、OH、 $NR^{11}R^{12}$ 、フェニルまたは O、S および N から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 もしくは 6 員の、芳香族のもしくは飽和の複素環により置換されており；該フェニルまたは芳香族複素環は、所望によりハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 CF_3 、 OCF_3 、CN または NO_2 によりさらに置換されており；

R^{11} および R^{12} は独立して H または $C_1 \sim 4$ アルキルを表し；

n は 0、1 または 2 の整数を表す。]

の化合物または薬学的に許容されるその塩、エナンチオマーもしくはラセミ体、が提供される。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0005

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0005】

式(1)の化合物ならびにそれらの薬学的に許容される塩、エナンチオマーおよびラセミ体は一酸化窒素シンターゼ(NOS)酵素の阻害剤であるという利点を有する。特に、式(1)の化合物ならびにそれらの薬学的に許容される塩、エナンチオマーおよびラセミ体は一酸化窒素シンターゼの誘導型イソ型酵素($iNOS$)の阻害剤であるという利点を有する。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0012】

本発明の化合物は、第二の薬学的に活性な物質と組み合わせて、特にシクロオキシゲナーゼの誘導型イソ型($COX-2$)の選択的阻害剤と組み合わせて、有利には使用され得る。したがって、本発明のさらなる観点において、炎症、炎症性疾患および炎症関連障害の処置のための $COX-2$ 阻害剤と組み合わせた、式(1)の化合物または薬学的に許容されるその塩、エナンチオマーもしくはラセミ体の使用が提供される。そして炎症、炎症性疾患および炎症関連障害を患うかまたはそのリスクのあるヒトにおける該疾患の処置またはリスクの軽減方法もまた提供され、該方法はそのヒトに $COX-2$ 阻害剤と組み合わせた治療上有効量の式(1)の化合物または薬学的に許容されるその塩、エナンチオマーまたはラセミ体を投与することを含む。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0050

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0050】

式(1)の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩、エナンチオマーおよびラセミ体は動物において薬理作用を持つことから有用である。特に、該化合物は一酸化窒素シンターゼ酵素の阻害剤としての活性がある。さらに特に、それらは一酸化窒素シンターゼ酵素の誘導型イソ型の阻害剤であり、それ自体、治療において、例えば抗炎症薬として有用であると推測される。それらは一酸化窒素シンターゼ酵素の神経型イソ型の阻害剤としての有用性もまた持ち得る。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0190

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0190】

試験 2

化合物は、また、下記のアッセイにおいて説明され得るように、ヒトの誘導型一酸化窒素シンターゼに対する活性も示す。