

【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3月27日 (2008.3.27)

【公表番号】特表2008-504363(P2008-504363A)

【公表日】平成20年2月14日 (2008.2.14)

【年通号数】公開・登録公報2008-006

【出願番号】特願2007-518739(P2007-518739)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/573 (2006.01)

A 6 1 K 31/635 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 31/53 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

C 0 7 D 251/20 (2006.01)

C 0 7 D 405/06 (2006.01)

C 0 7 D 401/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/573

A 6 1 K 31/635

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 31/53

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 37/08

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 25/28

C 0 7 D 251/20

C 0 7 D 405/06

C 0 7 D 401/06

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/496

A 6 1 P 43/00 1 1 1

## 【手続補正書】

【提出日】平成19年12月19日(2007.12.19)

## 【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】

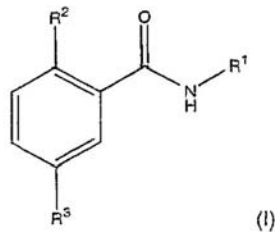
【特許請求の範囲】

【請求項1】

哺乳動物におけるIL-1媒介疾患を治療するための医薬組成物であって、下記：

a) スルファサラジン； b) スタチン； c) グルココルチコイド剤； d) p38キナーゼの阻害剤； e) 抗IL-6受容体抗体； f) アナキンラ； g) 抗IL-1モノクローナル抗体； h) JAK3タンパク質チロシンキナーゼの阻害剤； i) MCSFモノクローナル抗体；又は j) 抗CD20モノクローナル抗体から選択される医薬として有効な量の医薬品、及び、医薬として有効な量の式(I)：

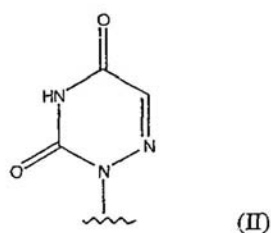
【化1】



{ 式中、 $R^1$  は、( $C_3 - C_{10}$ )シクロアルキル、( $C_6 - C_{10}$ )アリール、( $C_1 - C_{10}$ )ヘテロシクリル、又は( $C_1 - C_{10}$ )ヘテロアリールによって場合により置換される( $C_1 - C_6$ )アルキルであり、ここで、前記各( $C_1 - C_6$ )アルキル、( $C_3 - C_{10}$ )シクロアルキル、( $C_6 - C_{10}$ )アリール、( $C_1 - C_{10}$ )ヘテロシクリル、又は( $C_1 - C_{10}$ )ヘテロアリールは、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、( $C_1 - C_6$ )アルキル、 $HO(C_1 - C_6)$ アルキル-、( $C_1 - C_6$ )アルキル- $NH(C=O)$ -、 $NH_2(C=O)$ -、( $C_1 - C_6$ )アルコキシ、又は( $C_3 - C_{10}$ )シクロアルキルから成る群から独立に選択される1~3個の適した部分によって場合により置換され、ここで、前記( $C_3 - C_{10}$ )シクロアルキルは、ハロゲン、又は( $C_1 - C_6$ )アルキル-から選択される1又はそれより多くの部分によって場合により置換され；

$R^2$  は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、又は( $C_1 - C_6$ )アルキルであり、ここで、前記( $C_1 - C_6$ )アルキルは、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、 $-CN$ 、( $C_1 - C_6$ )アルキル、( $C_1 - C_6$ )アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $CF_3O-$ 、( $C_1 - C_6$ )アルキル- $NH-$ 、 $[(C_1 - C_6)$ アルキル] $_2-N-$ 、( $C_1 - C_6$ )アルキル- $S-$ 、( $C_1 - C_6$ )アルキル- $(S=O)-$ 、( $C_1 - C_6$ )アルキル- $(SO_2)-$ 、( $C_1 - C_6$ )アルキル- $O-(C=O)-$ 、ホルミル、( $C_1 - C_6$ )アルキル- $(C=O)-$ 、又は( $C_3 - C_6$ )シクロアルキルから独立に選択される1~3個の部分によって場合により置換され；そして、 $R^3$  は、式：

## 【化 2】

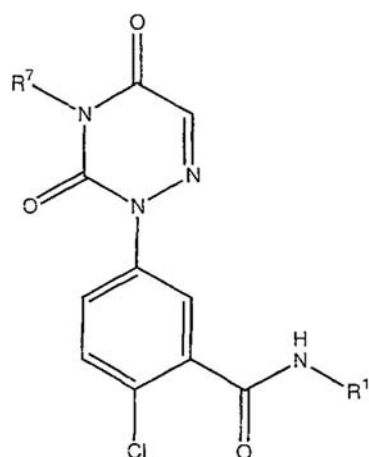


で表される、適切に置換された窒素を結合した ( $C_1 - C_{10}$ ) ヘテロシクリルである }  
 で表される化合物、あるいはそれらの医薬として許容される塩若しくは溶媒和物、又はそれらのプロドラッグを含む、医薬組成物。

## 【請求項 2】

式 (I) の化合物が、構造：

## 【化 3】



(式中、 $R^7$  は、請求項 1 で定義される通りであり、そして、 $R^1$  は、 $C_3 - C_8$  又はフェニル環によって置換された  $C_1 - C_3$  アルキルであり、 $C_3 - C_8$  及びフェニル環は、OH、ハロ、 $C_1 - C_3$  アルキル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、及び OH によって置換された  $C_1 - C_3$  アルキルの群から選択される 1 ~ 4 個の置換基によって場合により置換される) を有する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 3】

IL-1 媒介疾患が、リウマチ様関節炎、骨関節炎、クローン病、慢性閉塞性肺疾患、炎症性腸疾患、アルツハイマー病、乾癬、乾癬性関節炎、又はアテローム性動脈硬化症から選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 4】

式 (I) の化合物が、下記：

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3, 5 - ジオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - [1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド；

2 - クロロ - 5 - [4 - (2, 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 3, 5 - ジオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - [1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド；

2 - クロロ - N - (1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [4 - (2 - ヒド

ロキシ - エチル) - 3, 5 - ジオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド;

2 - クロロ - 5 - [ 4 - ( 2, 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 3, 5 - ジオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 2 - イル] - N - ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド;

2 - クロロ - 5 - ( 4 - シアノメチル - 3, 5 - ジオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 2 - イル) - N - ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド;

2 - クロロ - 5 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3, 5 - ジオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 2 - イル] - N - ( 1 - ヒドロキシメチル - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド;

2 - クロロ - 5 - [ 4 - ( 2 - シアノ - エチル) - 3, 5 - ジオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 2 - イル] - N - ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド;

N - ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル) - 3, 5 - ジオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 2 - イル] - 2 - メチル - ベンズアミド;

2 - クロロ - 5 - [ 4 - ( 2, 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 3, 5 - ジオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - [ 1, 2, 4 ] - トリアジン - 2 - イル] - N - ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシルメチル) - ベンズアミド;

2 - クロロ - N - ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 3, 5 - ジオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド;

2 - クロロ - N - ( 1 - ヒドロキシ - シクロオクチルメチル) - 5 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3, 5 - ジオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド;

2 - クロロ - N - ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - エチル) - 3, 5 - ジオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド;

2 - クロロ - 5 - [ 3, 5 - ジオキソ - 4 - ( 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - プロピル) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 2 - イル] - N - ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド;

2 - クロロ - 5 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3, 5 - ジオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 2 - イル] - N - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - エチル) - ベンズアミド;

5 - ( 4 - カルバモイルメチル - 3, 5 - ジオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 2 - イル) - 2 - クロロ - N - ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド;

2 - クロロ - N - ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [ 4 - ( 2 - メトキシ - エチル) - 3, 5 - ジオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド;

5 - [ 4 - ( 2, 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 3, 5 - ジオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 2 - イル] - N - ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 2 - メチル - ベンズアミド;

5 - [ 4 - ( 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - プロピル) - 3, 5 - ジオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 2 - イル] - 2 - クロロ - N - ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - ベンズアミド; 及び

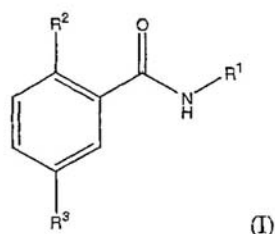
2 - クロロ - N - ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘブチルメチル) - 5 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - 3, 5 - ジオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 2 - イル] - ベンズアミド

から成る群から選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

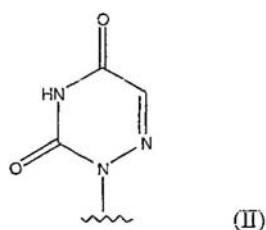
リウマチ様関節炎、骨関節炎、若年性関節炎、クローン病、慢性閉塞性肺疾患、炎症性腸疾患、アルツハイマー病、乾癬、乾癬性関節炎、又はアテローム性動脈硬化症から選択される IL - 1 媒介疾患の哺乳動物における治療するための医薬組成物であって、医薬として有効な量のスルファサラジン、又は医薬として許容されるそれらの塩形態、及び医薬として有効な量の式 (I) :

【化 4】



{ 式中、 $R^1$  は、(C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>)アリール、(C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>)ヘテロシクリル、又は(C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>)ヘテロアリールによって場合により置換される(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルであり、ここで、前記各(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>)アリール、(C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>)ヘテロシクリル、又は(C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>)ヘテロアリールは、ヒドロキシ、ハロゲン、-CN、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、HO(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル-NH(C=O)-、NH<sub>2</sub>(C=O)-、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、及び(C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub>)シクロアルキルから成る群から独立に選択される 1 ~ 3 個の適した部分によって場合により置換され、ここで、前記(C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub>)シクロアルキルは、ハロゲン、又は(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル-から選択される 1 又はそれより多くの部分によって場合により置換され；  
 $R^2$  は、水素、ハロゲン、-CN、又は(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルであり、ここで、前記(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルは、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、-CN、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、-CF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>O-、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル-NH-、[(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル]<sub>2</sub>-N-、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル-S-、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル-(S=O)-、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル-(SO<sub>2</sub>)-、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル-O-(C=O)-、ホルミル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル-(C=O)-、及び(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルから成る群から独立に選択される 1 ~ 3 個の適した部分によって場合により置換され；そして、 $R^3$  は、式：

【化 5】



で表される、適切に置換された窒素を結合した(C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>)ヘテロシクリルである }  
 で表される化合物、あるいはそれらの医薬として許容される塩若しくは溶媒和物、又はそれらのプロドラッグを含む、前記医薬組成物。

## 【請求項 6】

式 (I) の化合物が、2 - クロロ - N - ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル ) - 5 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル ) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ] - ベンズアミドである、請求項 4 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 7】

哺乳動物におけるリウマチ様関節炎を治療するための医薬組成物であって、医薬として有効な量のスルファサラジン、又は医薬として許容されるその塩形態、及び医薬として有効な量の 2 - クロロ - N - ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル ) - 5 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル ) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ] - ベンズアミドをそれらを必要とする哺乳動物に投与することを含む、前記医薬組成物。

## 【請求項 8】

医薬として有効な量のスルファサラジン、又は医薬として許容されるその塩形態、医薬として有効な量の 2 - クロロ - N - ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル ) - 5 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル ) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ] - ベンズアミド、及び 1 又はそれより多くの医薬として許容される担体又は賦形剤を含む医薬組成物。

## 【請求項 9】

医薬として有効な量のスルファサラジン、又は医薬として許容されるその塩形態を含有する医薬製剤、及び医薬として有効な量の 2 - クロロ - N - ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル ) - 5 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル ) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ] - ベンズアミドを含有する医薬製剤を含むキット。

## 【請求項 10】

哺乳動物におけるリウマチ様関節炎を治療するための医薬組成物であって、医薬として有効な量のアトルバスタチン、又は医薬として許容されるその塩形態、及び医薬として有効な量の 2 - クロロ - N - ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘプチルメチル ) - 5 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル ) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ] - ベンズアミドを含む、前記医薬組成物。