

【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2003-523993(P2003-523993A)

【公表日】平成15年8月12日(2003.8.12)

【出願番号】特願2001-561724(P2001-561724)

【国際特許分類】

C 07 C	217/20	(2006.01)
A 61 K	31/04	(2006.01)
A 61 K	31/135	(2006.01)
A 61 K	31/138	(2006.01)
A 61 K	31/277	(2006.01)
A 61 P	1/00	(2006.01)
A 61 P	1/02	(2006.01)
A 61 P	1/04	(2006.01)
A 61 P	1/18	(2006.01)
A 61 P	9/02	(2006.01)
A 61 P	9/10	(2006.01)
A 61 P	11/00	(2006.01)
A 61 P	11/06	(2006.01)
A 61 P	11/08	(2006.01)
A 61 P	15/08	(2006.01)
A 61 P	17/00	(2006.01)
A 61 P	17/04	(2006.01)
A 61 P	17/06	(2006.01)
A 61 P	17/16	(2006.01)
A 61 P	19/02	(2006.01)
A 61 P	25/00	(2006.01)
A 61 P	25/04	(2006.01)
A 61 P	25/06	(2006.01)
A 61 P	25/10	(2006.01)
A 61 P	25/14	(2006.01)
A 61 P	25/16	(2006.01)
A 61 P	25/18	(2006.01)
A 61 P	25/20	(2006.01)
A 61 P	25/22	(2006.01)
A 61 P	25/24	(2006.01)
A 61 P	25/28	(2006.01)
A 61 P	27/02	(2006.01)
A 61 P	29/00	(2006.01)
A 61 P	31/04	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
A 61 P	37/04	(2006.01)
A 61 P	37/08	(2006.01)
A 61 P	43/00	(2006.01)
C 07 C	213/02	(2006.01)
C 07 C	217/44	(2006.01)
C 07 C	253/30	(2006.01)
C 07 C	255/54	(2006.01)

C 0 7 C 319/20 (2006.01)

C 0 7 C 323/25 (2006.01)

C 0 7 C 323/62 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 C 217/20

A 6 1 K 31/04

A 6 1 K 31/135

A 6 1 K 31/138

A 6 1 K 31/277

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 1/02

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/18

A 6 1 P 9/02

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/10 1 0 1

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 11/08

A 6 1 P 15/08

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 17/04

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 17/16

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 25/06

A 6 1 P 25/10

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 25/20

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 25/28

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 31/04

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/04

A 6 1 P 37/08

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 C 213/02

C 0 7 C 217/44

C 0 7 C 253/30

C 0 7 C 255/54

C 0 7 C 319/20

C 0 7 C 323/25

C 0 7 C 323/62

C 0 7 M 7:00

【手続補正書】

【提出日】平成20年2月18日(2008.2.18)

【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

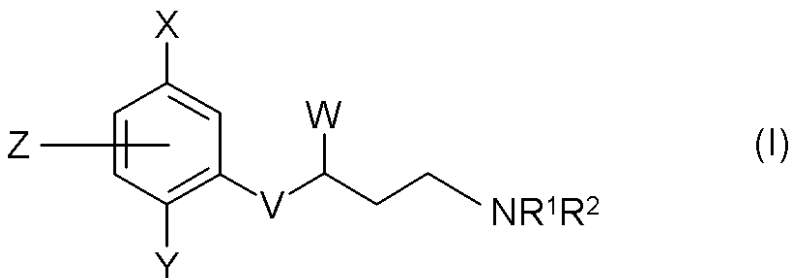
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式(I)

【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NR⁶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NR⁷R⁸により置換されていてもよく；

R³はHまたはC 1～4アルキルを表し；

R⁴およびR⁵は独立してHまたはC 1～4アルキルを表し；

R⁶はHまたはC 1～6アルキルを表し；該アルキル基はC 1～4アルコキシ、OH、NR⁹R¹⁰、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

エ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；
R⁷、R⁸、R⁹およびR¹⁰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
(ただし、VがOを表し；かつR¹およびR²がそれぞれ独立してHまたはメチルを表し；
WがC 5 ~ 6 シクロアルキルを表す場合には；XおよびYの少なくとも一方がハロゲン、
C 1 ~ 4 アルキル、C 1 ~ 3 アルコキシまたはCF₃を表すことはない。)

【請求項2】 VがOまたはSを表す、請求項1に記載の式(I)の化合物。

【請求項3】 置換基XおよびYがBr、Cl、CN、CF₃およびCH₃から選択される、請求項1または2に記載の式(I)の化合物。

【請求項4】 置換基R¹およびR²が、それぞれ、HおよびCH₃である、請求項1 ~ 3のいずれかに記載の式(I)の化合物。

【請求項5】 3 - (2, 5 - ジクロロフェノキシ) - N - メチル - 1 - ヘプタンアミン；

3 - (2, 5 - ジクロロフェノキシ) - N - メチル - 1 - ペンタンアミン；

[3 - シクロプロピル - 3 - (2, 5 - ジクロロフェノキシ)プロピル] - N - メチル - 1 - プロパンアミン；

3 - (2, 5 - ジクロロフェノキシ) - N, 5 - ジメチル - 1 - ヘキサンアミン；

3 - (2, 5 - ジクロロフェノキシ) - N - メチル - 1 - ヘキサンアミン；

4 - クロロ - 2 - [3 - メチル - 1 - [2 - (メチルアミノ)エチル]ブトキシ]ベンゾニトリル；

4 - クロロ - 2 - [1 - エチル - 3 - (メチルアミノ)プロボキシ]ベンゾニトリル；

4 - クロロ - 2 - [1 - [2 - (メチルアミノ)エチル]ブトキシ]ベンゾニトリル；

4 - クロロ - 2 - [1 - [2 - (メチルアミノ)エチル]ペンチルオキシ]ベンゾニトリル；

4 - クロロ - 2 - [1 - シクロプロピル - 3 - (メチルアミノ)プロボキシ]ベンゾニトリル；

4 - クロロ - 2 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - (フェニルメチル)プロボキシ]ベンゾニトリル；

3 - (5 - クロロ - 2 - ニトロフェノキシ) - N - メチル - 1 - ヘプタンアミン；

3 - (5 - クロロ - 2 - ニトロフェノキシ) - N - メチル - 1 - ペンタンアミン；

3 - [2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェノキシ] - N - メチル - 1 - ペンタンアミン；

3 - [2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェノキシ] - N - メチル - 1 - ヘプタンアミン；

3 - [(2, 5 - ジクロロフェニル)チオ] - N - メチル - 1 - ヘキサンアミン；

4 - クロロ - 2 - [1 - エチル - 3 - (メチルアミノ)プロボキシ] - 5 - フルオロベンゾニトリル；

4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - [1 - [2 - (メチルアミノ)エチル]ブトキシ]ベンゾニトリル；

3 - (5 - クロロ - 2 - ニトロフェノキシ) - N - メチル - 1 - ヘキサンアミン；

4 - クロロ - 2 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - (トリフルオロメチル)プロボキシ]ベンゾニトリル；

4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - (トリフルオロメチル)プロボキシ]ベンゾニトリル；

4 - クロロ - 5 - フルオロ - [[1 - [2 - (メチルアミノ)エチル] - 2 - プロペニル]オキシ]ベンゾニトリル；

4 - クロロ - 2 - [1 - シクロペンチル - 3 - (メチルアミノ)プロボキシ] - 5 - フルオロベンゾニトリル；

4 - クロロ - 2 - {[1 - [2 - (メチルアミノ)エチル]ブチル]チオ}ベンゾニトリル；

4 - クロロ - 2 - [1 - エチル - 3 - [(2 - メトキシエチル) アミノ] プロポキシ] - 5 - フルオロベンゾニトリル ;

4 - プロモ - 2 - { 1 - エチル - 3 - [(2 - メトキシエチル) アミノ] プロポキシ} ベンゾニトリル ;

4 - プロモ - 2 - [3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチルプロポキシ] ベンゾニトリル ;

4 - クロロ - 2 - [3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチルプロポキシ] - 5 - フルオロベンゾニトリル ;

2 - [(1 R) - 3 - アミノ - 1 - (メトキシメチル) プロピル] オキシ] - 4 - クロロ - ベンゾニトリル ;

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である、請求項 1 に記載の式(1)の化合物。

【請求項 6】 医薬として使用するための、請求項 1 ~ 5 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。

【請求項 7】 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 ~ 5 のいずれかに記載した式(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を含む医薬組成物。

【請求項 8】 一酸化窒素シンターゼ活性の阻害が有効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 ~ 5 のいずれかに記載の式(1)の化合物(ただし書きで除外した部分を含む)、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 9】 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 8 に記載の使用。

【請求項 10】 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 ~ 5 のいずれかに記載の式(1)の化合物(ただし書きで除外した部分を含む)、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 11】 疾患が炎症性腸疾患である、請求項 10 に記載の使用。

【請求項 12】 疾患がリュウマチ様関節炎である、請求項 10 に記載の使用。

【請求項 13】 疾患が骨関節炎である、請求項 10 に記載の使用。

【請求項 14】 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 ~ 5 のいずれかに記載の式(1)の化合物(ただし書きで除外した部分を含む)、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 15】 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、C O X - 2 阻害剤と組み合わせた請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の式(1)の化合物(ただし書きで除外した部分を含む)、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】 一酸化窒素シンターゼ活性の阻害が有効であるヒトの疾患または病状を処置またはそのリスクを軽減する方法であって、該疾患または病状を患うかまたはそのリスクのあるヒトに、治療上有効量の請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の式(1)の化合物(ただし書きで除外した部分を含む)、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 17】 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 16 に記載の処置方法。

【請求項 18】 炎症性疾患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そのリスクの軽減方法であって、そのヒトに治療上有効量の請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の式(1)の化合物(ただし書きで除外した部分を含む)、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 19】 疾患が炎症性腸疾患である、請求項 18 に記載の処置方法。

【請求項 20】 疾患がリュウマチ様関節炎である、請求項 18 に記載の処置方法。

【請求項 21】 疾患が骨関節炎である、請求項 18 に記載の処置方法。

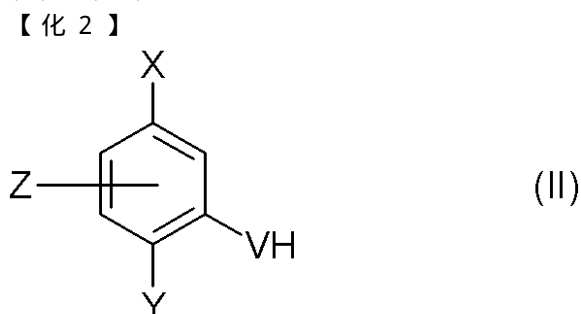
【請求項 22】 疼痛を患うかまたはそのリスクのあるヒトにおける該病状の処置ま

たはそのリスクの軽減方法であって、そのヒトに治療上有効量の請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の式(I)の化合物(ただし書きで除外した部分を含む)、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。

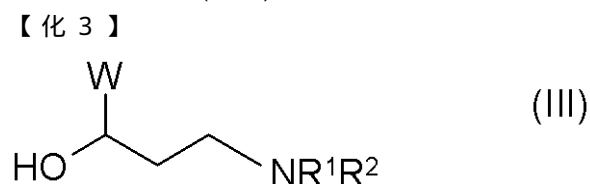
【請求項 2 3】 炎症性疾患を患うかまたはそのリスクのあるヒトにおける該疾患を処置またはそのリスクを軽減する方法であって、そのヒトに治療上有効量の請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の式(I)の化合物(ただし書きで除外した部分を含む)、または薬学的に許容されるその塩、エナンチオマーもしくはラセミ体と、C O X - 2 阻害剤との組み合わせを投与することを含む方法。

【請求項 2 4】 請求項 1 ~ 5 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)

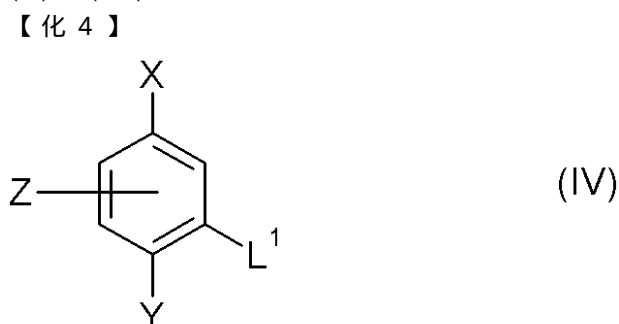


〔式中、X、Y、ZおよびVは請求項 1 において定義されたものである。〕
の化合物を式(III)



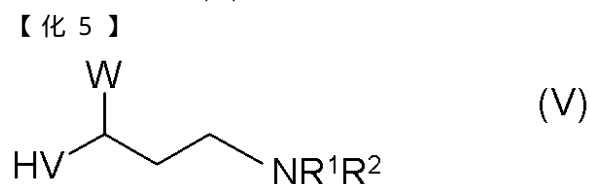
〔式中、W、R¹およびR²は請求項 1 において定義されたものである。〕
の化合物と反応させること；または

(b) 式(IV)



〔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。〕

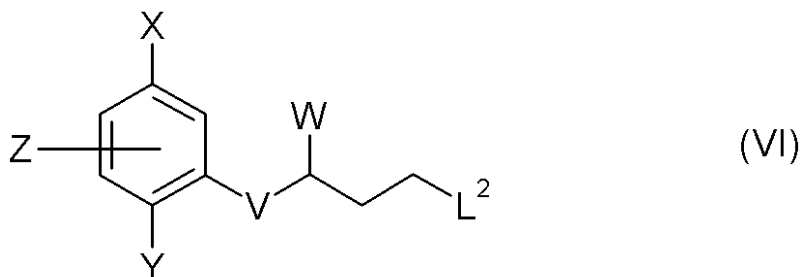
の化合物を式(V)



〔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、 L^2 は脱離基である。〕

の化合物を式(VII)

【化 7】

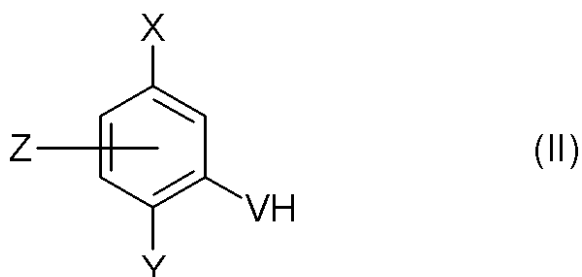


〔式中、 R^1 および R^2 は請求項1において定義されたものである。〕

の化合物と反応させること；または

(d) 式(II)

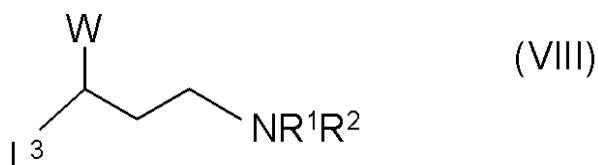
【化 8】



〔式中、X、Y、ZおよびV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】

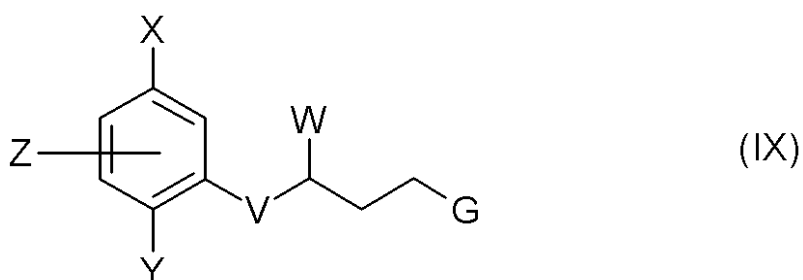


〔式中、 R^1 、 R^2 およびWは請求項1において定義されたものであり、 L^3 は脱離基である。〕

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 NR^1R^2 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(1)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(1)の化合物をさらなる式(1)の化合物に変換すること；および所望により得られた式(1)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】0007

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

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4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

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(ただし書きで除外した部分を含む)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(ただし書きで除外した部分を含む)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5】

【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6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0138

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0138】

スクリーニング2

以下のアッセイで証明できるが、化合物はまたヒトの誘導型一酸化窒素シンターゼに対しても活性を示す。