

【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21年12月24日 (2009.12.24)

【公表番号】特表2005-519028(P2005-519028A)

【公表日】平成17年6月30日 (2005.6.30)

【年通号数】公開・登録公報2005-025

【出願番号】特願2003-543594(P2003-543594)

【国際特許分類】

C 07D 213/81 (2006.01)

A 61K 31/4409 (2006.01)

A 61K 31/455 (2006.01)

A 61P 1/04 (2006.01)

A 61P 3/10 (2006.01)

A 61P 9/00 (2006.01)

A 61P 9/10 (2006.01)

A 61P 11/00 (2006.01)

A 61P 11/02 (2006.01)

A 61P 11/06 (2006.01)

A 61P 13/12 (2006.01)

A 61P 17/02 (2006.01)

A 61P 17/04 (2006.01)

A 61P 17/06 (2006.01)

A 61P 19/02 (2006.01)

A 61P 19/08 (2006.01)

A 61P 19/10 (2006.01)

A 61P 25/00 (2006.01)

A 61P 25/28 (2006.01)

A 61P 27/02 (2006.01)

A 61P 29/00 (2006.01)

A 61P 35/00 (2006.01)

A 61P 43/00 (2006.01)

C 07D 213/82 (2006.01)

C 07B 61/00 (2006.01)

【F I】

C 07D 213/81 C S P

A 61K 31/4409

A 61K 31/455

A 61P 1/04

A 61P 3/10

A 61P 9/00

A 61P 9/10

A 61P 11/00

A 61P 11/02

A 61P 11/06

A 61P 13/12

A 61P 17/02

A 61P 17/04

A 61P 17/06

A 61P 19/02

A 6 1 P 19/08
 A 6 1 P 19/10
 A 6 1 P 25/00
 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 35/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 0 7 D 213/82
 C 0 7 B 61/00 3 0 0

【誤訳訂正書】

【提出日】平成21年11月9日(2009.11.9)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

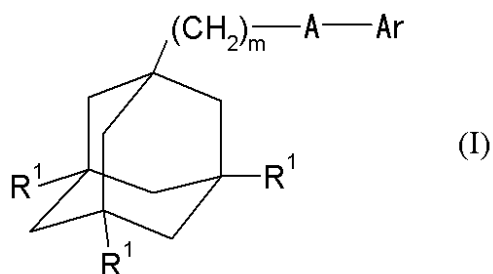
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下式

【化1】



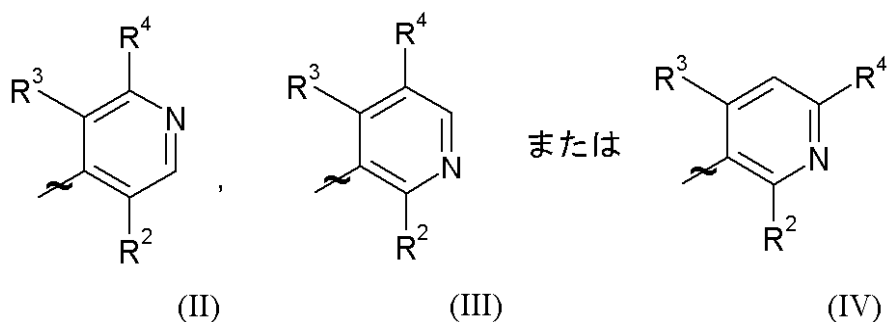
[式中、mは1、2または3を表し；

R¹は各々独立に水素またはハロゲン原子を表し；

AはC(O)NHまたはNHC(O)を表し；

Arは基

【化2】



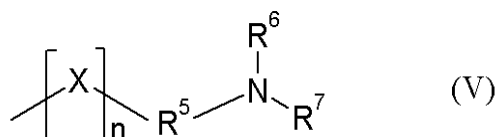
を表し；

R²およびR³の一方はハロゲン、ニトロ、アミノ、ヒドロキシル、または(i)少なくとも1個のハロゲン原子により所望により置換されていてもよいC₁-C₆アルキル、(ii)C₃-C₈シクロアルキル、(iii)少なくとも1個のハロゲン原子により所望により置換されていてもよいC₁-C₆アルコキシ、および(iv)C₃-C₈シクロアルキルオキシから選択される基を表し、R²およ

び R^3 の他方は水素またはハロゲン原子を表し；

R^4 は基

【化3】



を表し；

Xは酸素もしくは硫黄原子、または基 $>\text{N}-\text{R}^8$ を表し；

nは0または1であり；

R^5 は、ヒドロキシル、ハロゲンおよび C_1 - C_6 アルコキシから選択される少なくとも1個の置換基により所望により置換されていてもよい C_1 - C_5 アルキル基を表し；

R^6 および R^7 は各々独立に水素原子、 C_1 - C_6 アルキル〔ヒドロキシル、ハロゲン、 C_1 - C_6 アルコキシ、および(ジ)- C_1 - C_4 アルキルアミノ(それ自体少なくとも1個のヒドロキシル基により所望により置換されていてもよい)から選択される少なくとも1個の置換基により所望により置換されていてもよい〕、または C_3 - C_8 シクロアルキル〔ヒドロキシル、ハロゲンおよび C_1 - C_6 アルコキシから選択される少なくとも1個の置換基により所望により置換されていてもよい〕を表し；

R^8 は水素原子、またはヒドロキシル、ハロゲンおよび C_1 - C_6 アルコキシから選択される少なくとも1個の置換基により所望により置換されていてもよい C_1 - C_5 アルキル基を表す；

ただし、

(a)nが0であるならば、Aは $\text{NHC}(\text{O})$ であり、かつ、

(b)nが1であり、Xが酸素を表し、Aが $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ であるならば、 R^6 および R^7 は双方が同時に水素原子を表すことはなく、あるいは双方が同時に非置換 C_1 - C_6 アルキルを表すことはなく、あるいは R^6 および R^7 の一方が水素原子を表す場合には、 R^6 および R^7 の他方は非置換 C_1 - C_6 アルキルを表すことはなく、かつ、

(c)nが1であり、Xが酸素、硫黄または $>\text{NH}$ であり、Aが $\text{NHC}(\text{O})$ であるならば、 R^6 および R^7 は双方が同時に水素原子を表すことはなく、あるいは双方が同時に非置換 C_1 - C_6 アルキルを表すことはなく、あるいは R^6 および R^7 の一方が水素原子を表す場合には、 R^6 および R^7 の他方は非置換 C_1 - C_6 アルキルまたは $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ を表すことはない]

の化合物、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項2】

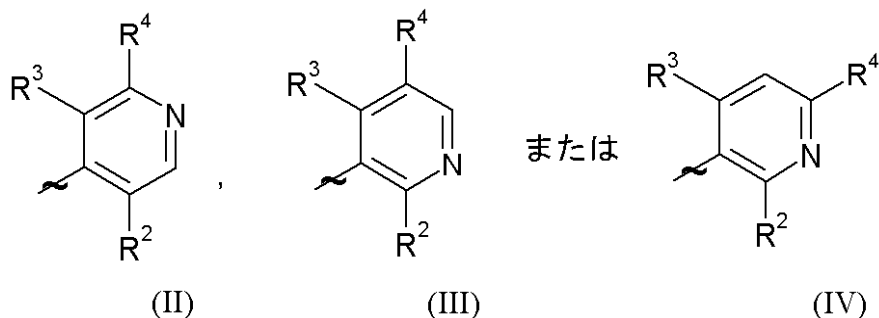
mが1、2または3を表し；

R^1 が各々独立に水素またはハロゲン原子を表し；

Aが $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ または $\text{NHC}(\text{O})$ を表し；

Arが基

【化4】



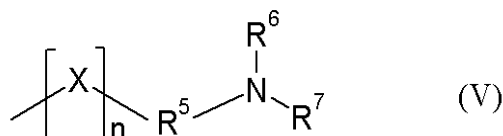
を表し；

R^2 および R^3 の一方がハロゲン、ニトロ、アミノ、ヒドロキシル、または(i)少なくとも1個のハロゲン原子により所望により置換されていてもよい C_1 - C_6 アルキル、(ii) C_3 - C_8 シクロ

アルキル、(iii)少なくとも1個のハロゲン原子により所望により置換されていてもよい C_1 - C_6 アルコキシ、および(iv) C_3 - C_8 シクロアルキルオキシから選択される基を表し、 R^2 および R^3 の他方が水素またはハロゲン原子を表し；

R^4 が基

【化5】



を表し、

Xが酸素もしくは硫黄原子、または基 $>\text{N}-\text{R}^8$ を表し；

nが0または1であり；

R^5 が、ヒドロキシル、ハロゲンおよび C_1 - C_6 アルコキシから選択される少なくとも1個の置換基により所望により置換されていてもよい C_1 - C_5 アルキル基を表し；

R^6 、 R^7 および R^8 が各々独立に水素原子、 C_1 - C_5 アルキル基{ヒドロキシル、ハロゲンおよび C_1 - C_6 アルコキシから選択される少なくとも1個の置換基により所望により置換されていてもよい}を表す

[ただし、

(d)nが0であるならば、Aは $\text{NHC}(\text{O})$ であり、かつ、

(e)nが1であり、Xが酸素を表し、Aが $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ であるならば、 R^6 および R^7 は双方が同時に水素原子を表すことはなく、あるいは双方が同時に非置換 C_1 - C_5 アルキルを表すことはなく、あるいは R^6 および R^7 の一方が水素原子を表す場合には、 R^6 および R^7 の他方は非置換 C_1 - C_5 アルキルを表すことはなく、かつ、

(f)nが1であり、Xが酸素、硫黄または $>\text{NH}$ であり、Aが $\text{NHC}(\text{O})$ であるならば、 R^6 および R^7 は双方が同時に水素原子を表すことはなく、あるいは双方が同時に非置換 C_1 - C_5 アルキルを表すことはなく、あるいは R^6 および R^7 の一方が水素原子を表す場合には、 R^6 および R^7 の他方は非置換 C_1 - C_5 アルキルまたは $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ を表すことはない]

請求項1に記載の式(I)の化合物、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項3】

mが1である、請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

Aが $\text{NHC}(\text{O})$ を表す、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

Arが式(II)または(III)の基を表す、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

Arが式(II)の基を表す、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

R^2 および R^3 の一方がハロゲン原子を表し、 R^2 および R^3 の他方が水素原子を表す、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

nが0である、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

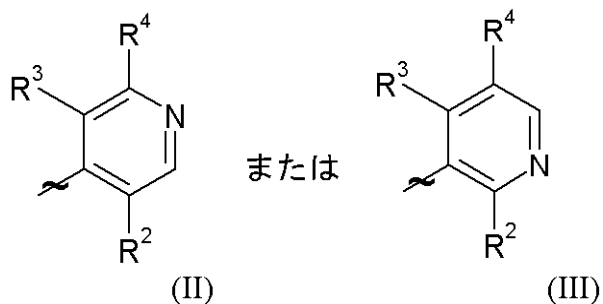
mが1を表し；

R^1 が各々水素原子を表し；

Aが $\text{NHC}(\text{O})$ を表し；

Arが基

【化 6】

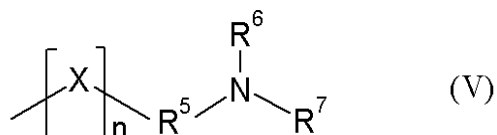


を表し；

R^2 および R^3 の一方がハロゲン原子を表し、 R^2 および R^3 の他方が水素原子を表し；

R^4 が基

【化 7】



を表し；

X が酸素もしくは硫黄原子、または基 $>N-R^8$ を表し；

n が 0 または 1 であり；

R^5 が少なくとも 1 個のヒドロキシル基により所望により置換されていてもよい C_1 - C_3 アルキル基を表し；

R^6 および R^7 が各々独立に水素原子、 C_1 - C_5 アルキル { ヒドロキシルおよび (ジ) - C_1 - C_2 アルキルアミノ (それ自体少なくとも 1 個のヒドロキシル基により所望により置換されていてもよい) から独立に選択される 1 または 2 個の置換基により所望により置換されていてもよい }、または C_6 シクロアルキル { 少なくとも 1 個のヒドロキシル基により置換されている } を表し；

R^8 が水素原子、または少なくとも 1 個のヒドロキシル基により置換されている C_2 アルキル基を表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

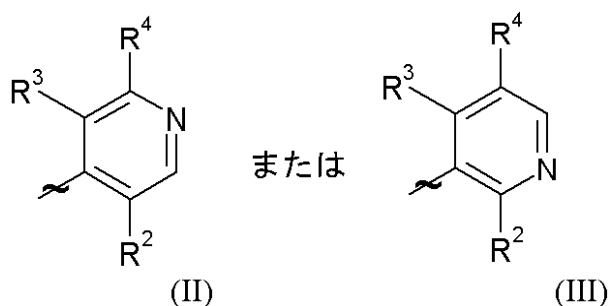
m が 1 を表し；

R^1 が各々水素原子を表し；

A が $NHC(O)$ を表し；

Ar が基

【化 8】

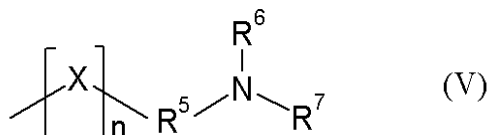


を表し；

R^2 および R^3 の一方がハロゲン原子を表し、 R^2 および R^3 の他方が水素原子を表し；

R^4 が基

【化 9】



を表し；

Xが酸素もしくは硫黄原子、または基>N-R⁸を表し；

nが0または1であり；

R⁵が少なくとも1個のヒドロキシル基により所望により置換されていてもよいC₂-C₃アルキル基を表し；

R⁶およびR⁷が各々独立に水素原子、または1または2個のヒドロキシル基により所望により置換されていてもよいC₁-C₅アルキル基を表し；

R⁸が水素原子、または少なくとも1個のヒドロキシル基により置換されているC₂アルキル基を表す、請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項11】

N-(1-アダマンチルメチル)-5-クロロ-2-{3-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]プロピル}イソニコチンアミド、

N-(1-アダマンチルメチル)-5-クロロ-2-{3-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]プロピル}イソニコチンアミド二塩酸塩、

N-(1-アダマンチルメチル)-2-クロロ-5-{3-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]プロピル}ニコチンアミド、

N-(1-アダマンチルメチル)-2-クロロ-5-(3-{[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ}プロピル)ニコチンアミド、

N-(1-アダマンチルメチル)-2-クロロ-5-(3-{[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ}プロピル)ニコチンアミド、

N-(1-アダマンチルメチル)-2-(3-アミノプロピル)-5-クロロイソニコチンアミド塩酸塩、

N-(1-アダマンチルメチル)-5-クロロ-2-[3-(エチルアミノ)プロピル]イソニコチンアミド塩酸塩、

N-(1-アダマンチルメチル)-5-クロロ-2-({2-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]エチル}チオ)イソニコチンアミド塩酸塩、

N-(1-アダマンチルメチル)-5-クロロ-2-(3-{[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ}プロピル)イソニコチンアミド二塩酸塩、

N-(1-アダマンチルメチル)-5-クロロ-2-(3-{[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ}プロピル)イソニコチンアミド二塩酸塩、

N-(1-アダマンチルメチル)-5-クロロ-2-{3-[(2-ヒドロキシアチル)アミノ]プロピル}イソニコチンアミド塩酸塩、

N-(1-アダマンチルメチル)-5-クロロ-2-{2-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]エトキシ}イソニコチンアミド塩酸塩、

N-(1-アダマンチルメチル)-5-クロロ-2-({2-[(2-ヒドロキシアチル)アミノ]エチル}アミノ)イソニコチンアミド二塩酸塩、

N-(1-アダマンチルメチル)-5-クロロ-2-[3-(イソプロピルアミノ)プロピル]イソニコチンアミド二塩酸塩、

N-(1-アダマンチルメチル)-5-クロロ-2-(3-{[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ}プロピル)イソニコチンアミド二塩酸塩、

N-(1-アダマンチルメチル)-5-クロロ-2-(3-{[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]アミノ}プロピル)イソニコチンアミド二塩酸塩、

N-(1-アダマンチルメチル)-5-クロロ-2-(3-{[(2S)-2,3-ジヒドロキシプロピル]アミノ}プロピル)イソニコチンアミド二塩酸塩、

N-(1-アダマンチルメチル)-5-クロロ-2-{3-[(4-メチルシクロヘキシル)アミノ]プロピル}

} イソニコチンアミド二塩酸塩、
N-(1-アダマンチルメチル)-5-クロロ-2- { 3-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]
プロピル } イソニコチンアミド二塩酸塩、
N-(1-アダマンチルメチル)-5-クロロ-2-(3- { [(1R)-1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロ
ピル]アミノ } プロピル)イソニコチンアミド二塩酸塩、
N-(1-アダマンチルメチル)-5-クロロ-2-(3- { [2-(メチルアミノ)エチル]アミノ } プロピ
ル)イソニコチンアミド二塩酸塩、
N-(1-アダマンチルメチル)-5-クロロ-2-(3- { [3-(メチルアミノ)プロピル]アミノ } プロ
ピル)イソニコチンアミドビス(トリフルオロ酢酸塩)、
N-(1-アダマンチルメチル)-5-クロロ-2-[3-({ 2-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチル }
アミノ)プロピル]イソニコチンアミド二塩酸塩、
N-(1-アダマンチルメチル)-5-クロロ-2-(3- { [2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノ } プロ
ピル)イソニコチンアミド二塩酸塩、
N-(1-アダマンチルメチル)-5-クロロ-2-(3- { [2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチ
ル]アミノ } プロピル)イソニコチンアミド二塩酸塩、
N-(1-アダマンチルメチル)-5-クロロ-2- { 3-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]プロ
ピル } イソニコチンアミド二塩酸塩、
N-(1-アダマンチルメチル)-5-クロロ-2- { 3-[(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)アミ
ノ]プロピル } イソニコチンアミド二塩酸塩、
N-(1-アダマンチルメチル)-5-クロロ-2-(3- { [(2R)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ } プロ
ピル)イソニコチンアミド二塩酸塩、
N-(1-アダマンチルメチル)-5-クロロ-2-({ [3-(メチルアミノ)プロピル]アミノ } メチル)
イソニコチンアミド二塩酸塩、
N-(1-アダマンチルメチル)-5-クロロ-2-[({ 2-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチル } ア
ミノ)メチル]イソニコチンアミド二塩酸塩、
N-(1-アダマンチルメチル)-5-クロロ-2-({ [2-(メチルアミノ)エチル]アミノ } メチル)イ
ソニコチンアミド二塩酸塩、
N-(1-アダマンチルメチル)-5-クロロ-2- { 3-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチル } イソ
ニコチンアミド二塩酸塩、
N-(1-アダマンチルメチル)-5-クロロ-2- { 3-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]エチル } イ
ソニコチンアミド二塩酸塩、
N-(1-アダマンチルメチル)-5-クロロ-2-[3-(メチルアミノ)プロピル]イソニコチンアミド
塩酸塩、
N-(1-アダマンチルメチル)-5-ブromo-2- { [(2S)-2-ヒドロキシ-3-(メチルアミノ)プロピ
ル]オキシ } イソニコチンアミド、
N-(1-アダマンチルメチル)-2-({ 3-[ビス(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]プロピル } アミ
ノ)-3-クロロイソニコチンアミド二塩酸塩
の化合物ならびにその医薬上許容される塩および溶媒和物の何れか1つから選択される化
合物。

【請求項12】

請求項1～11のいずれか一項に記載の式(1)の化合物、またはその医薬上許容される
塩もしくは溶媒和物を、医薬上許容されるアジュバント、希釈剤もしくは担体と組み合わ
せて含む、医薬組成物。

【請求項13】

請求項1～11のいずれか一項に記載の式(1)の化合物、またはその医薬上許容される
塩もしくは溶媒和物を、医薬上許容されるアジュバント、希釈剤もしくは担体と混合する
ことを含む、請求項12に記載の医薬組成物の製造方法。

【請求項14】

治療における使用のための請求項1～11のいずれか一項に記載の式(1)の化合物、ま
たはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 15】

慢性関節リウマチの処置に用いるための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の式(I)の化合物、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項 16】

閉塞性気道疾患の処置に用いるための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の式(I)の化合物、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項 17】

閉塞性気道疾患が喘息または慢性閉塞性肺疾患である、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 18】

骨関節炎の治療に用いる薬剤の製造における、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の式(I)の化合物、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0020

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

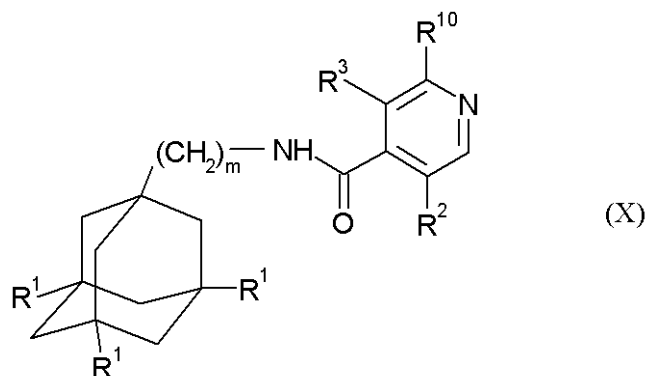
【0020】

本発明はさらに上記で定義された式(I)の化合物、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物の製造方法を提供し、その方法は、

(i) n が 0 であり、 R^5 が CH_2 を表す場合、

下式

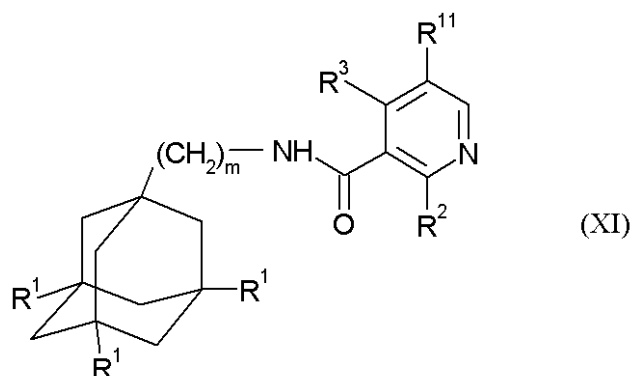
【化 11】



[式中、 R^{10} は $-C(O)H$ または $-CH_2L^1$ を表し、 L^1 は脱離基 (例えば、ハロゲン、パラトルエンスルホネートまたはメタンスルホネート) を表し、 m 、 R^1 、 R^2 および R^3 は式(I)で定義された通りである]

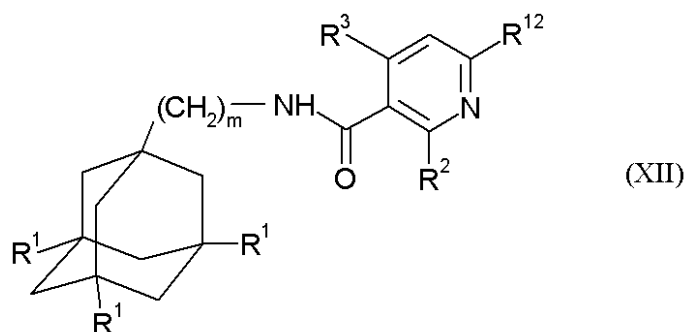
の化合物、または下式

【化 12】



[式中、 R^{11} は $-C(O)H$ または $-CH_2L^2$ を表し、 L^2 は脱離基 (例えば、ハロゲン、パラトルエンスルホネートまたはメタンスルホネート) を表し、 m 、 R^1 、 R^2 および R^3 は式(I)で定義され

た通りである]
 の化合物、または下式
 【化 1 3】



[式中、 R^{12} は $-C(O)H$ または $-CH_2L^3$ を表し、 L^3 は脱離基(例えば、ハロゲン、パラトルエンスルホネートまたはメタンスルホネート)を表し、 m 、 R^1 、 R^2 および R^3 は式(I)で定義された通りである]

の化合物を、式(XIII)： HNR^6R^7 [式中、 R^6 および R^7 は式(I)で定義された通りである]の化合物と、 R^{10} 、 R^{11} または R^{12} が $-C(O)H$ を表す場合には還元的アミノ化条件下で、または R^{10} 、 R^{11} または R^{12} が $-CH_2L^1$ 、 $-CH_2L^2$ または $-CH_2L^3$ を表す場合には好適な塩基の存在下で反応させること；あるいは

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 2 1

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 2 1】

(ii) n が0であり、 R^5 が $(CH_2)_2$ であり、 R^6 および R^7 が双方とも水素である場合、上記(i)で定義された式(X)の化合物(R^{10} は $-CH_2L^1$ を表す)、または上記(i)で定義された式(XI)の化合物(R^{11} は $-CH_2L^2$ を表す)、または上記(i)で定義された式(XII)の化合物(R^{12} は $-CH_2L^3$ を表す)をアルカリ金属シアン化物と反応させた後、水素化反応を行うこと；あるいは

【誤訳訂正 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 2 4

【訂正方法】変更

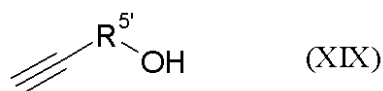
【訂正の内容】

【0 0 2 4】

(v) n が0であり、 R^5 が式(I)で定義されたように所望により置換されていてもよい C_3 - C_5 アルキル基を表す場合、

上記(iv)で定義された式(XV)、(XVI)または(XVII)の化合物を下式

【化 1 8】



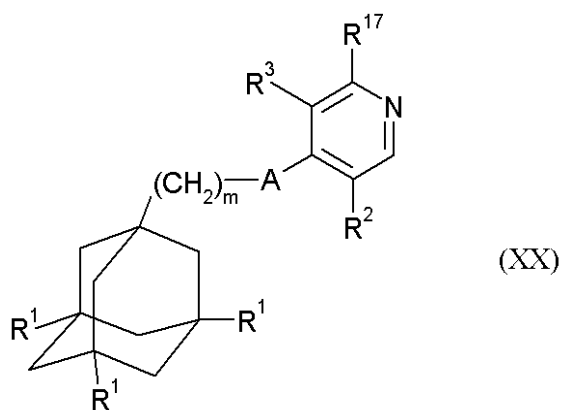
[式中、 $R^{5'}$ は上記(iv)の式(XVIII)で定義された通りである]

の化合物と反応させた後、水素化反応、次いでを行い、その後、上記(i)で定義された式(XIII)の化合物と、還元的アミノ化条件下で反応させること；あるいは

(vi) n が1であり、 X が酸素または $>N-R^8$ である場合、

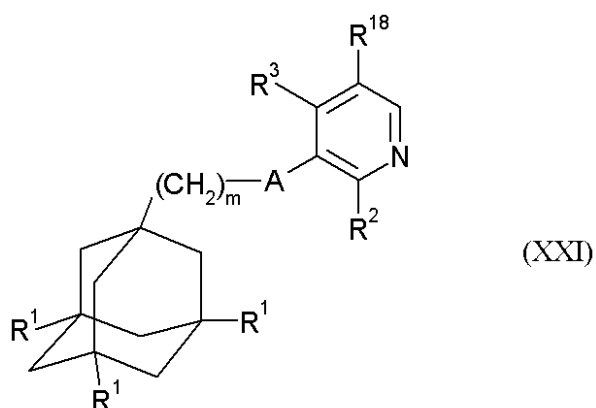
下式

【化 1 9】



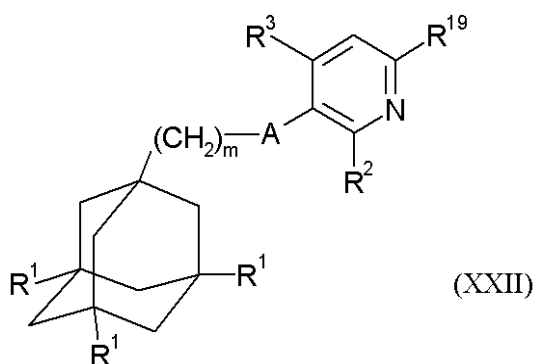
[式中、 R^{17} は脱離基(例えば、ハロゲンまたはトリフルオロメタンスルホネート)を表し、 m 、 A 、 R^1 、 R^2 および R^3 は式(1)で定義された通りである]の化合物、または下式

【化 2 0】



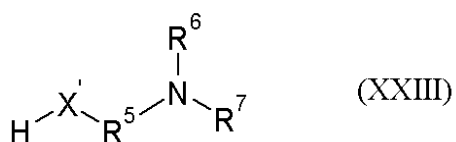
[式中、 R^{18} は脱離基(例えば、ハロゲンまたはトリフルオロメタンスルホネート)を表し、 m 、 A 、 R^1 、 R^2 および R^3 は式(1)で定義された通りである]の化合物、または下式

【化 2 1】



[式中、 R^{19} は脱離基(例えば、ハロゲンまたはトリフルオロメタンスルホネート)を表し、 m 、 A 、 R^1 、 R^2 および R^3 は式(1)で定義された通りである]の化合物を下式

【化 2 2】



[式中、 X' は酸素または $>N-R^8$ を表し、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は式(1)で定義された通りであ

る]

の化合物と反応させること；あるいは

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0027

【訂正方法】変更

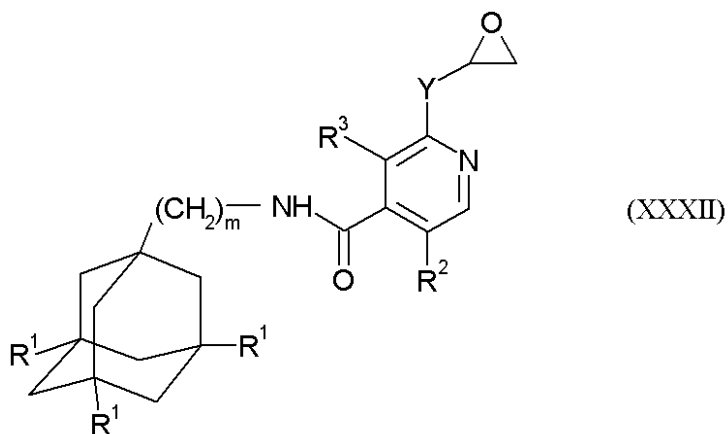
【訂正の内容】

【0027】

(ix)nが0であり、 R^5 が式(1)で定義されたように置換されている C_2 - C_5 アルキル基を表す場合、

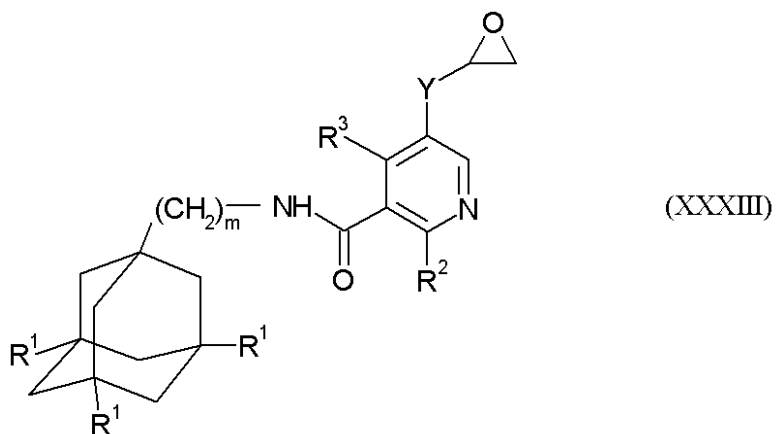
下式

【化27】



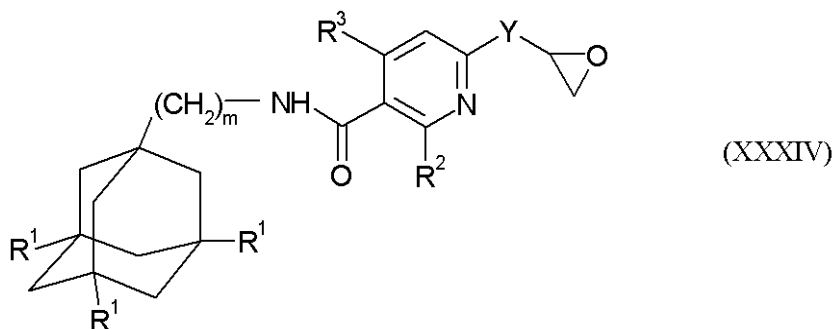
の化合物、または下式

【化28】



の化合物、または下式

【化29】



[式中、式(XXXII)、(XXXIII)および(XXXIV)の各々において、Yは結合または C_1 - C_3 アルキ

ルを表し、 m 、 R^1 、 R^2 および R^3 は式(I)で定義された通りである]の化合物を、上記(i)で定義された式(XIII)の化合物と反応させ、所望によりその後、 C_1 - C_6 アルキル化剤またはハロゲン化剤と反応させること；あるいは

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0028

【訂正方法】変更

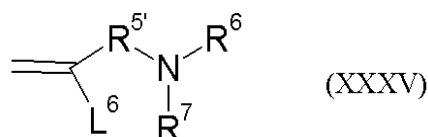
【訂正の内容】

【0028】

(x) n が0であり、 R^5 が式(I)で定義されたように所望により置換されていてもよい C_3 - C_5 アルキル基を表す場合、

上記(iv)で定義された式(XV)、(XVI)または(XVII)の化合物を下式

【化30】



[式中、 L^6 は水素原子を表し、 $R^{5'}$ は式(I)の R^5 に関して定義されたように所望により置換されていてもよい C_1 - C_3 アルキル基を表し、 R^6 および R^7 は式(I)で定義された通りである]の、前処理された化合物(なお、この式(XXXV)の化合物はヒドロホウ素化剤で前処理されている)と反応させること；あるいは

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0029

【訂正方法】変更

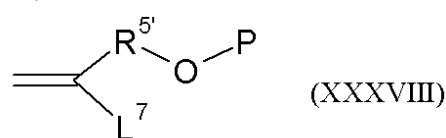
【訂正の内容】

【0029】

(xi) n が0であり、 R^5 が式(I)で定義されたように所望により置換されていてもよい C_3 - C_5 アルキル基を表す場合、

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムなどの好適な触媒の存在下で、上記(iv)で定義された式(XV)、(XVI)または(XVII)の化合物を下式

【化31】



[式中、 L^7 は水素原子を表し、 $R^{5'}$ は式(I)の R^5 に関して定義されたように所望により置換されていてもよい C_1 - C_3 アルキル基を表し、 P はtert-ブチルジメチルシリルなどの好適な保護基を表す]

の、前処理された化合物(なお、この式(XXXVIII)の化合物はヒドロホウ素化剤で前処理されている)と反応させた後、脱保護反応にて保護基 P を除去し、その後、酸化反応を行い、次いで還元的アミノ化条件下で、上記(i)で定義された式(XIII)の化合物と反応させること；あるいは、

【誤訳訂正8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0030

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0030】

(xii) n が0であり、 R^5 が $(CH_2)_2$ である場合、

上記(iv)で定義された式(XV)、(XVI)または(XVII)の化合物を下式

【化 3 2】



[式中、 R^{20} はトリアルキル錫、ジアルキルホウ素または亜鉛などの好適な脱離基を表す]の化合物と、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムなどの好適な触媒の存在下で反応させた後、上記(i)で定義された式(XIII)の化合物と反応させること；あるいは

【誤訳訂正 9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 3 1

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 3 1】

(xiii)nが0であり、 R^5 が CH_2 である場合、上記(iv)で定義された式(XV)、(XVI)または(XVII)の化合物を、上記(xii)で定義された式(XXXIX)の化合物と反応させた後、酸化反応を行い、次いで還元的アミノ化条件下で上記(i)で定義された式(XIII)の化合物と反応させること；

さらに所望により、(i)、(ii)、(iii)、(iv)、(v)、(vi)、(vii)、(viii)、(ix)、(x)、(xi)、(xii)または(xiii)の後に、以下：

- ・得られた化合物を式(I)のさらなる化合物へと変換する、
- ・その化合物の医薬上許容される塩または溶媒和物を形成する

のうちの一つ以上を行うことを含む。

【誤訳訂正 1 0】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 4 1

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 4 1】

プロセス(xi)において、式(XXXVIII)のビニル化合物との反応は、プロセス(x)の段で概説したものと同様の手順によって行うことができる。tert-ブチルジメチルシリルなどの好適な保護基を用いる場合、脱保護は、テトラヒドロフランまたは水などの溶媒中、標準的な条件(例えば、フッ化テトラブチルアンモニウム、フッ化水素酸)を用いて行うことができる。その後の酸化および還元的アミノ化反応はプロセス(v)の段で概説したものと同様の手順によって行うことができる。

【誤訳訂正 1 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 5 1

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 5 1】

式(I)の化合物は標準的な手順を用いて式(I)のさらなる化合物へと変換することができる。例えば、 R^2 および R^3 の一方がハロゲン原子を表す式(I)の化合物は、テトラヒドロフランなどの溶媒中、[1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン]ジクロロニッケル(II)などの触媒の存在下でアルキルグリニヤ試薬(例えば臭化メチルマグネシウム)と反応させることにより、 R^2 および R^3 の一方が C_1 - C_6 アルキル基を表す式(I)の対応する化合物へと変換することができる。

【誤訳訂正 1 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 5 6

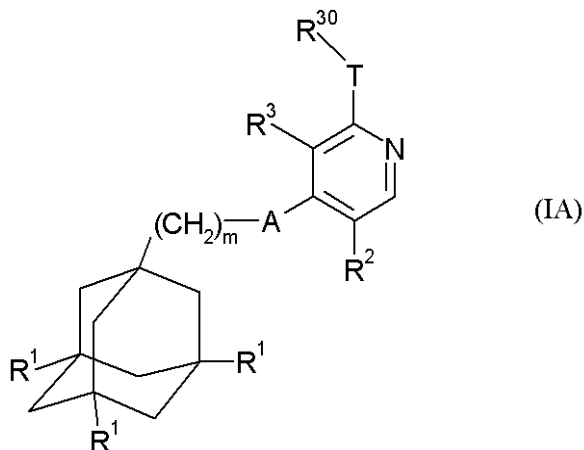
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0056】

本発明はまた、新規な中間体、特に下式

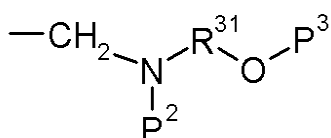
【化40】



[式中、Tは-C C-または-CH₂CH₂-を表し；

R³⁰は-CHO、-CH₂OP¹または下式

【化41】



{ P¹は水素原子または好適な保護基(例えばt-ブチルジメチルシリル)を表し；

P²は好適な保護基(例えばt-ブチルカルバメート)を表し；

P³は好適な保護基(例えばt-ブチルジメチルシリルまたはテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)を表し；

R³¹はC₁-C₅アルキル基を表す }

の基を表し；

m、A、R¹、R²およびR³は式(1)で定義された通りである]

の化合物を提供する。

【誤訳訂正13】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0058

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0058】

本発明の化合物は薬理活性を有するという点で有利である。従ってそれらは慢性関節リウマチ、骨関節炎、乾癬、アレルギー性皮膚炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、器官高過敏症、敗血性ショック、糸球体腎炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、アテローム性動脈硬化症、悪性細胞の増殖および転移、筋芽細胞性白血病、糖尿病、アルツハイマー病、髄膜炎、骨粗鬆症、火傷、虚血性心疾患、卒中、拡張蛇行静脈、類肉腫症、鼻炎、急性および慢性の痛み、多発性硬化症、骨髄腫、悪性性および炎症性に関連する骨欠損、および強膜炎、上強膜炎、ブドウ膜炎、シェーグレン症候群角結膜炎、強膜角膜炎、視神経炎、糖尿病性網膜症、色素性網膜炎、抗マラリア性網膜症などの眼の神経変性疾患の治療に用いる医薬として適用される。

従って本発明は、治療における使用のための、以上に定義された式(1)の化合物、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【誤訳訂正14】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】 0 0 5 9

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 5 9 】

もう一つの態様では、本発明は、治療における使用のための薬剤の製造における、以上で定義された式(1)の化合物、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

本明細書において「治療」とは、特にそうではないことが示されていない限り、「予防」も含む。「治療の」および「治療上」もしかるべく解釈すべきである。

【誤訳訂正 1 5】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 6 0

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 6 0 】

本発明はさらに、以上に定義された式(1)の化合物、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物の治療上有効量を患者に投与することを含む、免疫抑制法(例えば、慢性関節リウマチ、骨粗鬆症、炎症性腸疾患、アテローム性動脈硬化症または乾癬の処置における)を行う方法を提供する。

【誤訳訂正 1 6】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 6 1

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 6 1 】

本発明はまた、以上に定義された式(1)の化合物、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物の治療上有効量を患者に投与することを含む、閉塞性気道疾患(例えば、喘息またはCOPD)を処置する方法を提供する。

【誤訳訂正 1 7】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 6 4

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 6 4 】

このように本発明はまた、以上で定義された式(1)の化合物、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を医薬上許容されるアジュバント、希釈剤または担体と組み合わせて含む医薬組成物を提供する。

【誤訳訂正 1 8】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 6 5

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 6 5 】

本発明はさらに、以上で定義された式(1)の化合物、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物と医薬上許容されるアジュバント、希釈剤または担体とを混合することを含む、本発明の医薬組成物の製造方法を提供する。

【誤訳訂正 1 9】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 9 3

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【0093】

(ii) 2-[(4-{[(1-アダマンチルメチル)アミノ]カルボニル}-5-クロロピリジン-2-イル)チオ]エチル[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロピル]カルバミン酸tert-ブチル

無水N-メチル-2-ピロリジノン(5ml)中の2-({2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}チオ)-5-クロロイソニコチン酸(実施例8(i))(0.332g)の溶液に60%水素化ナトリウム(0.084g)を加えた。0.5時間後、2-(3-プロモプロポキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(0.244g)を加え、この混合物を窒素下で16時間攪拌した。反応混合物を水(50ml)および酢酸エチル(50ml)、その後2M塩酸水溶液(50ml)で希釈した。この混合物を酢酸エチル(3x25ml)で抽出し、合した抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過および濃縮した。残渣を無水N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、1,1'-カルボニルジイミダゾール(0.162g)を加えた。3時間後、この混合物を1-アダマンチルメチルアミン(0.163g)で一度に処理し、全体を72時間攪拌した。反応混合物を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(3x25ml)で抽出し、合した抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過および濃縮した。残渣を、ジクロロメタン：酢酸エチル(9:1)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、副題の化合物(0.15g)を無色のオイルとして得た。

MS: APCI(+ve) 622/624 (M+1).