

【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17年12月22日(2005.12.22)

【公表番号】特表2005-504121(P2005-504121A)

【公表日】平成17年2月10日(2005.2.10)

【年通号数】公開・登録公報2005-006

【出願番号】特願2003-532442(P2003-532442)

【国際特許分類第7版】

C 0 7 C 233/40

A 6 1 K 31/165

A 6 1 K 31/452

A 6 1 K 31/5375

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 19/04

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 43/00

C 0 7 C 231/12

C 0 7 C 233/42

C 0 7 D 295/12

// C 0 7 M 7:00

【F I】

C 0 7 C 233/40

A 6 1 K 31/165

A 6 1 K 31/452

A 6 1 K 31/5375

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 19/04

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 C 231/12

C 0 7 C 233/42

C 0 7 D 295/12 Z

C 0 7 M 7:00

【手続補正書】

【提出日】平成16年6月7日(2004.6.7)

【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

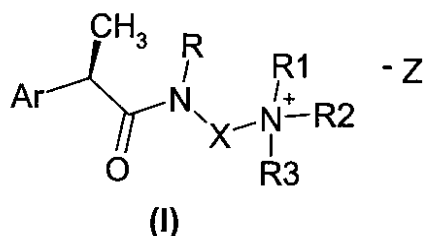
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



の (R) - 2 - アリール - プロピオンアミド化合物、

式中、

- Ar は置換又は非置換アリール基を示す；

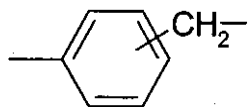
- R は水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル（これらは CO_2R_4 基で置換されていてもよい）を示す、ここで R_4 は水素又は直鎖若しくは分岐鎖 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又は直鎖若しくは分岐鎖 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基を示す；

- X は：

直鎖又は分岐鎖 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_4 \sim C_6$ アルケニレン、 $C_4 \sim C_6$ アルキニレン（これらは CO_2R_4 基又は $CONHR_5$ 基で置換されていてもよい）を示す、ここで R_5 は水素、直鎖若しくは分岐鎖 $C_2 \sim C_6$ アルキル基又は OR_4 基を示し、 R_4 は先に定義した通りである；

式：

【化 2】



のフェニル基又はフェニルメチレン基を示す；

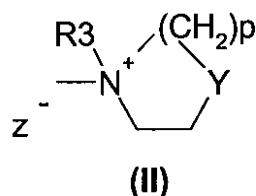
(CH_2)_m - B - (CH_2)_n 基（上記のように CO_2R_4 基又は $CONHR_5$ 基で置換されていてもよい）を示す、ここで B は酸素原子又は硫黄原子であり、m は 0 又は 2 ~ 3 の整数であり、n は 2 ~ 3 の整数である；又は B は CO 基、SO 基若しくは CONH 基であり、m は 1 ~ 3 の整数であり、n は 2 ~ 3 の整数である；

あるいは X は、それが結合する窒素原子、及び R_1 基とともに、窒素を含有する 3 ~ 7 員複素環の単環式環又は多環式環を形成する；

- R_1 、 R_2 及び R_3 は、それぞれ独立して、直鎖又は分岐鎖 $C_1 \sim C_6$ アルキル基（酸素原子又は硫黄原子で置換されていてもよい）、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル基、 $C_3 \sim C_6$ アルケニル基、 $C_3 \sim C_6$ -アルキニル基、アリール基、アリール - $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、ヒドロキシ - $C_2 \sim C_3$ -アルキル基である；

あるいは R_1 及び R_2 は、それらが結合する N 原子とともに、式 (II) :

【化 3】



の窒素を含有する 3 ～ 7 員複素環式環を形成し、そして R_3 は独立して先に定義した通りの意味を有する、ここで Y は単結合、メチレン基、酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を表し、p は 0 ～ 3 の整数を表し； Z^- は医薬的に許容可能な 4 級アンモニウム塩の対イオンを表す、

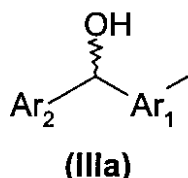
但し、 Ar がビフェニル のとき、 R_2 及び R_3 はエチルではない。

【請求項 2】

Ar が：

- a) アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、カルプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ロキソプロフェン、R - ナプロキセン、ピルプロフェン並びにそのデヒドロ及びジヒドロ誘導体、プラノプロフェン、スルプロフェン、チアプロフェン酸、ザルトプロフェンから成る群から選択される (±) 2 - アリール - プロピオン酸の Ar_a モノ - 又はポリ - 置換アリール基；
- b) ジアステレオ異性体混合物又は単一ジアステレオ異性体としての式 (IIIa)：

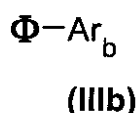
【化 4】



のアリール - ヒドロキシメチル - アリール基、ここで Ar_2 がフェニル のときは Ar_1 はフェニル及びチエン - 2 - イルから成る群より選択され、 Ar_2 がフェニル のときは Ar_2 はフェニル、4 - チエニル、ピリジルから成る群より選択される、

c) 式 (IIIb)：

【化 5】

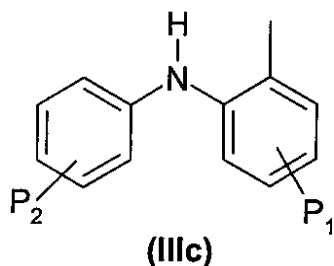


のアリール、ここで：

- Ar_b は、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルチオ、塩素、フッ素、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、置換されていてもよい $C_1 \sim C_7$ - アシルアミノによる、モノ - 又はポリ - 置換フェニルである；
- は水素； $C_1 \sim C_3$ - アルコキシカルボニル、置換 - 若しくは非置換 - フェニル、2 - 、3 - 若しくは 4 - ピリジル、キノリン - 2 - イルで置換されていてもよい、直鎖又は分岐鎖 $C_1 \sim C_5$ - アルキル残基、 $C_2 \sim C_5$ - アルケニル残基又は $C_2 \sim C_5$ - アルキニル残基； $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル；2 - フリル；3 - テトラヒドロフリル；2 - チオフェニル；2 - テトラヒドロチオフェニル又は $C_1 \sim C_8$ - (アルカノイル、シクロアルカノイル、アリールアルカノイル) - $C_1 \sim C_5$ - アルキルアミノ基、例えばアセチル - N - メチル - アミノ、ピバロイル - N - エチル - アミノである；

d) 式 (IIIc) :

【化6】



の2-(フェニルアミノ)-フェニル、ここで、置換基 P_1 及び P_2 は、2つのフェニル基がそれぞれ独立して、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基、塩素、フッ素及び/又はトリフルオロメチルによる、モノ-又はポリ-置換をもつことを示す、から選択される請求項1に記載の化合物。

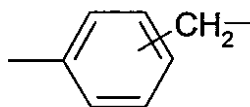
【請求項3】

R が水素であり、

X が：

- C_1 が先に定義したように $-CO_2R_4$ 基で置換されていてもよい直鎖 $C_1 \sim C_6$ -アルキレン、好ましくは $C_2 \sim C_4$ ；
- C_1 が $-CONHR_5$ 基で置換されていてもよい直鎖 $C_1 \sim C_6$ -アルキレン、ここで R_5 はOHである；
- 2-ブチレン、シス-2-ブチレン、トランス-2-ブチレン；
- 3-オキサ-ペンチレン、3-チオ-ペンチレン、3-オキサ-ヘキシレン、3-チオ-ヘキシレン；
- $(CH_2)_m-CO-NH-(CH_2)_n$ 、ここで m 及び n はそれぞれ独立して2～3の整数である；
- $(CHR')-CONH-(CH_2)_n$ 、ここで n は2～3の整数であり、 R' はメチルであり、絶対配置R又はSを有する；
- 式：

【化7】



のフェニル基又はフェニルメチレン基；

- あるいはXは、N原子とともに、アゾシクロ脂環式環を形成する、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

X が直鎖 $C_2 \sim C_4$ -アルキレンである請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

$NR_1R_2R_3$ 基が、トリメチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム、N-メチル-N,N-ジエチルアンモニウム、N-メチル-N,N-ジイソプロピルアンモニウム、N-シクロヘキシルメチル-N,N-ジメチルアンモニウム、N-シクロペンチルアミノ-N,N-ジメチルアンモニウム、N-メチル-1-ピペリジニウム、N-エチル-1-ピペリジニウム、N-メチル-4-モルホリニウム、N-メチル-4-チオモルホリニウム、N-ベンジル-N,N-ジメチルアンモニウム、N-アリル-1-ピペリジニウム、4-オキシ-N-メチル-ピペリジニウム基を意味し、又はXはそれに結合するアミンN及びR基とともに、窒素を含有する5～6員複素環式環を形成し、置換基 R_2 及び R_3 は独立してメチル残基又はシクロヘキシル残基を意味する、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 6】

Ar が、4 - イソブチルフェニル、4 - シクロヘキシルメチルフェニル、4 - (2 - メチル)アリル - フェニル、3 - フェノキシフェニル、3 - ベンゾイル - フェニル、3 - アセチル - フェニル、3 - C_6H_5 - $CH(OH)$ - フェニルの単一 (R) (S) ジアステレオ異性体及びジアステレオ異性体 (R, S) 混合物、3 - CH_3 - $CH(OH)$ - フェニル、5 - C_6H_5 - $CH(OH)$ - チエニル、4 - チエニル - $CH(OH)$ - フェニル、3 - (ピリジ - 3 - イル) - $CH(OH)$ - フェニル、5 - ベンゾイル - チエン - 2 - イル、4 - チエノイル - フェニル、3 - ニコチノイル - フェニル、2 - フルオロ - 4 - フェニル、6 - メトキシ - 2 - ナフチル、5 - ベンゾイル - 2 - アセトキシ - フェニル、5 - ベンゾイル - 2 - ヒドロキシ - フェニル、4 - シクロペンチル - フェニル、4 - (2 - オキソ - シクロペンチル)フェニル、4 - (2 - オキソ - シクロヘキシル) - フェニルから選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

Ar が、イソプロペ - 1 - エン - 1 - イル - イソプロピル、ペンテ - 2 - エン - 3 - イル、ペンチ - 3 - イル；1 - フェニルエチレン - 1 - イル； - メチルベンジル、で 3 置換されたフェニル基である、請求項 1 又は 5 に記載の化合物。

【請求項 8】

式 (I I I c) の Ar 基が、2 - (2, 6 - ジクロロ - フェニル - アミノ) - フェニル；2 - (2, 6 - ジクロロフェニル - アミノ) - 5 - クロロ - フェニル；2 - (2, 6 - ジクロロ - 3 - メチル - フェニル - アミノ) - フェニル；2 - (3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - フェニルである、請求項 1 又は 5 に記載の化合物。

【請求項 9】

Z⁻ が、Cl⁻、I⁻、Br⁻ から選択されるハロゲン化物、サルフェートアニオン、メタンスルホネート又は p - トルエンスルホネートである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

(R) - { 3 - [2 - (4 - イソブチルフェニル) - プロピオニルアミノ] プロピル } - トリメチルアンモニウム ヨーダイド；
 (R) - { 3 - [2 - (3 - ベンゾイルフェニル) - プロピオニルアミノ] プロピル } - トリメチルアンモニウム ヨーダイド；
 (R) - { 3 - [2 - (4 - イソブチルフェニル) - プロピオニルアミノ] プロピル } - N - エチル - N, N - ジメチルアンモニウム ヨーダイド；
 (R) - { 3 - [2 - (4 - イソブチルフェニル) - プロピオニルアミノ] プロピル } - N - シクロヘキシルメチル - N, N - ジメチルアンモニウム ヨーダイド；
 (R) - { 3 - [2 - (4 - シクロペンチルメチルフェニル) - プロピオニルアミノ] プロピル } - トリメチルアンモニウム ヨーダイド；
 (R) - { 3 - [2 - (3 - ベンゾイルフェニル) - プロピオニルアミノ] プロピル } - N - イソプロピル - N, N - ジメチルアンモニウム ヨーダイド；
 (R) - { 3 - [2 - (4 - イソブチルフェニル) - プロピオニルアミノ] プロピル } - 4 - メチル - モルホリニウム ヨーダイド；
 (R) - { 3 - [2 - (4 - イソブチルフェニル) - プロピオニルアミノ] プロピル } - 1 - メチル - ピペリジニウム ヨーダイド；
 (R) - { 3 - [2 - (3 - ベンゾイルフェニル) - プロピオニルアミノ] プロピル } - 1 - メチル - ピペリジニウム ヨーダイド；
 (R) - { 3 - [2 - (4 - イソブチルフェニル) - プロピオニルアミノ] プロピル } - 4 - メチル - モルホリニウム ヨーダイド；
 (R) - { 3 - [2 - (3 - イソプロピルフェニル) - プロピオニルアミノ] プロピル } - 4 - メチル - チオモルホリニウム メタンスルホネート；
 (R) - { 3 - [2 - (4 - イソブチルフェニル) - プロピオニルアミノ] エチル - トリメチルアンモニウム ブロミド；

(R) - 2 - [(4 - イソブチルフェニル) - プロピオニルアミノ] - 1 , 1 - ジメチル) ピペリジニウム p - トルエンスルホネート ;

(R) , (S ') - 2 - (4 - イソブチルフェニル) - N - [(1 - カルボキシ - 2 ' ' - N , N , N - トリメチルアンモニウム) エチル] プロピオンアミド メタンスルホネート ;

R (-) - 2 - [(4 - イソブチルフェニル) - N - (トリメチルアンモニウムメチル) メチルアミド] プロピオンアミド ヨーダイド ;

(R) (3 - { 2 - [2 (2 , 6 - ジクロロフェニルアミノ) - フェニル] - プロピオニルアミノ } - プロピル) - トリメチルアンモニウム メタンスルホネート ;

(2 R) , (4 ' ' S) 1 - { 4 - カルボキシ - 4 - [2 - (4 - イソブチル - フェニル) - プロピオニルアミノ] ブチル } - 1 - メチル - ピペリジニウム ヨーダイド ;

R (-) - { 3 - [2 - (4 ' - イソブチルフェニル) - プロピオニルアミノ] - プロピル } - (N - ベンジル) - N , N - ジメチルアンモニウム ヨーダイド ;

2 R - { 3 - [2 - (4 ' - イソブチルフェニル) - プロピオニルアミノ] - プロピル } - (1 ' ' メチル - 4 ' ' カルボキシアミド) ピペリジニウム ヨーダイド ;

(2 R) - { 3 - [2 - (4 ' - イソブチルフェニル) - プロピオニルアミノ] - プロピル } - (1 ' ' - メチル - 4 ' ' カルボニル) ピペリジニウム ヨーダイド ;

R (-) - { 3 , - [- (4 ' - イソブチルフェニル) - プロピオニルアミノ] - プロピル } - トリエチルアンモニウム ヨーダイド ;

R (-) - { 3 - [2 - (4 ' - イソブチルフェニル) - プロピオニルアミノ] - プロピル } - 1 - アリルピペリジニウム プロミド ;

R (-) - 2 - [(4 ' - イソブチル) フェニル] - N - [4 ' ' - N , N , N - トリメチルアミノフェニル] プロピオンアミド ヨーダイド ;

R (-) - 2 - [(4 ' - イソブチル) フェニル] - N - [4 ' ' - N , N , N - トリメチルアミノメチルフェニル] プロピオンアミド ヨーダイドから選択される、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 1】

医薬として使用するための請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

C 5 a により誘導される好中球及び単球の走化性に対するインヒビターとして使用するための請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

乾癬、天疱瘡及び類天疱瘡、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎を含む腸管慢性炎症性病理、急性呼吸窮迫症候群、特発性線維症、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患並びに糸球体腎炎の治療に使用するための、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

虚血及び再灌流による障害の予防及び治療に使用するための請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

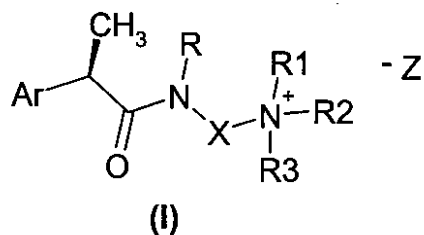
【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物をその好適な担体と混合して含有する医薬組成物。

【請求項 1 6】

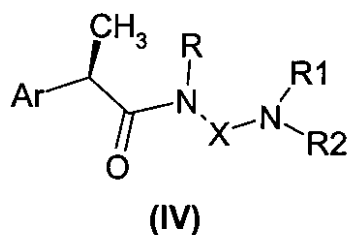
式 (I) :

【化 8】



の (R) - 2 - アリール - プロピオンアミド化合物の製造方法 (式中、 A r、X、R₁、R₂、R₃は請求項 1 で定義した通りの意味を有する) であって、
式 (I V) :

【化 9】



のアミドと、式 R₃ Z の化合物 (ここで、Z はクロリド、ブロミド、ヨードイド、メタンスルホネート、p - トルエンスルホネート、サルフェートのような慣用の脱離基である) との反応を含む前記方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0039

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0039】

【表 1】

化合物	%阻害 ($C = 10^{-6}M$)
(R) - (3 - {2 - [2 - (2, 6 - ジエロロフェニルアミノ) - フェニル] - プロピオニルアミノ} - プロピル) - トリメチルアンモニウム ヨーダイド	62 ± 3
R (-) - {3 - [2 - (4' - イソブチルフェニル) - プロピオニルアミノ] - プロピル} - トリメチルアンモニウム ヨーダイド	53 ± 6
R (-) - 2 - [(4' - イソブチルフェニル) - プロピオニルアミノ] - 1, 1 - ジメチルピペリジニウム ヨーダイド	18 ± 9
R (-) - {3 - [2 - (4' - イソブチルフェニル) - プロピオニルアミノ] - プロピル} - 1 - メチル - ピペリジニウム ヨーダイド	24 ± 4
R (-) - {3 - [2 - (4' - イソブチルフェニル) - プロピオニルアミノ] - プロピル} - N - シクロヘキシルメチル - N, N - ジメチル - アンモニウム メタンスルホネート	57 ± 4
R (-) - {3 - [2 - (4' - イソブチルフェニル) - プロピオニルアミノ] - プロピル} - (N - ベンジル) - N, N - ジメチルアンモニウム ヨーダイド	22 ± 4