

【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

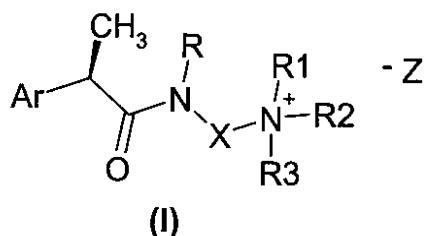
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



の(R)-2-アリール-プロピオニアミド化合物、

式中、

- Arは置換又は非置換アリール基を示す；
- Rは水素、C₁～C₄アルキル、C₂～C₄アルケニル、C₂～C₄アルキニル（これらはCO₂R₄基で置換されていてもよい）を示す、ここでR₄は水素又は直鎖若しくは分岐鎖C₁～C₆アルキル基又は直鎖若しくは分岐鎖C₂～C₆アルケニル基を示す；
- Xは：

直鎖又は分岐鎖C₁～C₆アルキレン、C₄～C₆アルケニレン、C₄～C₆アルキニレン（これらはCO₂R₄基又はCONHR₅基で置換されていてもよい）を示す、ここでR₅は水素、直鎖若しくは分岐鎖C₂～C₆アルキル基又はOR₄基を示し、R₄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；

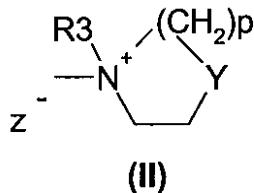
(CH₂)_m-B-(CH₂)_n基（上記のようにCO₂R₄基又はCONHR₅基で置換されていてもよい）を示す、ここでBは酸素原子又は硫黄原子であり、mは0又は2～3の整数であり、nは2～3の整数である；又はBはCO基、SO基若しくはCONH基であり、mは1～3の整数であり、nは2～3の整数である；

あるいはXは、それが結合する窒素原子、及びR₁基とともに、窒素を含有する3～7員複素環の单環式環又は多環式環を形成する；

- R₁、R₂及びR₃は、それぞれ独立して、直鎖又は分岐鎖C₁～C₆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）、C₃～C₇シクロアルキル基、C₃～C₆アルケニル基、C₃～C₆-アルキニル基、アリール基、アリール-C₁～C₃-アルキル基、ヒドロキシ-C₂～C₃-アルキル基である；

あるいはR₁及びR₂は、それらが結合するN原子とともに、式(I)：

【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R₃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、R₂及びR₃はエチルではない。

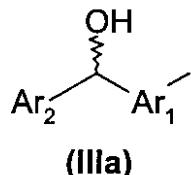
【請求項2】

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、フェンプロフェン、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单一ジアステレオ異性体としての式(I I I a)：

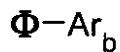
【化4】



のアリール-ヒドロキシメチル-アリール基、ここでAr₂がフェニルのときはAr₁はフェニル及びチエン-2-イルから成る群より選択され、Ar₂がフェニルのときはAr₂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(I I I b)：

【化5】

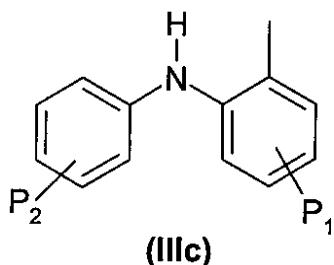


のアリール、ここで：

- Ar_bは、ヒドロキシ、メルカプト、C₁～C₃-アルコキシ、C₁～C₃-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C₁～C₇-アシリルアミノによる、モノ-又はポリ-置換フェニルである；
- は水素；C₁～C₃-アルコキカルボニル、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C₁～C₅-アルキル残基、C₂～C₅-アルケニル残基又はC₂～C₅-アルキニル残基；C₃～C₆-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C₁～C₈-（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）-C₁～C₅-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(IICIc) :

【化6】



の2-(フェニルアミノ)-フェニル、ここで、置換基P₁及びP₂は、2つのフェニル基がそれぞれ独立して、C₁～C₄-アルキル基、C₁～C₃-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。

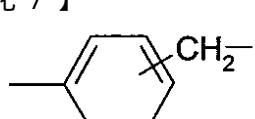
【請求項3】

Rが水素であり、

Xが：

- C₁が先に定義したように-CO₂R₄基で置換されていてもよい直鎖C₁～C₆-アルキレン、好ましくはC₂～C₄；
- C₁が-CO NR₅基で置換されていてもよい直鎖C₁～C₆-アルキレン、ここでR₅はOHである；
- 2-ブチニレン、シス-2-ブテニレン、トランス-2-ブテニレン；
- 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；
- (CH₂)_m-CO-NH-(CH₂)_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-(CH₂)_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C₂～C₄-アルキレンである請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

NR₁R₂R₃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-シクロヘキシリルメチル-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-ペリジニウム、N-エチル-1-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-ペリジニウム、4-オキシ-N-メチル-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R₂及びR₃は独立してメチル残基又はシクロヘキシリル残基を意味する、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 6】

A_rが、4-イソブチルフェニル、4-シクロヘキシリルメチルフェニル、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-C₆H₅-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-CH₃-CH(OH)-フェニル、5-C₆H₅-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-シクロヘキシリル)-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】

A_r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(IICIc)のA_r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、CI⁻、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、メタヌスルホネート又は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-シクロヘキシリルメチル-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]ブチル-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}-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ヌスルホネート；
 (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プロミド；

(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 ブロミド;

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、囊胞性線維症、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。

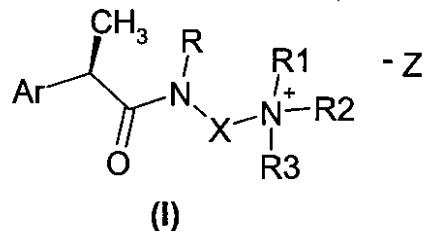
【請求項 1 5】

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) :

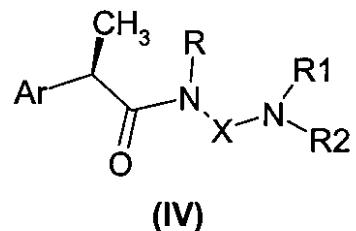
【化8】



の (R) - 2 - アリール - プロピオニアミド化合物の製造方法（式中、Ar、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 (IV) :

【化9】



のアミドと、式 R₃Z の化合物（ここで、Z はクロリド、プロミド、ヨーダイド、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 = 1 0 ⁻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] - <u>プロピル</u> } -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