

【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 8 月 11 日 (2005.8.11)

【公表番号】 特表 2001-507350 (P2001-507350A)

【公表日】 平成 13 年 6 月 5 日 (2001.6.5)

【出願番号】 特願 平 10-528669

【国際特許分類第 7 版】

C 07 D 211/70

A 61 K 31/4409

A 61 K 31/4427

A 61 K 31/443

A 61 K 31/4436

A 61 K 31/4709

A 61 K 31/661

A 61 P 29/00

C 07 D 211/22

C 07 D 401/06

C 07 D 405/06

C 07 D 409/06

C 07 F 9/59

【F I】

C 07 D 211/70

A 61 K 31/4409

A 61 K 31/4427

A 61 K 31/443

A 61 K 31/4436

A 61 K 31/4709

A 61 K 31/661

A 61 P 29/00

C 07 D 211/22

C 07 D 401/06

C 07 D 405/06

C 07 D 409/06

C 07 F 9/59

【手続補正書】

【提出日】 平成 16 年 12 月 3 日 (2004.12.3)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 補正の内容のとおり

【補正方法】 変更

【補正の内容】

手 続 補 正 書

平成16年12月 3 日

特許庁長官 小 川 洋 殿

1. 事件の表示

平成10年特許願第528669号

2. 補正をする者

住 所 カナダ国オンタリオ州 エル4ワイ 1エム4. ミシソーガ.
ミドルゲイトロード1004

名 称 アストラ・フアーマ・インコーポレイテッド

3. 代 理 人

住 所 東京都千代田区麹町一丁目10番地(麹町広洋ビル)

電 話 (3261)2022

氏 名 (9173) 高 木 千 嘉



4. 補正命令の日付 (自発)

5. 補正対象書類名

請 求 の 範 囲

6. 補正対象項目名

請 求 の 範 囲

7. 補正の内容

請求の範囲を別紙のとおり補正します。

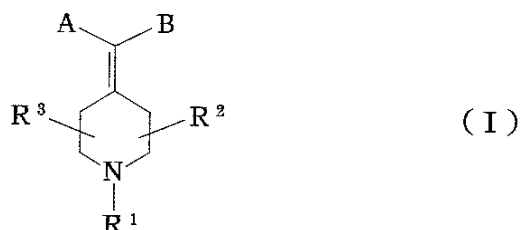


方 式 査 査



請求の範囲

1. 一般式 (I) の化合物、並びに式 (I) の化合物の製薬上許容しうる塩、並びにその異性体、水和物、異性化体およびプロドラッグ：



式中、

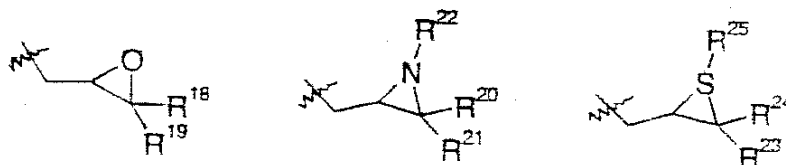
R^1 は、

水素、分枝鎖または直鎖の C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルケニル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、 C_4 - C_8 (アルキル-シクロアルキル) (ここでアルキルは C_1 - C_2 アルキル、そしてシクロアルキルは C_3 - C_6 シクロアルキルである)；

C_6 - C_{10} アリール；またはC、S、NおよびOのいずれかから選ばれた5ないし10個の原子を有するヘテロアリール；ここで、該アリールおよびヘテロアリールは場合により独立して、水素、 CH_3 、 $-(CH_2)_pCF_3$ 、ハロゲン、 $-CONR^5R^4$ 、 $-COOR^5$ 、 $-COR^5$ 、 $-(CH_2)_pNR^5R^4$ 、 $-(CH_2)_pCH_3(CH_2)_pSOR^5R^4$ 、 $-(CH_2)_pSO_2R^5$ 、および $-(CH_2)_pSO_2NR^5$ (ここで R^4 および R^5 はそれぞれ独立して前に R^1 について定義した通りであり、そしてpは0、1または2である) のいずれかから独立して選ばれた1個または2個の置換基により置換されてもよい；

(C_1 - C_2 アルキル) - (C_6 - C_{10} アリール)；または(C_1 - C_2 アルキル)ヘテロアリール、ここで該ヘテロアリール部分はC、S、NおよびOのいずれかから選ばれた5ないし10個の原子を有し、そして該アリールまたはヘテロアリールは場合により独立して、水素、 CH_3 、 $-(CH_2)_qCF_3$ 、ハロゲン、 $-CONR^5R^4$ 、 $-COOR^5$ 、 $-COR^5$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^4$ 、 $-(CH_2)_qCH_3(CH_2)_qSOR^5R^4$ 、 $-(CH_2)_qSO_2R^5$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5$ および $-(CH_2)_pOR^5$ (ここで

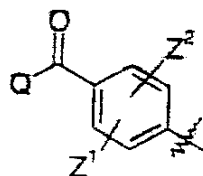
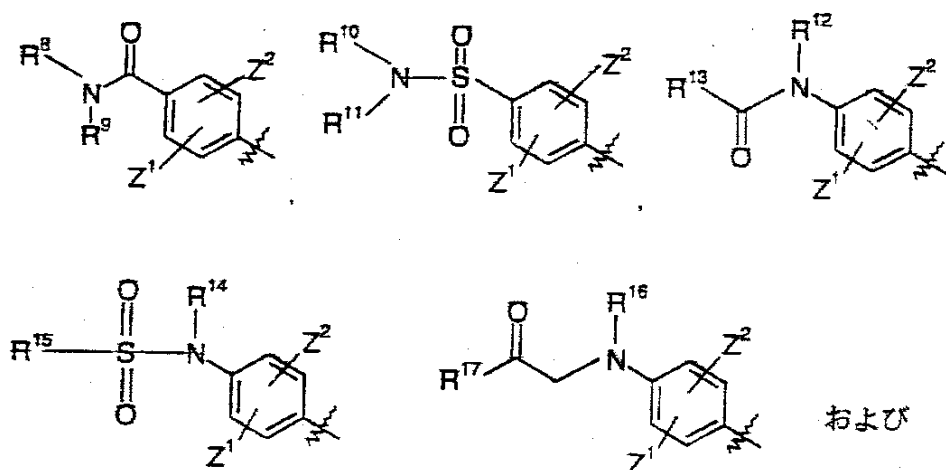
R^4 および R^5 はそれぞれそして独立して前に R^1 について定義した通りであり、そして q は0、1または2である)のいずれかから独立して選ばれた1個または2個の置換基により置換されてもよい; および



(ここで R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} および R^{25} は、それぞれ独立して水素、 C_1 - C_6 アルキルまたは C_1 - C_6 アルケニルである)から選ばれ;

R^2 および R^3 は、それぞれ独立して水素または C_1 - C_6 アルキルであり;

Aは



から選ばれ、ここで R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ独立して前に R^1 について定義した通りであり、そして各A置換基のフェニル環は、該フェニル環のいずれかの位置で1個また

は2個の置換基 Z^1 および Z^2 によって場合により独立して置換されてもよく、該 Z^1 および Z^2 はそれぞれ独立して、水素、 CH_3 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{CF}_3$ 、ハロゲン、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{COR}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{SOR}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{SO}_2\text{R}^6$ および $-(\text{CH}_2)_r\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ （ここで R^6 および R^7 は、それぞれそして独立して前に R^1 について定義した通りであり、そして r は0、1または2である）から選ばれ；

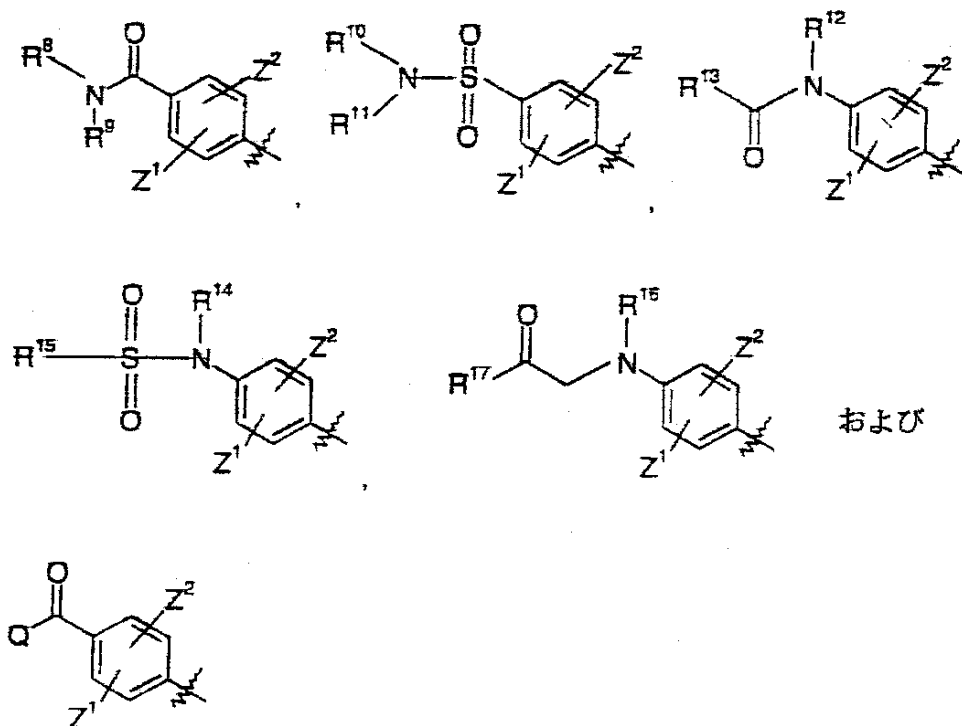
Qは、 C_5 - C_6 ヒドロアリアルまたはC、S、NおよびOのいずれかから選ばれた5または6個の原子を有するヘテロヒドロ芳香族； C_5 - C_6 シクロアルキル、またはC、S、NおよびOのいずれかから選ばれた5または6個の原子を有するヘテロシクロアルキルであり、各Qは前に定義した置換基 Z^1 および Z^2 により場合により置換されてもよく；

Bは、C、S、NおよびOのいずれかから選ばれた5ないし10個の原子を有し且つ場合により独立して、水素、 CH_3 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{CF}_3$ 、ハロゲン、 $-(\text{CH}_2)_t\text{CONR}^5\text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{NR}^5\text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{COR}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{COOR}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{SOR}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{SO}_2\text{R}^5$ 、および $-(\text{CH}_2)_t\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^4$ （ここで R^4 および R^5 は、それぞれ独立して前に R^1 について定義した通りであり、そして t は0、1、2または3である）から選ばれた1または2個の置換基により置換された、置換のまたは非置換の芳香族、ヘテロ芳香族、ヒドロ芳香族またはヘテロヒドロ芳香族基であり；そして

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して前に R^1 について定義した通りである。

2. 式(I)において、

Aは、



および

から選ばれ、ここで R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ独立して前に R^1 について定義した通りであり、そして各A置換基のフェニル環は、該フェニル環のいずれかの位置で、1個または2個の置換基 Z^1 および Z^2 によって場合により独立して置換されてもよく、該 Z^1 および Z^2 はそれぞれ独立して、水素、 CH_3 、 $-(CH_2)_rCF_3$ 、ハロゲン、 $-CONR^6R^7$ 、 $-COOR^6$ 、 $-COR^6$ 、 $-(CH_2)_rNR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_rCH_3$ 、 $(CH_2)_rSOR^6$ 、 $-(CH_2)_rSO_2R^6$ および $-(CH_2)_rSO_2NR^6R^7$ （ここで R^6 および R^7 は、それぞれそして独立して前に R^1 について定義した通りであり、そして r は0、1または2である）から選ばれ；

Qは、モルホリン、ピペリジンおよびピロリジンから選ばれ；

R^1 、 R^4 および R^5 はそれぞれ独立して水素、分枝鎖または直鎖 C_1 - C_4 アルキル、 C_3 - C_5 シクロアルキル、 C_4 - C_8 （アルキル-シクロアルキル）（ここでアルキルは C_1 - C_2 アルキルでありそしてシクロアルキルは C_3 - C_6 シクロアルキルである）； C_6 - C_{10} アリール；およびC、S、NおよびOのいずれかから選ばれた5ないし6個の原子を有するヘテロアリールから

選ばれ；ここで、該アリールおよびヘテロアリールは場合により独立して、水素、 CH_3 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{CF}_3$ 、ハロゲン、 $-\text{CONR}^5\text{R}^4$ 、 $-\text{COOR}^5$ 、 $-\text{COR}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^5\text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{CH}_3(\text{CH}_2)_p\text{SOR}^5\text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{SO}_2\text{R}^5$ 、および $-(\text{CH}_2)_p\text{SO}_2\text{NR}^5$ （ここで R^4 および R^5 はそれぞれそして独立して前に R^1 について定義した通りであり、そして p は 0、1 または 2 である）のいずれかから独立して選ばれた 1 個または 2 個の置換基により置換されてもよい；

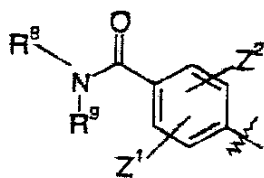
B は、フェニル、ナフチル、インドリル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ピリル、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、インダニル、インデニル、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニルおよびインダゾリニルから選ばれ、各基は、場合により独立して、水素、 CH_3 、 CF_3 、ハロゲン、 $-(\text{CH}_2)_q\text{CONR}^5\text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^5\text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{COR}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{R}^5$ 、および $-\text{OR}^5$ から独立して選ばれた 1 又は 2 個の置換基で置換されており；ここで q は 0 または 1 であり、そして R^4 および R^5 は前に定義された通りであり；そして

R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素またはメチルである

請求項 1 に記載の化合物。

3. 式 (I) において、

A は、



であり、ここで R^8 および R^9 は両方ともエチルであり、そしてフェニル環は、該フェニル環のいずれかの位置で、1 個または 2 個の置換基 Z^1 およ

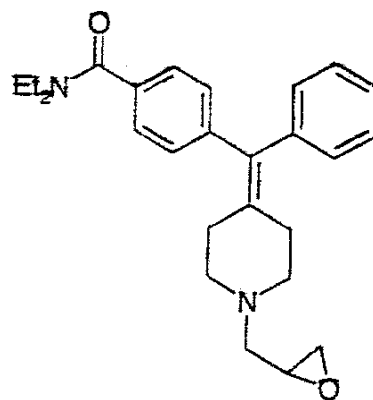
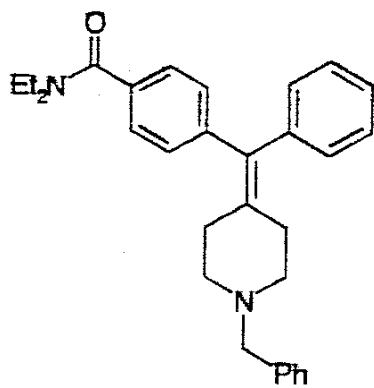
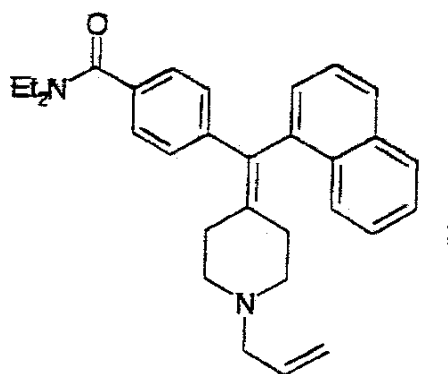
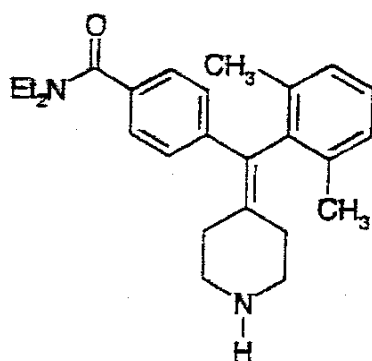
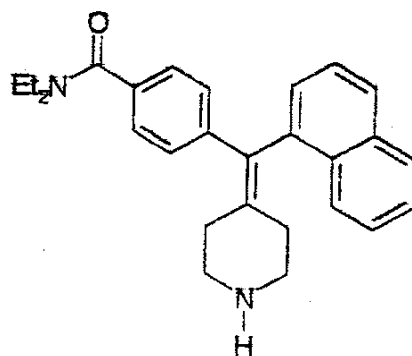
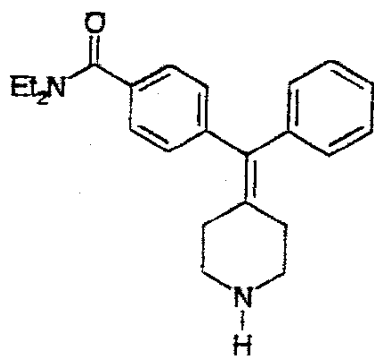
び Z^2 によって場合により独立して置換されてもよく、該 Z^1 および Z^2 はそれぞれ独立して、水素、 CH_3 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{CF}_3$ 、ハロゲン、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{COR}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{CH}_3(\text{CH}_2)_r\text{SOR}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{SO}_2\text{R}^6$ および $-(\text{CH}_2)_r\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ (ここで R^6 および R^7 はそれぞれそして独立して前に R^1 について定義した通りであり、そして r は0、1または2である)から選ばれ;

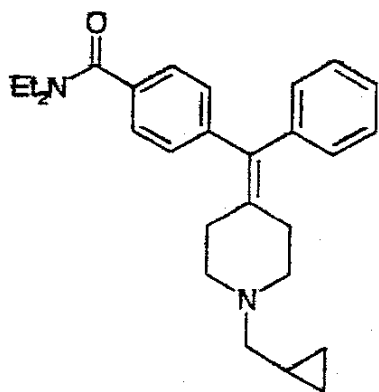
R^1 は水素、メチル、エチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2$ -シクロプロピル、 $-\text{CH}_2$ -アリールまたは $-\text{CH}_2$ -ヘテロアリールから選ばれ、該ヘテロアリール部分はC、S、NおよびOのいずれかから選ばれた5または6個の原子を有し;

Bは、フェニル、ナフチル、インドリル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、インダニル、インデニル、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロキニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロフラニルおよびインダゾリニルから選ばれ、各基は場合により独立して、水素、 CH_3 、 CF_3 、ハロゲン、 $-(\text{CH}_2)_q\text{CONR}^5\text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^5\text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{COR}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{R}^5$ 、および $-\text{OR}^5$ から独立して選ばれた1又は2個の置換基で置換されており、ここで q は0または1であり、そして R^4 および R^5 は前に定義された通りであり;そして

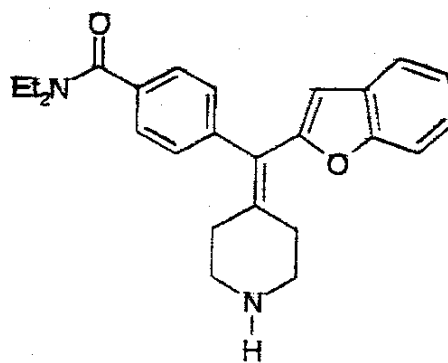
R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素またはメチルである
請求項2に記載の化合物。

4. 下記のいずれかである、請求項1に記載の式(I)の化合物：

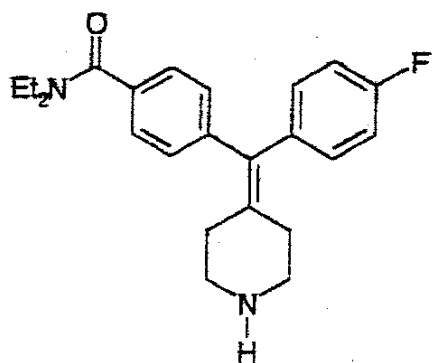




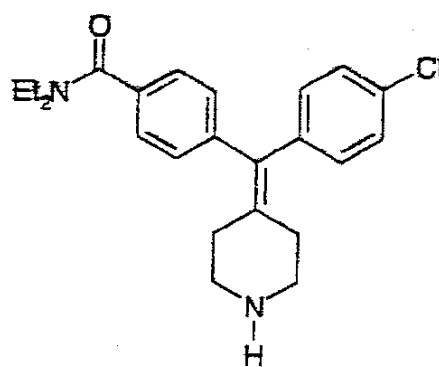
;



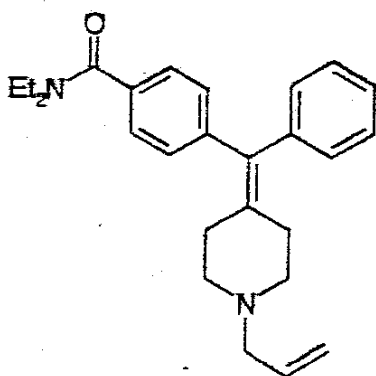
;



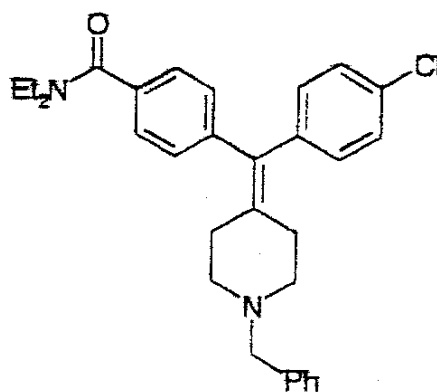
;



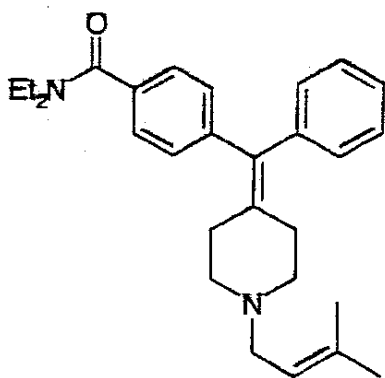
;



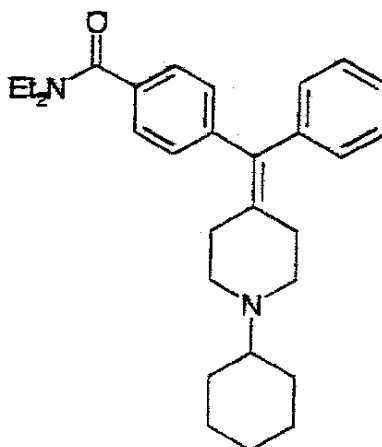
;



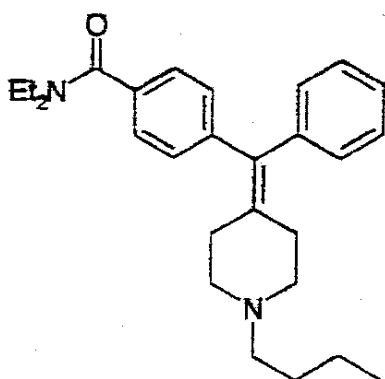
;



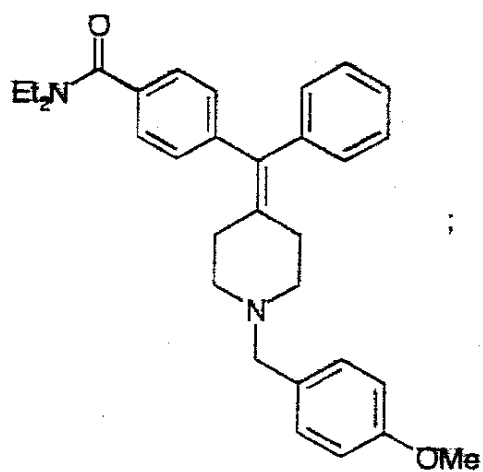
;



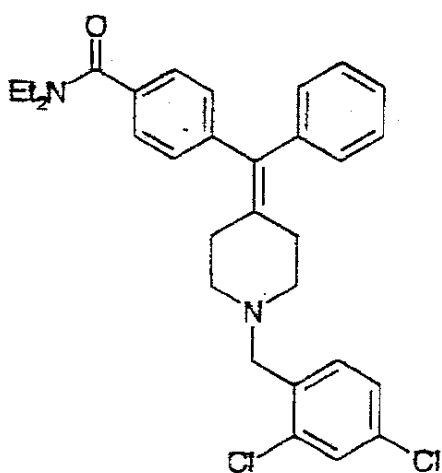
;



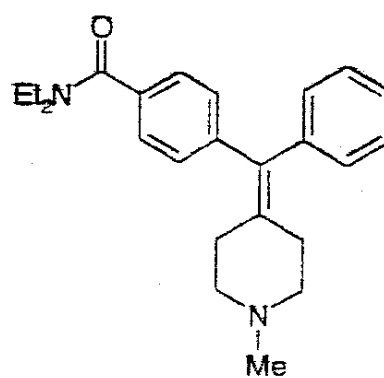
;



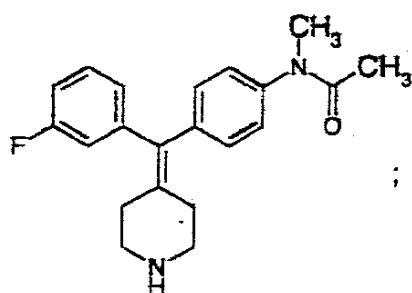
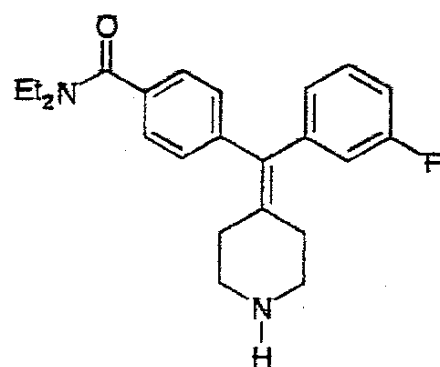
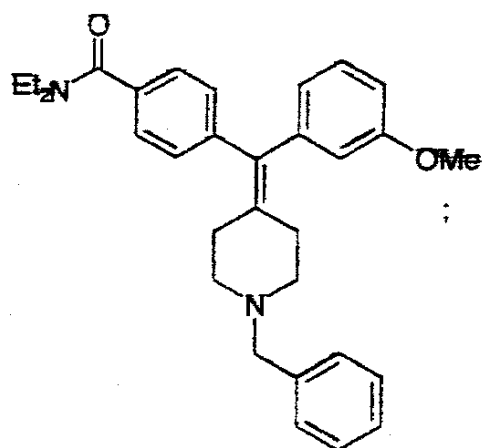
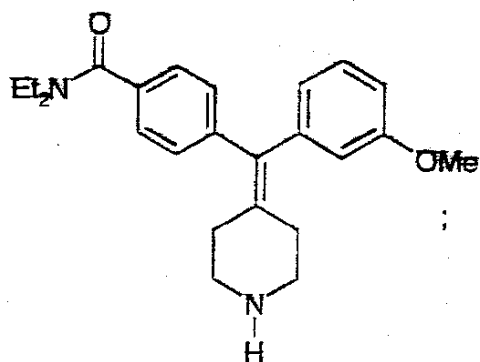
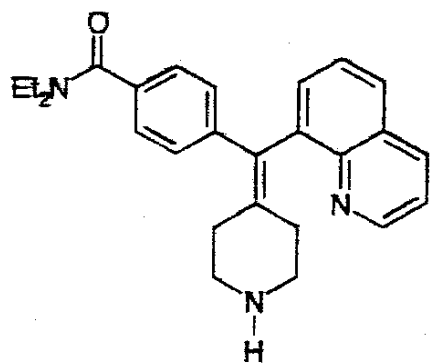
;

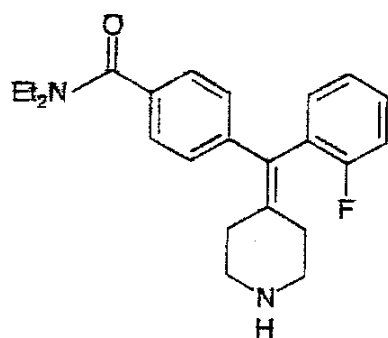
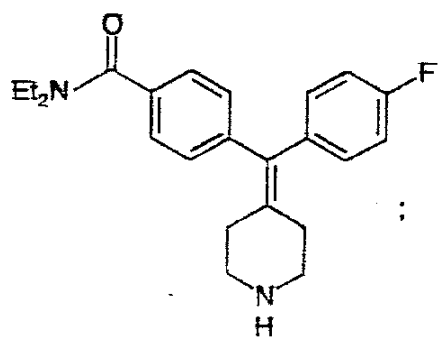
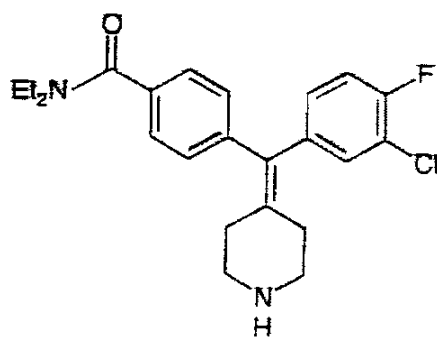
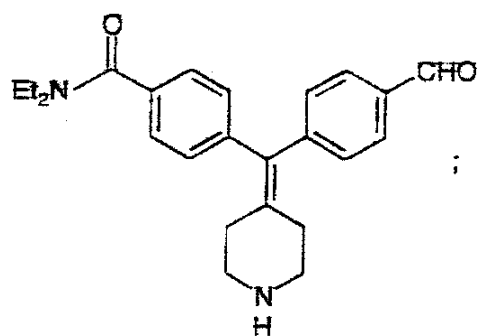
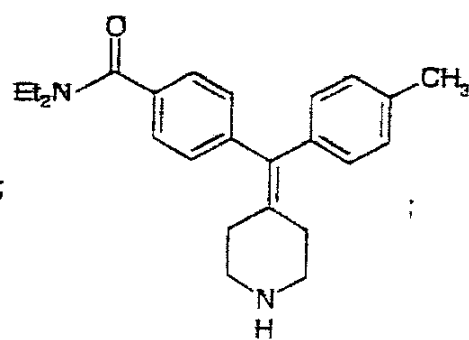
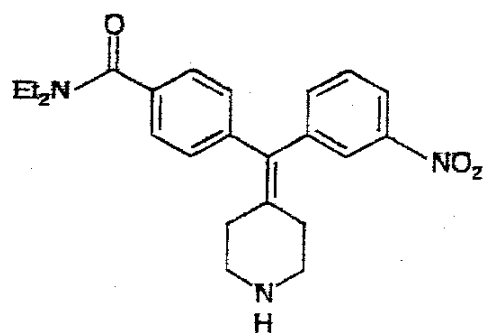


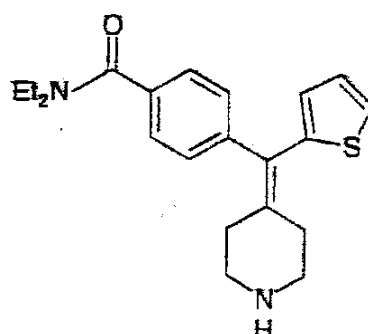
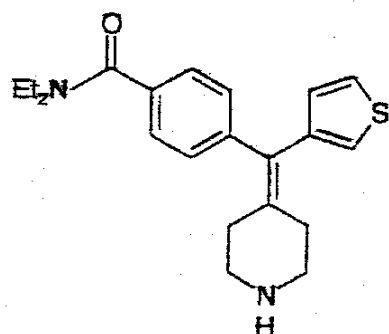
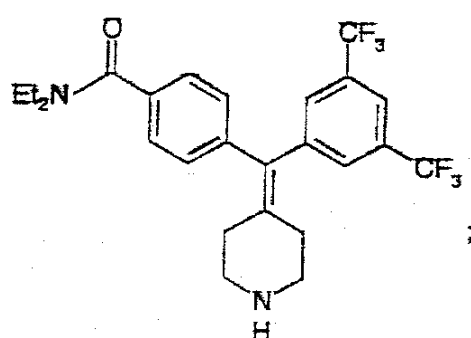
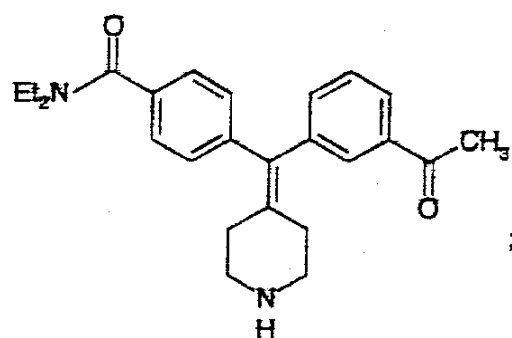
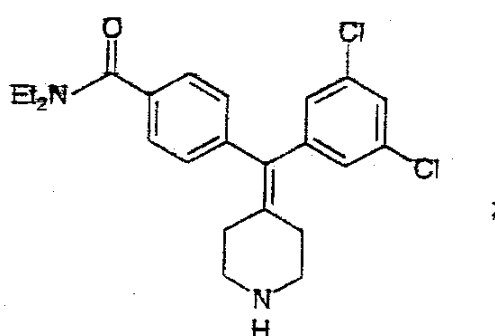
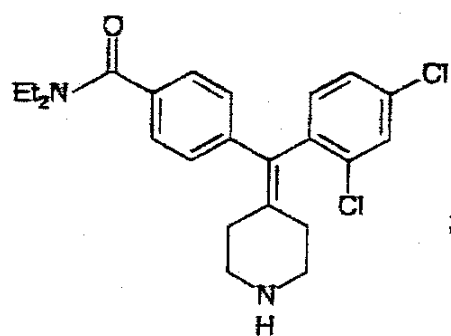
;

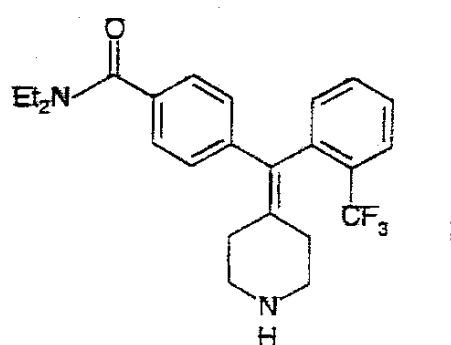
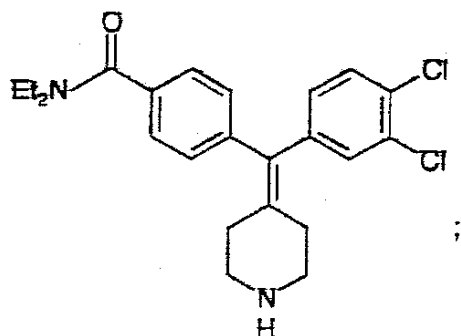
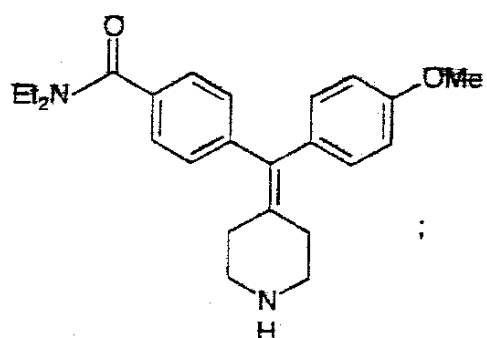
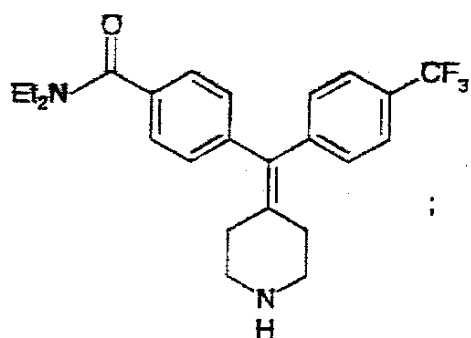
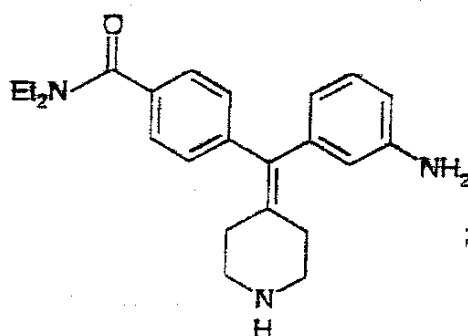
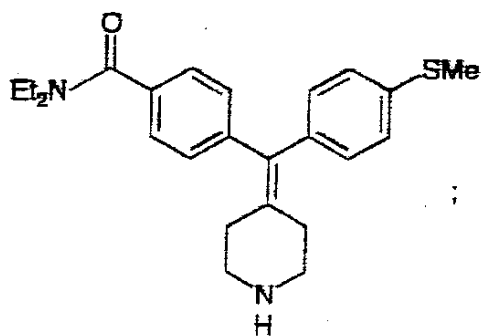


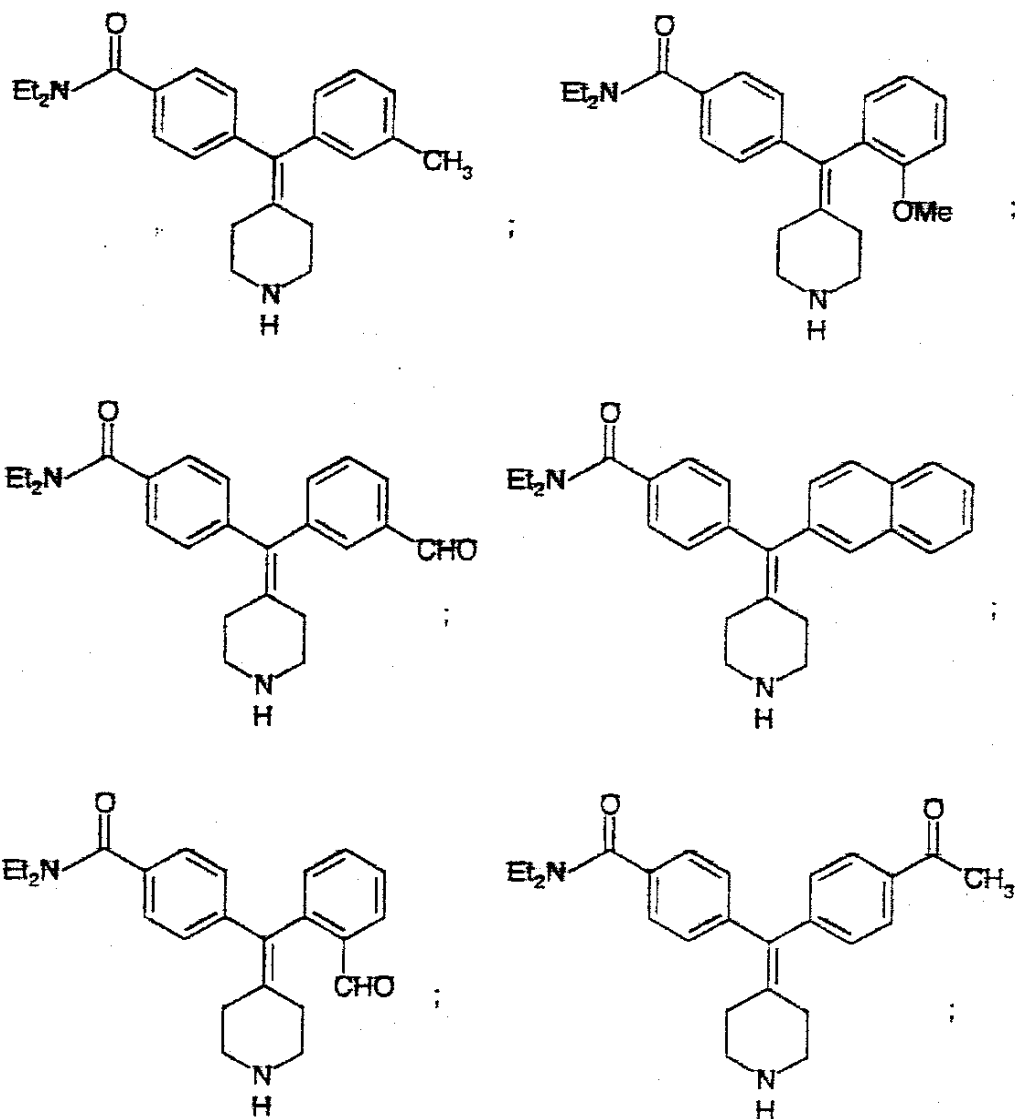
;

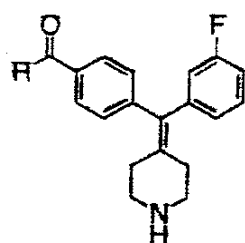
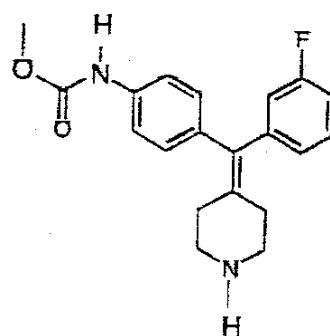
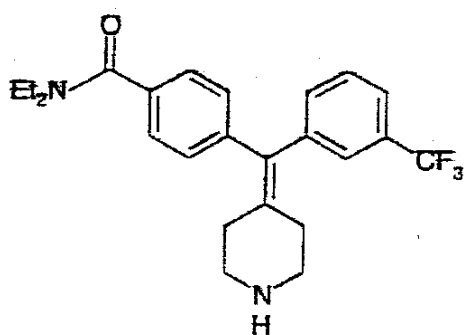




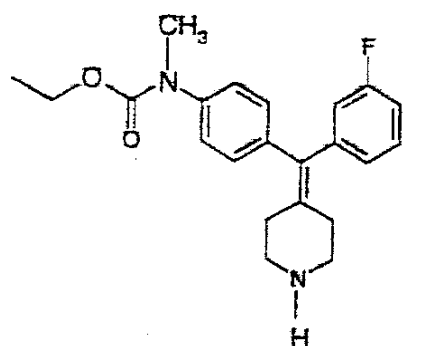
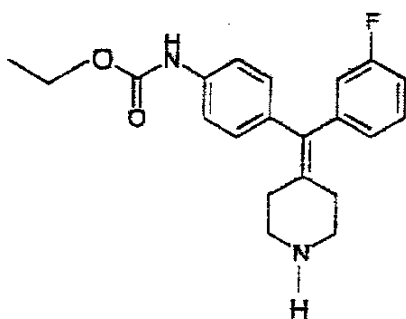


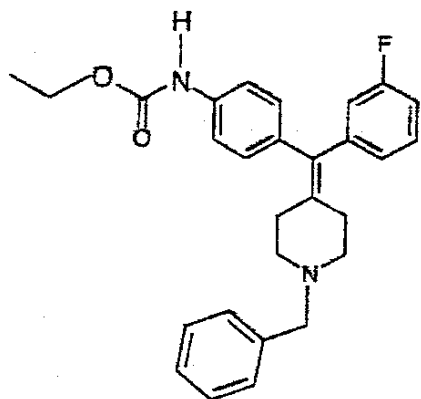




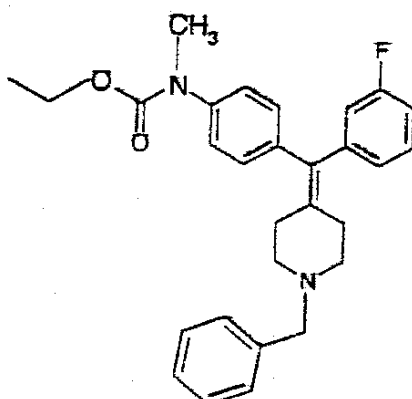


(Rはモルホリン、ピペリジンまたは
ピロリジンである) ;

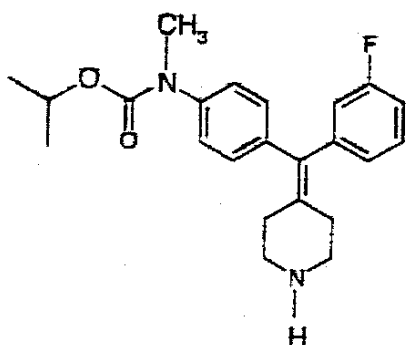




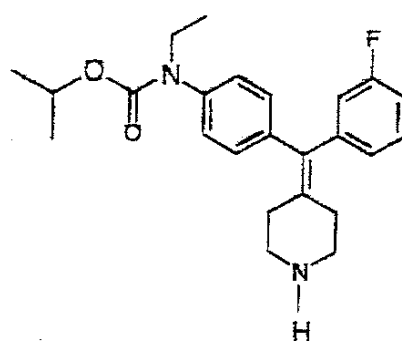
;



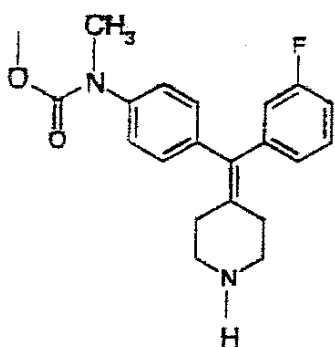
;



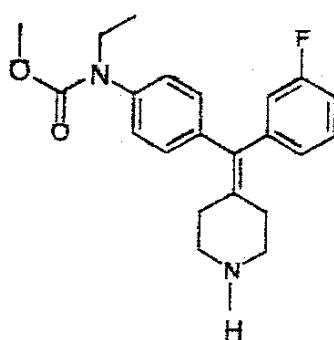
;



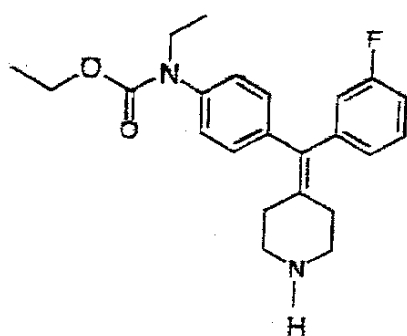
;



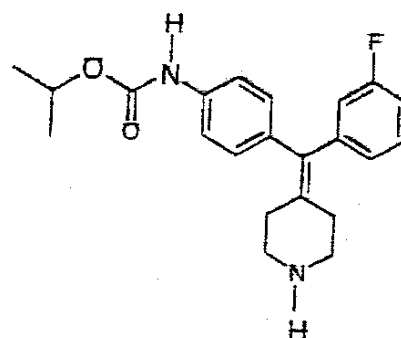
;



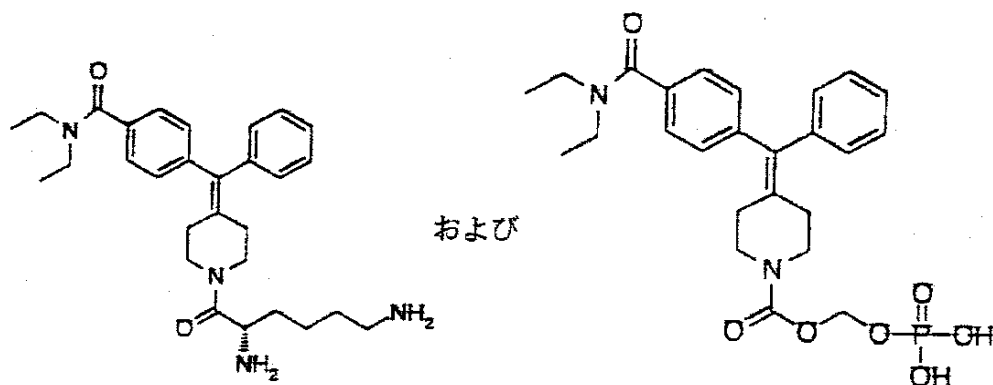
;



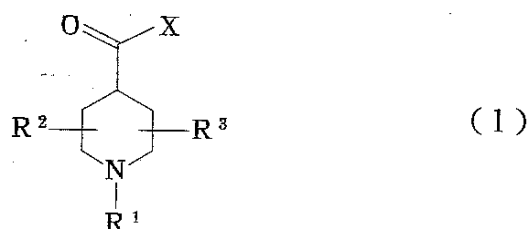
および



5. 下記の式から選ばれる、請求項1に記載の化合物：

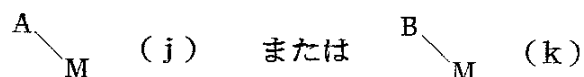


6. 塩酸塩、硫酸塩、酒石酸塩またはクエン酸塩の形態の、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。
7. 請求項1の式(I)の化合物の、痛みの治療用医薬の製造への使用。
8. 請求項1の式(I)の化合物の、胃腸障害の治療用医薬の製造への使用。
9. 請求項1の式(I)の化合物の、脊髄傷害の治療用医薬の製造への使用。
10. 同位体標識されたことを更に特徴とする、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。
11. 請求項1に記載の式(I)の化合物を含む診断剤。
12. 有効成分として請求項1に記載の式(I)の化合物を、薬理学上および製薬上許容される担体と共に含む、医薬組成物。
13. a) 式(I)のケトン：

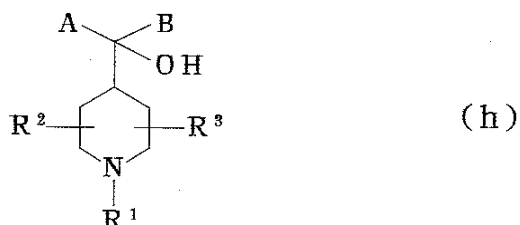


(ここでR¹、R²およびR³は請求項1の式(I)で定義した通りであり、

そしてXは離脱基である)と、式(j)または(k)の有機金属試薬:



(ここでAおよびBは請求項1の式(I)で定義した通りであり、そしてMは金属基である)とを、場合により溶媒の存在下で反応させて、式(h)の化合物:

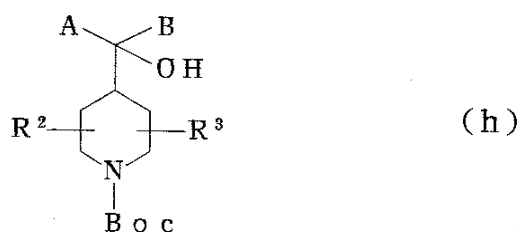


(ここで、A、B、R¹、R²およびR³は請求項1の式(I)で定義した通りであり、そしてR¹はまたtert-ブトキシカルボニルであってもよい)を得;

b) 式(h)の化合物を脱水して、請求項1の式(I)の化合物を生成する

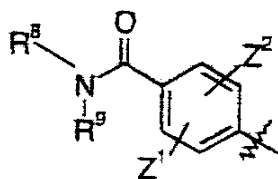
ことからなる請求項1に記載の式(I)の化合物の製造法。

14. 下記式の化合物:



式中、A、B、R²およびR³は請求項1の式(I)で定義した通りである。

15. 請求項13の工程a)の式(h)において、Aが



(ここで、 R^8 および R^9 は両方ともエチル基であり、そして Z^1 および Z^2 は請求項1に定義した通りである)である、式(h)の化合物。

16. 下記のいずれかである請求項15に記載の化合物：

