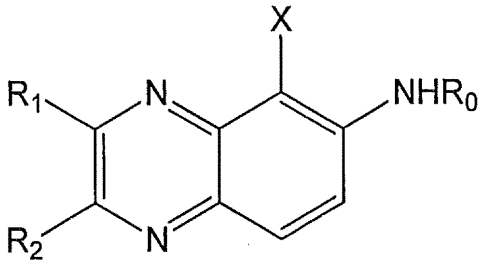
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成27年3月19日(2015.3.19)

【公表番号】特表2014-509632(P2014-509632A)
【公表日】平成26年4月21日(2014.4.21)
【年通号数】公開・登録公報2014-020
【出願番号】特願2014-501666(P2014-501666)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 241/42 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/498 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/28 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/16 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 21/00 (2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ 241/42 ＣＳＰ
Ａ６１Ｋ 31/498
Ａ６１Ｐ 25/28
Ａ６１Ｐ 25/16
Ａ６１Ｐ 25/00
Ａ６１Ｐ 21/00

【手続補正書】
【提出日】平成27年1月26日(2015.1.26)
【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】
パーキンソン病の処置または予防における使用のための、少なくとも1つの下記式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、その立体異性体もしくは任意の割合での立体異性体の混合物と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物：

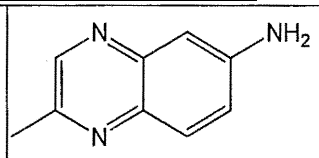
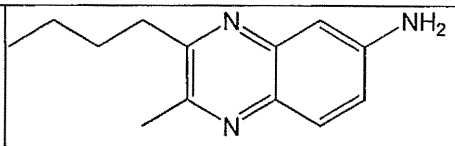
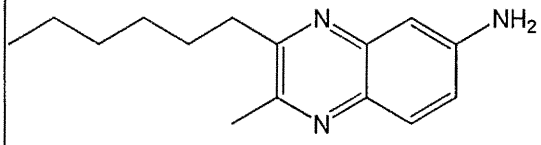
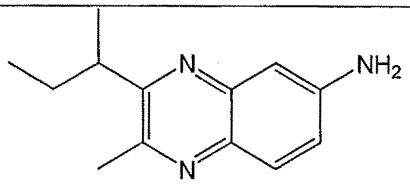
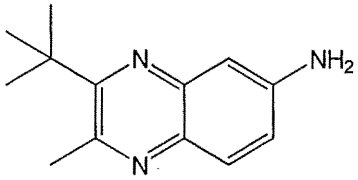
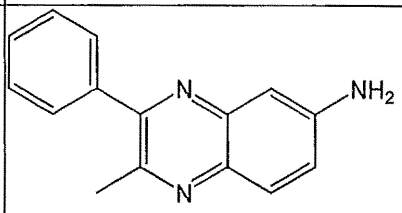


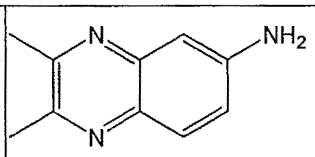
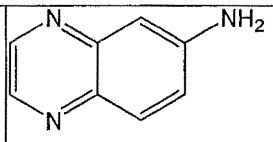
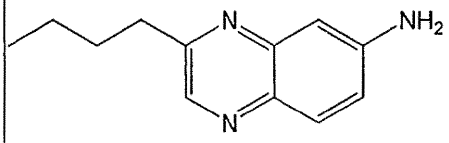
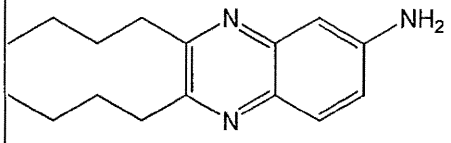
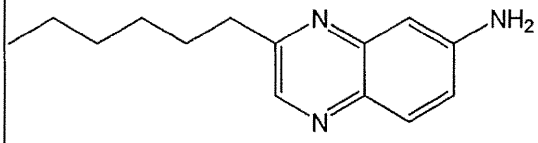
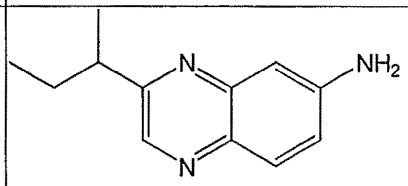
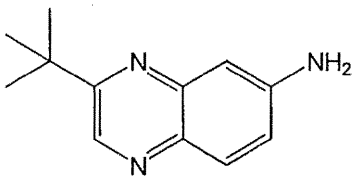
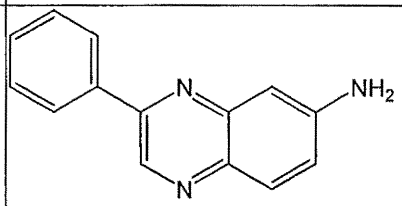
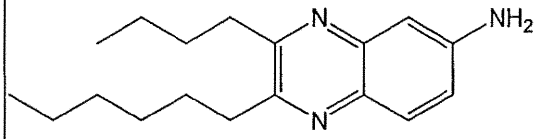
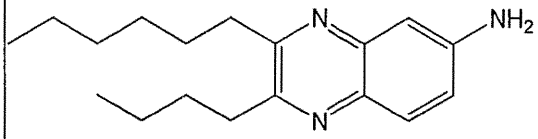
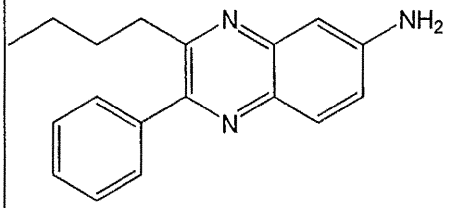
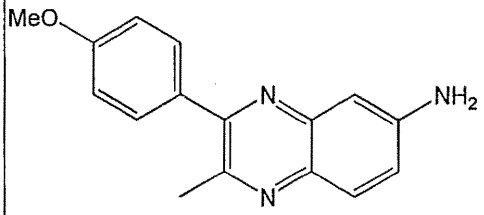
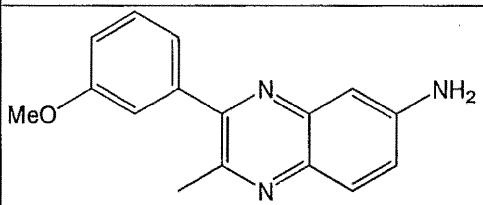
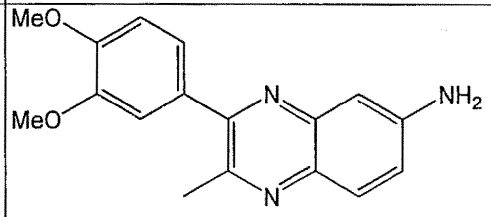
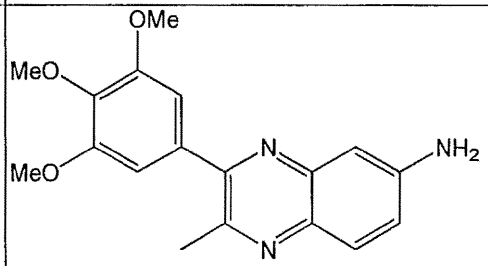
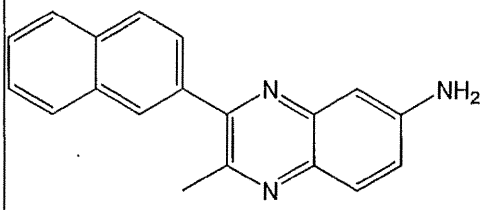
(I)

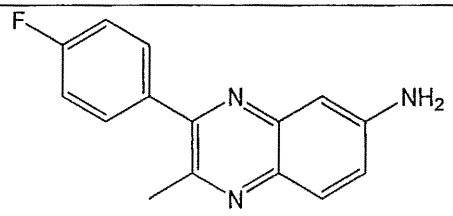
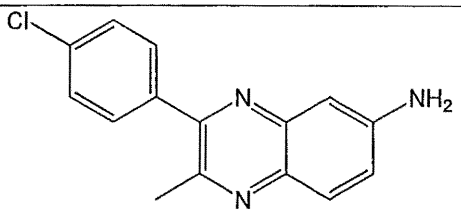
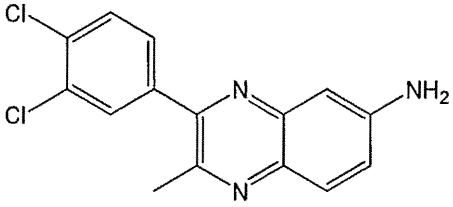
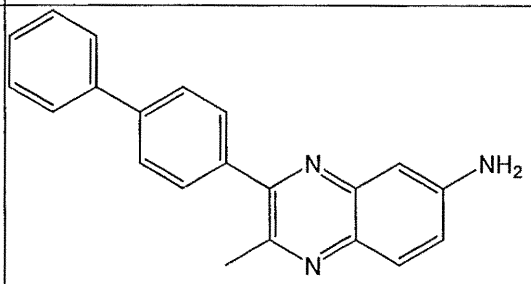
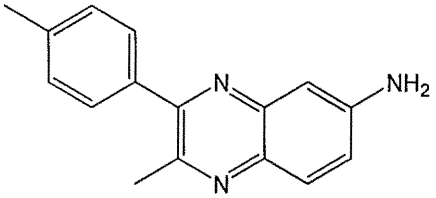
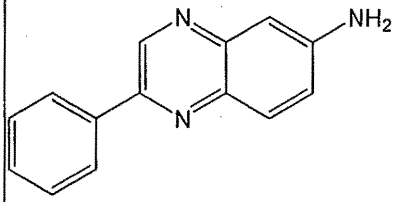
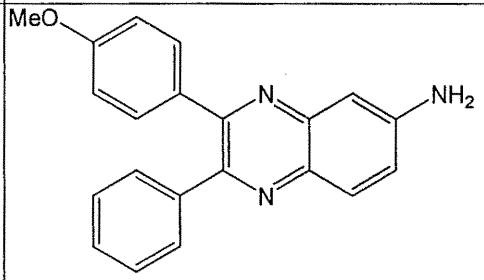
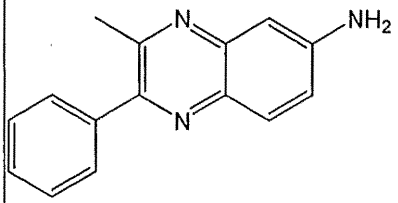
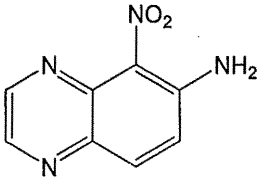
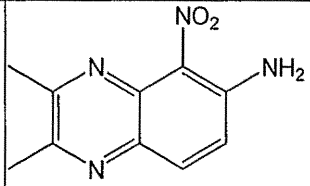
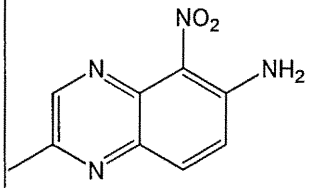
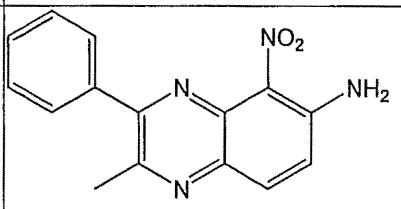
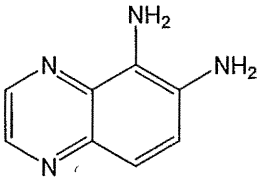
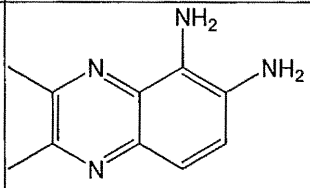
式中、
Xは水素原子、ハロゲン原子、またはNO_2もしくはNH_2基を表し、
R_0はHまたは$-CH_2-C\equiv H$を表し、
R_1およびR_2はそれぞれ互いに独立して水素原子；1～10個の炭素原子を含む飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分岐炭化水素鎖；または置換されていてもよいアリール基を表す。
【請求項２】
Xが水素原子、臭素原子、NH_2もしくはNO_2基を表すことを特徴とする、請求項1に記載の

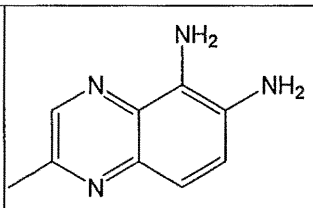
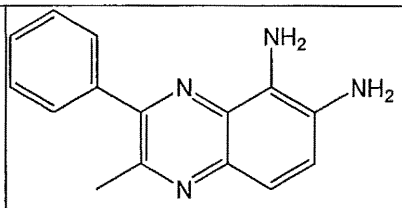
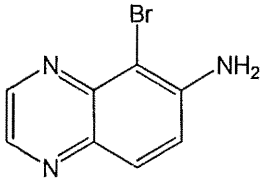
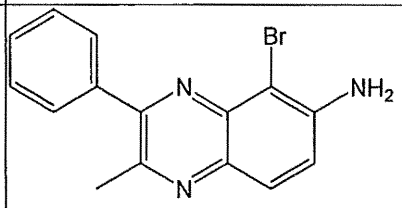
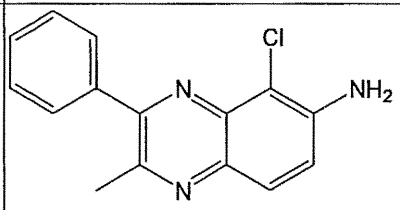
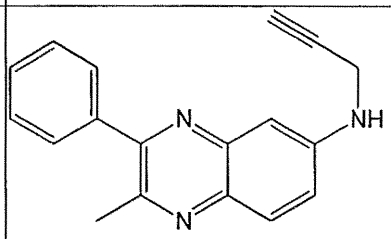
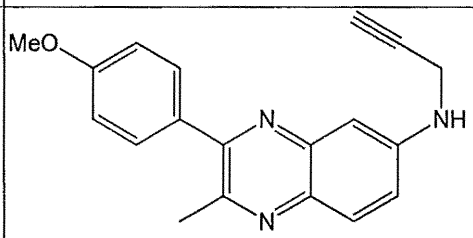
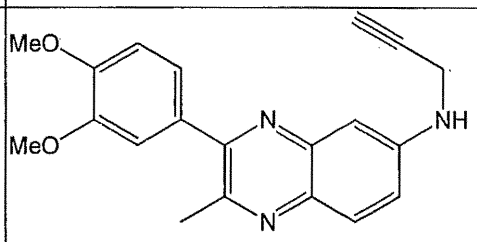
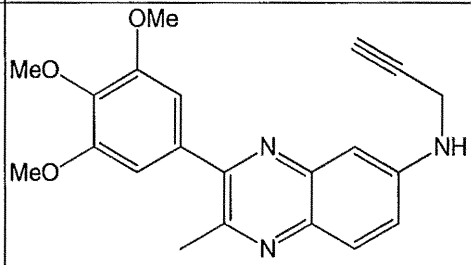
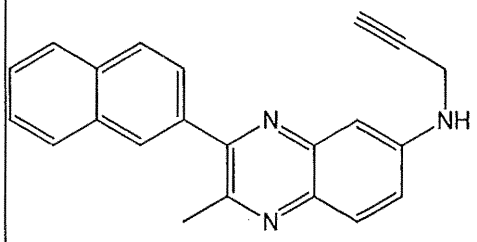
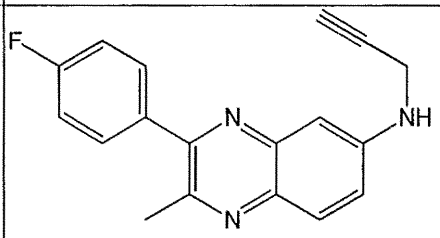
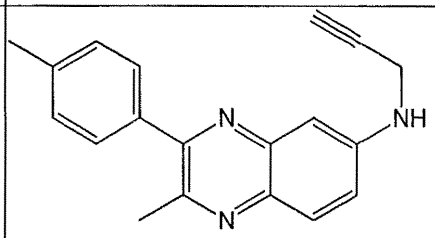
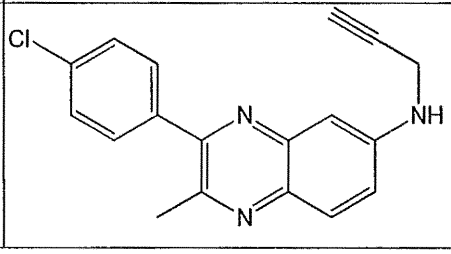
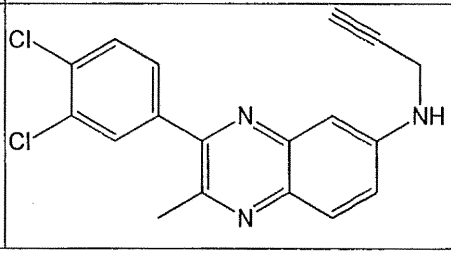
使用のための薬学的組成物。
【請求項３】
Xが水素原子を表すことを特徴とする、請求項2に記載の使用のための薬学的組成物。
【請求項４】
R_0が水素原子を表すことを特徴とする、請求項1～3のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。
【請求項５】
R_1およびR_2がそれぞれ互いに独立して水素原子；$(C_1～C_6)$アルキル基；または置換されていてもよいアリール基を表すことを特徴とする、請求項1～4のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。
【請求項６】
R_1およびR_2がそれぞれ互いに独立して水素原子；$(C_1～C_6)$アルキル基；またはハロゲン原子、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$アルコキシ、アリール、N_3、NO_2、NH_2および-NH-$((C_1～C_6)$アルキル)より選択される1個もしくは複数の基で置換されていてもよいアリール基を表すことを特徴とする、請求項5に記載の使用のための薬学的組成物。
【請求項７】
R_1およびR_2がそれぞれ互いに独立して水素原子；$(C_1～C_6)$アルキル基；またはハロゲン原子、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$アルコキシ、およびアリールより選択される1個もしくは複数の基で置換されていてもよいアリール基を表すことを特徴とする、請求項6に記載の使用のための薬学的組成物。
【請求項８】
R_1およびR_2がそれぞれ互いに独立して水素原子；$(C_1～C_6)$アルキル基；または置換されていてもよいフェニル基を表すことを特徴とする、請求項1～4のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。
【請求項９】
R_1およびR_2がそれぞれ互いに独立して水素原子；$(C_1～C_6)$アルキル基；またはハロゲン原子、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$アルコキシ、アリール、N_3、NO_2、NH_2および-NH-$((C_1～C_6)$アルキル)より選択される1個もしくは複数の基で置換されていてもよいフェニル基を表すことを特徴とする、請求項8に記載の使用のための薬学的組成物。
【請求項１０】
R_1およびR_2がそれぞれ互いに独立して水素原子；$(C_1～C_6)$アルキル基；またはハロゲン原子、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$アルコキシ、およびアリールより選択される1個もしくは複数の基で置換されていてもよいフェニル基を表すことを特徴とする、請求項9に記載の使用のための薬学的組成物。
【請求項１１】
R_1が、置換されていてもよいアリール基を表すことを特徴とする、請求項1～5のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。
【請求項１２】
R_1が、ハロゲン原子、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$アルコキシ、アリール、N_3、NO_2、NH_2および-NH-$((C_1～C_6)$アルキル)より選択される1個もしくは複数の基で置換されていてもよいアリール基を表すことを特徴とする、請求項1～6のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。
【請求項１３】
R_1が、ハロゲン原子、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$アルコキシおよびアリールより選択される1個もしくは複数の基で置換されていてもよいアリール基を表すことを特徴とする、請求項1～7のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。
【請求項１４】
アリール基がフェニル基であることを特徴とする、請求項11～13のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。
【請求項１５】

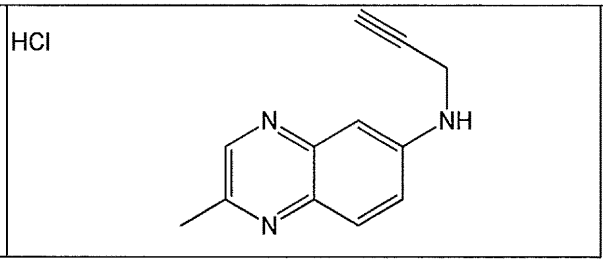
式(I)の化合物が以下の化合物より選択されることを特徴とする、請求項1に記載の使用のための薬学的組成物：

4ba		4bd	
4be		4bf	
4bg		4bc	

4bb		4aa	
4ad		4dd	
4ae		4af	
4ag		4ac	
4ed		4de	
4cd		4bh	
4bi		4bj	
4bk		4bl	

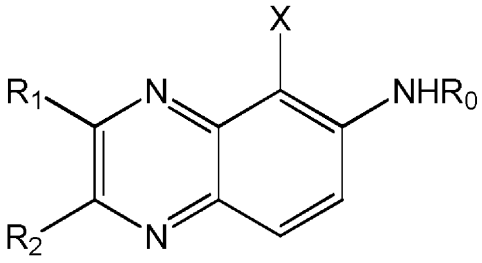
4bm		4bo	
4bp		4bq	
4bn		4ca	
4ch		4cb	
5aa		5bb	
5ba		5bc	
6aa		6bb	

6ba		6bc	
7aa		7bc	
8bc		9bc	
9bh		9bj	
9bk		9bl	
9bm		9bn	
9bo		9bp	

9ba	

。

【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１１０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１１０】
[本発明1001]
医薬、特に神経栄養薬または神経保護薬として使用される、下記式(I)の化合物、およびその薬学的に許容される塩、その立体異性体または任意の割合での立体異性体の混合物、特に鏡像異性体の混合物、特にラセミ混合物:



(I)

式中、
Xは水素原子、臭素もしくは塩素などのハロゲン原子、またはNO_2もしくはNH_2基を表し、
R_0はHまたは$-CH_2-C\equiv H$を表し、
R_1およびR_2はそれぞれ互いに独立して水素原子; 1～10個、好ましくは1～6個の炭素原子を含む飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分岐炭化水素鎖; または置換されていてもよいアリール基を表し、
但し以下を除く:
XおよびR_0がそれぞれ水素原子を表し、R_1およびR_2がそれぞれ互いに独立して水素原子または置換されていてもよいアリール基を表す、式(I)の化合物、ならびにそれらの薬学的に許容される塩、ならびに
6-アミノ-5-ブロモキノキサリン。
[本発明1002]
Xが水素原子、臭素原子、NH_2もしくはNO_2基; 好ましくは水素原子を表すことを特徴とする、本発明1001の化合物。
[本発明1003]
R_1およびR_2がそれぞれ互いに独立して水素原子; $(C_1～C_6)$アルキル基; または置換されていてもよい、特にハロゲン原子、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$アルコキシ、アリール、N_3、NO_2、NH_2もしくは$-NH-((C_1～C_6)$アルキル$)$基より選択される1個もしくは複数の基で置換されていてもよいアリール基を表すことを特徴とする、本発明1001および1002のいずれかの化合物。
[本発明1004]
R_1が、ハロゲン原子、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$アルコキシもしくはアリール、N_3、NO_2、NH_2または$-NH-((C_1～C_6)$アルキル$)$基より選択される1個もしくは複数の基で置換されていてもよいフェニルなどのアリール基を表すことを特徴とする、本発明1001～1003の

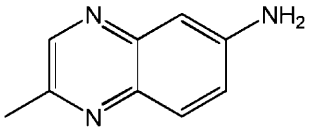
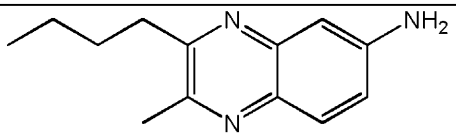
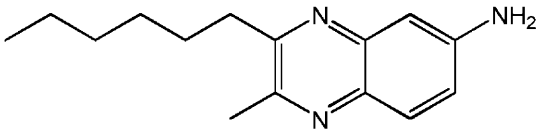
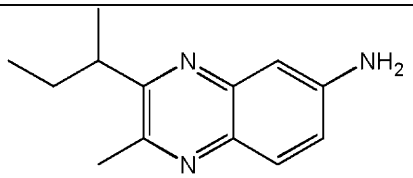
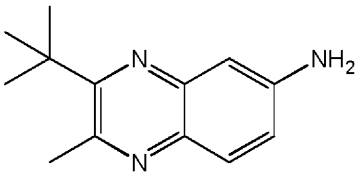
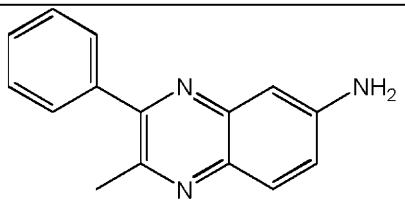
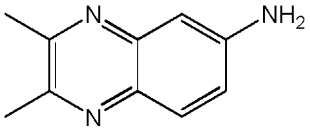
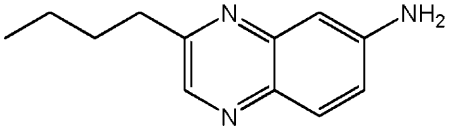
いずれかの化合物。

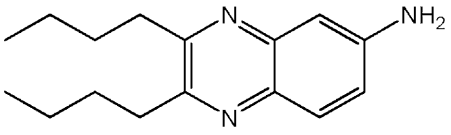
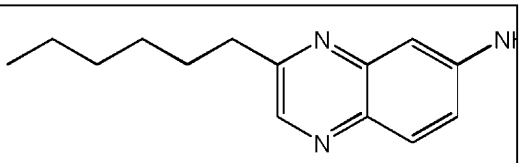
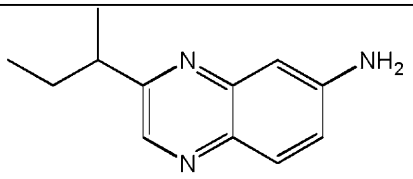
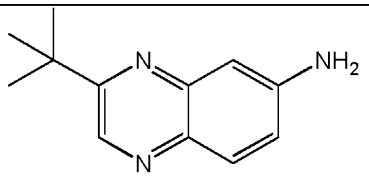
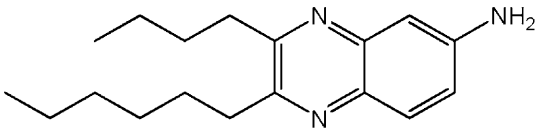
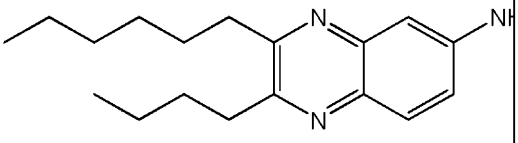
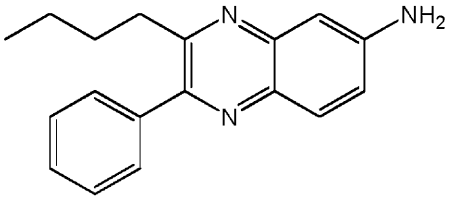
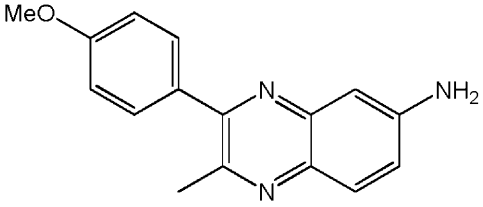
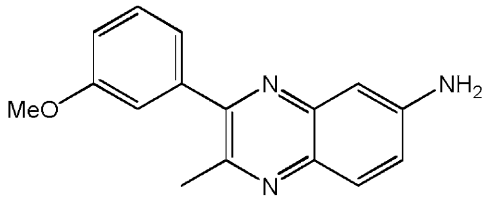
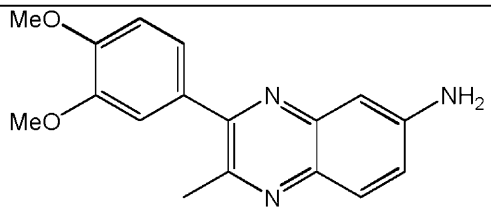
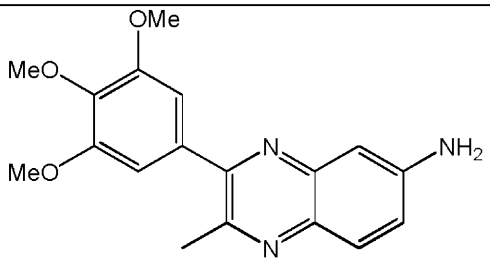
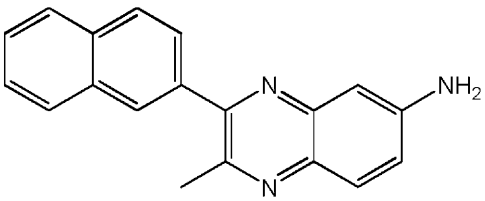
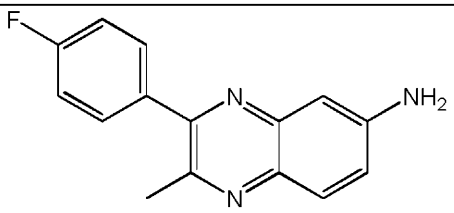
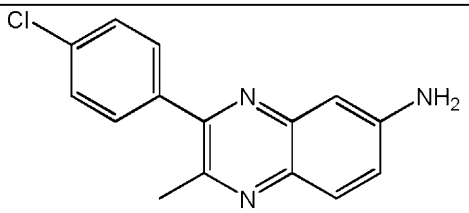
[本発明1005]

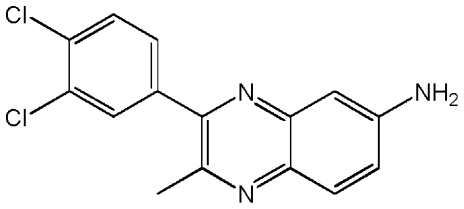
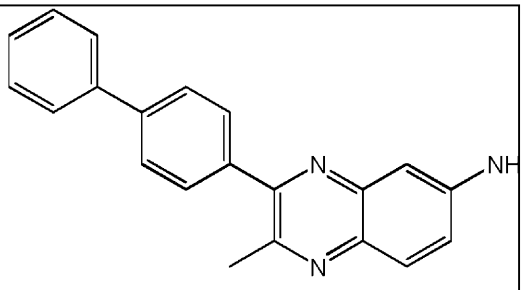
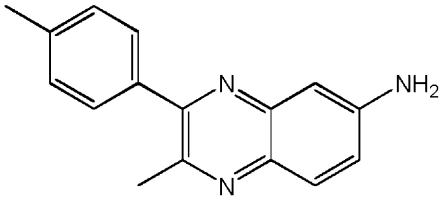
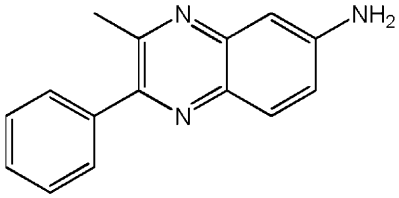
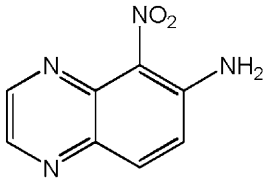
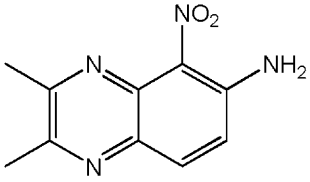
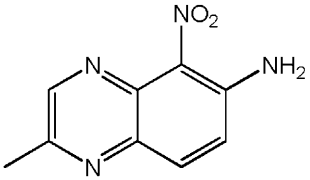
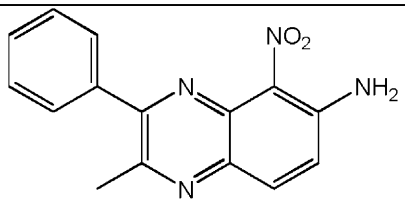
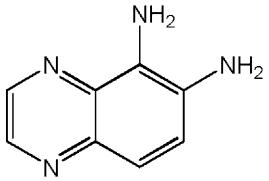
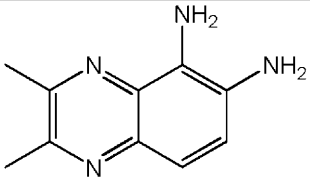
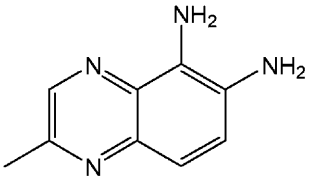
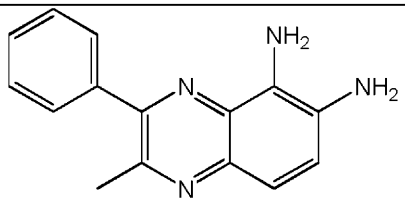
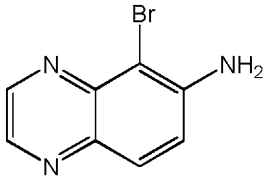
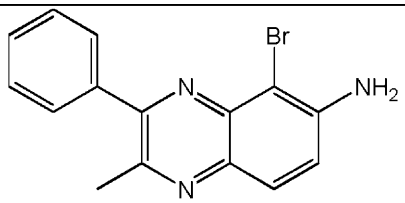
R_2が、1～10個、好ましくは1～6個の炭素原子を含む飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分岐炭化水素鎖を表すことを特徴とする、本発明1001～1004のいずれかの化合物。

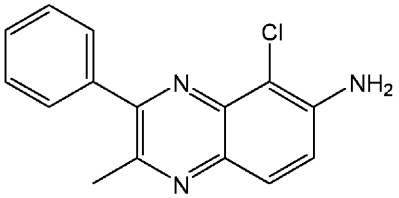
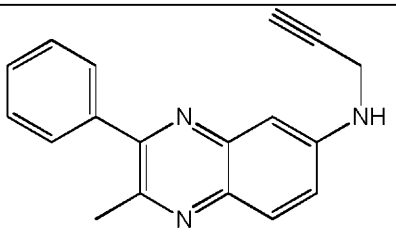
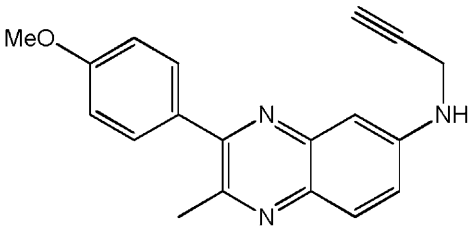
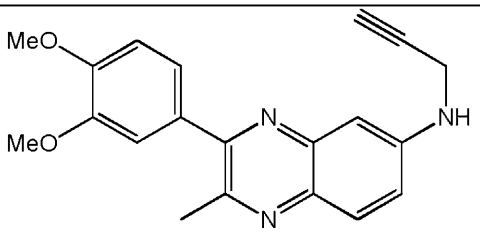
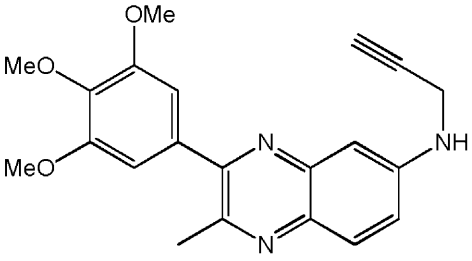
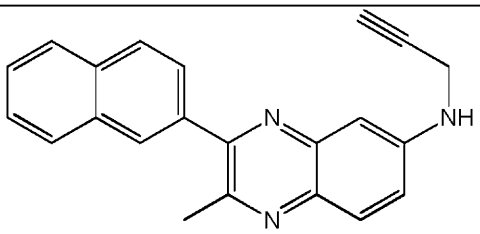
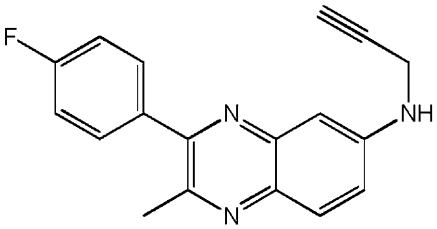
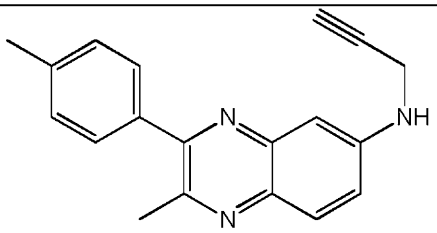
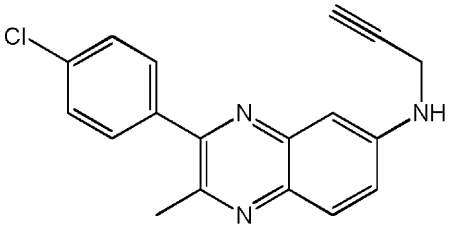
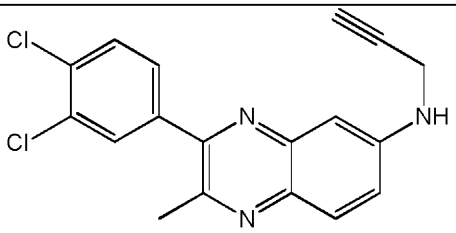
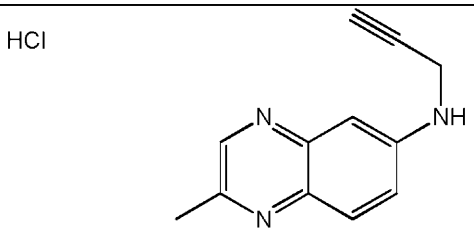
[本発明1006]

以下の化合物より選択されることを特徴とする、本発明1001～1005のいずれかの化合物：

4ba		**4bd**	
4be		**4bf**	
4bg		**4bc**	
4bb		**4ad**	

4dd		**4ae**	
4af		**4ag**	
4ed		**4de**	
4cd		**4bh**	
4bi		**4bj**	
4bk		**4bl**	
4bm		**4bo**	

4bp		**4bq**	
4bn		**4cb**	
5aa		**5bb**	
5ba		**5bc**	
6aa		**6bb**	
6ba		**6bc**	
7aa		**7bc**	

8bc		**9bc**	
9bh		**9bj**	
9bk		**9bl**	
9bm		**9bn**	
9bo		**9bp**	
9ba			

。

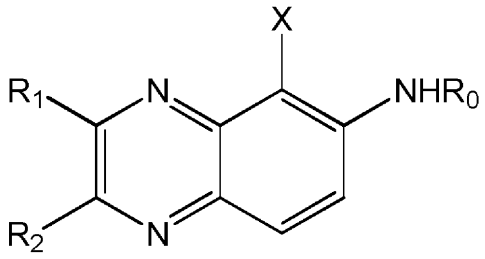
[本発明1007]

アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症または筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患の処置または予防において使用するための、6-アミノ-5-ブロモキノキサリンを含む本発明1001～1006のいずれかの式(I)の化合物。

[本発明1008]

本発明1001～1006のいずれかの少なくとも1つの式(I)の化合物と、薬学的に許容される

担体とを含む、薬学的組成物。
[本発明1009]
神経変性疾患の処置または予防において特に有用な別の有効成分も含むことを特徴とする、本発明1008の薬学的組成物。
[本発明1010]
有効成分がドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチンおよびタクリンなどのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤; セレギリンおよびラサギリンなどのモノアミンオキシダーゼ阻害剤; エンタカポンなどのカテコールアミンO-メチルトランスフェラーゼ阻害剤; アマンタジンおよびバクロフェンなどのグルタミン酸作動性阻害剤; サブコメリンなどのコリン作動性アゴニスト; ペルゴリド、カベルゴリン、ロピニロールおよびプラミペキソールなどのドーパミンアゴニスト; L-3,4-ジヒドロキシフェニルアラニンなどの神経伝達物質類似体または前駆体; ならびにトリヘキシフェニジルおよびトロパテピンなどの抗コリン作動薬より選択されることを特徴とする、本発明1009の薬学的組成物。
[本発明1011]
下記式(I)の化合物、およびその薬学的に許容される塩、その立体異性体または任意の割合での立体異性体の混合物、特に鏡像異性体の混合物、特にラセミ混合物:



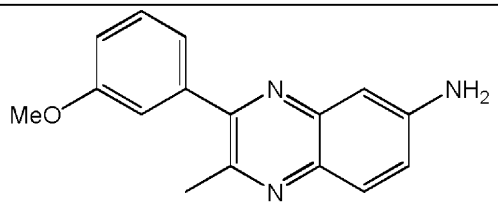
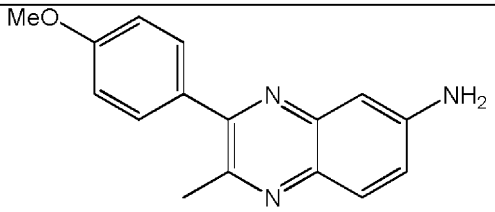
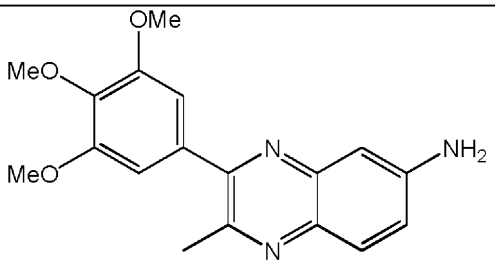
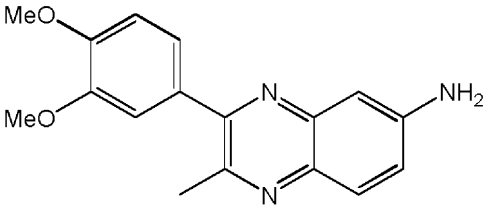
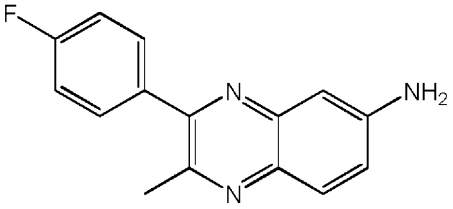
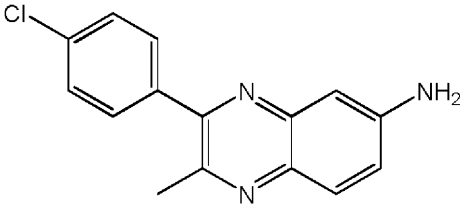
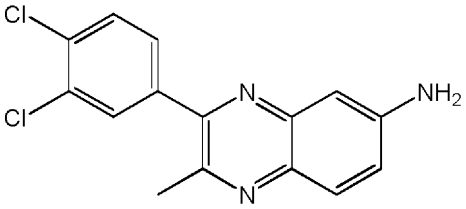
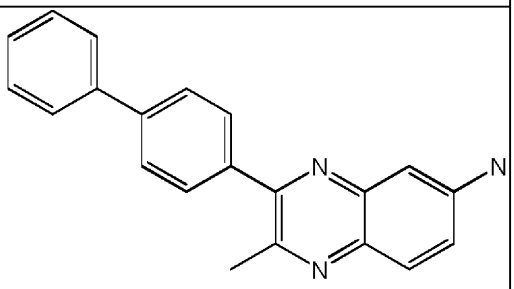
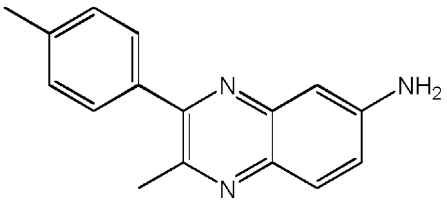
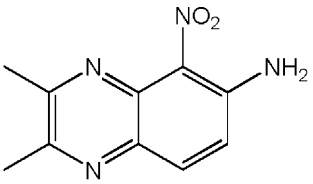
(I)

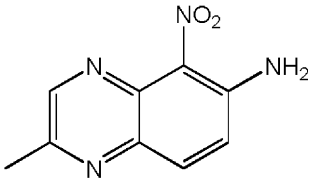
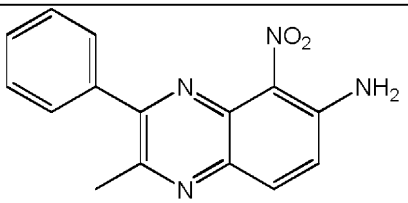
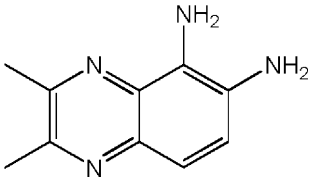
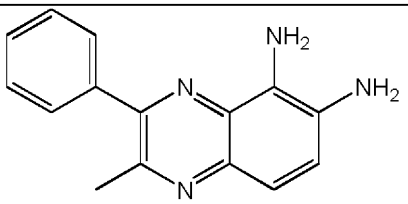
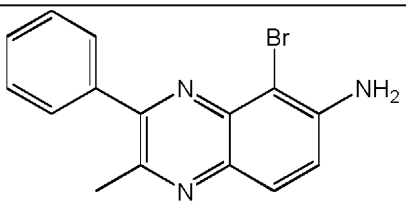
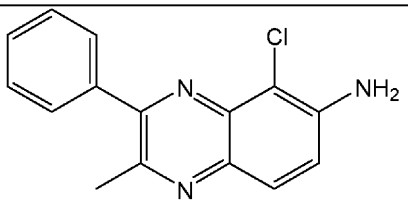
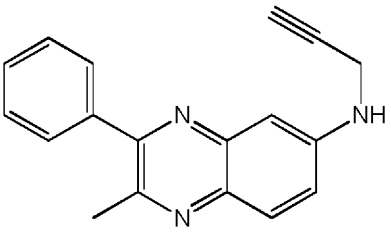
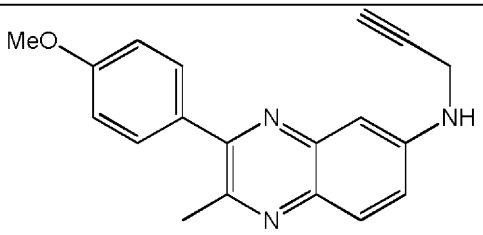
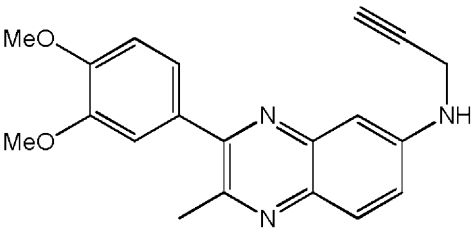
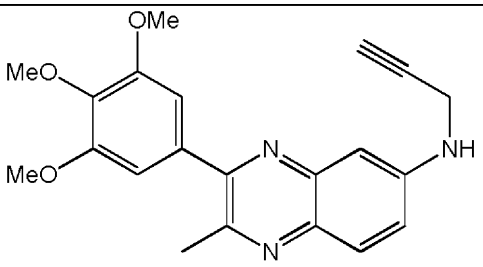
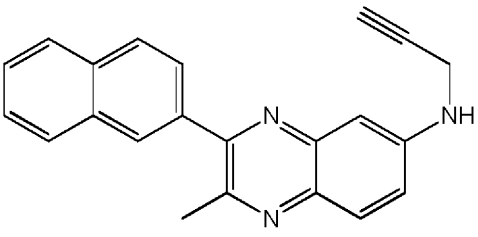
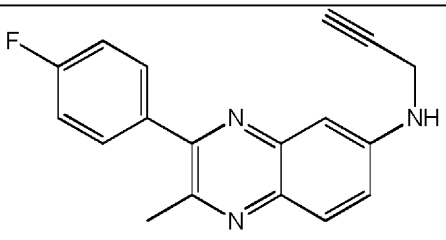
式中、
Xは水素原子、臭素もしくは塩素などのハロゲン原子、またはNO_2もしくはNH_2基を表し、
R_0はHまたは$-CH_2-C\equiv H$を表し、
R_1およびR_2はそれぞれ互いに独立して水素原子; 1～10個、好ましくは1～6個の炭素原子を含む飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分岐炭化水素鎖; または置換されていてもよいアリール基を表し、
但し以下を除く:
XおよびR_0がそれぞれ水素原子を表し、R_1およびR_2がそれぞれ互いに独立して水素原子または置換されていてもよいアリール基を表す、式(I)の化合物、ならびにそれらの薬学的に許容される塩、
XおよびR_0がそれぞれ水素原子を表し、R_1およびR_2がそれぞれ互いに独立して水素原子; 1～6個の炭素原子を含有する飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分岐炭化水素鎖; または非置換アリール基を表す、式(I)の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、ならびに
6-アミノ-5-ブロモキノキサリン、5-ニトロ-6-アミノ-キノキサリン、3-メチル-5-ニトロ-6-アミノ-キノキサリン、2-メチル-5-ニトロ-6-アミノ-キノキサリン、5,6-ジアミノキノキサリン、5,6-ジアミノ-2-メチル-キノキサリン、5,6-ジアミノ-2-デシル-キノキサリンおよび5,6-ジアミノ-3-デシル-キノキサリン。
[本発明1012]
XおよびR_0がそれぞれ水素原子を表し、R_1およびR_2基の一方が、ハロゲン原子、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルコキシ、アリール、N_3、NO_2、NH_2もしくは-NH-((C_1～C_6)アルキル)基より選択される1個もしくは複数の基で特に置換された置換アリール基を表し、他方のR_1またはR_2基が、1～10個、好ましくは1～6個の炭素原子を含有する飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分岐炭化水素鎖を表すことを特徴とする、本発明1011の化合物。
[本発明1013]
Xがハロゲン原子またはNO_2もしくはNH_2基を表し、臭素原子またはNO_2もしくはNH_2基を

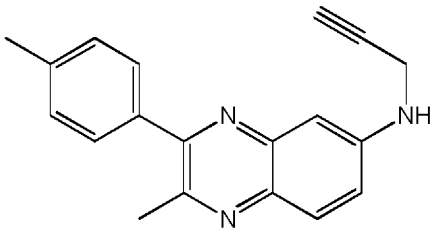
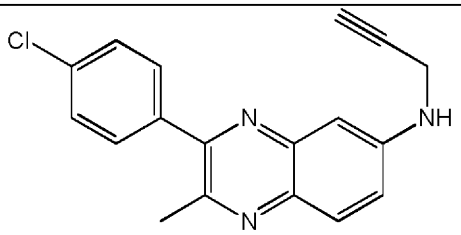
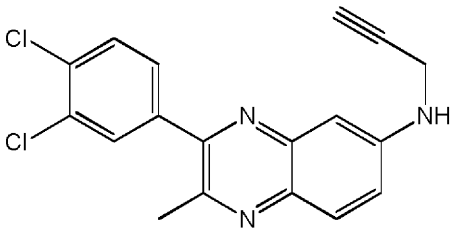
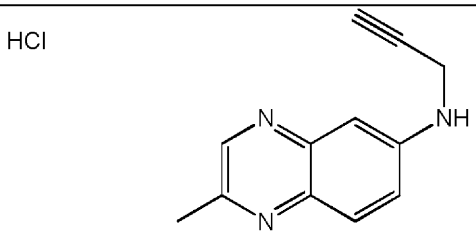
特に表し、かつ/あるいはR_0が-CH_2-C≡Hを表すことを特徴とする、本発明1011の化合物。

[本発明1014]

以下の化合物より選択されることを特徴とする、本発明1011～1013のいずれかの化合物：

4bi		**4bh**	
4bk		**4bj**	
4bm		**4bo**	
4bp		**4bq**	
4bn		**5bb**	

5ba		**5bc**	
6bb		**6bc**	
7bc		**8bc**	
9bc		**9bh**	
9bj		**9bk**	
9bl		**9bm**	

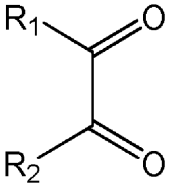
9bn		**9bo**	
9bp		**9ba**	

。

[本発明1015]

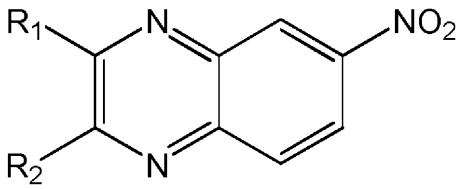
以下の連続的工程を含む、本発明1012の式(I)の化合物の調製方法:

(a1) 4-ニトロフェニレン-1,2-ジアミンと、R_1およびR_2が本発明1012に定義の通りである下記式(II)の化合物とをカップリングすることで:



(II)

R_1およびR_2が本発明1012に定義の通りである下記式(III)の化合物を得る工程:



(III)

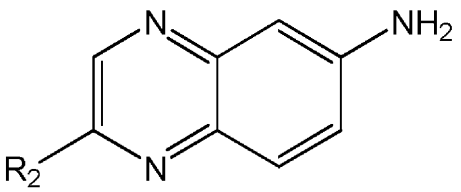
、ならびに

(b1) 上記工程(a1)において得られた化合物(III)のニトロ官能基を還元することで本発明1012の式(I)の化合物を得る工程。

[本発明1016]

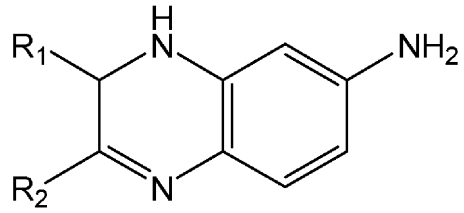
以下の連続的工程を含む、本発明1012の式(I)の化合物の調製方法:

(a2) R_1が本発明1012に定義の通りである式R_1Liの化合物と、R_2が本発明1012に定義の通りであるかまたは水素原子を表す下記式(Ia)の化合物とを:



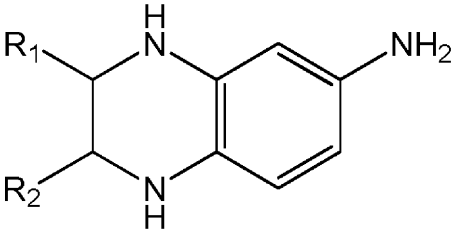
(Ia)

-100～25℃で構成される温度、特に約-78℃で反応させることで、R_1が本発明1012に定義の通りであり、R_2が本発明1012に定義の通りであるかまたは水素原子を表す下記式(IV)の化合物を得る工程:



(IV)

(b2) 上記式(IV)中でR_2 = Hである場合、上記工程(a2)において得られた式(IV)の化合物と、R_2が本発明1012に定義の通りである式R_2Liの化合物とを、-78～25℃で構成される温度、特に約0℃で反応させることで、R_1およびR_2が本発明1012に定義の通りである下記式(V)の化合物を得る工程:



(V)

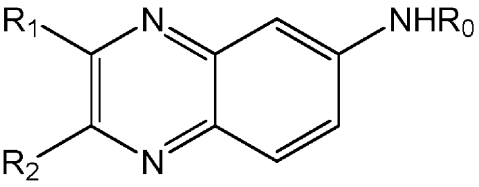
、ならびに

(c2) 上記工程(a2)または(b2)において得られた式(IV)または(V)の化合物を酸化することで本発明1012の式(I)の化合物を得る工程。

[本発明1017]

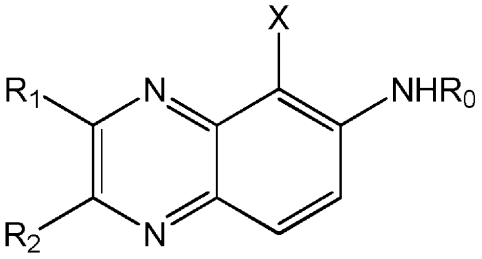
以下の連続的工程を含む、X≠Hである本発明1011の式(I)の化合物の調製方法:

(a3) R_0、R_1およびR_2が本発明1011に定義の通りである下記式(Ib)の化合物をニトロ化またはハロゲン化することで:



(Ib)

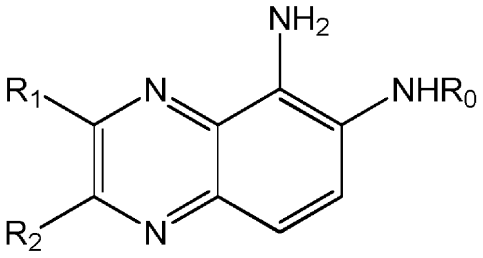
R_0、R_1およびR_2が本発明1011に定義の通りであり、Xがハロゲン原子またはNO_2基を表す下記式(Ic)の化合物を得る工程:



(Ic)

、ならびに

(b3) 任意で、上記式(Ic)中でX = NO_2である場合、上記工程(a3)において得られた式(Ic)の化合物を還元することで、R_0、R_1およびR_2が本発明1011に定義の通りである下記式(Id)の化合物を得る工程：

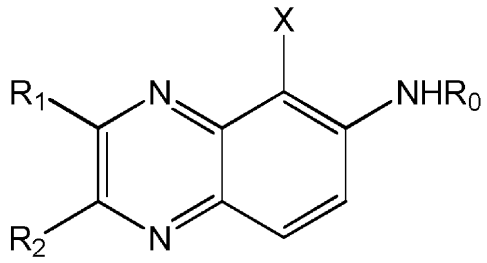


(Id)

。

[本発明1018]

R_0 = $CH_2C{\equiv}CH$である本発明1011の式(I)の化合物の調製方法であって、下記式(Ie)の化合物とハロゲン化プロパルギル、好ましくは臭化プロパルギルとを反応させる工程を含む方法:



(Ie)

式中、

Xは水素原子、臭素もしくは塩素などのハロゲン原子、またはNO_2基を表し、

R_0はHを表し、

R_1およびR_2はそれぞれ互いに独立して水素原子; 1～10個、好ましくは1～6個の炭素原子を含む飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分岐炭化水素鎖; または置換されていてもよいアリール基を表す。

本発明は、以下の非限定的な実施例に照らしてさらに明確に理解されるであろう。