

【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18年4月20日(2006.4.20)

【公表番号】特表2005-528367(P2005-528367A)

【公表日】平成17年9月22日(2005.9.22)

【年通号数】公開・登録公報2005-037

【出願番号】特願2003-579815(P2003-579815)

【国際特許分類】

**C 0 7 D 277/20 (2006.01)**

**C 0 7 D 277/42 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/426 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/517 (2006.01)**

**A 6 1 P 1/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 5/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 11/06 (2006.01)**

**A 6 1 P 15/08 (2006.01)**

**A 6 1 P 19/02 (2006.01)**

**A 6 1 P 19/10 (2006.01)**

**A 6 1 P 25/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 29/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 31/18 (2006.01)**

**A 6 1 P 35/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 37/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**

**C 0 7 D 417/04 (2006.01)**

【F I】

C 0 7 D 277/42 C S P

A 6 1 K 31/426

A 6 1 K 31/517

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 5/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 15/08

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 31/18

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 417/04

【手続補正書】

【提出日】平成18年2月24日(2006.2.24)

【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

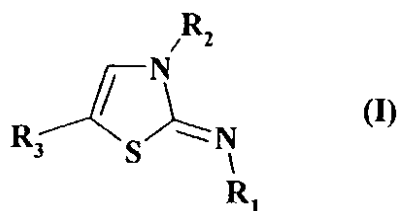
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



[ 式中 :

$R_1$ はシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択される基を示し、これらの基は場合によりハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、オキソ、 $-NR_4R_5$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $-CONR_4R_5$ 、 $-OR_4$ 、 $-S(O)_nR_4$ 、 $-S(O)_nNR_4R_5$ 、テトラゾリルおよび $(C_1 - C_6)$ アルキル（これは場合により $-OR_4$ 、 $-NR_4R_5$ および $-CO_2R_4$ から互いに独立して選択される1～3個の同一または異なる基で置換されている）から互いに独立して選択される1個またはそれより多くの同一または異なる基で置換されており、ここで：

$n$ は0～2の整数であり、

$R_4$ および $R_5$ は同一または異なり、互いに独立して、水素原子または式 $-X_1 - R_a$ の基を示し、ここで：

$X_1$ は単結合または $(C_1 - C_6)$ アルキレン基を示し、

$R_a$ は $(C_1 - C_6)$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択される基を示し、

$R_2$ は $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、アリールおよびシクロアルキルから選択される基を示し、

$R_3$ はシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択される基を示し、これらの基は場合によりハロゲン、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、オキソ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-OR_6$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-COR_6$ 、 $-CO_2R_6$ 、 $-CONHOH$ 、 $-CONR_6R_7$ 、 $-S(O)_mR_6$ 、 $-S(O)_m - NR_6R_7$ 、 $-NR_6COR_7$ 、 $-NR_6SO_2R_7$ 、 $-N(SO_2R_7)_2$ 、 $-NR_6 - CO - NR_7R_8$ 、 $C(=N - CN)NR_6R_7$ 、 $NR_8 - C(=N - CN)NR_6R_7$ 、および場合により $(C_1 - C_4)$ アルキルで置換されたテトラゾリルから互いに独立して選択される1個またはそれより多くの同一または異なる基で置換されており、ここで：

$m$ は0～2の整数であり、

$R_6$ および $R_7$ は同一または異なり、互いに独立して、水素原子または式 $-X_2 - R_b$ の基を示し、ここで：

$X_2$ は単結合または $(C_1 - C_6)$ アルキレン基を示し、

$R_b$ は $(C_1 - C_6)$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択される基を示し、これらの基は場合によりヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、アミノ、モノ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ（各アルキルアミノは同一または異なり、互いに独立している）、カルボキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシカルボニルおよびベンジルから互いに独立して選択される1～3個の同一または異なる基で置換されており、

$R_8$ は水素原子または $(C_1 - C_6)$ アルキル基を示す]

で表わされる化合物から選択される化合物、場合によりそのラセミ形態、その異性体、そのN - オキシドおよびその製薬上許容される酸または塩基の塩であり、ただし、下記の化合物：

(3 - シクロヘキシル - 5 - フェニル - 3H - チアゾール - 2 - イリデン) - フェニル

- アミン、

2 - フェニルイミノ - 3 - フェニル - 5 - ( 2 , 5 - ジヒドロキシ - 3 , 4 , 6 - トリクロロフェニル ) チアゾリン、

2 - フェニルイミノ - 3 - フェニル - 5 - ( 3 , 5 , 6 - トリクロロ - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イル ) チアゾリン、および

( 3 - アリル - 5 - フェニル - 3 H - チアゾール - 2 - イリデン ) - o - トリル - アミンを除き；

そして、ここで、

アリール基は、5 ~ 10 個の炭素原子を含有する芳香族の単環式または二環式系を示し、そして二環式系の場合には、その環の一方は芳香族性であり、その他方の環は芳香族または部分的に水素化されていてよく、そして二環式系において第二の環が部分的に水素化されている場合は、それは場合により1個または2個のオキシ基で置換されていてよく、

ヘテロアリール基は、1 ~ 4 個の炭素原子が酸素、硫黄および窒素から互いに独立して選択される1 ~ 4 個の同一または異なるヘテロ原子で置き換えられた上記のアリール基を示し、

シクロアルキル基は、3 ~ 10 個の炭素原子を含有する単環式または多環式系を示し、この系は飽和または部分不飽和であるが、芳香族性ではなく、そして多環式系の場合には、各環は一緒に縮合することができるか、または結合を形成することができ、

ヘテロシクロアルキル基は、1 ~ 4 個の炭素原子が酸素、硫黄および窒素から互いに独立して選択される1 ~ 4 個の同一または異なるヘテロ原子で置き換えられた上記のシクロアルキル基を示す。

#### 【請求項2】

$R_1$  がシクロアルキルおよびアリールから選択される基を示し、これらの基の各々は場合によりハロゲン、トリフルオロメチル、 $-CO_2R_4$ 、 $-OR_4$  およびテトラゾリルから選択される1 ~ 3 個の基で置換されており、ここで、 $R_4$  は水素原子または( $C_1 - C_6$ )アルキル基を示し、

$R_2$  および  $R_3$  が式 ( I ) の化合物で記載したとおりであることを特徴とする、請求項1に記載の式 ( I ) の化合物、場合によりそのラセミ形態、その異性体、そのN - オキシドおよびその製薬上許容される酸または塩基の塩。

#### 【請求項3】

$R_1$  が

場合により1個のヒドロキシ基で置換されたシクロヘキシル基、

または場合により1個のテトラゾリル基または1個の $-CO_2R_4$ で置換されたフェニル基を示し、ここで、 $R_4$  は水素原子または( $C_1 - C_6$ )アルキル基を示し、

$R_2$  および  $R_3$  が式 ( I ) の化合物で記載したとおりであることを

ことを特徴とする、請求項1または2に記載の式 ( I ) の化合物、場合によりそのラセミ形態、その異性体、そのN - オキシドおよびその製薬上許容される酸または塩基の塩。

#### 【請求項4】

$R_2$  が ( $C_1 - C_6$ ) アルキル基を示し、

$R_1$  および  $R_3$  が式 ( I ) の化合物で記載したとおりであることを

ことを特徴とする、請求項1に記載の式 ( I ) の化合物、場合によりそのラセミ形態、その異性体、そのN - オキシドおよびその製薬上許容される酸または塩基の塩。

#### 【請求項5】

$R_2$  がメチル基を示し、

$R_1$  および  $R_3$  が式 ( I ) の化合物で記載したとおりであることを

ことを特徴とする、請求項1に記載の式 ( I ) の化合物、場合によりそのラセミ形態、その異性体、そのN - オキシドおよびその製薬上許容される酸または塩基の塩。

#### 【請求項6】

$R_3$  がアリールおよびヘテロアリールから選択される基を示し、これらの基は場合によ

りハロゲン、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、オキソ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-OR_6$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-COR_6$ 、 $-CO_2R_6$ 、 $-CONHOH$ 、 $-CONR_6R_7$ 、 $-S(O)_mR_6$ 、 $-S(O)_m-NR_6R_7$ 、 $-NR_6COR_7$ 、 $-NR_6SO_2R_7$ 、 $-N(SO_2R_7)_2$ 、 $-NR_6-CO-NR_7R_8$ およびテトラゾリルから互いに独立して選択される1～3個の同一または異なる基で置換されており、ここで：

$m$ が0～2の整数であり、

$R_6$ および $R_7$ が同一または異なり、互いに独立して、水素原子または式 $-X_2-R_b$ の基を示し、ここで：

$X_2$ が単結合または $(C_1 - C_6)$ アルキレン基を示し、

$R_b$ が $(C_1 - C_6)$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択される基を示し、これらの基は場合によりヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、アミノ、モノ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ（各アルキルアミノは同一または異なり、互いに独立している）、カルボキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシカルボニルおよびベンジルから互いに独立して選択される1～3個の同一または異なる基で置換されており、

$R_8$ が水素原子または $(C_1 - C_6)$ アルキル基を示し、

$R_1$ および $R_2$ が式(I)の化合物で記載したとおりであることを特徴とする、請求項1に記載の式(I)の化合物、場合によりそのラセミ形態、その異性体、そのN-オキシドおよびその製薬上許容される酸または塩基の塩。

#### 【請求項7】

$R_3$ がフェニル、ピリジル、チエニル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、キノリル、キノキサリニル、1H-キノキサリニル-2-オン、キナゾリニル、3H-キナゾリニル-4-オン、1H-キナゾリニル-2,4-ジオン、インドリル、ベンズイソオキサゾリル、フタラジニルおよびベンゾ[1,3]ジオキサゾリルから選択される基を示し、これらの基は場合によりハロゲン、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、オキソ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-OR_6$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-COR_6$ 、 $-CO_2R_6$ 、 $-CONHOH$ 、 $-CONR_6R_7$ 、 $-S(O)_mR_6$ 、 $-S(O)_m-NR_6R_7$ 、 $-NR_6COR_7$ 、 $-NR_6SO_2R_7$ 、 $-N(SO_2R_7)_2$ 、 $-NR_6-CO-NR_7R_8$ およびテトラゾリルから互いに独立して選択される1～3個の同一または異なる基で置換されており、ここで：

$m$ が0～2の整数であり、

$R_6$ および $R_7$ が同一または異なり、互いに独立して、水素原子または式 $-X_2-R_b$ の基を示し、ここで：

$X_2$ が単結合または $(C_1 - C_6)$ アルキレン基を示し、

$R_b$ が $(C_1 - C_6)$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択される基を示し、これらの基は場合によりヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、アミノ、モノ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ（各アルキルアミノは同一または異なり、互いに独立している）、カルボキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシカルボニルおよびベンジルから互いに独立して選択される1～3個の同一または異なる基で置換されており、

$R_8$ が水素原子または $(C_1 - C_6)$ アルキル基を示し、

$R_1$ および $R_2$ が式(I)の化合物で記載したとおりであることを特徴とする、請求項1または6に記載の式(I)の化合物、場合によりそのラセミ形態、その異性体、そのN-オキシドおよびその製薬上許容される酸または塩基の塩。

#### 【請求項8】

$R_3$ がハロゲン、 $-OR_6$ 、 $-CO_2R_6$ 、 $-CONR_6R_7$ 、 $-S(O)_mR_6$ 、 $-S(O)_m-NR_6R_7$ 、 $-NR_6COR_7$ およびテトラゾリルから互いに独立して選択される1～3個の同一または異なる基で置換されたフェニル基であり、ここで：

$m$ が0～2の整数であり、

$R_6$ および $R_7$ が同一または異なり、互いに独立して、水素原子または式 $-X_2-R_b$ の基を示し、ここで：

$X_2$ が単結合または $(C_1 - C_6)$ アルキレン基を示し、

$R_b$ が $(C_1 - C_6)$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアルおよびヘテロアリアルから選択される基を示し、これらの基は場合によりヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、アミノ、モノ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ（各アルキルアミノは同一または異なり、互いに独立している）、カルボキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシカルボニルおよびベンジルから互いに独立して選択される1～3個の同一または異なる基で置換されている

ことを特徴とする、請求項1、6および7の何れか1項に記載の式(I)の化合物、場合によりそのラセミ形態、その異性体、そのN-オキシドおよびその製薬上許容される酸または塩基の塩。

【請求項9】

$R_3$ がキノキサリニル、1H-キノキサリニル-2-オン、キナゾリニル、3H-キナゾリニル-4-オンおよび1H-キナゾリニル-2,4-ジオンから選択される基を示し、これらの基は場合によりハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-OR_6$ および $-NR_6R_7$ から互いに独立して選択される1～3個の同一または異なる基で置換されており、ここで：

$R_6$ および $R_7$ が同一または異なり、互いに独立して、水素原子または式 $-X_2 - R_b$ の基を示し、ここで：

$X_2$ が単結合を示し、

$R_b$ が場合によりヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、アミノ、モノ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノおよびジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ（各アルキルアミノは同一または異なり、互いに独立している）から選択される1個の基で置換された基 $(C_1 - C_6)$ アルキルを示す

ことを特徴とする、請求項1、6および7の何れか1項に記載の式(I)の化合物、場合によりそのラセミ形態、その異性体、そのN-オキシドおよびその製薬上許容される酸または塩基の塩。

【請求項10】

$R_1$ が場合により1個のヒドロキシ基で置換されたシクロヘキシル基、または場合により1個のテトラゾリル基または1個の $-CO_2R_4$ 基で置換されたフェニル基を示し、ここで、 $R_4$ が水素原子または $(C_1 - C_6)$ アルキル基を示し、

$R_2$ がメチル基を示し、

$R_3$ がハロゲン、 $-OR_6$ 、 $-CO_2R_6$ 、 $-CONR_6R_7$ 、 $-S(O)_mR_6$ 、 $-S(O)_m - NR_6R_7$ 、 $-NR_6COR_7$ およびテトラゾリルから互いに独立して選択される1～3個の同一または異なる基で置換されたフェニル基を示し、ここで：

$m$ が0～2の整数であり、

$R_6$ および $R_7$ が同一または異なり、互いに独立して、水素原子または式 $-X_2 - R_b$ の基を示し、ここで：

$X_2$ が単結合または $(C_1 - C_6)$ アルキレン基を示し、

$R_b$ が $(C_1 - C_6)$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアルおよびヘテロアリアルから選択される基を示し、これらの基は場合によりヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、アミノ、モノ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ（各アルキルアミノは同一または異なり、互いに独立している）、カルボキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシカルボニルおよびベンジルから互いに独立して選択される1～3個の同一または異なる基で置換されている

ことを特徴とする、請求項1～8の何れか1項に記載の式(I)の化合物、場合によりそのラセミ形態、その異性体、そのN-オキシドおよびその製薬上許容される

酸または塩基の塩。

【請求項11】

$R_1$ が場合により1個のヒドロキシ基で置換されたシクロヘキシル基、または場合により1個のテトラゾリル基または1個の $-CO_2R_4$ 基で置換されたフェニル基を示し、ここ

で、 $R_4$ が水素原子または( $C_1 - C_6$ )アルキル基を示し、

$R_2$ がメチル基を示し、

$R_3$ が場合によりハロゲン、( $C_1 - C_6$ )アルキル、 $-OR_6$ および $-NR_6R_7$ から互いに独立して選択される1~3個の同一または異なる基で置換されたキノキサリニル、1H-キノキサリニル-2-オン、キナゾリニル、3H-キナゾリニル-4-オン、1H-キナゾリニル-2,4-ジオンから選択される基を示し、ここで、 $R_6$ および $R_7$ が同一または異なり、互いに独立して、水素原子または式 $-X_2-R_6$ の基を示し、ここで：

$X_2$ が単結合を示し、

$R_6$ が場合によりヒドロキシ、( $C_1 - C_6$ )アルコキシ、アミノ、モノ( $C_1 - C_6$ )アルキルアミノおよびジ( $C_1 - C_6$ )アルキルアミノ(各アルキルアミノは同一または異なり、互いに独立している)から選択される1個の基で置換された( $C_1 - C_6$ )アルキル基を示す

ことを特徴とする、請求項1~9の何れか1項に記載の式(I)の化合物、場合により、そのラセミ形態、その異性体、そのN-オキシドおよびその製薬上許容される酸または塩基の塩。

【請求項12】

N-{4-[ (2Z)-2-(シクロヘキシルイミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル]フェニル}アセトアミド、

N-{4-[ (2Z)-2-[ (3-ヒドロキシシクロヘキシル)イミノ]-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル]フェニル}アセトアミド、

7-[ (2Z)-2-(シクロヘキシルイミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル]キナゾリン-4-アミン、

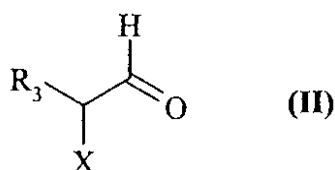
および7-{ (2Z)-2-[ (3-ヒドロキシシクロヘキシル)イミノ]-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル}キナゾリン-4-アミン

から選択される、請求項1に記載の化合物、場合によりそのラセミ形態、その異性体、およびその製薬上許容される酸または塩基の塩。

【請求項13】

出発材料として式(II)：

【化2】

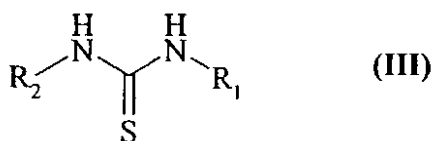


(式中、 $R_3$ は式(I)の化合物で定義したとおりであり、そしてXはハロゲン原子を示す)の-ハロアルデヒド化合物を用い、

式(II)の化合物を：

不活性溶剤の存在下に加熱条件下で、式(III)：

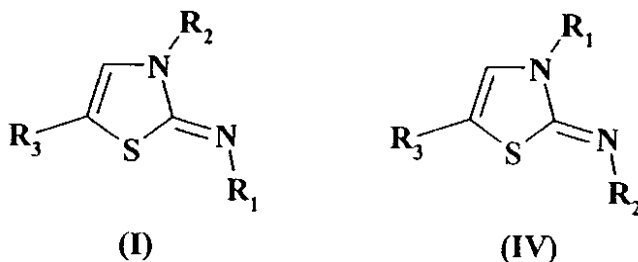
【化3】



(式中、 $R_1$ および $R_2$ は式(I)の化合物で定義したとおりである)のチオ尿素と反応させて、

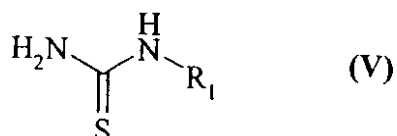
式(I)および(IV)：

## 【化 4】



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ および $R_3$ は上記で定義したとおりである)の化合物の混合物を得、  
式(I)の化合物を式(IV)の化合物から容易に分離するか、  
または、不活性溶剤の存在下に加熱条件下で、式(V)：

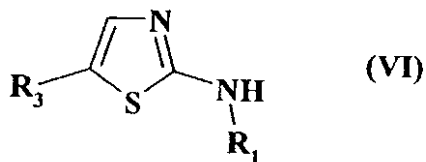
## 【化 5】



(式中、 $R_1$ は式(I)の化合物で定義したとおりである)のチオ尿素化合物と反応させて、

式(VI)：

## 【化 6】



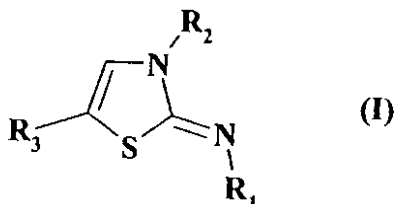
(式中、 $R_1$ および $R_3$ は上記で定義したとおりである)の化合物を得、  
式(VI)の化合物を式(VII)：



(式中、 $R_2$ は式(I)の化合物で定義したとおりであり、そして $L_1$ は脱離基を示す)の化合物と縮合させて、

$R_1$ 、 $R_2$ および $R_3$ が上記で定義したとおりである式(I)：

## 【化 7】



の化合物を得、

式(I)の化合物は本発明の化合物を構成し、該化合物を適切ならば慣用の精製技術により精製し、該化合物を適切ならば慣用の分離技術によりそれらの異なる異性体に分離し、そして該化合物を適切ならば製薬上許容される酸または塩基とのそれらの付加塩に、またはそれらのN-オキシドに変換することの特徴とする、請求項1に記載の式(I)の化合物の製造方法。

## 【請求項 1 4】

活性成分として請求項1～12の何れか1項に記載の化合物の有効量を、単独で、または1種またはそれ以上の製薬上許容される賦形剤または担体と組み合わせて含む医薬組成物。

## 【請求項 1 5】

P D E 7 阻害剤による処置が適切である疾患の処置に有用な活性成分として請求項 1 ~ 1 2 の何れか 1 項に記載の化合物の有効量を含む、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

処置すべき疾患が T 細胞関連疾患、自己免疫性疾患、炎症性疾患、呼吸器疾患、C N S 疾患、アレルギー性疾患、内分泌性または外分泌性膵臓疾患、受精疾患および胃腸疾患から選択される、請求項 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

処置すべき疾患が内臓痛、炎症性腸疾患、骨関節炎、多発性硬化症、骨粗鬆症、慢性閉塞性肺疾患 ( C O P D )、アレルギー性鼻炎、喘息、癌、後天性免疫不全症候群 ( A I D S ) および移植片拒絶から選択される、請求項 1 5 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 7】

より詳しくは、本発明に係る好ましい置換基  $R_3$  は、フェニル、ピリジル、チエニル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、キノリル、キノキサリニル、1 H - キノキサリニル - 2 - オン、キナゾリニル、3 H - キナゾリニル - 4 - オン、1 H - キナゾリニル - 2 , 4 - ジオン、インドリル、ベンズイソオキサゾリル、フタラジニルおよびベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソリルから選択される基であり、これらの基は、場合により、式 ( I ) の化合物の一般的定義で定義した互いに独立した 1 ~ 3 個の同一または異なる基で置換されている。