

【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20年11月27日(2008.11.27)

【公表番号】特表2008-518924(P2008-518924A)

【公表日】平成20年6月5日(2008.6.5)

【年通号数】公開・登録公報2008-022

【出願番号】特願2007-539148(P2007-539148)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4045 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 K 31/4045

【手続補正書】

【提出日】平成20年10月9日(2008.10.9)

【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】

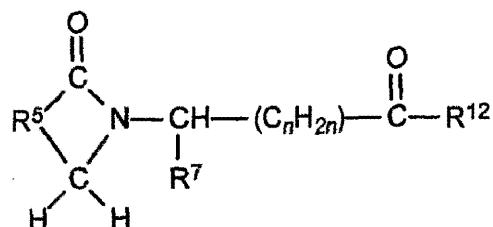
【請求項1】

中枢神経系損傷を治療又は予防するための医薬組成物であって、3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)プロピオンアミド及びシクロプロパンカルボン酸{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-2-メタンスルホニル-エチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル}-アミドからなる群から選択されるPDE4モジュレータ、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物若しくは立体異性体を含む、前記医薬組成物。

【請求項2】

中枢神経系損傷を治療又は予防するための医薬組成物であって、PDE4モジュレータ、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物若しくは立体異性体を含み、該PDE4モジュレータが式(I)の化合物を含む、前記医薬組成物：

【化1】



(I)

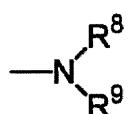
(式中、nは、1、2又は3の値を有し；

R<sup>5</sup>は、非置換、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、炭素数1～10個のアルキル、炭素数1～10個のアルキル、及びハロからなる群からそれぞれ独立に選択される1から4個の置換基で置換されたo-フェニレンであり；

R<sup>7</sup>は、(i)フェニル、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素数1～10個のアルキル、炭素数1～10個のアルコキシ、及びハロからなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1つ又は複数の置換基で置換されたフェニル、(ii)非置換、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素数1～10個のアルキル、炭素数1～10個のアルコキシ、及びハロからなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1つ又は3つの置換基で置換されたベンジル、(iii)ナフチル、及び(iv)ベンジルオキシであり；

R<sup>1～2</sup>は、-OH、炭素数1～12個のアルコキシ；又は

### 【化2】



であり：

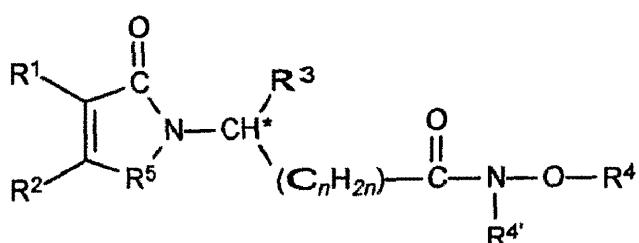
(式中、R<sup>8</sup>は、水素、又は炭素数1～10個のアルキルであり；

R<sup>9</sup>は、水素、炭素数1～10個のアルキル、-COR<sup>1～0</sup>又は-SO<sub>2</sub>R<sup>1～0</sup>であり、R<sup>1～0</sup>は、水素、炭素数1～10個のアルキル、又はフェニルである。)。)。

### 【請求項3】

中枢神経系損傷を治療又は予防するための医薬組成物であって、PDE4モジュレータ、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物若しくは立体異性体を含み、該PDE4モジュレータが式(I)の化合物を含む、前記医薬組成物：

### 【化3】



(II)

(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の各々は、互いに独立に、水素、低級アルキルである、或いはR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、それぞれが結合している示した炭素原子と一緒にになって、非置換、又は二

トロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、炭素数1～10個のアルキル、炭素数1～10個のアルコキシ、及びハロからなる群からそれぞれ独立に選択される1から4個の置換基で置換されたo-フェニレン、o-ナフチレン又はシクロヘキセン-1,2-ジイルであり；

R<sup>3</sup>は、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素数1～10個のアルキル、炭素数1～10個のアルコキシ、炭素数1～10個のアルキルチオ、ベンジルオキシ、炭素数3～6個のシクロアルキル、C<sub>4</sub>～C<sub>6</sub>-シクロアルキリデンメチル、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>-アルキリデンメチル、インダニルオキシ及びハロからなる群から選択される1から4個の置換基で置換されたフェニルであり；

R<sup>4</sup>は、水素、炭素数1～6個のアルキル、フェニル又はベンジルであり；

R<sup>4'</sup>は、水素、又は炭素数1～6個のアルキルであり；

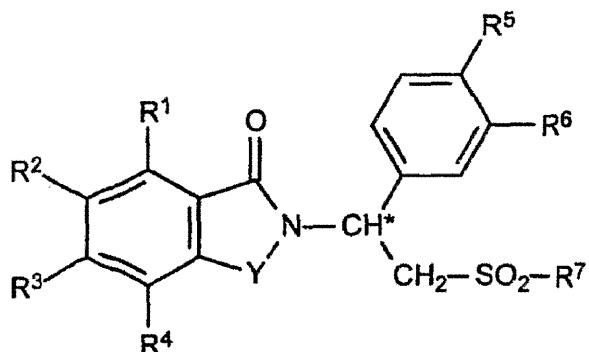
R<sup>5</sup>は、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CO-、-SO<sub>2</sub>-、-S-又は-NHCO-であり；及び

nは、0、1又は2の値を有する。)。

#### 【請求項4】

中枢神経系損傷を治療又は予防するための医薬組成物であって、PDE4モジュレータ、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物若しくは立体異性体を含み、該PDE4モジュレータが式(III)の化合物を含む、前記医薬組成物：

#### 【化4】



(III)

(式中、\*で示される炭素原子は、キラルの中心を構成し、

Yは、C=O、CH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>又はCH<sub>2</sub>C=Oであり；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>の各々が、互いに独立に、水素、ハロ、炭素数1～4個のアルキル、炭素数1～4個のアルコキシ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、又は-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>であり、或いは隣接した炭素原子上のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>のいずれか2つは、示したフェニレン環と一緒にになって、ナフチリデンであり；

R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>の各々が、互いに独立に、水素、炭素数1～4個のアルキル、炭素数1～4個のアルコキシ、シアノ、又は炭素数1～8個以下のシクロアルコキシであり；

R<sup>7</sup>は、ヒドロキシ、炭素数1～8個のアルキル、フェニル、ベンジル又はNR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>であり；

R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>の各々が、互いに独立に、水素、炭素数1～8個のアルキル、フェニル又はベンジルである、或いはR<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>の一方が水素であり、他方が水素、-COR<sup>10</sup>

又は - SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> である、或いは R<sup>8</sup> 及び R<sup>9</sup> は、一緒になって、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン又は - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>X<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - であり、X<sup>1</sup> は、- O - 、 - S - 又は - NH - であり；

R<sup>8</sup> 及び R<sup>9</sup> の各々が、互いに独立に、水素、炭素数 1 ~ 8 個のアルキル、フェニル又はベンジルである、或いは R<sup>8</sup> 及び R<sup>9</sup> の一方が水素であり、他方が - COR<sup>1</sup> 又は - SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> である、或いは R<sup>8</sup> 及び R<sup>9</sup> は、一緒になって、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン又は - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>X<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - (式中、X<sup>2</sup> は、- O - 、 - S - 又は - NH - である。) である。)。

【請求項 5】

第 2 の活性薬剤をさらに含む、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 6】

第 2 の活性薬剤をさらに含む、請求項 2 記載の医薬組成物。

【請求項 7】

第 2 の活性薬剤をさらに含む、請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 8】

第 2 の活性薬剤をさらに含む、請求項 4 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記 PDE4 モジュレータが鏡像異性的に純粋である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記第 2 の活性薬剤が、抗炎症剤、ステロイド、cAMP 類似体、血圧降下剤、抗痙攣剤、纖維素溶解剤、抗血小板薬、抗精神病薬、抗鬱薬、ベンゾジアゼピン、ブスピロン、刺激剤、アマンタジン、利尿剤、バルビタール酸塩、免疫抑制剤又は免疫調節剤である、請求項 5 ~ 9 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記中枢神経系損傷が、一次脳損傷、二次脳損傷、外傷性脳損傷、局所性脳損傷、びまん性軸索損傷、頭部損傷、振盪、振盪後症候群、脳挫傷及び裂傷、硬膜下血腫、表皮血腫、外傷後てんかん、慢性植物状態、完全脊髄損傷、不完全脊髄損傷、急性脊髄損傷、亜急性脊髄損傷、慢性脊髄損傷、脊髄中心症候群、ブラウン - セカール症候群、脊髄前部症候群、脊髄円錐症候群及び馬尾症候群、神経性ショック又は脊髄ショックである、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。