

【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1月6日(2005.1.6)

【公表番号】特表2004-500346(P2004-500346A)

【公表日】平成16年1月8日(2004.1.8)

【年通号数】公開・登録公報2004-001

【出願番号】特願2001-536553(P2001-536553)

【国際特許分類第7版】

C 0 7 D 209/46

A 6 1 K 31/135

A 6 1 K 31/16

A 6 1 K 31/198

A 6 1 K 31/325

A 6 1 K 31/4035

A 6 1 K 31/4188

A 6 1 K 31/4245

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 K 31/4985

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 11/08

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 31/18

A 6 1 P 31/22

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 43/00

C 0 7 D 209/48

C 0 7 D 403/04

C 0 7 D 403/06

C 0 7 D 413/04

C 0 7 D 471/04

C 0 7 D 487/04

【F I】

C 0 7 D 209/46

A 6 1 K 31/135

A 6 1 K 31/16

A 6 1 K 31/198

A 6 1 K 31/325

A 6 1 K 31/4035

A 6 1 K 31/4188

A 6 1 K 31/4245

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 K 31/4985

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 11/08

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	31/22	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	403/04	
C 0 7 D	403/06	
C 0 7 D	413/04	
C 0 7 D	471/04	1 0 2
C 0 7 D	487/04	1 3 8
C 0 7 D	487/04	1 4 0
C 0 7 D	209/48	Z

## 【手続補正書】

【提出日】平成14年6月27日(2002.6.27)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

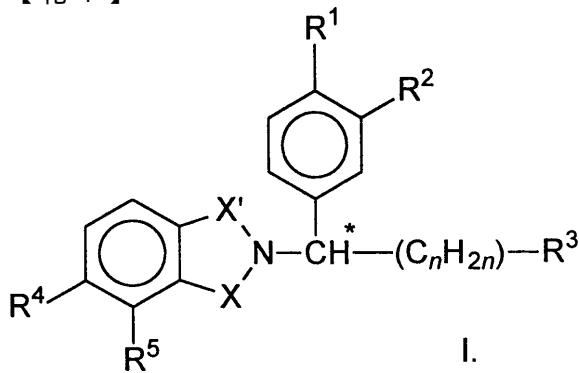
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

(a) 下記式：

## 【化1】



ただし、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> のそれぞれは、相互に独立して、1～4炭素原子のアルキル、1～4炭素原子のアルコキシ、シアノ、3～18炭素原子のシクロアルコキシ、3～18炭素原子のシクロアルキル、またはシクロアルキルが3～18炭素原子を有するシクロアルキルメトキシであり；

X 及び X' の一方は、=C=O または =SO<sub>2</sub> であり、X 及び X' の他方は、=C=O、=CH<sub>2</sub>、=SO<sub>2</sub> または =COZ、=CN、または 1～6炭素原子のヒドロキシアルキルであり、この際、Y は、1～6炭素原子のアルキル、フェニル若しくはベンジルであり；

Z は、-NR<sup>6</sup>、-R<sup>7</sup>、1～6炭素原子のアルキル、フェニルまたはベンジルであり；

R<sup>6</sup> は、水素、1～4炭素原子のアルキル、3～18炭素原子のシクロアルキル；フェニル、ベンジル、または 2～5炭素原子のアルカノイルであり、この際、それぞれは、無置換であるまたはハロゲン、アミノ、若しくは 1～4 炭素原子のアルキルアミノで置換される；

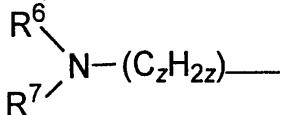
R<sup>7</sup> は、水素または 1～4 炭素原子のアルキルであり；

nは、1、2、または3の値を有し；

(i) R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、一緒に結合する際には、-NH-CH<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>-、-NH-CO-R<sup>8</sup>-または-N=CH-R<sup>8</sup>-であり、この際、-R<sup>8</sup>-は-CH<sub>2</sub>-、-O-、-NH-、-CH=CH-、-CH=N-、若しくは-N=CH-である、または、(ii)それが独立して存在する場合には、

(1) R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>の一方は水素であり、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>の他方はイミダゾリル、ピロリル；オキサジアゾリル、トリアゾリル、または下記式であり、

#### 【化2】



ただし、zは、0または1であり、(i) R<sup>3</sup>が-SO<sub>2</sub>-Y-COZ、または-CNである、及び(ii) R<sup>4</sup>またはR<sup>5</sup>が水素である場合には、zは0でない；

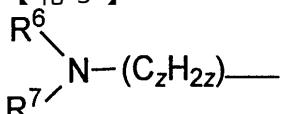
R<sup>6</sup>は、R<sup>7</sup>とは独立して存在する際には、水素；それが無置換であるまたはハロゲン、アミノ、各アルキル基が1~4炭素原子を有するモノアルキルアミノ若しくはジアルキルアミノで置換される、1~4炭素原子のアルキル、3~18炭素原子のシクロアルキル、2~5炭素原子のアルカノイル、または2~6炭素原子のシクロアルカノイル；フェニル；ベンジル；ベンゾイル；2~5炭素原子のアルコキシカルボニル；2~5炭素原子のアルコキシアルキルカルボニル；N-モルホリノカルボニル；カルバモイル；置換基が、それが無置換であるまたはハロゲン、アミノ、各アルキル基が1~4炭素原子を有するモノアルキルアミノ若しくはジアルキルアミノで置換される、1~4炭素原子のアルキル、3~18炭素原子のシクロアルキル、若しくは2~5炭素原子のアルカノイルである、N-置換カルバモイル；フェニル；ベンジル；またはメチルスルホニルであり；および

R<sup>7</sup>は、水素、1~4炭素原子のアルキル、メチルスルホニル；または2~5炭素原子のアルコキシアルキルカルボニルであり；

一緒に結合するR<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、-CH=CH-CH=CH-、-CH=CH-N=CH-、またはアミノ、各アルキル基が1~4炭素原子を有するアルキルアミノ若しくはジアルキルアミノで置換される1または2炭素原子のアルキリデンであり；または

(2) R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>の一方は下記式であり、

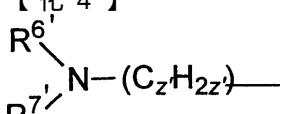
#### 【化3】



ただし、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、及びzは上記と同様の定義であり；および

R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>の他方は下記式であり、

#### 【化4】



ただし、z'は、0または1であり：

R<sup>6</sup>'は、R<sup>6</sup>と同様の意味を有するが、R<sup>6</sup>とは独立して選択され；

R<sup>7</sup>'は、R<sup>7</sup>と同様の意味を有するが、R<sup>7</sup>とは独立して選択され；および

\*が付される炭素原子は、キラルの中心を構成する；

を有するイソインドリン；ならびに

(b) プロトン化されやすい該イソインドリン誘導体の酸付加塩

からなる群より選択される化合物。

#### 【請求項2】

R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は一緒に-NH-CH<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>-、-NH-CO-R<sup>8</sup>-または-N=CH-R<sup>8</sup>-であり、この際、-R<sup>8</sup>-は-CH<sub>2</sub>-、-O-、-NH-、-CH=CH-、

- C H = N -、または - N = C H - である、請求項 1 に記載の化合物。

**【請求項 3】**

X 及び X' は双方とも = C = O である、請求項 2 に記載の化合物。

**【請求項 4】**

X 及び X' の一方は = C = O であり、かつ X 及び X' の他方は = C H<sub>2</sub> である、請求項 2 に記載の化合物。

**【請求項 5】**

X 及び X' の一方は = C = O であり、かつ X 及び X' の他方は = S O<sub>2</sub> である、請求項 2 に記載の化合物。

**【請求項 6】**

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> のそれぞれは、相互に独立して、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、シクロペントキシ、シクロヘキソキシ、シクロヘプトキシ、シクロベンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチル、またはシクロプロピルメトキシである、請求項 2 に記載の化合物。

**【請求項 7】**

R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> の一方は水素であり、かつ R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> の他方はイミダゾリル、ピロリル、オキサジアゾリル、またはトリアゾリルである、請求項 1 に記載の化合物。

**【請求項 8】**

X 及び X' は双方とも = C = O である、請求項 7 に記載の化合物。

**【請求項 9】**

X 及び X' の一方は = C = O であり、かつ X 及び X' の他方は = C H<sub>2</sub> である、請求項 7 に記載の化合物。

**【請求項 10】**

X 及び X' の一方は = C = O であり、かつ X 及び X' の他方は = S O<sub>2</sub> である、請求項 7 に記載の化合物。

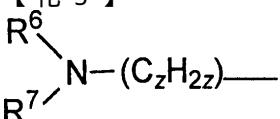
**【請求項 11】**

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> のそれぞれは、相互に独立して、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、シクロペントキシ、シクロヘキソキシ、シクロヘプトキシ、シクロベンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチル、またはシクロプロピルメトキシである、請求項 7 に記載の化合物。

**【請求項 12】**

R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> の一方は下記式である、

**【化 5】**



ただし、z は、0 または 1 であり、(i) R<sup>3</sup> が - S O<sub>2</sub> - Y - C O Z、または - C N である、及び (i 1) R<sup>4</sup> または R<sup>5</sup> が水素である場合には、z は 0 でない；

R<sup>6</sup> は、R<sup>7</sup> とは独立して存在する際には、水素；それぞれが無置換であるまたはハロゲン、アミノ、各アルキル基が 1 ~ 4 炭素原子を有するモノアルキルアミノ若しくはジアルキルアミノで置換される、1 ~ 4 炭素原子のアルキル、3 ~ 18 炭素原子のシクロアルキル、若しくは 2 ~ 5 炭素原子のアルカノイル；フェニル；ベンジル；ベンゾイル；2 ~ 5 炭素原子のアルコキシカルボニル；N-モルホリノカルボニル；カルバモイル；置換基が、それぞれが無置換であるまたはハロゲン、アミノ、各アルキル基が 1 ~ 4 炭素原子を有するモノアルキルアミノ若しくはジアルキルアミノで置換される、1 ~ 4 炭素原子のアルキル、3 ~ 18 炭素原子のシクロアルキル、若しくは 2 ~ 5 炭素原子のアルカノイルである、N-置換カルバモイル；フェニル；ベンジル；またはメチルスルホニルであり；および

R<sup>7</sup> は、水素、1 ~ 4 炭素原子のアルキル、若しくはメチルスルホニルであり；または一緒に結合する R<sup>6</sup> 及び R<sup>7</sup> は、- C H = C H - C H = C H - 、- C H = C H - N = C H

-、またはアミノ、各アルキル基が1～4炭素原子を有するアルキルアミノ若しくはジアルキルアミノで置換される1または2炭素原子のアルキリデンである、請求項1に記載の化合物。

**【請求項13】**

X及びX'は双方とも= C = Oである、請求項12に記載の化合物。

**【請求項14】**

X及びX'の一方は= C = Oであり、かつX及びX'の他方は= CH<sub>2</sub>である、請求項12に記載の化合物。

**【請求項15】**

X及びX'の一方は= C = Oであり、かつX及びX'の他方は= SO<sub>2</sub>である、請求項12に記載の化合物。

**【請求項16】**

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>のそれぞれは、相互に独立して、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、シクロペントキシ、シクロヘキソキシ、シクロヘプトキシ、シクロベンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチル、またはシクロプロピルメトキシである、請求項12に記載の化合物。

**【請求項17】**

R<sup>6</sup>は、R<sup>7</sup>とは独立して存在する際には、水素；それぞれが無置換であるまたはハロゲン、アミノ、各アルキル基が1～4炭素原子を有するモノアルキルアミノ若しくはジアルキルアミノで置換される、1～4炭素原子のアルキル、3～18炭素原子のシクロアルキル、または2～5炭素原子のアルカノイル；フェニル；ベンジル；ベンゾイル；2～5炭素原子のアルコキシカルボニル；N-モルホリノカルボニル；カルバモイル；置換基が、それぞれが無置換であるまたはハロゲン、アミノ、各アルキル基が1～4炭素原子を有するモノアルキルアミノ若しくはジアルキルアミノで置換される、1～4炭素原子のアルキル、3～18炭素原子のシクロアルキル、若しくは2～5炭素原子のアルカノイルである、N-置換カルバモイル；フェニル；ベンジル；またはメチルスルホニルであり；およびR<sup>7</sup>は、水素、1～4炭素原子のアルキル、またはメチルスルホニルである、請求項12に記載の化合物。

**【請求項18】**

R<sup>6</sup>は、水素、1～4炭素原子のアルキル、1～4炭素原子のハロアルキル、3～18炭素原子のシクロアルキル；フェニル；ベンジル；若しくはメチルスルホニルである、請求項17に記載の化合物。

**【請求項19】**

R<sup>6</sup>は、無置換であるまたはハロゲン、アミノ、各アルキル基が1～4炭素原子を有するモノアルキルアミノ若しくはジアルキルアミノで置換される、2～5炭素原子のアルカノイル；ベンゾイル；2～5炭素原子のアルコキシカルボニル；N-モルホリノカルボニル；カルバモイル；及び置換基がメチル、エチル、またはトリフルオロメチルである、N-置換カルバモイルであり；および

R<sup>7</sup>は、水素である、請求項17に記載の化合物。

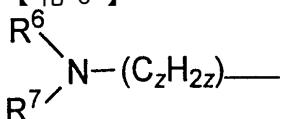
**【請求項20】**

一緒に結合するR<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、-CH=CH-CH=CH-、-CH=CH-N=CH-、またはアミノ、各アルキル基が1～4炭素原子を有するアルキルアミノ若しくはジアルキルアミノで置換される1または2炭素原子のアルキリデンである、請求項12に記載の化合物。

**【請求項21】**

R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>の一方は下記式であり、

**【化6】**

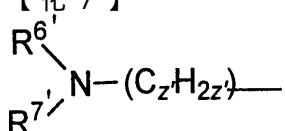


ただし、 $z$  は、0 または 1 であり、(i)  $R^3$  が  $-SO_2-Y-COZ$ 、または  $-CN$  である、及び(i1)  $R^4$  または  $R^5$  が水素である場合には、 $z$  は 0 でない；

$R^6$  は、 $R^7$  とは独立して存在する際には、水素；それが無置換であるまたはハロゲン、アミノ、各アルキル基が 1 ~ 4 炭素原子を有するモノアルキルアミノ若しくはジアルキルアミノで置換される、1 ~ 4 炭素原子のアルキル、3 ~ 18 炭素原子のシクロアルキル、若しくは 2 ~ 5 炭素原子のアルカノイル；フェニル；ベンジル；ベンゾイル；2 ~ 5 炭素原子のアルコキシカルボニル；N-モルホリノカルボニル；カルバモイル；置換基が それが無置換であるまたはハロゲン、アミノ、各アルキル基が 1 ~ 4 炭素原子を有するモノアルキルアミノ若しくはジアルキルアミノで置換される、1 ~ 4 炭素原子のアルキル、3 ~ 18 炭素原子のシクロアルキル、若しくは 2 ~ 5 炭素原子のアルカノイルである、N-置換カルバモイル；フェニル；ベンジル；若しくはメチルスルホニルであり；および

$R^7$  は、水素、1 ~ 4 炭素原子のアルキル、若しくはメチルスルホニルであり；または一緒に結合する  $R^6$  及び  $R^7$  は、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-N=CH-$ 、またはアミノ、各アルキル基が 1 ~ 4 炭素原子を有するアルキルアミノ若しくはジアルキルアミノで置換される 1 または 2 炭素原子のアルキリデンであり；ならびに  $R^4$  及び  $R^5$  の他方は下記式である、

【化7】



ただし、 $z'$  は、0 または 1 であり、(i)  $R^3$  が  $-SO_2-Y-COZ$ 、または  $-CN$  である、及び(i1)  $R^4$  または  $R^5$  が水素である場合には、 $z'$  は 0 でない；

$R^6'$  は、 $R^6$  と同様の意味を有するが、 $R^6$  とは独立して選択され；

$R^7'$  は、 $R^7$  と同様の意味を有するが、 $R^7$  とは独立して選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

X 及び X' は双方とも = C = O である、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

X 及び X' の一方は = C = O であり、かつ X 及び X' の他方は = CH<sub>2</sub> である、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

X 及び X' の一方は = C = O であり、かつ X 及び X' の他方は = SO<sub>2</sub> である、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

$R^1$  及び  $R^2$  のそれぞれは、相互に独立して、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、シクロペントキシ、シクロヘキソキシ、シクロヘプトキシ、シクロベンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはシクロプロピルメトキシである、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

$R^6$  及び  $R^{6'}$  のそれぞれは、相互に独立して、水素、1 ~ 4 炭素原子のアルキル、1 ~ 4 炭素原子のハロアルキル、3 ~ 18 炭素原子のシクロアルキル；フェニル；ベンジル；若しくはメチルスルホニルであり、 $R^7$  及び  $R^{7'}$  のそれぞれは、相互に独立して、水素である、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

$R^6$  及び  $R^{6'}$  のそれぞれは、相互に独立して、2 ~ 5 炭素原子のアルカノイル、2 ~ 5 炭素原子のハロアルカノイル、2 ~ 5 炭素原子のアミノアルカノイル、2 ~ 5 炭素原子のアルキルアミノアルカノイル、ベンゾイル、2 ~ 5 炭素原子のアルコキシカルボニル、N-モルホリノカルボニル、カルバモイル、及び置換基がメチル、エチル、またはトリフル

オロメチルである、N-置換カルバモイルであり；ならびに  
R<sup>7</sup>及びR<sup>7'</sup>のそれぞれは、水素である、請求項21に記載の化合物。

【請求項28】

R<sup>6</sup>及びR<sup>6'</sup>の一方は、2～5炭素原子のアルカノイル、2～5炭素原子のハロアルカノイル、2～5炭素原子のアミノアルカノイル、ベンゾイル、2～5炭素原子のアルコキシカルボニル、N-モルホリノカルボニル、カルバモイル、及び置換基がメチル、エチル、またはトリフルオロメチルである、N-置換カルバモイルであり；および  
R<sup>6</sup>及びR<sup>6'</sup>の他方は、水素、1～4炭素原子のアルキル、1～4炭素原子のハロアルキル、3～18炭素原子のシクロアルキル；フェニル、ベンジル、若しくはメチルスルホニルであり；ならびにR<sup>7</sup>及びR<sup>7'</sup>のそれぞれは、水素である、請求項21に記載の化合物。

【請求項29】

実質的にキラル的に純粋な(S)-異性体である、請求項1～28のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項30】

実質的にキラル的に純粋な(R)-異性体である、請求項1～28のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項31】

(S)-異性体及び(R)-異性体の混合物である、請求項1～28のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項32】

有効量の請求項1～31のいずれか1項に記載の化合物の実質的にキラル的に純粋な(R)-若しくは(S)-異性体または該異性体の混合物を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物におけるPDE IVの阻害方法。

【請求項33】

有効量の請求項1～31のいずれか1項に記載の化合物の実質的にキラル的に純粋な(R)-若しくは(S)-異性体または該異性体の混合物を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物におけるTNF の望ましくないレベルの減少または阻害方法。

【請求項34】

有効量の請求項1～31のいずれか1項に記載の化合物の実質的にキラル的に純粋な(R)-若しくは(S)-異性体または該異性体の混合物を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物におけるマトリックスメタロプロテイナーゼの望ましくないレベルの減少または阻害方法。

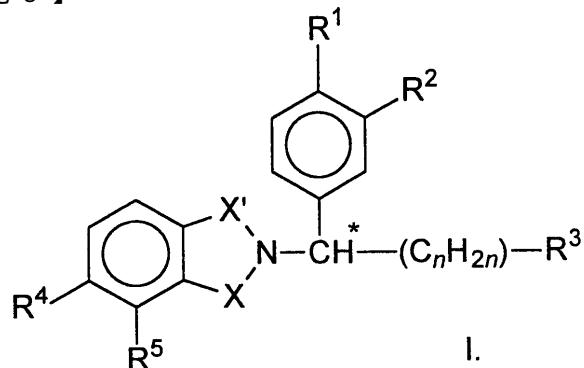
【請求項35】

(i) 1回または複数回の投与レジメで投与されると製薬上有効である、量の請求項1～31のいずれか1項に記載の化合物の実質的にキラル的に純粋な(S)-異性体または該異性体の混合物および(ii)この製薬上許容できる担体を含む薬剤組成物。

【請求項36】

1回若しくは複数回の薬剤投与計画で投与される際に哺乳動物においてTNF のレベルを減少する、腫瘍性若しくは癌性状態を改善する、炎症を抑制する、または自己免疫疾患を改善する効果の少なくとも一を奏するのに十分な量の、下記式：

## 【化8】



ただし、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>のそれぞれは、相互に独立して、1～4炭素原子のアルキル、1～4炭素原子のアルコキシ、シアノ、3～18炭素原子のシクロアルコキシ、3～18炭素原子のシクロアルキル、またはシクロアルキルが3～18炭素原子を有するシクロアルキルメトキシであり；

X及びX'の一方は、=C=Oまたは=SO<sub>2</sub>であり、X及びX'の他方は、=C=O、=CH<sub>2</sub>、=SO<sub>2</sub>または=CH<sub>2</sub>、C=Oから選択される2価の基であり；

R<sup>3</sup>は、-SO<sub>2</sub>-Y、-COZ、-CN、または1～6炭素原子のヒドロキシアルキルであり、この際、Yは、1～6炭素原子のアルキル、フェニル若しくはベンジルであり；

Zは、-NR<sup>6</sup>”R<sup>7</sup>”、1～6炭素原子のアルキル、フェニルまたはベンジルであり；

R<sup>6</sup>”は、水素、1～4炭素原子のアルキル、3～18炭素原子のシクロアルキル；フェニル、ベンジル、または2～5炭素原子のアルカノイルであり、この際、それぞれは、無置換であるまたはハロゲン、アミノ、若しくは1～4炭素原子のアルキルアミノで置換される；

R<sup>7</sup>”は、水素または1～4炭素原子のアルキルであり；

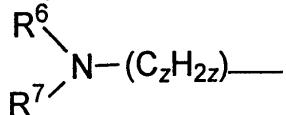
nは、1、2、または3の値を有し；

(i) R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、一緒に結合する際には、-NH-CH<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>-、-NH-CO-R<sup>8</sup>-または-N=CH-R<sup>8</sup>-であり、この際、-R<sup>8</sup>-は-CH<sub>2</sub>-、-O-、-NH-、-CH=CH-、-CH=N-、若しくは-N=CH-である、または、

(ii) それぞれが独立して存在する場合には、

(1) R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>の一方は水素であり、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>の他方はイミダゾリル、ピロリル；オキサジアゾリル、トリアゾリル、または下記式であり、

## 【化9】



ただし、zは、0または1であり、(i) R<sup>3</sup>が-SO<sub>2</sub>-Y-COZ、または-CNである、及び(ii) R<sup>4</sup>またはR<sup>5</sup>が水素である場合には、zは0でない；

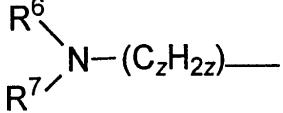
R<sup>6</sup>は、R<sup>7</sup>とは独立して存在する際には、水素；それぞれが無置換であるまたはハロゲン、アミノ、各アルキル基が1～4炭素原子を有するモノアルキルアミノ若しくはジアルキルアミノで置換される、1～4炭素原子のアルキル、3～18炭素原子のシクロアルキル、2～5炭素原子のアルカノイル、または2～6炭素原子のシクロアルカノイル；フェニル；ベンジル；ベンゾイル；2～5炭素原子のアルコキシカルボニル；2～5炭素原子のアルコキシアルキルカルボニル；N-モルホリノカルボニル；カルバモイル；置換基が、それぞれが無置換であるまたはハロゲン、アミノ、各アルキル基が1～4炭素原子を有するモノアルキルアミノ若しくはジアルキルアミノで置換される、1～4炭素原子のアルキル、3～18炭素原子のシクロアルキル、若しくは2～5炭素原子のアルカノイルである、N-置換カルバモイル；フェニル；ベンジル；またはメチルスルホニルであり；および

R<sup>7</sup>は、水素、1～4炭素原子のアルキル、メチルスルホニル；または2～5炭素原子の

アルコキシアルキルカルボニルであり；

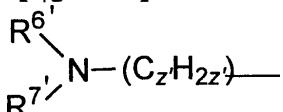
一緒に結合する R<sup>6</sup> 及び R<sup>7</sup> は、 - C H = C H - C H = C H - 、 - C H = C H - N = C H - 、またはアミノ、各アルキル基が 1 ~ 4 炭素原子を有するアルキルアミノ若しくはジアルキルアミノで置換される 1 または 2 炭素原子のアルキリデンであり；または (2) R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> の一方は下記式であり、

**【化 1 0】**



ただし、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、及び z は上記と同様の定義であり；および R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> の他方は下記式であり、

**【化 1 1】**



ただし、z' は、0 または 1 であり：

R<sup>6</sup>' は、R<sup>6</sup> と同様の意味を有するが、R<sup>6</sup> とは独立して選択され；

R<sup>7</sup>' は、R<sup>7</sup> と同様の意味を有するが、R<sup>7</sup> とは独立して選択され；および

\* が付される炭素原子は、キラルの中心を構成する；

を有する化合物、またはこれの生理学的に許容できる無毒な酸付加塩を、製薬上かつ生物学上適切な担体と組み合わせて含む薬剤組成物。

**【請求項 3 7】**

該化合物は、R - 立体配置を有する、請求項 3 6 に記載の薬剤組成物。

**【請求項 3 8】**

該化合物は、S - 立体配置を有する、請求項 3 6 に記載の薬剤組成物。

**【請求項 3 9】**

単位服用量当たり 1 ~ 1 0 0 m g の該化合物を含む、請求項 3 6 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載の薬剤組成物。

**【請求項 4 0】**

剤形が粉末、錠剤、またはカプセルである、請求項 3 6 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の薬剤組成物。

**【請求項 4 1】**

剤形が注射用組成物である、請求項 3 6 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の薬剤組成物。

**【請求項 4 2】**

治療剤と組み合わせて投与される、請求項 3 6 ~ 4 1 のいずれか 1 項に記載の薬剤組成物。

**【請求項 4 3】**

該治療剤は、ステロイド、抗腫瘍剤または抗生物質である、請求項 4 2 に記載の薬剤組成物。

**【請求項 4 4】**

該組成物は単位服用量当たり 1 ~ 1 0 0 m g の該化合物を含み、1 回または複数回の投与レジメで投与されるのに適した形態を有する、請求項 4 0 に記載の薬剤組成物。

**【請求項 4 5】**

シクロプロピル - N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } カルボキサミド ; 2 - N , N - ジメチルアミノ - N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミド H C 1 ; 4 - [ 1 - アザ - 2 - ( ジメチルアミノ ) プロピ - 1 - エニル ] - 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] イソインドリン - 1 , 3 - ジオン ; 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2

- メチルスルホニルエチル] - 4 - (N-ピロリル)イソインドリン-1,3-ジオン; 2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]-4-(ピロリルメチル)イソインドリン-1,3-ジオン; N-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-3-オキソブチル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル}アセトアミド; 2-(ジメチルアミノ)-N-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-3-オキソブチル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル}アセトアミド塩酸塩; 2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-3-オキソブチル]-4-(N-ピロリル)イソインドリン-1,3-ジオン; N-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル}-2-(ジメチルアミノ)アセトアミド塩化水素; シクロプロピル-N-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル}カルボキサミド; シクロプロピル-N-{2-[1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル}カルボキサミド; シクロプロピル-N-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-3-オキソイソインドリン-4-イル}カルボキサミド; シクロプロピル-N-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-3-オキソイソインドリン-4-イル}カルボキサミド; 3-[7-(シクロプロピルカルボニルアミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル]-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N,N-ジメチルプロパンアミド; 3-{4-[2-(ジメチルアミノ)アセチルアミノ]-1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル}-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N,N-ジメチルプロパンアミド塩化水素; 3-{4-[2-(ジメチルアミノ)アセチルアミノ]-1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル}-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N,N-ジメチルプロパンアミド塩化水素; 2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-3-オキソブチル]-4-(ピロリルメチル)イソインドリン-1,3-ジオン及びN-{2-[1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-オキソブチル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル}アセトアミドからなる群より選ばれ、この際、不斉炭素は、実質的にキラル的に純粋な(R)-異性体である、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項46】

シクロプロピル-N-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル}カルボキサミド; 2-N,N-ジメチルアミノ-N-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル}アセトアミド HCl; 4-[1-アザ-2-(ジメチルアミノ)プロプ-1-エニル]-2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]イソインドリン-1,3-ジオン; 2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]-4-(N-ピロリル)イソインドリン-1,3-ジオン; 2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]-4-(ピロリルメチル)イソインドリン-1,3-ジオン; N-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-3-オキソブチル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル}アセトアミド; 2-(ジメチルアミノ)-N-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-3-オキソブチル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル}アセトアミド塩酸塩; 2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-3-オキソブチル]-4-(N-ピロリル)イソインドリン-1,3-ジオン; N-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル}-2-(ジメチルアミノ)アセトアミド塩化水素; シクロプロピル-N-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル}カル

ボキサミド；シクロプロピル-N-{2-[1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル}カルボキサミド；シクロプロピル-N-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-3-オキソイソインドリン-4-イル}カルボキサミド；シクロプロピル-N-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-3-オキソイソインドリン-4-イル}カルボキサミド；3-[7-(シクロプロピルカルボニルアミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル]-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N,N-ジメチルプロパンアミド；3-{4-[2-(ジメチルアミノ)アセチルアミノ]-1,3-ジオキソイソイソインドリン-2-イル}-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N,N-ジメチルプロパンアミド塩化水素；3-{4-[2-(ジメチルアミノ)アセチルアミノ]-1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル}-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N,N-ジメチルプロパンアミド塩化水素；2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-3-オキソブチル]-4-(ピロリルメチル)イソインドリン-1,3-ジオン及びN-{2-[1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-オキソブチル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル}アセトアミドからなる群より選ばれ、この際、不斉炭素は、実質的にキラル的に純粋な(S)-異性体である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項47】

シクロプロピル-N-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル}カルボキサミド；2-N,N-ジメチルアミノ-N-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル}アセトアミド HCl；4-[1-アザ-2-(ジメチルアミノ)プロピ-1-エニル]-2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]イソインドリン-1,3-ジオン；2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]イソインドリン-1,3-ジオン；2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(ピロリル)イソインドリン-1,3-ジオン；2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(ピロリルメチル)イソインドリン-1,3-ジオン；N-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-3-オキソブチル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル}アセトアミド；2-(ジメチルアミノ)-N-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-3-オキソブチル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル}アセトアミド塩酸塩；2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-3-オキソブチル]-4-(N-ピロリル)イソインドリン-1,3-ジオン；N-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル}アセトアミド塩化水素；シクロプロピル-N-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル}カルボキサミド；シクロプロピル-N-{2-[1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル}カルボキサミド；シクロプロピル-N-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-3-オキソイソインドリン-4-イル}カルボキサミド；シクロプロピル-N-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-3-オキソイソインドリン-4-イル}カルボキサミド；3-[7-(シクロプロピルカルボニルアミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル]-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N,N-ジメチルプロパンアミド；3-{4-[2-(ジメチルアミノ)アセチルアミノ]-1,3-ジオキソイソイソインドリン-2-イル}-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N,N-ジメチルプロパンアミド塩化水素；3-{4-[2-(ジメチルアミノ)アセチルアミノ]-1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル}-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N,N-ジメチルプロパンアミド塩化水素；3-{4-[2-(ジメチルアミノ)アセチルアミノ]-1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル}-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N,N-ジメチルプロパンアミド；

ル) - N , N - ジメチルプロパンアミド塩化水素 ; 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] - 4 - ( ピロリルメチル ) イソインドリン - 1 , 3 - ディオン及び N - { 2 - [ 1 - ( 3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] - 1 , 3 - ディオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミドからなる群より選ばれ、この際、不斉炭素は、( R ) - 及び ( S ) - 異性体の混合物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 8】

( i ) 1 回または複数回の投与レジメで投与されると製薬上有効である、量の請求項 1 ~ 3 1 及び 4 5 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の化合物の実質的にキラル的に純粋な ( R ) - 異性体または該異性体の混合物および ( ii ) これの製薬上許容できる担体を含む薬剤組成物。

【請求項 4 9】

( i ) 1 回または複数回の投与レジメで投与されると製薬上有効である、量の請求項 1 ~ 3 1 及び 4 5 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の化合物の ( R ) - 及び ( S ) - 異性体の混合物および ( ii ) これの製薬上許容できる担体を含む薬剤組成物。