

【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22年10月21日 (2010.10.21)

【公表番号】特表2010-502689(P2010-502689A)

【公表日】平成22年1月28日 (2010.1.28)

【年通号数】公開・登録公報2010-004

【出願番号】特願2009-527220(P2009-527220)

【国際特許分類】

C 0 7 D 307/91 (2006.01)

C 0 7 D 405/04 (2006.01)

C 0 7 D 413/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/343 (2006.01)

A 6 1 K 31/416 (2006.01)

A 6 1 K 31/4709 (2006.01)

A 6 1 K 31/423 (2006.01)

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 9/48 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 9/06 (2006.01)

A 6 1 K 9/02 (2006.01)

A 6 1 K 9/107 (2006.01)

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

A 6 1 K 9/70 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/02 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 307/91 C S P

C 0 7 D 405/04
C 0 7 D 413/04
A 6 1 K 31/343
A 6 1 K 31/416
A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/423
A 6 1 K 31/517
A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 9/48
A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 9/10
A 6 1 K 9/06
A 6 1 K 9/02
A 6 1 K 9/107
A 6 1 K 9/127
A 6 1 K 9/70 4 0 1
A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 11/02
A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 3/10

【手続補正書】

【提出日】平成22年9月3日(2010.9.3)

【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

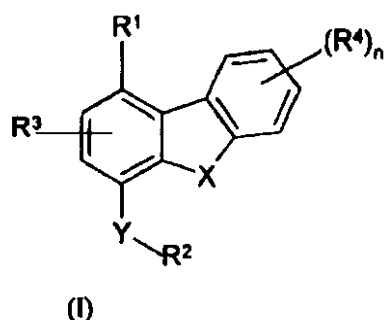
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化学式(Ⅰ)の化合物、

【化 1】

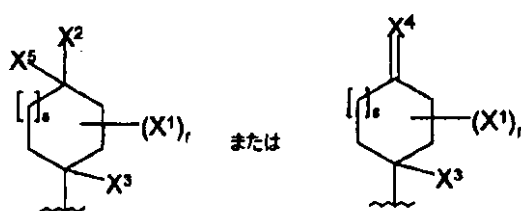


ならびにアナログ誘導体、互変異性型、立体異性体、光学異性体、ジアステレオマー、多形体、薬剂的に許容可能な塩、薬剂的に許容可能な水和物、薬剂的に許容可能な溶媒和物、N - 酸化物および生物学的等価体であって、
式中、

X は O、S、または NR^5 を表し、Y は O または S を表し；

R^1 は

【化 2】



であり、

X^1 は水素、任意で置換されるアルキル、任意で置換される N, N - ジメチルアミノアルケニル、カルボキシ、 $=\text{CH}-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 COOR^6 から選択され；

X^2 は任意でハロ、シアノ、カルボキシ、 COOR^6 、置換アルキル、 NR^5R^6 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_m\text{R}^6$ から選択され；

X^3 はシアノ、カルボキシ、アルキル、アミドまたはテトラゾリルから選択され；

X^4 は O、S、 NR^5 、N - OR^5 、 $=\text{N}-\text{OCH}_2\text{COOH}$ 、 $=\text{N}-\text{O}-\text{Me}$ を表し；

X^5 は水素、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、またはアルキルを表し；

2 つの X^1 基が互いにオルトである場合、これらの基は共に、O、 NR^5 または S から選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を有する、飽和、部分飽和、または不飽和アリールまたはヘテロアリールである場合がある、脂環または複素環から選択された 4 から 7 員環系を形成してもよく；かつ

X^1 および X^2 が互いにオルトである場合、これらの基は共に、O、 NR^5 または S から選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を有する、飽和、部分飽和、または不飽和アリールまたはヘテロアリールである場合がある、脂環または複素環から選択された 4 から 7 員環系を形成してもよく；4 から 7 員環系は、任意で、オキソ ($=\text{O}$)、カルボキシ、 R^1COOR^6 、 $\text{R}^1\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 OR^5 、アルキル、アリールでモノ置換またはジ置換されてもよく；

r は 0、1、2 または 3 の整数を表し；

s は 0、1 または 2 の整数を表し；

R^2 は、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、任意で置換されるシクロアルキル、任意で置換されるアリール、任意で置換されるヘテロアリール、または任意で

置換されるヘテロシクリルから選択される、任意で置換された官能基を表し；

R^3 および R^4 は、個別に水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アルキルアミノ、ホルミル、カルボキシまたはカルバモイルを表し；かつ

2つの R^4 基が互いにオルトである場合、これらの基は互いに結合して、O、S、および NR^5 から選択される最大2つのヘテロ原子を任意で含む場合もある、飽和、不飽和、または部分飽和した環を形成してもよく；

R^5 は水素、アルコキシ、 R^1COOR^6 、任意で置換されるアルキルまたは任意で置換されるアリールを表し；

R^6 は水素、任意で置換されるアルキルもしくは任意で置換されるアリールを表し；または

R^5 および R^6 は、共に、飽和、部分飽和、または不飽和である場合もあり、任意でさらにO、N、Sから選択される1つのヘテロ原子を含む場合もあり、かつ任意でモノ置換またはジ置換される場合もある、3から12員の単環または多環を形成してもよく；

R^1 は、直接結合または任意で置換されるアルキレンを表し；

nは0、1、2または3の整数を表し；

mは0、1または2の整数を表し；かつ

Xが NR^5 である場合、 R^2 および R^5 基は互いに結合して、任意で1つまたは2つの追加ヘテロ原子を含み任意で置換される場合があり、飽和または不飽和5から7員環を形成する場合がある、化合物。

【請求項2】

XがOである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

XがSである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

Xが NR^5 である、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

R^5 が水素、任意で置換されるアルキル、または任意で置換されるアリールである、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

R^5 が水素、メチルまたはエチルである、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

YがOである、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

YがSである、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

X^1 が $COOR^6$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

R^6 が水素である、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

X^1 がジメチルアミノアルケニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

X^2 が $COOR^6$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】

R^6 が水素である、請求項12に記載の化合物。

【請求項14】

X^2 が $NR^5S(O)_mR^6$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項15】

R^5 は水素であり、mは整数の2であり、かつ R^6 はメチルである、請求項12に記載の化合物。

【請求項 16】

請求項 1 に記載の化合物であって、

X^1 および X^2 が互いにオルトであり、O、 NR^5 または S から選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を有する、飽和、部分飽和、または不飽和アリールまたはヘテロアリールである場合がある、脂環または複素環から選択された 4 から 7 員環系を共に形成し；かつ

4 から 7 員環系は任意で、オキソ (=O)、カルボキシ、 $R'COOR^6$ 、 $R'NR^5$ 、 R^6 、 OR^5 、アルキル、アリールでモノ置換またはジ置換される、化合物。

【請求項 17】

請求項 16 に記載の化合物であって、

R' がアルキレンであり、

R^5 および R^5 が個別に水素、アルキルであり、または

R^5 および R^5 が共に、飽和、部分飽和、もしくは不飽和される場合があり、O、N、S から選択されるさらに 1 つのヘテロ原子を任意で含む場合があり、かつ任意でモノ置換またはジ置換される場合がある、3 から 12 員の単環もしくは多環を形成する、化合物。

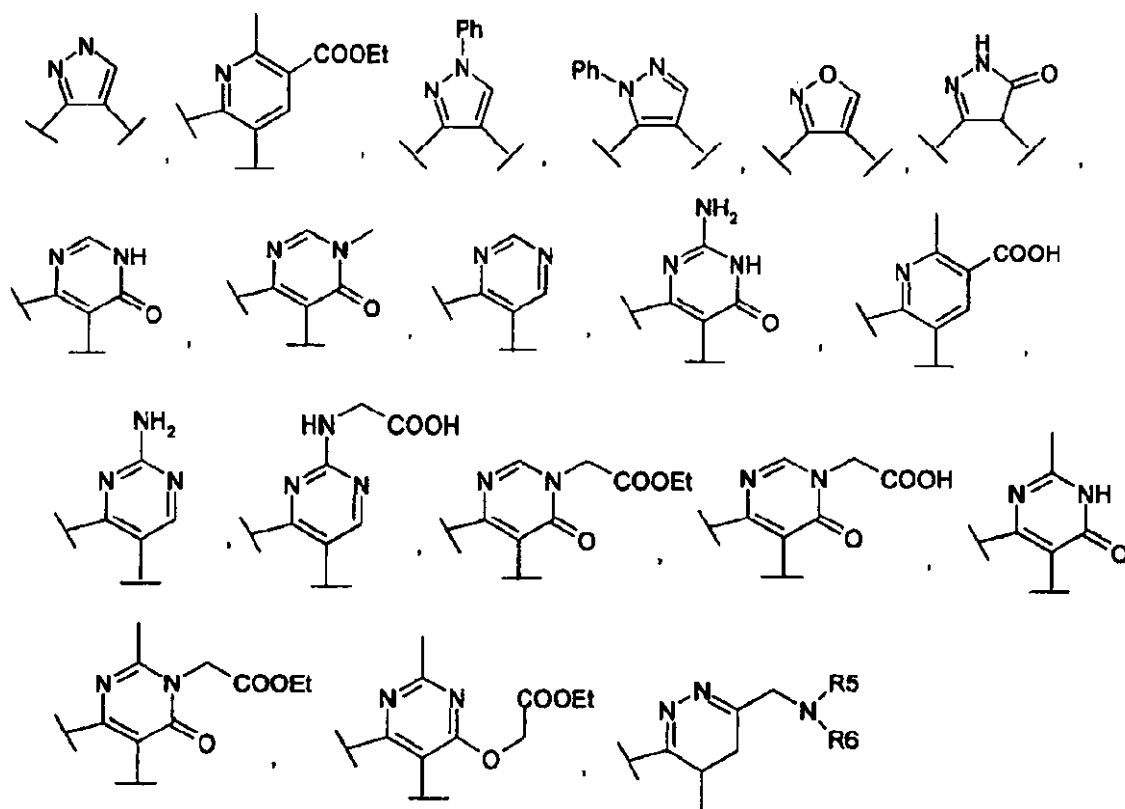
【請求項 18】

R' がメチレン、エチレン、n - プロピレン、イソプロピレン、n - ブチレンまたはイソブチレンである、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

請求項 1 または 16 に記載の化合物であって、4 ~ 7 員環系が、

【化 3】



から選択される化合物。

【請求項 20】

X^3 がシアノである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 21】

X^4 が O である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 22】

X^4 が S である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 23】

X⁴ が N - OR⁵ であり、R⁵ がアルコキシである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 24】

R⁵ がメトキシである、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 25】

X⁴ が = N - OCH₂COOH である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 26】

X⁵ が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 27】

R² がアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 28】

R² がメチルまたはエチルである、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 29】

R³ が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 30】

R⁴ が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 31】

請求項 1 に記載の化合物であって、

X が NR⁵ であり、

R² および R⁵ が共に結合して、

任意で 1 つまたは 2 つの追加ヘテロ原子を含む場合があり、かつ任意で置換される場合がある、飽和または不飽和の 5 ~ 7 員環を形成する化合物。

【請求項 32】

請求項 1 に記載の化合物であって、化合物が

メチル 5 - シアノ - 5 - (4 - メトキシジベンゾ [b, d] フラン - 1 - イル) - 2 - オキソシクロヘキサンカルボキシレート

1 - (4 - メトキシジベンゾ [b, d] フラン - 1 - イル) - 4 - オキソシクロヘキサンカルボニトリル

4 - シアノ - 4 - (4 - メトキシジベンゾ [b, d] フラン - 1 - イル) シクロヘキサンカルボン酸塩

5 - (4 - メトキシジベンゾ [b, d] フラン - 1 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 5 - カルボニトリル

N - [4 - シアノ - 4 - (4 - メトキシジベンゾ [b, d] フラン - 1 - イル) シクロヘキシル] メタンスルホンアミド

(3E) - 3 - [(ジメチルアミノ)メチレン] - 1 - (4 - メトキシジベンゾ [b, d] フラン - 1 - イル) - 4 - オキソシクロヘキサンカルボニトリル

エチル 6 - シアノ - 6 - (4 - メトキシジベンゾ [b, d] フラン - 1 - イル) - 2 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート

5 - (4 - メトキシジベンゾ [b, d] フラン - 1 - イル) - 1 - フェニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボニトリル

5 - (4 - メトキシジベンゾ [b, d] フラン - 1 - イル) - 2 - フェニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 5 - カルボニトリル

6 - シアノ - 6 - (4 - メトキシジベンゾ [b, d] フラン - 1 - イル) - 2 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボン酸

5 - (4 エトキシジベンゾ [b, d] フラン - 1 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2, 1 - ベンズイソオキサゾール - 5 - カルボニトリル

5 - (4 - メトキシジベンゾ [b, d] フラン - 1 - イル) - 3 - オキソ - 3, 3a, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 2 H - インダゾール - 5 - カルボニトリル

6 - (4 - メトキシジベンゾ [b, d] フラン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 3, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 6 - カルボニトリル

6 - (4 - メトキシジベンゾ [b , d] フラン - 1 - イル) - 3 - メチル - 4 - オキソ
- 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 6 - カルボニトリル

6 - (4 - メトキシジベンゾ [b , d] フラン - 1 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラ
ヒドロキナゾリン - 6 - カルボニトリル

2 - アミノ - 6 - (4 - メトキシジベンゾ [b , d] フラン - 1 - イル) - 4 - オキソ
- 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 6 - カルボニトリル

2 - アミノ - 6 - (4 - メトキシジベンゾ [b , d] フラン - 1 - イル) - 5 , 6 , 7
, 8 - テトラヒドロキナゾリン - 6 - カルボニトリル

{ [6 - シアノ - 6 - (4 - メトキシジベンゾ [b , d] フラン - 1 - イル) - 5 , 6
, 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリン - 2 - イル] アミノ } 酢酸

エチル [6 - シアノ - 6 - (4 - メトキシジベンゾ [b , d] フラン - 1 - イル) - 4
- オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル] 酢酸

[6 - シアノ - 6 - (4 - メトキシジベンゾ [b , d] フラン - 1 - イル) - 4 - オキ
ソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル] 酢酸

6 - (4 - メトキシジベンゾ [b , d] フラン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソ
- 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 6 - カルボニトリル

エチル [6 - シアノ - 6 - (4 - メトキシジベンゾ [b , d] フラン - 1 - イル) - 2
- メチル - 4 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル]

酢酸

エチル { [6 - シアノ - 6 - (4 - メトキシジベンゾ [b , d] フラン - 1 - イル) -
2 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリン - 4 - イル] オキシ } 酢酸

1 - (4 - メトキシジベンゾ [b , d] フラン - 1 - イル) - 4 - (メトキシイミノ)
シクロヘキサカルボニトリル

({ [4 - シアノ - 4 - (4 - メトキシジベンゾ [b , d] フラン - 1 - イル] シクロ
ヘキシリデン) アミノ } オキシ } 酢酸

またはそれらの薬剂的に許容可能な塩から選択される化合物。

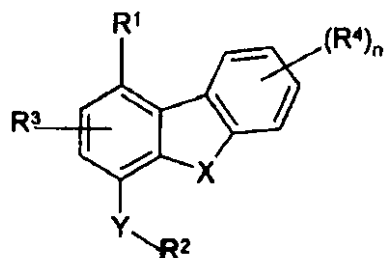
【請求項 3 3】

請求項 1 で定義されたような一般化学式 (I) の化合物、図式 1 ~ 7 を参照して本明細書
に述べられたそのアナログ、誘導体の調製方法。

【請求項 3 4】

化学式 (I)

【化 4】

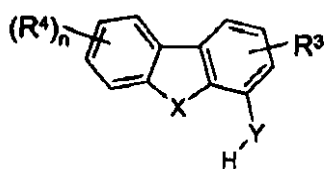


(I)

の化合物または薬剂的に許容可能な塩、薬剂的に許容可能な溶媒和物、光学異性体、ジア
ステレオマーまたはその N - 酸化物の調製方法において、

a . 式中、X が O、S、または N R⁵ であってもよく、Y が O または S であってもよ
い、化学式 4

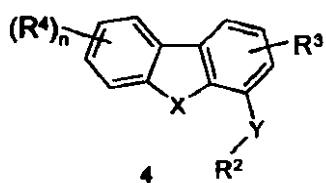
【化 5】



の化合物の生成に適切なアルキル化剤を用いた化学式 3 の化合物のアルキル化するステップと、

b. ジクロロメチルメチルエーテルを用い、化学式 5 の化合物の生成に適切なルイス酸の存在化での化学式 4

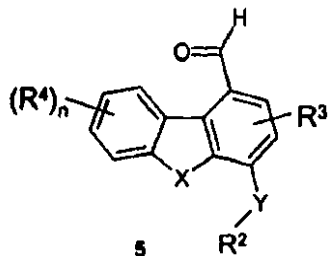
【化 6】



の化合物をホルミル化するステップと、

c. 化学式 5

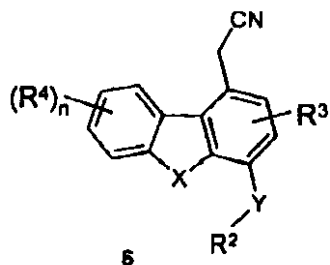
【化 7】



の化合物を還元する工程であって、続いて塩素化およびシアノ化して化学式 6 の化合物を生成するステップと、

d. 化学式 6

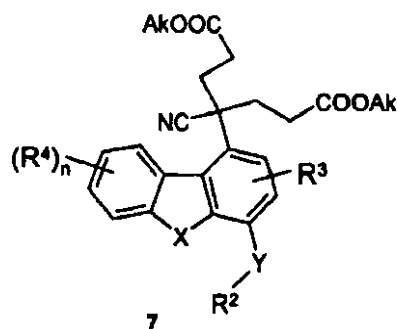
【化 8】



の化合物を適切なアルキルアクリレートで反応させ、化学式 7 の化合物を形成するステップと、

e. 化学式 7

【化 9】



の化合物を環化および脱エステル化させ、化学式（Ⅰ）の化合物を形成するステップと
 のうちのいずれか１つのステップを備える、方法。

【請求項 35】

有効成分として、請求項 1～32 のいずれか１つに記載の化合物、またはそれらの薬剂的
 に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、薬剂的に許容可能な担体または希釈剤と共に含む、
 薬剤組成。

【請求項 36】

請求項 35 に記載の組成であって、組成がタブレット、カプセル、カシェ剤、粉末、顆粒
 、溶液、懸濁液、乳液、大丸薬、ロゼンジ、坐薬、ペッサリー、タンポン、クリーム、ジ
 ェル、ペースト、泡、スプレー、エアロゾル、マイクロカプセル、リボソーム、経皮パッ
 チ、トローチ、ペーストまたはうがい薬の形である組成。

【請求項 37】

ホスホジエステラーゼ 4（PDE IV）阻害剤としての使用のための、請求項 1～32
のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

【請求項 38】

ホスホジエステラーゼ 10（PDE 10）阻害剤としての使用のための、請求項 1～3
2 のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩。

【請求項 39】

請求項 1～32 に記載の化合物の使用方法であって、喘息、COPD、アレルギー性鼻炎
、アレルギー性結膜炎、呼吸窮迫症候群、慢性気管支炎、腎炎、リウマチ様脊椎炎、変形
性関節症、アトピー性皮膚炎、好酸球性肉芽腫、乾癬、リウマチ様敗血性ショック、潰瘍
性大腸炎、多発性硬化症、慢性炎症、クローン症候群、および中枢神経系（CNS）障害
を含む群から選択される炎症状態および障害の治療のための薬剤調製のための使用方法。

【請求項 40】

請求項 1～32 に記載の化合物の使用方法であって、喘息、COPD、アレルギー性鼻炎
、アレルギー性結膜炎、呼吸窮迫症候群、慢性気管支炎、腎炎、リウマチ様脊椎炎、変形
性関節症、アトピー性皮膚炎、好酸球性肉芽腫、乾癬、リウマチ様敗血性ショック、潰瘍
性大腸炎、多発性硬化症、慢性炎症、クローン症候群、および中枢神経系（CNS）障害
を含む群から選択される炎症状態および障害の治療のための薬剤における使用方法。