

【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12月22日(2005.12.22)

【公表番号】特表2005-516956(P2005-516956A)

【公表日】平成17年6月9日(2005.6.9)

【年通号数】公開・登録公報2005-022

【出願番号】特願2003-554685(P2003-554685)

【国際特許分類第7版】

C 0 7 D 215/54

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/4706

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 7/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/06

A 6 1 P 9/08

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 17/04

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 27/06

A 6 1 P 27/16

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 37/08

A 6 1 P 43/00

C 0 7 D 215/56

C 0 7 D 405/12

C 0 7 D 409/12

C 0 7 D 487/04

// C 0 7 M 7:00

【F I】

C 0 7 D 215/54 C S P

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 K	31/4706	
A 6 1 K	31/4709	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/06	
A 6 1 P	9/08	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	215/56	
C 0 7 D	405/12	
C 0 7 D	409/12	
C 0 7 D	487/04	1 4 4
C 0 7 M	7:00	

【手続補正書】

【提出日】平成17年2月17日(2005.2.17)

【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】

R¹ が、水素原子または直鎖もしくは分枝鎖 C₁ ~ 4 アルキル基を表し；R² が、水素原子または直鎖もしくは分枝鎖 C₁ ~ 4 アルキル基を表し；R³ が、水素原子または直鎖もしくは分枝鎖 C₁ ~ 4 アルキル基、または C₃ ~ 6 シク

ロアルキル基；または一つ以上の直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルコキシ基またはハロゲン原子により場合によっては置換されているフェニル基、チエニル基またはフリル基；一つ以上の直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルコキシ基またはハロゲン原子により場合によっては置換されている、窒素原子を1、2もしくは3個含有する5もしくは6員ヘテロ芳香族環、または窒素原子を1個と酸素原子を1個、もしくは窒素原子を1個と硫黄原子を1個含有する5員ヘテロ芳香族環を表し；

R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 が、互いに無関係に、水素原子、直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシ基またはハロゲン原子を表すか；または R^4 および R^7 が水素原子を表し、且つ、 R^5 と R^6 が一緒にメチレンジオキシ基を形成しており；

R^8 が、水素原子またはシアノ基、アミノカルボニル基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基またはカルボキシ基を表し；

R^9 および R^{10} が、互いに無関係に、水素原子または直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルキル基、または C_{3-6} シクロアルキル基；またはメチレンジオキシ基または一つ以上の直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、シアノ基またはハロゲン原子により場合によっては置換されている、フェニル基、フェニル- (C_{1-4}) アルキル基、チエニル- (C_{1-4}) アルキル基もしくはフリル- (C_{1-4}) アルキル基；一つ以上の直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルコキシ基またはハロゲン原子により場合によっては置換されている、窒素原子を1、2もしくは3個含有する5もしくは6員ヘテロ芳香族環、または窒素原子を1個と酸素原子を1個、もしくは窒素原子を1個と硫黄原子を1個含有する5員ヘテロ芳香族環；または $-(CH_2)_m-OH$ もしくは $-(CH_2)_o-NR^{12}R^{13}$ 基を表すか；または

R^9 と R^{10} が窒素原子と一緒に、直鎖または分枝鎖 C_{1-4} アルキル基により場合によっては置換されている3～7員複素環基を形成しており；

R^{12} および R^{13} が、互いに無関係に、水素原子または直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルキル基、または C_{3-6} シクロアルキル基；またはメチレンジオキシ基または一つ以上の直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、シアノ基またはハロゲン原子により場合によっては置換されている、フェニル基、フェニル- (C_{1-4}) アルキル基、チエニル- (C_{1-4}) アルキル基もしくはフリル- (C_{1-4}) アルキル基；一つ以上の直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルコキシ基またはハロゲン原子により場合によっては置換されている、窒素原子を1、2もしくは3個含有する5もしくは6員ヘテロ芳香族環、または窒素原子を1個と酸素原子を1個、もしくは窒素原子を1個と硫黄原子を1個含有する5員ヘテロ芳香族環；または $-(CH_2)_m-OH$ もしくは $-(CH_2)_o-NR^{12}R^{13}$ 基を表すか；または

R^{12} と R^{13} が窒素原子と一緒に、直鎖または分枝鎖 C_{1-4} アルキル基により場合によっては置換されている3～7員複素環基を形成しており；

X が、 $-CH_2-$ 基、 $-NH-$ 基、 $-NR^{11}$ 基（この場合、 R^{11} は、直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルキル基もしくは C_{3-6} シクロアルキル基を表す）、または硫黄原子または酸素原子またはスルホ基またはスルホキシ基を表し；

n が、0、1または2を表し；

m が、1、2、3または4を表し；および

o が、1、2、3または4を表す、

一般式 (I) の化合物ならびにそれらの塩、溶媒和物および光学活性異性体、前記光学活性異性体の塩、それらの溶媒和物。

【請求項2】

R^1 が、水素原子または直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルキル基を表し；

R^2 が、水素原子または直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルキル基を表し；

R^3 が、水素原子または直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルキル基、または C_{3-6} シクロアルキル基；または一つ以上の直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルコキシ基またはハロゲン原子により場合によっては置換されているフェニル基、チエニル基またはフリル基；一つ以上の直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルコキシ基またはハロゲン原子により場合によっては置換されている、窒素原子を 1、2 もしくは 3 個含有する 5 もしくは 6 員ヘテロ芳香族環、または窒素原子を 1 個と酸素原子を 1 個、もしくは窒素原子を 1 個と硫黄原子を 1 個含有する 5 員ヘテロ芳香族環を表し；

R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 が、互いに無関係に、水素原子、直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシ基またはハロゲン原子を意味するか；または

R^4 および R^7 が、水素原子を表し、且つ、 R^5 と R^6 が一緒に、メチレンジオキシ基を形成しており；

R^8 が、水素原子またはシアノ基、アミノカルボニル基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基またはカルボキシ基を表し；

R^9 および R^{10} が、互いに無関係に、水素原子または直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルキル基、または C_{3-6} シクロアルキル基；またはメチレンジオキシ基または一つ以上の直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、シアノ基またはハロゲン原子により場合によっては置換されている、フェニル基、フェニル - (C_{1-4}) アルキル基、チエニル - (C_{1-4}) アルキル基もしくはフリル - (C_{1-4}) アルキル基；または - (CH_2)_m - OH もしくは - (CH_2)_o - $NR^{12}R^{13}$ 基を表すか；または

R^9 と R^{10} が窒素原子と一緒に、直鎖または分枝鎖 C_{1-4} アルキル基により場合によっては置換されている 3 ~ 7 員複素環基を形成しており；

R^{12} および R^{13} が、互いに無関係に、水素原子または直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルキル基、または C_{3-6} シクロアルキル基；またはメチレンジオキシ基または一つ以上の直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、シアノ基またはハロゲン原子により場合によっては置換されている、フェニル基、フェニル - (C_{1-4}) アルキル基、チエニル - (C_{1-4}) アルキル基もしくはフリル - (C_{1-4}) アルキル基；または - (CH_2)_m - OH もしくは - (CH_2)_o - $NR^{12}R^{13}$ 基を表すか；または

R^{12} と R^{13} が窒素原子と一緒に、直鎖または分枝鎖 C_{1-4} アルキル基により場合によっては置換されている 3 ~ 7 員複素環基を形成しており；

X が、- CH_2 - 基、- NH - 基、- NR^{11} - 基（この場合、 R^{11} は、直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルキル基もしくは C_{3-6} シクロアルキル基を表す）、または硫黄原子または酸素原子またはスルホ基またはスルホキシ基を表し；

n が、0、1 または 2 を表し；

m が、1、2、3 または 4 を表し；および

o が、1、2、3 または 4 を表す、

請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物ならびにそれらの塩、溶媒和物および光学活性異性体、前記光学活性異性体の塩、それらの溶媒和物。

【請求項 3】

R^1 が、水素原子またはメチル基を表し；

R^2 が、水素原子またはメチル基を表し；

R^3 が、フェニル基、チエニル基またはフリル基を表し；

R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 が、無関係に、水素原子、または直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルキル基、または直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-4} アルコキシ基、またはヒドロキシ基またはハロゲン原子を意味するか；または

R^4 および R^7 が、水素原子を表し、且つ、 R^5 と R^6 が一緒に、メチレンジオキシ基を形成しており；

R^8 が、水素原子またはシアノ基を表し；

R^9 および R^{10} が、メチル基、エチル基またはシクロプロピル基を表すか、 R^9 と R^{10} が窒素原子と一緒に、直鎖または分枝鎖 C_{1-4} アルキル基により場合によっては置換されている 3 ~ 7 員複素環基を形成しており；

X が、-NH- 基または酸素原子を表し；および

n が、1 を表す、

請求項 1 から 2 に記載の一般式 (I) の化合物ならびにそれらの塩、溶媒和物および光学活性異性体、ならびに前記光学活性異性体の塩および溶媒和物。

【請求項 4】

1 - (9 - ベンジルアミノ - 10 - シアノ - イミダゾ [1, 2 -] キノリン - 2 - カルボニル) ピロリジン；

N, N - ジメチル - 9 - ベンジルアミノ - 10 - シアノ - イミダゾ [1, 2 -] キノリン - 2 - カルボキサミド・半水和物；

N - エチル - 9 - ベンジルアミノ - 10 - シアノ - イミダゾ [1, 2 -] キノリン - 2 - カルボキサミド・半水和物；

1 - (9 - フルフリルアミノ - 10 - シアノ - イミダゾ [1, 2 -] キノリン - 2 - カルボニル) - ピロリジン・半水和物；または

1 - (9 - チエニルアミノ - 10 - シアノ - イミダゾ [1, 2 -] キノリン - 2 - カルボニル) - ピロリジン・半水和物

である請求項 1 から 3 に記載の化合物ならびにそれらの塩、溶媒和物および光学活性異性体、前記光学活性異性体の塩、それらの溶媒和物。

【請求項 5】

一般式 (V I I I) (式中、 R^9 および R^{10} は、請求項 1 において定義されているものと同じ意味を有する) の化合物を、一般式 (I I) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、X および n は、請求項 1 において定義されているものと同じ意味を有する) の酸またはその反応性誘導体でアシル化すること、および所望される場合には、こうして得られた一般式 (I) の化合物の置換基を、それ自体公知の方法により、互いに変換すること、および / またはこうして得られた一般式 (I) の化合物をその塩もしくは溶媒和物に変換すること、またはその塩もしくは溶媒和物からそれを遊離させること、および / またはそれをその光学活性異性形に分離すること、またはその光学活性形をラセミ形に変換することを特徴とする、一般式 (I) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、X、n、m および o は、請求項 1 において定義されているものと同じ意味を有する) の化合物、その塩、溶媒和物、光学活性異性体ならびに前記光学活性異性体の塩および溶媒和物の調製法。

【請求項 6】

有機溶媒中、塩基の存在下で前記アシル化を行うことを特徴とする、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記酸の活性化誘導体として酸ハロゲン化物または無水物を使用することを特徴とする、請求項 5 から 6 に記載の方法。

【請求項 8】

有機溶媒として、ハロゲン化炭化水素、好ましくはクロロホルムを使用することを特徴とする、請求項 5 から 6 に記載の方法。

【請求項 9】

塩基として、有機塩基、好ましくはトリエチルアミンを使用することを特徴とする、請求項 5 から 8 に記載の方法。

【請求項 10】

製薬業界で使用されている一つ以上の賦形剤との混合物で、一般式 (I) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、X および n は、請求項 1 において定義されているものと同じ意味を有する) の一つ以上の化合物またはそれらの塩

、溶媒和物もしくは光学活性異性体および前記光学活性異性体の塩、それらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項 1 1】

請求項 3 に記載の化合物一つ以上を有効成分として含有する、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

請求項 4 に記載の化合物一つ以上を有効成分として含有する、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

その発現において受容体 A_3 が一定の役割を果たす疾病の治療における、一般式 (I) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、X および n は、請求項 1 において定義されているものと同じ意味を有する) の化合物の使用。

【請求項 1 4】

心臓、腎臓、呼吸器官および中枢神経系の疾病の場合の、腫瘍細胞増殖の際のアデノシンの保護の阻害、肥満細胞脱顆粒の防止、サイトカイン生産の抑制、眼圧の低下、TNF 放出の抑制、好酸球、好中球および他の免疫細胞の移行の阻害、気管支収縮および血漿滲出の抑制のための、 A_3 リガンドとしての、請求項 1 3 に記載の一般式 (I) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、X および n は、請求項 1 において定義されているものと同じ意味を有する) の化合物の使用。

【請求項 1 5】

抗炎症、抗喘息、抗虚血、抗うつ、抗不整脈、腎臓保護、抗腫瘍、抗パーキンソン病および認識強化用医薬組成物、ならびに心筋再灌流障害、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) および成人呼吸促迫症候群 (ARDS) (慢性気管支炎、肺気腫または肺性呼吸困難を含む)、アレルギー反応 (例えば、鼻炎、ツタウルシ誘発反応、じんま疹、強皮症、関節炎)、他の自己免疫疾患、炎症性腸疾患、アジソン病、クローン病、乾癬、リウマチ、高血圧、神経機能障害、緑内障および糖尿病の治療または予防用の組成物における有効成分としての請求項 1 3 および 1 4 に記載の一般式 (I) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、X および n は、請求項 1 において定義されているものと同じ意味を有する) の化合物の、 A_3 受容体拮抗薬としての使用。

【請求項 1 6】

喘息、COPD および ARDS、緑内障、腫瘍、アレルギー性および炎症性疾患、虚血、低酸素症、不整脈および腎疾患などの疾病を治療するための有効成分としての請求項 1 3、1 4 および 1 5 に記載の一般式 (I) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、X および n は、請求項 1 において定義されているものと同じ意味を有する) の化合物の、 A_3 受容体拮抗薬としての使用。

【請求項 1 7】

$-X-(CR^1R^2)_n-R^3$ が一緒にアルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホ又はアルキルスルホキシ基を形成するならば、 R^8 は水素とは異なるという条件で、一般式 (II) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、X および n は、請求項 1 において定義されているものと同じ意味を有する) の化合物。

【請求項 1 8】

$-X-(CR^1R^2)_n-R^3$ が一緒にアルコキシ、アルキルチオ基を形成するならば、 R^8 は水素とは異なるという条件で、一般式 (III) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、X および n は、請求項 1 において定義されているものと同じ意味を有し、ならびに R^{14} は、 C_{1-4} アルキル基を表す) の化合物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0031

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 3 1 】

本発明の調製法において使用される一般式 (I I) および (I I I) の中間体は、一部は新規である。一般式 (I I) 、 (I I I) 、 (I V) および (V) の置換基は、上で定義したとおりの意味を有する。

【 手 続 補 正 3 】

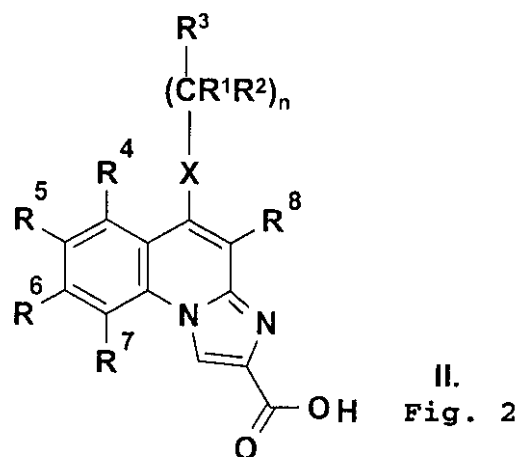
【 補 正 対 象 書 類 名 】 図 面

【 補 正 対 象 項 目 名 】 図 2

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 図 2 】



【 手 続 補 正 4 】

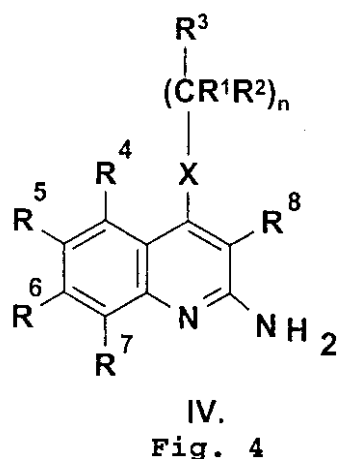
【 補 正 対 象 書 類 名 】 図 面

【 補 正 対 象 項 目 名 】 図 4

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 図 4 】



【 手 続 補 正 5 】

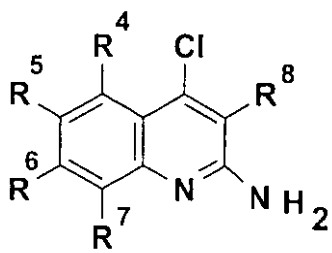
【 補 正 対 象 書 類 名 】 図 面

【 補 正 対 象 項 目 名 】 図 5

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 図 5 】



V.
Fig. 5