

【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19年1月25日(2007.1.25)

【公表番号】特表2002-532503(P2002-532503A)

【公表日】平成14年10月2日(2002.10.2)

【出願番号】特願2000-588180(P2000-588180)

【国際特許分類】

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/4985 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 487/04 1 4 0

A 6 1 K 31/4985

A 6 1 P 25/00

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 43/00 1 2 3

【手続補正書】

【提出日】平成18年11月28日(2006.11.28)

【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

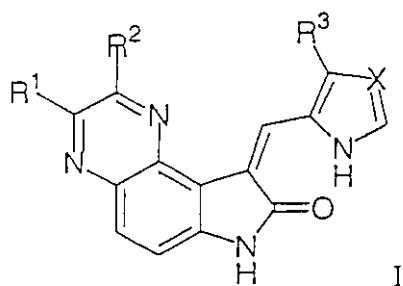
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

【化1】



[式中、

R¹およびR²は、独立に、

水素、

- OR⁴、

- COR⁴、

- COOR⁴、

- CONR⁵R⁶、
- NR⁵R⁶、

低級アルキルであって、-OR⁴、-NR⁵R⁶、ハロゲン、-COR⁴、-COOR⁴、-OCOR⁴、-CONR⁵R⁶、-CN、-SO₂R⁴、-SO₂NR⁵R⁶から成る群(a)の群員によりまたはシクロアルキル、複素環、アリーールおよびヘテロアリーール、ここで、前記シクロアルキルおよび複素環は各々、基R¹¹により置換されていてもよく、前記アリーールおよびヘテロアリーールは各々、基R¹²により置換されていてもよい、により置換されていてもよい低級アルキル、

シクロアルキルであって、先に定義された群(a)の群員によりまたは低級アルキル、複素環、アリーールおよびヘテロアリーール、ここで、前記低級アルキルおよび複素環は各々、基R¹¹により置換されていてもよく、前記アリーールおよびヘテロアリーールは各々、基R¹²により置換されていてもよい、により置換されていてもよいシクロアルキル、

複素環であって、先に定義された群(a)の群員によりまたは低級アルキル、シクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーール、ここで、前記低級アルキルおよびシクロアルキルは各々、基R¹¹により置換されていてもよく、前記アリーールおよびヘテロアリーールは各々、任意に基R¹²により置換されていてもよい、により置換されていてもよい複素環、

アリーールであって、-OR⁴、-NR⁵R⁶、ハロゲン、-NO₂、ペルフルオロアルキル、-COR⁴、-COOR⁴、-OCOR⁴、-CONR⁵R⁶、-CN、-SO₂R⁴、-SO₂NR⁵R⁶から成る群(b)の群員によりまたは低級アルキル、シクロアルキル、複素環、アリーールおよびヘテロアリーール、ここで、前記低級アルキル、シクロアルキルおよび複素環は各々、基R¹¹により置換されていてもよく、前記アリーールおよびヘテロアリーールは各々、基R¹²により置換されていてもよい、により置換されていてもよいアリーール、

ヘテロアリーールであって、先に定義された群(b)の群員によりまたは低級アルキル、シクロアルキル、複素環、アリーールおよびヘテロアリーール、ここで、前記低級アルキル、シクロアルキルおよび複素環は各々、任意に基R¹¹により置換されていてもよく、前記アリーールおよびヘテロアリーールは各々、基R¹²により置換されていてもよい、により置換されていてもよいヘテロアリーール

から成る群から選択され、あるいはその代わりに

R¹およびR²は、5～7個の原子を有する環を形成することができ、しかも該環は、任意に1以上のヘテロ原子を含みおよび任意に-OR⁸、-COR⁷、-COOR⁷、-OCOR⁴、-CONR⁷R⁹、-NR⁸R⁹または低級アルキル(基R¹¹により置換されていてもよい)から成る群の群員により置換されており、

R³は、水素、-OR⁴、-COR⁴、-COOR⁴、-OCOR⁴、-CONR⁵R⁶、ハロゲン、-CN、ペルフルオロアルキル、-NR⁵R⁶または低級アルキル、ここで前記低級アルキルは-OR⁴、-OCOR⁴または-NR⁵R⁶により置換されていてもよい、であり、

R⁴は、

水素、

低級アルキルであって、-OR⁸、-COOR⁷、-COR⁷、-CONR⁵R⁶、-NR⁵R⁶、-SO₂R⁷、-SO₂NR⁵R⁶から成る群(c)の群員によりまたはシクロアルキル、複素環、アリーールおよびヘテロアリーール、ここで、前記シクロアルキルおよび複素環は各々、基R¹¹により置換されていてもよく、前記アリーールおよびヘテロアリーールは各々、基R¹²により置換されていてもよい、により置換されていてもよい低級アルキル、

シクロアルキルであって、群(c)の群員によりまたは低級アルキル、複素環、アリーールおよびヘテロアリーール、ここで、前記低級アルキルおよび複素環は各々、基R¹¹により置換されていてもよく、前記アリーールおよびヘテロアリーールは各々、基R¹²により置換されていてもよい、により置換されていてもよいシクロアルキル、

複素環であって、群(c)の群員によりまたはシクロアルキル、低級アルキル、アリーールおよびヘテロアリーール、ここで、前記シクロアルキルおよび低級アルキルは各々、基R¹¹により置換されていてもよく、前記アリーールおよびヘテロアリーールは各々、基R¹²に

より置換されていてもよい、により置換されていてもよい複素環、

アリールであって、 $-OR^8$ 、 $-COOR^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、ペルフルオロアルキル、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ から成る群(d)の群員によりまたは低級アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールおよびヘテロアリール、ここで、前記低級アルキル、シクロアルキルおよび複素環は各々、基 R^{11} により置換されていてもよく、前記アリールおよびヘテロアリールは各々、基 R^{12} により置換されていてもよい、により置換されていてもよいアリール、および

ヘテロアリールであって、群(d)の群員によりまたはシクロアルキル、低級アルキル、複素環、アリールおよびヘテロアリール、ここで、前記低級アルキル、シクロアルキルおよび複素環は各々、基 R^{11} により置換されていてもよく、前記アリールおよびヘテロアリールは各々、基 R^{12} により置換されていてもよい、により置換されていてもよいヘテロアリール

であり、

R^5 および R^6 は各々、独立に、

水素、

$-COR^7$ 、

$-COOR^7$ 、

$-CONR^7R^9$ 、

低級アルキルであって、 $-OR^8$ 、 $-COOR^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ から成る群(e)の群員によりまたはシクロアルキル、複素環、アリールおよびヘテロアリール、ここで、前記シクロアルキルおよび複素環は各々、基 R^{11} により置換されていてもよく、前記アリールおよびヘテロアリールは各々、基 R^{12} により置換されていてもよい、により置換されていてもよい低級アルキル、

シクロアルキルであって、先に定義された群(e)の群員によりまたは低級アルキル、複素環、アリールおよびヘテロアリール、ここで、前記低級アルキルおよび複素環は各々、基 R^{11} により置換されていてもよく、前記アリールおよびヘテロアリールは各々、基 R^{12} により置換されていてもよい、により置換されていてもよいシクロアルキル、

複素環であって、先に定義された群(e)の群員によりまたはシクロアルキル、低級アルキル、アリールおよびヘテロアリール、ここで、前記シクロアルキルおよび低級アルキルは各々、基 R^{11} により置換されていてもよく、前記アリールおよびヘテロアリールは各々、基 R^{12} により置換されていてもよい、により置換されていてもよい複素環、

アリールであって、 $-OR^8$ 、 $-COOR^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、ペルフルオロアルキル、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ から成る群(f)の群員によりまたは低級アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールおよびヘテロアリール、ここで、前記低級アルキル、シクロアルキルおよび複素環は各々、基 R^{11} により置換されていてもよく、前記アリールおよびヘテロアリールは各々、基 R^{12} により置換されていてもよい、により置換されていてもよいアリール、および

ヘテロアリールであって、先に定義された群(f)の群員によりまたは低級アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールおよびヘテロアリール、ここで、前記低級アルキル、シクロアルキルおよび複素環は各々、基 R^{11} により置換されていてもよく、前記アリールおよびヘテロアリールは各々、基 R^{12} により置換されていてもよい、により置換されていてもよいヘテロアリール

であり、あるいはその代わりに

$-NR^5R^6$ は、3～7個の原子を有する環を形成することができ、しかも該環は、任意に1以上の追加のヘテロ原子を含みおよび任意に低級アルキル、 $-OR^8$ 、 $-COR^7$ 、 $-COOR^7$ 、 $-CONR^7R^9$ または $-NR^8R^9$ により置換されており、

R^7 は、水素または低級アルキル、ここで、前記低級アルキルはシクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、 $-OR^9$ または $-NR^8R^9$ から成る群の群員により置換されていてもよい、であり、

R^8 は、水素、 $-COR^9$ 、 $-CONR^{10}R^9$ 、または R^{11} により置換されていてもよい

低級アルキル、であり、

R^9 および R^{10} は各々、独立に、水素または低級アルキルであり、

R^{11} は、 $-OR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-COOR^9$ 、 $-OCOR^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-N(COR^9)R^{10}$ 、 $-SO_2R^9$ または $-SO_2NR^9R^{10}$ であり、

R^{12} は、 $-OR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-COOR^9$ 、 $-OCOR^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-N(COR^9)R^{10}$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ またはペルフルオロアルキルであり、

X は、 $-N-$ または $-C-$ である。1

で表される化合物、並びに式 I の化合物のプロドラッグおよび医薬として活性な代謝物；並びに前記の化合物の医薬として許容し得る塩。

【請求項 2】 請求項 1 の化合物であって、

R^1 および R^2 が、独立に、

水素、

$-NR^5R^6$ 、

低級アルキルであって、 $-R^{11}$ 、シクロアルキル、複素環、アリールおよびヘテロアリール、ここで、前記シクロアルキルおよび複素環は、 R^{11} により置換されていてもよく、前記アリールおよびヘテロアリールは、 R^{12} により置換されていてもよい、により置換されていてもよい低級アルキル、

シクロアルキルであって、 R^{11} 、低級アルキル、複素環、アリールおよびヘテロアリール、ここで、前記低級アルキルおよび複素環は、 R^{11} により置換されていてもよく、前記アリールおよびヘテロアリールは、 R^{12} により置換されていてもよい、により置換されていてもよいシクロアルキル、

複素環であって、 R^{11} 、低級アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール、ここで、前記低級アルキルおよびシクロアルキルは、 R^{11} により置換されていてもよく、前記アリールおよびヘテロアリールは、 R^{12} により置換されていてもよい、により置換されていてもよい複素環、

アリールであって、 R^{12} 、低級アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールおよびヘテロアリール、ここで、前記低級アルキル、複素環およびシクロアルキルは、 R^{11} により置換されていてもよく、前記アリールおよびヘテロアリールは、 R^{12} により置換されていてもよい、により置換されていてもよいアリール、

ヘテロアリールであって、 R^{12} 、低級アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールおよびヘテロアリール、ここで、前記低級アルキル、シクロアルキルおよび複素環は、 R^{11} により置換されていてもよく、前記アリールおよびヘテロアリールは、 R^{12} により置換されていてもよい、により置換されていてもよいヘテロアリールであり、あるいはその代わりに

R^1 および R^2 が、5～7 個の原子を有ししかも任意に $-OR^8$ 、 $-COR^7$ 、 $-COOR^7$ 、 $-CONR^7R^9$ 、 $-NR^8R^9$ および R^{11} により置換されていてもよい低級アルキルから成る群により置換されている、環を形成し得るものである、前記化合物。

【請求項 3】 R^3 が、水素、 $-OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、または低級アルキル、ここで前記低級アルキルは $-OR^4$ および $-NR^5R^6$ から成る群により置換されていてもよい、である、請求項 2 の化合物。

【請求項 4】 R^3 が、水素、 $-OR^9$ 、または低級アルキル、ここで前記低級アルキルは $-OR^9$ および $-NR^9R^{10}$ から成る群により置換されていてもよい、である、請求項 2 の化合物。

【請求項 5】 (Z) - 7, 9 - ジヒドロ - 2, 3 - ジメチル - 9 - [(3 - メトキシ - 1 H - ピロール - 2 - イル)メチレン] - 8 H - ピロロ[3, 2 - f]キノキサリン - 8 - オンである、請求項 1 の化合物。

【請求項 6】 (Z) - 3 - ブチル - 7, 9 - ジヒドロ - 9 - [(3 - メトキシ - 1 H - ピロール - 2 - イル)メチレン] - 2 - メチル - 8 H - ピロロ[3, 2 - f]キノキ

サリン - 8 - オンである、請求項 1 の化合物。

【請求項 7】 (Z) - 2 - ブチル - 7 , 9 - ジヒドロ - 9 - [(3 - メトキシ - 1 H - ピロール - 2 - イル) メチレン] - 3 - メチル - 8 H - ピロロ [3 , 2 - f] キノキサリン - 8 - オンである、請求項 1 の化合物。

【請求項 8】 (Z) - 7 , 9 - ジヒドロ - 9 - [(3 - メトキシ - 1 H - ピロール - 2 - イル) メチレン] - 2 - メチル - 3 - フェニル - 8 H - ピロロ [3 , 2 - f] キノキサリン - 8 - オンである、請求項 1 の化合物。

【請求項 9】 (Z) - 7 , 9 - ジヒドロ - 9 - [(3 - メトキシ - 1 H - ピロール - 2 - イル) メチレン] - 3 - メチル - 2 - フェニル - 8 H - ピロロ [3 , 2 - f] キノキサリン - 8 - オンである、請求項 1 の化合物。

【請求項 10】 (Z) - 7 , 9 - ジヒドロ - 2 , 3 - ジ (2 - フラニル) - 9 - [(3 - メトキシ - 1 H - ピロール - 2 - イル) メチレン] - 8 H - ピロロ [3 , 2 - f] キノキサリン - 8 - オンである、請求項 1 の化合物。

【請求項 11】 (Z) - 1 , 3 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - [(3 - メトキシ - 1 H - ピロール - 2 - イル) メチレン] - 2 H - ピロロ [3 , 2 - a] フェナジン - 2 - オンである、請求項 1 の化合物。

【請求項 12】 活性成分として請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項の化合物と、医薬として許容し得る担体または賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 13】 薬としての、特に炎症および神経変性疾患特にリウマチ様関節炎の処置および / もしくは制御用のまたは充実性腫瘍、特に乳房もしくは結腸の腫瘍を処置するための、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項の化合物。

【請求項 14】 炎症および神経変性疾患、特にリウマチ様関節炎の処置および / もしくは制御用のまたは充実性腫瘍、特に乳房もしくは結腸の腫瘍を処置するための、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に定義された式 I の化合物またはその医薬として許容し得る塩を含む医薬組成物。