

【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10月23日(2008.10.23)

【公表番号】特表2008-512395(P2008-512395A)

【公表日】平成20年4月24日(2008.4.24)

【年通号数】公開・登録公報2008-016

【出願番号】特願2007-530547(P2007-530547)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/4433 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

C 0 7 D 311/58 (2006.01)

A 6 1 K 31/352 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

C 0 7 D 405/04 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/4433

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 3/10

C 0 7 D 311/58

A 6 1 K 31/352

A 6 1 P 25/28

C 0 7 D 405/04

【手続補正書】

【提出日】平成20年9月2日(2008.9.2)

【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

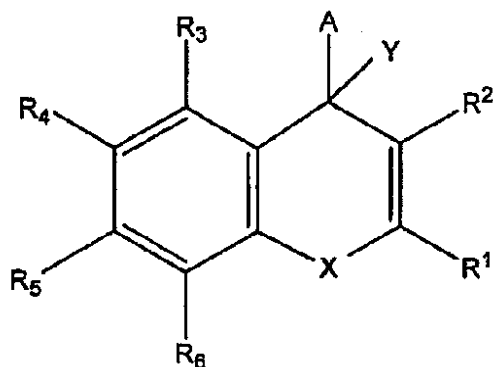
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



[式中、

Aは、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、またはヘテロシクリルであり、これらの各々は適宜置換されていてもよく；

Xは、O、NR'またはSであり、その中でR'は水素、適宜置換されたアルキル、適宜置換されたアルケニル、適宜置換されたアルキニル、適宜置換されたアリール、適宜置換されたアシル、適宜置換されたヘテロアリール、適宜置換されたカルボシクリル、または適宜置換されたヘテロシクリルであり；

R¹は、NR⁷R⁸、NHCOR₈、N(COR₈)₂、N(COR₇)(COR₈)、N=CHOR₈またはN=CHR₈であり、その中でR⁷およびR⁸は、H、適宜置換されたアルキル、適宜置換されたアリールから独立して選択されるか、あるいはR⁷およびR⁸は、それらに結合する窒素原子と共に適宜置換されていてもよい3 - 8員環を形成し；

R²は、CN、CO₂R⁹、C(O)O(O)R⁹、C(O)R⁹、またはC(O)NR⁹R¹⁰であり、その中でR⁹およびR¹⁰は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、ヘテロシクリルおよび水素から独立して選択され、水素を除くこれらの各々は適宜置換されていてもよく、あるいはR⁹およびR¹⁰は、それらに結合する窒素原子と共に適宜置換されていてもよい3 - 8員環を形成し；

R³ - R⁶は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、カルボシクリル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アミノ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、カルボキシエステル、メチレンジオキシ、アミド、チオ、アルキルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、カルボシクリルチオ、アシルチオ、およびアジドから独立して選択され、これらの各々は必要に応じて適宜置換されていてもよく、あるいは隣接するR³ - R⁶のいずれかの二つは、それらに結合する原子と共に適宜置換されていてもよい3 - 8員環を形成し；および

Yは、水素またはC₁₋₁₀アルキルである]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくはプロドラッグを含む、IRAP活性の阻害剤。

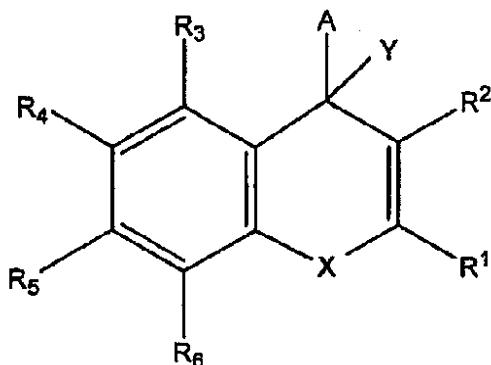
【請求項2】

IRAPが患者の体内で阻害される、請求項1の阻害剤。

【請求項3】

式(I)：

【化2】



[式中、

Aは、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、またはヘテロシクリルであり、これらの各々は適宜置換されていてもよく；

Xは、O、NR'またはSであり、その中でR'は水素、適宜置換されるアルキル、適宜置換されるアルケニル、適宜置換されるアルキニル、適宜置換されるアリール、適宜置換されるアシル、適宜置換されるヘテロアリール、適宜置換されるカルボシクリル、あるいは適宜置換されるヘテロシクリルであり；

R¹は、NR⁷R⁸、NHCOR₈、N(COR₈)₂、N(COR₇)(COR₈)、N=CHOR₈、またはN=CHR₈であり、その中でR⁷およびR⁸はH、適宜置換されたアルキ

ル、適宜置換されたアリールから独立して選択されるか、あるいは R^7 および R^8 は、それらに結合する窒素原子と共に適宜置換されていてもよい3 - 8員環を形成し；

R^2 は、 CN 、 CO_2R^9 、 $C(O)O(O)R^9$ 、 $C(O)R^9$ 、または $C(O)NR^9R^{10}$ であり、その中で R^9 および R^{10} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、ヘテロシクリルおよび水素から独立して選択され、水素を除くこれらの各々は適宜置換されていてもよく、あるいは R^9 および R^{10} は、それらに結合する窒素原子と共に適宜置換されていてもよい3 - 8員環を形成し；

$R^3 - R^6$ は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、カルボシクリル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アミノ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、カルボキシエステル、メチレンジオキシ、アミド、チオ、アルキルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、カルボシクリルチオ、アシルチオ、およびアジドから独立して選択され、これらの各々は必要に応じて適宜置換されていてもよく、あるいは隣接する $R^3 - R^6$ のいずれかの二つは、それらに結合する原子と共に適宜置換されていてもよい3 - 8員環を形成し；および

Yは、水素、または C_{1-10} アルキルである]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくはプロドラッグを含む、IRAP活性が関わる疾患または症状の治療剤。

【請求項4】

疾患または障害が、グルコースの恒常性の異常または記憶喪失もしくは障害である、請求項3の治療剤。

【請求項5】

疾患または障害が、I型糖尿病、II型糖尿病、または高血糖である、請求項4の治療剤。

【請求項6】

Aがアリールまたはヘテロアリールである、請求項3の治療剤。

【請求項7】

Aが5 - 6員環である、請求項3の治療剤。

【請求項8】

Aが適宜置換された5 - 6員環アリールまたはヘテロアリールである、請求項7の治療剤。

【請求項9】

Aが適宜置換されたフェニルまたはピリジルである、請求項8の治療剤。

【請求項10】

XがOである、請求項3の治療剤。

【請求項11】

Yが水素である、請求項3の治療剤。

【請求項12】

R^1 が NR^7R^8 である、請求項3の治療剤。

【請求項13】

R^1 が NH_2 である、請求項12の治療剤。

【請求項14】

R^2 が CN 、 CO_2R^9 、または $C(O)NR^9R^{10}$ 、または $C(O)R^9$ である、請求項3の治療剤。

【請求項15】

$R^3 - R^6$ がH、OH、CN、ハロ、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルコキシ、フェニル、ハロフェニル、ヒドロキシフェニル、アミノフェニル、アルキルフェニル、 NH_2 、 NHC_{1-10} アルキル、 NC_{1-10} アルキル C_{1-10} アルキル、 NO_2 、 $+NO_2H$ 、ハロアルキル、アシル、アシルオキシ、カルボキシエステル、 CO_2H 、アミド、チオ、

アルキルチオから選択され、隣接する $R^3 - R^6$ の 2 つがメチレンジオキシを形成する、請求項 3 の治療剤。

【請求項 16】

R_3 、 R_4 、および R_6 がすべて水素である、請求項 3 の治療剤。

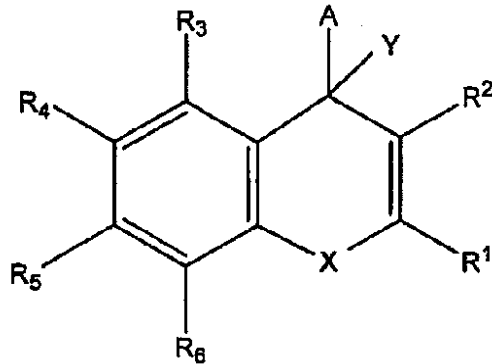
【請求項 17】

R^5 が OH、CN、ハロ、 C_{1-10} アルキル、 NO_2 、 $+NO_2H$ 、 NH_2 、 NHC_{1-10} アルキル、 NC_{1-10} アルキル C_{1-10} アルキルから選択される、請求項 15 の治療剤。

【請求項 18】

式 (I) :

【化 3】



[式中、

A は、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、またはヘテロシクリルであり、これらの各々は適宜置換されていてもよく；

X は、O、 NR' または S であり、その中で R' は水素、適宜置換されるアルキル、適宜置換されるアルケニル、適宜置換されるアルキニル、適宜置換されるアリール、適宜置換されるアシル、適宜置換されるヘテロアリール、適宜置換されるカルボシクリル、あるいは適宜置換されるヘテロシクリルであり；

R^1 は、 NR^7R^8 、 $NHCOR_8$ 、 $N(COR_8)_2$ 、 $N(COR_7)(COR_8)$ 、 $N=CHOR_8$ 、または $N=CHR_8$ であり、その中で R^7 および R^8 は H、適宜置換されたアルキル、適宜置換されたアリールから独立して選択されるか、あるいは R^7 および R^8 は、それらに結合する窒素原子と共に適宜置換されていてもよい 3 - 8 員環を形成し；

R^2 は、CN、 CO_2R^9 、 $C(O)O(O)R^9$ 、 $C(O)R^9$ 、または $C(O)NR^9R^{10}$ であり、その中で R^9 および R^{10} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、ヘテロシクリルおよび水素から独立して選択され、水素を除くこれらの各々は適宜置換されていてもよく、あるいは R^9 および R^{10} は、それらに結合する窒素原子と共に適宜置換されていてもよい 3 - 8 員環を形成し；

$R^3 - R^6$ は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、カルボシクリル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アミノ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、カルボキシエステル、メチレンジオキシ、アミド、チオ、アルキルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、カルボシクリルチオ、アシルチオ、およびアジドから独立して選択され、これらの各々は必要に応じて適宜置換されていてもよく、あるいは隣接する $R^3 - R^6$ のいずれかの 2 つは、それらに結合する原子と共に適宜置換されていてもよい 3 - 8 員環を形成し；および

Y は、水素、または C_{1-10} アルキルである]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくはプロドラッグを含む、記憶および/または学習を増強するための薬物。

【請求項 19】

A がアリールまたはヘテロアリールである、請求項 18 の薬物。

【請求項 20】

A が 5 - 6 員環である、請求項 18 の薬物。

【請求項 21】

A が適宜置換された 5 - 6 員環アリールまたはヘテロアリールである、請求項 20 の薬物。

【請求項 22】

A が適宜置換されたフェニルまたはピリジルである、請求項 21 の薬物。

【請求項 23】

X が O である、請求項 18 の薬物。

【請求項 24】

Y が水素である、請求項 18 の薬物。

【請求項 25】

R¹ が NR⁷R⁸ である、請求項 18 の薬物。

【請求項 26】

R¹ が NH₂ である、請求項 25 の薬物。

【請求項 27】

R² が CN、CO₂R⁹、または C(O)NR⁹R¹⁰、または C(O)R⁹ である、請求項 18 の薬物。

【請求項 28】

R³ - R⁶ が H、OH、CN、ハロ、C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₁₋₁₀アルコキシ、フェニル、ハロフェニル、ヒドロキシフェニル、アミノフェニル、アルキルフェニル、NH₂、NHCC₁₋₁₀アルキル、NCC₁₋₁₀アルキルC₁₋₁₀アルキル、NO₂、⁺NO₂H、ハロアルキル、アシル、アシルオキシ、カルボキシエステル、CO₂H、アミド、チオ、アルキルチオから選択され、隣接する R³ - R⁶ の 2 つがメチレンジオキシを形成する、請求項 18 の薬物。

【請求項 29】

R₃、R₄、および R₆ がすべて水素である、請求項 18 の薬物。

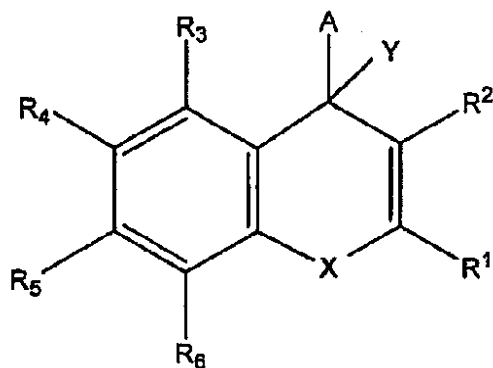
【請求項 30】

R³ が OH、CN、ハロ、C₁₋₁₀アルキル、NO₂、⁺NO₂H、NH₂、NHCC₁₋₁₀アルキル、および NCC₁₋₁₀アルキルC₁₋₁₀アルキルから選択される、請求項 28 の薬物。

【請求項 31】

式 (I) :

【化 4】



[式中、

A は、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、またはヘテロシクリルであり、これらの各々は適宜置換されていてもよく；

X は、O、NR' または S であり、その中で R' は水素、適宜置換されるアルキル、適宜置換されるアルケニル、適宜置換されるアルキニル、適宜置換されるアリール、適宜置

換されるアシル、適宜置換されるヘテロアリール、適宜置換されるカルボシクリル、あるいは適宜置換されるヘテロシクリルであり；

R^1 は、 NR^7R^8 、 $NHCOR_8$ 、 $N(COR_8)_2$ 、 $N(COR_7)(COR_8)$ 、 $N=CHOR_8$ 、または $N=CHR_8$ であり、その中で R^7 および R^8 はH、適宜置換されたアルキル、適宜置換されたアリールから独立して選択されるか、あるいは R^7 および R^8 は、それらに結合する窒素原子と共に適宜置換されていてよい3 - 8員環を形成し；

R^2 は、 CN 、 CO_2R^9 、 $C(O)O(O)R^9$ 、 $C(O)R^9$ 、または $C(O)NR^9R^{10}$ であり、その中で R^9 および R^{10} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、ヘテロシクリルおよび水素から独立して選択され、水素を除くこれらの各々は適宜置換されていてよく、あるいは R^9 および R^{10} は、それらに結合する窒素原子と共に適宜置換されていてよい3 - 8員環を形成し；

$R^3 - R^6$ は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、カルボシクリル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アミノ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、カルボキシエステル、メチレンジオキシ、アミド、チオ、アルキルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、カルボシクリルチオ、アシルチオ、およびアジドから独立して選択され、これらの各々は必要に応じて適宜置換されていてよく、あるいは隣接する $R^3 - R^6$ のいずれかの二つは、それらに結合する原子と共に適宜置換されていてよい3 - 8員環を形成し；および

Y は、水素、または C_{1-10} アルキルである]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくはプロドラッグのIRAP阻害活性の測定方法であって、

(a) IRAP、IRAPの基質、および前記化合物のインキュベート；並びに

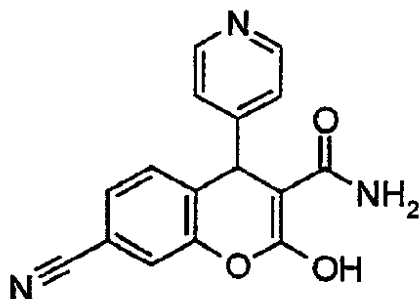
(b) 基質の切断の速度または程度の評価；

の段階を含むことを特徴とし、対照実験との比較で、基質の切断の速度または程度の減少または阻害が、化合物のIRAP阻害活性を示していることを特徴とする方法。

【請求項32】

式：

【化5】

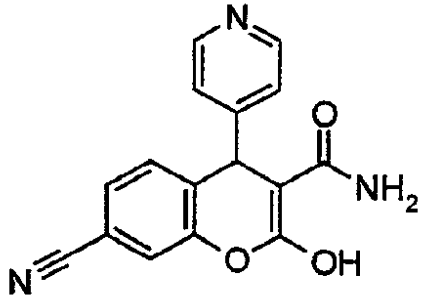


の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくはプロドラッグを含む、IRAP活性の阻害剤。

【請求項33】

式：

【化6】

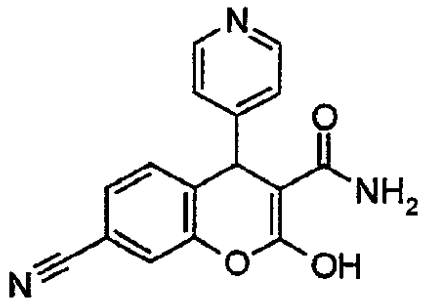


の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくはプロドラッグを含む、IRAP活性が関わる疾患または症状の治療剤。

【請求項34】

式：

【化7】



の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくはプロドラッグを含む、記憶および/または学習を増強するための薬物。