

【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26年1月23日 (2014.1.23)

【公表番号】特表2013-512962(P2013-512962A)

【公表日】平成25年4月18日 (2013.4.18)

【年通号数】公開・登録公報2013-018

【出願番号】特願2012-543213(P2012-543213)

【国際特許分類】

C 07 C 311/48 (2006.01)

C 07 C 317/14 (2006.01)

C 07 C 311/51 (2006.01)

A 61 P 9/00 (2006.01)

A 61 P 9/10 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 9/12 (2006.01)

A 61 P 9/04 (2006.01)

A 61 P 15/00 (2006.01)

A 61 P 1/18 (2006.01)

A 61 P 13/08 (2006.01)

A 61 P 1/04 (2006.01)

A 61 K 31/18 (2006.01)

A 61 K 31/351 (2006.01)

A 61 K 31/445 (2006.01)

A 61 K 31/357 (2006.01)

A 61 K 31/495 (2006.01)

A 61 K 31/496 (2006.01)

A 61 K 31/5375 (2006.01)

A 61 K 31/5377 (2006.01)

A 61 K 31/4545 (2006.01)

A 61 K 31/40 (2006.01)

A 61 K 31/4406 (2006.01)

A 61 K 31/4166 (2006.01)

A 61 K 31/4035 (2006.01)

A 61 K 31/381 (2006.01)

A 61 K 31/343 (2006.01)

【 F I 】

C 07 C 311/48 C S P

C 07 C 317/14

C 07 C 311/51

A 61 P 9/00

A 61 P 9/10

A 61 P 35/00

A 61 P 9/12

A 61 P 9/04

A 61 P 15/00

A 61 P 1/18

A 61 P 13/08

A 61 P 1/04

A 61 K 31/18

A 6 1 K 31/351
 A 6 1 K 31/445
 A 6 1 K 31/357
 A 6 1 K 31/495
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/5375
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 K 31/40
 A 6 1 K 31/4406
 A 6 1 K 31/4166
 A 6 1 K 31/4035
 A 6 1 K 31/381
 A 6 1 K 31/343

【手続補正書】

【提出日】平成25年11月28日(2013.11.28)

【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

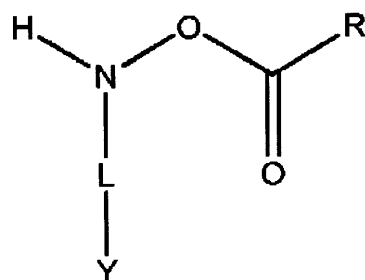
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(I)

式中：

L は、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ または結合であり；

Y は W、アルキルまたはアリールであり、ここで前記アルキルおよびアリールは、非置換であるか、または独立して W から選択された 1 つもしくは 2 つ以上の置換基で置換されており；

W は、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COR}^1$ 、 $-\text{COOR}^1$ 、 $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{R}^1)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^1$ または $-\text{COX}$ であり、ここで X はハロであり、 R^1 および R^2 は独立してアルキルもしくはアリールであるか、または R^1 および R^2 は、一緒になってシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルを形成し、ここで前記シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルは、非置換であるかまたは 1 つもしくは 2 つ以上の置換基で置換されており；

R は水素、アルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ベンジル、アルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、アリールオキシ、ベンジロキシ、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ または $-\text{N}(\text{OR}^3$

） R^4 であり、ここで前記アルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ベンジル、アルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、アリールオキシおよびベンジルオキシは、非置換であるかまたは1つもしくは2つ以上の置換基で置換されており；また

R^3 および R^4 は、独立してアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはアリールであり、ここで前記アルキル、ヘテロシクロアルキルおよびアリールは、非置換であるかまたは1つもしくは2つ以上の置換基で置換されており；

ただし、 L が $-SO_2-$ であり、 R がメチルである場合には、 Y はフェニルではなく；また

ただし、 Y が W であり、 W が $-OH$ である場合には、 L は結合である、
で表される化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項2】

L が $-SO_2-$ である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項3】

Y がアリールであり、前記アリールが、非置換であるかまたは独立して W から選択された1つもしくは2つ以上の置換基で置換されている、請求項1または2に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項4】

Y がアリールであり、前記アリールが、非置換であるかまたは独立して W から選択された1つもしくは2つの置換基で置換されている、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項5】

Y がフェニルであり、前記フェニルが、非置換であるかまたは独立して W から選択された1つもしくは2つ以上の置換基で置換されている、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項6】

W がハロまたは $-SO_2R^1$ である、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項7】

W がクロロ、プロモまたは $-SO_2R^1$ である、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項8】

R がアルキルまたはフェニルであり、ここで前記アルキルおよびフェニルが、非置換であるかまたは1つもしくは2つ以上のハロで置換されている、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項9】

Y がアルキルであり、前記アルキルが、非置換であるかまたは独立して W から選択された1つもしくは2つ以上の置換基で置換されている、請求項1または2に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項10】

Y がアルキルであり、前記アルキルが、非置換であるかまたは1つもしくは2つ以上のハロで置換されている、請求項1、2または9に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項11】

R がアルキルまたはフェニルであり、ここで前記アルキルおよびフェニルが、非置換であるかまたは独立してハロ、ニトロ、アルキルスルホニルおよびトリハロメチルから選択された1つもしくは2つ以上の置換基で置換されている、請求項1から7及び9のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項12】

化合物が、以下：

N - アセチルオキシ - 2 - プロモベンゼンスルホンアミド；

N - アセチルオキシ - 2 , 6 - ジクロロベンゼンスルホンアミド ;
 N - アセチルオキシ - 2 , 6 - ジブromoベンゼンスルホンアミド ;
 N - ベンゾイルオキシ - ベンゼンスルホンアミド ;
 N - (トリフルオロアセチルオキシ) - ベンゼンスルホンアミド ;
 N - (トリフルオロアセチルオキシ) - 2 , 6 - ジクロロベンゼンスルホンアミド ;
 N - (トリメチルアセチルオキシ) - 2 , 6 - ジクロロベンゼンスルホンアミド ;
 N - (トリメチルアセチルオキシ) - 2 - ブromoベンゼンスルホンアミド ;
 N - (アセチルオキシ) - 2 - (メチルスルホニル) ベンゼンスルホンアミド ;
 2 - (メチルスルホニル) - N - (プロパノイルオキシ) ベンゼンスルホンアミド ;
 N - [(2 - メチルプロパノイル) オキシ] - 2 - (メチルスルホニル) ベンゼンスルホンアミド ;
 N - [(2 , 2 - ジメチルプロパノイル) オキシ] - 2 - (メチルスルホニル) ベンゼンスルホンアミド ;
 2 - (メチルスルホニル) - N - [(フェニルカルボニル) オキシ] ベンゼンスルホンアミド ;
 N - ヒドロキシ - N - ベンゾイル - ベンゼンスルホンアミド ;
 N - ヒドロキシ - N - トリメチルアセチル - 2 , 6 - ジクロロベンゼンスルホンアミド ;
 N - [(2 - ブromoフェニル) スルホニル] - N - ヒドロキシモルホリン - 4 - カルボキサミド ;
 (2 - メタンスルホニルベンゼン) - スルホンアミド - オキサン - 4 - イルカーボネート ;
 (2 - ブromoベンゼン) スルホンアミド - オキサン - 4 - イルカーボネート ;
 (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) (2 - メタンスルホニルベンゼン) - スルホンアミドカーボネート ;
 2 - メタンスルホニル - N - [(メトキシカルボニル) オキシ] ベンゼン - 1 - スルホンアミド ;
 2 - メタンスルホニル - N - { [(2 - メトキシエトキシ) カルボニル] オキシ } - ベンゼン - 1 - スルホンアミド ;
 2 - メタンスルホニル - N - ({ [2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ] カルボニル } - オキシ) ベンゼン - 1 - スルホンアミド ;
 (4 S) - 4 - [({ [(2 - メタンスルホニルベンゼン) スルホンアミドオキシ] カルボニル } オキシ) メチル] - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサラン ;
 N - ({ [(1 , 3 - ジエトキシプロパン - 2 - イル) オキシ] カルボニル } オキシ) - 2 - メタンスルホニルベンゼン - 1 - スルホンアミド ;
 3 - ({ [(2 - メタンスルホニルベンゼン) - スルホンアミドオキシ] カルボニル } オキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール ;
 4 - ({ [(2 - メタンスルホニルベンゼン) - スルホンアミドオキシ] カルボニル } オキシ) - ブタン - 1 - オール ;
 2 - ({ [(2 - メタンスルホニルベンゼン) スルホンアミドオキシ] カルボニル } オキシ) エタン - 1 - オール ;
 (2 - メタンスルホニルベンゼン) - スルホンアミド - N , N - ジメチルカルバメート ;
 (2 - ブromoベンゼン) スルホンアミド - N , N - ジメチルカルバメート ;
 (2 - メタンスルホニルベンゼン) - スルホンアミド - モルホリン - 4 - カルボキシレート ;
 (2 - メタンスルホニルベンゼン) - スルホンアミド - 4 - アセチルピペラジン - 1 - カルボキシレート ;
 (2 - メタンスルホニルベンゼン) - スルホンアミド - N - シクロヘキシル - N - メチルカルバメート ;
 (2 - メタンスルホニルベンゼン) - スルホンアミド - ピペラジン - 1 - カルボキシレート ;

(2 - メタンスルホニルベンゼン) - スルホンアミド - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルカルバメート ;

(2 - メタンスルホニルベンゼン) - スルホンアミド - 4 - (ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ;

(2 - メタンスルホニルベンゼン) - スルホンアミド - 4 - (モルホリン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

(2 - メタンスルホニルベンゼン) - スルホンアミド - N , N - ジエチルカルバメート ;

(2 - メタンスルホニルベンゼン) - スルホンアミド - 4 - (ピペリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

(2 - メタンスルホニルベンゼン) - スルホンアミド - N - メトキシ - N - メチルカルバメート ;

(2 - メタンスルホニルベンゼン) - スルホンアミド - ピロリジン - 1 - カルボキシレート ;

2 - [(カルボキシメチル) ({ [(2 - メタンスルホニル - ベンゼン) スルホンアミドオキシ] カルボニル }) アミノ] 酢酸 ;

(2 - メタンスルホニルベンゼン) - スルホンアミド - 4 - カルバモイルピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

(2 - メタンスルホニルベンゼン) - スルホンアミド - N - メチル - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) カルバメート ;

2 - ({ [(2 - メタンスルホニルベンゼン) スルホンアミドオキシ] カルボニル } (メチル) - アミノ) 酢酸 ;

(2 - メタンスルホニルベンゼン) - スルホンアミド - N - メチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルバメート ;

2 - [(カルボキシメチル) ({ [(2 - メタンスルホニルベンゼン) スルホンアミドオキシ] カルボニル }) アミノ] 酢酸 ;

(2 - メタンスルホニルベンゼン) - スルホンアミド - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - カルボキシレート ;

(2 - メタンスルホニルベンゼン) - スルホンアミド - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキシレート ;

[2 - クロロ - 5 - (ジメチルカルバモイル) ベンゼン] - スルホンアミド 2 , 2 - ジメチルプロパノエート ;

(2 - メタンスルホニルベンゼン) スルホンアミド - 2 - (アセチルオキシ) ベンゾエート ;

(2 - メタンスルホニルベンゼン) スルホンアミド - 2 - [4 - (2 - メチルプロピル) フェニル] プロパノエート ;

(2 - プロモベンゼン) スルホンアミド - ベンゾエート ;

(2 - プロモベンゼン) スルホンアミド - 2 - メチルプロパノエート ;

(2 - クロロベンゼン) スルホンアミド - 2 , 2 - ジメチルプロパノエート ;

[2 - クロロ - 5 - (ジメチルカルバモイル) ベンゼン] - スルホンアミドアセテート ;

[2 - クロロ - 5 - (ジメチルカルバモイル) ベンゼン] - スルホンアミド - 2 - (アセチルオキシ) ベンゾエート ;

(2 - クロロベンゼン) スルホンアミド - 2 - メチルプロパノエート

(2 - プロモベンゼン) スルホンアミド - 2 - フェニルアセテート ;

(2 - プロモベンゼン) スルホンアミド - 2 - フェニルブタノエート ;

(2 - メタンスルホニルベンゼン) - スルホンアミド - 2 - フェニルブタノエート ;

(2 - メタンスルホニルベンゼン) スルホンアミド - (2 S) - 2 - (1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 2 - イル) - 3 - メチルブタノエート ;

(2 - プロモベンゼン) スルホンアミド - (2 S) - 2 - (1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 2 - イル) - 3 - メチルブタノエート ;

(2 - プロモベンゼン) スルホンアミド - 2 - メチル - 2 - フェニルプロパノエート ;

(2 - ブロモベンゼン) スルホンアミド - 1 - フェニルシクロペンタン - 1 - カルボキシレート ;

(2 - ブロモベンゼン) スルホンアミド - 1 - アセチルピロリジン - 2 - カルボキシレート ;

(2 - ブロモベンゼン) スルホンアミド - (2 S) - 2 - フェニルプロパノエート ;

(2 - ブロモベンゼン) スルホンアミド - (2 R) - 2 - フェニルプロパノエート ;

(3 - メタンスルホニルベンゼン) スルホンアミド - 2 , 2 - ジメチルプロパノエート ;

(3 - メタンスルホニルベンゼン) スルホンアミド - 2 - メチルプロパノエート ;

(2 - メタンスルホニルベンゼン) スルホンアミド - 2 - (N - メチルアセトアミド) アセテート ;

(2 - メタンスルホニルベンゼン) スルホンアミド - (2 S) - 4 - メチル - 2 - (メチルアミノ) ペタノエート ;

(2 - メタンスルホニルベンゼン) スルホンアミド - (2 R) - 2 - (メチルアミノ) プロパノエート ;

(2 - メタンスルホニルベンゼン) スルホンアミド - (2 S) - 2 - (メチルアミノ) プロパノエート ;

(2 - メタンスルホニルベンゼン) - スルホンアミド - 2 - (メチルアミノ) アセテート ;

(2 - メタンスルホニルベンゼン) - スルホンアミド - (2 S) - 3 - メチル - 2 - (メチルアミノ) ブタノエート ;

メタンスルホンアミド - 2 , 2 - ジメチルプロパノエート ;

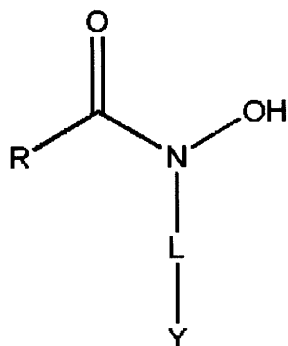
[(4 - クロロフェニル) メタン] - スルホンアミド - 2 , 2 - ジメチルプロパノエート ;

から選択された請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 13】

式 (I I)

【化 2】



(II)

式中：

L は、- S O₂ -、- O - または結合であり；

Y は W、アルキルまたはアリールであり、ここで前記アルキルおよびアリールは、非置換であるかまたは独立して W から選択された 1 つもしくは 2 つ以上の置換基で置換されており；

W は、ハロ、- O H、- C N、- N O₂、- C O R¹、- C O O R¹、- C O N R¹ R²、- C H (C (O) R¹)₂、- S O₂ R¹ または - C O X であり、ここで X はハロであり、また R¹ および R² は独立してアルキルもしくはアリールであるか、または R¹ および R² は、一緒になってシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルを形成し、ここで前記シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルは、非置換であるかまたは 1 つもしくは

2 つ以上の置換基で置換されており；

R は水素、アルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ベンジル、アルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、アリールオキシ、ベンジルオキシまたは $-NR^3R^4$ であり、ここで前記アルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ベンジル、アルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、アリールオキシおよびベンジルオキシは、非置換であるかまたは 1 つもしくは 2 つ以上の置換基で置換されており；また

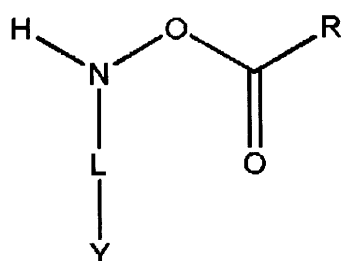
R^3 および R^4 は独立してアルキルまたはアリールであり；

ただし、Y が W であり、W が $-OH$ である場合には、L は結合である、
で表される化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 14】

式 (I a)

【化 3】



(Ia)

式中：

L は、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ または結合であり；

Y はヘテロアリールであり、ここで前記ヘテロアリールは、非置換であるか、または独立して W から選択された 1 つもしくは 2 つ以上の置換基で置換されており；

W は、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^1$ 、 $-COOR^1$ 、 $-CONR^1R^2$ 、 $-CH(C(O)R^1)_2$ 、 $-SO_2R^1$ または $-COX$ であり、ここで X はハロであり、 R^1 および R^2 は独立してアルキルもしくはアリールであるか、または R^1 および R^2 は、一緒になってシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルを形成し、ここで前記シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルは、非置換であるかまたは 1 つもしくは 2 つ以上の置換基で置換されており；

R は水素、アルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ベンジル、アルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、アリールオキシ、ベンジルオキシまたは $-NR^3R^4$ であり、ここで前記アルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ベンジル、アルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、アリールオキシおよびベンジルオキシは、非置換であるかまたは 1 つもしくは 2 つ以上の置換基で置換されており；また

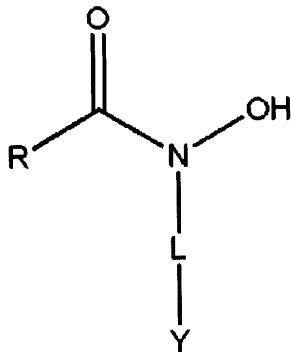
R^3 および R^4 は独立してアルキルまたはアリールである、

で表される化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 15】

式 (II a)

【化 4】



(IIa)

式中：

L は、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ または結合であり；

Y はヘテロアリールであり、ここで前記ヘテロアリールは、非置換であるか、または独立してWから選択された1つもしくは2つ以上の置換基で置換されており；

W は、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COR}^1$ 、 $-\text{COOR}^1$ 、 $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{R}^1)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^1$ または $-\text{COX}$ であり、ここでXはハロであり、 R^1 および R^2 は独立してアルキルもしくはアリールであるか、または R^1 および R^2 は、一緒になってシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルを形成し、ここで前記シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルは、非置換であるかまたは1つもしくは2つ以上の置換基で置換されており；

R は水素、アルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ベンジル、アルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、アリールオキシ、ベンジルオキシまたは $-\text{NR}^3\text{R}^4$ であり、ここで前記アルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ベンジル、アルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、アリールオキシおよびベンジルオキシは、非置換であるかまたは1つもしくは2つ以上の置換基で置換されており；また

R^3 および R^4 は独立してアルキルまたはアリールである、
で表される化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 16】

以下のもの：

請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩；および

薬学的に許容し得る賦形剤
を含む、医薬組成物。

【請求項 17】

請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含有する、心血管疾患、虚血、再灌流傷害、癌性疾患、肺高血圧症およびニトロキシル療法に
応答する状態から選択された疾患または状態の治療用医薬組成物。

【請求項 18】

疾患または状態が心血管疾患である、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

心血管疾患が心不全である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

心不全がうつ血性心不全である、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

心不全が急性うつ血性心不全である、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

心不全が急性非代償性心不全である、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

疾患または状態が虚血または再灌流傷害である、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

疾患または状態が癌性疾患である、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

癌性疾患が乳癌、膵臓癌、前立腺癌または結腸直腸癌である、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

疾患または状態が肺高血圧症である、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

肺高血圧症が肺動脈高血圧症である、請求項 26 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

肺高血圧症が左心疾患による肺高血圧症である、請求項 26 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

左心疾患が左心不全である、請求項 28 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

左心不全が収縮心不全である、請求項 29 に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

左心不全が拡張心不全である、請求項 29 に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

左心不全が慢性的に、または急性に非代償である、請求項 29 に記載の医薬組成物。

【請求項 33】

肺高血圧症が慢性血栓塞栓性肺高血圧症である、請求項 26 に記載の医薬組成物。

【請求項 34】

請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含む、in vivoでのニトロキシルレベルを変調させる医薬組成物。

【請求項 35】

以下のもの：

請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩；ならびに

心血管疾患、虚血、再灌流傷害、癌性疾患、肺高血圧症およびニトロキシル療法に応答する状態から選択された疾患または状態を処置するための使用説明書を含む、キット。