

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4138870号
(P4138870)

(45) 発行日 平成20年8月27日 (2008. 8. 27)

(24) 登録日 平成20年6月13日 (2008. 6. 13)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/505 (2006. 01)

A 6 1 K 31/505

A 6 1 P 9/00 (2006. 01)

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/10 (2006. 01)

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 25/06 (2006. 01)

A 6 1 P 25/06

A 6 1 P 25/08 (2006. 01)

A 6 1 P 25/08

請求項の数 9 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-530014
 (86) (22) 出願日 平成7年5月6日 (1995. 5. 6)
 (65) 公表番号 特表平10-504023
 (43) 公表日 平成10年4月14日 (1998. 4. 14)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP1995/001731
 (87) 国際公開番号 W01995/031987
 (87) 国際公開日 平成7年11月30日 (1995. 11. 30)
 審査請求日 平成14年4月26日 (2002. 4. 26)
 (31) 優先権主張番号 P4418096. 9
 (32) 優先日 平成6年5月24日 (1994. 5. 24)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者

ヴァソファルム・ビオテック・ゲーエムベ
ーハードイツ連邦共和国デー - 9 7 0 8 2 ヴェ
ルツブルク、ゼダンシュトラッセ 2 7

(74) 代理人

弁理士 高木 千嘉

(74) 代理人

弁理士 西村 公佑

(74) 代理人

弁理士 杉本 博司

(72) 発明者

プフライデラー, ヴォルフガング

ドイツ連邦共和国デー - 7 8 4 6 4 コ
スタンツ、リンダウアーシュトラッセ 4 7

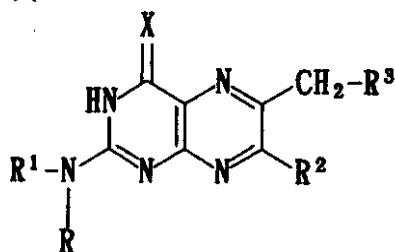
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 NO-シンターゼ阻害剤としてのプテリジン誘導体の使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I



(I)

〔式中、

XはO、NHまたはN-(C₁~C₅)-アルカノイルであり；

Rは水素であり；

R¹は水素または(C₁~C₅)-アルカノイルであるか、またはRとR¹はそれらが結合している窒素原子と一緒にジメチルアミノメチレンアミノ基を形成し；R²は水素、メチル、フェニル、ヒドロキシル、メトキシまたはアミノであり；R³は基-OR⁴、-NR⁵R⁶、-S(O)_mR⁷（ここでmは0、1または2である）または基-COR¹¹（ここでR¹¹中に含まれるR¹⁴はベンジルオキシカルボニルであり、R¹¹中に含まれるR¹³はメチル、イソプロピルまたはベンジルである）であり；R⁴は(C₁~C₁₀)-アルキル、シクロヘキシル、ベンジル、置換されていないかまたは塩

素もしくは基-COR⁸で置換されているフェニル、置換されていないかまたは窒素上で1個または2個の同一または相異なる(C₁~C₄)ーアルキル基により置換されているアミノカルボニルメチル、2ーメトキシエチル、(2,2ージメチルー1,3ージオキサランー4ーイル)メチル基または基-COR⁹であり；

R⁵は水素、メチル、エチル、2ーヒドロキシエチル、2ークロロエチル、ベンジル、ピリジルメチル、フェニルエチル、ピリジリエチルまたはアセチルであり；

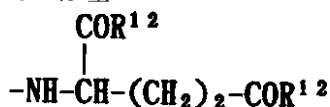
R⁶はR⁵の意味とは独立して、R⁵について示された意味を有するか、またはR⁵が水素もしくはメチルである場合にはまた、シクロヘキシル、3ー(2ーエトキシエトキシ)プロピル、ベンジル(これはフェニル環に1個または2個の塩素原子もしくは基-COR¹⁰を担持している)、(C₁~C₅)ーアルカノイル、基-COR¹⁰または基-(CH₂)₄-COR¹⁰でもあり；

R⁷は(C₁~C₄)ーアルキル、ベンジル、置換されていないかまたは塩素、基-COR⁸もしくは基-CO-O-CO-(C₁~C₄)ーアルキルにより置換されているフェニルであるかまたはナフチルであり；

R⁸はヒドロキシル、メトキシ、アミノまたはR¹⁰であり；

R⁹は(C₁~C₄)ーアルキル、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、(C₁~C₂)ーアルコキシまたはR¹¹であり；

R¹⁰は基



であり；

R¹¹は基



であり；

R¹²はヒドロキシルまたは(C₁~C₂)ーアルコキシであり；

R¹³は(C₁~C₄)ーアルキルまたはベンジルであり；

R¹⁴は水素またはベンジロキシカルボニルである]

で表されるプテリジン誘導体もしくはそれらの互変異性体またはそれらの薬理学的に許容し得る塩を含有する、増加した一酸化窒素濃度により惹起される疾患の予防および治療用医薬。

【請求項2】

式Iにおいて、Rが水素であり、XがOまたはNHである、請求項1記載の医薬。

【請求項3】

式Iにおいて、R¹および／またはR²が水素である、請求項1記載の医薬。

【請求項4】

式Iにおいて、R³が(C₁~C₁₀)ーアルキルオキシ、フェニルオキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノまたは基-COR¹¹である請求項1~3のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項5】

サイトカインによる敗血症性ショックおよび腫瘍の治療での病理学的血圧低下の治療および予防のための請求項1~4のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項6】

炎症性疾患の治療および予防のための請求項1~4のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項7】

梗塞性損傷または再灌流性損傷の治療および予防のための請求項1~4のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項8】

移植拒絶反応の治療および予防のための請求項1~4のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項9】

10

20

30

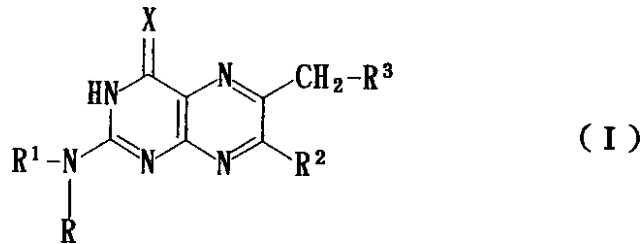
40

50

アルツハイマー病、癲癇および偏頭痛からなる群より選択される神経系疾患の治療および予防のための請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

本発明は、内在性一酸化窒素の産生を調整することができるが故に有害な一酸化窒素濃度を有する点に特徴のある病態の予防および抑制に有用な医薬である式I



10

で表されるプテリジン誘導体に関する。

一酸化窒素 (NO) はあらゆる種類の生理学的過程において重要な役割を果たす (例えばR. Henning, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 41 (1993), 413; H.H.H.W.Schmidt et al., *Biochim. Biophys. Acta* 1178 (1993), 153参照)。それは例えば、血管の平滑筋系に弛緩作用を有し、それで実質的に血圧調整に関係している。それは血小板凝集の阻害により血液凝固を抑制する。それは例えば、脳内の神経伝達物質として長期記憶の蓄積に関係している。また、NOは末梢神経系のNANC神経中のメッセンジャー物質としても機能する。NOの細胞毒性作用は感染に対する防御のためにマクロファージが利用している。

20

内在性NOは少なくとも3種の異なるNO-シンターゼ イソ酵素を利用してアルギニンから生成される (例えばJ.F.Kerwin, Jr.およびM.Heller, *Med. Res. Rev.* 14 (1994), 23参照)。これらの酵素は体中におけるそれらの局在性、Ca²⁺/カルモデュリンによるそれらの調節可能性並びにエンドトキシンおよびサイトカインによるそれらの誘導可能性に関して相違する。構成酵素のカルシウム依存性NO-シンターゼは例えば内皮細胞 (III型) および脳 (I型) 内に見いだされ、そこで血圧および血液凝固の調整並びに伝導過程に関係している。サイトカイン誘導性、カルシウム非依存性イソ型 (II型) はマクロファージ、平滑筋細胞および肝細胞に生ずる。それは長期にわたって、かなり多量のNOを産生することができかつ炎症過程およびマクロファージの細胞毒性活性の原因であると考えられている。

30

有害なNOバランスは重篤な疾患および損傷を生ずる。すなわち敗血症性または出血性ショックでの過剰なNO生成は病理学的に大きな血圧低下を生起させる。過剰なNO産生は1型の糖尿病およびアテローム性動脈硬化症の生成に関係しそしてまた脳虚血症後のグルタメート生起による神経毒性の原因であると思われる。さらに高NO濃度はシトシンの脱アミノ化の結果としてDNA損傷をもたらす可能性がある。内在性NOの欠如により直接または間接的に惹起される疾患の例としては動脈性高血圧症、鬱血性疾患、心臓疾患および勃起機能不全がある。これら症状の治療用にNO産生の調整を利用する試みは今までアルギニン類似体を用いて実現されただけである (GB-A-2240041; WO-A-93/13055参照)。文献中に論述されたさらに別の可能性のあるNO-シンターゼ阻害剤としてはN-イミノエチルオルニチン (McCall et al., *Br. J. Pharmacol.* 102 (1991), 234)、アミノグアニジン (T.P.Misko et al., *Eur. J. Pharmacol.* 233 (1993), 119; EP-A-547588) および7-ニトロインダゾール (P.K.Moore et al., *Br. J. Pharmacol.* 108 (1993), 296) がある。

40

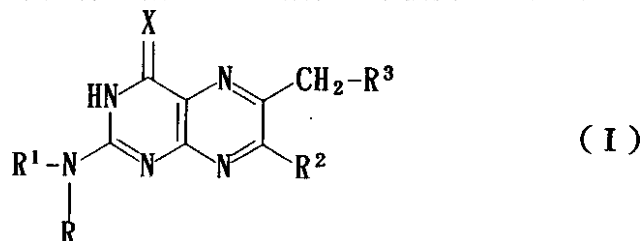
種々のプテリジン誘導体は天然に産し、医薬の活性化化合物としてのプテリジン誘導体の使用もまた従来記載されている。細胞静止性メトトレキセートはプテリジン誘導体である。EP-B-290819には認識に関する病状の治療のためにプテリジン (それらの中にはR³がヒドロキシルである式Iのプテリジンもある) を使用することも開示されている。機序的問題を考慮したNO-シンターゼについての調査では、今まで特に水素化プテリジン誘導体が特に使用された (例えばKwon et al., *J. Biol. Chem.* 264 (1989), 20496またはGiovannelli et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88 (1991), 7091参照)。それによれば、テトラヒドロピオプテリンはNO産生を刺激し、NO-シンターゼの補因子である。NO産生の刺激

50

はまた7,8-ジヒドロビオプテリンについても見いだされた。HevelおよびMarletta (Biochemistry 31 (1992), 7160) は6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロプテリンによるNO-シンターゼ活性の増加について報告している。非水素化プテリジン例えばビオプテリン、プテリン、葉酸または6-ヒドロキシメチルプテリンはこの種の調査において有意な効果を全く示さなかった (Kwon et al., J. Biol. Chem. 264 (1989), 20496参照)。

意外なことに、本発明によれば式 I のプテリジン誘導体が特に内在性NO産生に対する阻害調整作用を有しそしてそれ故に過剰なNO濃度を有する点に特徴のある疾患の医薬として適していることが見いだされた。

本発明は増加した一酸化窒素濃度により惹起される疾患の予防および治療のための式 I



〔式中、

XはO、NHまたはN-(C₁~C₅)-アルカノイルであり；

Rは水素であり；

R¹は水素または(C₁~C₅)-アルカノイルであるか、またはRとR¹はそれらが結合している窒素原子と一緒になってジメチルアミノメチレンアミノ基を形成し；

R²は水素、メチル、フェニル、ヒドロキシル、メトキシまたはアミノであり；

R³は基-OR⁴、-NR⁵R⁶または-S(O)_mR⁷（ここでmは0、1または2である）であり；

R⁴は水素、(C₁~C₁₀)-アルキル、シクロヘキシル、ベンジル、置換されていないかまたは塩素もしくは基-COR⁸で置換されているフェニル、置換されていないかまたは窒素上で1個または2個の同一または相異なる(C₁~C₄)-アルキル基により置換されているアミノカルボニルメチル、2-メトキシエチル、(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル基または基-COR⁹であり；

R⁵は水素、メチル、エチル、2-ヒドロキシエチル、2-クロロエチル、ベンジル、ピリジルメチル、フェニルエチル、ピリジルエチルまたはアセチルであり；

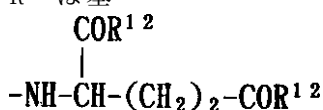
R⁶はR⁵の意味とは独立して、R⁵について示された意味を有するか、またはR⁵が水素もしくはメチルである場合にはまたシクロヘキシル、3-(2-エトキシエトキシ)プロピル、ベンジル（これはフェニル環に1個または2個の塩素原子もしくは基-COR¹⁰を担持している）、(C₁~C₅)-アルカノイル、基-COR¹⁰または基-(CH₂)₄-COR¹⁰でもあり；

R⁷は(C₁~C₄)-アルキル、ベンジル、置換されていないかまたは塩素、基-COR⁸もしくは基-CO-O-CO-(C₁~C₄)-アルキルにより置換されているフェニルであるかまたはナフチルであり；

R⁸はヒドロキシル、メトキシ、アミノまたはR¹⁰であり；

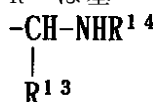
R⁹は(C₁~C₄)-アルキル、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、(C₁~C₂)-アルコキシまたはR¹¹であり；

R¹⁰は基



であり；

R¹¹は基



であり；

10

20

30

40

50

R^{12} はヒドロキシルまたは $(C_1 \sim C_2)$ - アルコキシであり；

R^{13} は $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルまたはベンジルであり；

R^{14} は水素またはベンジルオキシカルボニルである]

で表されるプテリジン誘導体およびそれらの互変異性体並びにそれらの薬理学的に許容し得る塩の使用に関する。

アルキル基は直鎖または分枝鎖状であることができる。これはまた、アルキル基が例えばアルコキシ、アルキルメルカプト、アルコキシカルボニルまたはアルカノイル基のような他の基に現れる場合にも適用される。本発明により使用され得る式 I の化合物中に例えば $(C_1 \sim C_4)$ - もしくは $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルとしてまたは他の基中に存在し得るアルキルの例としてはメチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、3-メチルブチル、2,2-ジメチルプロピル、 n -ヘキシル、 n -ヘプチル、 n -オクチル、 n -ノニルまたは n -デシルがある。特に $(C_1 \sim C_5)$ - アルカノイルの例としてはホルミル、アセチル、プロピオニル、 n -ブチリル、 i -ブチリル、 n -バレロイル、3-メチルー n -ブチリルまたは2,2-ジメチルプロピオニルがある。 $(C_1 \sim C_2)$ - アルコキシの例としてはメトキシおよびエトキシがある。

ピリジル基は2-ピリジル、3-ピリジルまたは4-ピリジル基であることができるが、2-ピリジル基が好ましい。1個の置換基を担持しているフェニル基はその置換基を2-、3-または4-位に担持することができる。3-および4-位が好ましいが、4-位が特に好ましい。フェニル基が2個の置換基を担持している場合には、これらは例えば2,3-、2,4-、3,4-または3,5-位に存在することができる。それらは2,4-または3,4-位に存在するのが好ましい。ナフチル基は1-ナフチルまたは2-ナフチル基であることができるが、2-ナフチル基が好ましい。フェニルエチルおよびピリジリエチル基の場合のフェニルまたはピリジル基は1-位または2-位に存在することができるが、2-位にあるのが好ましい。

式 I の化合物は種々の互変異性体および種々の立体異性体で存在することができる。本発明は全ての互変異性体の使用のみならず、全ての立体異性体の使用をも包含する。すなわち例えば純粋なエナンチオマー、エナンチオマー混合物ないしラセミ混合物、純粋なジアステレオマーないしジアステレオマー混合物の各使用をも包含する。

XはOまたはNHであるのが好ましい。

Rは水素であるのが好ましい。

R^1 は好ましくは水素である。

R^2 は好ましくは水素である。 R^2 が $(C_1 \sim C_5)$ - アルカノイルである場合にはアセチル、 i -ブチリルおよびピバロイルが好ましい。

R^3 は $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルオキシ、フェニルオキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノまたは基-COR¹¹であるのが好ましい。特に好ましくは、 R^3 は $(C_5 \sim C_{10})$ - アルキルオキシ、アミノまたは基-COR¹¹（ここで R^{11} に含まれる R^{14} はベンジルオキシカルボニルであり、 R^{11} に含まれる R^{13} はメチル、イソプロピルまたはベンジルである）である。

式 I の化合物は知られており、そして知られた方法でまたはそれらと類似の方法で製造することができる。式 I のプテリジン誘導体の知られた合成方法は例えば、ガブリエル-イセイ (Gabriel-Isay) 法またはテイラー (Taylor) 法である（例えばD.J. Brown, Fused Pyrimidines III, Pteridines (E.C. Taylor and A. Weissberger (Ed), Wiley & Sons, New York) 参照）。詳細には、式 I の化合物の製造は例えばEP-A-108890、

Hermann Michael Traub

(Dissertation der Universität Konstanz, Deutschland (1987))

の論文またはJ. Med. Chem. 30 (1987), 40に記載されている。

本発明により使用され得る式 I の化合物は無機酸または有機酸と塩を形成することができる。薬理学的に許容し得る酸付加塩の形成に適当な酸は例えば塩酸、臭化水素酸、ナフタレンジスルホン酸特に1,5-ナフタレンジスルホン酸、またはリン酸、硝酸、硫酸、シュ

ウ酸、乳酸、酒石酸、酢酸、サリチル酸、安息香酸、ギ酸、プロピオン酸、ピバリン酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、スルファミン酸、フェニルプロピオン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、イソニコチン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、クエン酸またはアジピン酸である。式 I の化合物は 1 種以上の酸同等物を加えることができる。酸付加塩は慣用の方法で好都合には適当な溶媒または希釈剤中で各成分を合一することにより製造することができる。酸付加塩は陰イオン交換により互いに変換され得る。酸性基を含有する式 I の化合物は無機塩基または有機塩基で塩を形成することができる。このような塩の例としては例えばアルカリ金属塩特にナトリウム塩およびカリウム塩、またはアンモニウム塩特にアンモニウム窒素上で有機基と一緒にになった塩を挙げることができる。

10

式 I の化合物による NO 放出阻害は Bredt および Snyder およびまた Schmidt 氏等 (D.S. Bredt and S.S. Snyder, Isolation of nitric oxide synthase, a calmodulin-requiring enzyme, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87 (1990), 682; H.H.H.W. Schmidt et al., Purification of a soluble isoform of guanylyl cyclase-activating factor synthase, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88 (1991), 365 参照) の研究に基づいた活性アッセイにより測定することができる。精製 NO-シンターゼ (NOS) に関するこのアッセイでは NO 生成中に得られる副生成物の L-シトルリンを定量的に測定する。これは酵素反応の基質として ^3H -放射能標識 L-アルギニンを使用することにより実施され、その際それは反応すると ^3H -L-シトルリンおよび NO になる。酵素インキュベーションの終了後に、得られた L-シトルリンを反応混合物のイオン交換クロマトグラフィーにより未使用の L-アルギニンから除去する。そこで液体シンチレーション測定により測定される ^3H -活性は L-シトルリンの量に相当する。この操作の詳細はさらに以下に示すとおりである。

20

増加した NO 濃度により生起するが、本発明により式 I の化合物で治療され得るかまたはこれらを使用して予防され得る疾患は特に、例えば敗血症または出血性ショック、サイトカインによる腫瘍またはガンの治療または肝硬変に生ずるような病理学的血圧低下である。さらに、炎症性疾患例えばリウマチ性関節炎および特に潰瘍性大腸炎並びにインシュリン依存性糖尿病および移植拒絶反応も挙げられる。

しかしまた、一酸化窒素の増加した産生と関連がありそして本発明により治療または予防され得る疾患は以下のようなものでもある。心血管分野ではそれらは動脈硬化症、虚血後組織損傷および梗塞性損傷、再灌流損傷、コックスッキー (Coxsackie) ウイルス感染による心筋炎および心筋症であり；神経系／中枢神経系分野ではそれらは種々の病因因子による神経症（神経炎の諸形態）、脳脊髄炎、ウイルス性神経変性疾患、アルツハイマー病、痛覚過敏症、癲癇および偏頭痛であり（但し、式 I 中の R^3 がヒドロキシルである場合には、アルツハイマー病の治療および予防は除外される）、腎臓の分野ではそれらは急性腎不全および種々の病因因子による腎炎特に糸球体腎炎である。

30

さらに、胃および子宮／胎盤の分野での治療およびまた冒された精子能動性の治療もまた、式 I の化合物の使用され得る分野である。

式 I の化合物およびそれらの薬学的に許容し得る塩は生化学および薬理学的研究における補助剤として調査および診断の過程で用いることができ、それらは動物好ましくは哺乳動物特にヒトにそれ自体で、お互いの混合物としてまたは慣用の薬学的に無毒な賦形剤および添加剤の外に有効量の少なくとも 1 種の式 I の化合物またはその塩を活性成分として含有する経腸もしくは非経口的使用の可能な製剤の形態で治療剤として投与することができる。

40

治療剤は例えば丸剤、錠剤、ラッカー被覆錠剤、コーティング錠剤、ハードないしソフトゼラチンカプセル剤、溶液、シロップ、乳液もしくは懸濁液またはエロゾル混合物の形態で経口的に投与することができる。しかし、例えば坐薬の形態で直腸に、または例えば注射液もしくは注入液の形態で非経口的に、または例えば軟膏もしくはチンキの形態で皮下に投与することもできる。

活性化合物および賦形剤の外に、製剤はまた添加剤例えば充填剤、増量剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、湿潤剤、安定剤、乳化剤、保存剤、甘味剤、着色剤、香味剤または芳香剤、

50

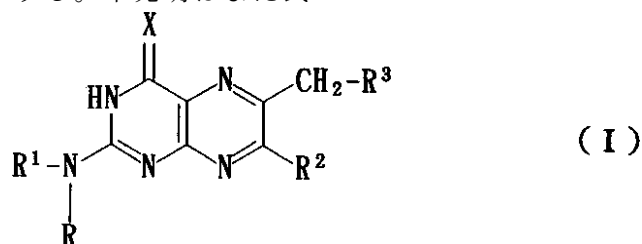
緩衝物質、溶剤もしくは可溶化剤またはデポ作用を得るための剤並びに浸透圧を変えるための塩、コーティング剤または抗酸化剤も含有することができる。それらはまた2種以上の式Iの化合物またはそれらの薬学的に許容し得る塩およびまた他の治療的に活性な物質も含有することができる。

前記タイプの他の治療的に活性な物質としては例えばβ-レセプター遮断剤例えばプロプラノロール、ピンドロール、メトプロロール；血管拡張剤例えばカルボクロメン；精神安定剤例えばバルビツール酸誘導体、1,4-ベンゾジアゼピンおよびメプロバメート；利尿剤例えばクロロチアジド；強心剤例えばジギタリス製剤；降圧剤例えばヒドララジン、ジヒドララジン、ラミプリル、プラゾシン、クロニジン、ラウオルフィア（Rauwolfia）アルカロイド；血中脂肪酸レベルを低下させる剤例えばベザフィブレート、フェノフィブレート；血栓症予防用剤例えばフェンプロクモン；抗炎症物質例えばコルチコステロイド、サリシレートまたはプロピオン酸誘導体例えばイブプロフェン；抗生物質例えばペニシリンまたはセファロスポリン；NOドナー例えば有機ナイトレートまたはシドノンイミンまたはフロキサンを挙げることができる。

投与量は広範囲で変わることが可能であり、各個々の場合の個々の状態に合わせるべきである。一般には、経口投与の場合にはヒト個人当たり1日につき約0.5~100mg好ましくは1~20mgの投与量が適当である。他の投与形態の場合にもまた、1日当たりの投与量は同様の範囲の量、すなわち一般的には0.5~100mg/ヒトである。この1日当たりの投与量は例えば2~4回の部分投与量のようにいくつかに分割することができる。

製剤を調製するには薬学的に不活性な無機または有機の賦形剤を使用することができる。丸剤、錠剤、コーティング錠剤およびハードゼラチンカプセル剤を調製するには例えばラクトース、コーンスターチもしくはその誘導体、タルク、ステアリン酸もしくはその塩等を使用することができる。ソフトゼラチンカプセル剤および坐薬用の賦形剤は例えば脂肪、ワックス、半固形ないし液状のポリオール、天然油または硬化油等である。溶液およびシロップの調製に適した賦形剤は例えば水、スクロース、転化糖、グルコース、ポリオール等である。注射液調製用に適した賦形剤は例えば水、アルコール、グリセロール、ポリオールまたは植物性油である。

今日まで式Iで表される種々のプテリジン誘導体について、その薬理作用または医薬用途は全く知られていなかった。このような化合物について本発明が最初の医薬適応症を提供する。本発明はまた式I



〔式中、

XはO、NHまたはN-(C₁~C₅)-アルカノイルであり；

Rは水素であり；

R¹は水素または(C₁~C₅)-アルカノイルであるか、またはRとR¹はそれらが結合している窒素原子と一緒になってジメチルアミノメチレンアミノ基を形成し；

R²は水素、メチル、フェニル、ヒドロキシル、メトキシまたはアミノであり；

R³は基-OR⁴、-NR⁵R⁶または-S(O)_mR⁷（ここでmは0、1または2である）であり；

R⁴は水素、(C₁~C₁₀)-アルキル、シクロヘキシル、ベンジル、置換されていないかまたは塩素もしくは基-COR⁸で置換されているフェニル、置換されていないかまたは窒素上で1個または2個の同一または相異なる(C₁~C₄)-アルキル基により置換されているアミノカルボニルメチル、2-メトキシエチル、(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル基または基-COR⁹であり；

R⁵は水素、メチル、エチル、2-ヒドロキシエチル、2-クロロエチル、ベンジル、ピリ

ジルメチル、フェニルエチル、ピリジルエチルまたはアセチルであり；

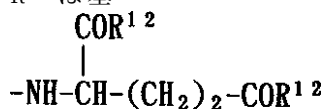
R⁶はR⁵の意味とは独立して、R⁵について示された意味を有するか、またはR⁵が水素もしくはメチルである場合にはまたシクロヘキシル、3-(2-エトキシエトキシ)プロピル、ベンジル（これはフェニル環に1個または2個の塩素原子もしくは基-COR¹⁰を担持している）、(C₁~C₅)-アルカノイル、基-COR¹⁰または基-(CH₂)₄-COR¹⁰でもあり；

R⁷は(C₁~C₄)-アルキル、ベンジル、置換されていないかまたは塩素、基-COR⁸もしくは基-CO-O-CO-(C₁~C₄)-アルキルにより置換されているフェニルであるかまたはナフチルであり；

R⁸はヒドロキシル、メトキシ、アミノまたはR¹⁰であり；

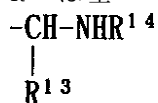
R⁹は(C₁~C₄)-アルキル、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、(C₁~C₂)-アルコキシまたはR¹¹であり；

R¹⁰は基



であり；

R¹¹は基



であり；

R¹²はヒドロキシルまたは(C₁~C₂)-アルコキシであり；

R¹³は(C₁~C₄)-アルキルまたはベンジルであり；

R¹⁴は水素またはベンジロキシカルボニルである]

で表されるプテリジン誘導体およびそれらの互変異性体並びにそれらの薬理的に許容し得る塩（しかし、ここで薬理活性化合物としてR³がヒドロキシルである式Iの化合物は除外される）に関する。この型の好ましいプテリジン誘導体については、前述のものが相応して適用される。

以下に本発明により使用可能な式Iの化合物を実施例により記載する。実施例中、下記の略記を使用する。

Me=メチル

Et=エチル

iPr=イソプロピル

iBu=イソブチル

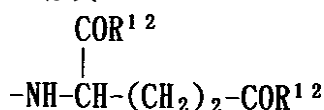
tBu=tert-ブチル

Ph=フェニル

Py=2-ピリジル

Z=ベンジロキシカルボニル

Ph-4-COOH、Ph-4-Clおよび対応する事項は4-位が基-COOHによりまたは塩素によりまたは特定の例で指定された基により置換されているフェニル基である。R^{10a}、R^{10b}およびR^{10c}は式



で表される基であって、R^{10a}の場合には基R¹²はヒドロキシルであり、R^{10b}の場合には基R¹²はエトキシでありそしてR^{10c}の場合には基R¹²はメトキシである。

R^aは(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル基(D-型)である。

実施例1~109において式IのRは水素である。

実施例	X	R ¹	R ²	R ³
1	0	H	H	OH
2	0	tBuCO	H	OH
3	0	H	OH	OMe
4	0	H	H	OH
5	0	H	H	OEt
6	0	H	H	OiPr
7	0	H	H	OiBu
8	0	H	H	OtBu
9	0	H	H	OPh
10	0	H	H	O-(Ph-4-COOH)
11	0	H	H	O-(Ph-4-COOMe)
12	0	H	H	O-(Ph-4-COR ^{10a})
13	0	H	H	O-n-オクチル
14	0	H	H	O-n-デシル
15	0	H	H	OCH ₂ CH ₂ OMe
16	0	H	H	OCOMe
17	0	MeCO	H	OCOMe
18	0	H	H	OCOtBu
19	0	tBuCO	H	OCOtBu
20	0	H	H	OCOCH ₂ OH
21	0	H	H	OCOCH(Me)-NHZ
22	0	H	H	OCOCH(iPr)-NHZ
23	0	H	H	OCOCH(CH ₂ Ph)-NHZ
24	0	H	H	OCOCF ₃
25	0	H	H	OCOOEt
27	0	H	H	NHMe
28	0	H	H	NMe ₂
29	0	H	H	NH-CH ₂ -(Ph-4-COR ^{10a})
30	0	H	H	NH-CH ₂ -(Ph-4-COR ^{10b})

10

20

30

40

実施例	X	R ¹	R ²	R ³
31	0	tBuCO	H	N(Me)-CH ₂ CH ₂ -Py
32	0	tBuCO	H	N(CH ₂ CH ₂ -Py) ₂
33	0	tBuCO	H	N(CH ₂ -Py) ₂
34	0	H	H	N(CH ₂ CH ₂ -OH) ₂
35	0	H	H	N(CH ₂ CH ₂ -Cl) ₂
36	0	H	H	NH-COR ^{10a}
37	0	H	H	SMe
38	0	H	H	SEt
39	0	H	H	S-n-プロピル
40	0	H	H	S-n-ブチル
41	0	H	H	S-(Ph-4-CO-O-CO _i Bu)
42	0	H	H	S-(Ph-4-COOH)
43	0	H	H	S-(Ph-4-COOMe)
44	0	H	H	S-(Ph-4-COR ^{10a})
45	0	H	H	S-(Ph-4-COR ^{10b})
46	0	H	H	S(O) ₂ Me
47	0	tBuCO	H	S(O) ₂ Me
48	NH	H	H	OH
49	NH	H	Me	OH
50	NH	H	OMe	OH
51	NH	H	OH	OH
52	NH	H	H	OMe
53	NH	H	H	OEt
54	NH	H	H	O-n-プロピル
55	NH	H	H	O _i Pr
56	NH	H	H	O-n-ブチル
57	NH	H	H	O _i Bu
58	NH	H	H	O _t Bu
59	NH	H	H	O-n-オクチル

10

20

30

40

実施例	X	R ¹	R ²	R ³
60	NH	H	H	O-n-デシル
61	NH	H	H	OCH ₂ CH ₂ OMe
62	NH	H	H	O-シクロヘキシル
63	NH	H	H	O-CH ₂ Ph
64	NH	H	H	OPh
65	NH	H	H	O-(Ph-4-Cl)
66	NH	H	H	O-(Ph-4-COOH)
67	NH	H	H	O-(Ph-4-CONH ₂)
68	NH	H	H	O-(Ph-4-COR ^{10a})
69	NH	H	H	O-(Ph-4-COR ^{10b})
70	NH	H	H	O-R ^a
71	NH	H	H	OCOMe
72	NH	COMe	H	OCOMe
73	NH	H	H	OCOCH ₂ OH
74	NH	H	H	OCOCH(Me)-NHZ
75	NH	H	H	OCH ₂ CONEt ₂
76	NH	H	H	NH ₂
77	NH	H	H	NHMe
78	NH	H	H	NMe ₂
79	NH	H	NH ₂	NMe ₂
80	NH	H	H	NEt ₂
81	NH	H	H	NH-CH ₂ CH ₂ Ph
82	NH	H	H	NH-CH ₂ (Ph-4-COR ^{10a})
83	NH	H	H	NH-CH ₂ (Ph-4-COR ^{10b})
84	NH	H	H	N(Me)-(CH ₂) ₄ -COR ^{10a}
85	NH	H	H	N(Me)-(CH ₂) ₄ -COR ^{10b}
86	NH	H	H	N(Me)-(CH ₂) ₄ -COR ^{10c}
87	NH	H	H	NH-CH ₂ -(2,4-ジクロロフェニル)

10

20

30

40

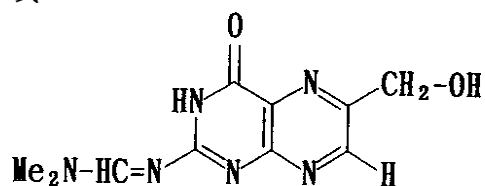
実施例	X	R ¹	R ²	R ³
88	NH	H	H	NH-CH ₂ -(3,4-ジクロロフェニル)
89	NH	H	H	NH-(CH ₂) ₃ -O-(CH ₂) ₂ -OEt
90	NH	H	H	NH-シクロヘキシル
91	NH	H	H	N(CH ₂ CH ₂ -OH) ₂
92	NH	H	H	N(CH ₂ CH ₂ -Cl) ₂
93	NH	H	H	NH-CO ⁱ Pr
94	NH	H	H	SMe
95	NH	H	H	SCH ₂ Ph
96	NH	H	H	SPh
97	NH	H	H	S-(Ph-4-COOH)
98	NH	H	H	S-(Ph-4-COO ^{Me})
99	NH	H	H	S-(Ph-4-COOEt)
100	NH	H	H	S-(Ph-4-Cl)
101	NH	H	H	S(O)-(Ph-4-Cl)
102	NH	H	H	S(O) ₂ -(Ph-4-Cl)
103	NH	H	H	S-(Ph-4-CO-O-CO ⁱ Bu)
104	NH	H	H	S-(Ph-4-COR ^{10a})
105	NH	H	H	S-(Ph-4-COR ^{10b})
106	NH	H	H	S-(2-ナフチル)
107	NCOMe	MeCO	H	OCOMe
108	NCOMe	MeCO	H	N(COMe) ₂
109	NCO ⁱ Pr	ⁱ PrCO	H	NH-CO ⁱ Pr

10

20

30

実施例110
式



40

で表される化合物。

精製一酸化窒素シンターゼ (NOS) の活性の阻害測定

この活性アッセイでは、NOの生成中に精製NOSにより得られる副生成物 L-シトルリンを定量的に測定する。酵素反応に用いる基質は³H-放射性標識された L-アルギニンであり、これは反応すると³H-L-シトルリンおよびNOになる。酵素インキュベーションの終了後に、得られた L-シトルリンを反応混合物のイオン交換クロマトグラフィーにより未使

50

カプセル 1 個当たり

活性化化合物	100 μ g
ココナツ脂肪から分別した トリグリセリド混合物	400 μ g
カプセル内容物	500 μ g

実施例 B

1 ml 当たり活性化化合物 2.0mg を含有する注射液：

10

1 ml 当たり

活性化化合物	2.0 μ g
ポリエチレングリコール 400	5.0 μ g
塩化ナトリウム	2.7 μ g

注射用水

全体が 1 ml になるまで

実施例 C

5 ml 当たり活性化化合物 60mg を含有する乳液：

20

乳液 100 ml 当たり

活性化化合物	1.2 g
中性油	十分量
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	0.6 g
ポリオキシエチレンステアレート	十分量
グリセロール(純粋な)	0.2~2.0 g
香味剤	十分量

30

水(脱塩されたかまたは蒸留された) 全体が 100 ml になるまで

実施例 D

坐薬 1 個当たり活性化化合物 40mg を含有する直腸用製剤：

坐薬 1 個当たり

活性化化合物	40 μ g
--------	------------

40

坐薬用基剤練り薬

全体が 2 g になるまで

実施例 E

錠剤 1 個当たり活性化化合物 40mg を含有する錠剤：

錠剤 1 個当たり

活性化化合物	40 _{ng}	
ラクトース	600 _{ng}	
コーンスターチ	300 _{ng}	
可溶性デンプン	20 _{ng}	
ステアリン酸マグネシウム	40 _{ng}	10
	1000 _{ng}	

実施例 F

コーティング錠剤 1 個当たり活性化化合物50mgを含有するコーティング錠剤：

コーティング錠剤 1 個当たり

活性化化合物	50 _{ng}	
コーンスターチ	100 _{ng}	20
ラクトース	60 _{ng}	
sec. カルシウムホスフェート	30 _{ng}	
可溶性デンプン	5 _{ng}	
ステアリン酸マグネシウム	10 _{ng}	
コロイド性ケイ酸	5 _{ng}	
	260 _{ng}	30

実施例 G

ハードゼラチンカプセルの内容物の調製用には下記の処方が適当である：

a) 活性化化合物	100 _{ng}	
コーンスターチ	300 _{ng}	
	400 _{ng}	
b) 活性化化合物	140 _{ng}	40
ミルクシュガー	180 _{ng}	
コーンスターチ	180 _{ng}	
	500 _{ng}	

実施例 H

滴剤は下記の処方により調製することができる（1ml中の活性化化合物100mg＝20滴）

活性化化合物	10 g
安息香酸メチル	0.07 g
安息香酸エチル	0.03 g
エタノール（96％）	5ml
脱塩水	全体が100mlになるまで

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 37/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/00
C 0 7 D 475/04	(2006.01)	C 0 7 D 475/04
C 0 7 D 475/08	(2006.01)	C 0 7 D 475/08

(72)発明者 シュミット, ハーラルト
ドイツ連邦共和国デー 9 7 3 3 7 デテルバハ, ロレトーヴェーク 1 9
(72)発明者 ヘニング, ライナー
東京都渋谷区西原 3 丁目 4 0 - 1 7, 三年町ビルディング 3 エフ

審査官 渡辺 仁

(56)参考文献 英国特許第 0 0 6 2 3 8 0 9 (GB, B)
特開昭 6 0 - 1 8 8 3 8 7 (JP, A)
国際公開第 9 1 / 0 0 6 2 9 9 (WO, A 1)
米国特許第 0 2 6 5 6 3 5 6 (US, A)
特開昭 6 3 - 2 9 7 3 2 6 (JP, A)
特開平 0 5 - 1 9 4 2 7 0 (JP, A)
特開平 0 6 - 0 5 6 6 6 9 (JP, A)
Br.J.Pharmacol., 1 9 9 2 年, Vol.106, No.1, p.222-226
J.Med.Chem., 1 9 8 7 年, Vol.30, No.1, p.40-45
J.Med.Chem., 1 9 7 8 年, Vol.21, No.4, p.337-339
J.Org.Chem., 1 9 7 5 年, Vol.40, No.16, p.2347-2351
J.Med.Chem., 1 9 7 5 年, Vol.18, No.8, p.776-780
J.Med.Chem., 1 9 7 9 年, Vol.22, No.7, p.862-868
J.Biol.Chem., 1 9 8 9 年, Vol.264, No.34, p.20496-20501
医学のあゆみ, 1 9 9 3 年, Vol.166, No.3, p.161-164

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
CA(STN)
REGISTRY(STN)