

【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 2 月 3 日 (2005.2.3)

【公表番号】特表 2004-504317 (P2004-504317A)

【公表日】平成 16 年 2 月 12 日 (2004.2.12)

【年通号数】公開・登録公報 2004-006

【出願番号】特願 2002-512174 (P2002-512174)

【国際特許分類第 7 版】

C 07 D 401/04

A 61 K 31/454

A 61 K 31/497

A 61 K 31/501

A 61 K 31/506

A 61 P 1/04

A 61 P 3/10

A 61 P 7/02

A 61 P 9/06

A 61 P 9/10

A 61 P 9/12

A 61 P 11/06

A 61 P 13/12

A 61 P 15/08

A 61 P 17/02

A 61 P 25/08

A 61 P 27/02

A 61 P 27/06

A 61 P 31/04

A 61 P 35/00

A 61 P 37/06

A 61 P 43/00

C 07 D 401/14

C 07 D 403/04

C 07 D 409/14

【F I】

C 07 D 401/04

A 61 K 31/454

A 61 K 31/497

A 61 K 31/501

A 61 K 31/506

A 61 P 1/04

A 61 P 3/10

A 61 P 7/02

A 61 P 9/06

A 61 P 9/10

A 61 P 9/10 1 0 1

A 61 P 9/12

A 61 P 11/06

A 61 P 13/12

A 61 P 15/08

A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 25/08
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 27/06
 A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 0 7 D 401/14
 C 0 7 D 403/04
 C 0 7 D 409/14

【手続補正書】

【提出日】平成15年1月27日(2003.1.27)

【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

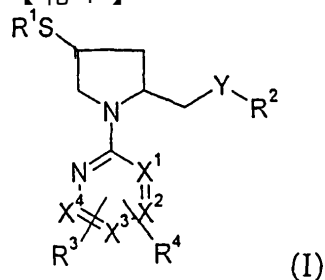
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 I

【化1】



(式中、

 R^1 は、水素、アルキルカルボニルまたはアリールカルボニルであり；

 R^2 は、アルキル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルシクロアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルコキシアルキル、アリール（アルコキシカルボニル）アルキル、アリールアミノカルボニル、ジアリールアルキル、アリール（カルボキシアルキル）アミノカルボニル、アリールカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルカルボニル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキルであるか、または基 YR^2 はヘテロシクリルであり；

 R^3 および R^4 は、水素、アルキル、アルキルシクロアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、アルキルチオ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、カルバモイル、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、アミノ、モノ - およびジ - アルキルアミノ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキル（アルコキシカルボニル）アルキル、アリールカルボニルアルキル、アリールアルケニル、アリール（アルコキシカルボニル）アルキル、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アリールオキシ、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテ

ロシクリルアルキル、トリメチルシラニルエチニルまたはトリフルオロメチルからなる群より独立に選択され；

R^5 は、水素、アルキル、アリール、アリールアルキルオキシカルボニル、またはアルキルカルボニルであり；

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、C H または N であり（ただし X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 の 2 個までの基のみが N である）；

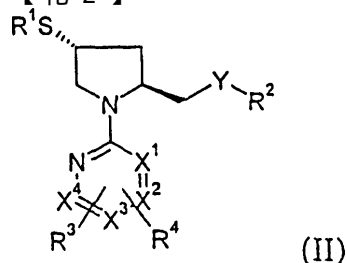
Y は - O - または - N R^5 である）の化合物、ならびに

そのダイマー形、および / または薬学的に許容されるそのエステル、および / または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2】

一般式 I I

【化 2】



（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および Y は、請求項 1 で定義したとおりである）の請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 が水素またはアルキルカルボニルである、請求項 1 ~ 2 のいずれか記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 が水素またはアセチルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 が水素である、請求項 1 ~ 4 のいずれか記載の化合物。

【請求項 6】

R^2 がアルキル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルシクロアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルコキシアルキル、アリール（アルコキシカルボニル）アルキル、アリールカルバモイル、ジアリールアルキル、アリール（カルボキシアルキル）アミノカルボニル、アリールカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルカルボニル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロシクリルアルキルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか記載の化合物。

【請求項 7】

R^2 がアリール、アリールアルキル、アリールアルコキシアルキル、アリールアミノカルボニル、アリールカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルカルボニル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロアリールアルキルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか記載の化合物。

【請求項 8】

R^2 がアリール、アリールアルキル、アリールカルバモイル、アリールカルボニル、アリールスルホニルまたはヘテロアリールアルキルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか記載の化合物。

【請求項 9】

R^2 がアリールアルキルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか記載の化合物。

【請求項 10】

R^2 が、場合により 2 ~ 3 個のハロゲン原子によって置換されたフェニルアルキルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか記載の化合物。

【請求項 1 1】

R^3 および R^4 が水素、アルキル、アルキルチオ、アルケニル、アルコキシ、アルコシカルボニル、アミノ、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキルアミノ、アリールオキシ、モノ - およびジ - アルキルアミノ、カルバモイル、カルボキシ、シアノ、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、トリメチルシラニルエチニルならびにトリフルオロメチルからなる群より独立に選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか記載の化合物。

【請求項 1 2】

R^3 および R^4 が水素、アルキル、アルコキシ、アルコシカルボニル、アルケニル、チオフェニル、アミノ、モノ - およびジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、ハロゲン、トリメチルシラニルエチニル、フェニルアルキルアミノ、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フェニルおよびフェノキシ（該アリールおよびヘテロアリール基が場合によりアルキル、アルコキシ、カルボキシまたはハロゲンによって置換される）からなる群より独立に選択される、請求項 1 ~ 11 のいずれか記載の化合物。

【請求項 1 3】

R^3 が水素、アルキル、アルコキシ、アルコシカルボニル、アルケニル、チオフェニル、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、ハロゲン、トリメチルシラニルエチニル、フェニルアルキルアミノ、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フェニルまたはフェノキシ（該アリールおよびヘテロアリール基が場合によりアルキル、アルコキシ、カルボキシまたはハロゲンによって置換される）であり、 R^4 が水素である、請求項 1 ~ 12 のいずれか記載の化合物。

【請求項 1 4】

Y が - NR^5 - である、請求項 1 ~ 13 のいずれか記載の化合物。

【請求項 1 5】

R^5 が水素またはアルキルである、請求項 1 4 記載の化合物。

【請求項 1 6】

R^5 が水素である、請求項 1 5 記載の化合物。

【請求項 1 7】

Y が - O - である、請求項 1 ~ 13 のいずれか記載の化合物。

【請求項 1 8】

X^1 が N であり、 X^2 、 X^3 および X^4 が C H である、請求項 1 ~ 17 のいずれか記載の化合物。

【請求項 1 9】

X^2 が N であり、 X^1 、 X^3 および X^4 が C H である、請求項 1 ~ 17 のいずれか記載の化合物。

【請求項 2 0】

X^3 が N であり、 X^1 、 X^2 および X^4 が C H である、請求項 1 ~ 17 のいずれか記載の化合物。

【請求項 2 1】

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 が C H である、請求項 1 ~ 17 のいずれか記載の化合物。

【請求項 2 2】

R^1 が水素またはアルキルカルボニルであり、

R^2 が 2 ~ 3 個のハロゲンで置換されたフェニルアルキルであり；

R^3 が水素、アルキル、アルコキシ、アルコシカルボニル、アルケニル、チオフェニル、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、ハロゲン、トリメチルシラニルエチニル、フェニルアルキルアミノ、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フェニルまたはフェノキシ（該アリールおよびヘテロアリール基が場合によりアルキル、アルコキシ、カルボキシまたはハロゲンによって置換される）であり；

R^4 が水素であり；

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 が C H または N であり（ただし X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4

の 2 個までの基のみが N である) ;

Y が - NH - または - O - である、

請求項 1 ~ 2 1 のいずれか記載の化合物。

【請求項 2 3】

R¹ が水素またはアセチルであり、R² がジフルオロベンジルまたはトリフルオロベンジルである、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか記載の化合物。

【請求項 2 4】

a) (3 R , 5 S) - 1 - ピリミジン - 2 - イル - 5 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 3 - チオールトリフルオロ - アセタート (1 : 1) ;

b) (3 R , 5 S) - 1 - (4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イル) - 5 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 3 - チオール ;

c) (3 R , 5 S) - 1 - (4 - アミノ - 5 - フルオロ - ピリミジン - 2 - イル) - 5 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 3 - チオール ;

d) 2 - [(2 S , 4 R) - 4 - メルカプト - 2 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - ニコチノニトリル ;

e) (3 R , 5 S) - 1 - (6 - フェニル - ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 3 - チオール ;

f) 2 - [(2 S , 4 R) - 4 - メルカプト - 2 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - ニコチン酸 ;

g) 2 - [(2 S , 4 R) - 4 - メルカプト - 2 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

h) 2 - [(2 S , 4 R) - 4 - メルカプト - 2 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - 4 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル ;

i) (3 R , 5 S) - 1 - ピラジン - 2 - イル - 5 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) ピロリジン - 3 - チオール ; トリフルオロ酢酸との化合物 ;

j) 2 - [(2 S , 4 R) - 4 - メルカプト - 2 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - ニコチンアミド ;

k) (3 R , 5 S) - 5 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - メトキシ - ベンジルオキシメチル) - 1 - (2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル) - ピロリジン - 3 - チオール ;

l) (3 R , 5 S) - 1 - (2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - 5 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 3 - チオール ; トリフルオロ酢酸との化合物 ;

m) (3 R , 5 S) - 1 - (5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル) - 5 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 3 - チオールトリフルオロ - アセタート (1 : 1) ;

n) (3 R , 5 S) - 1 - (5 - プロピル - ピリミジン - 2 - イル) - 5 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 3 - チオールトリフルオロ - アセタート (1 : 1) ;

o) (3 R , 5 S) - 5 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - 1 - (4 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 2 - イル) - ピロリジン - 3 - チオールトリフルオロ - アセタート (1 : 1) ;

p) (3 R , 5 S) - 5 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - 1 - (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピロリジン - 3 - チオールトリフルオロ - アセタート (1 : 1) ;

q) (3 R , 5 S) - 1 - ピリジン - 2 - イル - 5 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 3 - チオールトリフルオロ - アセタート (1 : 1) ;

r) (2 S , 4 R) - 2 - [4 - メルカプト - 2 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - ベンジ

ルオキシメチル) - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - カルボン酸 ;

s) (3 R, 5 S) - 1 - (2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル) - 5 - (2, 4, 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 3 - チオール ;

t) (3 R, 5 S) - 1 - (2 - フェニルアミノ - ピリミジン - 4 - イル) - 5 - (2, 4, 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 3 - チオールトリフルオロ - アセタート (1 : 1) ;

u) (3 R, 5 S) - 1 - (2 - ベンジルアミノ - ピリミジン - 4 - イル) - 5 - (2, 4, 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 3 - チオール ; トリフルオロ - アセタート (1 : 1) ;

v) (3 R, 5 S) - 1 - (2 - メチルアミノ - ピリミジン - 4 - イル) - 5 - (2, 4, 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 3 - チオール ; トリフルオロ - アセタート (1 : 1) ;

w) (3 R, 5 S) - 1 - (2 - ブチルアミノ - ピリミジン - 4 - イル) - 5 - (2, 4, 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 3 - チオール ; トリフルオロ - アセタート (1 : 1) ;

x) (3 R, 5 S) - 1 - (2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) - 5 - (2, 4, 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 3 - チオール ;

y) (3 R, 5 S) - 1 - (2 - フェノキシ - ピリミジン - 4 - イル) - 5 - (2, 4, 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 3 - チオール ;

z) (3 R, 5 S) - 1 - (5 - フェニル - ピリミジン - 2 - イル) - 5 - (2, 4, 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 3 - チオール ;

aa) (3 R, 5 S) - 1 - (5 - ピリジン - 2 - イル - ピリミジン - 2 - イル) - 5 - (2, 4, 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 3 - チオール ; トリフルオロ酢酸との化合物 ;

bb) (3 R, 5 S) - 1 - (5 - ピリジン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イル) - 5 - (2, 4, 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 3 - チオール ;

cc) (3 R, 5 S) - 1 - (5 - チオフエン - 3 - イル - ピリミジン - 2 - イル) - 5 - (2, 4, 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 3 - チオール ;

dd) (3 R, 5 S) - 1 - [5 - (4 - メトキシ - フェニル) - ピリミジン - 2 - イル] - 5 - (2, 4, 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 3 - チオール ;

ee) (2 S, 4 R) - 4 - {2 - [4 - メルカプト - 2 - (2, 4, 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - ピリミジン - 5 - イル} - 安息香酸 ;

ff) (3 R, 5 S) - 1 - (5 - アリル - ピリミジン - 2 - イル) - 5 - (2, 4, 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 3 - チオール ;

gg) (3 R, 5 S) - 1 - (5 - ピリジン - 3 - イル - ピリミジン - 2 - イル) - 5 - (2, 4, 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 3 - チオール ; および

hh) (3 R, 5 S) - 5 - (2, 4, 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - 1 - (5 - トリメチルシラニルエチニル - ピリミジン - 2 - イル) - ピロリジン - 3 - チオール

からなる群より選択される、請求項 1 ~ 23 のいずれか記載の化合物。

【請求項 25】

a) (3 R, 5 S) - 1 - ピリミジン - 2 - イル - 5 - (2, 4, 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 3 - チオールトリフルオロ - アセタート (1 : 1) ;

b) (3 R, 5 S) - 1 - (6 - フェニル - ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (2, 4, 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 3 - チオール ;

- c) (3 R, 5 S) - 1 - ピラジン - 2 - イル - 5 - (2, 4, 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 3 - チオール; トリフルオロ酢酸との化合物;
- d) (3 R, 5 S) - 1 - (5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル) - 5 - (2, 4, 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 3 - チオールトリフルオロ - アセタート (1 : 1);
- e) (3 R, 5 S) - 1 - (5 - プロピル - ピリミジン - 2 - イル) - 5 - (2, 4, 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 3 - チオールトリフルオロ - アセタート (1 : 1);
- f) (3 R, 5 S) - 5 - (2, 4, 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - 1 - (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピロリジン - 3 - チオールトリフルオロ - アセタート (1 : 1);
- g) (3 R, 5 S) - 1 - (5 - フェニル - ピリミジン - 2 - イル) - 5 - (2, 4, 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 3 - チオール;
- h) (3 R, 5 S) - チオ酢酸 S - [1 - (5 - プロピル - ピリミジン - 2 - イル) - 5 - (2, 4, 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 3 - イル] エステル;
- i) (3 R, 5 S) - 1 - (5 - ピリジン - 2 - イル - ピリミジン - 2 - イル) - 5 - (2, 4, 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 3 - チオール; トリフルオロ酢酸との化合物;
- j) (3 R, 5 S) - 1 - (5 - ピリジン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イル) - 5 - (2, 4, 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 3 - チオール;
- k) 1 - (5 - チオフェン - 3 - イル - ピリミジン - 2 - イル) - 5 - (2, 4, 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 3 - チオール;
- l) 1 - (5 - ピリジン - 3 - イル - ピリミジン - 2 - イル) - 5 - (2, 4, 5 - トリフルオロ - ベンジルオキシメチル) - ピロリジン - 3 - チオール;
- m) (2 S, 4 R) - 5 - [(2, 5 - ジフルオロ - ベンジルアミノ) - メチル] - 1 - (5 - プロピル - ピリミジン - 2 - イル) - ピロリジン - 3 - チオール; および
- n) (3 R, 5 S) - チオ酢酸 S - [5 - [(2, 5 - ジフルオロ - ベンジルアミノ) - メチル] - 1 - (5 - プロピル - ピリミジン - 2 - イル) - ピロリジン - 3 - イル] エステル

からなる群より選択される、請求項 1 ~ 24 のいずれか記載の化合物。

【請求項 26】

請求項 1 ~ 25 のいずれか記載の化合物および薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物。

【請求項 27】

治療に使用するための、請求項 1 ~ 25 のいずれか一項記載の式 (I) の化合物。

【請求項 28】

エンドセリン変換酵素 (ECE) 活性によって引き起こされる障害、特に心筋虚血、うっ血性心不全、不整脈、高血圧、肺性高血圧、喘息、脳血管痙攣、くも膜下出血、子癇前症、腎臓病、アテローム性動脈硬化、パージャ病、高安動脈炎、糖尿病性合併症、肺癌、前立腺癌、胃腸障害、エンドトキシンショックおよび敗血症の予防および治療のための、そして創傷治癒ならびに月経制御、緑内障、移植片拒絶、細胞増殖抑制性の眼および脳保護適応に関する疾患、および臓器保護のための、請求項 1 ~ 25 のいずれか記載の化合物を含む薬物の製造における活性成分としての、請求項 1 ~ 25 記載の化合物の使用。

【請求項 29】

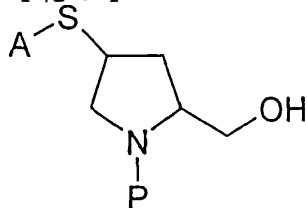
心筋虚血、うっ血性心不全、不整脈、高血圧、肺性高血圧、喘息、脳血管痙攣、くも膜下出血、子癇前症、腎臓病、アテローム性動脈硬化、パージャ病、高安動脈炎、糖尿病性合併症、肺癌、前立腺癌、胃腸障害、エンドトキシンショックおよび敗血症などの、特に亜鉛ヒドロラーゼ活性に関連した疾患に関連して、そして創傷治癒ならびに月経制御、緑内障、移植片拒絶、細胞増殖抑制性の眼および脳保護適応に関する疾患、および臓器保護

のために、治療活性物質として使用する請求項 1 ~ 25 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 30】

請求項 1 ~ 25 のいずれか記載の化合物を調製する方法であって、式 III

【化 3】



III

(式中、A は H S - であり、P は N H - 保護基である) の化合物を

a) - O R² 基の導入のために R² - ハロゲン化物と反応させ、続いて P - 脱保護およびヘテロアロマトの導入を行うこと；または

b) 最初に式 (I I I) の P - 脱保護を行い、請求項 1 記載のヘテロアロマトの導入を行い、続いて - O H、- N H₂ 置換および R² を導入するための還元的アミノ化を行うこと；

場合により続いて請求項 1 に記載の基 R¹、R²、R³、R⁴ の異なる基への変換および / または脱保護および / またはチオール遊離を行うこと、を含むことを特徴とする方法。

【請求項 31】

請求項 30 記載の方法によって調製される化合物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0034

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0034】

式 (I) の化合物は、哺乳類の金属プロテアーゼ活性、特に亜鉛ヒドロラーゼ活性を阻害するのに有用である。さらに詳細には、式 (I) の化合物は、エンドセリン変換酵素 (E C E) 活性によって引き起こされる疾患に関連する障害の治療および予防のための薬物として有用である。この酵素を阻害することは、心筋虚血、うっ血性心不全、不整脈、高血圧、肺性高血圧、喘息、脳血管痙攣、くも膜下出血、子癇前症、腎臓病、アテローム性動脈硬化、バージャー病、高安動脈炎、糖尿病性合併症、肺癌、前立腺癌、胃腸障害、エンドトキシンショックおよび敗血症の治療に、そして創傷治癒ならびに月経制御、緑内障に有用である。さらに本化合物は、移植片拒絶防止、臓器保護および眼疾患の治療のための細胞増殖抑制および脳保護剤として有用である。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0052

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0052】

本発明のさらなる態様は、エンドセリン変換酵素 (E C E) 活性によって引き起こされる疾患に関連する障害、特に心筋虚血、うっ血性心不全、不整脈、高血圧、肺性高血圧、喘息、脳血管痙攣、くも膜下出血、子癇前症、腎臓病、アテローム性動脈硬化、バージャー病、高安動脈炎、糖尿病性合併症、肺癌、前立腺癌、胃腸障害、エンドトキシンショックおよび敗血症の治療および予防のための、そして創傷治癒ならびに月経制御、緑内障、移植片拒絶、細胞増殖抑制性の眼および脳保護適応に関する疾患、および臓器保護のための、上記で定義した化合物を含む薬物の製造における、上記で定義した化合物の活性成分としての使用に関する。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0053

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0053】

さらに本発明は、心筋虚血、うっ血性心不全、不整脈、高血圧、肺性高血圧、喘息、脳血管痙攣、くも膜下出血、子癇前症、腎臓病、アテローム性動脈硬化、バージャー病、高安動脈炎、糖尿病性合併症、肺癌、前立腺癌、胃腸障害、エンドトキシンショックおよび敗血症の治療および予防のための、そして創傷治癒ならびに月経制御、緑内障、移植片拒絶、細胞増殖抑制性の眼および脳保護適応に関する疾患、および臓器保護のための、上記で定義した化合物の使用に関する。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0054

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0054】

さらに本発明は、心筋虚血、うっ血性心不全、不整脈、高血圧、肺性高血圧、喘息、脳血管痙攣、くも膜下出血、子癇前症、腎臓病、アテローム性動脈硬化、バージャー病、高安動脈炎、糖尿病性合併症、肺癌、前立腺癌、胃腸障害、エンドトキシンショックおよび敗血症のような、特に亜鉛ヒドロラーゼ活性に関連した疾患に関連する、そして創傷治癒ならびに月経制御、緑内障、移植片拒絶、細胞増殖抑制性の眼および脳保護適応に関する疾患、および臓器保護のために、治療活性物質として使用するための、上述の化合物を含む。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0055

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0055】

本発明は、心筋虚血、うっ血性心不全、不整脈、高血圧、肺性高血圧、喘息、脳血管痙攣、くも膜下出血、子癇前症、腎臓病、アテローム性動脈硬化、バージャー病、高安動脈炎、糖尿病性合併症、肺癌、前立腺癌、胃腸障害、エンドトキシンショックおよび敗血症の治療および/または予防処置の、そして創傷治癒ならびに月経制御、緑内障、移植片拒絶、細胞増殖抑制性の眼および脳保護適応に関する疾患、および臓器保護のための方法であって、上記で定義した化合物をヒトまたは動物に投与することを含む方法も含む。