

【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11月20日(2008.11.20)

【公表番号】特表2008-519815(P2008-519815A)

【公表日】平成20年6月12日(2008.6.12)

【年通号数】公開・登録公報2008-023

【出願番号】特願2007-540716(P2007-540716)

【国際特許分類】

C 0 7 D 295/20 (2006.01)

C 0 7 C 279/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/198 (2006.01)

A 6 1 K 31/223 (2006.01)

C 0 7 D 333/20 (2006.01)

A 6 1 K 31/381 (2006.01)

A 6 1 K 31/4453 (2006.01)

A 6 1 K 31/5375 (2006.01)

A 6 1 K 31/40 (2006.01)

A 6 1 K 31/341 (2006.01)

C 0 7 D 307/14 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 25/02 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 295/20 Z

C 0 7 C 279/14 C S P

A 6 1 K 31/198

A 6 1 K 31/223

C 0 7 D 333/20

A 6 1 K 31/381

A 6 1 K 31/4453

A 6 1 K 31/5375

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/341

C 0 7 D 307/14

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 25/02 1 0 1

A 6 1 P 7/00

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成20年10月2日(2008.10.2)

【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

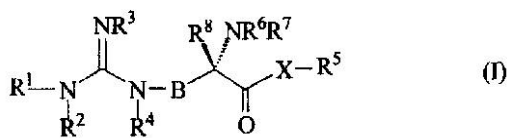
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

DDAHによってその症状が影響を受ける疾患の治療に使用される薬剤の製造における、式(I)：

【化 1】



[式中、

- (a) R^1 は、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ アルケニル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ アルキニル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクリル、5～10員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、-L-A、-L-Het-L'、-L-Y-L'、-L-Het-Aまたは-L-Y-Aであり、ここで、

L は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニルまたは $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニルであり；

L' は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニルまたは $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニルであり；

A は、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ カルボシクリル、5～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールであり；

Het は、-O-、-S-または-NR'-であり、ここで、R' は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニルまたは $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニルであり；

Y は、-CO-、-SO-、-SO₂-、-CO-O-、-CO-NR'-、-O-CO-または-NR'-CO-であり、ここで、R' は前記のように定義され；

- R^2 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニルまたは $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニルであり；

- R^3 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニルまたは $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニルであるか、または

- (b) R^1 および R^2 は、それらが結合している窒素と一緒に、5～10員の複素環またはヘテロアリール環を形成し、 R^3 は前記のように定義されるか、または

- (c) R^1 および R^3 は、それらが結合している-N-C=N-部分と一緒に、5～10員の複素環またはヘテロアリール環を形成し、 R^2 は前記のように定義され；

- R^4 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニルまたは $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニルであり；

-B は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、-O-L-、-S-L-または-L-Het-L'であり、ここで、L、L'およびHetは前記のように定義され；

-X は、-O-、-S-または-NR'-であり、ここで、R' は前記のように定義され；

- R^5 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、

アリール、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロシクリル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $-L-A$ 、 $-L-Het-L'$ 、 $-L-Y-L'$ 、 $-L-Het-A$ 、 $-L-Y-A$ 、 $-L-A-Het-A$ 、 $-L-A-L'-A$ または $-L-A-Het-L'-A$ であり、ここで、 L 、 L' 、 Het および Y は、前記のように定義され、各 A は、同じかまたは異なり、前記のように定義され；

- R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり；

- R^7 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_6$ アルキニルであるか、または R^7 は、結合、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_2 \sim C_4$ アルケニル部分であり、それは、 B の炭素原子の1つに結合して、 R^7 および B が結合している $-N-C$ 部分と一緒に、 $5 \sim 10$ 員複素環を形成し；

- R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり；

ここで、

- 置換基 $R^1 \sim R^7$ 、 X および B における、アルキル、アルケニルおよびアルキニル基および部分は、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、アミノおよびチオ置換基から選択される同じかまたは異なる1個、2個または3個の置換基によって置換され、；

- 置換基 R^1 および R^5 における、アリール、カルボシクリル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール基および部分、 R^1 と R^2 および R^1 と R^3 によって形成される複素環またはヘテロアリール部分、 R^7 と B によって形成される複素環部分は、非置換であるか、または下記から選択される1個、2個または3個の置換基によって置換されている：ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、チオ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ- ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシおよび $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルチオ置換基]

の化合物または医薬的に許容されるその塩の使用。

【請求項2】

式(I)の化合物がNOSの阻害剤でない、請求項1に記載の使用。

【請求項3】

疾患が、脳または心臓の虚血-再灌流障害、癌、重篤炎症状態における致死的低血圧、局所および全身性炎症疾患、神経変性、喘息、痛みまたは敗血症である、請求項1または2に記載の使用。

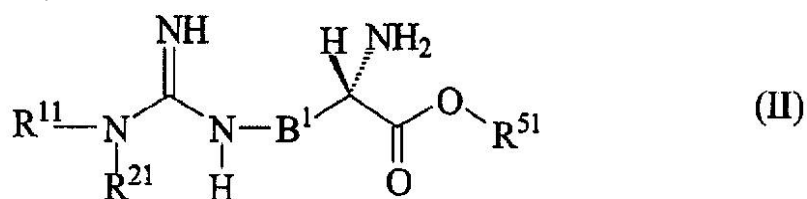
【請求項4】

疾患が、腹膜炎または敗血症である、請求項1～3のいずれか一項に記載の使用。

【請求項5】

式(I)の化合物が式(II)：

【化2】



[式中、

- (a) R^{11} は、 $C_3 \sim C_8$ アルキル、アリル、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、 $-(C_1 \sim C_2 \text{アルキル})$ -フェニル、 $-(C_1 \sim C_2 \text{アルキル})$ -チエニル、 $-(C_1 \sim C_2 \text{アルキル})$ -テトラヒドロフラニル、 $-(C_1 \sim C_2 \text{アルキル})$ -O-フェニル、 $-(C_1 \sim C_2 \text{アルキル})$ -O- ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_2 \text{アルキル})$ -S- ($C_1 \sim C_2$ アルキル)または $-(C_1 \sim C_2 \text{アルキル})$ -NMe- (C_1

～C₂アルキル)であり;

- R^{2 1}は、水素、メチルまたはエチルであるか、または

- (b) R^{1 1}およびR^{2 1}は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペリジニル、モルホリニルまたはピロリジニル環を形成し;

- B¹は、1, 2 - エチルまたは1, 3 - プロピル部分であり;

- R^{5 1}は、水素、C₁～C₄アルキル、- (C₁～C₂アルキル) - フェニル、- (C₁～C₂アルキル) - O - (C₁～C₂アルキル)または- (C₁～C₂アルキル) - フェニル - O - フェニルであり;

ここで、

- 置換基 R^{1 1}、R^{2 1}、BおよびR^{5 1}におけるアルキル基および部分は、非置換であるか、または1個のフルオロ置換基によって置換され;

- R^{1 1}におけるフェニルおよびカルボシクリル基、およびR^{1 1}とR^{2 1}によって形成される複素環部分は、非置換であり、R^{5 1}におけるフェニル基は、非置換であるか、またはフッ素、C₁～C₂アルキル、C₁～C₂アルコキシおよびC₁～C₂ハロアルキル置換基から選択される1個または2個の置換基によって置換されている]

で示される化合物である、請求項1～4のいずれか一項に記載の使用。

【請求項6】

R^{1 1}が、- (C₁～C₂アルキル) - O - (C₁～C₄アルキル)である、請求項5に記載の使用。

【請求項7】

R^{5 1}が、C₁～C₄アルキルまたは- (C₁～C₂) - フェニルである、請求項5または6に記載の使用。

【請求項8】

R^{5 1}が、- CH₂ - フェニルである、請求項7に記載の使用。

【請求項9】

R¹が、水素またはC₁～C₆アルキルである、請求項1に記載の使用。

【請求項10】

Hetが、- O -、- S - または- NMe - である、請求項1または9に記載の使用。

【請求項11】

Aが、フェニルC₃～C₆カルボシクリル、5～6員ヘテロシクリルまたは5～6員ヘテロアリアルである、請求項1、9または10のいずれか一項に記載の使用。

【請求項12】

LおよびL¹が、同じかまたは異なり、C₁～C₆アルキルである、請求項1および9～11のいずれか一項に記載の使用。

【請求項13】

Yが、- CO -、- CO - O - または- CO - NR¹ - である、請求項1および9～12のいずれか一項に記載の使用。

【請求項14】

R¹が、C₃～C₈アルキル、C₃～C₈アルケニル、C₃～C₈アルキニル、フェニル、C₃～C₆カルボシクリル、5～6員ヘテロシクリル、5～6員ヘテロアリアル、- L - A、- L - Het - L¹、- L - Y - L¹、- L - Het - Aまたは- L - Y - Aである、請求項1および9～13のいずれか一項に記載の使用。

【請求項15】

R²が、水素またはC₁～C₆アルキルである、請求項1および9～14のいずれか一項に記載の使用。

【請求項16】

R³が、水素またはC₁～C₆アルキルである、請求項1および9～15のいずれか一項に記載の使用。

【請求項17】

R¹およびR²が、それらが結合している窒素と一緒に、5～6員の複素環またはヘテ

ロアリアル環を形成する、請求項 1 および 9 ~ 16 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 18】

R⁴ が、水素または C₁ ~ C₆ アルキルである、請求項 1 および 9 ~ 17 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 19】

B が C₂ ~ C₆ アルキルである、請求項 1 および 9 ~ 18 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 20】

R⁵ が、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、フェニル、C₃ ~ C₆ カルボシクリル、5 ~ 6 員ヘテロシクリル、5 ~ 6 員ヘテロアリアル、- L - A、- L - H e t - L'、- L - Y - L'、- L - H e t - A、- L - Y - A または - L - A - H e t - A である、請求項 1 および 9 ~ 19 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 21】

R⁶ が、水素または C₁ ~ C₆ アルキルである、請求項 1 および 9 ~ 20 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 22】

R⁷ が、水素または C₁ ~ C₆ アルキルであるか、または R⁷ が、結合、C₁ ~ C₄ アルキルまたは C₂ ~ C₄ アルケニル部分であり、それは、B の炭素原子の 1 つに結合して、R⁷ および B が結合している - N - C - 部分と一緒に、5 ~ 6 員複素環を形成する、請求項 1 および 9 ~ 21 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 23】

R⁸ が、水素または C₁ ~ C₆ アルキルである、請求項 1 および 9 ~ 21 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 24】

DDAH の阻害剤として使用される薬剤の製造における、請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に定義される化合物の使用。

【請求項 25】

ヒトまたは動物の体の治療法に使用するための、請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に定義される式 (I) の化合物、または医薬的に許容されるその塩であって、式 (I) の化合物が、N^G - プロピル - L - アルギニン、N^G - アリル - L - アルギニン、N^G - プロパルギル - L - アルギニン、N^G - ブチル - L - アルギニンまたは N^G - シクロプロピル - L - アルギニンでないことを条件とする化合物。

【請求項 26】

式 (I) の化合物が、N^G - プロピル - L - アルギニン、N^G - アリル - L - アルギニン、N^G - プロパルギル - L - アルギニン、N^G - ブチル - L - アルギニンまたは N^G - シクロプロピル - L - アルギニンでないことを条件とする、請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に定義される式 (I) の化合物。

【請求項 27】

請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に定義される式 (I) の化合物、または医薬的に許容されるその塩、および医薬的に許容される担体または希釈剤を含有する医薬組成物であって、該式 (I) の化合物が、N^G - プロピル - L - アルギニン、N^G - アリル - L - アルギニン、N^G - プロパルギル - L - アルギニン、N^G - ブチル - L - アルギニンまたは N^G - シクロプロピル - L - アルギニンでないことを条件とする医薬組成物。