

【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

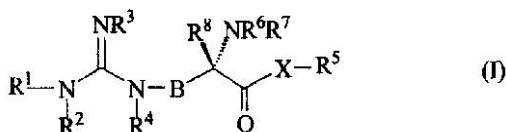
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

D D A H 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) R¹ は、C₃ ~ C₁₂ アルキル、C₃ ~ C₁₂ アルケニル、C₃ ~ C₁₂ アルキニル、C₆ ~ C₁₀ アリール、C₃ ~ C₈ 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、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニルまたはC₂ ~ C₆ アルキニルであり；

L' は、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニルまたはC₂ ~ C₆ アルキニルであり；

A は、C₆ ~ C₁₀ アリール、C₃ ~ C₈ 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、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニルまたはC₂ ~ C₆ 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；

-R² は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニルまたはC₂ ~ C₆ アルキニルであり；

-R³ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニルまたはC₂ ~ C₆ アルキニルであるか、または

- (b) R¹ および R² 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、R³ は前記のように定義されるか、または

- (c) R¹ および R³ 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、R² は前記のように定義され；

-R⁴ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニルまたはC₂ ~ C₆ アルキニルであり；

-B は、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ 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；

-R⁵ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、

アリール、C₃～C₈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、-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；

-R⁶は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニルまたはC₂～C₆アルキニルであり；

-R⁷は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニルまたはC₂～C₆アルキニルであるか、またはR⁷は、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、5～10員複素環を形成し；

-R⁸は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニルまたはC₂～C₆アルキニルであり；

ここで、

-置換基R¹～R⁷、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R¹およびR⁵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、R¹とR²およびR¹とR³によって形成される複素環またはヘテロアリール部分、R⁷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、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アルキルチオ、ニトロ、シアノ、C₁～C₆アルキルアミノ、ジ-(C₁～C₆アルキル)アミノ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシおよびC₁～C₆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。

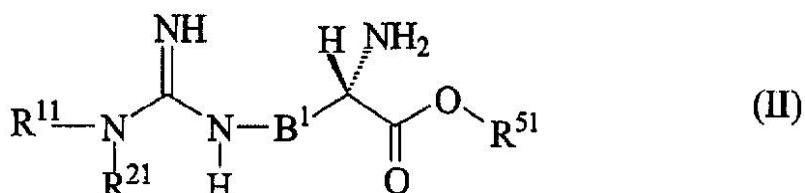
【請求項4】

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) R¹は、C₃～C₈アルキル、アリル、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシリル、-(C₁～C₂アルキル)-フェニル、-(C₁～C₂アルキル)-チエニル、-(C₁～C₂アルキル)-テトラヒドロフラニル、-(C₁～C₂アルキル)-O-フェニル、-(C₁～C₂アルキル)-O-(C₁～C₄アルキル)、-(C₁～C₂アルキル)-S-(C₁～C₂アルキル)または-(C₁～C₂アルキル)-NMe-(C₁

~ C₂ アルキル) であり ;
 - R²¹ は、水素、メチルまたはエチルであるか、または
 - (b) R¹¹ および R²¹ 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 ;
 - R⁵¹ 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 R¹¹、R²¹、B および R⁵¹ 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 ;
 - R¹¹ におけるフェニルおよびカルボシクリル基、および R¹¹ と R²¹ によって形成される複素環部分は、非置換であり、R⁵¹ 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】

R¹¹ 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】

R⁵¹ 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】

R⁵¹ が、-CH₂-フェニルである、請求項 7 に記載の使用。

【請求項 9】

R' 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 員ヘテロアリールである、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 L' 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-NR'- 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 員ヘテロアリール、-L-A、-L-Het-L'、-L-Y-L'、-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

ロアリール環を形成する、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 員ヘテロアリール、-L-A、-L-Het-L'、-L-Y-L'、-L-Het-A、-L-Y-A または -L-A-Het-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する医薬組成物。