

【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18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2003-525850(P2003-525850A)

【公表日】平成15年9月2日(2003.9.2)

【出願番号】特願2000-531182(P2000-531182)

【国際特許分類】

C 07 D 487/04	(2006.01)
A 61 K 31/4985	(2006.01)
A 61 P 25/00	(2006.01)
A 61 P 25/28	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
C 07 K 5/06	(2006.01)
A 61 K 38/00	(2006.01)

【F I】

C 07 D 487/04	1 4 0
A 61 K 31/4985	
A 61 P 25/00	
A 61 P 25/28	
A 61 P 43/00	1 1 1
C 07 K 5/06	
A 61 K 37/02	

【手続補正書】

【提出日】平成17年6月22日(2005.6.22)

【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

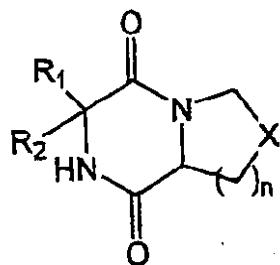
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次式：

【化1】



を有する化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物。

[式中、

nは0~3の整数であり、

Xは-S-、-O-、-NR-および-CH2-からなる群より選択され、

R₁およびR₂は、それぞれが独立に-H、-OR、-SR、-NRR、NO₂、-CN、-C(O)OR、-C(O)NRR、-C(NR)NRR、トリハロメチル、(C₁-C₆)アルキル、置換(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、置換(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、置換(C₂-C₆)アルキニル、(C₅-C₂₀)アリール、置換(C₅-C₂₀)アリール、5-20員ヘテロアリール、置換5-20員ヘテロアリール、

(C₆-C₂₆)アリールアルキル、置換(C₆-C₂₆)アリールアルキル、6-26員ヘテロアリールアルキル、および置換6-26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択され、

またはR₁およびR₂は一緒になって-CH₂-(CH₂)_m-CH₂-であり、ここでmは0~6の整数であり、

アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルカリール、ヘテロアリール、またはアルク-ヘテロアリールの各置換基は、それぞれが独立に-OR、-SR、-NRR、-CN、-NO₂、-C(O)OR、-C(O)NRR、-C(S)NRR、-C(NR)NRR、ハロゲン、およびトリハロメチルからなる群より選択され、

各Rは、-H、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₅-C₂₀)アリール、5-20員ヘテロアリール、(C₆-C₂₆)アルカリール、および6-26員アルク-ヘテロアリールからなる群より独立に選択される、

ただし、(i) nが1または2で、Xが-CH₂-であるとき、R₁およびR₂は一緒になって-CH₂-CH₂-CH₂-以外のものであり、(ii) 該化合物はシクロ(Pro-Ala)、シクロ(Pro-Val)、シクロ(Pro-Leu)、シクロ(Pro-ホモLeu)、シクロ(Pro-Ile)、シクロ(Pro-His)、シクロ(Pro-Phe)、シクロ(Pro-D-Phe)、シクロ(D-Pro-Phe)、シクロ(Pro-Tyr)、シクロ(Pro-Trp)、シクロ(Pro-Lys)、シクロ(Pro-Arg)、またはシクロ(Pro-Asp)ではなく、ここでアミノ酸はすべて特に指定しないかぎりL-立体配置である】

【請求項2】 Xが-CH₂-である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】 nが1である、請求項1記載の化合物。

【請求項4】 2,5-ジケトピペラジン環の炭素3がS立体配置である、請求項1記載の化合物。

【請求項5】 2,5-ジケトピペラジン環の炭素6がS立体配置である、請求項4記載の化合物。

【請求項6】 2,5-ジケトピペラジン環の炭素6がS立体配置である、請求項1記載の化合物。

【請求項7】 R₁およびR₂が一緒になって-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、または-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-である、請求項1記載の化合物。

【請求項8】

R₁が-Hであり、

R₂が-CH₂-R₅、-CH₂-CH₂-R₅、または-CH₂-CH₂-CH₂-R₅であり、

R₅がフェニル、イミダゾール-2-イル以外のイミダゾリル、インドール-3-イル以外のインドリル、-SR₆、-OR₆、または-NHR₆であり、

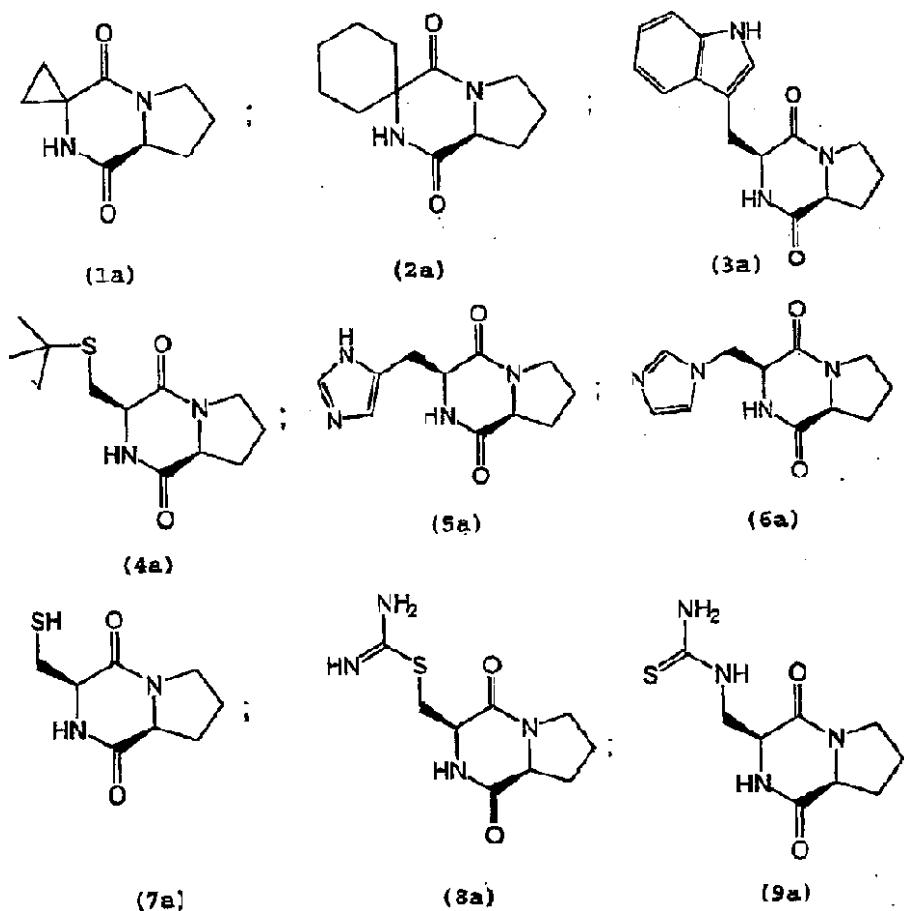
R₆は-H、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、-C(NH)NH₂、または-C(S)NH₂である、

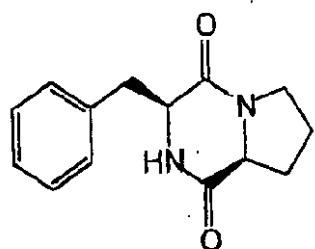
請求項1記載の化合物。

【請求項9】 R₅がN-イミダゾリル、-SR₂₅または-NHR₂₅であり、R₂₅は-H、(C₁-C₆)アルキル、-C(NH)NH₂、または-C(S)NH₂である、請求項8記載の化合物。

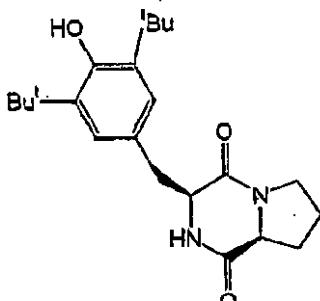
【請求項10】 次式：

【化2】

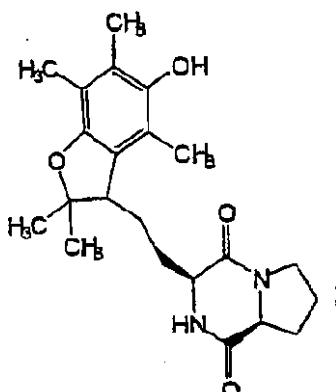




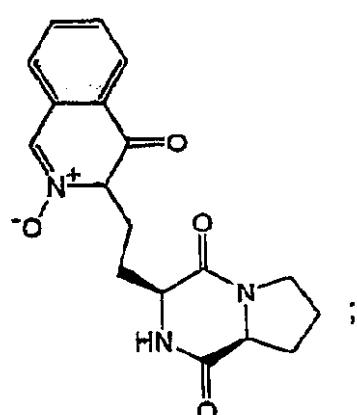
(10a)



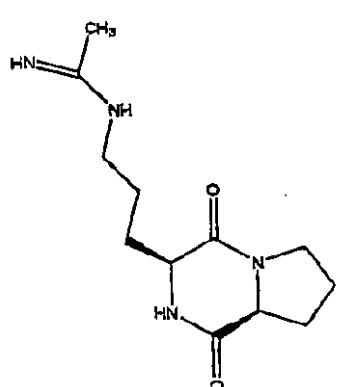
(11a)



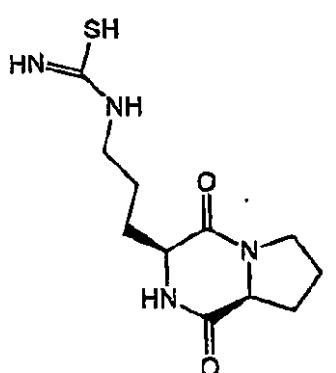
(12a)



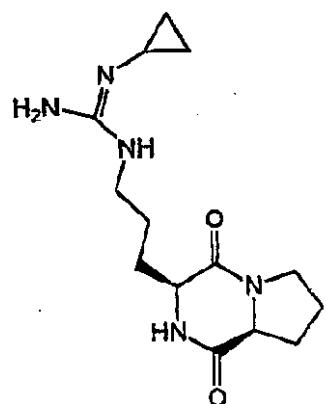
(13a)



(14a)



(15a)



(16a)

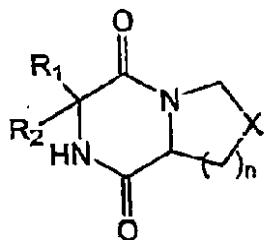
からなる群より選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項11】 請求項1記載の化合物および製薬上許容される賦形剤、担体または希釈剤を含有する医薬組成物。

【請求項12】 神経障害またはCNS損傷の治療のための医薬の製造における、

次式：

【化3】



を有する化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物の使用。

[式中、

nは0～3の整数であり、

Xは-S-、-O-、-NR-および-CH₂-からなる群より選択され、

R₁およびR₂は、それぞれが独立に-H、-OR、-SR、-NRR、-NO₂、-CN、-C(O)OR、-C(O)NRR、-C(NR)NRR、トリハロメチル、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、置換(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、置換(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、置換(C₂-C₆)アルキニル、(C₅-C₂₀)アリール、置換(C₅-C₂₀)アリール、5-20員ヘテロアリール、置換5-20員ヘテロアリール、(C₆-C₂₆)アルカリール、置換(C₆-C₂₆)アルカリール、6-26員アルク-ヘテロアリール、および置換6-26員アルク-ヘテロアリールからなる群より選択され、

またはR₁およびR₂は一緒になって-CH₂-(CH₂)_m-CH₂-であり、ここでmは0～6の整数であり、

アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルカリール、ヘテロアリール、またはアルク-ヘテロアリールの各置換基は、それぞれが独立に-OR、-SR、-NRR、-CN、-NO₂、-C(O)OR、-C(O)NRR、-C(S)NRR、-C(NR)NRR、ハロゲン、およびトリハロメチルからなる群より選択され、

各Rは、-H、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₅-C₂₀)アリール、5-20員ヘテロアリール、(C₆-C₂₆)アルカリール、および6-26員アルク-ヘテロアリールからなる群より独立に選択される]

【請求項13】 神経障害が脳または脊髄の外傷により引き起こされる、請求項12記載の使用。

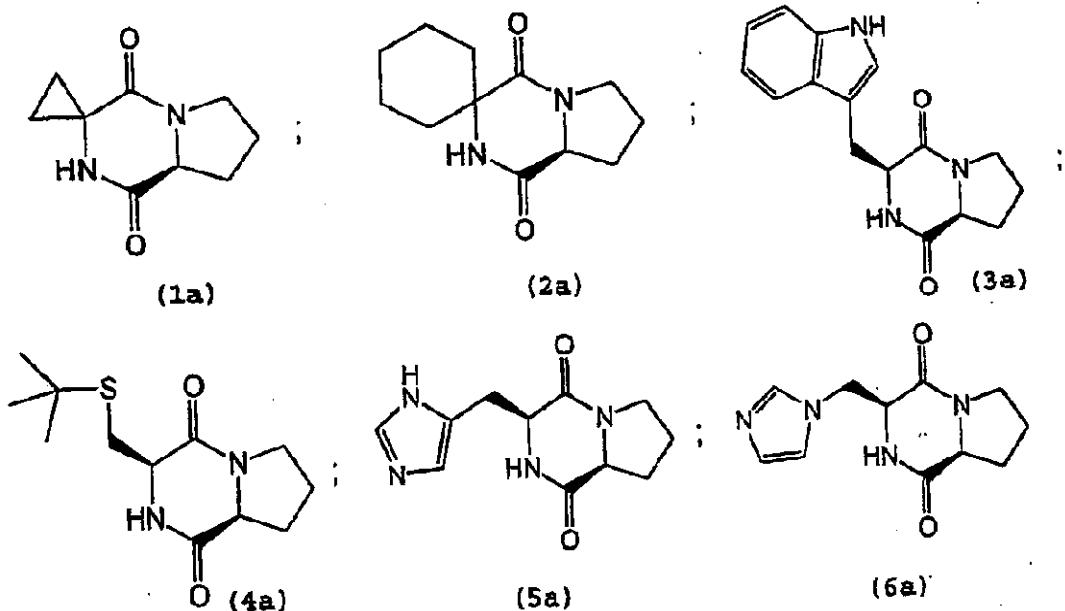
【請求項14】 親二環式2,5-ジケトピペラジン環の3位と6位の両方の炭素がS立体配置である、請求項12記載の使用。

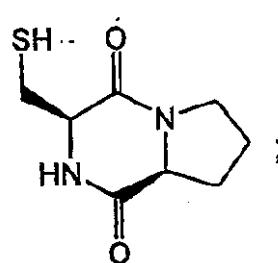
【請求項15】 Xが-CH₂-である、請求項12記載の使用。

【請求項16】 nが1である、請求項12記載の使用。

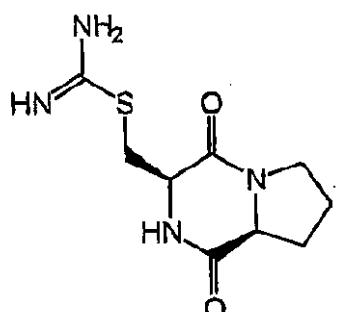
【請求項17】 前記化合物が次式：

【化4】

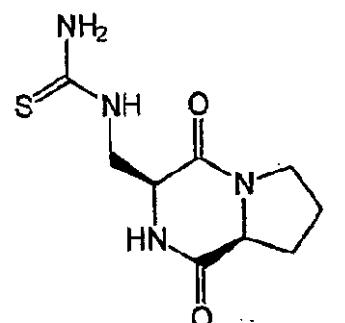




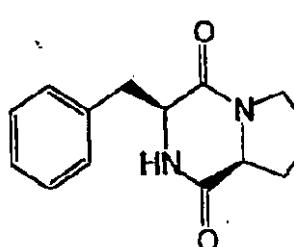
(7a)



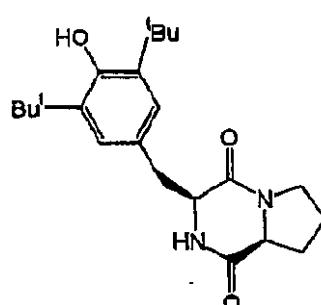
(8a)



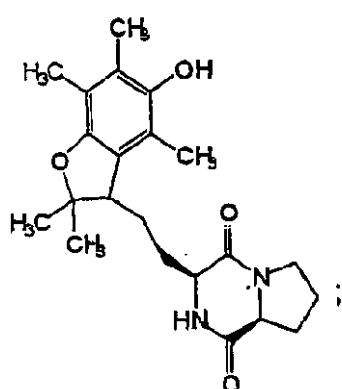
(9a)



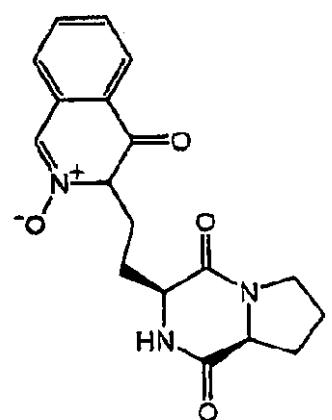
(10a)



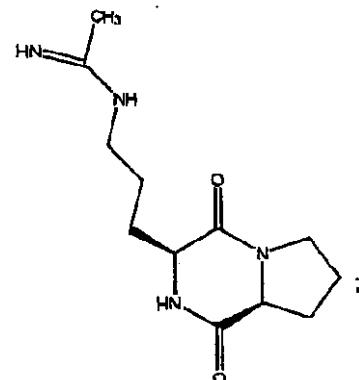
(11a)



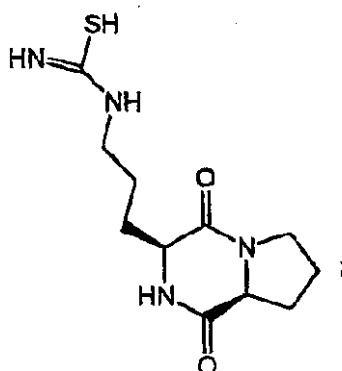
(12a)



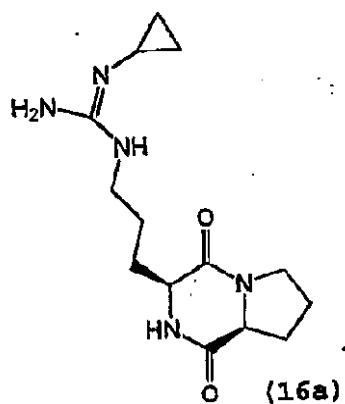
(13a)



(14a)



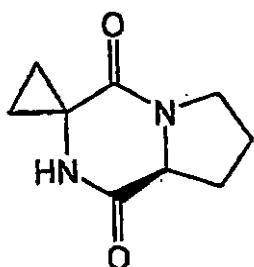
(15a)



からなる群より選択される、請求項 1 2 記載の使用。

【請求項 1 8】 前記化合物が次の構造：

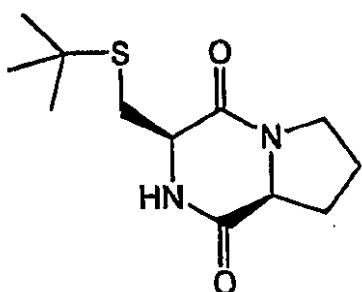
【化 5】



を有する、請求項 1 2 記載の使用。

【請求項 1 9】 前記化合物が次の構造：

【化 6】

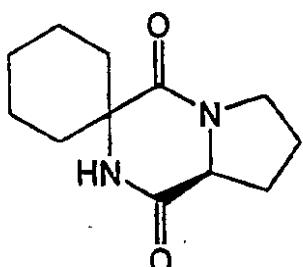


を有する、請求項 1 2 記載の使用。

【請求項 2 0】 神經変性疾患がアルツハイマー病である、請求項 1 2 記載の使用。

【請求項 2 1】 前記化合物が次の構造：

【化 7】



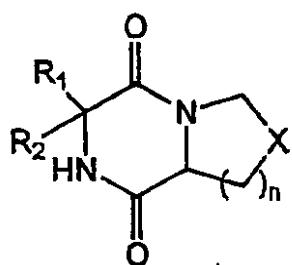
を有する、請求項 1 2 記載の使用。

【請求項 2 2】 CNS損傷が発作によって引き起こされる、請求項 1 3 記載の使用。

【請求項 2 3】 認識作用を増強させる医薬の製造における、

次式：

【化8】



を有する化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物の使用。

〔式中、

nは0～3の整数であり、

Xは-S-、-O-、-NR-および-CH₂-からなる群より選択され、

R₁およびR₂は、それぞれが独立に-H、-OR、-SR、-NRR、-NO₂、-CN、-C(O)OR、-C(O)NRR、-C(NR)NRR、トリハロメチル、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、置換(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、置換(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、置換(C₂-C₆)アルキニル、(C₅-C₂₀)アリール、置換(C₅-C₂₀)アリール、5-20員ヘテロアリール、置換5-20員ヘテロアリール、(C₆-C₂₆)アルカリール、置換(C₆-C₂₆)アルカリール、6-26員アルク-ヘテロアリール、および置換6-26員アルク-ヘテロアリールからなる群より選択され、

またはR₁およびR₂は一緒にになって-CH₂-(CH₂)_m-CH₂-であり、ここでmは0～6の整数であり、

アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルカリール、ヘテロアリール、またはアルク-ヘテロアリールの各置換基は、それぞれが独立に-OR、-SR、-NRR、-CN、-NO₂、-C(O)OR、-C(O)NRR、-C(S)NRR、-C(NR)NRR、ハロゲン、およびトリハロメチルからなる群より選択され、

各Rは、-H、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₅-C₂₀)アリール、5-20員ヘテロアリール、(C₆-C₂₆)アルカリール、および6-26員アルク-ヘテロアリールからなる群より独立に選択される】

【請求項24】 認識作用が記憶作用である、請求項23記載の使用。

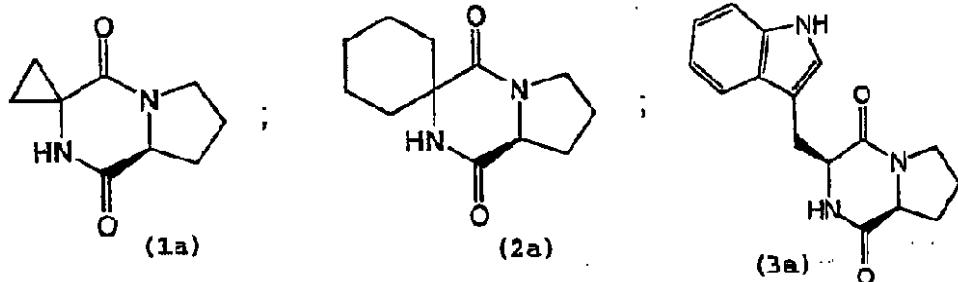
【請求項25】 親二環式2,5-ジケトピペラジン環の3位と6位の両方の炭素がS立体配置である、請求項23記載の使用。

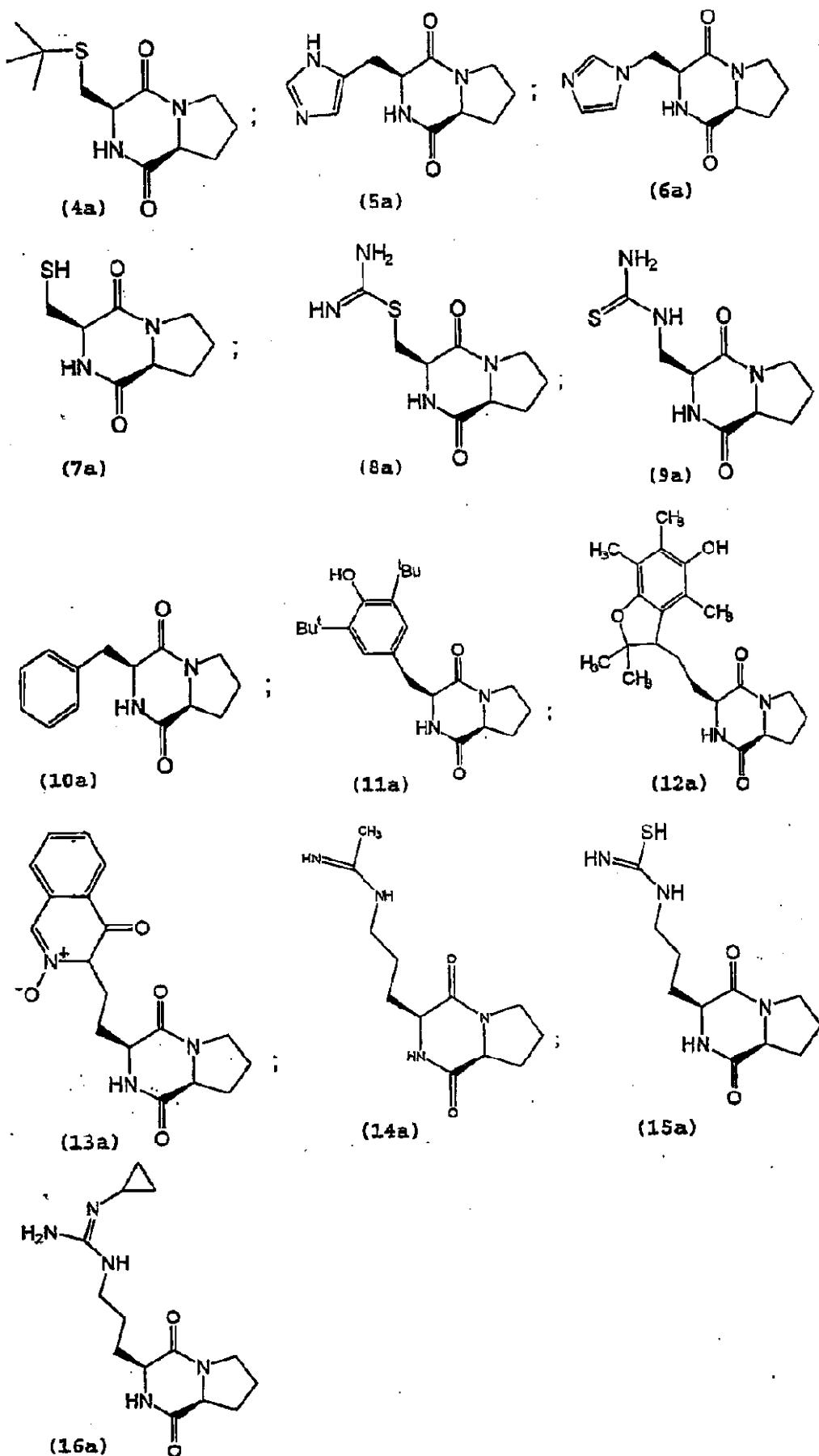
【請求項26】 Xが-CH₂-である、請求項23記載の使用。

【請求項27】 nが1である、請求項23記載の使用。

【請求項28】 前記化合物が次式：

【化9】

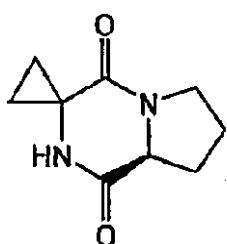




からなる群より選択される、請求項 2 3 記載の使用。

【請求項 2 9】 前記化合物が次の構造：

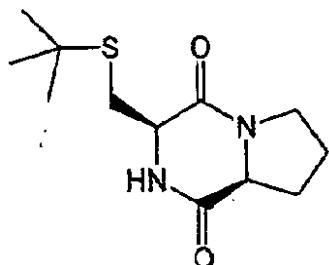
【化 1 0】



を有する、請求項 2 3 記載の使用。

【請求項 3 0】 前記化合物が次の構造：

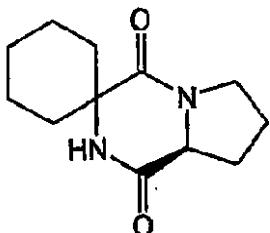
【化 1 1】



を有する、請求項 2 3 記載の使用。

【請求項 3 1】 前記化合物が次の構造：

【化 1 2】

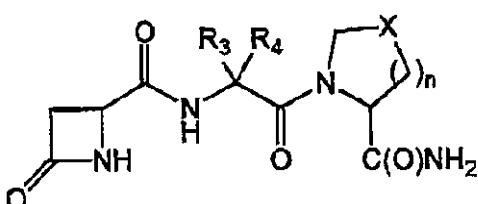


を有する、請求項 2 3 記載の使用。

【請求項 3 2】 前記化合物が急性または慢性の脳損傷の後に投与される、請求項 2 3 記載の化合物の使用。

【請求項 3 3】 次式：

【化 1 3】



を有する化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物。

〔式中、

nは0~3の整数であり、

Xは-S-、-O-、-NR-および-CH2-からなる群より選択され、

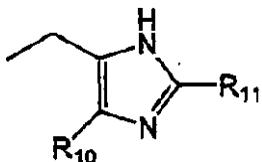
R₃およびR₄は、それぞれが独立に-H、-CN、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(NR')NR'、-トリハロメチル、(C₁-C₆)アルキル、置換(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、置換(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、置換(C₂-C₆)アルキニル、(C₅-C₂₀)アリール、置換(C₅-C₂₀)アリール、5-20員ヘテロアリール、置換5-20員ヘテロアリール、(C₆-C₂₆)アリールアルキル、置換(C₆-C₂₆)アリールアルキル、6-26員ヘテロアリールアルキル、および置換6-26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択され、

またはR₃およびR₄は一緒になって-CH₂-(CH₂)_p-CH₂-であり、ここでpは0~6の整数であり、

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、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルの各置換基は、それぞれが独立に-R'、-OR'、-SR'、-N R' R'、-CN、-NO₂、-C(O)OR'、-C(O)NR' R'、-C(S)NR' R'、-C(NR')NR' R'、-NR'-C(NR')-R'、-NR'-C(NR')-OR'、-NR'-C(NR')-SR'、-NR'-C(NR')-NR' R'、ハロゲン、およびトリハロメチルからなる群より選択され、

各R'は、-H、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₅-C₂₀)アリール、(C₆-C₂₆)アリールアルキル、5-20員ヘテロアリール、および6-26員ヘテロアリールアルキルからなる群より独立に選択される、

ただし、nが1で、Xが-CH₂-で、R₃およびR₄の一方が-Hであるとき、R₃およびR₄の他方は【化14】



ではなく、ここでR₁₀は-CF₃、-NO₂もしくはハロゲンで、R₁₁が-Hであるか、またはR₁₀は-Hで、R₁₁が-CF₃であるか、またはR₁₀およびR₁₁がそれぞれ独立にハロゲンである】

【請求項34】 ただし、nが1で、Xが-CH₂-で、R₃およびR₄の一方が-Hであるとき、R₃およびR₄の他方は-CH₂-R'ではなく、ここでR'はイミダゾール-5-イル、1個以上の-CF₃、トリハロメチル、-NO₂もしくはハロゲンで独立に置換されたイミダゾール-5-イル、2,4-ジハロ-[1H]-イミダゾール-5-イル、および2,4-ジヨード-[1H]-イミダゾール-5-イルからなる群より選択される、請求項33記載の化合物。

【請求項35】 Xが-CH₂-である、請求項33記載の化合物。

【請求項36】 nが1である、請求項33記載の化合物。

【請求項37】 R₃およびR₄の一方が-Hである、請求項33記載の化合物。

【請求項38】 R₃およびR₄の一方が(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、請求項33記載の化合物。

【請求項39】 Xが-CH₂-で、nが1である、請求項38記載の化合物。

【請求項40】 化合物9bである、請求項38記載の化合物。

【請求項41】 R₃およびR₄が一緒になって-CH₂-(CH₂)_p-CH₂-であり、ここでpは0~6の整数である、請求項33記載の化合物。

【請求項42】 Xが-CH₂-で、nが1である、請求項41記載の化合物。

【請求項43】 化合物10bおよび化合物11bからなる群より選択される、請求項42記載の化合物。

【請求項44】 R₃およびR₄の一方が-Hで、他方が-(CH₂)_cOR'、-(CH₂)_cSR'および-(CH₂)_cR₁₂からなる群より選択され、ここでcは1~3の整数であり、R'は先に定義したとおりであり、R₁₂は(C₅-C₂₀)アリール、置換(C₅-C₂₀)アリール、5-20員ヘテロアリール、置換5-20員ヘテロアリール、(C₆-C₂₆)アリールアルキル、置換(C₆-C₂₆)アリールアルキル、6-26員ヘテロアリールアルキルまたは置換6-26員ヘテロアリールアルキルである、

ただし、R₁₂はイミダゾール-5-イル、1個以上の-CF₃、トリハロメチル、-NO₂もしくはハロゲンで独立に置換されたイミダゾール-5-イル、2,4-ジハロ-[1H]-イミダゾール-5-イル、および2,4-ジヨード-[1H]-イミダゾール-5-イル以外のものである、請求項33記載の化合物。

【請求項45】 R₃が-Hで、R₄が-(CH₂)_cOR₂₀および-(CH₂)_cSR₂₀からなる群より選択され、ここでcは1~3の整数であり、R₂₀は(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、および(C₂-C₆)アルキニルからなる群より選択される、請求項44記載の化合物。

【請求項46】 化合物7bおよび化合物8bからなる群より選択される、請求項45記載の化合物。

【請求項47】 R'が-Hまたは(C₁-C₄)アルキルであり、R₁₂がピラゾリルまたはインドリルである、請求項44記載の化合物。

【請求項 4 8】 化合物12bおよび化合物13bからなる群より選択される、請求項4 7記載の化合物。

【請求項 4 9】 R_3 が-Hで、 R_4 が- $(CH_2)_i R_{21}$ であり、ここで i は0~4の整数であり、 R_{21} はフリーラジカル捕捉剤またはNOSの阻害剤として作用する部分である、請求項3 3記載の化合物。

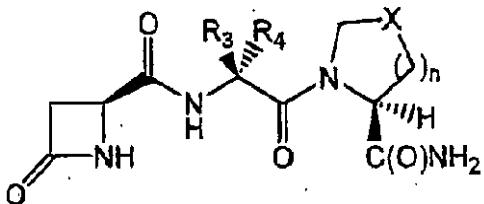
【請求項 5 0】 R_{21} がジ-t-ブチル-ヒドロキシフェニル、3,5-ジ-t-ブチル-4-ヒドロキシフェニル、トコフェロール、2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-2,2,4,6,7-ペントメチルベンゾフラン-3-イル、ニトロン、2,4-ジオキソ-イソキノリルおよび2,4-ジオキソ-イソキノール-3-イルからなる群より選択されるフリーラジカル捕捉剤であるか、

または R_{21} が-NR₂₂-C(NR₂₂)-R₂₂、-NH-C(NH)-R₂₂、-NR₂₂-C(NR₂₂)-SR₂₂、-NR₂₂-C(NH)-S-R₂₂、-NR₂₂-C(NR₂₂)-NR₂₂R₂₂、および-NH-C(NR₂₂)-NH₂からなる群より選択されるNOSの阻害剤であり、ここで各R₂₂は-Hおよび(C₁-C₃)アルキルからなる群より独立に選択される、請求項4 9記載の化合物。

【請求項 5 1】 化合物1b、2b、3b、4b、5bおよび6bからなる群より選択される、請求項5 0記載の化合物。

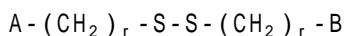
【請求項 5 2】 次の構造式：

【化15】



(式中、n、X、R₃およびR₄は先に定義したとおりである)を有する、請求項3 3記載の化合物。

【請求項 5 3】 次式：



を有する化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物。

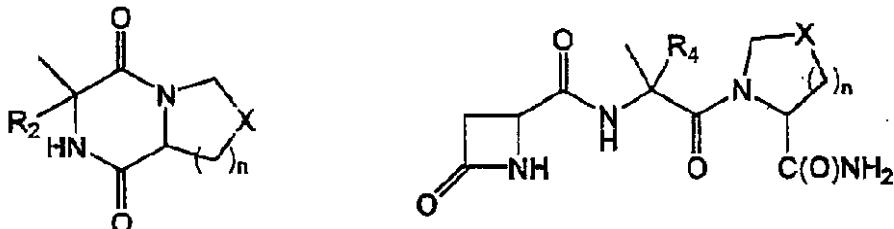
[式中、

-S-S-はジスルフィド橋を表し、

各rは独立に1~6の整数であり、

AおよびBはそれぞれ独立に

【化16】



からなる群より選択され、ここで、

各nは、同一でも異なっていてもよく、0~3の整数であり、

各Xは、同一でも異なっていてもよく、-S-、-O-、-NR-および-CH₂-からなる群より選択され、

R_4 は-H、-CN、-C(O)OR、-C(O)NRR、-C(NR)NRR、トリハロメチル、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、置換(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、置換(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、置換(C₂-C₆)アルキニル、(C₅-C₂₀)アリール、置換(C₅-C₂₀)アリール、5-20員ヘテロアリール、置換5-20員ヘテロアリール、(C₆-C₂₆)アリールアルキル、置換(C₆-C₂₆)アリールアルキル、6-26員ヘテロアリールアルキル、および置換6-26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択され、

R_2 は-H、-OR、-SR、-NRR、 NO_2 、-CN、-C(O)OR、-C(O)NRR、-C(NR)NRR、ハロゲン、トリハロメチル、(C_1-C_6)アルキル、置換(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_6)アルケニル、置換(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、置換(C_2-C_6)アルキニル、(C_5-C_{20})アリール、置換(C_5-C_{20})アリール、5-20員ヘテロアリール、置換5-20員ヘテロアリール、(C_6-C_{26})アリールアルキル、置換(C_6-C_{26})アリールアルキル、6-26員ヘテロアリールアルキル、および置換6-26員ヘテロアリールアルキルからなる群より選択され、

アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルカリール、ヘテロアリール、またはアルク-ヘテロアリールの各置換基は、それが独立に-R、-OR、-SR、-NRR、-CN、-NO₂、-C(O)OR、-C(O)NRR、-C(S)NRR、-C(NR)NRR、-NR-C(NR)-R、-NR-C(NR)-OR、-NR-C(NR)-SR、-NR-C(NR)-NRR、ハロゲン、およびトリハロメチルからなる群より選択され、

各Rは-H、(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_5-C_{20})アリール、(C_6-C_{26})アリールアルキル、5-20員ヘテロアリール、および6-26員ヘテロアリールアルキルからなる群より独立に選択される】

【請求項54】各Xは-CH₂-であり、各nは1である、請求項53記載の化合物。

【請求項55】 R_2 および R_4 が-H、(C_2-C_6)アルケニルおよび(C_2-C_6)アルキニルからなる群より独立に選択される、請求項53記載の化合物。

【請求項56】化合物14cである、請求項53記載の化合物。

【請求項57】請求項33記載の化合物および製薬上許容される賦形剤、担体または希釈剤を含有する医薬組成物。

【請求項58】前記化合物が化合物1b、2b、3b、4b、5b、6b、7b、8b、9b、10b、12bおよび13bからなる群より選択される、請求項57記載の医薬組成物。

【請求項59】請求項53記載の化合物および製薬上許容される賦形剤、担体または希釈剤を含有する医薬組成物。

【請求項60】前記化合物が化合物14c、15cおよび16cからなる群より選択される、請求項59記載の医薬組成物。

【請求項61】神経障害またはCNS損傷を治療するための医薬の製造における、請求項33記載の化合物の使用。

【請求項62】神経障害が脳または脊髄の外傷により引き起こされる、請求項61記載の使用。

【請求項63】認識作用が記憶作用である、請求項61記載の使用。

【請求項64】前記化合物が急性または慢性の脳損傷の後に投与される、請求項61記載の化合物の使用。

【請求項65】前記化合物が化合物1b、2b、3b、4b、5b、6b、7b、8b、9b、10b、12bおよび13bからなる群より選択される、請求項61記載の使用。

【請求項66】神経障害またはCNS損傷を治療するための医薬の製造における、請求項53記載の化合物の使用。

【請求項67】神経障害が脳または脊髄の外傷により引き起こされる、請求項66記載の使用。

【請求項68】認識作用が記憶作用である、請求項66記載の使用。

【請求項69】前記化合物が急性または慢性の脳損傷の後に投与される、請求項66記載の化合物の使用。

【請求項70】前記化合物が化合物14c、15cおよび16cからなる群より選択される、請求項66記載の使用。

【請求項71】 R_1 が-Hで、 R_2 が-(CH₂)₁₋₄-R₂₃であり、ここでは0~4の整数であり、R₂₃はフリーラジカル捕捉剤またはNOSの阻害剤として作用する部分である、請求項1記載の化合物。

【請求項72】化合物11a、12a、13a、14a、15aおよび16aからなる群より選択される、請求項71記載の化合物。