

【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24日(2005.2.24)

【公表番号】特表2004-504298(P2004-504298A)

【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2002-512130(P2002-512130)

【国際特許分類第7版】

C 0 7 D 207/16

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/4025

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/455

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 31/501

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 9/06

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/06

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

C 0 7 D 207/263

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 403/06

C 0 7 D 405/12

C 0 7 D 409/12

【F I】

C 0 7 D 207/16

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/4025

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/455

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 31/501

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 9/06

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 11/06  
 A 6 1 P 13/12  
 A 6 1 P 15/00  
 A 6 1 P 17/02  
 A 6 1 P 25/00  
 A 6 1 P 25/06  
 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  
 C 0 7 D 207/263  
 C 0 7 D 401/12  
 C 0 7 D 403/06  
 C 0 7 D 405/12  
 C 0 7 D 409/12

## 【手続補正書】

【提出日】平成15年3月19日(2003.3.19)

## 【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

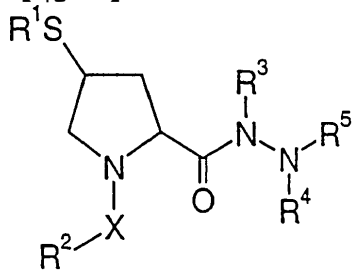
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)：

【化1】



〔式中、

R<sup>1</sup> は、水素、アルキルカルボニル又はアリアルカルボニルであり；

R<sup>2</sup> は、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、シクロアルキル、ハロゲンアルキル、カルボキシアルキル、アミノアルキル、(モノ-及びジアルキル)アミノアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキニル、アリアル、アリアルアルキル、アリアルアルキル(アルコキシカルボニル)アルキル、アリアルカルボニルアルキル、アリアルオキシアルキル、アリアルアルケニル、アリアル(アルコキシカルボニル)アルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリルアルキルであり；

R<sup>3</sup> は、水素、アリアル、アルキル又はアリアルアルキル、アリアルスルホニル、ヘテロアリアルスルホニルであり；

R<sup>4</sup> は、水素、アリアルアルキル、アルキル、アリアル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、アリアルアルキルスルホニル、ヘテロアリアルスルホニル、カルボキシアルキル、カルボキシアルキルスルホニル若しく

はアルコキシカルボニルアルキルであるか；又は基 - NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> 若しくは R<sup>5</sup> - [N - N (R<sup>4</sup>)] - R<sup>3</sup> は、飽和若しくは不飽和の5員若しくは6員脂肪族環を形成し；

R<sup>5</sup> は、水素、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アルコキシカルボニル、アリーロキシカルボニル、ヘテロアリーロキシカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールアルキルカルボニル、ヘテロシクリル、(モノ - 若しくはジアルキルアミノ)アルキルカルボニル、(モノ - 及びジアルキル)アミノスルホニル、アリールアミノカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルコキシカルボニル又はヘテロアリールであり；

R<sup>6</sup> は、水素、アルキル、アリール又はカルボキシアルキルであり；

X は、- S(O)<sub>2</sub> -、- S(O)<sub>2</sub> - NH -、- C(O) -、- C(O)NR<sup>6</sup> - 又は - C(O) - O - である]で示される化合物、並びに薬学的に許容されうるそのエステル及び/又は薬学的に許容されうるその塩。

【請求項2】

R<sup>1</sup> が水素である、請求項1記載の式(I)の化合物。

【請求項3】

R<sup>2</sup> が、アルキル、ハロゲンアルキル、アルキルアミノ、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアミノ、アリール、アリールアルキル、アリーロキシ、アリールアルキルアミノ、アリールアルコキシ、ヘテロアリール、アミノ又は(モノ - 及びジアルキル)アミノである、請求項1又は2のいずれか1項記載の化合物。

【請求項4】

R<sup>2</sup> が、アルキル、ハロゲンアルキル、アルキルアミノ、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアミノ、アリール、アリールアルキル又はヘテロアリールである、請求項1～3のいずれか1項記載の化合物。

【請求項5】

R<sup>2</sup> がアリール又はヘテロアリールである、請求項1～4のいずれか1項記載の化合物。

【請求項6】

R<sup>2</sup> がアリールである、請求項1～5のいずれか1項記載の化合物。

【請求項7】

R<sup>2</sup> が、ナフチル又はフェニル(ここで、フェニルは場合によりフルオロの1個以上、又はフェニル基の1個により置換されている)である、請求項1～6のいずれか1項記載の化合物。

【請求項8】

R<sup>2</sup> が、ナフチル、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロベンゼン又はビフェニルである、請求項1～7のいずれか1項記載の化合物。

【請求項9】

R<sup>3</sup> が水素又はアルキルである、請求項1～8のいずれか1項記載の化合物。

【請求項10】

R<sup>3</sup> が水素である、請求項1～9のいずれか1項記載の化合物。

【請求項11】

R<sup>4</sup> が、水素、アリールアルキル、アルキル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、シクロアルキルアルキル又はカルボキシアルキルである、請求項1～10のいずれか1項記載の化合物。

【請求項12】

R<sup>4</sup> が、水素、アルキル、アリールアルキル、シクロアルキル、アリールスルホニル又はカルボキシアルキルである、請求項1～11のいずれか1項記載の化合物。

【請求項13】

R<sup>4</sup> が、水素、アルキル、シクロアルキル、カルボキシアルキル又はアリールアルキルである、請求項1～12のいずれか1項記載の化合物。

【請求項14】

$R^4$  が、水素、アルキル又はアリールアルキルである、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 15】

$R^4$  が、水素、2, 4, 5 - トリフルオロベンジル、2, 4 - ジフルオロベンジル、ベンジル、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、ベンジル若しくは  $\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2$  - 又はシクロアルキルプロピルメチルである、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 16】

$R^5$  が、水素、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アリーール、アリーールアルキル、アリーールカルボニル、(モノ - 及びジアルキルアミノ)アルキルカルボニル、(モノ - 及びジアルキル)アミノスルホニル、アリーールアルコキシカルボニル、アリーールアミノカルボニル、アリーールスルホニル、ヘテロアリーールカルボニル、ヘテロアリーールアルキルカルボニル、ヘテロアリーールスルホニル、アリーールアミノカルボニル、ヘテロアリーール又はヘテロシクリルである、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 17】

$R^5$  が、アリーール、アリーールアルキル、アリーールカルボニル、アリーールアルコキシ、アリーールアミノカルボニル、アリーールスルホニル、ヘテロアリーールカルボニル、ヘテロアリーールアルキルカルボニル、ヘテロアリーールスルホニル、アリーールアミノカルボニル、ヘテロアリーール又はヘテロシクリルである、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 18】

$R^5$  が、アリーールスルホニル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキルカルボニル又はヘテロアリーールスルホニルである、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 19】

$R^5$  が、4 - メチルベンゼンスルホニル、ベンジル、4 - メトキシベンゼンスルホニル、(1H - インドール - 3 - イル)アセチル、チオフェン - 2 - イル又は 3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - スルホニルである、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 20】

X が -  $\text{SO}_2$  - 又は -  $\text{C}(\text{O})$  - である、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項記載の化合物。

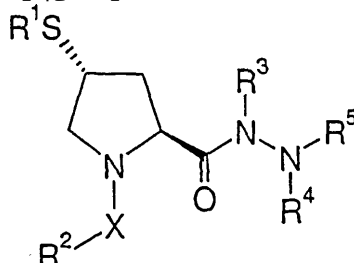
【請求項 21】

X が -  $\text{SO}_2$  - である、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 22】

式 (II) :

【化 2】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及び X は、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項記載の定義と同義である) を有する、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 23】

$R^1$  が水素であり；

$R^2$  が、ナフチル又はフェニル(ここで、フェニルは場合によりフルオロの 1 個以上又はフェニル基の 1 個で置換されている)であり；

$R^3$  が、水素又はアルキルであり；

R<sup>4</sup> が、水素、アルキル又はアリールアルキルであり；

R<sup>5</sup> が、アリールスルホニル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルカルボニル又はヘテロアリールスルホニルであり；そして

X が - S O<sub>2</sub> - である、請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 24】

a) (2S, 4R) - 4 - メルカプト - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 N - イソブチル - N - (4 - メチルベンゼンスルホニル) ヒドラジド；

b) (2S, 4R) - 4 - メルカプト - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 N - (4 - メチルベンゼンスルホニル) ヒドラジド；

c) (2S, 4R) - 4 - メルカプト - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 N - ベンジルヒドラジド；

d) (2S, 4R) - 4 - メルカプト - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 N - ベンジル - N - (4 - メチルフェニルスルホニル) ヒドラジド；

e) (2S, 4R) - 4 - メルカプト - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 N - メチル - N - (4 - メチルベンゼンスルホニル) ヒドラジド；

f) (2S, 4R) - 4 - メルカプト - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 N - ベンゼンスルホニルヒドラジド；

g) (2S, 4R) - 4 - メルカプト - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 N - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) ヒドラジド；

h) (2S, 4R) - 4 - メルカプト - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 N - [(1H - インドール - 3 - イル) アセチル] ヒドラジド；

i) (2S, 4R) - 4 - メルカプト - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 N - チオフェン - 2 - スルホニルヒドラジド；

j) (2S, 4R) - 4 - メルカプト - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 N - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - スルホニル) ヒドラジド；

k) (2S, 4R) - 4 - メルカプト - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 N - シクロプロピルメチル - N - (4 - メチルベンゼンスルホニル) ヒドラジド；

l) (2S, 4R) - 4 - メルカプト - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 N - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - N - (2, 4, 5 - トリフルオロベンジル) ヒドラジド；

m) (2S, 4R) - 4 - メルカプト - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 N - (2, 5 - ジフルオロベンジル) - N - (4 - メチルベンゼンスルホニル) ヒドラジド；

n) (2S, 4R) - 4 - メルカプト - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 N - イソプロピル - N - (4 - メチルベンゼンスルホニル) ヒドラジド；

o) (2S, 4R) - [N - [4 - メルカプト - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニル) ピロリジン - 2 - カルボニル] - N - (4 - メチル - ベンゼンスルホニル) ヒドラジド] 酢酸；

p) (2S, 4R) - 1 - (ピフェニル - 4 - スルホニル) - 4 - メルカプトピロリジン - 2 - カルボン酸 N - メチル - N - (4 - メチルベンゼンスルホニル) ヒドラジド；

q) (2S, 4R) - 4 - メルカプト - 1 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロベンゼンスルホニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 N - (4 - メチルベンゼンスルホニル) ヒドラジド；

r) (2S, 4R) - 4 - メルカプト - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 N - ベンジル - N - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) ヒドラジド；

ド；

s) (2S, 4R) - 4 -メルカプト - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 N - メチル - N - (4 - メチルベンゼンスルホニル) ヒドラジド；及び

t) (2S, 4R) - 4 -メルカプト - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 N - メチル - N - ベンジル - N - (4 - メチルベンゼンスルホニル) ヒドラジドからなる群より選択される、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 25】

請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項記載の化合物及び 1 種以上の薬学的に許容されうる賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 26】

エンドセリン変換酵素 (ECE) 活性により引き起こされる疾患、特に心筋虚血症、うっ血性心不全、不整脈、高血圧症、肺高血圧症、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症、パージャール病、高安動脈炎、糖尿病合併症、肺癌、前立腺癌、胃腸疾患、内毒素性ショック及び敗血症の予防及び治療のため、並びに創傷の治癒のため及び月経、緑内障、細胞増殖抑制性、眼科学及び脳保護性適応症に関連する疾病の制御及び臓器保護のための薬剤の製造における活性成分としての、請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 27】

心筋虚血症、うっ血性心不全、不整脈、高血圧症、肺高血圧症、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症、パージャール病、高安動脈炎、糖尿病合併症、肺癌、前立腺癌、胃腸疾患、内毒素性ショック及び敗血症に関連する疾患の治療及び予防のため、並びに創傷の治癒のため及び月経、緑内障、細胞増殖抑制性、眼科学及び脳保護性適応症に関連する疾病の制御及び臓器保護のための、請求項 25 記載の医薬組成物。

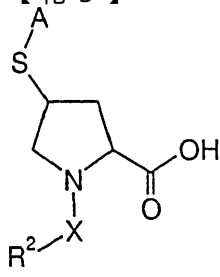
【請求項 28】

特に亜鉛ヒドロラーゼ活性に関連する疾患、例えば、心筋虚血症、うっ血性心不全、不整脈、高血圧症、肺高血圧症、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症、パージャール病、高安動脈炎、糖尿病合併症、肺癌、前立腺癌、胃腸疾患、内毒素性ショック及び敗血症との関連において、並びに創傷の治癒のため及び月経、緑内障、細胞増殖抑制性、眼科学及び脳保護性適応症に関連する疾病の制御及び臓器保護のために治療活性物質として使用される、請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 29】

請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項記載の化合物の調製方法であって、式 (III)：

【化 3】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $X$  は上記と同義であり、そして  $A$  は  $HS$  保護基である) で示される化合物を、

a)  $HNR^3NR^4R^5$  と反応させて、ヒドラジドを導入するか、又は

b)  $R^5$  が保護基である  $HNR^3NR^4R^5$  と反応させ、続いて変換するか、若しくは  $R^3$  及び  $R^4$  を導入し、

場合により続いて、 $R^5$  及び / 若しくは  $R^2 - X$  基を異なる  $R^5$  及び / 若しくは  $R^2 - X$

基に変換し、及び/又は脱保護し、及び/又はチオール遊離する(ここで、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は、請求項1~21のいずれか1項記載の定義と同義である)ことを含む方法。

【請求項30】

請求項29記載の方法により調製される化合物。