

【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6日(2008.11.6)

【公表番号】特表2008-521806(P2008-521806A)

【公表日】平成20年6月26日(2008.6.26)

【年通号数】公開・登録公報2008-025

【出願番号】特願2007-543121(P2007-543121)

【国際特許分類】

C 07 D 213/85	(2006.01)
C 07 D 237/04	(2006.01)
A 61 K 31/50	(2006.01)
A 61 K 31/444	(2006.01)
C 07 D 403/12	(2006.01)
A 61 K 31/501	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 P 3/14	(2006.01)
A 61 P 9/00	(2006.01)
A 61 P 25/08	(2006.01)
A 61 P 25/06	(2006.01)
A 61 P 27/02	(2006.01)
A 61 P 9/04	(2006.01)
A 61 P 9/12	(2006.01)
A 61 P 9/06	(2006.01)
A 61 P 9/10	(2006.01)

【F I】

C 07 D 213/85	C S P
C 07 D 237/04	
A 61 K 31/50	
A 61 K 31/444	
C 07 D 403/12	
A 61 K 31/501	
A 61 P 43/00	1 1 1
A 61 P 3/14	
A 61 P 9/00	
A 61 P 25/08	
A 61 P 25/06	
A 61 P 27/02	
A 61 P 9/04	
A 61 P 9/12	
A 61 P 9/06	
A 61 P 9/10	

【手続補正書】

【提出日】平成20年9月11日(2008.9.11)

【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】

式 I の化合物

$$\text{--} (\text{Ar})_n \text{--} (\text{L})_m \text{--} \text{X} \quad (\text{I})$$

あるいはそれらの薬学的に受容可能な同等物、異性体または異性体混合物であって、ここで：

mは、0または1である；

nは、0または1である；

は、2-アミノ-1-ヒドロキシエタ-1-イルラジカル、N-置換-2-アミノ-1-ヒドロキシエタ-1-イルラジカル、N-N-二置換-2-アミノ-1-ヒドロキシエタ-1-イルラジカル、3-アミノ-2-ヒドロキシプロポキシラジカル、N-置換-3-アミノ-2-ヒドロキシプロポキシラジカル、またはN-N-二置換-3-アミノ-2-ヒドロキシプロポキシラジカルである；

Arは、各存在において、同一または異なり、個々に、アリールラジカルおよびヘテロアリールラジカルから選択され、該アリールおよびヘテロアリールラジカルは、非置換であるか、あるいは、別個に、置換基で置換されており、該置換基は、R₂、R₃およびR₄から選択される；

R₂、R₃およびR₄は、別個に、C₁～C₈アルキルラジカル、C₃～C₈シクロアルキルラジカル、C₂～C₈アルケニルラジカル、C₃～C₈シクロアルキニルラジカル、C₁～C₄アルキルチオ基、C₁～C₄アルコキシ基、ハロラジカル、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、トリフルオロメトキシ基、-NR₅R₆基、アシルアミノアルキルラジカル、-NH₂SO₂R₁基または-NHCONHR₁基であり、ここで、該アルキル、アルケニルおよびアルキニルラジカルの1個またはそれ以上の-CH₂-基は、必要に応じて、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-および/または-NR₅-で置き換えられており、そして該アルキル、アルケニルおよびアルキニルラジカルは、非置換であるか、あるいは1個またはそれ以上の置換基で置換されており、該置換基は、別個に、オキソ基およびヒドロキシル基から選択される；

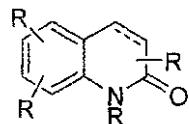
R₅およびR₆は、別個に、孤立電子対、水素ラジカル、C₁～C₈アルキルラジカル、C₂～C₈アルケニルラジカルまたはC₂～C₈アルキニルラジカルであり、ここで、該アルキル、アルケニルおよびアルキニルラジカルは、非置換であるか、あるいはフェニルラジカルまたは置換フェニルラジカルで置換されている；

R₁は、水素ラジカル、C₁～C₈アルキルラジカル、C₃～C₈シクロアルキルラジカル、C₂～C₈アルケニルラジカル、C₃～C₈シクロアルケニルラジカル、C₂～C₈アルキニルラジカルまたはC₃～C₈シクロアルキニルラジカルである；

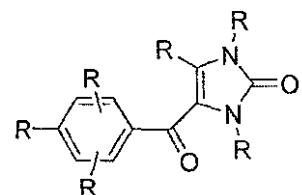
Lは、直接結合、C₁～C₁₂アルキレンラジカル、C₂～C₁₂アルケニレンラジカルまたはC₂～C₁₂アルキニレンラジカルであり、ここで、該アルキレン、アルケニレンおよびアルキニレンラジカルの1個またはそれ以上の-CH₂-基は、必要に応じて、-O-、-S-、-SO₂-、-NR₅-、C₃～C₈シクロアルキレンおよび/またはC₃～C₈ヘテロシクロアルキレンで置き換えられており、そして該アルキレン、アルケニレンおよびアルキニレンラジカルは、非置換であるか、あるいは1個またはそれ以上の置換基で置換されており、該置換基は、別個に、オキソ基およびヒドロキシル基から選択される；そして

Xは、式A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、O、P、Q、R、S、T、U、V、WまたはYの部分である：

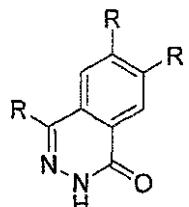
【化 1】



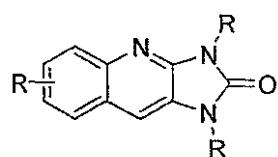
A



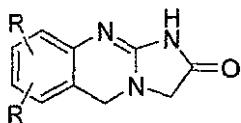
B



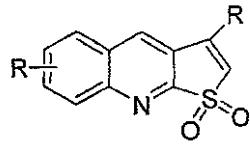
C



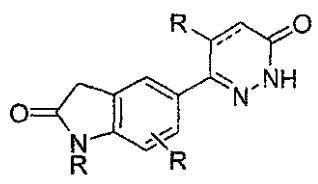
D



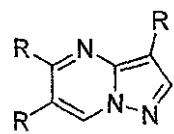
E



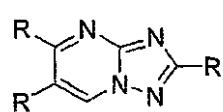
F



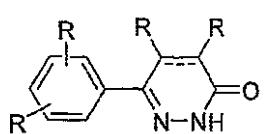
G



H

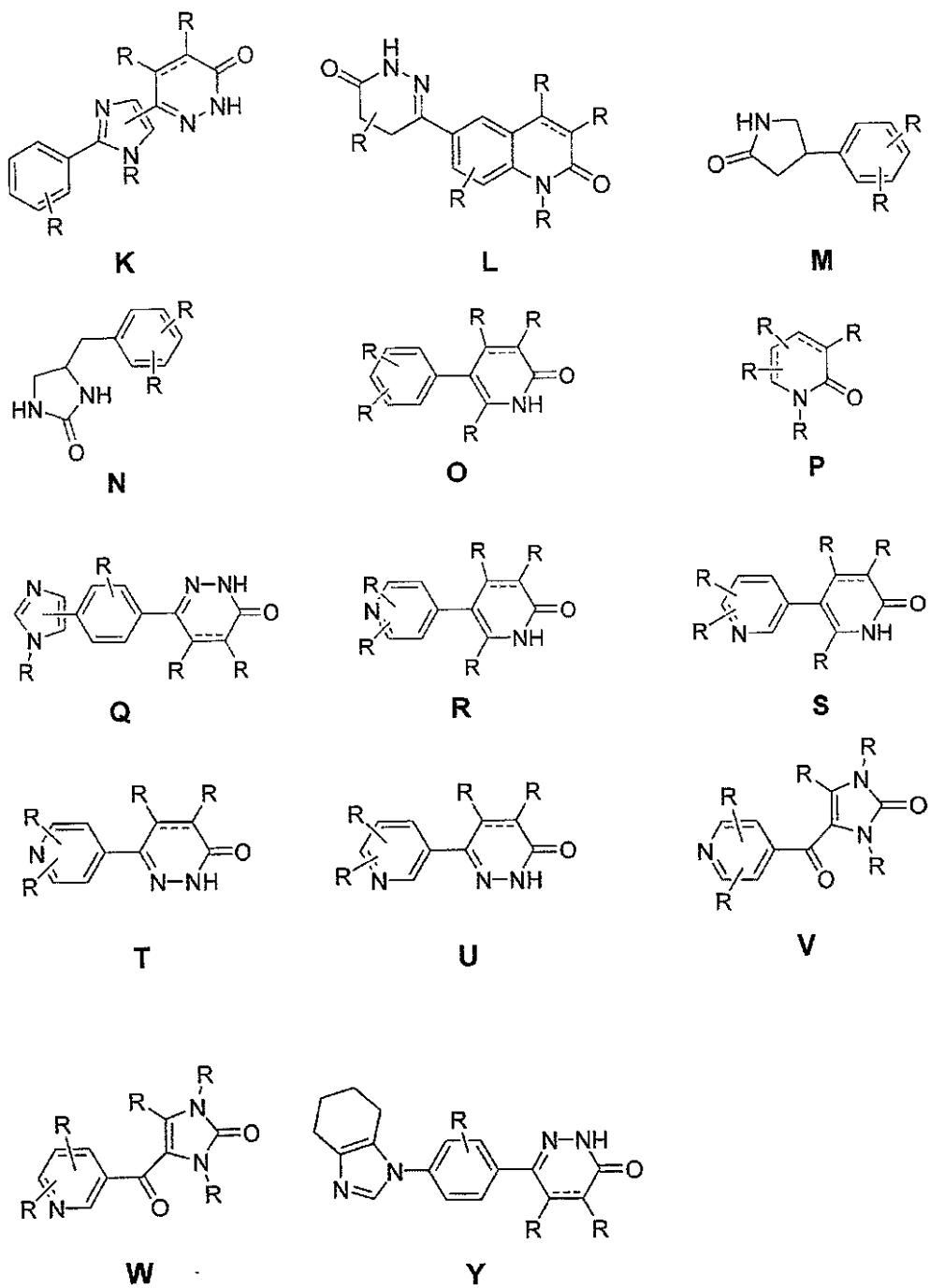


I



J

【化2】



Xは、いずれか1個のRを介して、Lに結合される；そして

ここで、部分A～Yの1個のR基は、mが1であるとき、XとLとの間で共有結合を形成し、あるいはnが1であり、そしてmが0であるとき、XとArとの間で共有結合を形成し、あるいはnが0であり、そしてmが0であるとき、Xと との間で共有結合を形成する；そして部分A～Yの残りの各R基は、別個に、水素ラジカル、ハロラジカル、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、アミノ基、NR₅R₆基、C₁～C₄アルコキシラジカル、C₁～C₄アルキルチオラジカル、COOR₁ラジカル、C₁～C₁₂アルキルラジカル、C₂～C₁₂アルケニルラジカルおよびC₂～C₁₂アルキニルラジカルから選択され、ここで、該アルキル、アルケニルおよびアルキニルラジカルの1個またはそれ以上の-CH₂-基は、必要に応じて、-O-、-S-、-SO₂-および/または-NR₅-で置き換えられており、そして該アルキル、アルケニルおよびアルキニルラジカルは、非置換であるか、あるいは1個またはそれ以上の置換基で置換されており、該置

換基は、別個に、オキソ基およびヒドロキシル基から選択され、

ここで、該化合物は、以下の1つまたはそれ以上を含む：

(i) 1個またはそれ以上のR₂、R₃またはR₄は、C₃～C₈シクロアルキルラジカル、C₃～C₈シクロアルケニルラジカル、C₃～C₈シクロアルキニルラジカル、トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、およびトリフルオロメトキシ基から選択される；

(ii) Lは、C₃～C₈シクロアルキレンおよび/またはC₃～C₈ヘテロシクロアルキレンから選択される；そして

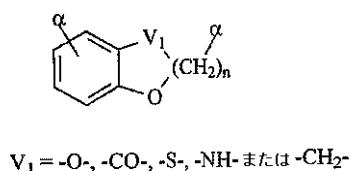
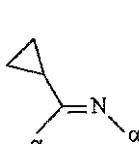
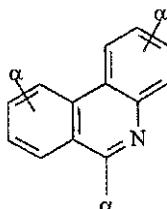
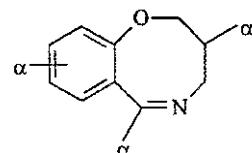
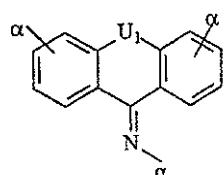
(iii) Xは、R、S、T、U、V、WおよびYから選択される、

化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な同等物、異性体または異性体混合物。

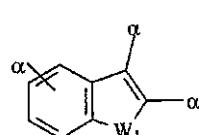
【請求項2】

式(I)のArが、それぞれ別個に、Ar₁、Ar₂、Ar₃、Ar₄、Ar₅、Ar₆およびAr₇基から選択される、請求項1に記載の化合物：

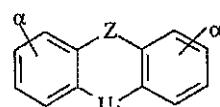
【化3】

Ar₁Ar₂Ar₃Ar₄

$U_1 = -CH_2CH_2-, -CH=CH=,$
 $-O-, -S-, -NH-$ または結合

Ar₅

$W_1 = -O-, -S-$ または $-NH-$

Ar₆

$U_1 = -CH_2CH_2-, -CH=CH=,$
 $-O-, -S-, -NH-$ または結合
 $Z = -O-$ または結合

Ar₇

ここで、Arが、LおよびXに結合し得る位置を示す、化合物。

【請求項3】

Xが、式A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、O、P、Q、R、S、T、U、V、WおよびYの部分から選択され、ここで、Arが、Ar₇基であり、そしてZが、結合である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

式(I)のArが、フェニルラジカルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

前記フェニルラジカルが、非置換である、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

式(I)のArが、Ar₇基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

Ar₇基のZが、結合である、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

Ar₇のU₁が、-NH-である、請求項6に記載の化合物。

【請求項9】

1個またはそれ以上の式(Ⅰ)の、前記N-置換-2-アミノ-1-ヒドロキシエタ-1-イルラジカル、前記N-N-二置換-2-アミノ-1-ヒドロキシエタ-1-イルラジカル、前記N-置換-3-アミノ-2-ヒドロキシプロポキシラジカル、または前記N-N-二置換-3-アミノ-2-ヒドロキシプロポキシラジカルが、このようなラジカルに結合できる任意の基で置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

式(Ⅰ)のが、式(1)のラジカルおよび式(2)のラジカルから選択される、請求項1に記載の化合物：



ここで、Z₁およびZ₂は、別個に、水素ラジカル、R₁ラジカル、および-C₂H₂-Y₁-R₁ラジカルから選択される；そして、ここで、Y₁は、-NHCO-ラジカル、-NHCONH-ラジカル、および-NHSO₂-ラジカルから選択される、化合物。

【請求項11】

式(Ⅰ)のが、-OCH₂CHOHCH₂NZ₁Z₂である、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

式(Ⅰ)のZ₁およびZ₂が、別個に、水素ラジカルおよびR₁ラジカルから選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】

Z₁が、水素であり、そしてZ₂が、C₁～C₄アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項14】

Z₂が、イソプロピルまたは第三級ブチルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項15】

式(Ⅰ)のLが、C₁～C₁₂アルキレンラジカルから選択され、ここで、該アルキレンラジカルの1個またはそれ以上の-C₂H₂-基が、-O-および/または-NR₅-で置き換えられているか、および/または該アルキレンラジカルが、1個またはそれ以上のオキソ基で置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項16】

Lが、-(CH₂)_pO(CH₂)_qO-、-(CH₂)_pO-、-(CH₂)_pNH(CO)(CH₂)_qO-および-(CH₂)_p(CO)NH(CH₂)_qNH(CO)(CH₂)_rO-から選択され、ここで、p、qおよびrが、別個に、0、1、2、3または4である、請求項1に記載の化合物。

【請求項17】

Lが、-(CH₂)_pO(CH₂)_qO-であり、そして、ここで、qが、1、2、3または4である、請求項1に記載の化合物。

【請求項18】

pが、0または1である、請求項17に記載の化合物。

【請求項19】

Lが、-O(CH₂)₃O-または-CH₂O(CH₂)₃O-である、請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

Lが、-(CH₂)_pO-であり、そして、ここで、pが、1、2、3または4である、請求項1に記載の化合物。

【請求項21】

Lが、-(CH₂)₂O-である、請求項20に記載の化合物。

【請求項22】

Lが、-(CH₂)_pNH(CO)(CH₂)_qO-であり、ここで、pおよびqが、

別個に、1、2、3または4であり、さらなる実施態様では、pが、0または1であり、さらに他の実施態様では、Lが、-CH₂NH(CO)CH₂O-または-(CH₂)₂NH(CO)CH₂O-である、請求項1に記載の化合物。

【請求項23】

Lが、-(CH₂)_p(CO)NH(CH₂)_qNH(CO)(CH₂)_rO-であり、そして、ここで、qおよびrが、別個に、1、2、3または4である、請求項1に記載の化合物。

【請求項24】

pが、0または1である、請求項23に記載の化合物。

【請求項25】

Lが、-(CO)NH(CH₂)₂NH(CO)CH₂O-、-CH₂(CO)NH(CH₂)₂NH(CO)CH₂O-、または-(CH₂)₂(CO)NH(CH₂)₂NH(CO)CH₂O-である、請求項23に記載の化合物。

【請求項26】

Lが、C₁～C₁₂アルキレンラジカル、C₂～C₁₂アルケニレンラジカルおよびC₂～C₁₂アルキニレンラジカルからなる群から選択され、ここで、該アルキレン、アルケニレンおよびアルキニレンラジカルの1個またはそれ以上の-CH₂-基が、-C₃～C₈シクロアルキレンおよび/またはC₃～C₈ヘテロシクロアルキレンで置き換えられている、請求項1に記載の化合物。

【請求項27】

式(I)のXが、式R、SおよびT、U、V、WおよびYの部分からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項28】

式(I)のXが、式Sの部分から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項29】

式(I)のXが、式Jの部分から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項30】

式(I)の部分A～YのR基が、別個に、水素ラジカル；C₁～C₁₂アルキルラジカル；C₂～C₁₂アルケニルラジカル；C₂～C₁₂アルキニルラジカル、ハロラジカルおよびシアノ基からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項31】

式(I)の部分A～YのR基が、別個に、水素ラジカルおよびハロラジカルから選択される、請求項30に記載の化合物。

【請求項32】

式(I)の部分A～YのR基が、別個に、水素ラジカルおよびクロロラジカルから選択される、請求項31に記載の化合物。

【請求項33】

式(I)のR₁が、水素ラジカル、C₁～C₆アルキルラジカル、C₁～C₆シクロアルキルラジカル、C₂～C₆アルケニルラジカル、C₂～C₆シクロアルケニルラジカル、およびC₂～C₆アルキニルラジカルからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項34】

式(I)のR₂、R₃およびR₄が、別個に、シアノ基；ニトロ基；ハロラジカル；水素ラジカル；トリフルオロメチル基；アシルアミノアルキルラジカル、C₁～C₄アルコキシ基；C₁～C₄アルキルチオ基；C₁～C₈アルキルラジカル；C₂～C₈アルケニルラジカル；およびC₂～C₈アルキニルラジカルからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項35】

前記アシルアミノアルキルラジカルが、C₁～C₆を有するアルキル鎖を含有する、請求項34に記載の化合物。

【請求項 3 6】

式(I)の R₅ および R₆ が、別個に、孤立電子対；水素ラジカル；C₁ ~ C₈ アルキルラジカル；C₂ ~ C₈ アルケニルラジカル；および C₂ ~ C₈ アルキニルラジカルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 7】

前記化合物が、

N - (2 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (6 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリダジン - 3 - イル) - フェノキシ] - アセチルアミノ } - エチル) - 2 - (4 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルアミノプロポキシ) - フェニル] - アセトアミド (7) 、

N - (2 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (6 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリダジン - 3 - イル) - フェノキシ] - アセチルアミノ } - エチル) - 2 - (4 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルアミノ - プロポキシ) - フェニル] - アセトアミド (12 b)

N - (2 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (6 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリダジン - 3 - イル) - フェノキシ] - アセチルアミノ } - エチル) - 2 - (4 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルアミノプロポキシ) - フェニル] - ベンズアミド (12 a) 、

4 - ((S) - 3 - 第三級ブチルアミノ - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ) - N - (2 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (6 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリダジン - 3 - イル) - フェノキシ] - アセチルアミノ } - エチル) - ベンズアミド (13) 、
2 - [2 - クロロ - 4 - (6 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - フェノキシ] - N - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルアミノ - プロポキシ) - ベンジル] - アセトアミド (17 a) 、

N - [4 - (3 - 第三級ブチルアミノ - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ) - ベンジル] - 2 - [2 - クロロ - 4 - (6 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - フェノキシ] - アセトアミド (17 b) 、

2 - [2 - クロロ - 4 - (6 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - フェノキシ] - N - { 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルアミノ - プロポキシ) - フェニル] - エチル } - アセトアミド (17 c) 、

N - { 2 - [4 - (3 - 第三級ブチルアミノ - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ) - フェニル] - エチル } - 2 - [2 - クロロ - 4 - (6 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - フェノキシ] - アセトアミド (17 d) 、

N - { 2 - [4 - ((S) - 3 - 第三級ブチルアミノ - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ) - フェニル] - エチル } - 2 - [4 - (6 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - フェノキシ] - アセトアミド (21) 、

6 - (3 - クロロ - 4 - { 3 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルアミノ - プロポキシ) - ベンジルオキシ] - プロポキシ } - フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン (31 a) 、

6 - (4 - { 3 - [4 - (3 - 第三級ブチルアミノ - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ) - ベンジルオキシ] - プロポキシ } - 3 - クロロ - フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン (31 b) 、

6 - (3 - クロロ - 4 - { 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルアミノ - プロポキシ) - フェニル] - エトキシ } - フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン (37 a) 、

6 - (4 - { 2 - [4 - (3 - 第三級ブチルアミノ - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ) - フェニル] - エトキシ } - 3 - クロロ - フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン (37 b) 、

6 - [3 - クロロ - 4 - (3 - { 2 - [4 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルアミノ - プロポキシ) - フェニル] - エトキシ } - プロポキシ) - フェニル] - 4 ,

5 - ジヒドロ - 2H - ピリダジン - 3 - オン (46a)、
6 - [4 - (3 - {2 - [4 - ((S) - 3 - 第三級ブチルアミノ - 2 - ヒドロキシ -
プロポキシ) - フェニル] - エトキシ} - プロポキシ) - 3 - クロロ - フェニル] - 4,
5 - ジヒドロ - 2H - ピリダジン - 3 - オン (46b)、
2' - {3 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルアミノ - プロポキシ) - フェノ
キシ] - プロポキシ} - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - [3, 4'] ビビ
リジニル - 5 - カルボニトリル、
6' - {3 - [4 - 2 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルアミノ - プロポキシ) - フェノ
キシ] - プロポキシ} - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - [3, 3'] ビビ
リジニル - 5 - カルボニトリル、
6 - [3 - クロロ - 4 - (2 - {[4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルアミノ -
プロポキシ) - 9H - カルバゾール - 1 - イル] - メチル - アミノ] - エトキシ) - フエ
ニル] - 4, 5 - ジヒドロ - 2H - ピリダジン - 3 - オン、
6 - [4 - (2 - {[4 - (3 - 第三級ブチルアミノ - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ)
- 9H - カルバゾール - 1 - イル] - メチル - アミノ] - エトキシ) - 3 - クロロ - フエ
ニル] - 4, 5 - ジヒドロ - 2H - ピリダジン - 3 - オン、および
6 - (3 - クロロ - 4 - {2 - [(4 - {2 - ヒドロキシル - 3 - [2 - (2 - メトキ
シ - フェノキシ) - エチルアミノ] - プロポキシ} - 9H - カルバゾール - 1 - イル) -
メチル - アミノ] - エトキシ} - フェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 2H - ピリダジン - 3
- オン

からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項38】

請求項1～37のいずれか1項に記載の化合物と薬学的に受容可能なキャリアとを含有する、医薬組成物。

【請求項39】

前記組成物が、静脈投与のために処方されている、請求項38に記載の医薬組成物。

【請求項40】

前記組成物が、経口投与のために処方されている、請求項38に記載の医薬組成物。

【請求項41】

- アドレナリン作用性受容体を阻害するか、および／またはホスホジエステラーゼを阻害するための、請求項38に記載の医薬組成物。

【請求項42】

カルシウム恒常性を制御するための、請求項38に記載の医薬組成物。

【請求項43】

カルシウム恒常性の無制御が関係している疾患、障害または病態を治療するための、請求項38に記載の医薬組成物。

【請求項44】

前記疾患、障害または病態が、以下：循環器病、卒中、てんかん、眼科障害および片頭痛からなる群から選択される、請求項43に記載の医薬組成物。

【請求項45】

前記循環器病が、以下：心不全、高血圧症、SA/AV結節障害、不整脈、肥大性大動脈弁下狭窄、狭心症、慢性心不全、および鬱血性心不全からなる群から選択される、請求項44に記載の医薬組成物。

【請求項46】

鬱血性心不全を治療するための、請求項38に記載の医薬組成物。

【請求項47】

高血圧症を治療するための、請求項38に記載の医薬組成物。