

【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】令和 1 年 7 月 4 日 (2019.7.4)

【公表番号】特表 2018-520145 (P2018-520145A)

【公表日】平成 30 年 7 月 26 日 (2018.7.26)

【年通号数】公開・登録公報 2018-028

【出願番号】特願 2017-567124 (P2017-567124)

【国際特許分類】

C 0 7 D 231/50 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4152 (2006.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

C 0 7 D 239/62 (2006.01)

C 0 7 D 311/56 (2006.01)

A 6 1 K 31/515 (2006.01)

A 6 1 K 31/353 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 231/50 C S P

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/4152

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/38

C 0 7 D 239/62

C 0 7 D 311/56

A 6 1 K 31/515

A 6 1 K 31/353

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 5 月 28 日 (2019.5.28)

【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

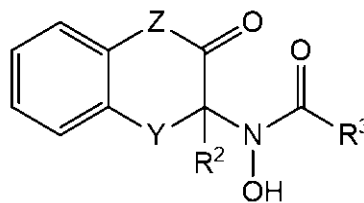
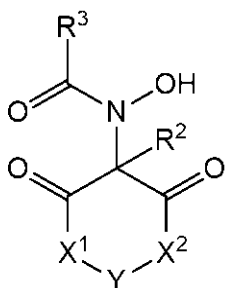
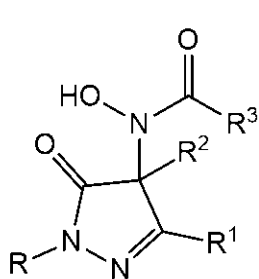
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)、式 (II) または式 (III) :
【化 1】



(I)

(II)

または (III)

[式中:]

R および R¹ は、水素、(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₄) ハロアルキル、(C₁ - C₄) ペルハロアルキル、(C₆ - C₁₀) アリール、(C₁ - C₆) ヘテロアルキル、(C₅ - C₇) ヘテロシクロアルキル、(5 - または 6 - 員の) ヘテロアリール、フェニルスルファニル、フェニルスルホニル、フェニルスルフィニルおよび (C₃ - C₆) シクロアルキルからなる群より選択され;

R² は、水素、(C₁ - C₆) アルキル、-C(=O)R⁴、-C(=S)R⁴、-C(=NR⁴)R⁵、-C(=NOR⁴)R⁵、(5 - または 6 - 員の) ヘテロアリール、および (C₆ - C₁₀) アリールからなる群より選択され;

R³ は、水素、(C₁ - C₆) アルキル、(C₆ - C₁₀) アリール、-NR⁶R⁷、および -OR⁸ からなる群より選択され;

R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、および R⁸ は、各々独立して、水素、(C₁ - C₆) アルキル、フェニル、およびベンジルからなる群より選択され;

X¹ および X² は、各々独立して、O、NR⁹、S、CR¹⁰、および CR¹⁰R¹¹ からなる群より選択され;

Y は、C(=O)、C(=S)、C(=NR⁹)、および CR¹⁰R¹¹ からなる群より選択され;

Z は、O、および S からなる群より選択され;

R⁹、R¹⁰ および R¹¹ は、各々独立して、水素、および (C₁ - C₆) アルキルからなる群より選択され;

ここで該アルキル、アリール、フェニル、ベンジル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールは、置換されないか、あるいはハロ、(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₄) ハロアルキル、(C₁ - C₄) ペルハロアルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₄) ハロアルコキシ、(C₁ - C₄) ペルハロアルコキシ、-C(=O)OH、-C(=O)O(C₁ - C₆) アルキル、-C(=O)NR⁴R⁵、-C(=O)-(C₅ - C₇) ヘテロシクロアルキル、(C₅ - C₇) ヘテロシクロアルキル、(C₁ - C₆) アルキルスルファニル、(C₁ - C₄) ハロアルキルスルファニル、(C₁ - C₄) ペルハロアルキルスルファニル、(C₁ - C₆) アルキルスルフィニル、(C₁ - C₆) アルキルスルホニル、(C₃ - C₆) シクロアルキルスルホニル、(C₁ - C₄) ハロアルキルスルフィニル、(C₁ - C₄) ハロアルキルスルホニル、(C₁ - C₄) ペルハロアルキルスルフィニル、(C₁ - C₄) ペルハロアルキルスルホニル、-S(O)₂-NH₂、-S(O)₂-NR⁶R⁷、-S(O)₂-フェニル、-S(O)₂-(C₅ - C₇) ヘテロシクロアルキル、-S(=O)(=NR⁸)(C₁ - C₆) アルキル、-NR⁴R⁵、N-(C₁ - C₆) アルキルアミノスルホニル、および N-ジ(C₁ - C₆) アルキルアミノスルホニルより選択される置換基で置換される]

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 2】

式 (I) で示される化合物であるところの、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

式 (I I) で示される化合物であるところの、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

式 (I I I) で示される化合物であるところの、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R が水素、(C₁ - C₆) アルキル、(C₆ - C₁₀) アリール、および (5 - または 6 - 員の) ヘテロアリールからなる群より選択され、ここで該アルキル、ヘテロアリール、およびアリールが置換されていないか、1、2 または 3 個の置換基で置換されるところの、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

R が水素、(C₁ - C₆) アルキル、(5 - または 6 - 員の) ヘテロアリール、またはフェニルからなる群より選択され、ここで該アルキル、ヘテロアリール、およびフェニルが置換されていないか、または 1、2 または 3 個の置換基で置換されるところの、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

R が水素、メチル、およびフェニルからなる群より選択されるところの、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 8】

R¹ が (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₄) ペルハロアルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₆ - C₁₀) アリール、(5 - または 6 - 員の) ヘテロアリール、フェニルスルファニル、フェニルスルホニル、フェニルスルフィニル、および (C₃ - C₆) シクロアルキルからなる群より選択され、ここで該アルキル、ペルハロアルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、フェニルスルファニル、フェニルスルホニル、フェニルスルフィニル、およびシクロアルキルが置換されていないか、1、2 または 3 個の置換基で置換されるところの、請求項 2 および請求項 5 ないし 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R¹ が (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₄) ペルハロアルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ、フェニル、(5 - または 6 - 員の) ヘテロアリール、フェニルスルファニル、フェニルスルホニル、フェニルスルフィニル、および (C₃ - C₆) シクロアルキルからなる群より選択され、ここで該アルキル、ペルハロアルキル、アルコキシ、フェニル、ヘテロアリール、フェニルスルファニル、フェニルスルホニル、フェニルスルフィニル、およびシクロアルキルが置換されていないか、1、2 または 3 個の置換基で置換されるところの、請求項 2、および請求項 5 ないし 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R¹ がメチルまたはフェニルであり、ここで該フェニルが置換されていないか、1、2 または 3 個の置換基で置換されるところの、請求項 2、および請求項 5 ないし 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

X¹ および X² が、独立して、O または NR⁹ であるところの、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 12】

X¹ および X² が O であるところの、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 13】

X¹ および X² が NR⁹ であるところの、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 14】

Z が O または S であるところの、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 15】

Z が O であるところの、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 16】

ZがSであるところの、請求項4に記載の化合物。

【請求項17】

YがC(=O)または $CR^{10}R^{11}$ であるところの、請求項上記3、4および請求項11ないし16のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項18】

YがC(=O)であるところの、請求項3、4および請求項11ないし16のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項19】

Yが $CR^{10}R^{11}$ であるところの、請求項3、4および請求項11ないし16のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項20】

R^2 が(C_1-C_6)アルキル、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=S)R^4$ 、 $C(=NR^4)R^5$ 、 $-C(=NOR^4)R^5$ 、(5-または6-員の)ヘテロアリール、および(C_6-C_{10})アリールからなる群より選択され、ここで該アリールが置換されていないか、1、2または3個の置換基で置換されるところの、請求項1ないし19のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項21】

R^2 が(C_1-C_6)アルキル、 $-C(=NOR^4)R^5$ 、(5-または6-員の)ヘテロアリール、およびフェニルからなる群より選択され、ここで該アルキル、ヘテロアリールおよびフェニルが置換されていないか、1、2または3個の置換基で置換されるところの、請求項1ないし19のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項22】

R^2 がメチル、 $-C(=NOR^4)R^5$ 、およびフェニルであり；および R^4 および R^5 が、独立して、(C_1-C_6)アルキルより選択されるところの、請求項1ないし19のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項23】

R^3 が水素、(C_1-C_6)アルキル、フェニル、 $-NR^6R^7$ 、および(C_1-C_6)アルコキシからなる群より選択され、ここで R^6 および R^7 が、独立して、水素および(C_1-C_6)アルキルより選択されるところの、請求項1ないし22のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項24】

R^8 が水素または(C_1-C_6)アルキルであるところの、請求項1ないし22のいずれか一項に記載の化合物。

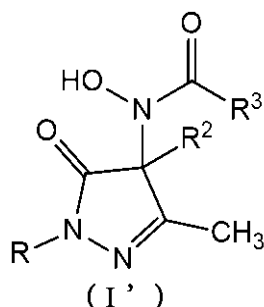
【請求項25】

R^8 が水素であるところの、請求項1ないし22のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項26】

式(I)の化合物が

【化2】

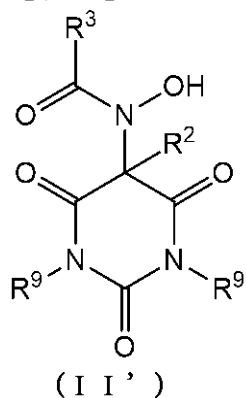


であるところの、請求項2に記載の化合物。

【請求項27】

式(II)の化合物が

【化 3】

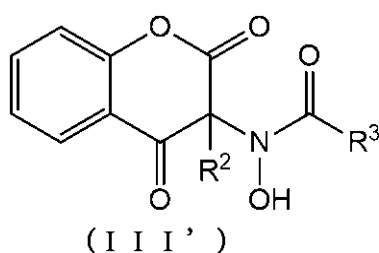


であるところの、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 28】

式 (I I I) の化合物が

【化 4】



であるところの、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 29】

式 (I) の化合物が、

N-ヒドロキシ-N-(4-(1-(メトキシイミノ)エチル)-3-メチル-5-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アセトアミド；

N-ヒドロキシ-N-(4-(1-(メトキシイミノ)エチル)-1,3-ジメチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アセトアミド；

メチル ヒドロキシ(4-(1-(メトキシイミノ)エチル)-3-メチル-5-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)カルバマート；

メチル ヒドロキシ(4-(1-(メトキシイミノ)エチル)-1,3-ジメチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)カルバマート；

1-ヒドロキシ-1-(4-(1-(メトキシイミノ)エチル)-3-メチル-5-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)-3,3-ジメチル尿素；

1-ヒドロキシ-1-(4-(1-(メトキシイミノ)エチル)-1,3-ジメチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)-3,3-ジメチル尿素；

1-(3,4-ジメチル-5-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)-1-ヒドロキシ-3,3-ジメチル尿素；

tert-ブチル ヒドロキシ(4-(1-(メトキシイミノ)エチル)-3-メチル-5-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)カルバマート；

1-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-1-(1,3,4-トリメチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)尿素；

tert-ブチル ヒドロキシ(1,3,4-トリメチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)カルバマート；

N-ヒドロキシ-N-(3,4-ジメチル-5-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)-アセトアミド；

N-ヒドロキシ-N-(3-メチル-5-オキソ-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アセトアミド；

N-(1,3-ジメチル-5-オキソ-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド；

N-ヒドロキシ-N-(3-メチル-5-オキソ-1,4-ジフェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アセトアミド；

N-ヒドロキシ-N-(3-メチル-5-オキソ-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド；

N-(1,3-ジメチル-5-オキソ-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド；

N-ヒドロキシ-N-(3-メチル-5-オキソ-1,4-ジフェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド；

N-ヒドロキシ-N-(5-メチル-2,4,6-トリオキソヘキサヒドロピリミジン-5-イル)アセトアミド；

1-(1,3-ジメチル-5-オキソ-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)-1-ヒドロキシ-3,3-ジメチル尿素；

1-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-1-(3-メチル-5-オキソ-1,4-ジフェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)尿素；

N-(1,4-ジメチル-3-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド；

メチル (1,4-ジメチル-3-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル) (ヒドロキシ) カルバマート；および

1-(1,4-ジメチル-3-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)-1-ヒドロキシ-3,3-ジメチル尿素からなる群より選択されるところの、請求項1に記載の化合物。

【請求項30】

式(I I)の化合物が、

N-ヒドロキシ-N-(5-メチル-2,4,6-トリオキソヘキサヒドロピリミジン-5-イル)アセトアミド；

N-ヒドロキシ-N-(1,3,5-トリメチル-2,4,6-トリオキソヘキサヒドロピリミジン-5-イル)アセトアミド；

N-ヒドロキシ-N-(5-(1-(メトキシイミノ)エチル)-2,4,6-トリオキソヘキサヒドロピリミジン-5-イル)アセトアミド；

N-ヒドロキシ-N-(5-(1-(メトキシイミノ)エチル)-1,3-ジメチル-2,4,6-トリオキソヘキサヒドロピリミジン-5-イル)アセトアミド；

N-ヒドロキシ-N-(5-メチル-2,4,6-トリオキソヘキサヒドロピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

N-ヒドロキシ-N-(1,3,5-トリメチル-2,4,6-トリオキソヘキサヒドロピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

N-ヒドロキシ-N-(5-(1-(メトキシイミノ)エチル)-2,4,6-トリオキソヘキサヒドロピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

N-ヒドロキシ-N-(5-(1-(メトキシイミノ)エチル)-1,3-ジメチル-2,4,6-トリオキソヘキサヒドロピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

メチル ヒドロキシ(5-メチル-2,4,6-トリオキソヘキサヒドロピリミジン-5-イル)カルバマート；

メチル ヒドロキシ(1,3,5-トリメチル-2,4,6-トリオキソヘキサヒドロピリミジン-5-イル)カルバマート；

メチル ヒドロキシ(5-(1-(メトキシイミノ)エチル)-2,4,6-トリオキソヘキサヒドロピリミジン-5-イル)カルバマート；

メチル ヒドロキシ（５－（１－（メトキシイミノ）エチル）－１，３－ジメチル－２，４，６－トリオキソヘキサヒドロピリミジン－５－イル）カルバマート；
１－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－１－（５－メチル－２，４，６－トリオキソヘキサヒドロピリミジン－５－イル）尿素；
１－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－１－（１，３，５－トリメチル－２，４，６－トリオキソヘキサヒドロピリミジン－５－イル）尿素；
１－ヒドロキシ－１－（５－（１－（メトキシイミノ）エチル）－２，４，６－トリオキソヘキサヒドロピリミジン－５－イル）－３，３－ジメチル尿素；および
１－ヒドロキシ－１－（５－（１－（メトキシイミノ）エチル）－１，３－ジメチル－２，４，６－トリオキソヘキサヒドロピリミジン－５－イル）－３，３－ジメチル尿素
からなる群より選択されるところの、請求項１に記載の化合物。

【請求項３１】

式（Ｉ）の化合物が、
Ｎ－ヒドロキシ－Ｎ－（３－メチル－２，４－ジオキソクロマン－３－イル）アセトアミド；
Ｎ－ヒドロキシ－Ｎ－（３－メチル－２，４－ジオキソクロマン－３－イル）ベンズアミド；
メチル ヒドロキシ（３－メチル－２，４－ジオキソクロマン－３－イル）カルバマート；
１－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－１－（３－メチル－２，４－ジオキソクロマン－３－イル）尿素；
Ｎ－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（１－（メトキシイミノ）エチル）－２，４－ジオキソクロマン－３－イル）アセトアミド；
Ｎ－ヒドロキシ－Ｎ－（３－（１－（メトキシイミノ）エチル）－２，４－ジオキソクロマン－３－イル）ベンズアミド；
メチル ヒドロキシ（３－（１－（メトキシイミノ）エチル）－２，４－ジオキソクロマン－３－イル）カルバマート；および
１－ヒドロキシ－１－（３－（１－（メトキシイミノ）エチル）－２，４－ジオキソクロマン－３－イル）－３，３－ジメチル尿素
からなる群より選択されるところの、請求項１に記載の化合物。

【請求項３２】

請求項１に記載の化合物と、医薬的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項３３】

医薬組成物が経口投与に適すところの、請求項３２に記載の医薬組成物。

【請求項３４】

医薬組成物が固形での投与用に処方されるところの、請求項３２または３３に記載の医薬組成物。

【請求項３５】

医薬的に許容される賦形剤が、ラクトース、微結晶セルロース、クロスカルメロース、またはそれらのいずれかの混合物より選択されるところの、請求項３２ないし３４のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項３６】

請求項１ないし３１のいずれか一項に記載の化合物を含む、ニトロキシル療法に応答する疾患または症状の治療剤および／または予防剤。

【請求項３７】

疾患または症状が、心血管疾患、虚血性／再灌流損傷、がん性疾患、および肺高血圧症より選択されるところの、請求項３６に記載の治療剤および／または予防剤。

【請求項３８】

請求項１ないし３１のいずれか一項に記載の化合物を含む、ニトロキシル濃度の制御剤

【請求項 39】

請求項 1 ないし 31 のいずれか一項に記載の化合物を含む、心血管疾患の治療剤および／または予防剤。

【請求項 40】

心血管疾患が心不全であるところの、請求項 39 に記載の 治療剤および／または予防剤。

【請求項 41】

心血管疾患が急性代償性心不全であるところの、請求項 40 に記載の 治療剤および／または予防剤。

【請求項 42】

経口投与するための、請求項 36 ないし 41 のいずれか一項に記載の剤。

【請求項 43】

心血管疾患の治療に有用な医薬を製造するための、請求項 1 ないし 31 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 32 ないし 35 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 44】

心不全の治療に有用な医薬を製造するための、請求項 1 ないし 31 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 32 ないし 35 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 45】

急性代償性心不全の治療に有用な医薬を製造するための、請求項 1 ないし 31 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 32 ないし 35 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 46】

心血管疾患の治療において使用 するための、請求項 32 ないし 35 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 47】

心不全の治療において使用 するための、請求項 32 ないし 35 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 48】

急性代償性心不全の治療において使用 するための、請求項 32 ないし 35 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 49】

ニトロキシル療法に応答する疾患または症状を治療および／または予防するためのキットであって、請求項 1 ないし 31 のいずれか一項に記載の化合物、あるいは請求項 32 ないし 35 のいずれか一項に記載の医薬組成物と、そのキットの使用説明書とを含む、キット。

【請求項 50】

疾患または症状が、心血管疾患、虚血性／再灌流損傷、がん性疾患、および肺高血圧症より選択されるところの、請求項 49 に記載のキット。

【請求項 51】

心血管疾患が心不全であるところの、請求項 50 に記載のキット。