

【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 7 月 20 日 (2006.7.20)

【公表番号】特表 2002-519325 (P2002-519325A)

【公表日】平成 14 年 7 月 2 日 (2002.7.2)

【出願番号】特願 2000-556786 (P2000-556786)

【国際特許分類】

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/675 (2006.01)

A 6 1 P 5/18 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 19/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 487/04 1 4 0

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/675

A 6 1 P 5/18

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 19/00

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 43/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成 18 年 5 月 26 日 (2006.5.26)

【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

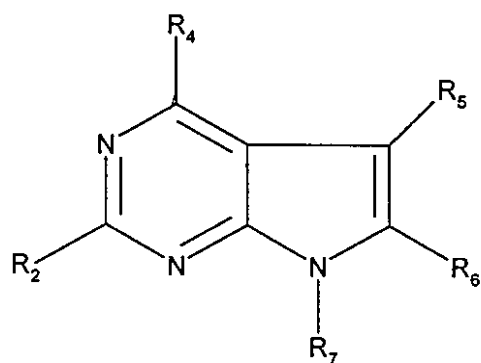
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 (I) で示すピロロ[2,3-d]ピリミジン化合物、またはそれらの医薬的に許容し得る塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ誘導体。

【化 1】



(I)

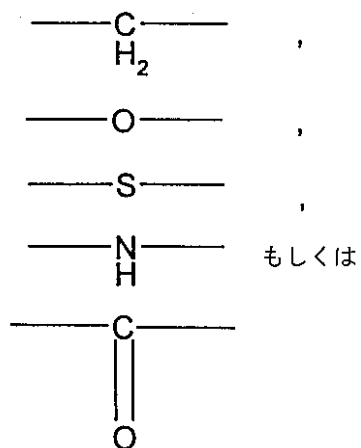
[式中、

R_2 は、水素、非妨害性置換基、炭素環式基、非妨害性置換基で置換された炭素環式基、ヘテロ環式基、または非妨害性置換基で置換されたヘテロ環式基から選ばれ；

R_4 は、 $-(L_4)-$ (酸性基) であって、 $-(L_4)-$ は 1 ~ 4 の酸連結鎖長を有する二価の酸連結基であり；

R_5 は、 $-(L_5)-Z$ であって、 $-(L_5)-$ は結合または

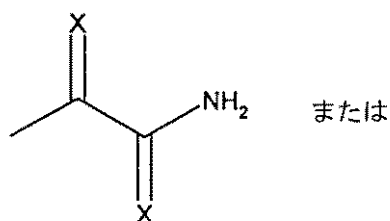
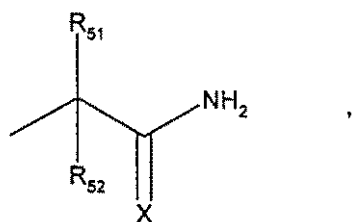
【化 2】



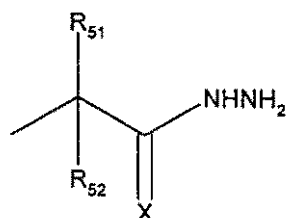
から選ばれる二価の基から選ばれる二価の連結基であり；そして、

Z は、式：

【化 3】



または



で示す基から選ばれ；

ここで、 R_{51} および R_{52} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、または $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルから選ばれて、 X は酸素または硫黄であり；

R_6 は、水素、または 1 ～ 4 個の非水素原子およびいずれかの必要な水素原子を含有する基であり；

R^7 は、以下の (a)、(b) または (c) から選ばれて、ここで、

(a) は、 $C_7 \sim C_{20}$ アルキル、 $C_7 \sim C_{20}$ ハロアルキル、 $C_7 \sim C_{20}$ アルケニル、 $C_7 \sim C_{20}$ アルキニル、炭素環式基、またはヘテロ環式基であり、

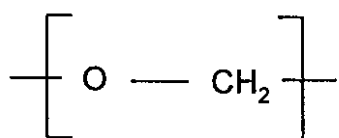
(b) は、1 つ以上の独立して選ばれる非妨害性置換基で置換された (a) の一員であり、あるいは、

(c) は、 $-(L_7)-R_{71}$ 基であり、ここで、 $-(L_7)-$ は、炭素、水素、酸素、窒素または硫黄から選ばれる原子数が 1 ～ 12 個の二価の連結基であって、 $-(L_7)-$ 中の原子の組み合わせは、(i) 炭素および水素のみ、(ii) 硫黄のみ、(iii) 酸素のみ、(iv) 窒素および水素のみ、(v) 炭素、水素および硫黄のみ、および (vi) 炭素、水素、および酸素のみからなる群から選ばれて、そして R_{71} は (a) または (b) から選ばれる基である]

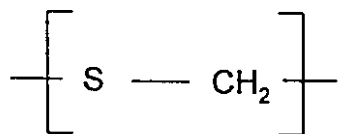
【請求項 2】 R_2 は水素、シクロプロピル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ チオアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルスルホニル、フェニル、チオフェニル、および $C_1 \sim C_{12}$ アルキルアミノからなる群から選ばれる、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】 R_4 について酸連結基 $-(L_4)-$ は、式：

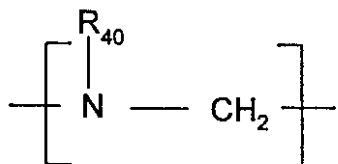
【化 4】



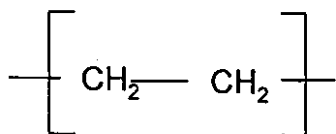
,



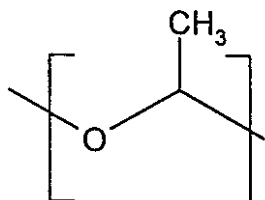
,



,



, または



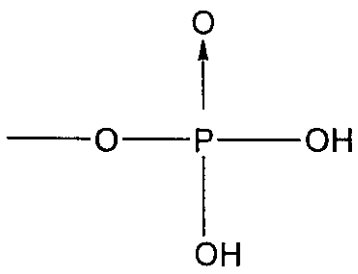
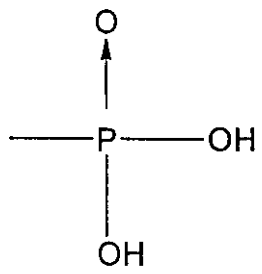
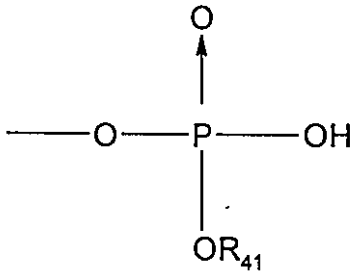
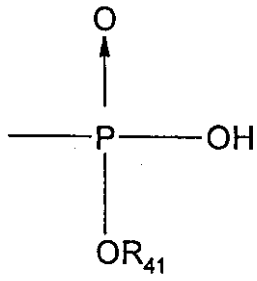
,

(式中、 R_{40} は水素または $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキルである。)
 で示す二価の基から選ばれる、請求項1記載の化合物。

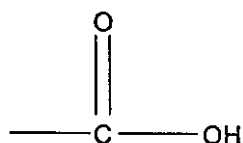
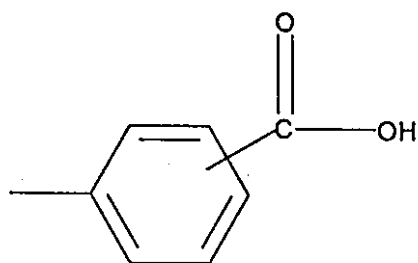
【請求項4】 R^4 の(酸性基)は、基:

- 5 - テトラゾリル、
- SO_3H 、

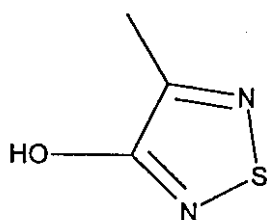
【化5】



【化 6】



または



(式中、 R_{41} は金属または $C_1 \sim C_8$ アルキルである)

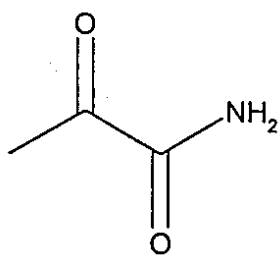
から選ばれる、請求項1記載の化合物。

【請求項5】 (酸性基)は $-CO_2H$ である、請求項4記載の化合物。

【請求項6】 R_5 について、全てのXは酸素である、請求項1記載の化合物。

【請求項7】 R_5 について、Zは式：

【化7】

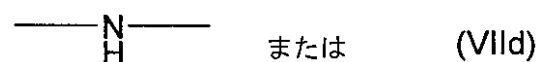


で示される基であって、連結基 $-(L_5)-$ は結合である、請求項1記載の化合物。

【請求項8】 R_6 は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルキルチオ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ヒドロキシアルキル、およびハロからなる群から選ばれる、請求項1記載の化合物。

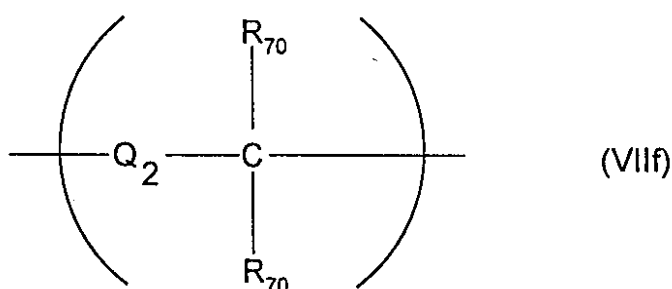
【請求項9】 R_7 について、二価の連結基 $-(L_7)-$ は、式(VII a)、(VII b)、(VII c)、(VII d)、(VII e)、および(VII f)：

【化8】



または

【化 9】



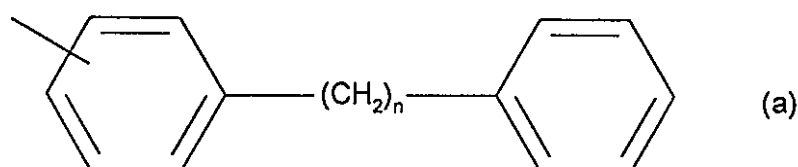
(ここで、 Q_2 は結合、または二価の基VIIa、VIIb、VIIc、VIIdおよびVIIeのいずれかであって、各 R_{70} は独立して、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシである)

で示される基から選ばれる、請求項1記載の化合物。

【請求項10】 R_7 の連結基 $-(\text{L}_7)-$ は、 $-(\text{CH}_2)-$ または $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$ である、請求項9記載の化合物。

【請求項11】 R_7 について、 R_{71} 基は、シクロアルキル、シクロアルケニル、フェニル、ナフチル、ノルボラニル、ビスシクロヘプタジエニル、トルオイル、キシレニル、インデニル、スチルベニル、テルフェニリル、ジフェニルエチレニル、フェニルシクロヘキセニル、アセナフチレニル、アントラセニル、ビフェニル、ビベンジリル、および式(a)：

【化 10】

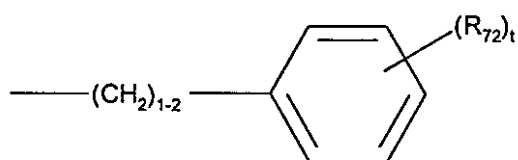


(ここで、 n は1～8であって、 R_{71} についての置換基は、ハロ、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルコキシ、 $-\text{S}(\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}\text{アルキル})$ 、および $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ ハロアルキル基から選ばれる非妨害性基である)

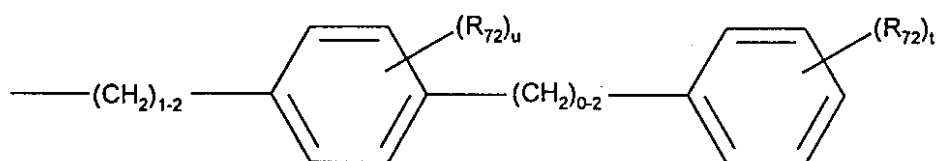
で示される関連ビベンジリル同族体からなる群から選ばれる、置換または非置換の基である、請求項9記載の化合物。

【請求項12】 R_7 について、組み合わせ基である $-(\text{L}_7)-\text{R}_{71}$ は、基：

【化 11】



または



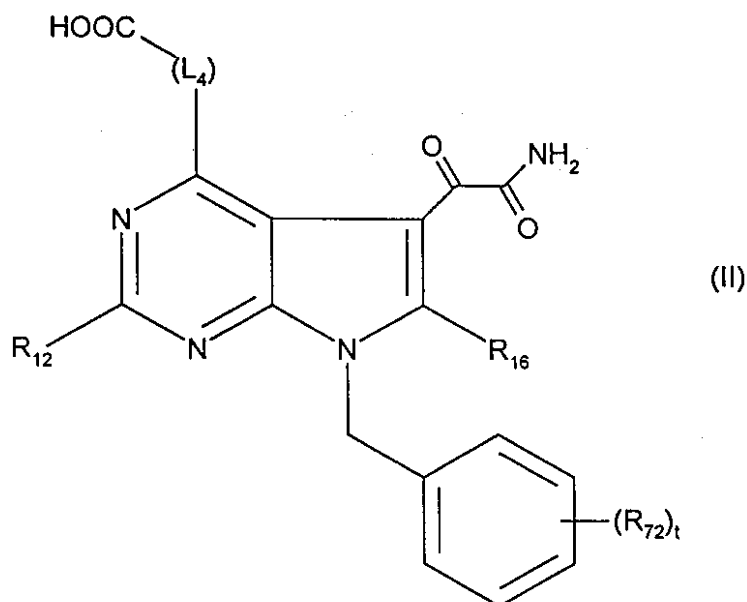
(ここで、 R_{72} は独立して、ハロ、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルコキシ、 $-\text{S}-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル)、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ ハロアルキル、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ ヒドロキシアルキルから選ばれて、 t は $0 \sim 5$ であって、 u は $0 \sim 4$ である)から選ばれる、請求項11記載の化合物。

【請求項13】 ナトリウム塩の形態である、請求項1記載の化合物。

【請求項14】 エステルプロドラッグの形態である、請求項1記載の化合物。

【請求項15】 式(II)で示すピロロ[2,3-d]ピリミジン化合物、またはそれらの医薬的に許容し得る塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ誘導体。

【化12】

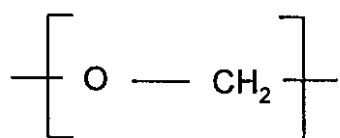


[式中、

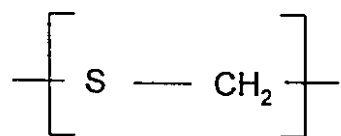
R_{12} は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-\text{S}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、メチルスルホニル、エチルスルホニル、チオフェニル、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルアミノ、メトキシ、またはエトキシから選ばれ；

$-(\text{L}_4)-$ は、

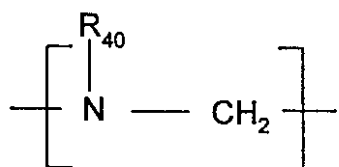
【化13】



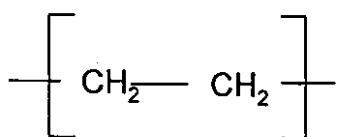
,



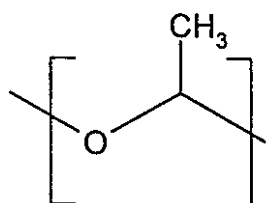
,



,



, または



,

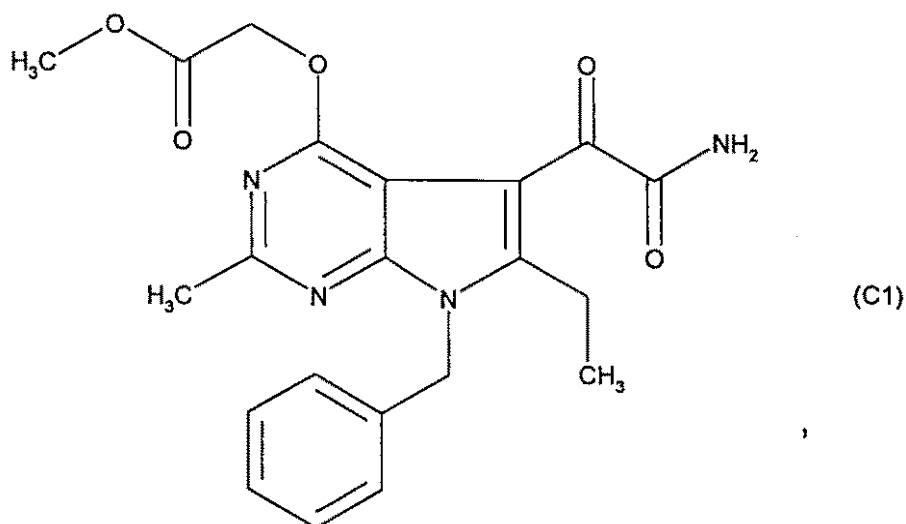
から選ばれる二価の基であって、 R_{40} は水素または $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキルであり；

R_{16} は、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、トリフルオロメチル、チオメチル、またはハロから選ばれ；そして、

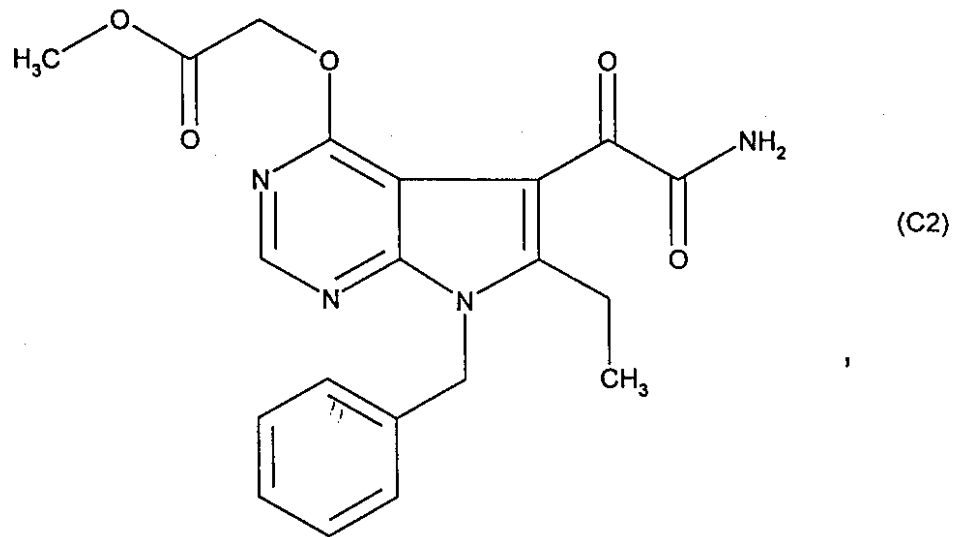
R_{72} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルコキシ、 $-\text{S}-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル)、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ ハロアルキル、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ ヒドロキシアルキル、またはハロであって、 t は0～5である]

【請求項16】 式(C1)、(C2)、(C3)、(C4)、および(C5)で示す化合物からなる群から選ばれる、ピロロ[2,3-d]ピリミジン化合物。

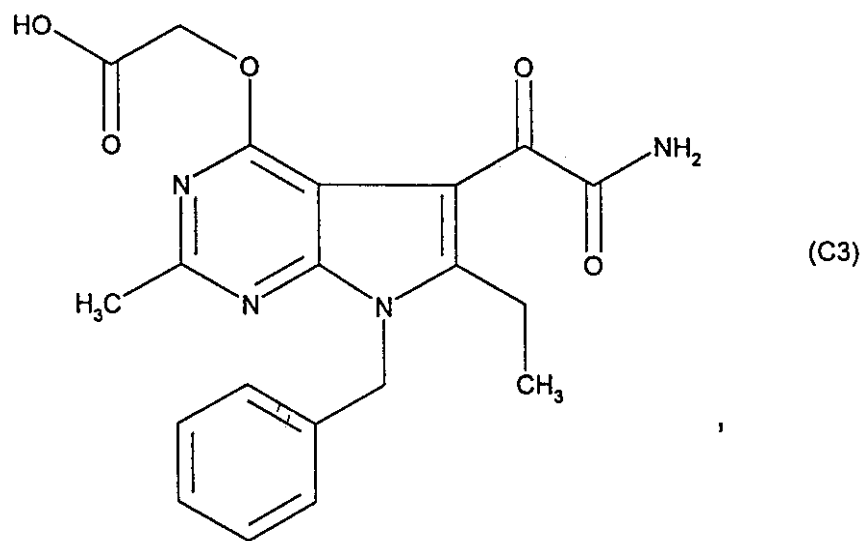
【化14】



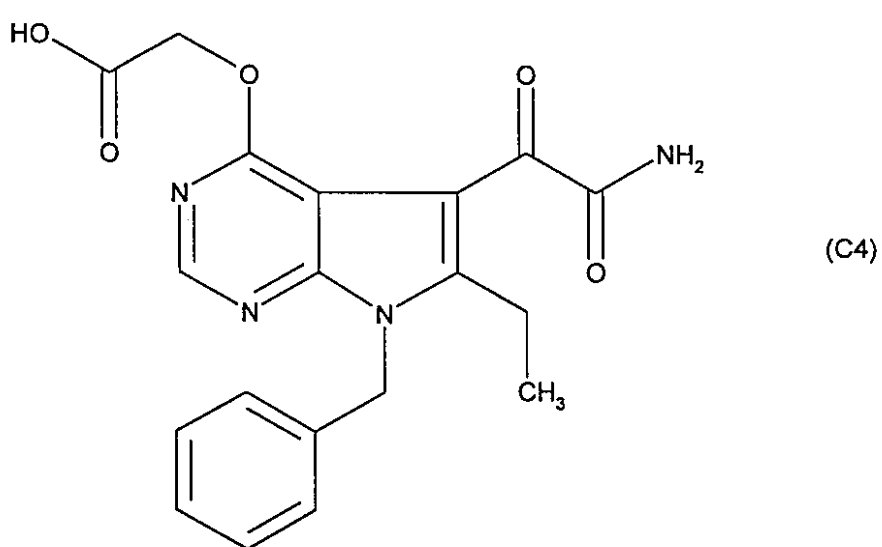
【化 1 5】



【化 1 6】

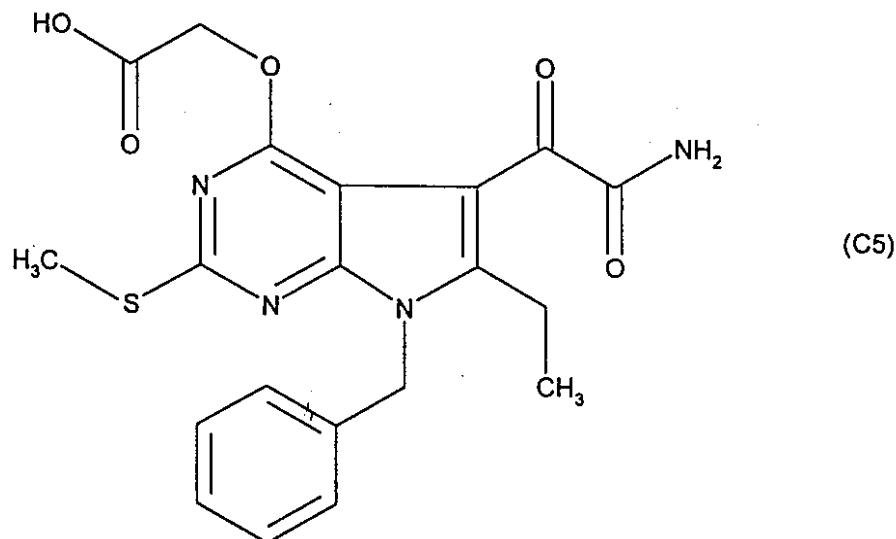


【化 1 7】



および

【化 18】



【請求項 17】 [[2 - (メチルチオ) - 5 - (アミノオキソアセチル) - 6 - エチル - 7 - (フェニルメチル) - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル]オキシ]酢酸メチルエステル、

[[2 - (フェニルチオ) - 5 - (アミノオキソアセチル) - 6 - エチル - 7 - (フェニルメチル) - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル]オキシ]酢酸メチルエステル、

[[2 - (フェニルチオ) - 5 - (アミノオキソアセチル) - 6 - エチル - 7 - (フェニルメチル) - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル]オキシ]酢酸、

[[2 - メトキシ - 5 - (アミノオキソアセチル) - 6 - エチル - 7 - (フェニルメチル) - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル]オキシ]酢酸メチルエステル、

[[2 - メトキシ - 5 - (アミノオキソアセチル) - 6 - エチル - 7 - (フェニルメチル) - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル]オキシ]酢酸、

[[5 - (アミノオキソアセチル) - 6 - エチル - 7 - ([1,1'-ビフェニル] - 2 - イルメチル) - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル]オキシ]酢酸メチルエステル、

[[5 - (アミノオキソアセチル) - 6 - エチル - 7 - ([1,1'-ビフェニル] - 2 - イルメチル) - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル]オキシ]酢酸、

[[5 - (アミノオキソアセチル) - 6 - エチル - 7 - [(3 - フルオロフェニル)メチル] - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル]オキシ]酢酸メチルエステル、

[[5 - (アミノオキソアセチル) - 6 - エチル - 7 - [(3 - フルオロフェニル)メチル] - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル]オキシ]酢酸、

[[2 - (メチルチオ) - 5 - (アミノオキソアセチル) - 6 - エチル - 7 - ([1,1'-ビフェニル] - 2 - イルメチル) - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル]オキシ]酢酸メチルエステル、

[[2 - (メチルチオ) - 5 - (アミノオキソアセチル) - 6 - エチル - 7 - ([1,1'-ビフェニル] - 2 - イルメチル) - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル]オキシ]酢酸、

[[2 - (メチルチオ) - 5 - (アミノオキソアセチル) - 6 - エチル - 7 - [(3 - フルオロフェニル)メチル] - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル]オキシ]酢酸メチルエステル、

[[2 - (メチルチオ) - 5 - (アミノオキソアセチル) - 6 - エチル - 7 - [(3 - フルオロフェニル)メチル] - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル]オキシ]酢酸、

[[2 - (メチルチオ) - 5 - (アミノオキソアセチル) - 6 - エチル - 7 - [[3 - (トリフルオロメチル)フェニル]メチル] - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル]オキシ]酢酸メチルエステル、

[[2 - (メチルチオ) - 5 - (アミノオキソアセチル) - 6 - エチル - 7 - [[3 - (トリフ

ルオロメチル)フェニル]メチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]オキシ]酢酸、

[[2-(メチルチオ)-5-(アミノオキソアセチル)-6-エチル-7-[(3-クロロフェニル)メチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]オキシ]酢酸メチルエステル、

[[2-(メチルチオ)-5-(アミノオキソアセチル)-6-エチル-7-[(3-クロロフェニル)メチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]オキシ]酢酸、

[[5-(アミノオキソアセチル)-6-エチル-7-[(3-クロロフェニル)メチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]オキシ]酢酸メチルエステル、

[[5-(アミノオキソアセチル)-6-エチル-7-[(3-クロロフェニル)メチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]オキシ]酢酸、

[[5-(アミノオキソアセチル)-6-エチル-7-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]オキシ]酢酸メチルエステル、

[[5-(アミノオキソアセチル)-6-エチル-7-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]オキシ]酢酸、

[[2-(メチルチオ)-5-(アミノオキソアセチル)-6-エチル-7-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]オキシ]酢酸メチルエステル、および

[[2-(メチルチオ)-5-(アミノオキソアセチル)-6-エチル-7-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]オキシ]酢酸

からなる群から選ばれる、ピロロ[2,3-d]ピリミジン化合物。

【請求項18】 哺乳動物におけるsPLA₂媒介性の脂肪酸の放出を阻害するための医薬組成物であって、請求項1～17のいずれか1つに記載のピロロ[2,3-d]ピリミジン化合物の治療学的に有効な量、および医薬的に許容し得る担体または希釈剤を含有する、該医薬組成物。

【請求項19】 哺乳動物における炎症性疾患の病理学的な影響を緩和するための医薬組成物であって、請求項1～17のいずれか1つに記載のピロロ[2,3-d]ピリミジン化合物の治療学的に有効な量、および医薬的に許容し得る担体または希釈剤を含有する、該医薬組成物。