

【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 07 D 487/04	(2006.01)
A 61 K 31/519	(2006.01)
A 61 K 31/675	(2006.01)
A 61 P 5/18	(2006.01)
A 61 P 11/06	(2006.01)
A 61 P 19/00	(2006.01)
A 61 P 19/02	(2006.01)
A 61 P 29/00	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)

【F I】

C 07 D 487/04	1 4 0
A 61 K 31/519	
A 61 K 31/675	
A 61 P 5/18	
A 61 P 11/06	
A 61 P 19/00	
A 61 P 19/02	
A 61 P 29/00	
A 61 P 29/00	1 0 1
A 61 P 43/00	
A 61 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

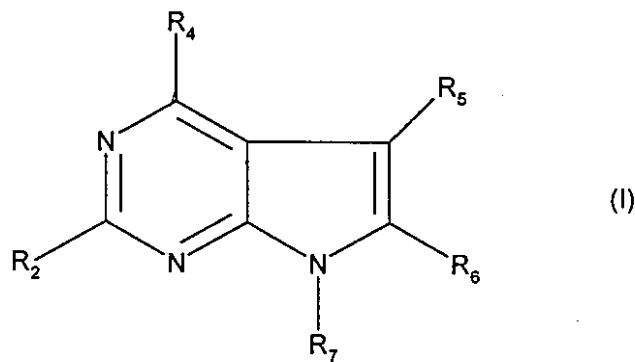
【補正方法】変更

【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】



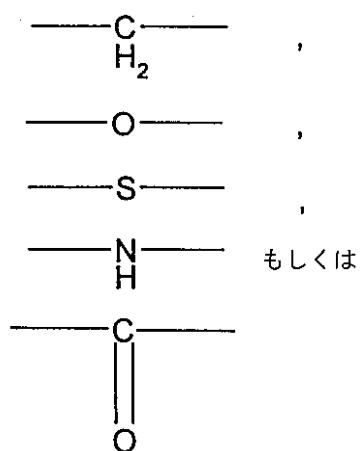
【式中、

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

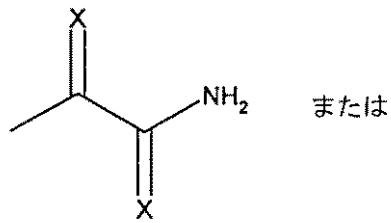
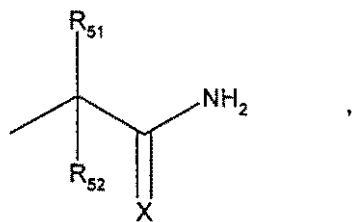
【化 2】



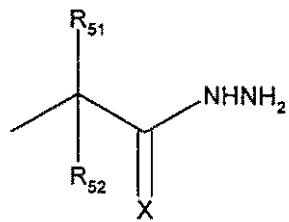
から選ばれる二価の基から選ばれる二価の連結基であり；そして、

Z は、式：

【化 3】



または



で示す基から選ばれ；

ここで、R₅₁およびR₅₂は独立して、水素、C₁～C₈アルキル、C₁～C₈ハロアルキル、またはC₃～C₄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；

R₆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；

R⁷は、以下の(a)、(b)または(c)から選ばれて、ここで、

(a)は、C₇～C₂₀アルキル、C₇～C₂₀ハロアルキル、C₇～C₂₀アルケニル、C₇～C₂₀アルキニル、炭素環式基、またはヘテロ環式基であり、

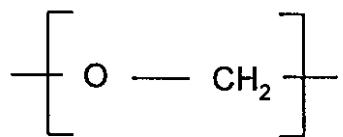
(b)は、1つ以上の独立して選ばれる非妨害性置換基で置換された(a)の一員であり、あるいは、

(c)は、-(L₇)-R₇₁基であり、ここで、-(L₇)-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、-(L₇)-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R₇₁は(a)または(b)から選ばれる基である]

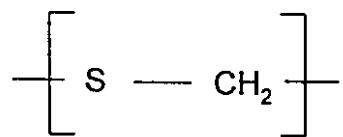
【請求項2】R₂は水素、シクロプロピル、C₁～C₈アルキル、C₁～C₈ハロアルキル、C₁～C₈アルコキシ、C₁～C₈チオアルキル、C₁～C₈アルキルスルホニル、フェニル、チオフェニル、およびC₁～C₁₂アルキルアミノからなる群から選ばれる、請求項1記載の化合物。

【請求項3】R₄について酸連結基-(L₄)-は、式：

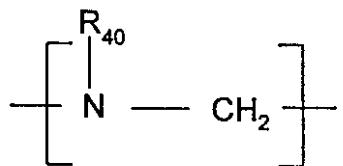
【化4】



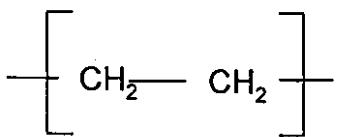
,



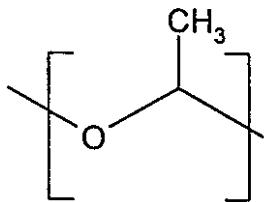
,



,



, または



,

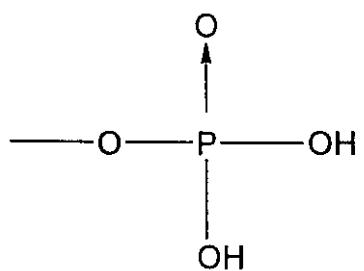
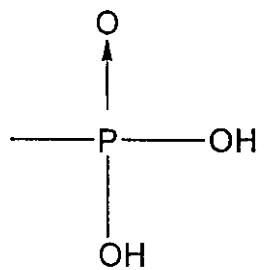
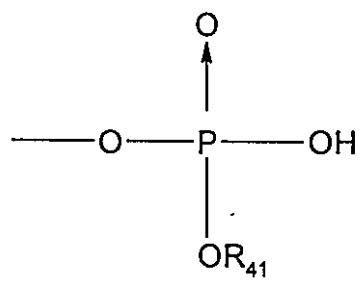
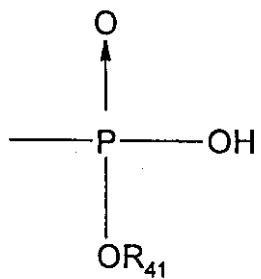
(式中、 R_{40} は水素または $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキルである。)で示す二価の基から選ばれる、請求項1記載の化合物。

【請求項4】 R^4 の(酸性基)は、基:

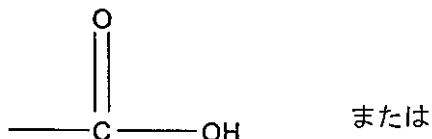
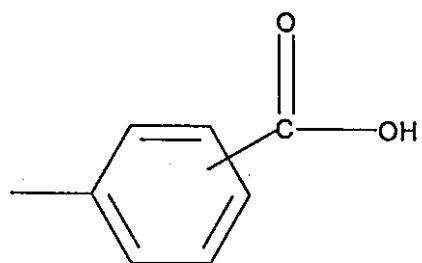
- 5 - テトラゾリル、

- SO_3H 、

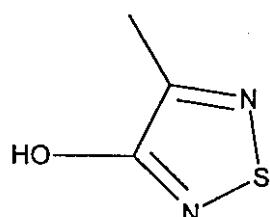
【化5】



【化6】



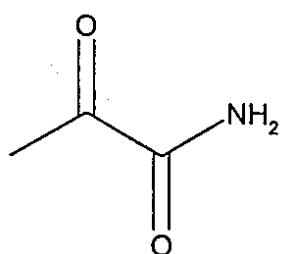
または

(式中、R₄₁は金属またはC₁～C₈アルキルである)

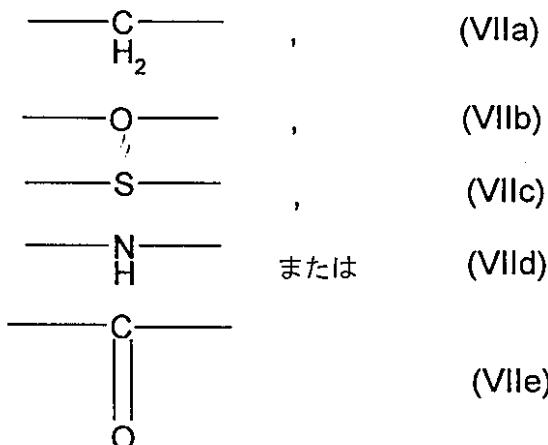
から選ばれる、請求項1記載の化合物。

【請求項5】 (酸性基)は-CO₂Hである、請求項4記載の化合物。【請求項6】 R₅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】 R₅について、Zは式:

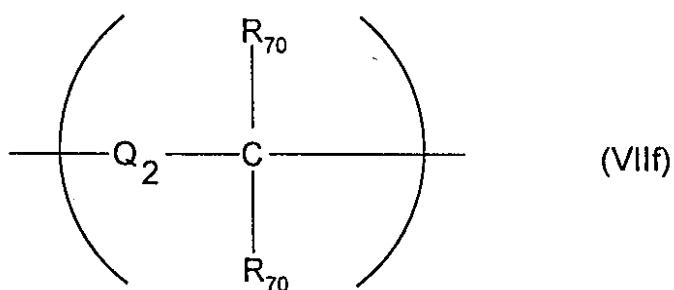
【化7】

で示される基であって、連結基-(L₅)-は結合である、請求項1記載の化合物。【請求項8】 R₆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、C₁～C₃アルコキシ、C₁～C₃アルキルチオ、C₁～C₃ハロアルキル、C₁～C₃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】 R₇について、二価の連結基-(L₇)-は、式(VIIa)、(VIIb)、(VIIc)、(VIId)、(VIIe)、および(VIIf):

【化8】



または
【化9】



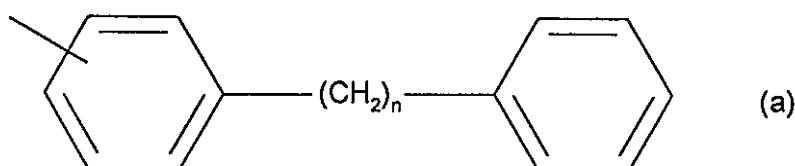
(ここで、Q₂は結合、または二価の基VIIa、VIIb、VIIc、VIIdおよびVIIeのいずれかであって、各R₇₀は独立して、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、またはC₁～C₆アルコキシである)

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】 R₇の連結基 - (L₇) - は、- (C H₂) - または - (C H₂ - C H₂) - である、請求項9記載の化合物。

【請求項11】 R₇について、R₇₁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、ジフェニルエチレン、フェニルシクロヘキセニル、アセナフチレン、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】

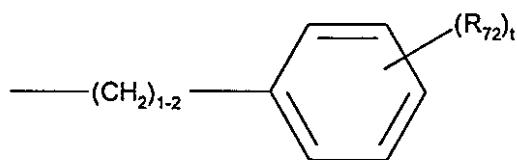


(ここで、nは1～8であって、R₇₁についての置換基は、ハロ、- C F₃、C₁～C₁₀アルキル、C₁～C₁₀アルコキシ、- S (C₁～C₁₀アルキル)、およびC₁～C₁₀ハロアルキル基から選ばれる非妨害性基である)

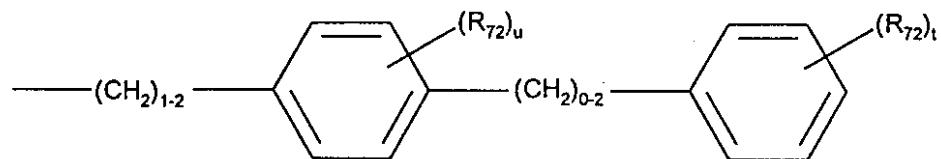
で示される関連ビベンジリル同族体からなる群から選ばれる、置換または非置換の基である、請求項9記載の化合物。

【請求項12】 R₇について、組み合わせ基である - (L₇) - R₇₁は、基：

【化11】



または



(ここで、R₇₂は独立して、八口、-C₂F₃、C₁~C₁₀アルキル、C₁~C₁₀アルコキシ、-S-(C₁~C₁₀アルキル)、C₁~C₁₀ハロアルキル、またはC₁~C₁₀ヒドロキシアルキルから選ばれて、tは0~5であって、uは0~4である)

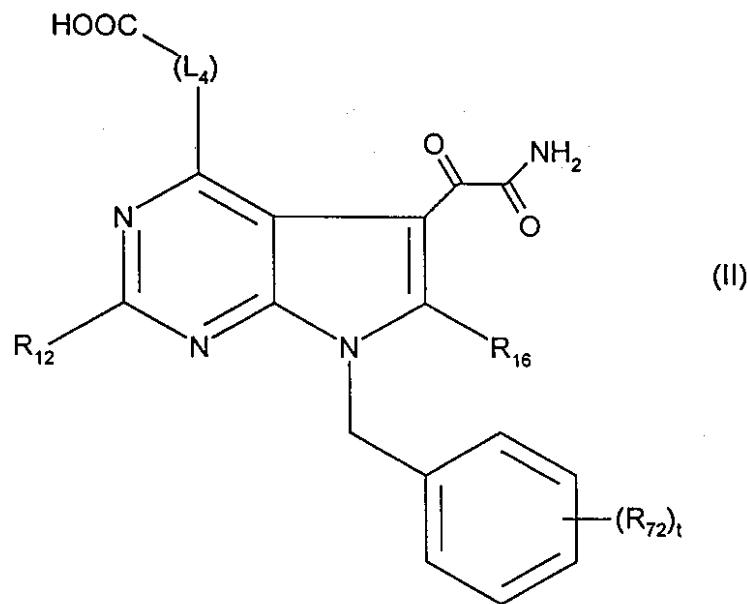
から選ばれる、請求項11記載の化合物。

【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(I)で示すピロ口[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】

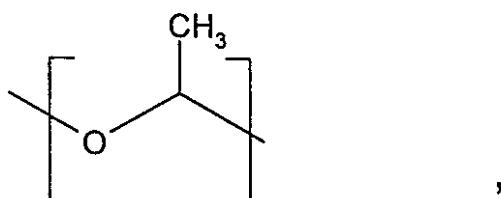
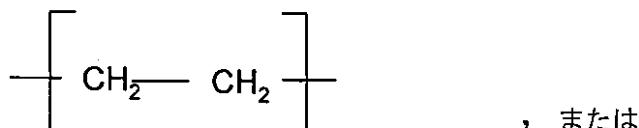
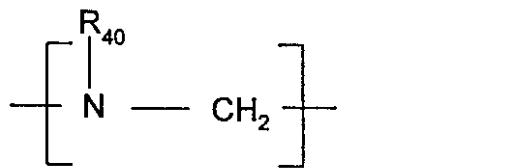
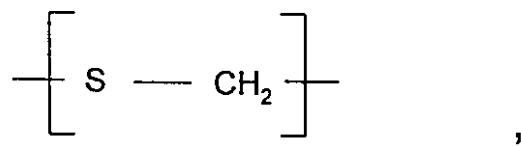
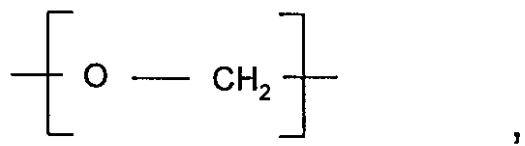


[式中、

R₁₂は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-S-C₂H₃、-S-C₂H₅、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；

- (L₄) - は、

【化13】

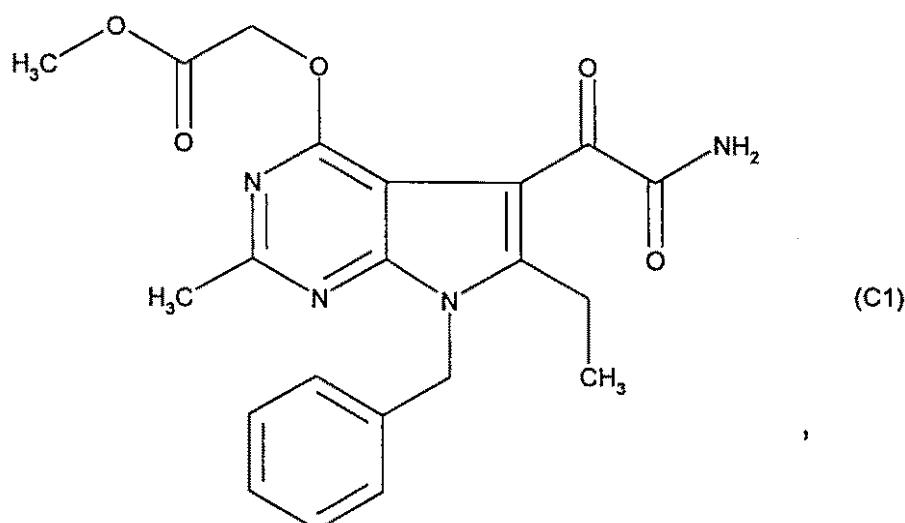


から選ばれる二価の基であって、 R_{40} は水素または $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキルであり；
 R_{16} は、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、トリフルオロメチル、チオメチル、またはハロから選ばれ；そして、

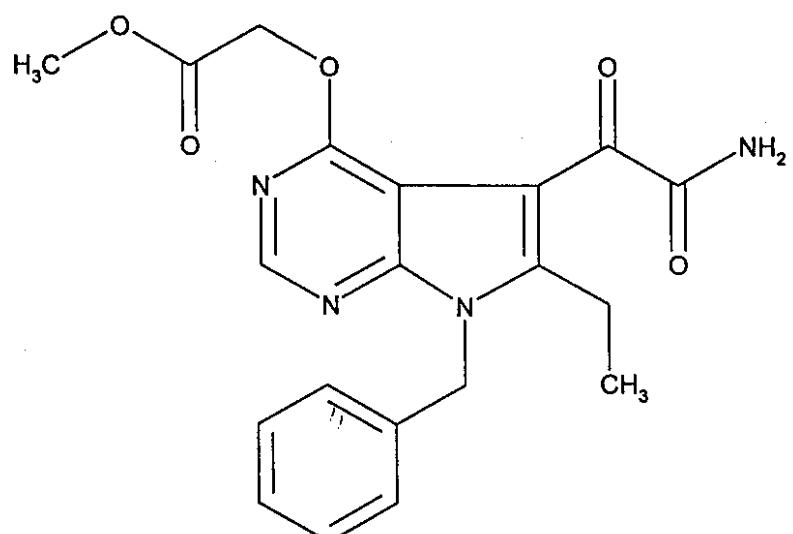
R_{72} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルコキシ、-S-($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル)、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ ハロアルキル、-CF₃、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ ヒドロキシアルキル、またはハロであって、 t は0～5である】

【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】

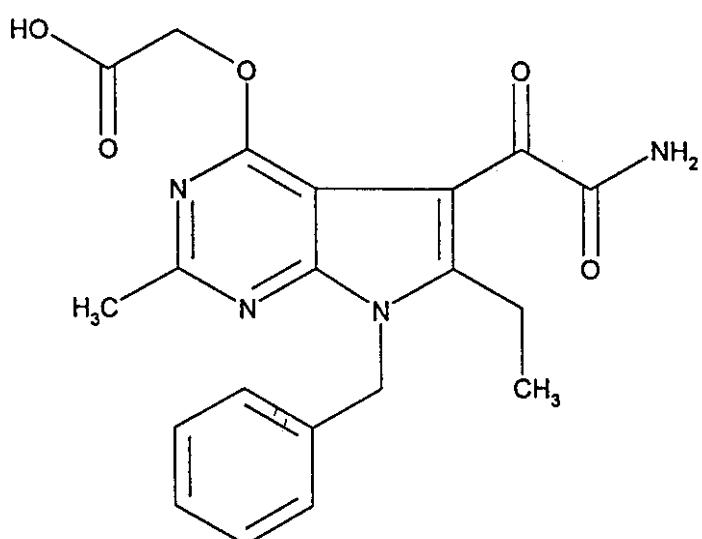


【化15】



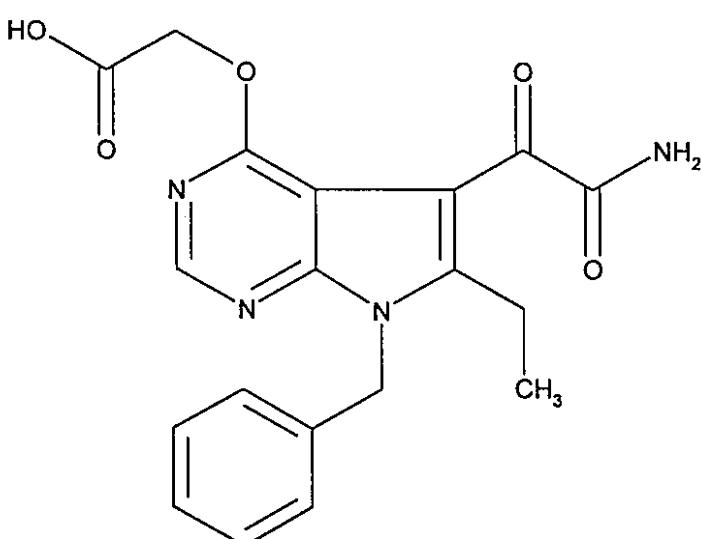
(C2)

【化16】



(C3)

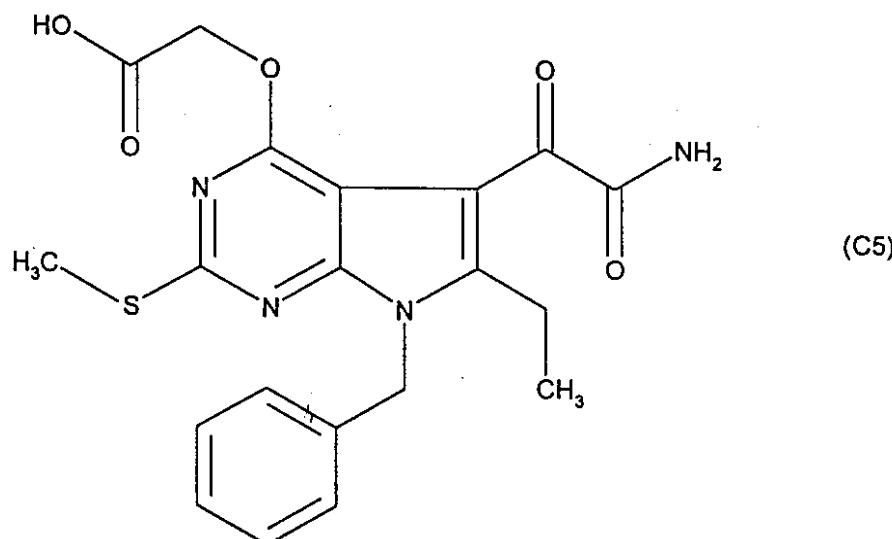
【化17】



(C4)

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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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-ピロ口[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。