

【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21年1月22日(2009.1.22)

【公表番号】特表2008-522968(P2008-522968A)
 【公表日】平成20年7月3日(2008.7.3)
 【年通号数】公開・登録公報2008-026
 【出願番号】特願2007-544307(P2007-544307)
 【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 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 487/04 1 4 0
 C 0 7 D 487/04 C S P
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 19/02

【手続補正書】

【提出日】平成20年11月28日(2008.11.28)

【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

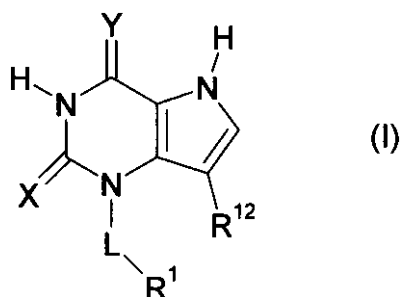
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化 1】



[式中、X および Y の少なくとも一方は S であり、他方は O または S であり；

L は直接結合または C1~7 アルキレンであり、該アルキレンは場合により O、S(O)_n および NR⁶ から選択されるヘテロ原子を含有し、該アルキレンは場合により 1 または 2 個の炭素 - 炭素二重結合を含有し、そして該アルキレンは場合により独立して OH、ハロゲン、CN、NR⁴R⁵、C1~6 アルキルおよび C1~6 アルコキシから選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換され、該アルコキシは場合により酸素に隣接するカルボニルを含有し；

n は整数 0、1 または 2 であり；

R¹ は水素であるか、あるいは

i) 場合により独立して O、N および S から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含有し、また場合によりカルボニル基を含有する飽和または部分的に不飽和の 3~7 員環であり、場合により独立してハロゲン、SO₂R⁹、SO₂NR⁹R¹⁰、OH、C1~7 アルキル、C1~7 アルコキシ、CN、CONR²R³、NR²COR³ および COR³ から選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換され、該アルコキシは場合によりさらに C1~6 アルコキシにより置換され、該アルコキシは場合により酸素に隣接するカルボニルを含有し、該アルキルは場合によりさらにヒドロキシまたは C1~6 アルコキシにより置換され、そして該アルキルまたはアルコキシは場合により酸素に隣接する、またはアルキルの何れかの位置に存在するカルボニルを含有し；あるいは

ii) フェニル、ピフェニル、ナフチルから選択される芳香族環系、または独立して O、N および S から選択される 1~3 個のヘテロ原子を含有する単環式または二環式ヘテロ芳香族環構造であり、該芳香族環系は場合により独立してハロゲン、SO₂R⁹、SO₂NR⁹R¹⁰、OH、C1~7 アルキル、C1~7 アルコキシ、CN、CONR²R³、NR²COR³ および COR³ から選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換され、該アルコキシは場合によりさらに C1~6 アルコキシにより置換され、該アルコキシは場合により酸素に隣接するカルボニルを含有し、該アルキルは場合によりさらにヒドロキシまたは C1~6 アルコキシにより置換され、そして該アルキルまたはアルコキシは場合により酸素に隣接する、またはアルキルの何れかの位置に存在するカルボニルを含有し；

R¹² は水素、ハロゲン、または場合により 1~3 個のハロゲン原子で置換される炭素であり；

R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁹ および R¹⁰ はそれぞれ独立して水素、C1~6 アルキルまたは C1~6 アルコキシであり、該アルコキシは場合により酸素に隣接するカルボニルを含有し、該アルキルは場合によりさらにハロゲン、C1~6 アルコキシ、CHO、C2~6 アルカノイル、OH、CONR⁷R⁸ および NR⁷COR⁸ により置換され；あるいは

NR²R³、NR⁴R⁵ および NR⁹R¹⁰ 基はそれぞれ独立して場合により O、S および NR¹¹ から選択されるヘテロ原子をさらに 1 個含有する 5~7 員の飽和アザ環式環であり、該環は場合によりさらにハロゲン、C1~6 アルコキシ、CHO、C2~6 アルカノイル、OH、CONR⁷R⁸ および NR⁷COR⁸ により置換され；

R⁷、R⁸ および R¹¹ はそれぞれ独立して水素または C1~6 アルキルであり、あるいは NR⁷R⁸ 基は場合により O、S および NR¹¹ から選択されるヘテロ原子をさらに 1 個含有する 5~7 員の飽和アザ環式環である]

の化合物およびその薬学的に許容しうる塩 [但し化合物 1 - - D - リボフラノシル - 2 -

オキソピロロ[3,2-d]ピリミジン-4(3H,5H)-チオン、1-(2,3,5-トリ-O-ベンゾイル-1-D-リボフラノシル)-2-オキソピロロ[3,2-d]ピリミジン-4(3H,5H)-チオンおよび5,7-ジメルカプト-1,4,6-トリアザインデンを除く]。

【請求項2】

R¹は水素である請求項1記載の化合物。

【請求項3】

XはSであり、そしてYはOである請求項1または2記載の化合物。

【請求項4】

YはSであり、そしてXはOである請求項1または2記載の化合物。

【請求項5】

Lは直接結合またはC1~7アルキレンであり；該アルキレンは場合により1個またはそれ以上のC1~6アルコキシにより置換される請求項1~4の何れかの項記載の化合物。

【請求項6】

LはC1~3アルキレンであり；該アルキレンは場合により1個またはそれ以上のC1~6アルコキシにより置換される請求項1~4の何れかの項記載の化合物。

【請求項7】

R¹は場合により独立してO、NおよびSから選択される1または2個のヘテロ原子を含有し、また場合によりカルボニル基を含有する飽和または部分的に不飽和の3~7員環であり；該環は場合により独立してハロゲン、C1~6アルキルおよびC1~6アルコキシから選択される1個またはそれ以上の置換基により置換され、該アルコキシは場合によりさらにC1~6アルコキシにより置換される請求項1~6の何れかの項記載の化合物。

【請求項8】

R¹はフェニル、ピフェニル、ナフチルから選択される芳香族環系、または独立してO、NおよびSから選択される1~3個のヘテロ原子を含有する5-または6-員のヘテロ芳香族環であり、該芳香族環は場合により独立してハロゲン、C1~6アルキルおよびC1~6アルコキシから選択される1個またはそれ以上の置換基により置換され、該アルコキシは場合によりさらにC1~6アルコキシにより置換される請求項1~6の何れかの項記載の化合物。

【請求項9】

Lは場合により置換されるC1~3アルキレンであり、そしてR¹は場合により独立してO、NおよびSから選択される1または2個のヘテロ原子を含有し、また場合によりカルボニル基を含有する飽和または部分的に不飽和の3~7員環であり、該環は場合により独立してハロゲン、C1~6アルキルおよびC1~6アルコキシから選択される1個またはそれ以上の置換基により置換され、該アルコキシは場合によりさらにC1~6アルコキシにより置換される請求項1記載の化合物。

【請求項10】

Lは場合により置換されるC1~3アルキレンであり、そしてR¹はフェニル、ピフェニル、ナフチルから選択される芳香族環系、または独立してO、NおよびSから選択される1~3個のヘテロ原子を含有する5-または6-員のヘテロ芳香族環であり、該芳香族環は場合により独立してハロゲン、C1~6アルキルおよびC1~6アルコキシから選択される1個またはそれ以上の置換基により置換され、該アルコキシは場合によりさらにC1~6アルコキシにより置換される請求項1記載の化合物。

【請求項11】

XはSであり、YはOであり、Lは場合により置換されるC1~3アルキレンであり、そしてR¹は場合により置換されるフェニルである請求項1記載の化合物。

【請求項12】

XはSであり、YはOであり、Lは場合により置換されるC1~3アルキレンであり、そしてR¹は場合により置換されるピリジルである請求項1記載の化合物。

【請求項13】

XはSであり、YはOであり、LはC1~6アルコキシで置換されるC1~3アルキレンであ

り、そしてR¹は水素である請求項1記載の化合物。

【請求項14】

- 1- ブチル - 2 - チオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロ - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 4 - オン ;
- 1- イソブチル - 2 - チオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロ - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 4 - オン ;
- 1- (ピリジン - 2 - イルメチル) - 2 - チオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロ - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 4 - オン ;
- 1- (2 - フルオロ - ベンジル) - 2 - チオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロ - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 4 - オン ;
- 1- [2- (2 - メトキシエトキシ) - 3 - プロポキシベンジル] - 2 - チオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロ - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 4 - オン ;
- 1- (6 - エトキシ - ピリジン - 2 - イルメチル) - 2 - チオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロ - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 4 - オン ;
- 1- ピペリジン - 3 - イルメチル - 2 - チオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロ - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 4 - オン ;
- 1- ブチル - 4 - チオキソ - 1,3,4,5 - テトラヒドロ - 2H - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 2 - オン ;
- 1- (2 - イソプロポキシエチル) - 2 - チオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロ - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 4 - オン ;
- 1- (2 - メトキシ - 2 - メチルプロピル) - 2 - チオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロ - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 4 - オン ;
- 1- (2 - エトキシ - 2 - メチルプロピル) - 2 - チオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロ - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 4 - オン ;
- 1- (ピペリジン - 4 - イルメチル) - 2 - チオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロ - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 4 - オン ;
- 1- [(1 - メチルピペリジン - 3 - イル)メチル] - 2 - チオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロ - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 4 - オン ;
- 1- [2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メトキシフェニル)エチル] - 2 - チオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロ - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 4 - オン ;
- 1- (2 - メトキシベンジル) - 2 - チオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロ - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 4 - オン ;
- 1- (3 - メトキシベンジル) - 2 - チオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロ - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 4 - オン ;
- 1- (2,4 - ジメトキシベンジル) - 2 - チオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロ - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 4 - オン ;
- 1- [(3 - クロロピリジン - 2 - イル)メチル] - 2 - チオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロ - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 4 - オン ;
- 1- {[3 - (2 - エトキシエトキシ)ピリジン - 2 - イル]メチル} - 2 - チオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロ - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 4 - オン ;
- 1- [(6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 2 - イル)メチル] - 2 - チオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロ - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 4 - オン ;
- 1- (1H - インドール - 3 - イルメチル) - 2 - チオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロ - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 4 - オン ;
- 1- (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - 2 - チオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロ - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 4 - オン ;
- 1- [(5 - クロロ - 1H - インドール - 2 - イル)メチル] - 2 - チオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロ - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 4 - オン ;
- 1- [(5 - フルオロ - 1H - インドール - 2 - イル)メチル] - 2 - チオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロ - ピロロ[3,2-d]ピリミジン - 4 - オン ;

1 - (1H - インドール - 6 - イルメチル) - 2 - チオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロ - ピロロ [3,2 - d]ピリミジン - 4 - オン ;

1 - (1H - インドール - 5 - イルメチル) - 2 - チオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロ - ピロロ [3,2 - d]ピリミジン - 4 - オン ;

1 - [(5 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル)メチル] - 2 - チオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロ - ピロロ [3,2 - d]ピリミジン - 4 - オン ;

1 - (1H - イミダゾール - 5 - イルメチル) - 2 - チオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロ - ピロロ [3,2 - d]ピリミジン - 4 - オン ;

1 - (1H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - 2 - チオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロ - ピロロ [3,2 - d]ピリミジン - 4 - オン ;

1 - [(5 - クロロ - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 2 - チオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロ - ピロロ [3,2 - d]ピリミジン - 4 - オン ;

1 - [(4,5 - ジメチル - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル)メチル] - 2 - チオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロ - ピロロ [3,2 - d]ピリミジン - 4 - オン ;

7 - プロモ - 1 - イソブチル - 2 - チオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロ - ピロロ [3,2 - d]ピリミジン - 4 - オン ; および

1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - チオキソ - 1,2,3,5 - テトラヒドロ - ピロロ [3,2 - d]ピリミジン - 4 - オン

である化合物、並びにそれらの薬学的に許容しうる塩。

【請求項 15】

医薬として使用される請求項 1 ~ 14 の何れかの項記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 14 の何れかの項記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を場合により薬学的に許容しうる補助剤、希釈剤または担体と混合して含有する医薬組成物。

【請求項 17】

治療的に有効な量の請求項 1 ~ 14 の何れかの項記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を酵素MPOの阻害が有効である疾患または症状に罹っているかまたはそのリスクがある人に投与することからなる、該疾患または症状を治療するかまたはそのリスクを減らす方法。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 14 の何れかの項記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含有する、酵素MPOの阻害が有効である疾患または症状の治療または予防のための医薬。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 14 の何れかの項記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含有する、神経炎症性疾患の治療または予防のための医薬。

【請求項 20】

神経炎症性疾患が多発性硬化症である請求項 19 記載の医薬。

【請求項 21】

神経炎症性疾患がパーキンソン病である請求項 19 記載の医薬。

【請求項 22】

神経炎症性疾患が筋萎縮性側索硬化症である請求項 19 記載の医薬。

【請求項 23】

疾患または症状がアテローム性動脈硬化症である請求項 18 記載の医薬。

【請求項 24】

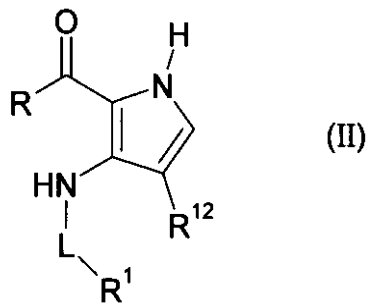
疾患または症状がCOPDである請求項 18 記載の医薬。

【請求項 25】

疾患または症状が脳卒中である請求項 18 記載の医薬。

【請求項 26】

式(11)
【化2】



(式中、 R^1 およびLは請求項1で定義された通りであり、そしてRはC1~6アルコキシまたは NH_2 である)の化合物をC1~6アルコシカルボニルイソチオシアネートまたはフェニルカルボニルイソチオシアネートと反応させ；必要ならば得られた式(I)の化合物またはその塩をその薬学的に許容しうる塩に変換するか；または得られた式(I)の化合物を式(I)のさらなる化合物に変換し；そして所望ならば得られた式(I)の化合物をその光学異性体に変換することからなる、請求項1~14の何れかの項記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ化合物の製造法。