

【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5月14日(2009.5.14)

【公開番号】特開2008-201787(P2008-201787A)

【公開日】平成20年9月4日(2008.9.4)

【年通号数】公開・登録公報2008-035

【出願番号】特願2008-69369(P2008-69369)

【国際特許分類】

| | |
|---------------|-----------|
| C 07 D 413/12 | (2006.01) |
| A 61 P 43/00 | (2006.01) |
| A 61 P 9/12 | (2006.01) |
| A 61 P 9/00 | (2006.01) |
| A 61 P 27/06 | (2006.01) |
| A 61 P 9/10 | (2006.01) |
| A 61 P 13/12 | (2006.01) |
| A 61 K 31/538 | (2006.01) |
| C 07 D 413/14 | (2006.01) |

【F I】

| | |
|---------------|-------|
| C 07 D 413/12 | C S P |
| A 61 P 43/00 | 1 1 1 |
| A 61 P 9/12 | |
| A 61 P 9/00 | |
| A 61 P 27/06 | |
| A 61 P 9/10 | |
| A 61 P 13/12 | |
| A 61 K 31/538 | |
| C 07 D 413/14 | |
| A 61 P 43/00 | 1 2 3 |

【手続補正書】

【提出日】平成21年3月27日(2009.3.27)

【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

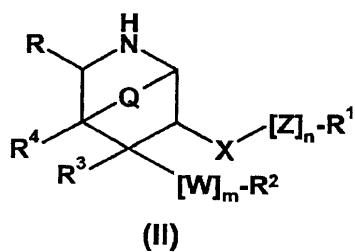
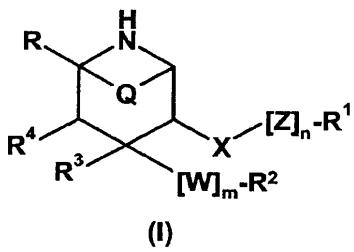
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)または(II)：

【化1】



[式中、

Rは、C_{2～8}-アルケニル、C_{1～8}-アルキル、C_{2～8}-アルキニル、C_{0～8}-アルキル-カルボニル-アミノ-C_{1～8}-アルキル、C_{3～8}-シクロアルキル-C_{0～8}-アルキル、C_{1～8}-アルキル-スルホニル-C_{1～8}-アルキル、アルキル化されていないかまたはN-モノまたはN,N-ジ-C_{1～8}-アルキル化されたカルバモイル-C_{0～8}-アルキル、アルキル化されていないかまたはO-C_{1～8}-アルキル化されたカルボキシリル-C_{0～8}-アルキル、アルキル化されていないかまたはNおよび/またはN-モノ-、ジ-、もしくはトリ-C_{1～8}-アルキル化されたウレイド-C_{1～8}-アルキル、あるいはヘテロシクリルカルボニル-C_{0～8}-アルキルであり、これらの基はそれぞれ1～4のC_{1～8}-アルコキシまたはヒドロキシリルで置換されており；

R¹は、アリールまたはヘテロシクリルであり；

R²は、アセナフチル、シクロヘキシリル、ジアジニル、フリル、イミダゾリル、ナフチル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、フェニル、ピラジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、オキソピリジニル、テトラゾリル、チエニルまたはトリアゾリルであり、これらの基はそれぞれ、1～3のC_{1～8}-アルカノイルオキシ-C_{1～8}-アルキル、C_{2～8}-アルケニルオキシ、C_{1～8}-アルコキシ、C_{1～8}-アルコキシ-C_{1～8}-アルコキシ-C_{1～8}-アルキル、C_{1～8}-アルコキシ-C_{1～8}-アルキル、C_{1～8}-アルコキシカルボニル、C_{1～8}-アルコキシカルボニルオキシ-C_{1～8}-アルキル、C_{1～8}-アルキル、カルボキシリル-C_{1～8}-アルキル、C_{1～8}-アルコキシ-C_{1～8}-アルキルスルファニル、C_{1～8}-アルキルスルファニル、C_{1～8}-アルキルスルファニル-C_{1～8}-アルコキシ-C_{1～8}-アルキル、C_{1～8}-アルキルスルファニル-C_{1～8}-アルコキシ-C_{1～8}-アルキル、C_{1～8}-アルキルスルファニル-C_{1～8}-アルキル、シアノ、シアノ-C_{1～8}-アルキル、C_{3～8}-シクロアルキル-C_{0～6}-アルコキシ-C_{1～8}-アルコキシ、C_{1～6}-アルコキシ-C_{0～6}-アルキル-C_{3～8}-シクロアルキル-C_{0～6}-アルコキシ-C_{1～8}-アルキル、ハロ-C_{1～8}-アルキル、ハロゲン、ヒドロキシリル-C_{1～8}-アルキル、ヒドロキシリル、オキシド、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチル基、あるいはC_{1～8}-アルキレンジオキシ基、および/またはL₁-T₁-L₂-T₂-L₃-T₃-L₄-T₄-L₅-U基で置換されていてもよく；

L₁、L₂、L₃、L₄およびL₅は、それぞれ独立に結合、C_{1～8}-アルキレン、C_{2～8}-アルケニレンもしくはC_{2～8}-アルキニレン、C_{3～8}-シクロアルケンであるか、あるいは存在せず；

T₁、T₂、T₃およびT₄はそれぞれ独立に

(a) 結合であるか、または存在しないか、あるいは下記基

- (b) -CH(OH)-；
- (c) -CH(OR⁶)-；
- (d) -CH(NR⁵R⁶)-；
- (e) -CO-；
- (f) -CR⁷R⁸-；
- (g) -O-または-NR⁶-；
- (h) -S(O)_{0～2}-；
- (i) -SO₂NR⁶-；
- (j) -NR⁶SO₂-；
- (k) -CONR⁶-；
- (l) -NR⁶CO-；
- (m) -O-CO-；
- (n) -CO-O-；
- (o) -O-CO-O-；
- (p) -O-CO-NR⁶-；

- (q) - N (R ⁶) - C O - N (R ⁶) - ;
 (r) - N (R ⁶) - C O - O - ;
 (s) ピロリジニレン、ピペリジニレンまたはピペラジニレン；
 (t) - C (R ¹ ¹) (R ¹ ²) -

のいずれかであり、

ここで、(b) ~ (t) から始まる結合は、結合がヘテロ原子から始まる場合には隣接する基の飽和または芳香族炭素原子に至り、そうでない場合には 2 つより多い (b) ~ (f) 基、3 つの (g) ~ (h) 基および一つの (i) ~ (t) 基が存在し；

R ³ は、水素、ヒドロキシル、C ₁ ~ ₈ - アルコキシまたはC ₂ ~ ₈ - アルケニルオキシであり；

R ⁴ は、水素、C ₂ ~ ₈ - アルケニル、C ₁ ~ ₈ - アルコキシ、C ₁ ~ ₈ - アルコキシ - C ₁ ~ ₈ - アルキル、C ₁ ~ ₈ - アルコキシ - C ₁ ~ ₈ - アルコキシ、C ₁ ~ ₈ - アルキル、場合により (N - C ₁ ~ ₈ - アルキル) - C ₁ ~ ₈ - アルコキシカルボニル - アミノ - C ₁ ~ ₈ - アルコキシ、場合により (N - C ₁ ~ ₈ - アルキル) - C ₁ ~ ₈ - アルキルカルボニル - アミノ - C ₁ ~ ₈ - アルコキシ、場合により (N - モノ - または N , N - ジ - C ₁ ~ C ₈ - アルキル) - アミノ - C ₁ ~ ₈ - アルコキシ、ベンジル、C ₃ ~ ₈ - シクロアルキルオキシ、C ₃ ~ ₈ - シクロアルキルオキシ - C ₁ ~ ₈ - アルコキシ、ヘテロシクリル - C ₀ ~ ₈ - アルコキシ、ヘテロシクリルオキシ - C ₁ ~ ₈ - アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ - C ₁ ~ ₈ - アルコキシ - C ₁ ~ ₈ - アルコキシ、ヒドロキシ - C ₁ ~ ₈ - アルキル、オキソまたは R ⁴ ^a - Z ₁ - X ₁ - 基であり、ここで R ⁴ ^a は、

- (a) H - ;
 (b) C ₁ ~ ₈ - アルキル - ;
 (c) C ₂ ~ ₈ - アルケニル - ;
 (d) ヒドロキシ - C ₁ ~ ₈ - アルキル - ;
 (e) ポリヒドロキシ - C ₁ ~ ₈ - アルキル - ;
 (f) C ₁ ~ ₈ - アルキル - O - C ₁ ~ ₈ - アルキル - ;
 (g) アリール - ;
 (h) ヘテロシクリル - ;
 (i) アリールアルキル - ;
 (j) ヘテロシクリルアルキル - ;
 (k) アリールオキシアルキル - ;
 (l) ヘテロシクリルオキシアルキル - ;
 (m) (R ⁵ , R ⁶) N - (C H ₂) ₁ ~ ₃ - ;
 (n) (R ⁵ , R ⁶) N - ;
 (o) C ₁ ~ ₈ - アルキル - S (O) ₀ ~ ₂ - ;
 (p) アリール - S (O) ₀ ~ ₂ - ;
 (q) ヘテロシクリル - S (O) ₀ ~ ₂ - ;
 (r) H O - S O ₃ - またはこの塩；
 (s) H ₂ N - C (N H) - N H - ;
 (t) N C -

であり、(n) ~ (t) から始まる結合は、隣接する基の炭素原子に至り、結合がヘテロ原子から始まる場合にはこの炭素原子は飽和されており；

Z ₁ は、

- (a) 結合であるか、存在しないか、または下記基
 (b) - C ₁ ~ ₈ - アルキレン - ;
 (c) - C ₂ ~ ₈ - アルケニレン - ;
 (d) - O - 、 - N (R ¹ ¹) - 、 - S (O) ₀ ~ ₂ - ;
 (e) - C O - ;
 (f) - O - C O - ;
 (g) - O - C O - O - ;

(h) - O - CO - N (R^{1 1}) - ;
 (i) - N (R^{1 1}) - CO - O - ;
 (j) - CO - N (R^{1 1}) - ;
 (k) - N (R^{1 1}) - CO - ;
 (l) - N (R^{1 1}) CO - N (R^{1 1}) - ;
 (m) - CH (OR⁹) -

のいずれかであり、(d) および (f) ~ (m) から始まる結合は、隣接する基の炭素原子に至り、結合がヘテロ原子から始まる場合にはこの炭素原子は飽和されており；

X₁ は、

(a) 結合であるか、存在しないか、または下記基

(b) - O - ;
 (c) - N (R^{1 1}) - ;
 (d) - S (O)_{0 ~ 2} - ;
 (e) - (CH₂)_{1 ~ 3} - ;

のいずれかであり；

あるいは式 (I) 中の R³ および R⁴ は、共に結合であり；

R⁵ および R⁶ は、それぞれ独立に、水素、C_{1 ~ 8}-アルキル、C_{2 ~ 8}-アルケニル、アリール-C_{1 ~ 8}-アルキルもしくはアシルであり、またはそれらが結合されている窒素原子と共に 5 - もしくは 6 - 員ヘテロ環であり、これは追加の窒素、酸素もしくは硫黄原子または - SO - もしくは - SO₂ - 基を含んでもよく、追加の窒素原子は置換されていないかまたは C_{1 ~ 8}-アルキル基で置換されており；

R⁷ および R⁸ は、それらが結合されている炭素原子と共に、一つまたは 2 つの - O - もしくは - S - 原子または - SO - もしくは - SO₂ - 基を有しても良い 3 ~ 7 - 員環であり；

R⁹ は、水素、C_{1 ~ 8}-アルキル、C_{1 ~ 8}-アルコキシ-C_{1 ~ 8}-アルキル、アシルまたはアリールアルキルであり；

R¹⁰ は、カルボキシアルキル、アルコキカルボニルアルキル、アルキルまたは水素であり；

R¹¹ は、水素または C_{1 ~ 8}-アルキルであり；

R¹² は、水素または C_{1 ~ 8}-アルキルであり；

Q は、エチレンもしくは存在せず (式 (I)) 、またはエチレンもしくはメチレン (式 (II)) であり；

U は、水素、C_{1 ~ 8}-アルキル、シアノ、置換されていないかまたは置換された C_{3 ~ 8}-シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルであり；

W は、酸素または硫黄であり；

X は、結合、酸素または硫黄であり、あるいは > CH - R^{1 1} 、 > CHOR⁹ 、 - O - CO - 、 > CO 、 > C = NOR¹⁰ 、 - O - CHR¹¹ - または - O - CHR¹¹ - CO - NR⁹ - 基であり、酸素または硫黄原子から始まる結合は、Z 基の飽和炭素原子または R¹ に至り；

Z は、C_{1 ~ 8}-アルキレン、C_{2 ~ 8}-アルケニレン、ヒドロキシ-C_{1 ~ 8}-アルキリデン、- O - 、 - S - 、 - O - alk - 、 - S - alk - 、 - alk - O - 、 - alk - S - または - alk - NR⁹ - であり、alk は C_{1 ~ 8}-アルキレンであり；ここで

(a) Z が - O - または - S - である場合、X は > CH - R^{1 1} であり、R² が L₁ - T₁ - L₂ - T₂ - L₃ - T₃ - L₄ - T₄ - L₅ - U 置換基を含んでいるか、あるいは R⁴ が上記に定義の水素以外の置換基であり；

(b) Z が - O - alk - または - S - alk - である場合、X は > CH - R^{1 1} であり；および

(c) X が結合である場合、Z は C_{2 ~ 8}-アルケニレン、- alk - O - または - alk - S - であり；

mは、0または1であり；

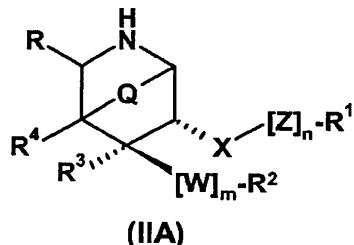
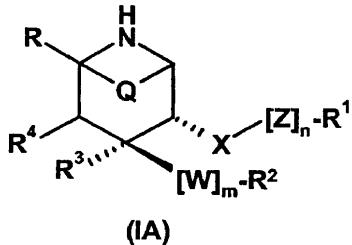
nは、0または1である】

で示される化合物またはその塩もしくはプロドラッグ、あるいは一つまたはそれ以上の原子がそれらの安定な非放射性同位元素で置き換えられている化合物。

【請求項2】

一般式(IA)または(IIA)：

【化2】



[式中、R、R¹、R²、R³、R⁴、Q、W、X、Z、nおよびmはそれぞれ請求項1記載の式(I)または(II)に定義された通りである]で示される請求項1記載の化合物。

【請求項3】

請求項1または2記載の化合物であって、

Rは、C_{2～8}-アルケニル、C_{1～8}-アルキル、C_{2～8}-アルキニル、C_{0～8}-アルキル-カルボニル-アミノ-C_{1～8}-アルキル、C_{3～8}-シクロアルキル-C_{0～8}-アルキル、C_{1～8}-アルキル-スルホニル-C_{0～8}-アルキル、アルキル化されていないかまたはN-モノまたはN,N-ジ-C_{1～8}-アルキル化されたカルバモイル-C_{0～8}-アルキル、アルキル化されていないかまたはO-C_{1～8}-アルキル化されたカルボキシル-C_{0～8}-アルキル、アルキル化されていないかまたはNおよび/またはN-モノ-、ジ-、もしくはトリ-C_{1～8}-アルキル化されたウレイド-C_{0～8}-アルキルあるいはヘテロシクリルカルボニル-C_{0～8}-アルキルであり、これらの基はそれぞれ1～4のC_{1～8}-アルコキシまたはヒドロキシルで置換されており；

R¹は、アリールまたはヘテロシクリルであり；

R²は、フェニル、シクロヘキシル、テトラゾリル、ナフチルまたはアセナフチルであり、これらの基はそれぞれ、非置換であるか、あるいは1～3のC_{1～8}-アルカノイルオキシ-C_{1～8}-アルキル、C_{2～8}-アルケニルオキシ、C_{1～8}-アルコキシ、C_{1～8}-アルコキシ-C_{1～8}-アルコキシ、C_{1～8}-アルコキシ-C_{1～8}-アルコキシ-C_{1～8}-アルキル、C_{1～8}-アルコキシカルボニル、C_{1～8}-アルコキシカルボニルオキシ-C_{1～8}-アルキル、C_{1～8}-アルキル、カルボキシ-C_{1～8}-アルキル、C_{1～8}-アルコキシ-C_{1～8}-アルキルスルファニル、C_{1～8}-アルキルスルファニル、C_{1～8}-アルキルスルファンル-C_{1～8}-アルコキシ、C_{1～8}-アルキルスルファンル-C_{1～8}-アルコキシ-C_{1～8}-アルキル、シアノ、シアノ-C_{1～8}-アルキル、C_{3～8}-シクロアルキル-C_{0～6}-アルコキシ-C_{1～8}-アルコキシ、C_{1～6}-アルコキシ-C_{0～6}-アルキル-C_{3～8}-シクロアルキル-C_{0～6}-アルコキシ-C_{1～8}-アルキル、ハロ-C_{1～8}-アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ-C_{1～8}-アルキル、ヒドロキシル、オキシド、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチル基、あるいはC_{1～8}-アルキレンジオキシ基、および/またはL1-L2-L3-T2-T3-L4-T4-L5-U基で置換されており；あるいはナフチルまたはアセナフチルであり；

L1、L2、L3、L4およびL5は、それぞれ独立に結合、C_{1～8}-アルキレン、

$C_{2\sim8}$ - アルケニレンもしくは $C_{2\sim8}$ - アルキニレン、 $C_{3\sim8}$ - シクロアルケンであるか、あるいは存在せず；

T 1、T 2、T 3 および T 4 は、それぞれ独立に

(a) 結合であるか、または存在しないか、あるいは下記基

- (b) - CH(OH) - ;
- (c) - CH(OR⁶) - ;
- (d) - CH(NR⁵R⁶) - ;
- (e) - CO - ;
- (f) - CR⁷R⁸ - ;
- (g) - O - または - NR⁶ - ;
- (h) - S(O)_{0~2} - ;
- (i) - SO₂NR⁶ - ;
- (j) - NR⁶SO₂ - ;
- (k) - CONR⁶ - ;
- (l) - NR⁶CO - ;
- (m) - O - CO - ;
- (n) - CO - O - ;
- (o) - O - CO - O - ;
- (p) - O - CO - NR⁶ - ;
- (q) - N(R⁶) - CO - N(R⁶) - ;
- (r) - N(R⁶) - CO - O - ;
- (s) ピロリジニレン、ピペリジニレンまたはピペラジニレン；
- (t) - C(R^{1~1})(R^{1~2}) -

のいずれかであり、

ここで、(b) ~ (t) から始まる結合は、結合がヘテロ原子から始まる場合には隣接する基の飽和または芳香族炭素原子に至り、そうでない場合には 2 つより多い (b) ~ (f) 基、3 つの (g) ~ (h) 基および一つの (i) ~ (t) 基が存在し；

R³ は、水素、ヒドロキシル、 $C_{1\sim8}$ - アルコキシまたは $C_{2\sim8}$ - アルケニルオキシであり；

R⁴ は、水素、 $C_{1\sim8}$ - アルコキシ、 $C_{1\sim8}$ - アルコキシ - $C_{1\sim8}$ - アルコキシ、 $C_{1\sim8}$ - アルコキシ - $C_{1\sim8}$ - アルキル、 $C_{1\sim8}$ - アルキル、場合により (N - $C_{1\sim8}$ - アルキル) - $C_{1\sim8}$ - アルコキシカルボニル - アミノ - $C_{1\sim8}$ - アルコキシ、場合により (N - $C_{1\sim8}$ - アルキル) - $C_{1\sim8}$ - アルキルカルボニル - アミノ - $C_{1\sim8}$ - アルコキシ、場合により (N - モノ - または N, N - ディ - $C_{1\sim8}$ - アルキル) - アミノ - $C_{1\sim8}$ - アルコキシ、 $C_{3\sim8}$ - シクロアルキルオキシ、 $C_{3\sim8}$ - シクロアルキルオキシ - $C_{1\sim8}$ - アルコキシ、ヘテロシクリル - $C_{0\sim8}$ - アルコキシ、ヘテロシクリルオキシ - $C_{1\sim8}$ - アルコキシ、ヒドロキシ、オキソまたはヒドロキシ - $C_{1\sim8}$ - アルコキシ - $C_{1\sim8}$ - アルコキシであり；

R⁵ および R⁶ は、それぞれ独立に、水素、 $C_{1\sim8}$ - アルキルもしくはアシルであり、または、それらが結合されている窒素原子と共に 5 - もしくは 6 - 員ヘテロ環であり、追加の窒素、酸素もしくは硫黄原子を含んでも良く；

R⁷ および R⁸ は、それらが結合されている炭素原子と共に 3 ~ 7 - 員環であり、一つまたは 2 つの - O - もしくは - S - 原子を有しても良く；

R⁹ は、水素、 $C_{1\sim8}$ - アルキル、アシルまたはアリールアルキルであり；

U は、水素、 $C_{1\sim8}$ - アルキル、 $C_{3\sim8}$ - シクロアルキル、シアノ、アリールまたはヘテロシクリルであり；

Q は、エチレンもしくは存在せず (式 (I))、またはエチレンもしくはメチレン (式 (II)) であり；

X は、結合、酸素、硫黄、あるいは > CHR^{1~1}、> CHOR⁹、- O - CO - 、> CO または - O - CH - R^{1~1} - CO - NR⁹ - 基であり；

Wは、R³が水素である場合、酸素または硫黄であり；
 Zは、C_{1～8}-アルキレンまたは-alk-O-であり；
 ここで、Xが結合である場合、Zは-alk-O-であり；
 nは、0または1であり；
 mは、0または1である】

である化合物またはその薬剤学的に使用可能な塩。

【請求項4】

請求項1～3のいずれか一項記載の化合物であって、R²が、C_{2～8}-アルケニルオキシ、C_{1～8}-アルコキシ、C_{1～8}-アルコキシ-C_{1～8}-アルコキシ、C_{1～8}-アルコキシ-C_{1～8}-アルコキシ-C_{1～8}-アルコキシ-C_{1～8}-アルキル、C_{1～8}-アルコキシ-C_{1～8}-アルキル-アミノ-C_{1～8}-アルキル、C_{1～8}-アルキル、C_{1～8}-アルコキシ-C_{1～8}-アルキル-スルファニル、C_{1～8}-アルキルスルファニル、C_{1～8}-アルキルスルファニル-C_{1～8}-アルキル、C_{1～8}-アルキルスルファニル-C_{1～8}-アルキルスルファニル-C_{1～8}-アルコキシ-C_{1～8}-アルキル、C_{3～8}-シクロアルキルスルファニル-C_{1～8}-アルキル、C_{1～8}-アルキルスルホニル-C_{1～8}-アルコキシ-C_{1～8}-アルキル、C_{3～8}-シクロアルキル-C_{0～6}-アルコキシ、C_{3～8}-シクロアルキル-C_{0～6}-アルコキシ-C_{1～8}-アルキル、C_{1～6}-アルコキシ-C_{0～6}-アルキル-C_{3～8}-シクロアルキル-C_{0～6}-アルコキシ-C_{1～8}-アルキル、C_{3～8}-シクロアルキル-C_{1～8}-アルキルアミノ-C_{1～8}-アルキル、ハロゲン、ヘテロシクリル-C_{0～6}-アルコキシ、ヘテロシクリル-C_{0～6}-アルコキシ-C_{1～8}-アルキル、N-(ハロ-フェニル)ピロリジニルオキシ、N-(ハロ-フェニル)ピロリジニルオキシ-C_{1～8}-アルキル、C_{1～8}-アルコキシベンジルオキシ-C_{1～8}-アルコキシ、C_{1～8}-アルコキシフェノキシ-C_{1～8}-アルコキシ、C_{1～8}-アルコキシフェニル-C_{1～8}-アルコキシ-C_{1～8}-アルコキシ、ハロベンジルオキシ-C_{1～8}-アルコキシ、ハロフェノキシ-C_{1～8}-アルコキシ、ハロフェノキシ-C_{1～8}-アルコキシ-C_{1～8}-アルキル、ハロフェニル-C_{1～8}-アルコキシ-C_{1～8}-アルコキシまたはC_{1～8}-アルキルベンジルオキシ-C_{1～8}-アルコキシによりそれぞれ置換されるフェニルまたはハロフェニルであって、少なくとも一つの置換基が、R²から分子の他の部分への結合に対してパラ-位にある化合物。

【請求項5】

mが0である、請求項1～4のいずれか一項記載の化合物。

【請求項6】

請求項1～5のいずれか一項記載の式(I)、(IA)、(II)または(IIA)で示される化合物を含む医薬製剤。

【請求項7】

高血圧、心不全、緑内障、心筋梗塞、腎不全、再狭窄または脳卒中の治療または予防用の請求項6記載の医薬製剤。

【請求項8】

医薬、好ましくは高血圧、心不全、緑内障、心筋梗塞、腎不全、再狭窄または脳卒中の治療または予防のための医薬の製造のための、請求項1～5のいずれか一項記載の式(I)、(IA)、(II)または(IIA)で示される化合物の使用。