

【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22年7月29日 (2010.7.29)

【公表番号】特表2009-540012(P2009-540012A)

【公表日】平成21年11月19日 (2009.11.19)

【年通号数】公開・登録公報2009-046

【出願番号】特願2009-515619(P2009-515619)

【国際特許分類】

C 0 7 D 239/48 (2006.01)

C 0 7 D 417/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/505 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

C 0 7 D 403/12 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/06 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 7/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/02 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 239/48 C S P

C 0 7 D 417/12

A 6 1 K 31/505

A 6 1 K 31/506

C 0 7 D 403/12

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 13/02

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/06

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 7/02

A 6 1 P 29/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 25/02

【手続補正書】

【提出日】平成22年6月11日(2010.6.11)

【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

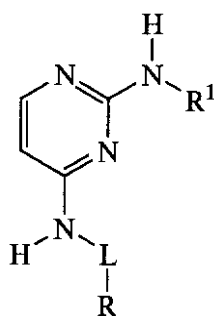
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

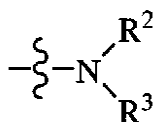
以下の一般式で表される化合物：

【化 1】



(式中、Rは以下の一般式で表される単位であり：

【化 2】

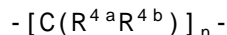


R²及びR³は、以下のものからそれぞれ独立して選ばれ：

i) 水素；又は

ii) C₁-C₄の置換又は非置換の線状、分岐又は環状アルキル；

Lは、以下の一般式で表される結合単位である：

それぞれのR^{4a}及びR^{4b}は、以下のものから独立して選ばれ

i) 水素；又は

ii) C₁₋₄の線状、分岐又は環状アルキル；

指数nは1～4であり；

R¹は置換又は非置換アリールである；

但し、N²-(4-クロロフェニル)-N⁴-[(2-ジエチルアミノ)エチル]-ピリミジン-2,4-ジアミン、N²-(4-クロロフェニル)-N⁴-[(3-ジエチルアミノ)プロピル]-ピリミジン-2,4-ジアミン及びN²-(4-メチルフェニル)-N⁴-[(2-ジエチルアミノ)エチル]-ピリミジン-2,4-ジアミンは除く)。

【請求項 2】

R¹が、以下のものから選ばれる1以上の単位で置換されているフェニル単位である、請求項 1 に記載の化合物：

i) C₁-C₄の線状、分岐又は環状アルキル；

ii) ハロゲン；

iii) -OR⁶；iv) -SO₂N(R⁶)₂；

v) $-\text{CH}_m\text{X}_n$; 式中、各Xは、独立してF、Cl、Br又はIであり、mは0～2であり、 $m+n=3$ であり; 及び

vi) $-\text{NO}_2$;

(各 R^6 は、独立して水素、 C_1 - C_4 の線状、分岐又は環状アルキル又はフェニルである。)

【請求項3】

R^1 が、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3-クロロ-4-メチルフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチル-4-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、3-メチルフェニル、3-エチルフェニル及び3-イソプロピルフェニルから選ばれ、又は

R^1 が、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2,3,4-トリフルオロフェニル、2,3,5-トリフルオロフェニル、2,3,6-トリフルオロフェニル、2,4,5-トリフルオロフェニル、2,4,6-トリフルオロフェニル、2-クロロフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、2,3,4-トリクロロフェニル、2,3,5-トリクロロフェニル、2,3,6-トリクロロフェニル、2,4,5-トリクロロフェニル及び2,4,6-トリクロロフェニルから選ばれ、又は

R^1 が、2-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2,3-ジメチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、2,5-ジメチルフェニル、2,6-ジメチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、2,3,4-トリメチルフェニル、2,3,5-トリメチルフェニル、2,3,6-トリメチルフェニル、2,4,5-トリメチルフェニル、2,4,6-トリメチルフェニル、2-エチルフェニル、4-エチルフェニル、2,3-ジエチルフェニル、2,4-ジエチルフェニル、2,5-ジエチルフェニル、2,6-ジエチルフェニル、3,4-ジエチルフェニル、2,3,4-トリエチルフェニル、2,3,5-トリエチルフェニル、2,3,6-トリエチルフェニル、2,4,5-トリエチルフェニル及び2,4,6-トリエチルフェニルから選ばれ、又は

R^1 が、2-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、2,6-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、2,3,4-トリメトキシフェニル、2,3,5-トリメトキシフェニル、2,3,6-トリメトキシフェニル、2,4,5-トリメトキシフェニル、2,4,6-トリメトキシフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2,3-ジヒドロキシフェニル、2,4-ジヒドロキシフェニル、2,5-ジヒドロキシフェニル、2,6-ジヒドロキシフェニル、3,4-ジヒドロキシフェニル、2,3,4-トリヒドロキシフェニル、2,3,5-トリヒドロキシフェニル、2,3,6-トリヒドロキシフェニル、2,4,5-トリヒドロキシフェニル及び2,4,6-トリヒドロキシフェニルから選ばれる、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

N^2 -(3-クロロフェニル)- N^4 -(3-(ジメチルアミノ)プロピル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^2 -(3-クロロフェニル)- N^4 -(3-(ジエチルアミノ)プロピル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)プロピル)- N^2 -(3-メトキシフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)プロピル)- N^2 -(3-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)プロピル)- N^2 -(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^2 -(3-クロロフェニル)- N^4 -(3-(メチルアミノ)プロピル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^4 -(3-アミノプロピル)- N^2 -(3-クロロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^2 -(3,4-ジフルオロフェニル)- N^4 -(3-(ジメチルアミノ)プロピル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^2 -(3-クロロ-4-メチルフェニル)- N^4 -(3-(ジメチルアミノ)プロピル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^2 -(3,4-ジクロロフェニル)- N^4 -(3-(ジメチルアミノ)プロピル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^2 -(3-クロロ-4-フルオロフェニル)- N^4 -(3-(ジメチルアミノ)プロピル)ピリミジン-2,4-ジアミン;

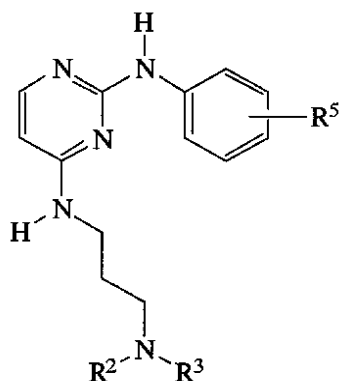
,

N^4 -(3-(ジメチルアミノ)エチル)- N^2 -(2,6-ジフルオロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン
 ;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)エチル)- N^2 -(2-クロロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)エチル)- N^2 -(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)エチル)- N^2 -(2,3-ジクロロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)エチル)- N^2 -(2,4-ジクロロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)エチル)- N^2 -(2,5-ジクロロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)エチル)- N^2 -(2,6-ジクロロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)エチル)- N^2 -(2-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)エチル)- N^2 -(3-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)エチル)- N^2 -(4-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)エチル)- N^2 -(2,3-ジメチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)エチル)- N^2 -(2,4-ジメチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)エチル)- N^2 -(2,5-ジメチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)エチル)- N^2 -(2,6-ジメチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)エチル)- N^2 -(3,4-ジメチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^2 -(3-クロロフェニル)- N^4 -(3-(ジメチルアミノ)ブチル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)ブチル)- N^2 -(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)ブチル)- N^2 -(3-フルオロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)ブチル)- N^2 -(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)ブチル)- N^2 -(2,3-ジフルオロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン
 ;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)ブチル)- N^2 -(2,4-ジフルオロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン
 ;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)ブチル)- N^2 -(2,5-ジフルオロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン
 ;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)ブチル)- N^2 -(2,6-ジフルオロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン
 ;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)ブチル)- N^2 -(2-クロロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)ブチル)- N^2 -(4-クロロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)ブチル)- N^2 -(2,3-ジクロロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)ブチル)- N^2 -(2,4-ジクロロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)ブチル)- N^2 -(2,5-ジクロロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)ブチル)- N^2 -(2,6-ジクロロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)ブチル)- N^2 -(2-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)ブチル)- N^2 -(4-メチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)ブチル)- N^2 -(2,3-ジメチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)ブチル)- N^2 -(2,4-ジメチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)ブチル)- N^2 -(2,5-ジメチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)ブチル)- N^2 -(2,6-ジメチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
 及び
 N^4 -(3-(ジメチルアミノ)ブチル)- N^2 -(3,4-ジメチルフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミンか
 ら選ばれる化合物。

【請求項 5】

以下の一般式で表される化合物：

【化 3】



{ 式中、 R^2 及び R^3 は、以下のものからそれぞれ独立して選ばれる：

i) 水素；又は

ii) C_{1-4} の線状又は分岐のアルキル；及び

R^5 は、以下のものから選ばれる：

i) C_1-C_4 の線状、分岐又は環状アルキル；

ii) ハロゲン；

iii) $-OR^6$ ；

iv) $-SO_2N(R^6)_2$ ；

v) $-CH_mX_n$ ；式中、各 X は、独立して F、Cl、Br 又は I であり、 m は 0～2 であり、 $m+n=3$ である；

vi) $-NO_2$ ；及び

vii) フェニル；

(式中、各 R^6 は、独立して水素又は C_1-C_4 の線状、分岐又は環状アルキルであり； N^2 -(4-クロロフェニル)- N^4 -[(3-ジエチルアミノ)プロピル]-ピリミジン-2,4-ジアミンは除く) }。

【請求項 6】

R^2 及び R^3 が、それぞれ独立して水素、メチル又はエチルである、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^5 が、3-クロロ、4-クロロ、3,4-ジクロロ、3-クロロ-4-メチル、3-クロロ-4-フルオロ、3,4-ジフルオロ、3-トリフルオロメチル、3-トリフルオロメチル-4-クロロ、3-メトキシ、3-メチル、3-エチル及び3-イソプロピルから選ばれ、又は

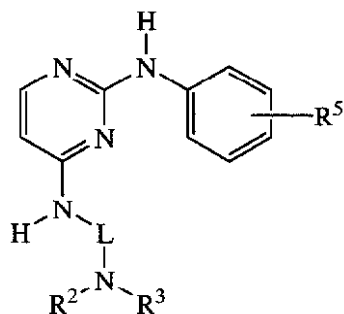
R^5 が、2-フルオロ、3-フルオロ、4-フルオロ、2,3-ジフルオロ、2,4-ジフルオロ、2,5-ジフルオロ、2,6-ジフルオロ、2-クロロ、2,3-ジクロロ、2,4-ジクロロ、2,5-ジクロロ及び2,6-ジクロロから選ばれ、又は

R^5 が、2-メトキシ、4-メトキシ、2,3-ジメトキシ、2,4-ジメトキシ、2,5-ジメトキシ、2,6-ジメトキシ、3,4-ジメトキシ、2-ヒドロキシ、3-ヒドロキシ、4-ヒドロキシ、2,3-ジヒドロキシ、2,4-ジヒドロキシ、2,5-ジヒドロキシ、2,6-ジヒドロキシ及び3,4-ジヒドロキシから選ばれる、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 8】

以下の一般式で表される化合物：

【化 4】



{ 式中、 R^2 及び R^3 は、以下のものからそれぞれ独立して選ばれる：

i) 水素；又は

ii) C_{1-4} の線状又は分岐のアルキル；

R^5 は、以下のものから選ばれる：

i) C_1-C_4 の線状、分岐又は環状アルキル；

ii) ハロゲン；

iii) $-OR^6$ ；

iv) $-SO_2N(R^6)_2$ ；

v) $-CH_mX_n$ ；式中、各 X は、独立して F 、 Cl 、 Br 又は I であり、 m は $0 \sim 2$ であり、 $m+n=3$ である；

vi) $-NO_2$ ；及び

vii) フェニル；

(式中、各 R^6 は、独立して水素又は C_1-C_4 の線状、分岐又は環状アルキルであり；

L は、以下のものから選ばれる；

i) $-CH_2-$ 、メチレン；

ii) $-CH_2CH_2-$ 、エチレン；

iii) $-CH(CH_3)CH_2-$ 、1-プロピレン；

iv) $-CH_2CH(CH_3)-$ 、2-プロピレン；

v) $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、ブチレン

vi) $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、1-ブチレン；

vii) $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 、2-ブチレン；及び

viii) $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ 、2,2-ジメチルプロピレン；

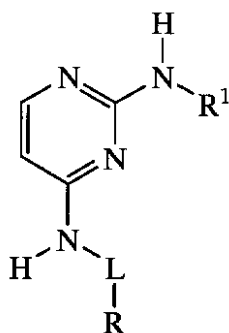
但し、 N^2 -(4-クロロフェニル)- N^4 -[(2-ジエチルアミノ)エチル]-ピリミジン-2,4-ジアミン及び N^2 -(4-メチルフェニル)- N^4 -[(2-ジエチルアミノ)エチル]-ピリミジン-2,4-ジアミンは除く}。

【請求項 9】

以下のものを含む組成物：

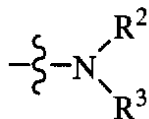
A) 以下の一般式で表される化合物：

【化 5】



(式中、 R は以下の一般式で表される単位であり：

【化 6】

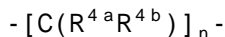


R²及びR³は、以下のものからそれぞれ独立して選ばれ：

i) 水素；又は

ii) C₁₋₄の線状、分岐又は環状アルキル；

Lは、以下の一般式で表される結合単位であり：



それぞれのR^{4a}及びR^{4b}は、以下のものから独立して選ばれり

i) 水素；又は

ii) C₁₋₄の線状、分岐又は環状アルキル；

指数nは1～4であり；

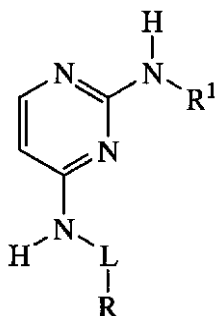
R¹はアリールである）及び

B) バランスキャリアー及び賦形剤。

【請求項 10】

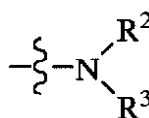
以下の一般式により表される化合物を含む、心不全患者における心筋収縮/弛緩パラメータの改善用組成物。

【化 7】



{ 式中、Rは以下の一般式により表される単位であり：

【化 8】

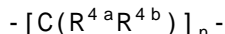


R²及びR³は、以下のものからそれぞれ独立して選ばれ：

i) 水素；又は

ii) C₁₋₄の線状、分岐又は環状アルキル；

Lは、以下の一般式で表される結合単位であり：



それぞれのR^{4a}及びR^{4b}は、以下のものから独立して選ばれ；

i) 水素；又は

ii) C₁₋₄の線状、分岐又は環状アルキル；

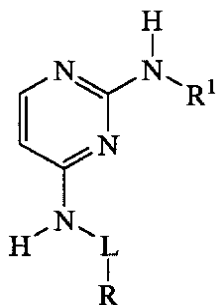
指数nは1～4であり；また

R¹はアリールである}。

【請求項 11】

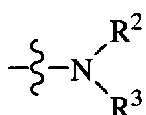
以下の一般式で表されるPKC- インヒビターを含む、慢性又は急性心不全の治療用医薬組成物。

【化 9】



{ 式中、Rは以下の一般式により表される単位であり：

【化 10】

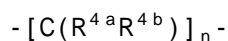


R²及びR³は、以下のものからそれぞれ独立して選ばれ：

i) 水素；又は

ii) C₁₋₄の線状、分岐又は環状アルキル；

Lは、以下の一般式で表される結合単位であり：



それぞれのR^{4a}及びR^{4b}は、以下のものから独立して選ばれ；

i) 水素；又は

ii) C₁₋₄の線状、分岐又は環状アルキル；

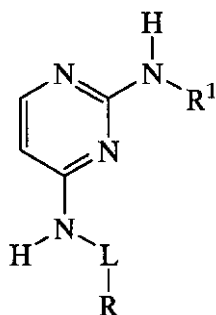
指数nは1～4であり；また

R¹はアリールである}。

【請求項 12】

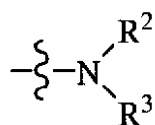
医薬を製造するための化合物の使用であって、前記化合物は以下の一般式により表される：

【化 11】



{ 式中、Rは以下の一般式により表される単位であり：

【化 12】

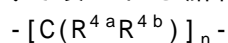


R²及びR³は、以下のものからそれぞれ独立して選ばれ：

i) 水素；又は

ii) C₁₋₄の線状、分岐又は環状アルキル；

Lは、以下の一般式で表される結合単位であり：



それぞれの R^{4a} 及び R^{4b} は、以下のものから独立して選ばれ：

i) 水素；又は

ii) C_{1-4} の線状、分岐又は環状アルキル；

指数 n は1～4であり；また

R^1 はアリールである}。

【請求項 1 3】

請求項 1 に記載の化合物を含有する、糖尿病、多くの型の癌、ミクロアルブミン尿症、内皮機能障害、脳血管疾患、卒中、冠動脈性心疾患、脳血管疾患及び後遺症、心筋の虚血状態、高血圧、脂質疾患、虚血性再灌流傷害、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈/脈管疾患、糖尿病の微小血管合併症、再狭窄、腎臓病、血液凝固疾患、炎症性疾患、心肥大、拡張型心筋症、虚血性傷害及びマイトジェン刺激から選ばれる疾患又は病状の治療又は予防用医薬組成物。

【請求項 1 4】

請求項 1 に記載の化合物を含む、急性心不全の治療用医薬組成物。