

【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 17 年 2 月 24 日 (2005.2.24)

【公表番号】特表 2004-504379 (P2004-504379A)

【公表日】平成 16 年 2 月 12 日 (2004.2.12)

【年通号数】公開・登録公報 2004-006

【出願番号】特願 2002-514092 (P2002-514092)

【国際特許分類第 7 版】

C 07 D 207/12

A 61 K 31/40

A 61 K 31/4025

A 61 P 1/04

A 61 P 3/10

A 61 P 9/06

A 61 P 9/10

A 61 P 9/12

A 61 P 11/06

A 61 P 13/12

A 61 P 15/08

A 61 P 17/02

A 61 P 25/08

A 61 P 27/02

A 61 P 27/06

A 61 P 31/04

A 61 P 35/00

A 61 P 37/06

A 61 P 43/00

C 07 D 207/48

C 07 D 405/12

【F I】

C 07 D 207/12

A 61 K 31/40

A 61 K 31/4025

A 61 P 1/04

A 61 P 3/10

A 61 P 9/06

A 61 P 9/10

A 61 P 9/10 1 0 1

A 61 P 9/12

A 61 P 11/06

A 61 P 13/12

A 61 P 15/08

A 61 P 17/02

A 61 P 25/08

A 61 P 27/02

A 61 P 27/06

A 61 P 31/04

A 61 P 35/00

A 61 P 37/06

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 207/48

C 0 7 D 405/12

【手続補正書】

【提出日】平成15年3月19日(2003.3.19)

【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

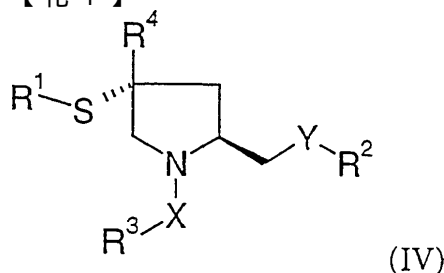
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(IV)：

【化1】

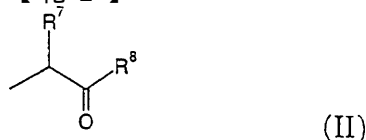


〔式中、

R¹ は、水素、アルキルカルボニル又はアリアルカルボニルであり；

R² は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノアルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルシクロアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、アルキルスルホニル、アリアル、アリアルアルキル、アリアルアルコキシアルキル、アリアル(アルコキシカルボニル)アルキル、アリアルカルバモイル、ジアリアルアルキル、アリアル(カルボキシアルキル)アミド、アリアルアミノ、アリアルカルボニル、アリアルスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルカルボニル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、ヘテロシクリルアルキルであるか、又は基 Y R² はヘテロシクリルであるか、又は R² は式(II)：

【化2】



の基であり；

R³ は、アルキル、アルキルシクロアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、ハロゲンアルキル、カルボキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキニル、アリアル、アリアルアルキル、アリアルアルキル(アルコキシカルボニル)アルキル、アリアルカルボニルアルキル、アリアルオキシアルキル、アリアルアルケニル、アリアル(アルコキシカルボニル)アルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリルアルキルであり、XがSO₂の場合、R³はヒドロキシであり；

R⁴ は、アルキル又は水素であり；R⁵ は、水素、アルキル、アリアル又はカルボキシアルキルであり；R⁶ は、水素、アルキル、アリアル、カルボキシアルキル、アリアルカルボニル、アルキ

ルカルボニル、アリアルアルコキシカルボニル又はアリアルアルキルであり；

R^7 は、水素、アリール、アルキル、アリアルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリアルアミノ、アルキル（アリアルアルキル）アミノ、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル又はアルキルチオアルキルであり；

R^8 は、ヒドロキシ、アルキル、アリール、シアノアルキル、アルコキシ、アリアルアルキル、アリアルアルコキシ、モノ - 若しくはジアルキルアミノ、アリアルアミノ、アリアル（アルキル）アミノ、シアノアルキルアミノ、アリアルアルキル（アルキル）アミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル又はヘテロシクリルであり；

X は、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^5-$ 又は $-C(O)O-$ であり；

Y は、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^6-$ 又は $-S-$ である）で示される化合物、並びにその二量体形態及び／又は薬学的に許容されうるそのエステル及び／又は薬学的に許容されうるその塩。

【請求項 2】

R^1 が水素又はアルキルカルボニルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 が水素又はアセチルである、請求項 1 又は 2 記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 が水素である、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 5】

R^2 が、アリール、アリアルアルキル、アリアルアルコキシアルキル、アリアルカルバモイル、アリアルアミノ、アリアルカルボニル、アリアルスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルカルボニル、シクロアルキルアルキル又はヘテロアリールアルキルである、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 6】

R^2 が、アリール、アリアルアルキル、アリアルカルバモイル、アリアルアミノ、アリアルカルボニル、アリアルスルホニル又はヘテロアリールアルキルである、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 7】

R^2 がアリアルアルキルである、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 8】

R^2 が、場合によりハロゲン原子 2 ～ 3 個で置換されているフェニルアルキルである、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】

R^3 が、アルキル、ハロゲンアルキル、アルキルシクロアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、ハロゲンアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキニル、アリール、アリアルアルキル、アリアルアルキル（アルコキシカルボニル）アルキル、アリアルカルボニルアルキル、アリアルオキシアルキル、アリアルアルケニル、アリール（アルコキシカルボニル）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル又はヘテロシクリルである、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 10】

R^3 が、アルキル、アリアルアルキル、アリアルカルボニルアルキル、アリアルオキシアルキル、アルキルシクロアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールアルキル又はハロゲンアルキルである、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 11】

R^3 が、アルキル、アリアルアルキル、アリール、アリアルオキシアルキル又はハロゲンアルキルである、請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 12】

R⁴ が水素である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 13】

X が、-S(O)₂-、-S(O)₂-NH-、-C(O)NR⁵- 又は -C(O)O- である、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 14】

X が、-S(O)₂-、-C(O)NH- 又は -C(O)O- である、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 15】

R⁵ が、水素、アルキル又はカルボキシアルキルである、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 16】

R⁵ が水素である、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 17】

R⁶ が、水素、アルキル又はアリールアルキルである、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 18】

R⁶ が水素である、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 19】

R⁷ が水素又はアリールである、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 20】

R⁸ がヒドロキシ又はアルコキシである、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 21】

Y が -O- である、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 22】

Y が -NH- である、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 23】

R¹ が、水素又はアルキルカルボニルであり；

R² が、ハロゲン 2 ~ 3 個で置換されているフェニルアルキルであり；

R³ が、アルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシアルキル又はハロゲンアルキルであり；

X が、-SO₂-、-CONH- 又は -C(O)-O- であり；そして

Y が、-NH- 又は -O- である、請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 24】

R¹ が、水素又はアセチルであり、そして R² が、ジフルオロベンジル又はトリフルオロベンジルである、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 25】

a) (3R, 5S) - 5 - [(2, 5 - ジフルオロベンジルアミノ)メチル] - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニル)ピロリジン - 3 - チオール；

b) (2S, 4R) - 2 - [(2, 5 - ジフルオロベンジルアミノ)メチル] - 4 - メルカプトピロリジン - 1 - カルボン酸(2 - フルオロフェニル)アミド；

c) (2S, 4R) - 2 - [(2, 5 - ジフルオロベンジルアミノ)メチル] - 4 - メルカプトピロリジン - 1 - カルボン酸 4 - メトキシフェニルエステル；

d) (2S, 4R) - 2 - [(2, 5 - ジフルオロベンジルアミノ)メチル] - 4 - メルカプトピロリジン - 1 - カルボン酸 4 - フルオロフェニルエステル；

e) (2S, 4R) - 2 - [(2, 5 - ジフルオロベンジルアミノ)メチル] - 4 - メルカプトピロリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル；

f) (2S, 4R) - 2 - [(2, 5 - ジフルオロベンジルアミノ)メチル] - 4 - メルカプトピロリジン - 1 - カルボン酸ナフタレン - 2 - イルエステル；

g) (2S, 4R) - 2 - [(2, 5 - ジフルオロベンジルアミノ)メチル] - 4 - メルカプトピロリジン - 1 - カルボン酸 2, 3 - ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン - 5 -

イルエステル；

h) (2S, 4R) - 2 - [(2, 5 - ジフルオロベンジルアミノ)メチル] - 4 - メルカプトピロリジン - 1 - カルボン酸ブチルエステル；

i) (2S, 4R) - 4 - メルカプト - 2 - (2, 4, 5 - トリフルオロベンジルオキシメチル)ピロリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル；

j) (2S, 4R) - 4 - メルカプト - 2 - (2, 4, 5 - トリフルオロベンジルオキシメチル)ピロリジン - 1 - カルボン酸 2, 3 - ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン - 5 - イルエステル；

k) (2S, 4R) - 4 - メルカプト - 2 - (2, 4, 5 - トリフルオロベンジルオキシメチル)ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル；

l) (2S, 4R) - 4 - メルカプト - 2 - (2, 4, 5 - トリフルオロベンジルオキシメチル)ピロリジン - 1 - カルボン酸ブチルエステル；

m) (2S, 4R) - 4 - メルカプト - 2 - (2, 4, 5 - トリフルオロベンジルオキシメチル)ピロリジン - 1 - カルボン酸 2 - フルオロフェニルエステル；

n) (2S, 4R) - 4 - メルカプト - 2 - (2, 4, 5 - トリフルオロベンジルオキシメチル)ピロリジン - 1 - カルボン酸 2 - メトキシカルボニルフェニルエステル；

o) (2S, 4R) - 4 - メルカプト - 2 - (2, 4, 5 - トリフルオロベンジルオキシメチル)ピロリジン - 1 - カルボン酸 2 - プロモフェニルエステル；

p) (3R, 5S) - 1 - (ブタン - 1 - スルホニル) - 5 - (2, 4, 5 - トリフルオロベンジルオキシメチル)ピロリジン - 3 - チオール；

q) (3R, 5S) - 1 - メタンスルホニル - 5 - (2, 4, 5 - トリフルオロベンジルオキシメチル)ピロリジン - 3 - チオール；

r) (2S, 4R) - 4 - メルカプト - 2 - (2, 4, 5 - トリフルオロベンジルオキシメチル)ピロリジン - 1 - スルホン酸ベンジルアミド；

s) 4 - メルカプト - 2 - (2, 4, 5 - トリフルオロベンジルオキシメチル)ピロリジン - 1 - スルホン酸ブチルアミド；

t) 4 - メルカプト - 2 - (2, 4, 5 - トリフルオロベンジルオキシメチル)ピロリジン - 1 - スルホン酸(2 - フェノキシエチル)アミド；

u) 4 - メルカプト - 2 - (2, 4, 5 - トリフルオロベンジルオキシメチル)ピロリジン - 1 - スルホン酸(2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミド；

v) 4 - メルカプト - 2 - (2, 4, 5 - トリフルオロベンジルオキシメチル)ピロリジン - 1 - スルホン酸 4 - フルオロベンジルアミド；

w) 4 - { [4 - メルカプト - 2 - (2, 4, 5 - トリフルオロベンジルオキシメチル)ピロリジン - 1 - スルホニルアミノ]メチル } 安息香酸；

x) (2S, 4R) - 4 - アセチルスルファニル - 2 - (2, 4, 5 - トリフルオロベンジルオキシメチル)ピロリジン - 1 - カルボン酸 2, 3 - ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン - 5 - イルエステル；

y) (2S, 4R) - 4 - アセチルスルファニル - 2 - [(2, 5 - ジフルオロベンジルアミノ)メチル]ピロリジン - 1 - カルボン酸ブチルエステル；及び

z) (2S, 4R) - 4 - アセチルスルファニル - 2 - (2, 4, 5 - トリフルオロベンジルオキシメチル)ピロリジン - 1 - カルボン酸 2 - メトキシカルボニルフェニルエステルからなる群より選択される、請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 26】

YR² がトリアゾリルである、請求項 1 記載の式 (IV) で示される化合物。

【請求項 27】

a) (2S, 4R) - 1 - [1 - [4 - メルカプト - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニル)ピロリジン - 2 - イルメチル] - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - イル]エタノン；

b) (2S, 4R) - 1 - [4 - メルカプト - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニル)ピロリジン - 2 - イルメチル] - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - カル

ボン酸エチルエステル；

c) (3R, 5S) - 5 - (5 - メチル - 4 - フェニル〔1, 2, 3〕トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニル)ピロリジン - 3 - チオール；

d) (2S, 4R) - 5 - アミノ - 1 - [4 - メルカプト - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニル)ピロリジン - 2 - イルメチル] - 1H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - カルボン酸アミド；

e) (3R, 5S) - 5 - (5 - アミノ - 4 - フェニル〔1, 2, 3〕トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニル)ピロリジン - 3 - チオール；

f) (2S, 4R) - 1 - (4 - メルカプト - 1 - メタンスルホニルピロリジン - 2 - イルメチル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル；

g) (3R, 5S) - 1 - メタンスルホニル - 5 - (5 - メチル - 4 - フェニル〔1, 2, 3〕トリアゾール - 1 - イルメチル)ピロリジン - 3 - チオール；

h) (2S, 4R) - 1 - [4 - メルカプト - 1 - (ナフタレン - 2 - スルホニル)ピロリジン - 2 - イルメチル] - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - カルボン酸

i) (2S, 4R) - 5 - アミノ - 1 - (4 - メルカプト - 1 - メタンスルホニルピロリジン - 2 - イルメチル) - 1H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - カルボン酸アミド；

j) (3R, 5S) - 5 - (5 - アミノ - 4 - フェニル〔1, 2, 3〕トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 - メタンスルホニルピロリジン - 3 - チオール；

k) (2S, 4R) - 4 - メルカプト - 2 - (5 - メチル - 4 - フェニル〔1, 2, 3〕トリアゾール - 1 - イルメチル)ピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル；

l) (2S, 4R) - 4 - メルカプト - 2 - (5 - メチル - 4 - フェニル〔1, 2, 3〕トリアゾール - 1 - イルメチル)ピロリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル；

m) (2S, 4R) - 4 - メルカプト - 2 - (5 - メチル - 4 - フェニル〔1, 2, 3〕トリアゾール - 1 - イルメチル)ピロリジン - 1 - カルボン酸フェニルエステル；

n) (2S, 4R) - 4 - メルカプト - 2 - (5 - メチル - 4 - フェニル〔1, 2, 3〕トリアゾール - 1 - イルメチル)ピロリジン - 1 - カルボン酸ナフタレン - 2 - イルエステル；

o) (2S, 4R) - 4 - メルカプト - 2 - (5 - メチル - 4 - フェニル〔1, 2, 3〕トリアゾール - 1 - イルメチル)ピロリジン - 1 - カルボン酸2, 3 - ジヒドロベンゾ〔1, 4〕ジオキシン - 5 - イルエステル；および

p) (2S, 4R) - 4 - メルカプト - 2 - (5 - メチル - 4 - フェニル〔1, 2, 3〕トリアゾール - 1 - イルメチル)ピロリジン - 1 - カルボン酸ブチルエステルからなる群より選択される、請求項26項記載の化合物。

【請求項28】

請求項1～27のいずれか1項記載の化合物及び薬学的に許容されうる賦形剤を含有する医薬組成物。

【請求項29】

エンドセリン変換酵素（ECE）活性により引き起こされる疾患、特に心筋虚血症、うっ血性心不全、不整脈、高血圧症、肺高血圧症、喘息、脳血管痙攣、くも膜下出血、子癇前症、腎臓病、アテローム性動脈硬化症、パージャール病、高安動脈炎、糖尿病合併症、肺癌、前立腺癌、胃腸疾患、内毒素性ショック及び敗血症の予防及び治療のため、並びに創傷の治癒のため及び月経、緑内障、移植片拒絶、細胞増殖抑制性、眼科学及び脳保護性適応症に関連する疾病の制御及び臓器保護のための、請求項1～27のいずれか1項記載の化合物を含有する薬剤の製造における活性成分としての、請求項1～27のいずれか1項記載の化合物の使用。

【請求項30】

心筋虚血症、うっ血性心不全、不整脈、高血圧症、肺高血圧症、喘息、脳血管痙攣、くも膜下出血、子癇前症、腎臓病、アテローム性動脈硬化症、パージャール病、高安動脈炎、糖

尿病合併症、肺癌、前立腺癌、胃腸疾患、内毒素性ショック及び敗血症に関連する疾患の治療及び予防のため、並びに創傷の治癒のため及び月経、緑内障、移植片拒絶、細胞増殖抑制性、眼科学及び脳保護性適応症に関連する疾病の制御及び臓器保護のための、請求項 28 記載の医薬組成物。

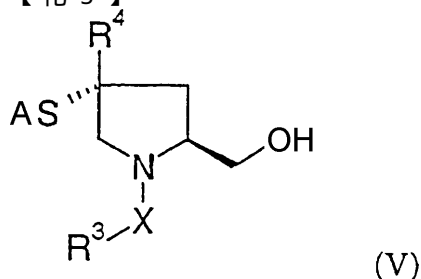
【請求項 31】

特に亜鉛ヒドロラーゼ活性に関連する疾患、例えば、心筋虚血症、うっ血性心不全、不整脈、高血圧症、肺高血圧症、喘息、脳血管痙攣、くも膜下出血、子癇前症、腎臓病、アテローム性動脈硬化症、バージャー病、高安動脈炎、糖尿病合併症、肺癌、前立腺癌、胃腸疾患、内毒素性ショック及び敗血症との関連において、並びに創傷の治癒のため及び月経、緑内障、移植片拒絶、細胞増殖抑制性、眼科学及び脳保護性適応症に関連する疾病の制御及び臓器保護のために治療活性物質として使用される、請求項 1～27 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 32】

請求項 1～27 のいずれか 1 項記載の化合物の調製方法であって、式 (V)：

【化 5】



(式中、 R^3 、 R^4 及び X は上記と同義であり、そして A は HS 保護基である) の化合物を、

a) R^2 - ハロゲン化物と反応させて、 $-OR^2$ 基を導入するか：又は
 b) 式 (V) の化合物をメシラート化し、続いて HR^6N-R^2 若しくは HSR^2 若しくは HN 複素環と反応させ、 $-NR^6-R^2$ 若しくは $-SR^2$ 基若しくは $-N$ - 複素環を導入し、
 場合により続いて、 R^3-X 基を異なる R^3-X 基に変換し、及び / 又は脱保護し、及び / 又はチオール遊離することを含む方法。

【請求項 33】

請求項 32 記載の方法により調製される化合物。