

【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 0 7 D 207/12

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/4025

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/06

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 15/08

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 27/06

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 43/00

C 0 7 D 207/48

C 0 7 D 405/12

【F I】

C 0 7 D 207/12

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/4025

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/06

A 6 1 P 9/10

1 0 1

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 15/08

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 27/06

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 35/00

A 6 1 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

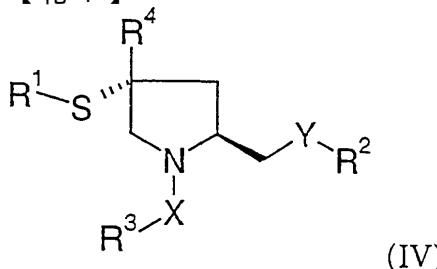
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(IV)：

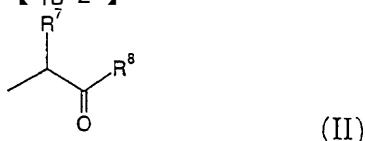
【化1】



〔式中、

R¹は、水素、アルキルカルボニル又はアリー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、アリール、アリールアルキル、アリールアルコキシアルキル、アリール(アルコキシカルボニル)アルキル、アリールカルバモイル、ジアリールアルキル、アリール(カルボキシアルキル)アミド、アリールアミノ、アリールカルボニル、アリールスルホニル、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、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキルであるか、又は基YR²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、アリール、アリールアルキル、アリールアルキル(アルコキシカルボニル)アルキル、アリールカルボニルアルキル、アリールオキシアルキル、アリールアルケニル、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、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、アリール又はカルボキシアルキルであり；R⁶は、水素、アルキル、アリール、カルボキシアルキル、アリールカルボニル、アルキ

ルカルボニル、アリールアルコキシカルボニル又はアリールアルキルであり；
 R^7 は、水素、アリール、アルキル、アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアミノ、アルキル（アリールアルキル）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、アリールアルキル、アリールアルコキシ、モノ-若しくはジアルキルアミノ、アリールアミノ、アリール（アルキル）アミノ、シアノアルキルアミノ、アリールアルキル（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、アリールアルキル、アリールアルコキシアルキル、アリールカルバモイル、アリールアミノ、アリールカルボニル、アリールスルホニル、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、アリールアルキル、アリールカルバモイル、アリールアミノ、アリールカルボニル、アリー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 がアリールアルキルである、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、アリールアルキル、アリールアルキル（アルコキシカルボニル）アルキル、アリールカルボニルアルキル、アリールオキシアルキル、アリールアルケニル、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、アリールアルキル、アリールカルボニルアルキル、アリールオキシアルキル、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、アリールアルキル、アリール、アリー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】

R^4 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、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-NH-$ 、 $-C(O)NR^5$ 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】

R^5 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】

R^5 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】

R^6 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】

R^6 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】

R^7 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】

R^8 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】

R^1 が、水素又はアルキルカルボニルであり；

R^2 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；

R^3 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、 $-SO_2-$ 、 $-CONH-$ 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】

R^1 が、水素又はアセチルであり、そして R^2 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 - ブ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 2 6 項記載の化合物。

【請求項 2 8】

請求項 1 ~ 2 7 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 2 9】

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、子嚢前症、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的制御及び臓器保護のための、請求項 1 ~ 2 7 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 ~ 2 7 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 3 0】

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、子嚢前症、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的制御及び臓器保護のための、請求項28記載の医薬組成物。

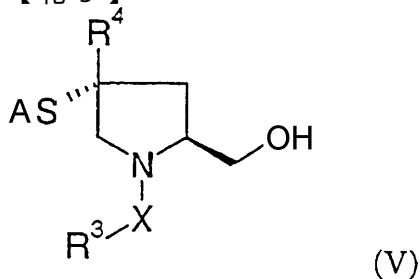
【請求項31】

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的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、R³、R⁴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) R²-ハロゲン化物と反応させて、-OR²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HR⁶N-R²若しくはHSR²若しくはHN複素環と反応させ、-NR⁶-R²若しくは-SR²基若しくは-N-複素環を導入し、

場合により続いて、R³-X基を異なるR³-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。