

【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19年6月14日(2007.6.14)

【公表番号】特表2002-542256(P2002-542256A)

【公表日】平成14年12月10日(2002.12.10)

【出願番号】特願2000-612324(P2000-612324)

【国際特許分類】

**C 0 7 K 5/02 (2006.01)**

**A 6 1 P 11/06 (2006.01)**

**A 6 1 P 29/00 (2006.01)**

**A 6 1 K 38/00 (2006.01)**

【F I】

C 0 7 K 5/02

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 29/00

A 6 1 K 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成19年4月17日(2007.4.17)

【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

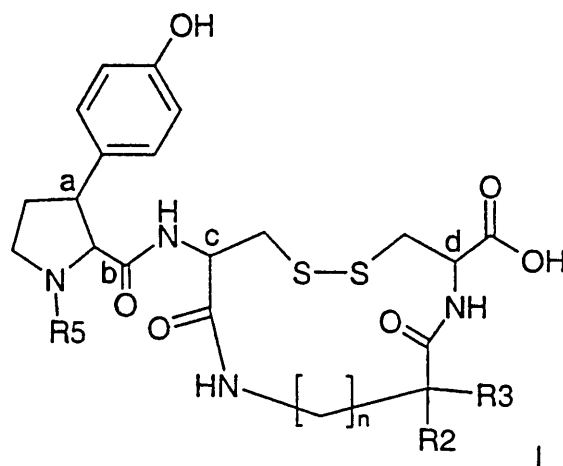
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)：

【化1】



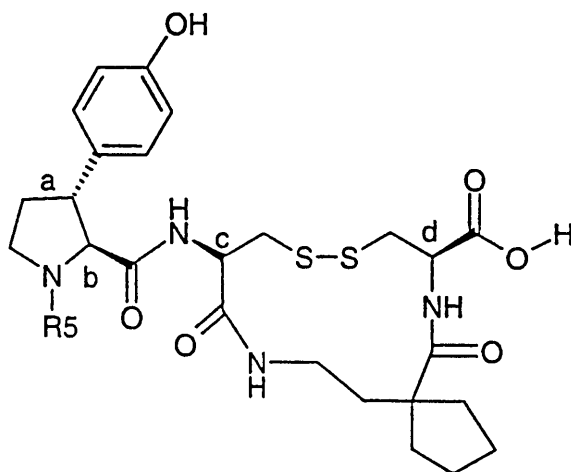
〔式中、 $R_2$ 及び $R_3$ は、それぞれ独立に低級アルキルであるか、又はこれらの結合している炭素原子と一緒に、4～6個の炭素原子を含む脂肪族炭素環を形成し； $R_5$ は、水素、低級アルキル、 $R-SO_2-$ 、 $R_6-(CH_2)_m-CO-$ 又は $R_8-X-(CH_2)_y-CO-$ であり； $R$ は、低級アルキルであり； $R_6$ 及び $R_8$ は、水素又は低級アルキルであり； $X$ は、 $-O-$ 又は $-NH-$ であり； $m$ は、1～7の整数であり、 $y$ は、0～7の整数であり、そして $n$ は、1～3の整数である(ここで、 $a$ 、 $b$ 、 $c$ 、及び $d$ は、不斉炭素原子を示す)〕で示される化合物、及び加水分解可能なそのエステル若しくはエーテル又は薬学的に許容しうるその塩。

【請求項 2】  $R_2$  及び  $R_3$  が、これらの結合している炭素と一緒に、4～6個の炭素原子を含む脂肪族シクロアルカン環を形成する、請求項 1 記載の化合物、又は薬学的に許容しうるその塩。

【請求項 3】  $R_2$  及び  $R_3$  が、これらの結合している炭素と一緒に、シクロペンタン環を形成する、請求項 2 記載の化合物、又は薬学的に許容しうるその塩。

【請求項 4】 下記式：

【化 2】



で示される、請求項 3 記載の化合物、又は薬学的に許容しうるその塩。

【請求項 5】 (8R, 13R) - 13 - [ [ [ 3 - (R) - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - (S) - ピロリジニル ] カルボニル ] アミノ ] - 6, 14 - ジオキソ - 10, 11 - ジチア - 7, 15 - ジアザスピロ [ 4 . 12 ] ヘプタデカン - 8 - カルボン酸である、請求項 4 記載の化合物、又は薬学的に許容しうるその塩。

【請求項 6】  $R_5$  が、 $R_6 - (CH_2)_m - CO -$  である、請求項 4 記載の化合物、又は薬学的に許容しうるその塩。

【請求項 7】 (8R, 13R) - 13 - [ [ [ 1 - アセチル - 3 - (R) - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - (S) - ピロリジニル ] カルボニル ] アミノ ] - 6, 14 - ジオキソ - 10, 11 - ジチア - 7, 15 - ジアザスピロ [ 4 . 12 ] ヘプタデカン - 8 - カルボン酸である、請求項 6 記載の化合物、又は薬学的に許容しうるその塩。

【請求項 8】 (8R, 13R) - 13 - [ [ [ 1 - (2, 2 - ジメチル - 1 - オキソプロピル) - 3 - (R) - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - (S) - ピロリジニル ] カルボニル ] アミノ ] - 6, 14 - ジオキソ - 10, 11 - ジチア - 7, 15 - ジアザスピロ [ 4 . 12 ] ヘプタデカン - 8 - カルボン酸である、請求項 6 記載の化合物、又は薬学的に許容しうるその塩。

【請求項 9】  $R_5$  が、 $R_8 - X - (CH_2)_y - CO -$  である、請求項 4 記載の化合物、又は薬学的に許容しうるその塩。

【請求項 10】 X が、酸素である、請求項 9 記載の化合物、又は薬学的に許容しうるその塩。

【請求項 11】  $R_5$  が、水素である、請求項 4 記載の化合物、又は薬学的に許容しうるその塩。

【請求項 12】 (8R, 13R) - 13 - [ [ [ 3 - (R) - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - (S) - ピロリジニル ] カルボニル ] アミノ ] - 6, 14 - ジオキソ - 10, 11 - ジチア - 7, 15 - ジアザスピロ [ 4 . 12 ] ヘプタデカン - 8 - カルボン酸である、請求項 11 記載の化合物、又は薬学的に許容しうるその塩。

【請求項 13】  $R_5$  が、 $R - SO_2 -$  である、請求項 4 記載の化合物、又は薬学的に許容しうるその塩。

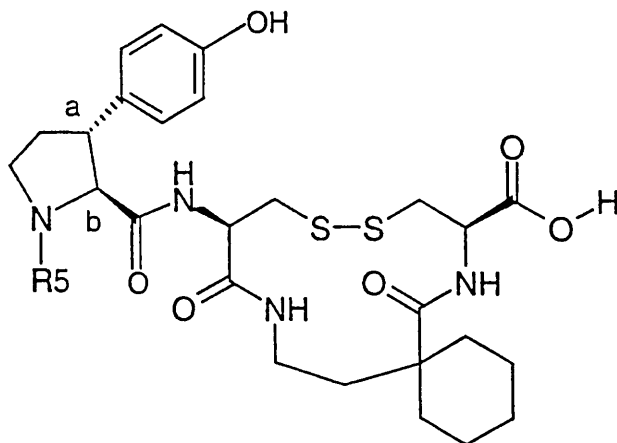
【請求項 14】  $R_5$  が、低級アルキルである、請求項 4 記載の化合物、又は薬学的に許容しうるその塩。

【請求項 15】 (8R, 13R) - 13 - [ [ [ 1 - メチルスルホニル - 3 (R) - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 (S) - ピロリジニル ] カルボニル ] アミノ ] - 6 , 14 - ジオキソ - 10 , 11 - ジチア - 7 , 15 - ジアザスピロ [ 4 . 12 ] ヘプタデカン - 8 - カルボン酸である、請求項 13 記載の化合物、又は薬学的に許容しうるその塩。

【請求項 16】  $R_2$  及び  $R_3$  が、これらの結合している炭素と一緒に、シクロヘキサン環を形成する、請求項 2 記載の化合物、又は薬学的に許容しうるその塩。

【請求項 17】 下記式：

【化 3】



で示される、請求項 16 記載の化合物。

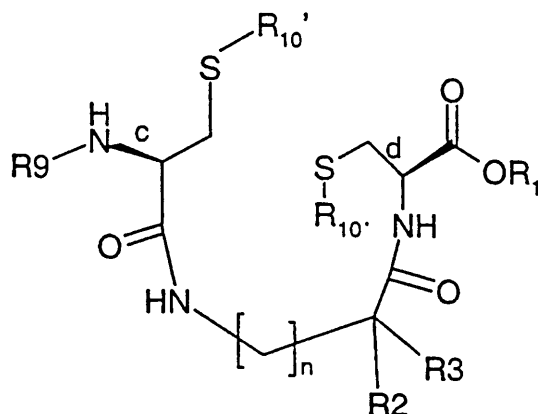
【請求項 18】 (9R, 14R) - 14 - [ [ [ 3 - (R) - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - (S) - ピロリジニル ] カルボニル ] アミノ ] - 7 , 15 - ジオキソ - 11 , 12 - ジチア - 8 , 16 - ジアザスピロ [ 5 . 12 ] オクタデカン - 9 - カルボン酸である、請求項 17 記載の化合物、又は薬学的に許容しうるその塩。

【請求項 19】  $R_5$  が、 $R_6 - (CH_2)_m - CO -$  である、請求項 17 記載の化合物、又は薬学的に許容しうるその塩。

【請求項 20】 (9R, 14R) - 14 - [ [ [ 1 - アセチル - 3 - (R) - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - (S) - ピロリジニル ] カルボニル ] アミノ ] - 7 , 15 - ジオキソ - 11 , 12 - ジチア - 8 , 16 - ジアザスピロ [ 5 . 12 ] オクタデカン - 9 - カルボン酸である、請求項 19 記載の化合物、又は薬学的に許容しうるその塩。

【請求項 21】 一般式：

【化 4】

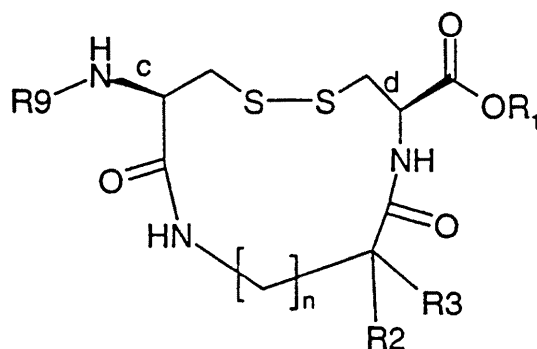


〔式中、 $R_1$ は、これの結合している酸素と共に、加水分解可能なエステル基を形成し； $R_2$ 及び $R_3$ は、それぞれ独立に低級アルキルであるか、又はこれらの結合している炭素原子と一緒に、4～6個の炭素原子を含む脂肪族炭素環を形成し； $R_9$ は、アミノ保護基であり； $R_{10}$ 及び $R_{10}$ は、チオ保護基であり；そして $n$ は、1～3の整数である〕で示される化合物。

【請求項22】  $R_2$ 及び $R_3$ が、これらの結合している炭素と一緒に、シクロペンタン環を形成する、請求項21記載の化合物。

【請求項23】 2(R) - [ [ [ 1 - [ [ 2(R) - [ [ ( 1, 1 - ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ] - 1 - オキソ - 3 - [ (トリフェニルメチル)チオ]プロピル]アミノ]エチル]シクロペンチル]カルボニル]アミノ - 3 - [ (トリフェニルメチル)チオ]プロパン酸 1, 1 - ジメチルエチルエステルである、請求項22記載の化合物。

【請求項24】 一般式：  
【化5】

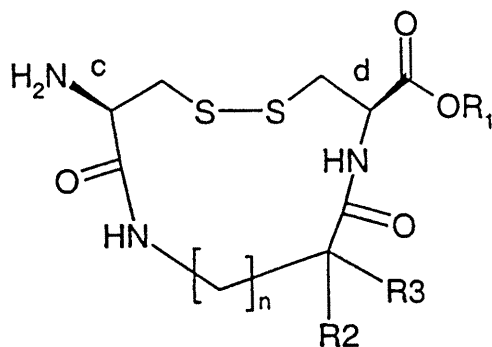


〔式中、 $R_1$ は、これの結合している酸素と共に、加水分解可能なエステル基を形成し； $R_2$ 及び $R_3$ は、それぞれ独立に低級アルキルであるか、又はこれらの結合している炭素原子と一緒に、4～6個の炭素原子を含む脂肪族炭素環を形成し； $R_9$ は、アミノ保護基であり；そして $n$ は、1～3の整数である〕で示される、化合物。

【請求項25】  $R_2$ 及び $R_3$ が、これらの結合している炭素と一緒に、シクロペンタン環を形成する、請求項24記載の化合物。

【請求項26】 (8R, 13R) - 13 - [ [ ( 1, 1 - ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ] - 6, 14 - ジオキソ - 10, 11 - ジチア - 7, 15 - ジアザスピロ [ 4 . 12 ] ヘプタデカン - 8 - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチルエステルである、請求項25記載の化合物。

【請求項27】 一般式：  
【化6】



〔式中、 $R_1$ は、これの結合している酸素と共に、加水分解可能なエステル基を形成し； $R_2$ 及び $R_3$ は、それぞれ独立に低級アルキルであるか、又はこれらの結合している炭素原子と一緒に、4～6個の炭素原子を含む脂肪族炭素環を形成し；そして $n$ は、1～3の整数である〕で示される化合物、並びに加水分解可能なそのエステル及びエーテル。

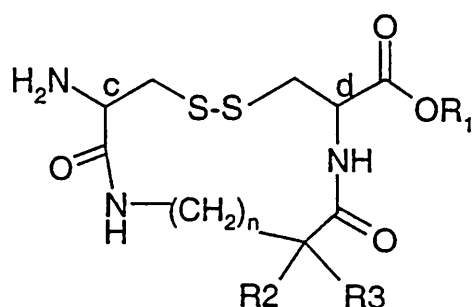
【請求項28】  $R_2$ 及び $R_3$ が、これらの結合している炭素と一緒に、シクロペンタン環を形成する、請求項27記載の化合物。

【請求項29】 (8R, 13R) - 13 - アミノ - 6, 14 - ジオキソ - 10, 11 - ジチア - 7, 15 - ジアザスピロ〔4.12〕ヘプタデカン - 8 - カルボン酸1, 1 - ジメチルエチルエステルである、請求項28記載の化合物。

【請求項30】 薬学的に有効量の請求項1～20のいずれか1項記載の化合物又は薬学的に許容しうるその塩、及び所望であれば言及される薬学的に不活性な担体を含む、医薬組成物。

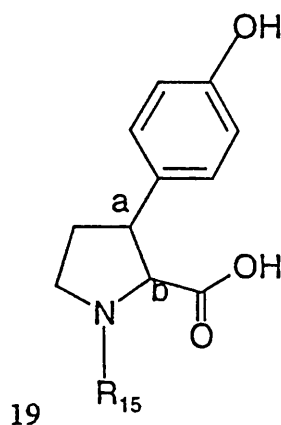
【請求項31】 請求項1記載の化合物の製造方法であって、式(13)：

【化7】



〔式中、 $R_1$ は、これの結合している酸素と共に、加水分解可能なエステル基を形成し；そして $R_2$ 及び $R_3$ は、請求項1と同義である〕で示される環状コア化合物を、式(19)：

【化8】



〔式中、 $R_{15}$ は、低級アルキル、 $R-SO_2-$ 、 $R_6-(CH_2)_m-CO-$ 又は $R_8-X-(CH_2)_y-CO-$ であり；そして $R$ 、 $R_6$ 及び $R_8$ は、請求項1と同義である〕で示される化合物と反応させることを特徴とする方法。

【請求項32】 請求項31記載の方法により製造される、請求項1～20のいずれか1項記載の化合物。

【請求項33】 治療薬としての、請求項1～20のいずれか1項記載の化合物。

【請求項34】 炎症性疾患、特に、例えば喘息のような、細胞接着分子へのインテグリンの有害な結合が介在するこのような疾患の処置用の活性物質として、請求項1～2

0 のいずれか 1 項記載の化合物を含む医薬の製造のための、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。