

【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1月11日(2007.1.11)

【公表番号】特表2002-536438(P2002-536438A)

【公表日】平成14年10月29日(2002.10.29)

【出願番号】特願2000-598485(P2000-598485)

【国際特許分類】

C 0 7 D 239/16 (2006.01)

A 6 1 K 31/505 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 19/10 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 409/12 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 239/16

A 6 1 K 31/505

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/10 1 0 1

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 409/12

【手続補正書】

【提出日】平成18年11月16日(2006.11.16)

【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

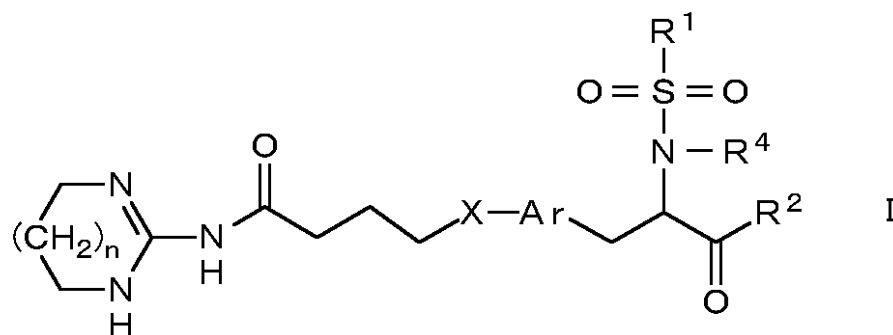
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iのすべての立体異性体の形若しくはすべての比の混合物の形の化合物、又はその生理学上許容できる塩：

【化1】



(式中、 R^1 は $(C_1 \sim C_{20})$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_{16})$ - シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{16})$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル -、 $(C_6 \sim C_{14})$ - アリール、 $(C_6 \sim C_{14})$ - アリール - $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル -、 $(C_5 \sim C_{14})$ - ヘテロアリール又は $(C_5 \sim C_{14})$ - ヘテロアリール - $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル - であり、ここで、アルキル残基、シクロアルキル残基、アリール残基及びヘテロアリール残基はそれぞれ置換されていなくてもよく、1個の残基 R^3 で又は2若しくは3個の同一の若しくは異なる残基 R^3 で置換されていてもよく、そして、これらアルキル残基及びシクロアルキル残基中の1、2又は3個の CH_2 基はO、S及び NR^4 より成る群から選択される同一の又は異なる基に置き換えられていることができ、

R^2 はヒドロキシル、アミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル - CO - O - $(C_1 \sim C_4)$ - アルコキシ -、 $(C_3 \sim C_{16})$ - シクロアルキルオキシ、 $(C_3 \sim C_{16})$ - シクロアルキル - CO - O - $(C_1 \sim C_4)$ - アルコキシ - 又は $(C_6 \sim C_{14})$ - アリール - CO - O - $(C_1 \sim C_4)$ - アルコキシ - であり、ここで、アルコキシ残基、アルキル残基、アリール残基及びシクロアルキル残基はそれぞれ置換されていなくてもよく、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、CN、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - CO -、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - CO - NH -、 H_2N - CO -、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - NH - CO -、COOH、- CO - O - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - S(O)₂ -、- NR^7R^7 '及び - $N^+R^7R^7'R^7''Q^-$ より成る群から選択される1個の残基又は2若しくは3個の同一の若しくは異なる残基で置換されていてもよく、ここで、 R^7 、 R^7 '及び R^7'' は互いに独立的に水素、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、 $(C_5 \sim C_{14})$ - アリール又は $(C_5 \sim C_{14})$ - アリール - $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル - であり、 Q^- は生理学上許容できるアニオンであり、また、 R^2 はこの基 R^2 を有するCO基にアミノ基を介して結合するアミノ酸残基であることもでき、

R^3 は $(C_1 \sim C_8)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$ - シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ - アルコキシ、 $(C_6 \sim C_{14})$ - アリール、 $(C_6 \sim C_{14})$ - アリール - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル -、ハロゲン、トリフルオルメチル、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、アミノ、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - S(O)₂ -、- NH - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、- N($(C_1 \sim C_4)$ - アルキル)₂、- NH - CO - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、- CO - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、- CO - NH₂、- CO - NH - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、- COOH又は - CO - O - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルであり、

R^4 は水素又は $(C_1 \sim C_8)$ - アルキルであり、

Arは0、1、2、3又は4個の環窒素原子を含有する6員単環式芳香環系であり、この6員単環式芳香環系は、置換されていなくてもよく、1個の残基 R^3 で又は2個以上の同一の若しくは異なる残基 R^3 で置換されていてもよく、

Xは CH_2 、O、 NR^4 又はSであり、

nは0、1又は2である)。

【請求項2】

R^1 が $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$ - シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル -、 $(C_6 \sim C_{14})$ - アリール、 $(C_6 \sim C_{14})$ - アリール - $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル - であり、

C_{1-4} - アリール - ($C_1 \sim C_6$) - アルキル -、($C_5 \sim C_{1-4}$) - ヘテロアリール又は($C_5 \sim C_{1-4}$) - ヘテロアリール - ($C_1 \sim C_6$) - アルキル - であり、ここで、アルキル残基、シクロアルキル残基、アリール残基及びヘテロアリール残基はそれぞれ置換されていなくてもよく、1個の残基 R^3 で又は2若しくは3個の同一の若しくは異なる残基 R^3 で置換されていてもよく、そして、これらアルキル残基及びシクロアルキル残基中の1、2又は3個の CH_2 基はO、S及び NR^4 より成る群から選択される同一の又は異なる基に置き換えられていることができ、

R^2 がヒドロキシル、アミノ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシ又は($C_1 \sim C_6$) - アルキル - CO - O - ($C_1 \sim C_4$) - アルコキシ - であり、ここで、アルコキシ残基及びアルキル残基はそれぞれ置換されていなくてもよく、ヒドロキシル及びハロゲンより成る群から選択される1個の残基又は2若しくは3個の同一の若しくは異なる残基で置換されていてもよく、

R^3 が($C_1 \sim C_6$) - アルキル、($C_3 \sim C_{1-2}$) - シクロアルキル、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシ、($C_6 \sim C_{1-4}$) - アリール、($C_6 \sim C_{1-4}$) - アリール - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル -、ハロゲン又はトリフルオルメチルであり、

R^4 が水素であり、

二価残基 - Ar - が1, 4 - フェニレンであり、

Xが CH_2 又はOであり、

nが1である、請求項1記載の式Iのすべての立体異性体の形若しくはすべての比の混合物の形の化合物、又はその生理学上許容できる塩。

【請求項3】

R^1 が($C_1 \sim C_{1-10}$) - アルキル、($C_3 \sim C_{1-2}$) - シクロアルキル、($C_3 \sim C_{1-2}$) - シクロアルキル - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル -、($C_6 \sim C_{1-4}$) - アリール、($C_6 \sim C_{1-4}$) - アリール - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル -、($C_5 \sim C_{1-4}$) - ヘテロアリール又は($C_5 \sim C_{1-4}$) - ヘテロアリール - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル - であり、ここで、アルキル残基、シクロアルキル残基、アリール残基及びヘテロアリール残基はそれぞれ置換されていなくてもよく、1個の残基 R^3 で又は2若しくは3個の同一若しくは異なる残基 R^3 で置換されていてもよく、

R^2 がヒドロキシル又は($C_1 \sim C_6$) - アルコキシであり、ここで、アルコキシ残基は置換されていなくてもよく、ヒドロキシル及びハロゲンより成る群から選択される1個の残基又は2若しくは3個の同一の若しくは異なる残基で置換されていてもよく、

R^3 が($C_1 \sim C_4$) - アルキル、($C_3 \sim C_{1-2}$) - シクロアルキル、($C_1 \sim C_4$) - アルコキシ、($C_6 \sim C_{1-4}$) - アリール、($C_6 \sim C_{1-4}$) - アリール - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル -、ハロゲン又はトリフルオルメチルであり、

R^4 が水素であり、

二価残基 - Ar - が1, 4 - フェニレンであり、

Xが CH_2 又はOであり、

nが1である、請求項1又は2記載の式Iのすべての立体異性体の形若しくはすべての比の混合物の形の化合物、又はその生理学上許容できる塩。

【請求項4】

R^1 が($C_1 \sim C_{1-10}$) - アルキル、($C_3 \sim C_{1-2}$) - シクロアルキル、($C_3 \sim C_{1-2}$) - シクロアルキル - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル -、($C_6 \sim C_{1-4}$) - アリール、($C_6 \sim C_{1-4}$) - アリール - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル -、($C_5 \sim C_{1-4}$) - ヘテロアリール又は($C_5 \sim C_{1-4}$) - ヘテロアリール - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル - であり、ここで、アルキル残基、シクロアルキル残基、アリール残基及びヘテロアリール残基はそれぞれ置換されていなくてもよく、1個の残基 R^3 で又は2個の同一の若しくは異なる残基 R^3 で置換されていてもよく、

R^2 がヒドロキシル又は($C_1 \sim C_6$) - アルコキシであり、

R^3 が($C_1 \sim C_4$) - アルキル、($C_1 \sim C_4$) - アルコキシ、($C_6 \sim C_{1-4}$) - アリール、($C_6 \sim C_{1-4}$) - アリール - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル -、ハロゲン又はトリフルオル

メチルであり、

R^4 が水素であり、

二価残基 - Ar - が 1, 4 - フェニレンであり、

X が O であり、

n が 1 である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の式 I のすべての立体異性体の形若しくはすべての比の混合物の形の化合物、又はその生理学上許容できる塩。

【請求項 5】

2 - (R^1 - スルホニルアミノ) - 3 - (4 - (3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) プロポキシ) フェニル) プロピオン酸

(ここで、2 - (R^1 - スルホニルアミノ) 置換基は、ベンゼンスルホニルアミノ、トルエン - 4 - スルホニルアミノ、4 - クロロベンゼンスルホニルアミノ、4 - ブロムベンゼンスルホニルアミノ、4 - トリフルオルメチルベンゼンスルホニルアミノ、ナフタレン - 1 - スルホニルアミノ、ナフタレン - 2 - スルホニルアミノ、チオフェン - 2 - スルホニルアミノ、ブタン - 1 - スルホニルアミノ及びオクタン - 1 - スルホニルアミノより成る群から選択される)

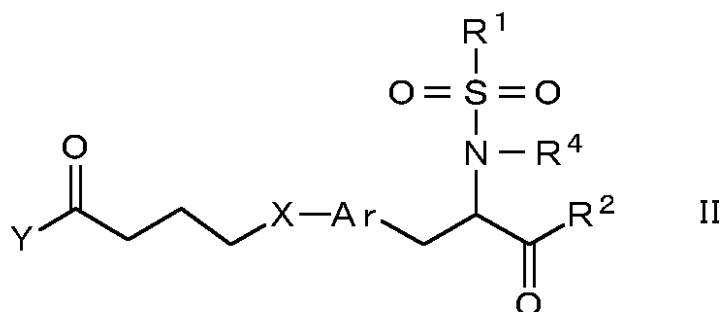
である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の式 I のすべての立体生体の形若しくはすべての比のそれらの混合物の形の化合物、又はその生理学上許容できる塩。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物の製造方法であって、

次式 II :

【化 2】

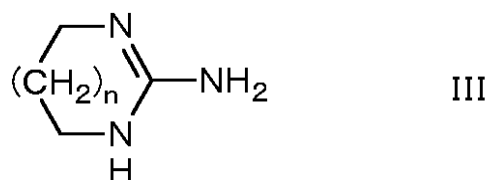


(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^4 、Ar 及び X は請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載したように定義され、官能基は後に式 I の化合物中に存在する基に転化される前駆体の形又は保護された形で存在することもでき、

Y は求核置換可能な脱離基である)

のカルボン酸又はカルボン酸誘導体と、次式 III :

【化 3】



(ここで、n は請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載したように定義される)
 のグアニジンとを反応させることを含む、前記製造方法。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の式 I の化合物及び / 又はその生理学上許容できる塩から成る、ビトロネクチン受容体拮抗用薬剤。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の式 I の化合物及び / 又はその生理学上許容できる塩か

ら成る、骨吸収の阻害用、骨粗鬆症の治療若しくは予防用、抗炎症用又は心臓血管障害、再狭窄、動脈硬化症、腎臓病、網膜症若しくは慢性関節リウマチの治療若しくは予防用の薬剤。

【請求項 9】

請求項 7 に記載のピトロネクチン受容体拮抗用薬剤と、製薬上許容される担体とを含む、製薬製剤。

【請求項 10】

請求項 8 に記載の骨吸収の阻害用、骨粗鬆症の治療若しくは予防用、抗炎症用又は心臓血管障害、再狭窄、動脈硬化症、腎臓病、網膜症若しくは慢性関節リウマチの治療若しくは予防用の薬剤と、製薬上許容される担体とを含む、製薬製剤。