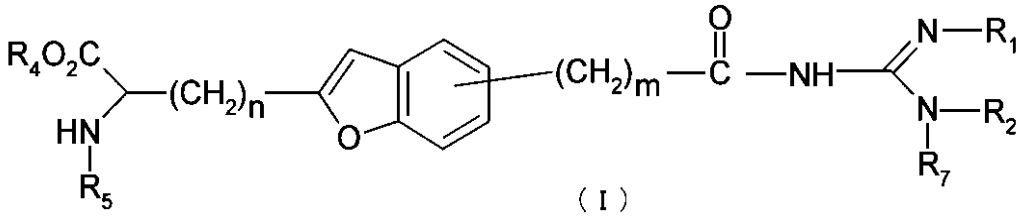
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成18年12月14日(2006.12.14)

【公表番号】特表2002-530403(P2002-530403A)
【公表日】平成14年9月17日(2002.9.17)
【出願番号】特願2000-583898(P2000-583898)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 307/81　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/343　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4525　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/5377　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/10　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 13/12　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 19/10　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 27/02　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 31/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/04　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 43/00　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 405/12　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ 307/81
Ａ６１Ｋ 31/343
Ａ６１Ｋ 31/4525
Ａ６１Ｋ 31/5377
Ａ６１Ｐ 9/00
Ａ６１Ｐ 9/10
Ａ６１Ｐ 13/12
Ａ６１Ｐ 19/10
Ａ６１Ｐ 27/02
Ａ６１Ｐ 31/00
Ａ６１Ｐ 35/00
Ａ６１Ｐ 35/04
Ａ６１Ｐ 43/00　１１１
Ｃ０７Ｄ 405/12

【手続補正書】
【提出日】平成18年10月17日(2006.10.17)
【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】　次式（Ｉ）：
【化１】



（Ｉ）

［ここで、R_1及びR_2は、それぞれが互いに独立的に水素原子又は１～６個の炭素原子を有する非置換の若しくはR_3で置換されたアルキル基を表わすか、或いはR_1とR_2とが一緒になって２～９個の炭素原子を有する飽和又は不飽和二価アルキレン基を形成するかのいずれかであり、

前記二価アルキレン基は、非置換であってもよく、ハロゲン、(C_1～C_6)－アルキル、(C_1～C_6)－アルコキシ、(C_6～C_{14})－アリール、(C_6～C_{14})－アリール－(C_1～C_6)－アルキル、(C_5～C_{14})－ヘテロアリール、(C_5～C_{14})－ヘテロアリール－(C_1～C_6)－アルキル、(C_3～C_{12})－シクロアルキル、(C_3～C_{12})－シクロアルキル－(C_1～C_6)－アルキル及びオキソから選択される１種以上の基で置換されていてもよく、

前記二価アルキレン基は、５～７員炭素環又は１若しくは２個の窒素原子を含有する５～７員ヘテロ環に炭素－炭素結合において結合することができ、これら炭素環及びヘテロ環は、飽和であっても不飽和であってもよく、非置換であっても１又は２個のR_3基で置換されていてもよく、

R_3は(C_1～C_8)－アルキル、(C_1～C_8)－アルコキシ、(C_5～C_{14})－アリール、(C_5～C_{14})－アリール－(C_1～C_4)－アルキル、ハロゲン、トリフルオルメチル、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、ＮＨ－((C_1～C_4)－アルキル)、Ｎ((C_1～C_4)アルキル)$_2$、ＮＨＣＯ－(C_1～C_4)－アルキル又はＣＯ－(C_1～C_4)－アルキル基を表わし、

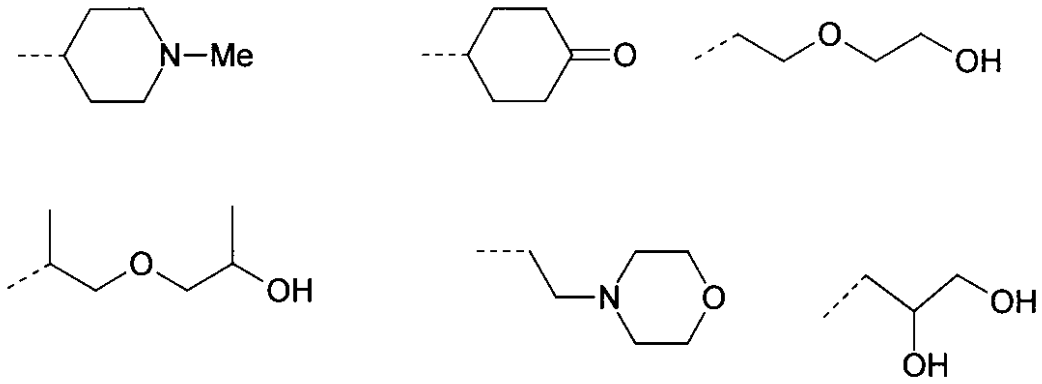
R_4は、水素原子、又は非置換の若しくはヒドロキシル、(C_1～C_4)－アルコキシ、(C_1～C_4) －アルキル－SO_2、NR_9R_9'及び$N^+R_9R_9'R_9''Q^-$

（ここで、R_9、R_9'及びR_9''は互いに独立的に水素、(C_1～C_6)－アルキル、(C_5～C_{14})－アリール若しくは(C_5～C_{14})－アリール－(C_1～C_6)－アルキル基を表わし、

Q^-は生理学上許容できるアニオンである）

から選択される基で置換された(C_1～C_6)－アルキル－ＣＯ－Ｏ－(C_1～C_4)－アルキル若しくは(C_1～C_6)－アルキル基、又は次の基の内の１種：

【化２】



（ここで、破線は結合の位置を表わす）

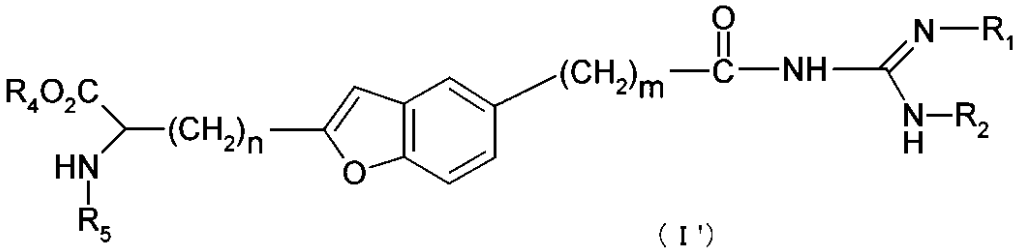
を表わし、

R_5は水素原子又はＣＯR_6、CO_2R_6、SO_2R_6、SO_2NHR_6、SO_2NHCOR_6、$SO_2NHCO_2R_6$、ＣＯＮH_2及びＣＯＮＨR_6

（ここで、R_6は(C_1～C_8)－アルキル、(C_6～C_{14})－アリール、(C_6～C_{14})－アリール－(C_1～C_6)－アルキル、(C_5～C_{14})－ヘテロアリール、(C_5～C_{14})－ヘテロアリール－(C_1～C_6)－アルキル、(C_3～C_{20})(モノ－、ビ－若しくはトリ－)－シクロアルキ

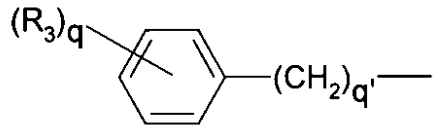
ル又は(C_3～C_{20})(モノ－、ビ－若しくはトリ－)－シクロアルキル－(C_1～C_6)－アルキルを表わし、これらアリール又はヘテロアリール基は非置換であっても１、２又は３個のR_3基で置換されていてもよい)
から選択される基を表わし、
R_7は水素原子、(C_1～C_6)－アルキル－Ｏ－ＣＯ－、ヒドロキシル、(C_1～C_6)－アルキル－Ｏ－ＣＯ－Ｏ－又はニトロを表わし、
ｍは０、１、２又は３であり、
ｎは整数１、２又は３である]
の化合物（この式（I）の化合物は、単独の若しくは任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にあり、フェニルに隣接したアシルグアニジン基は酸素のパラ位若しくはメタ位にある）又はそれらの生理学上許容できる塩又はそれらのプロ薬剤（プロドラッグ）。

【請求項２】　次式（I'）：
【化３】



（I'）

[ここで、R_1及びR_2は、水素原子を表わすか又は一緒になって２～５個の炭素原子を有する飽和若しくは不飽和二価アルキレン基を形成するかのいずれかであり、
前記アルキレン基は、非置換であってもよく、ハロゲン、(C_1～C_6)－アルキル、(C_1～C_6)－アルコキシ、(C_6～C_{14})－アリール、(C_6～C_{14})－アリール－(C_1～C_6)－アルキル、(C_5～C_{14})－ヘテロアリール、(C_5～C_{14})－ヘテロアリール－(C_1～C_6)－アルキル、(C_3～C_{12})－シクロアルキル、(C_3～C_{12})－シクロアルキル－(C_1～C_6)－アルキル及びオキソから選択される１個の基又は２個の同一の若しくは異なる基で置換されていてもよく、
前記アルキレン基は、５～７員炭素環又は１若しくは２個の窒素原子を含有する５～７員ヘテロ環に炭素－炭素結合において結合することができ、これら炭素環及びヘテロ環は、飽和であっても不飽和であってもよく、非置換であっても１又は２個のR_3基で置換されていてもよく、
R_3は１～６個の炭素原子を有するアルキル又はアルキルオキシ基を表わし、
R_4は、水素原子、又は１～６個の炭素原子を有する非置換の若しくは(C_1～C_4)－アルコキシ、(C_1～C_4) －アルキル－SO_2及びNR_9R_9'
（ここで、R_9及びR_9'は互いに独立的に水素若しくは(C_1～C_6)－アルキルを表わす）
から選択される基で置換されたアルキル基を表わし、
R_5は水素原子、CO_2R_6、SO_2R_6、SO_2NHR_6又は$SO_2NHCO_2R_6$基
{ここで、R_6は(C_1～C_8)－アルキル基、非置換の若しくはR_3で置換されたナフチル基、３～１２個の炭素原子を有するシクロアルキル基又は(C_3～C_{12})－シクロアルキル－(C_1～C_6)－アルキル又は次式（II）：
【化４】



（II）

（ここで、R_3基は同一であっても異なっていてもよく、フェニル基の任意の位置に配置されることができ、

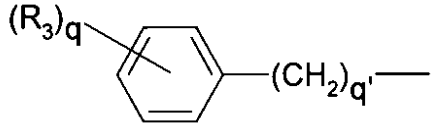
ｑ及びｑ'は０又は１である）
の基である}
を表わし、
ｍは整数１、２又は３であり、
ｎは整数１、２又は３であり、
この式（I'）の化合物は、単独の若しくは任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にある］
に相当する請求項１記載の式（I）の化合物又はそれらの生理学上許容できる塩又はそれらのプロドラッグ。

【請求項３】　前記R_1及びR_2が形成するアルキレン基が－$(CH_2)_p$－基（ここで、ｐは２、３、４若しくは５である）である、請求項２記載の式（I'）の化合物（この式（I'）の化合物は、単独の若しくは任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にある）又はそれらの生理学上許容できる塩又はそれらのプロドラッグ。

【請求項４】　前記R_1及びR_2が形成するアルキレン基が－$(CH_2)_p$－基（ここで、ｐは２、３若しくは４である）である、請求項３記載の式（I'）の化合物（この式（I'）の化合物は、単独の若しくは任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にある）又はそれらの生理学上許容できる塩又はそれらのプロドラッグ。

【請求項５】　前記R_1及びR_2が形成するアルキレン基が－$(CH_2)_p$－基（ここで、ｐは２若しくは３である）である、請求項４記載の式（I'）の化合物（この式（I'）の化合物は、単独の若しくは任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にある）又はそれらの生理学上許容できる塩又はそれらのプロドラッグ。

【請求項６】　R_1及びR_2が水素原子を表わすか又は一緒になって２～４個の炭素原子を有する飽和若しくは不飽和二価アルキレン基を形成するかのいずれかであり、
前記アルキレン基は、非置換であってもよく、ハロゲン、$(C_1～C_6)$－アルキル、$(C_1～C_6)$－アルコキシ、$(C_6～C_{14})$－アリール、$(C_6～C_{14})$－アリール－$(C_1～C_6)$－アルキル、$(C_5～C_{14})$－ヘテロアリール、$(C_5～C_{14})$－ヘテロアリール－$(C_1～C_6)$－アルキル、$(C_3～C_{12})$－シクロアルキル、$(C_3～C_{12})$－シクロアルキル－$(C_1～C_6)$－アルキル及びオキソから選択される１個の基又は２個の同一の若しくは異なる基で置換されていてもよく、
前記アルキレン基は、５～７員炭素環又は１若しくは２個の窒素原子を含有する５～７員ヘテロ環に炭素－炭素結合において結合することができ、これら炭素環及びヘテロ環は、飽和であっても不飽和であってもよく、非置換であっても１又は２個のR_3基で置換されていてもよく、
R_3は１～６個の炭素原子を有するアルキル又はアルキルオキシ基を表わし、
R_4は水素原子又は１～６個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、
R_5は水素原子、CO_2R_6、SO_2R_6、SO_2NHR_6又は$SO_2NHCO_2R_6$基
{ここで、R_6は$(C_1～C_8)$－アルキル基、非置換の若しくはR_3で置換されたナフチル基、３～１２個の炭素原子を有するシクロアルキル基又は$(C_3～C_{12})$－シクロアルキル－$(C_1～C_6)$－アルキル又は次式（II）：
【化５】



（II）

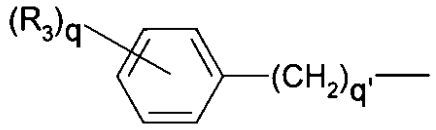
（ここで、R_3基は同一であっても異なっていてもよく、フェニル基の任意の位置に配置されることができ、
ｑ及びｑ'は０又は１である）
の基である}
を表わし、

mは整数１、２又は３であり、
nは整数１、２又は３である、
請求項２～５のいずれかに記載の式（I'）の化合物（この式（I'）の化合物は、単独の若しくは任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にある）又はそれらの生理学上許容できる塩又はそれらのプロドラッグ。

【請求項７】　前記R_1及びR_2が形成するアルキレン基が－$(CH_2)_p$－基（ここで、pは２、３若しくは４である）である、請求項６記載の式（I'）の化合物（この式（I'）の化合物は、単独の若しくは任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にある）又はそれらの生理学上許容できる塩又はそれらのプロドラッグ。

【請求項８】　R_1及びR_2が水素原子を表わすか又は一緒になって２～３個の炭素原子を有する飽和若しくは不飽和二価アルキレン基を形成するかのいずれかであり、
前記アルキレン基は、非置換であってもよく、ハロゲン、$(C_1～C_6)$－アルキル、$(C_1～C_6)$－アルコキシ、$(C_6～C_{14})$－アリール、$(C_6～C_{14})$－アリール－$(C_1～C_6)$－アルキル、$(C_5～C_{14})$－ヘテロアリール、$(C_5～C_{14})$－ヘテロアリール－$(C_1～C_6)$－アルキル、$(C_3～C_{12})$－シクロアルキル、$(C_3～C_{12})$－シクロアルキル－$(C_1～C_6)$－アルキル及びオキソから選択される１個の基又は２個の同一の若しくは異なる基で置換されていてもよく、
前記アルキレン基は、５～７員炭素環又は１若しくは２個の窒素原子を含有する５～７員ヘテロ環に炭素－炭素結合において結合することができ、これら炭素環及びヘテロ環は、飽和であっても不飽和であってもよく、非置換であっても１又は２個のR_3基で置換されていてもよく、
R_3は１～６個の炭素原子を有するアルキル又はアルキルオキシ基を表わし、
R_4は水素原子又は１～６個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、
R_5は水素原子、CO_2R_6、SO_2R_6、SO_2NHR_6又は$SO_2NHCO_2R_6$基
{ここで、R_6は$(C_1～C_8)$－アルキル基、非置換の若しくはR_3で置換されたナフチル基、３～１２個の炭素原子を有するシクロアルキル基又は$(C_3～C_{12})$－シクロアルキル－$(C_1～C_6)$－アルキル又は次式（II）：

【化６】



（II）

（ここで、R_3基は同一であっても異なっていてもよく、フェニル基の任意の位置に配置されることができ、
q及びq'は０又は１である）
の基である}
を表わし、
mは整数２であり、
nは整数１である、
請求項２～７のいずれかに記載の式（I'）の化合物（この式（I'）の化合物は、単独の若しくは任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にある）又はそれらの生理学上許容できる塩又はそれらのプロドラッグ。

【請求項９】　前記R_1及びR_2が形成するアルキレン基が－$(CH_2)_p$－基（ここで、pは２若しくは３である）である、請求項８記載の式（I'）の化合物（この式（I'）の化合物は、単独の若しくは任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にある）又はそれらの生理学上許容できる塩又はそれらのプロドラッグ。

【請求項１０】　R_5がCO_2R_6基であり、R_6が請求項１記載の通りである、請求項１～９のいずれかに記載の式（I）若しくは（I'）の化合物（この式（I）若しくは（I'）の化合物は、単独の若しくは任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にある）又

はそれらの生理学上許容できる塩又はそれらのプロドラッグ。

【請求項１１】　R_5がSO_2R_6基であり、R_6が請求項１記載の通りである、請求項１～９のいずれかに記載の式（I）若しくは（I'）の化合物（この式（I）若しくは（I'）の化合物は、単独の若しくは任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にある）又はそれらの生理学上許容できる塩又はそれらのプロドラッグ。

【請求項１２】　R_5がSO_2NHCOR_6又は$SO_2NHCO_2R_6$基であり、R_6が請求項１記載の通りである、請求項１～９のいずれかに記載の式（I）若しくは（I'）の化合物（この式（I）若しくは（I'）の化合物は、単独の若しくは任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にある）又はそれらの生理学上許容できる塩又はそれらのプロドラッグ。

【請求項１３】　名称が

・５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［［（フェニルメトキシ）カルボニル］アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸、

・５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［［（フェニルメトキシ）カルボニル］アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸１－メチルエチル、

・５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［［（フェニルメトキシ）カルボニル］アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸エチル、

・５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［［［（トリシクロ［３．３．１．$1^{3,7}$］－１－デシル）メトキシ］カルボニル］アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸、

・５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［［［［［（トリシクロ［２．３．１．$1^{3,7}$］－１－デシル）メトキシ］カルボニル］アミノ］スルホニル］アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸、

・５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［［［［（フェニルメトキシ）カルボニル］アミノ］スルホニル］アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸、

・α－［［［（フェニルメチル）アミノ］スルホニル］アミノ］－５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－２－ベンゾフランプロパン酸、

・α－［［［４－（１，１－ジメチルエチル）フェニル］スルホニル］アミノ］－５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－２－ベンゾフランプロパン酸、

・α－［［［４－（１－メチルエチル）フェニル］スルホニル］アミノ］－５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－２－ベンゾフランプロパン酸、

・５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［（プロピルスルホニル）アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸、

・α－［（メチルスルホニル）アミノ］－５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－２－ベンゾフランプロパン酸、

・α－［（１－ナフタレニルスルホニル）アミノ］－５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－２－ベンゾフランプロパン酸、

・α－［（１－ナフタレニルスルホニル）アミノ］－５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－２－ベンゾフランプロパン酸１－メチルエチル

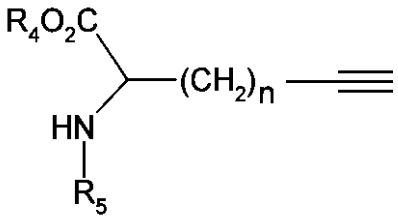
である請求項１～１２のいずれかに記載の式（I）若しくは（I'）の化合物又はそれらの

生理学上許容できる塩又はそれらのプロドラッグ。

【請求項１４】　式（I）の化合物の逆合成によって誘導することができる２種以上のフラグメントを結合させることを含む、請求項１～１３のいずれかに記載の式（I）の化合物の製造方法。

【請求項１５】　（ａ）次式（V）：

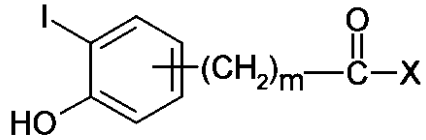
【化７】



(V)

（ここで、R_4、R_5及びｎは式（I）について請求項１に記載した通りであり、
官能基は適宜に前駆体の形又は保護された形にある）
のアミノエステルに触媒の存在下で且つ塩基性媒体中で次式（VI）：

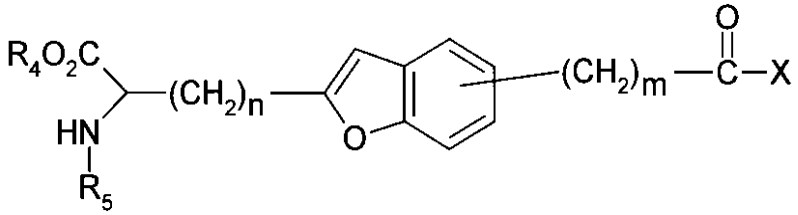
【化８】



(VI)

（ここで、ｍは式（I）について請求項１に記載した通りであり、
Ｘは求核性基又は原子で置換されていてよい離脱性基であり、
官能基は適宜に前駆体の形又は保護された形にある）
のカルボン酸又はカルボン酸誘導体を作用させることによって次式（III）：

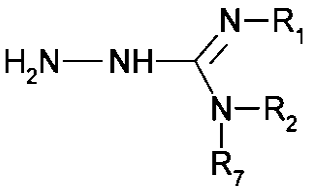
【化９】



(III)

（ここで、R_4、R_5、ｎ、ｍ及びＸは前記の通りであり、
官能基は適宜に前駆体の形又は保護された形にある）
のカルボン酸又はカルボン酸誘導体を生成させ、前記の随意に前駆体の形又は保護された形で存在する官能基を次いで式（I）の化合物中に存在する基に転化させる工程；
（ｂ）前記の式（III）のカルボン酸又はカルボン酸誘導体と次式（IV）：

【化１０】



(IV)

（ここで、R_1、R_2及びR_7は式（I）について請求項１に記載した通りであり、
官能基は適宜に前駆体の形又は保護された形にある）
のグアニジン又はグアニジン誘導体と結合させ、前記の随意に前駆体の形又は保護された形で存在する官能基を次いで式（I）の化合物中に存在する基に転化させる工程：
を実施する、請求項１４記載の方法。

【請求項１６】　請求項１～１３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及び／又はそのプロドラッグから成る、ビトロネクチン受容体拮抗剤。

【請求項１７】　請求項１～１３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及び／又はそのプロドラッグから成る、骨吸収に対する阻害活性を有する薬剤又は骨粗鬆症の治療若しくは予防のための薬剤。

【請求項１８】　請求項１６に記載のビトロネクチン受容体拮抗剤並びに１種以上の通常の製薬上不活性な担体及び適宜に１種以上の通常の添加剤を含む製薬組成物。

【請求項１９】　請求項１７に記載の骨吸収に対する阻害活性を有する薬剤又は骨粗鬆症の治療若しくは予防のための薬剤並びに１種以上の通常の製薬上不活性な担体及び適宜に１種以上の通常の添加剤を含む製薬組成物。