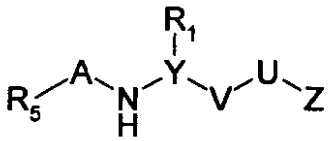
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成18年4月20日(2006.4.20)

【公表番号】特表2005-533749(P2005-533749A)
【公表日】平成17年11月10日(2005.11.10)
【年通号数】公開・登録公報2005-044
【出願番号】特願2003-574672(P2003-574672)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｋ　5/06　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　7/02　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　9/10　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　5/065　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　5/068　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　38/00　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｋ　5/06
Ａ６１Ｐ　7/02
Ａ６１Ｐ　9/10
Ａ６１Ｐ　43/00　１０５
Ａ６１Ｐ　43/00　１１１
Ａ６１Ｐ　43/00　１２３
Ｃ０７Ｋ　5/065
Ｃ０７Ｋ　5/068
Ａ６１Ｋ　37/02

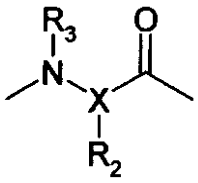
【手続補正書】
【提出日】平成18年2月28日(2006.2.28)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ
【化１】



(I)

[式中、Ａは、$Ｐ_{2}$－$Ｐ_{1}$、
(式中、$Ｐ_{1}$＝

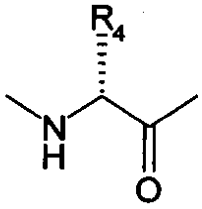
【化２】



および

P_2 =

【化３】



である）

であり；

R_1は、Ｈまたは－（CH_2）$_a$ $COOR_6$

（式中、ａ＝０、１、２、３、４または５、好ましくは、ａ＝０、１または２であり、

R_6は、分岐状または未分岐のアルキル基であって、好ましくは、１～６個のＣ原子、特に、１～３個のＣ原子を有するもの、具体的にはエチルである）

であり；

R_2は、Ｈ；分岐状または未分岐のアルキル基であって、１～８個のＣ原子を有する、好ましくは、１～３個のＣ原子を有するもの；または－（CH_2）$_c$ $COOR_8$

（式中、ｃ＝１、２、３または４であり、

R_8は、Ｈ、または分岐状または未分岐のアルキル基であって、好ましくは、１～６個のＣ原子、特に、１～３個のＣ原子を有するもの、具体的にはエチルである）

；または－（CH_2）$_d$ －OR_9

（式中、ｄ＝１、２、３または４であり、

R_9はＨである）

；または－（CH_2）$_e$ OR_{10}、－（CH_2）$_e$ SR_{10}、－（CH_2）$_e$ －グアニジノ、－（CH_2）$_e$ －イミダゾールまたは－（CH_2）$_e$ NHR_{10}

（式中、ｅ＝１、２、３、４または５であり、

R_{10}は、Ｈ；分岐状または未分岐のアルキル基であって、１～１６個、特に、１～８個、具体的には、１～３個のＣ原子を有するもの；または置換または未置換のアリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基またはヘテロアラルキル基であり、但し、このアルキル基は、好ましくは、１～１６個、特に、１～８個、具体的には、１～３個のＣ原子を有し、そしてアリール基またはヘテロアリール基は、好ましくは、４～１４個、特に、６～１０個、具体的には、６個のＣ原子と、好ましくは、ヘテロ原子として１～３個のＮを有する）

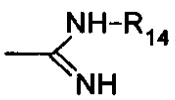
であり；

R_3は、Ｈまたは－（CH_2）$_b$ R_7

（式中、ｂ＝１、２、３、４、５、６、７または８、好ましくは、ｂ＝２または３であり、

R_7は、Ｈ；分岐状または未分岐のアルキル基であって、１～１０個のＣ原子、好ましくは、１～３個のＣ原子を有するもの；または荷電した基、好ましくは、－（CH_2）$_j$ $COOR_{13}$、－（CH_2）$_j$ SO_2R_{13}、－（CH_2）$_j$ NH_2、－（CH_2）$_j$ －アミジノ、－（CH_2）$_j$ －ヒドロキシアミジノまたは－（CH_2）$_j$ －グアニジノ基

（式中、ｊ＝０、１または２であり、
　R_{13}は、Ｈ、またはアルキル基であって、好ましくは、１～６個のＣ原子、特に、１～４個のＣ原子を有するもの、具体的にはエチルである）
である）
であり；
　R_4は、分岐状または未分岐のアルキル基であって、１～８個、好ましくは、１～３個のＣ原子を有するもの、－（CH_2）$_f$ＯＲ$_{11}$、－（CH_2）$_f$ＳＲ$_{11}$、－（CH_2）$_f$－グアニジノ、－（CH_2）$_f$－イミダゾール、－（CH_2）$_f$－Ｒ$_{11}$または－（CH_2）$_f$ＮＨＲ$_{11}$
（式中、ｆ＝１、２、３、４または５、好ましくは、１または２、特に、１であり、
　R_{11}は、Ｈ；分岐状または未分岐のアルキル基であって、１～１６個、好ましくは、１～８個、特に、１～４個のＣ原子を有するもの、具体的にはｔブチル；または置換または未置換のアリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基またはヘテロアラルキル基であり、但し、このアルキル基は、好ましくは、１～１６個、特に、１～８個、具体的には、１～３個のＣ原子を有し、そしてアリール基またはヘテロアリール基は、好ましくは、４～１４個、特に、６～１０個、具体的には、６個のＣ原子と、好ましくは、ヘテロ原子として１～３個のＮを有する）
であり；但し、式Ｉの構造Ａ中のP_2はＤ立体配置であり；
　R_5は、－（CH_2）$_g$（CH_3）$_h$、－（CH_2）$_i$－アリール（式中、ｇ＋ｈ＝ｉ＝０、１、２または３である）、－SO_2R_{12}、－ＣＯＲ$_{12}$または－ＣＯＯＲ$_{12}$
（式中、R_{12}は、分岐状または未分岐のアルキルであって、１～１６個、好ましくは、１～８個、特に、１～４個、具体的には、１～２個のＣ原子を有するもの；置換または未置換のアリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基またはヘテロアルキル基；アダマンチル；ショウノウ；シクロヘキシルメチル基、好ましくは、ベンジルである）
であり、但し、R_5は、荷電したまたは未荷電の基、好ましくは、－（CH_2）$_j$ＣＯＯR_{13}、－（CH_2）$_j$$SO_2R_{13}$、－（$CH_2$）$_j$$NH_2$、－（$CH_2$）$_j$－アミジノ、－（$CH_2$）$_j$－ヒドロキシアミジノまたは－（$CH_2$）$_j$－グアニジノ基
（式中、ｊ＝０、１または２であり、
　R_{13}は、Ｈ、またはアルキル基であって、好ましくは、１～６個のＣ原子、特に、１～４個のＣ原子を有するもの、具体的には、エチルである）
で修飾されていてよく；
　Ｕは、フェニル基またはシクロヘキシル基；ヘテロフェニル基またはヘテロシクロヘキシル基であって、好ましくは、ヘテロ原子として少なくとも１個のＮ、ＳまたはＯを有するもの、特に、ピリジン、ピペリジンまたはピリミジンであり、またはチオフェン基であり；
　Ｖは、（CH_2）$_n$（式中、ｎ＝０、１、２または３、好ましくは、０である）であり；
　Ｘは、ＮまたはＣＨ、好ましくは、ＣＨであり；
　Ｙは、Ｎまたは（ＣＨ）$_m$（式中、ｍ＝０または１である）、好ましくは、ＣＨであり；
　Ｚは、３位または４位にあり、アミノメチル、グアニジノ官能基またはアミジノ基
【化４】



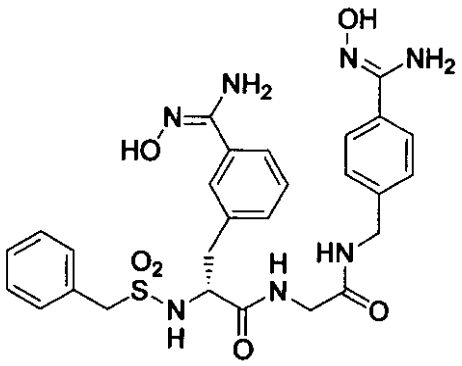
（式中、R_{14}は、Ｈ、ＯＨ、NH_2、－ＣＯＲ$_{15}$または－ＣＯＯＲ$_{15}$であり、ここにおいて、
　R_{15}は、分岐状または未分岐のアルキル基であって、１～１６個、好ましくは、１～８個、特に、１～４個、具体的には、１～２個のＣ原子を有するもの；または置換また

は未置換のアリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基またはヘテロアラルキル基であり、但し、このアルキル基は、好ましくは、１～１６個、特に、１～８個、具体的には、１～４個、特に好ましくは、１～２個のＣ原子を有し、そしてアリール基またはヘテロアリール基は、好ましくは、４～１４個、特に、６～１０個、具体的には、６個のＣ原子と、好ましくは、ヘテロ原子として１～３個のＮを有する）
であり；
好ましくは、－ＣＯＯＨ、－ＣＨ（ＣＯＯＨ）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｈ、ＮＨ$_2$、アミジノ、ヒドロキシアミジノ、アミドラゾノ（ａｍｉｄｒａｚｏｎｏ）またはグアニジノ基から誘導される１個またはそれを超える荷電した基は、基Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$またはＲ$_5$中に存在するということを特徴とする］
を有する化合物；または
プロドラッグの形またはその塩の形の式Ｉの化合物であり、
一方で、Ｕは、場合によっては、１位、２位または３位に、好ましくは、ハロゲン、特に、フッ素または塩素、またはメチル基、エチル基、プロピル基、メトキシ基、エトキシ基またはプロポキシ基で置換されており、および／または
一方で、カルボキシル基は、場合によっては、エステルとして、好ましくは、エチルエステルとして保護された状態で存在し、そして体内に摂取後にのみ、プロドラッグの方式でカルボキシル基に変換されており、および／または
一方で、この場合のＲ$_9$は、場合によっては、アルキルカルボニル基、アラルキルカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基またはアラルキルオキシカルボニル基であり、但し、このアルキル基は、好ましくは、１～６個、特に、１～４個のＣ原子を有し、そしてアリール基は、好ましくは、５～８個、特に、６個のＣ原子を有し；そしてＲ$_9$が、体内に摂取後にのみ、プロドラッグの方式でカルボキシル基に変換されており、および／または
一方で、式Ｉの構造Ａ中のＰ$_2$は、場合によっては、次のＤ立体配置のアミノ酸の一つ、すなわち、Ｄ－２，３－ジアミノプロピオン酸、Ｄ－２，４－ジアミノ酪酸、Ｄ－オルニチン、Ｄ－シトルリン、Ｄ－ホモシトルリン、Ｄ－ノルシトルリン、Ｄ－アルギニン、Ｄ－ホモアルギニン、Ｄ－ノルアルギニン、Ｄ－４－グアニジノフェニルアラニン、Ｄ－４－グアニジノフェニルホモアラニン、Ｄ－４－グアニジノフェニルグリシン、Ｄ－３－グアニジノフェニルアラニン、Ｄ－３－グアニジノフェニルホモアラニン、Ｄ－３－グアニジノフェニルグリシン、Ｄ－４－アミジノフェニルアラニン、Ｄ－４－アミジノフェニルホモアラニン、Ｄ－４－アミジノフェニルグリシン、Ｄ－３－アミジノフェニルアラニン、Ｄ－３－アミジノフェニルホモアラニン、Ｄ－３－アミジノフェニルグリシン、Ｄ－４－アミノメチルフェニルアラニン、Ｄ－４－アミノメチルフェニルホモアラニン、Ｄ－４－アミノメチルフェニルグリシン、Ｄ－３－アミノメチルフェニルアラニン、Ｄ－３－アミノメチルフェニルホモアラニン、Ｄ－３－アミノメチルフェニルグリシン、Ｄ－４－グアニジノメチルフェニルアラニン、Ｄ－４－グアニジノメチルフェニルホモアラニン、Ｄ－４－グアニジノメチルフェニルグリシン、３－グアニジノメチルフェニルアラニン、Ｄ－３－グアニジノメチルフェニルホモアラニン、Ｄ－３－グアニジノメチルフェニルグリシン、Ｄ－４－ピペリジニルアラニン、Ｄ－４－ピペリジニルホモアラニン、Ｄ－４－ピペリジニルグリシン、Ｄ－４－Ｎ－（アミジノ）ピペリジニルアラニン、Ｄ－４－Ｎ－（アミジノ）ピペリジニルホモアラニン、Ｄ－４－Ｎ－（アミジノ）ピペリジニルグリシン、Ｄ－３－ピペリジニルアラニン、Ｄ－３－ピペリジニルホモアラニン、Ｄ－３－ピペリジニルグリシン、Ｄ－３－アミジノピペリジニルアラニン、Ｄ－３－アミジノピペリジニルホモアラニン、Ｄ－３－アミジノピペリジニルグリシン、シスまたはトランスのＤ－４－アミノシクロヘキシルアラニン、シスまたはトランスのＤ－４－アミノシクロヘキシルホモアラニン、シスまたはトランスのＤ－４－アミノシクロヘキシルグリシン、ｎ－ブチルアミジノグリシン、ｎ－ペンチルアミジノグリシン、ｎ－プロピルアミジノグリシン、Ｄ－アラニン（３－（１－Ｎ－ピペラジニル）またはＤ－ホモアラニン（３－（１－Ｎ－ピペラジニル）から誘導され、および／または

一方で、式Ｉの構造Ａ中のＰ$_2$は、場合によっては、次のＤ立体配置のアミノ酸の一つ、すなわち、Ｄ－カナバニン、Ｄ－ホモカナバニン、Ｄ－ノルカナバニン、２－アミノ－４－アミジノヒドラゾノ酪酸、２－アミノ－３－アミジノヒドラゾノプロピオン酸、２－アミノ－５－アミジノヒドラゾノペンタン酸、２－アミノ－４－（ピリジン－４－イルアミノ）酪酸、２－アミノ－４－（ピリジン－４－イルアミノ）プロピオン酸、２－アミノ－４－（ピリジン－４－イルアミノ）ペンタン酸、４－イミダゾリルプロパルギルグリシン、Ｄ－ヒスチジン、Ｄ－ホモヒスチジン、Ｄ－ヒスチジン－（１－メチル）、Ｄ－ホモヒスチジン－（１－メチル）、Ｄ－ヒスチジン－（３－メチル）、Ｄ－ホモヒスチジン－（３－メチル）、Ｄ－アラニン（４－［５－２（－アミノ）イミダゾリル］、Ｄ－ホモアラニン（４－［５－２（－アミノ）イミダゾリル］、Ｄ－グリシン（４－［５－２（－アミノ）イミダゾリル］、Ｄ－アラニン（４－ピリジル）、Ｄ－ホモアラニン（４－ピリジル）、Ｄ－グリシン（４－ピリジル）、Ｄ－アラニン（３－ピリジル）、Ｄ－ホモアラニン（３－ピリジル）、Ｄ－グリシン（３－ピリジル）、Ｄ－アラニン（２－ピリジル）、Ｄ－ホモアラニン（２－ピリジル）、Ｄ－グリシン（２－ピリジル）、Ｄ－アラニン（３－（２－ピリミジニル）、Ｄ－ホモアラニン（３－（２－ピリミジニル）、Ｄ－アラニン（３－（５－ピリミジニル）、Ｄ－ホモアラニン（３－（５－ピリミジニル）、Ｄ－２－アミノ－３－（２－アミノピリミジン－５－イル）プロピオン酸、Ｄ－２－アミノ－４－（２－アミノピリミジン－５－イル）酪酸、Ｄ－アラニン（３－（２－ベンズイミダゾリル））、Ｄ－ホモアラニン（３－（２－ベンズイミダゾリル））、Ｄ－アラニン（３－（３－キノリニル）、Ｄ－ホモアラニン（３－（３－キノリニル）、Ｄ－トリプトファン、Ｄ－ホモトリプトファン、インドール環上にアミノアルキル基で置換されたＤ－トリプトファン、インドール環上にアミノアルキル基で置換されたＤ－ホモトリプトファン、Ｄ－２－アミノ－３－（６－アミノピリジン－３－イル）プロピオン酸、Ｄ－２－アミノ－４－（６－アミノピリジン－３－イル）酪酸、Ｄ－２－アミノ－３－（６－アミノ－２－メチルピリジン－３－イル）プロピオン酸、Ｄ－２－アミノ－４－（６－アミノ－２－メチルピリジン－３－イル）酪酸、Ｄ－２－アミノ－３－（６－アミノ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）プロピオン酸、Ｄ－２－アミノ－４－（６－アミノ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）酪酸、Ｄ－４－ヒドロキシアミジノフェニルアラニン、Ｄ－４－ヒドロキシアミジノフェニルホモアラニン、Ｄ－４－ヒドロキシアミジノフェニルグリシン、Ｄ－３－ヒドロキシアミジノフェニルアラニン、Ｄ－３－ヒドロキシアミジノフェニルホモアラニン、Ｄ－３－ヒドロキシアミジノフェニルグリシン、Ｄ－４－アミノフェニルアラニン、Ｄ－４－アミノフェニルホモアラニン、Ｄ－４－アミノフェニルグリシン、Ｄ－３－アミノフェニルアラニン、Ｄ－３－アミノフェニルホモアラニン、Ｄ－３－アミノフェニルグリシンから誘導され、又は、一方で、

次の構造

【化５】



を有し、但し、該構造中に存在するヒドロキシアミジノ基が、体内に摂取後にのみ、プロドラッグの方式で類似のアミジノ基に変換されて、阻害活性を有する阻害剤構造を生じることを特徴とする式Ｉの化合物であり、または

一方で、置換されたアリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基またはヘテロアラルキル基上の置換基は、場合によっては、ハロゲン、好ましくは、フッ素、塩素または臭素、特に、フッ素または塩素であり、および／または

一方で、化合物は、好ましくは、鉱酸との、好ましくは、塩酸塩としての、または好ましくは、適当な有機酸との塩としての、好ましくは、塩の形であり、および／または

一方で、鉱酸の好ましい塩は、場合によっては、硫酸塩でもあり、そして適当な有機酸が、例えば、酢酸、ギ酸、メチルスルホン酸、コハク酸、リンゴ酸またはトリフルオロ酢酸であり、有機酸の好ましい塩が酢酸塩である前記化合物。

【請求項２】

請求項１に記載の化合物を製造する方法であって、適当なアミノ酸を、４－アセチルオキサミジノベンジルアミン上に、基R_5を既に有しているＮ末端アミノ酸かまたはそれに後で連結されるその基で、逐次的にカップリングすることを特徴とする方法。

【請求項３】

請求項１に記載の化合物および薬学的に適当な賦形剤および／または添加剤を含む薬剤であり、一方で、薬剤を、場合によっては、錠剤、コーティング錠、カプセル剤、ペレット剤、坐剤、液剤、特に、注射または注入用の液剤、点眼剤、点鼻および点耳剤、シロップ剤、カプセル剤、乳剤または懸濁剤、膣坐剤、スティック剤、エアゾル剤、散布剤、ペースト剤、クリーム剤または軟膏剤の形で用いる前記薬剤。

【請求項４】

特に、経口、皮下、静脈内または経皮用の形での心臓血管障害または血栓塞栓性イベントの治療または予防のための、および／または血栓塞栓性イベントの診断のための、請求項１に記載の化合物、または請求項３に記載の薬剤。