

【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22年7月22日 (2010.7.22)

【公表番号】特表2009-541260(P2009-541260A)

【公表日】平成21年11月26日 (2009.11.26)

【年通号数】公開・登録公報2009-047

【出願番号】特願2009-515860(P2009-515860)

【国際特許分類】

C 07 D 295/18 (2006.01)

A 61 K 31/495 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 7/02 (2006.01)

A 61 P 9/10 (2006.01)

A 61 P 9/00 (2006.01)

A 61 P 9/04 (2006.01)

A 61 P 9/12 (2006.01)

A 61 P 29/00 (2006.01)

A 61 P 11/00 (2006.01)

A 61 P 1/04 (2006.01)

A 61 P 1/16 (2006.01)

A 61 P 17/00 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 295/18 C S P A

A 61 K 31/495

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 7/02

A 61 P 9/10

A 61 P 9/00

A 61 P 9/04

A 61 P 9/12

A 61 P 9/10 1 0 3

A 61 P 29/00

A 61 P 11/00

A 61 P 1/04

A 61 P 1/16

A 61 P 17/00

A 61 P 43/00 1 0 5

A 61 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成22年6月1日 (2010.6.1)

【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

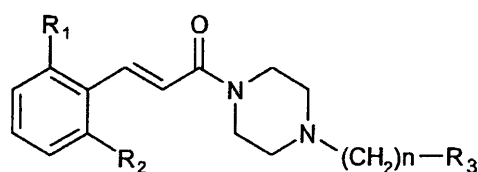
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) の化合物ならびにその治療上許容される塩もしくは溶媒和物：

【化 1】



I

〔式中：

R_1 はハロゲン、CNまたは NO_2 を表し、

R_2 は水素またはハロゲンを表し、

n は 1 または 2 を表し、

R_3 は、1 つ以上のハロゲンもしくは $C_1 - C_6$ アルキルによって置換されたフェニル；またはシクロヘキシルを表す〕。

【請求項 2】

R_1 がハロゲンであり、 R_2 が水素であり、 n が 1 であり、 R_3 が 1 つ以上のハロゲンもしくは $C_1 - C_6$ アルキルによって置換されたフェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R_1 がシアノであり、 R_2 が水素であり、 n が 1 であり、 R_3 が 1 つ以上のハロゲンもしくは $C_1 - C_6$ アルキルによって置換されたフェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R_1 がハロゲンであり、 R_2 が水素であり、 n が 1 であり、 R_3 がシクロヘキシルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R_1 がシアノであり、 R_2 が水素であり、 n が 1 であり、 R_3 がシクロヘキシルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

3 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロペノン；

1 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - (2 - フルオロ - フェニル) - プロペノン；

3 - (2 - ブロモ - フェニル) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロペノン；

3 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - [4 - (4 - メチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロペノン；

3 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロペノン；

3 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - 1 - [4 - (4 - メチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロペノン；

3 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - 1 - [4 - (3 , 4 - ジメチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロペノン；

1 - [4 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - プロペノン；

1 - [4 - (4 - クロロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - プロペノン；

3 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - 1 - [4 - (3 - メチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロペノン；

1 - [4 - (3 - クロロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - プロペノン ;

3 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - 1 - [4 - (2 - メチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロペノン ;

3 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - [4 - (3 - メチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロペノン ;

1 - [4 - (4 - クロロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - (2 - クロロ - フェニル) - プロペノン ;

3 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - [4 - (2 - フルオロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロペノン ;

3 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - [4 - (2 - メチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロペノン ;

1 - [4 - (2 - クロロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - (2 - クロロ - フェニル) - プロペノン ;

3 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロペノン ;

1 - [4 - (3 - クロロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - (2 - クロロ - フェニル) - プロペノン ;

3 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロペノン ;

3 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - [4 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロペノン ;

3 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - 1 - [4 - (2 - フルオロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロペノン ;

1 - [4 - (2 - フルオロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - (2 - ニトロ - フェニル) - プロペノン ;

1 - (4 - シクロヘキシルメチル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - プロペノン ;

2 - [3 - (4 - シクロヘキシルメチル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソ - プロペニル] - ベンゾニトリル ;

1 - (4 - シクロヘキシルメチル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (2 - ニトロ - フェニル) - プロペノン ;

1 - (4 - シクロヘキシルメチル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - フェニル) - プロペノン ;

3 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - (4 - シクロヘキシルメチル - ピペラジン - 1 - イル) - プロペノン ;

1 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - (2 - ニトロ - フェニル) - プロペノン ;

1 - [4 - (4 - メチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - (2 - ニトロ - フェニル) - プロペノン ;

1 - [4 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - (2 - ニトロ - フェニル) - プロペノン ;

1 - [4 - (4 - クロロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - (2 - ニトロ - フェニル) - プロペノン ;

1 - [4 - (3 - メチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - (2 - ニトロ - フェニル) - プロペノン ;

1 - [4 - (2 , 6 - ジメチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - (2 - ニトロ - フェニル) - プロペノン ;

3 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - 1 - (4 - フェネチル - ピペラジン - 1 - イル) - プロペノン ;

3 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - (4 - フェネチル - ピペラジン - 1 - イル) - プロペノン ;

3 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - { 4 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - エチル] - ピペラジン - 1 - イル } - プロペノン ;

ならびにその治療上許容される塩および溶媒和物から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

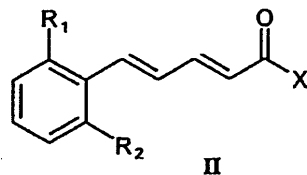
【請求項 7】

薬物として用いるための、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物を製造する方法であって、一般式 (I I) :

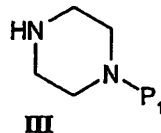
【化 2】



〔式中、 R_1 および R_2 は、請求項 1 に記載の一般式 (I) の説明のとおりに定義され、 X は、塩素などの脱離基を表すことができ、あるいは X はヒドロキシルを表すことができる〕

の中間体と、一般式 (I I I) :

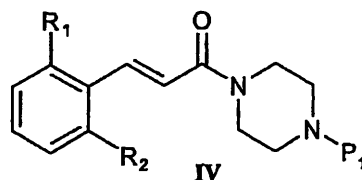
【化 3】



〔式中、 P_1 は保護基を表す〕

のアミンとを縮合することを含んでなり、得られた一般式 (I V) :

【化 4】



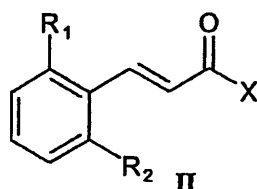
〔式中、 R_1 、 R_2 および P_1 は上記のとおりに定義される〕

の中間体から、一般式 $R_3 (CH_2)_n Y$ 〔式中、 R_3 は、上記の説明のとおりに定義され、 Y は、例えば、 Cl 、 Br 、 I 、 OSO_2CH_3 、 OSO_2CF_3 または O -トシルなどの脱離基を表す〕の試薬を用いた、あるいは式 $R_3 - (CH_2)_{n-1} - CHO$ 〔式中、 R_3 および n は上記のとおりに定義される〕のアルデヒドを用いた、アミンの脱保護および反応の後に一般式 (I) の化合物が得られる、方法。

【請求項 9】

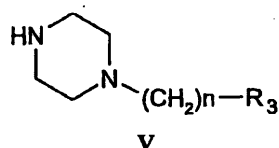
請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物を製造する方法であって、一般式 (I I) :

【化 5】



〔式中、 R_1 、 R_2 および X は上記のとおりに定義される〕
 の中間体と、一般式 (V) :

【化 6】



〔式中、 n および R_3 は上記のとおりに定義される〕
 のアミンを縮合させて一般式 (I) の化合物を得ることを含んでなる、方法。

【請求項 10】

活性成分として請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の化合物を、薬学上許容されるビヒクルと組み合わせて含んでなる、医薬組成物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物を含んでなる、トロンビン - 受容体拮抗薬。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物を含んでなる、PAR - 1 (プロテアーゼ活性化受容体 - 1) の活性化に関連する障害の治療的および / または予防的処置用の医薬組成物。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物を含んでなる、血小板凝集抑制薬。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物を含んでなる、動脈および / または静脈血栓症の治療的および / または予防的処置用の医薬組成物。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物を含んでなる、安定狭心症、心拍障害、脳血管障害、心不全、高血圧症または心筋梗塞の治療的および / または予防的処置用の医薬組成物。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物を含んでなる、心房細動および心筋リモデリングの治療的および / または予防的処置用の医薬組成物。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物を含んでなる、急性冠症候群の治療的および / または予防的処置用の医薬組成物。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物を含んでなる、平滑筋細胞の増殖 (再狭窄) を抑制するための医薬組成物。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物を含んでなる、炎症性障害、肺疾患、胃腸疾患、慢性肝疾患患者における繊維症の発症または皮膚疾患の治療的および / または予防的処置用の医薬組成物。

【請求項 20】

請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物を含んでなる、内皮細胞、繊維芽細胞、心臓繊維芽細胞、グリア細胞、平滑筋細胞または癌細胞の増殖の治療的および / または予防的処置のための医薬組成物。

【請求項 2 1】

請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の化合物と、心血管療法において同時に、別個にまたは徐放的に用いる併用製品としてのもう 1 つの心血管薬とを含む、製品。

【請求項 2 2】

もう 1 つの心血管薬が、アスピリン、クロピドグレル、チクロピジン、アブシキマブ、チロフィバンまたはエプチフィパチドなどの血小板凝集抑制薬である、請求項 2 0 に記載の製品。

【請求項 2 3】

P A R 1 拮抗薬を含んでなる、心房細動の治療的および / または予防的処置用の医薬組成物。