

【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 16 年 10 月 28 日 (2004.10.28)

【公表番号】 特表 2000-502343 (P2000-502343A)
【公表日】 平成 12 年 2 月 29 日 (2000.2.29)
【出願番号】 特願 平 9-523645
【国際特許分類第 7 版】

C 07 D 211/14
A 61 P 1/02
A 61 P 9/10
A 61 P 9/02
A 61 P 17/02
A 61 P 19/02
A 61 P 27/02
A 61 P 35/00
A 61 P 37/02
A 61 P 43/00
A 61 K 31/451

【F I】

C 07 D 211/14
A 61 K 31/00 6 0 1 B
A 61 K 31/00 6 0 9 F
A 61 K 31/00 6 0 9 A
A 61 K 31/00 6 1 7 C
A 61 K 31/00 6 1 9 A
A 61 K 31/00 6 2 7 A
A 61 K 31/00 6 3 5
A 61 K 31/00 6 3 7 A
A 61 K 31/00 6 4 3 D
A 61 K 31/445 6 0 7

【手続補正書】
【提出日】 平成 15 年 11 月 5 日 (2003.11.5)
【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】

手 続 補 正 書

平成15年 11月 5日

特許庁長官 今 井 康 夫 殿

1. 事件の表示

平成9年特許願第523645号

2. 補正をする者

住 所 アメリカ合衆国ニュージャージー州 07950. モーリス
ブレインズ. テイバーロード201

名 称 ワーナーランバート・コンパニー

3. 代 理 人

住 所 東京都千代田区麹町一丁目10番地(麹町広洋ビル)

電 話 (3261)2022

氏 名 (9173) 高 木 千 嘉



4. 補正命令の日付(自発)

5. 補正対象書類名

請 求 の 範 囲

6. 補正対象項目名

請 求 の 範 囲

7. 補正の内容

請求の範囲を別紙のとおり補正します。

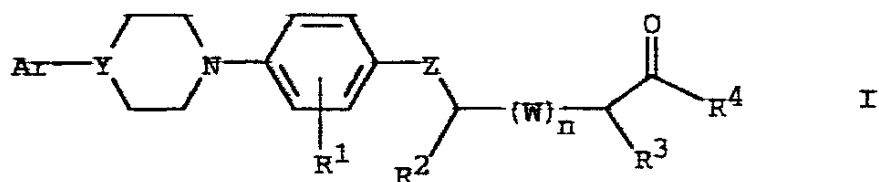


方 式 査 査



請求の範囲

1. 式 I



[式中、

Arは、フェニルもしくは

アルキル、

NO₂、

ハロゲン、

OR⁵（式中、R⁵は水素またはアルキルである）、

CN、

CO₂R⁵（式中、R⁵は上記定義した通りである）、

SO₃R⁵（式中、R⁵は上記定義した通りである）、

CHO、

COR⁵（式中、R⁵は上記定義した通りである）、

CONHR⁵（式中、R⁵は上記定義した通りである）、

もしくは

NHCOR⁵（式中、R⁵は上記定義した通りである）

で置換されたフェニル、

2-ナフチル、または

ヘテロアリールから選ばれ、

R¹は、水素、

メチル、

エチル、

NO_2 、

ハロゲン、

OR^5 (式中、 R^5 は上記定義した通りである)、

CN 、

CO_2R^5 (式中、 R^5 は上記定義した通りである)、

SO_3R^5 (式中、 R^5 は上記定義した通りである)、

CHO 、または

COR^5 (式中、 R^5 は上記定義した通りである) から選ばれ、

R^2 および R^3 は同じかまたは異なり、そして独立して水素、

アルキル、

$-(\text{CH}_2)_v$ -アリール (式中、 v は1から5の整数である)、

$-(\text{CH}_2)_v$ -ヘテロアリール (式中、 v は上記定義した通りである)、

$-(\text{CH}_2)_v$ -シクロアルキル (式中、 v は上記定義した通りである)、

$-(\text{CH}_2)_p$ -X- $(\text{CH}_2)_q$ -アリール (式中、XはOまたはSであり、そして
 p および q はそれぞれ0または1から5の整数であり、かつ $p+q$ の合計は5の整数を超えない)、

$-(\text{CH}_2)_p$ -X- $(\text{CH}_2)_q$ -ヘテロアリール (式中、X、 p および q は上記定義した通りである)、

$-(\text{CH}_2)_t\text{NR}^6\text{R}^{6a}$ (式中、 t は0または1から9の整数であり、そして R^6
および R^{6a} はそれぞれ同じかまたは異なり、 R^5 について上記定義した通りである)、

$-(\text{CH}_2)_v\text{SR}^5$ (式中、 v および R^5 は上記定義した通りである)、

$-(\text{CH}_2)_v\text{CO}_2\text{R}^5$ (式中、 v および R^5 は上記定義した通りである) または

$-(\text{CH}_2)_v\text{CONR}^6\text{R}^{6a}$ (式中、 R^6 および R^{6a} は同じかまたは異なり、 R^5 につ

いて上記定義した通りであり、そして ν は上記定義した通りである) から選ばれ、

R^3 は、さらに $-(CH_2)_rR^7$ (式中、 r は1から5の整数であり、そして R^7 は1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イルまたは1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-ベンゾ[f]イソインドール-2-イルである)であり、

Y はCHまたはNであり、

Z は、 $C \begin{smallmatrix} \nearrow OH \\ \searrow R^{10} \end{smallmatrix}$

(式中、 R^{10} は R^2 および R^3 について上記定義した通りであり、そして独立して R^2 および R^3 と同じかまたは異なるが、但し Z が $C \begin{smallmatrix} \nearrow OH \\ \searrow R^{10} \end{smallmatrix}$ のとき、 R^4 はOHでなければならない)、

$C=O$ 、

$C=NOR^5$ (式中、 R^5 は上記定義した通りである)または

$C=N-NR^6R^{6a}$ (式中、 R^6 および R^{6a} は同じかまたは異なりそして R^5 について上記定義した通りである)であり、

W は、 $-CHR^5$ (式中、 R^5 は上記定義した通りである)であり、

n は0または1の整数であり、

R^4 はOH、

NR^6R^{6a} (式中、 R^6 および R^{6a} は同じかまたは異なりそして R^5 について上記定義した通りであり、 R^4 が NR^6R^{6a} のとき、 Z は $C=O$ でなければならない)または

$NHOR^9$ (式中、 R^9 は水素、アルキル、またはベンジルである)

である]の化合物およびその対応する異性体、またはその製薬上許容する塩。

2. Arがフェニルである請求項1に記載の化合物及びその対応する異性体

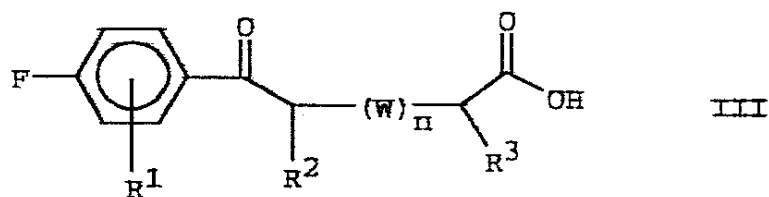
またはその製薬上許容しうる塩。

3. YがCHであり、ZがC=Oであり、nが0であり、そしてR¹、R²およびR³が水素である請求項2に記載の化合物及びその対応する異性体またはその製薬上許容しうる塩。
4. R⁴がOHである請求項1に記載の化合物及びその対応する異性体またはその製薬上許容しうる塩。
5. ZがC=NOR⁵である請求項2に記載の化合物及びその対応する異性体またはその製薬上許容しうる塩。
6. YがNであり、そしてnが1である請求項1に記載の化合物及びその対応する異性体またはその製薬上許容しうる塩。
7. 4-オキソ-4-[4-(4-フェニル-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-酪酸、
4-オキソ-4-[4-(4-フェニル-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-酪酸、カリウム塩、
N-ヒドロキシ-4-オキソ-4-[4-(4-フェニル-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-ブチルアミド、
E/Z-4-ヒドロキシイミノ-4-[4-(4-フェニル-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-酪酸、
E/Z-4-ベンジルオキシイミノ-4-[4-(4-フェニル-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-酪酸、
4-オキソ-4-[4-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-酪酸、および
(±)3-メチル-5-オキソ-5-[4-(4-フェニル-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-ペンタン酸
からなる群より選ばれる請求項1に記載の化合物。

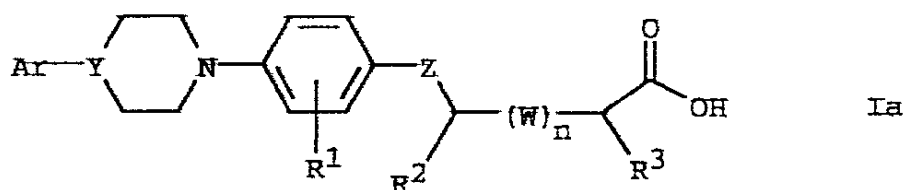
8. 請求項1に記載の化合物からなるマトリックスメタロプロテイナーゼの阻害剤。
9. マトリックスメタロプロテイナーゼがゼラチナーゼAまたはストロメリシン-1である請求項8に記載の阻害剤。
10. 請求項1に記載の化合物を含有する、アテローム硬化症のプラーク破裂、大動脈瘤、心不全、再狭窄、歯周疾患、角膜潰瘍、熱傷、褥瘡性潰瘍、創傷、癌、関節炎、白血球の組織浸潤による自己免疫または炎症性疾患、または多発性硬化症の治療剤。
11. 製薬上許容しうる賦形剤、希釈剤または担体と一緒にした請求項1に記載の化合物からなる製薬組成物。
12. 式II



(式中、ArおよびYは下記定義の通りである) の化合物を式III



(式中、W、n、R¹、R²およびR³は下記定義の通りである) の化合物と塩基性条件下に常法により反応させ、式I aの化合物を得て、所望により式I aの化合物を慣用の方法によって式I aの化合物の製薬上許容しうる塩に変換し、そしてさらに所望により慣用の方法によって、得られた式I aの化合物の製薬上許容しうる塩を変換することによって製造する式I a



[式中、

Arはフェニルもしくは

アルキル、

NO₂、

ハロゲン、

OR⁵ (式中、R⁵は水素またはアルキルである)、

CN、

CO₂R⁵ (式中、R⁵は上記定義した通りである)、

SO₃R⁵ (式中、R⁵は上記定義した通りである)、

CHO、

COR⁵ (式中、R⁵は上記定義した通りである)、

CONHR⁵ (式中、R⁵は上記定義した通りである)、

もしくは

NHCOR⁵ (式中、R⁵は上記定義した通りである)、

で置換されたフェニル、

2-ナフチル、または

ヘテロアリールから選ばれ、

R¹は水素、

メチル、

エチル、

NO₂、

ハロゲン、

OR^5 (式中、 R^5 は上記定義した通りである)、

CN、

CO_2R^5 (式中、 R^5 は上記定義した通りである)、

SO_3R^5 (式中、 R^5 は上記定義した通りである)、

CHO、または

COR^5 (式中、 R^5 は上記定義した通りである) から選ばれ、

R^2 および R^3 は同じかまたは異なり、そして独立して水素、

アルキル、

$-(CH_2)_v$ -アリール (式中、 v は1から5の整数である)、

$-(CH_2)_v$ -ヘテロアリール (式中、 v は上記定義した通りである)、

$-(CH_2)_v$ -シクロアルキル (式中、 v は上記定義した通りである)、

$-(CH_2)_p-X-(CH_2)_q$ -アリール (式中、 X はOまたはSであり、そして
 p および q はそれぞれ0または1から5の整数であり、かつ $p+q$ の合
計は5の整数を超えない)、

$-(CH_2)_p-X-(CH_2)_q$ -ヘテロアリール (式中、 X 、 p および q は上記定
義した通りである)、

$-(CH_2)_tNR^6R^{6a}$ (式中、 t は0または1から9の整数であり、そして R^6
および R^{6a} はそれぞれ同じかまたは異なり R^5 について上記定義した通り
である)、

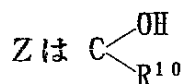
$-(CH_2)_vSR^5$ (式中、 v はおよび R^5 は上記定義した通りである)、

$-(CH_2)_vCO_2R^5$ (式中、 v および R^5 は上記定義した通りである) または

$-(CH_2)_vCONR^6R^{6a}$ (式中、 R^6 および R^{6a} は同じかまたは異なり、 R^5 につ
いて上記定義した通りであり、そして v は上記定義した通りである) か
ら選ばれ、

R^3 は、さらに $-(CH_2)_rR^7$ (式中、 r は1から5の整数であり、そして R^7 は1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イルまたは1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-ベンゾ[f]イソインドール-2-イルである)であり、

Y はCHまたはNであり、



(式中、 R^{10} は R^2 および R^3 について上記定義した通りであり、そして独立して R^2 および R^3 と同じかまたは異なるが、但し Z が $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}^{10} \end{array}$ のとき、 R^4 はOHでなければならない)、

$C=O$ 、

$C=NOR^5$ (式中、 R^5 は上記定義した通りである)または

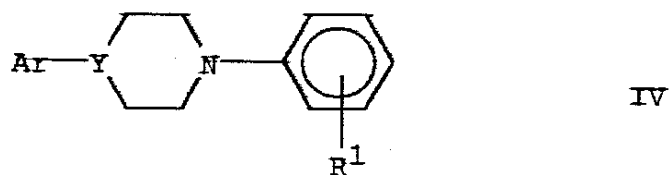
$C=N-NR^6R^{6a}$ (式中、 R^6 および R^{6a} は同じかまたは異なりそして R^5 について上記定義した通りである)であり、

W は、 $-CHR^5$ (式中、 R^5 は上記定義した通りである)であり、

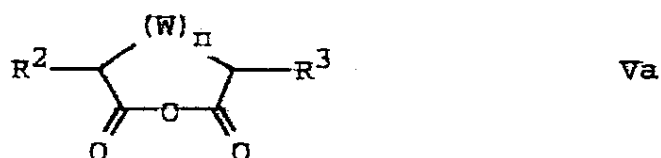
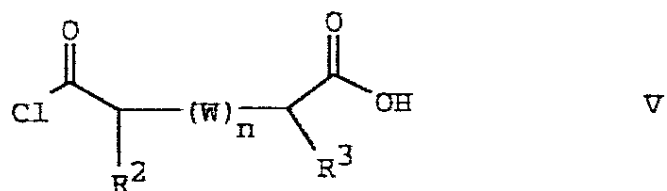
n は0または1の整数である)

の化合物、およびその対応する異性体またはその製薬上許容しうる塩の製造法。

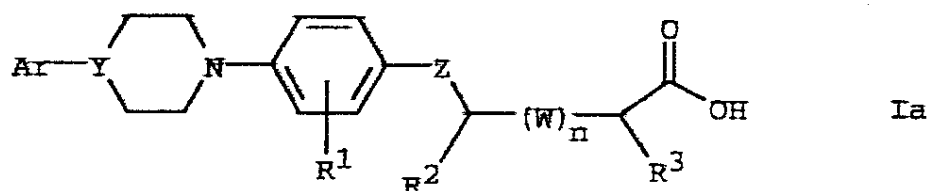
13. 式IV



(式中、 R^1 、Arおよび Y は下記定義の通りである)の化合物を、慣用の方法を使用して0℃から150℃でルイス酸の存在下に、式VまたはVa



(式中、W、n、R²およびR³は下記定義の通りである) の化合物と反応させ、式 I a の化合物を得て、所望により式 I a の化合物を慣用の方法によって式 I a の化合物の製薬上許容しうる塩に変換し、そしてさらに所望により、得られた式 I a の化合物の製薬上許容しうる塩を慣用の方法により変換することによって製造することができる式 I a



[式中、

Arがフェニルもしくは

アルキル、

NO₂、

ハロゲン、

OR⁵ (式中、R⁵は水素またはアルキルである)、

CN、

CO₂R⁵ (式中、R⁵は上記定義した通りである)、

SO₃R⁵ (式中、R⁵は上記定義した通りである)、

CHO、
COR⁵（式中、R⁵は上記定義した通りである）、
CONHR⁵（式中、R⁵は上記定義した通りである）、
もしくは
NHCOR⁵（式中、R⁵は上記定義した通りである）、
で置換されたフェニル、
2-ナフチル、または
ヘテロアリールから選ばれ、
R¹は水素、
メチル、
エチル、
NO₂、
ハロゲン、
OR⁵（式中、R⁵は上記定義した通りである）、
CN、
CO₂R⁵（式中、R⁵は上記定義した通りである）、
SO₃R⁵（式中、R⁵は上記定義した通りである）、
CHO、または
COR⁵（式中、R⁵は上記定義した通りである）から選ばれ、
R²およびR³は同じかまたは異なり、そして独立して水素、
アルキル、
-(CH₂)_v-アリール（式中、vは1から5の整数である）、
-(CH₂)_v-ヘテロアリール（式中、vは上記定義した通りである）、
-(CH₂)_v-シクロアルキル（式中、vは上記定義した通りである）、
-(CH₂)_p-X-(CH₂)_q-アリール（式中、XはOまたはSであり、そして

p および q はそれぞれ 0 または 1 から 5 の整数であり、かつ $p + q$ の合計は 5 の整数を超えない)、

$-(CH_2)_p-X-(CH_2)_q-$ ヘテロアリアル (式中、X、p および q は上記定義した通りである)、

$-(CH_2)_tNR^6R^{6a}$ (式中、t は 0 または 1 から 9 の整数であり、そして R^6 および R^{6a} はそれぞれ同じかまたは異なりそして R^5 について上記定義した通りである)、

$-(CH_2)_vSR^5$ (式中、v はおおよび R^5 は上記定義した通りである)、

$-(CH_2)_vCO_2R^5$ (式中、v および R^5 は上記定義した通りである) または

$-(CH_2)_vCONR^6R^{6a}$ (式中、 R^6 および R^{6a} は同じかまたは異なりそして R^5 について上記定義した通りであり、そして v は上記定義した通りである) から選ばれ、

R^3 は、さらに $-(CH_2)_rR^7$ (式中、r は 1 から 5 の整数であり、そして R^7 は 1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イルまたは 1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-ベンゾ[f]イソインドール-2-イルである) であり、

Y は CH または N であり、

Z は、
$$C \begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{R}^{10} \end{array}$$

(式中、 R^{10} は R^2 および R^3 について上記定義した通りであり、そして独立して R^2 および R^3 と同じかまたは異なるが但し Z が $C \begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{R}^{10} \end{array}$ のとき、 R^4 は OH でなければならない)、

C=O、

C=NOR⁵ (式中、 R^5 は上記定義した通りである) または

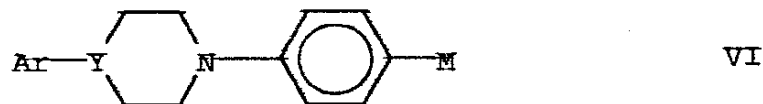
C=N-NR⁶R^{6a} (式中、 R^6 および R^{6a} は同じかまたは異なりそして R^5 について上記定義した通りである) であり、

Wは、 $-\text{CHR}^5$ （式中、 R^5 は上記定義した通りである）であり、

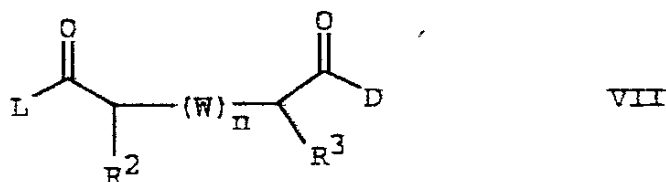
n は、0または1の整数である）

の化合物、およびその対応する異性体またはその製薬上許容しうる塩の製造法。

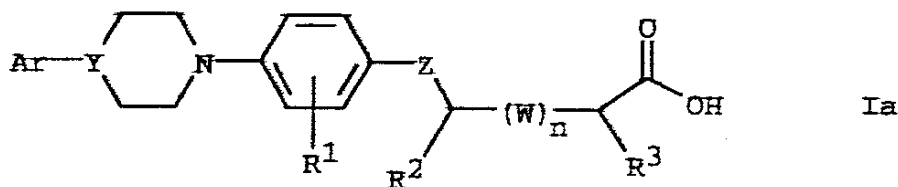
14. 式VI



（式中、MはLi、Mg-ハロゲンまたは(Cu-ハロゲン) $_{1/2}$ であり、そしてArおよびYは下記定義の通りである）の化合物を、式VII



（式中、Lはハロゲンまたは $-\text{N}(\text{Me})\text{OMe}$ であり、W、 n 、 R^2 および R^3 は下記定義の通りであり、またDは常法により後で除去される適当に保護されたエステルである）の化合物と反応させ式I aの化合物を得て、所望により式I aの化合物を慣用の方法によって式I aの化合物の製薬上許容しうる塩に変換し、そしてさらに所望により慣用の方法によって、得られた式I aの化合物の製薬上許容しうる塩を変換することによって製造することができる式I a



[式中、

Arがフェニルもしくは

アルキル、
NO₂、
ハロゲン、
OR⁵（式中、R⁵は水素またはアルキルである）、
CN、
CO₂R⁵（式中、R⁵は上記定義した通りである）、
SO₃R⁵（式中、R⁵は上記定義した通りである）、
CHO、
COR⁵（式中、R⁵は上記定義した通りである）、
CONHR⁵（式中、R⁵は上記定義した通りである）、
もしくは
NHCOR⁵（式中、R⁵は上記定義した通りである）、
で置換されたフェニル、
2-ナフチル、または
ヘテロアリールから選ばれ、
R¹は水素、
メチル、
エチル、
NO₂、
ハロゲン、
OR⁵（式中、R⁵は上記定義した通りである）、
CN、
CO₂R⁵（式中、R⁵は上記定義した通りである）、
SO₃R⁵（式中、R⁵は上記定義した通りである）、
CHO、または

COR^5 (式中、 R^5 は上記定義した通りである) から選ばれ、
 R^2 および R^3 は同じかまたは異なり、そして独立して水素、
 アルキル、
 $-(\text{CH}_2)_v$ -アリール (式中、 v は1から5の整数である)、
 $-(\text{CH}_2)_v$ -ヘテロアリール (式中、 v は上記定義した通りである)、
 $-(\text{CH}_2)_v$ -シクロアルキル (式中、 v は上記定義した通りである)、
 $-(\text{CH}_2)_p$ -X- $(\text{CH}_2)_q$ -アリール (式中、XはOまたはSであり、そして
 p および q はそれぞれ0または1から5の整数であり、かつ $p+q$ の合
 計は5の整数を超えない)、
 $-(\text{CH}_2)_p$ -X- $(\text{CH}_2)_q$ -ヘテロアリール (式中、X、 p および q は上記定
 義した通りである)、
 $-(\text{CH}_2)_t\text{NR}^6\text{R}^{6a}$ (式中、 t は0または1から9の整数であり、そして R^6
 および R^{6a} はそれぞれ同じかまたは異なりそして R^5 について上記定義し
 た通りである)、
 $-(\text{CH}_2)_v\text{SR}^5$ (式中、 v はおよび R^5 は上記定義した通りである)、
 $-(\text{CH}_2)_v\text{CO}_2\text{R}^5$ (式中、 v および R^5 は上記定義した通りである)、また
 は
 $-(\text{CH}_2)_v\text{CONR}^6\text{R}^{6a}$ (式中、 R^6 および R^{6a} は同じかまたは異なりそして R^5
 について上記定義した通りであり、そして v は上記定義した通りである)
 から選ばれ、
 R^3 は、さらに $-(\text{CH}_2)_r\text{R}^7$ (式中、 r は1から5の整数であり、そして R^7 は
 1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イルまたは
 1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-ベンゾ[f]イソインドール-2-
 イルである) であり、

YはCHまたはNであり、

Zは、 $\text{C} \begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{R}^{10} \end{array}$

(式中、 R^{10} は R^2 および R^3 について上記定義した通りであり、そして独立

して R^2 および R^3 と同じかまたは異なるが但しZが $\text{C} \begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{R}^{10} \end{array}$ のとき、 R^4 はOHでなければならない)、

$\text{C}=\text{O}$ 、

$\text{C}=\text{NOR}^5$ (式中、 R^5 は上記定義した通りである)、

$\text{C}=\text{N}-\text{NR}^6\text{R}^{6a}$ (式中、 R^6 および R^{6a} は同じかまたは異なりそして R^5 について上記定義した通りである) であり、

Wは、 $-\text{CHR}^5$ (式中、 R^5 は上記定義した通りである) であり、

nは、0または1の整数である]

の化合物、およびその対応する異性体またはその製薬上許容しうる塩の製造法。