

【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21年8月13日 (2009.8.13)

【公表番号】特表2005-528406(P2005-528406A)

【公表日】平成17年9月22日 (2005.9.22)

【年通号数】公開・登録公報2005-037

【出願番号】特願2003-586149(P2003-586149)

【国際特許分類】

C 0 7 D 405/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/443 (2006.01)

A 6 1 P 7/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/06 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (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 405/14 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 405/06 C S P

A 6 1 K 31/443

A 6 1 P 7/02

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 9/06

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 405/14

【手続補正書】

【提出日】平成21年6月25日 (2009.6.25)

【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

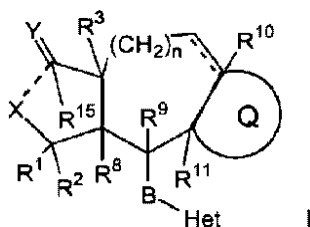
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造式：

【化 1】



によって表される化合物であり、またはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物であり、ここで：単一の点線は任意の単結合を表し；

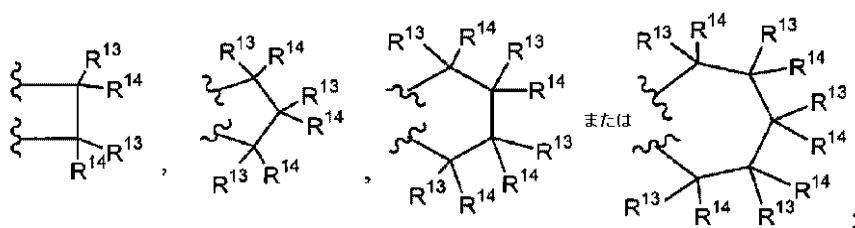
【化 2】

は、任意の二重結合を示し；

n は、0 ~ 2 であり；

Q は、

【化 3】



であり；

R¹ は、H，(C₁ - C₆) アルキル，フルオロ - (C₁ - C₆) アルキル - ，ジフルオロ - (C₁ - C₆) アルキル - ，トリフルオロ - (C₁ - C₆) アルキル - ，(C₃ - C₆) シクロアルキル，(C₂ - C₆) アルケニル，ヒドロキシ - (C₁ - C₆) アルキル - ，およびアミノ - (C₁ - C₆) アルキル - から成る群から独立して選択され；

R² は、H，(C₁ - C₆) アルキル，フルオロ - (C₁ - C₆) アルキル - ，ジフルオロ - (C₁ - C₆) アルキル - ，トリフルオロ - (C₁ - C₆) アルキル - ，(C₃ - C₆) シクロアルキル，(C₂ - C₆) アルケニル，ヒドロキシ - (C₁ - C₆) アルキル - ，およびアミノ - (C₁ - C₆) アルキル - から成る基から独立して選択され；

R³ は、H，ヒドロキシ，(C₁ - C₆) アルコキシ，- SOR¹⁶，- SO₂R¹⁷，- C(O)OR¹⁷，- C(O)NR¹⁸R¹⁹，- (C₁ - C₆) アルキル - C(O)NR¹⁸R¹⁹，(C₁ - C₆) アルキル，ハロゲン，フルオロ - (C₁ - C₆) アルキル - ，ジフルオロ - (C₁ - C₆) アルキル - ，トリフルオロ - (C₁ - C₆) アルキル - ，(C₃ - C₆) シクロアルキル，(C₃ - C₆) - シクロアルキル - (C₁ - C₆) アルキル - ，(C₂ - C₆) アルケニル，アリール - (C₁ - C₆) アルキル - ，アリール - (C₂ - C₆) アルケニル - ，ヘテロアリール - (C₁ - C₆) アルキル - ，ヘテロアリール - (C₂ - C₆) アルケニル - ，ヒドロキシ - (C₁ - C₆) アルキル - ，- NR²²R²³，NR²²R²³ - (C₁ - C₆) アルキル - ，アリール，チオ - (C₁ - C₆) アルキル - ，(C₁ - C₆) アルキル - チオ - (C₁ - C₆) アルキル - ，(C₁ - C₆) アルコキシ - (C₁ - C₆) アルキル - ，NR¹⁸R¹⁹ - C(O) - (C₁ - C₆) アルキル - または (C₃ - C₆) シクロアルキル - (C₁ - C₆) アルキル - であり；

Het は、1 ~ 9 個の炭素原子および N，O および S から成る群から独立して選択された 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 10 原子の一環または二環のヘテロアリール基であり、ここで環窒素は N - オキシドまたは (C₁ - C₄) アルキル基を有する四級基を形成し得、ここで Het は炭素原子環メンバーにより B に結合され、Het 基は W で置換され；

W は、H，(C₁ - C₆) アルキル，フルオロ - (C₁ - C₆) アルキル - ，ジフルオ

口 - (C₁ - C₆) アルキル - , トリフルオロ - (C₁ - C₆) アルキル - , (C₃ - C₆) シクロアルキル , ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルキル - , ジヒドロキシ - (C₁ - C₆) アルキル - , NR^{2 5} R^{2 6} - (C₁ - C₆) アルキル - , チオ (C₁ - C₆) アルキル - , - OH , (C₁ - C₆) アルコキシ , ハロゲン , - NR⁴ R⁵ , - C (O) OR^{1 7} , - C (O) OR^{1 6} , (C₁ - C₆) アルキルチオ - , R^{2 1} - アリール , R^{2 1} - アリール (C₁ - C₆) アルキル - , アリール (ここで隣接する炭素はメチレンジオキシ基を含む環を形成する) および R^{2 1} - ヘテロアリールから成る群から独立して選択される 1 個 ~ 4 個の置換基であり ;

R⁴ および R⁵ は、H , (C₁ - C₆) アルキル , フェニル , ベンジルおよび (C₃ - C₆) シクロアルキルから成る群から独立して選択されるか、または R⁴ および R⁵ は、一緒になって - (CH₂)₄ - , - (CH₂)₅ - または - (CH₂)₂ NR⁷ - (CH₂)₂ - であり、R⁴ および R⁵ が結合する窒素と環を形成し ;

R⁶ は、H , (C₁ - C₆) アルキルまたはフェニルであり ;

R⁷ は、H , (C₁ - C₆) アルキル , - C (O) - R^{1 6} , - C (O) OR^{1 7} または - SO₂ R^{1 7} であり ;

R⁸ , R^{1 0} および R^{1 1} は、R¹ および - OR¹ から成る群から独立して選択され、但し、任意の二重結合が存在するとき、R^{1 0} は存在しない ;

R⁹ は、H , OH または (C₁ - C₆) アルコキシである ;

B は、- (CH₂)_{n₃} - , cis もしくは trans - (CH₂)_{n₄} CR^{1 2} = CR^{1 2 a} (CH₂)_{n₅} または (CH₂)_{n₄} C C (CH₂)_{n₅} - であり、ここで、n₃ は 0 - 5 であり、n₄ および n₅ は独立して 0 ~ 2 であり、R^{1 2} および R^{1 2 a} は H , (C₁ - C₆) アルキルおよびハロゲンから成る群から独立して選択され ;

X は、点線が単結合を表すとき、- O - または - NR⁶ - であり、または結合が存在しないとき、X は - OH または - NHR^{2 0} であり ;

Y は、点線が単結合のとき、= O , = S , (H , H) , (H , OH) または (H , (C₁ - C₆) アルコキシ) であり、または結合が存在しないとき、Y は、= O , (H , H) , (H , OH) , (H , SH) または (H , (C₁ - C₆) アルコキシ) であり ;

各 R^{1 3} は、H , (C₁ - C₆) アルキル - , (C₃ - C₈) シクロアルキル , - (CH₂)_{n₆} NHC (O) OR^{1 6 b} , - (CH₂)_{n₆} NHC (O) R^{1 6 b} , - (CH₂)_{n₆} NHC (O) NR⁴ R⁵ , - (CH₂)_{n₆} NHSO₂ R^{1 6} , - (CH₂)_{n₆} NHSO₂ NR⁴ R⁵ および - (CH₂)_{n₆} C (O) NR^{2 8} R^{2 9} , ハロアルキル , およびハロゲンから独立して選択され、ここで n₆ は 0 ~ 4 であり ;

各 R^{1 4} は、H , (C₁ - C₆) アルキル , OH , (C₁ - C₆) アルコキシ , R^{2 7} - アリール - (C₁ - C₆) アルキル , ヘテロアリール , ヘテロアリールアルキル , ヘテロシクリル , ヘテロシクリルアルキル , - (CH₂)_{n₆} NHC (O) OR^{1 6 b} , - (CH₂)_{n₆} NHC (O) R^{1 6 b} , - (CH₂)_{n₆} NHC (O) NR⁴ R⁵ , - (CH₂)_{n₆} NHSO₂ R^{1 6} , - (CH₂)_{n₆} NHSO₂ NR⁴ R⁵ , および - (CH₂)_{n₆} C (O) NR^{2 8} R^{2 9} , ハロゲン , およびハロアルキルから独立して選択され、ここで n₆ は 0 ~ 4 であり ;

あるいは、R^{1 3} および R^{1 4} は一緒になって、3 ~ 6 原子のスピロサイクル環またはヘテロスピロサイクル環を形成し、 ;

ここで、R^{1 3} または R^{1 4} の少なくとも 1 つは、- (CH₂)_{n₆} NHC (O) OR^{1 6 b} , - (CH₂)_{n₆} NHC (O) R^{1 6 b} , - (CH₂)_{n₆} NHC (O) NR⁴ R⁵ , - (CH₂)_{n₆} NHSO₂ R^{1 6} , - (CH₂)_{n₆} NHSO₂ NR⁴ R⁵ および - (CH₂)_{n₆} C (O) NR^{2 8} R^{2 9} から成る群から選択され、ここで n₆ は 0 ~ 4 であり ;

点線が単結合を表すとき、R^{1 5} は存在せず、点線に結合が存在しないとき、R^{1 5} は、H , (C₁ - C₆) アルキル , - NR^{1 8} R^{1 9} または - OR^{1 7} であり ;

R^{1 6} は、(C₁ - C₆) アルキル , フェニルおよびベンジルから成る群から独立して選択される ;

R^{16b} は、H, アルコキシ, $(C_1 - C_6)$ アルキル, $(C_1 - C_6)$ アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル -, $R^{22} - O - C(O) - (C_1 - C_6)$ アルキル, $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル, $R^{21} -$ アリール, $R^{21} -$ アリール $(C_1 - C_6)$ アルキル, ハロアルキル, アルケニル, ハロゲン置換されたアルケニル, アルキニル, ハロゲン置換されたアルキニル, $R^{21} -$ ヘテロアリール, $R^{21} - (C_1 - C_6)$ アルキルヘテロアリール, $R^{21} - (C_1 - C_6)$ アルキルヘテロシクロアルキル, $R^{28} R^{29} N - (C_1 - C_6)$ アルキル, $R^{28} R^{29} N - (CO) - (C_1 - C_6)$ アルキル, $R^{28} R^{29} N - (CO) O - (C_1 - C_6)$ アルキル, $R^{28} O(CO) N(R^{29}) - (C_1 - C_6)$ アルキル, $R^{28} S(O)_2 N(R^{29}) - (C_1 - C_6)$ アルキル, $R^{28} R^{29} N - (CO) - N(R^{29}) - (C_1 - C_6)$ アルキル, $R^{28} R^{29} N - S(O)_2 N(R^{29}) - (C_1 - C_6)$ アルキル, $R^{28} - (CO) N(R^{29}) - (C_1 - C_6)$ アルキル, $R^{28} R^{29} N - S(O)_2 - (C_1 - C_6)$ アルキル, $HOS(O)_2 - (C_1 - C_6)$ アルキル, $(OH)_2 P(O)_2 - (C_1 - C_6)$ アルキル, $R^{28} - S - (C_1 - C_6)$ アルキル, $R^{28} - S(O)_2 - (C_1 - C_6)$ アルキルまたはヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルキルであり;

R^{17} , R^{18} および R^{19} は、H, $(C_1 - C_6)$ アルキル, フェニルおよびベンジルから成る群から独立して選択され;

R^{20} は、H, $(C_1 - C_6)$ アルキル, フェニル, ベンジル, $-(CO) R^6$ または $-SO_2 R^6$ であり;

R^{21} は、H, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, ハロゲン, $-NO_2$, $(C_1 - C_6)$ アルキル, $-OH$, $(C_1 - C_6)$ アルコキシ, $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ -, ジ- $(C_1 - C_6)$ アルキル) アミノ -, $NR^{25} R^{26} (C_1 - C_6)$ アルキル -, ヒドロキシ- $(C_1 - C_6)$ アルキル -, $-(CO) OR^{17}$, $-COR^{17}$, $-NHCOR^{16}$, $-NH SO_2 R^{16}$, $-NH SO_2 CH_2 CF_3$, $-(CO) NR^{25} R^{26}$, $-NR^{25} - (CO) NR^{25} R^{26}$, $-S(O) R^{13}$, $-S(O)_2 R^{13}$ および $-S R^{13}$ から成る群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基であり;

R^{22} は、H または $(C_1 - C_6)$ アルキルであり;

R^{23} は、H, $(C_1 - C_6)$ アルキル, $-C(O) R^{24}$, $-SO_2 R^{24}$, $-CONHR^{24}$ または $-SO_2 NHR^{24}$ であり;

R^{24} は、 $(C_1 - C_6)$ アルキル, ヒドロキシ- $(C_1 - C_6)$ アルキル - または $NR^{25} R^{26} - (C_1 - C_6)$ アルキル - であり;

R^{25} および R^{26} は、H および $(C_1 - C_6)$ アルキルから成る群から独立して選択され;

R^{27} は、H, $(C_1 - C_6)$ アルキル, $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル, $(C_1 - C_6)$ アルコキシ, ハロゲンおよび $-OH$ から成る群から選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの置換基であり; および

R^{28} および R^{29} は、H, $(C_1 - C_6)$ アルキル, $(C_1 - C_6)$ アルコキシ, $R^{27} -$ アリール $(C_1 - C_6)$ アルキル, ヘテロアリール, ヘテロアリールアルキル, ヒドロキシ- $(C_1 - C_6)$ アルキル, $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル, ヘテロシクリル, ヘテロシクリルアルキルおよびハロアルキルから成る群から独立して選択され; あるいは

R^{28} および R^{29} は、一緒になって、3 ~ 6 原子のスピロサイクル環またはヘテロスピロサイクル環を形成する、化合物。

【請求項 2】

n が 0 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記必要に応じて二重結合が存在しない、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 および R^2 が、H および $(C_1 - C_6)$ アルキルから成る群から独立して選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 が ($C_1 - C_6$) アルキルであり、 R^2 が H である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^3 が H、 $-OH$ 、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルコキシ、ハロゲン、($C_3 - C_6$) シクロアルキル、 $-C(O)OR^{17}$ または $-NR^{22}R^{23}$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^3 が H または ($C_1 - C_6$) アルキルである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

Het は、炭素環メンバーによって B に結合したピリジルで、W から選択される 1 個または 2 個の置換基により置換される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

W が R^{21} - フェニルまたは R^{21} - ピリジルである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^8 、 R^{10} および R^{11} は、H および ($C_1 - C_6$) アルキルから成る群から各々独立して選択され、 R^9 が H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

B が $-CH=CH-$ である、請求項 1 に記載の化合物。

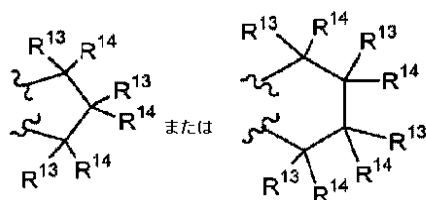
【請求項 12】

任意の単結合が存在し、X が $-O-$ であり、Y が $=O$ でありおよび R^{15} が存在しない、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

Q が

【化 4】

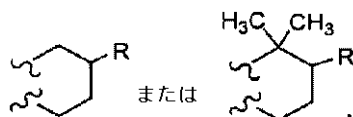


であり、 R^{13} および R^{14} の少なくとも 1 つが R である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

Q が

【化 5】



である、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

R が $-(CH_2)_{n6}NHC(O)OR^{16b}$ 、 $-(CH_2)_{n6}NHCOR^{16b}$ 、 $-(CH_2)_{n6}NHC(O)NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_{n6}NH SO_2R^{16}$ または $-(CH_2)_{n6}NH SO_2NR^4R^5$ であり； R^{16b} 、 R^{16} および R^4 が ($C_1 - C_6$) アルキルであり； R^5 が H であり、 n_6 が 0 ~ 4 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

R が $-NHC(O)OR^{16b}$ 、 $-NHC(O)R^{16b}$ または $-NHC(O)NR^4R^5$ であり、 R^{16b} および R^4 が ($C_1 - C_6$) アルキルであり、 R^5 が H である、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

R が $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{16b}$ であり、 R^{16b} が $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキルである、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

n が 0 であり、任意の単結合が存在し、X が $-\text{O}-$ 、Y が $=\text{O}$ であり、および R^{15} が存在しない、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

R^2 、 R^3 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} が各水素であり、 R^1 が $-\text{CH}_3$ であり、B が $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、Het が W - ピリジルであり、W が R^{21} - フェニルまたは R^{21} - ピリジルであり、 R^{21} が $-\text{CF}_3$ または F である、請求項 18 に記載の化合物。

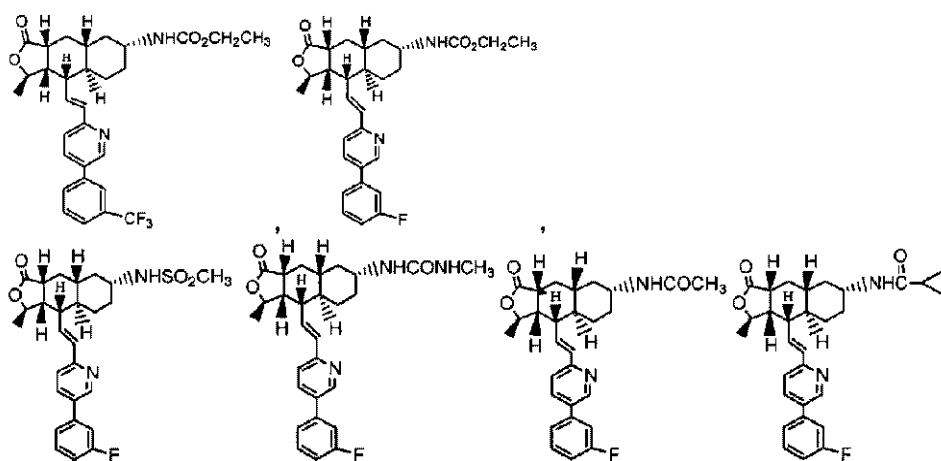
【請求項 20】

R が $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{16b}$ であり、 R^{16b} が $-\text{CH}_3$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ である、請求項 19 に記載の化合物。

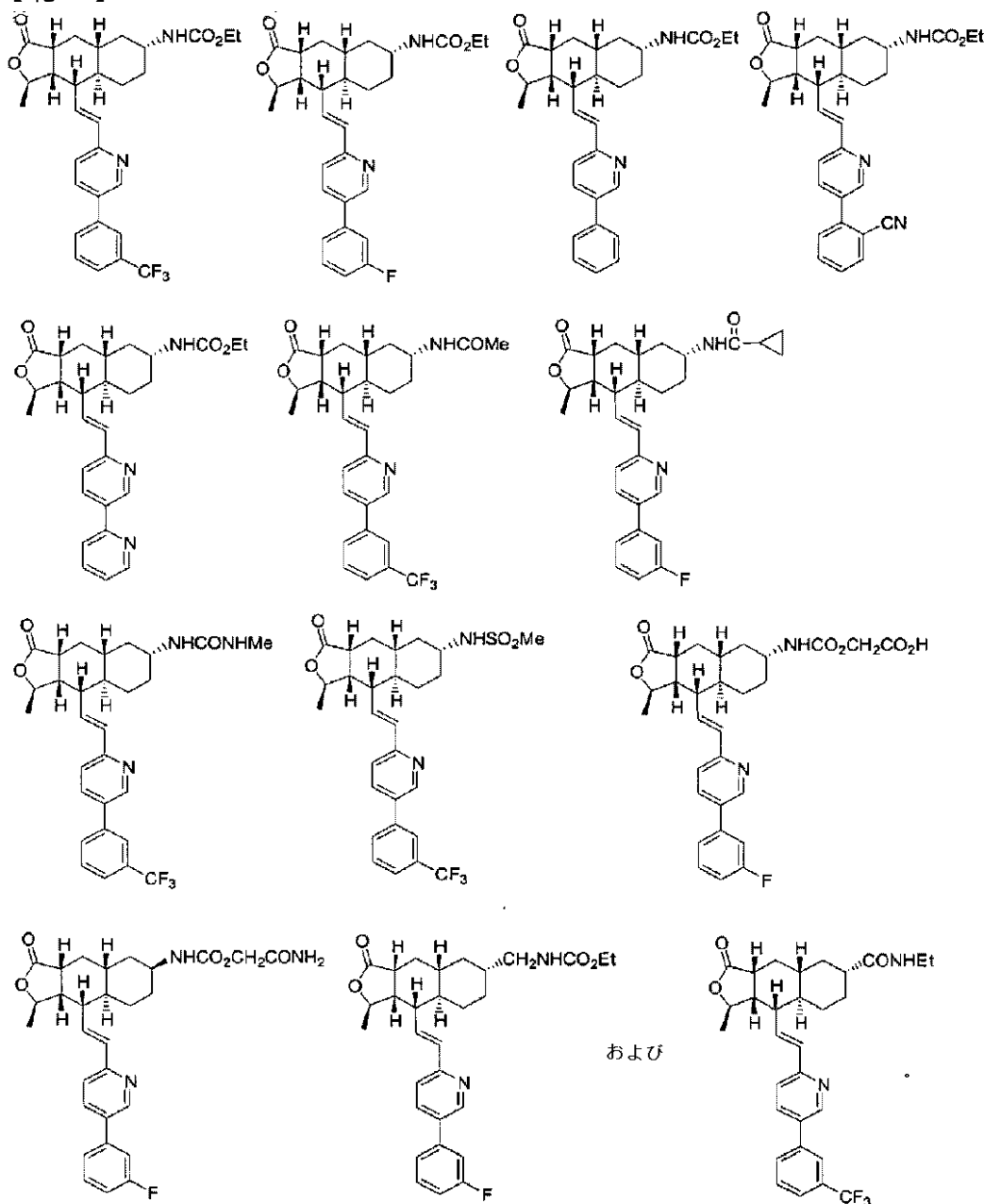
【請求項 21】

以下：

【化 6】



【化 7】



から成る群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

前記塩が硫酸水素塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

有効量の請求項 1 に記載の化合物および薬学的に受容可能な担体を含む薬学的組成物。

【請求項 2 4】

有効量の請求項 1 に記載の化合物を含む、トロンビンレセプターを阻害するための組成物。

【請求項 2 5】

有効量の請求項 1 に記載の化合物を含む、血栓症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、高血圧、狭心症、不整脈、心不全、心筋梗塞、糸球体腎炎、血栓性脳卒中、血栓塞栓性脳卒中、末梢性血管性疾患、炎症障害、大脳虚血または癌を処置するための組成物。

【請求項 2 6】

有効量の請求項 1 に記載の化合物を含む、血栓症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、高

血圧、狭心症、不整脈、心不全、心筋梗塞、糸球体腎炎、血栓性脳卒中、血栓塞栓性脳卒中、末梢性血管性疾患、炎症障害、大脳虚血または癌を処置するための組成物であり、該組成物は、さらなる心臓血管薬と組み合わせ、て投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 27】

さらなる心臓血管薬がトロンボキサン A₂ 生合成インヒビター、GPIIb/IIIa アンタゴニスト、トロンボキサンアンタゴニスト、アデノシン二リン酸インヒビター、シクロオキシゲナーゼインヒビター、アンジオテンシンアンタゴニスト、エンドセリン (endothelin) アンタゴニスト、アンジオテンシン変換酵素インヒビター、中性エンドペプチダーゼインヒビター、抗血液凝固剤、利尿薬および血小板凝集インヒビターから成る群から選択される、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 28】

さらなる心臓血管薬がアスピリンまたはクロピドグレル (clopidogrel) 硫酸水素塩である、請求項 27 に記載の組成物。

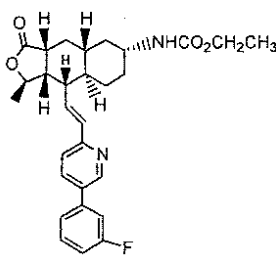
【請求項 29】

有効量の請求項 21 に記載の化合物を、アスピリンまたはクロピドグレルからなる群より選択される一つ以上のさらなる心臓血管薬と組み合わせ、て含む、薬学的組成物。

【請求項 30】

有効量の以下の構造の化合物：

【化 8】



またはその薬学的に受容可能な塩を、アスピリンまたはクロピドグレルからなる群より選択される一つ以上のさらなる心臓血管薬と組み合わせ、て含む、薬学的組成物。

【請求項 31】

有効量の請求項 29 に記載の薬学的組成物を含む、血栓症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、高血圧、狭心症、不整脈、心不全、心筋梗塞、糸球体腎炎、血栓性脳卒中、血栓塞栓性脳卒中、末梢性血管性疾患、または大脳虚血を処置するための組成物。

【請求項 32】

有効量の請求項 30 に記載の薬学的組成物を含む、血栓症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、高血圧、狭心症、不整脈、心不全、心筋梗塞、糸球体腎炎、血栓性脳卒中、血栓塞栓性脳卒中、末梢性血管性疾患、または大脳虚血を処置するための組成物。