

【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 07 D 405/06	(2006.01)
A 61 K 31/443	(2006.01)
A 61 P 7/02	(2006.01)
A 61 P 9/00	(2006.01)
A 61 P 9/04	(2006.01)
A 61 P 9/06	(2006.01)
A 61 P 9/10	(2006.01)
A 61 P 9/12	(2006.01)
A 61 P 13/12	(2006.01)
A 61 P 29/00	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
C 07 D 405/14	(2006.01)

【F I】

C 07 D 405/06	C S P
A 61 K 31/443	
A 61 P 7/02	
A 61 P 9/00	
A 61 P 9/04	
A 61 P 9/06	
A 61 P 9/10	
A 61 P 9/12	
A 61 P 13/12	
A 61 P 29/00	
A 61 P 35/00	
A 61 P 43/00	1 1 1
C 07 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

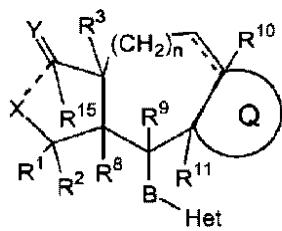
【補正の内容】

【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：单一の点線は任意の単結合を表し；

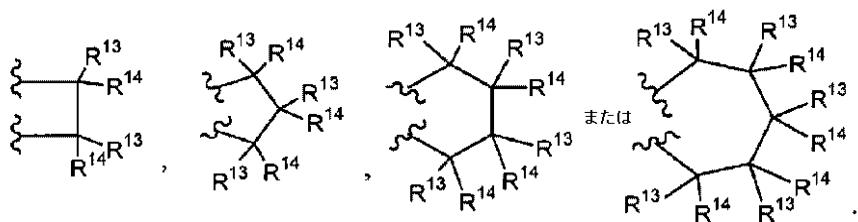
【化2】

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

□ - (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 - , NR²R²- (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 , - NR⁴R⁵ , - C(O)OR¹⁷ , - C(O)OR¹⁶ , (C₁ - C₆) アルキルチオ - , R²¹ - アリール , R²¹ - 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 R²¹ - 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、一緒にになって - (CH₂)₄ - , - (CH₂)₅ - または - (CH₂)₂NR⁷ - (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) - R¹⁶ , - C(O)OR¹⁷ または - SO₂R¹⁷ であり ;

R⁸ , R¹⁰ および R¹¹ は、R¹ および - OR¹ からな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、R¹⁰ 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)_n₄CR¹² = C R¹²^a (CH₂)_n₅ または (CH₂)_n₄C 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、R¹² および R¹²^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 - NHR²⁰ 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 R¹³ は、H , (C₁ - C₆) アルキル - , (C₃ - C₈) シクロアルキル , - (CH₂)_n₆NHC(O)OR¹⁶^b , - (CH₂)_n₆NHC(O)R¹⁶^b , - (CH₂)_n₆NHC(O)NR⁴R⁵ , - (CH₂)_n₆NHSO₂R¹⁶ , - (CH₂)_n₆NHSO₂NR⁴R⁵ および - (CH₂)_n₆C(O)NR²⁸R²⁹ , 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 R¹⁴ は、H , (C₁ - C₆) アルキル , OH , (C₁ - C₆) アルコキシ , R²⁷ - 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)_n₆NHC(O)OR¹⁶^b , - (CH₂)_n₆NHC(O)R¹⁶^b , - (CH₂)_n₆NHC(O)NR⁴R⁵ , - (CH₂)_n₆NHSO₂R¹⁶ , - (CH₂)_n₆NHSO₂NR⁴R⁵ , および - (CH₂)_n₆C(O)NR²⁸R²⁹ , 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、R¹³ および R¹⁴ は一緒にになって、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、R¹³ または R¹⁴ の少なくとも 1 つは、- (CH₂)_n₆NHC(O)OR¹⁶^b , - (CH₂)_n₆NHC(O)R¹⁶^b , - (CH₂)_n₆NHC(O)NR⁴R⁵ , - (CH₂)_n₆NHSO₂R¹⁶ , - (CH₂)_n₆NHSO₂NR⁴R⁵ および - (CH₂)_n₆C(O)NR²⁸R²⁹ 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、R¹⁵ は存在せず、点線に結合が存在しないとき、R¹⁵ は、H , (C₁ - C₆) アルキル , - NR¹⁸R¹⁹ または - OR¹⁷ であり ;

R¹⁶ 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 ;

$R^{1 \sim 6}$ 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-、 $R^{2 \sim 2} - O - C(O) - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $R^{2 \sim 1} -$ アリール、 $R^{2 \sim 1} -$ 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、 $R^{2 \sim 1} -$ ヘテロアリ-ル、 $R^{2 \sim 1} - (C_1 - C_6)$ アルキルヘテロアリ-ル、 $R^{2 \sim 1} - (C_1 - C_6)$ アルキルヘテロシクロアルキル、 $R^{2 \sim 8} R^{2 \sim 9} N - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $R^{2 \sim 8} R^{2 \sim 9} N - (CO) - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $R^{2 \sim 8} R^{2 \sim 9} N - (CO) O - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $R^{2 \sim 8} O(CO)N(R^{2 \sim 9}) - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $R^{2 \sim 8} S(O)_2 N(R^{2 \sim 9}) - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $R^{2 \sim 8} R^{2 \sim 9} N - S(O)_2 N(R^{2 \sim 9}) - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $R^{2 \sim 8} R^{2 \sim 9} N - S(O)_2 - (C_1 - C_6)$ 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、 $R^{2 \sim 8} - S - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $R^{2 \sim 8} - S(O)_2 - (C_1 - C_6)$ アルキルまたはヒドロキシ($C_1 - C_6$)アルキルであり；

$R^{1 \sim 7}$ 、 $R^{1 \sim 8}$ および $R^{1 \sim 9}$ 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；

$R^{2 \sim 0}$ 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_2R^6 であり；

$R^{2 \sim 1}$ は、H、-CN、-CF₃、-OCF₃、ハロゲン、-NO₂、 $(C_1 - C_6)$ 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^{2 5}R^{2 6}($C_1 - C_6$)アルキル-、ヒドロキシ- $(C_1 - C_6)$ アルキル-、- $(CO)OR^{1 \sim 7}$ 、-COR^{1 7}、-NHCOR^{1 6}、-NHSO₂R^{1 6}、-NHSO₂CH₂CF₃、- $(CO)NR^{2 5}R^{2 6}$ 、-NR^{2 5}- $(CO)NR^{2 5}R^{2 6}$ 、-S(O)R^{1 3}、-S(O)₂R^{1 3}および-SR^{1 3}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；

$R^{2 \sim 2}$ は、Hまたは $(C_1 - C_6)$ アルキルであり；

$R^{2 \sim 3}$ は、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、-C(O)R^{2 4}、-SO₂R^{2 4}、-CO-NHR^{2 4}または-SO₂NHR^{2 4}であり；

$R^{2 \sim 4}$ 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^{2 5}R^{2 6}-(($C_1 - C_6$)アルキル)-であり；

$R^{2 \sim 5}$ および $R^{2 \sim 6}$ 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；

$R^{2 \sim 7}$ 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

$R^{2 \sim 8}$ および $R^{2 \sim 9}$ は、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、R^{2 7}-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

$R^{2 \sim 8}$ および $R^{2 \sim 9}$ は、一緒にになって、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)OR¹ または -NR²₂R²₃ 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】

H e t 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 R²₁-フェニルまたは R²₁-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。

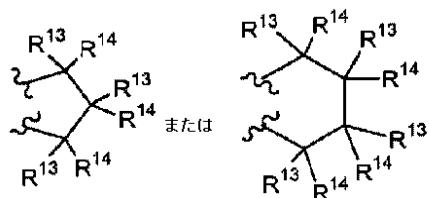
【請求項 12】

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 R¹₅ 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】

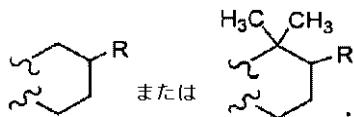


であり、 R^{13} および R^{14} の少なくとも 1 つが R である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

Q が

【化 5】



である、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 15】

R が -(C_2H_5)_n₆NHC(O)OR¹₆^b、-(C_2H_5)_n₆NHCOR¹₆^b、- $(C_2H_5)_n_6NHC(O)NR^4R^5$ 、- $(C_2H_5)_n_6NHSO_2R^1_6$ または - $(C_2H_5)_n_6NHSO_2NR^4R^5$ であり； R^{16} ^b、 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)OR¹₆^b、-NHC(O)R¹₆^b または -NHC(O)NR⁴R⁵ であり、 R^{16} ^b 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 1 5 に記載の化合物。

【請求項 17】

R が - N H C (O) O R^{1~6 b} であり、 R^{1~6 b} が (C₁ - C₆) アルキルである、請求項 1 6 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

n が 0 であり、任意の単結合が存在し、 X が - O - 、 Y が = O であり、および R^{1~5} が存在しない、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

R² 、 R³ 、 R⁸ 、 R⁹ 、 R^{1~0} および R^{1~1} が各水素であり、 R¹ が - C H₃ であり、 B が - C H = C H - であり、 H e t が W - ピリジルであり、 W が R^{2~1} - フェニルまたは R^{2~1} - ピリジルであり、 R^{2~1} が - C F₃ または F である、請求項 1 8 に記載の化合物。

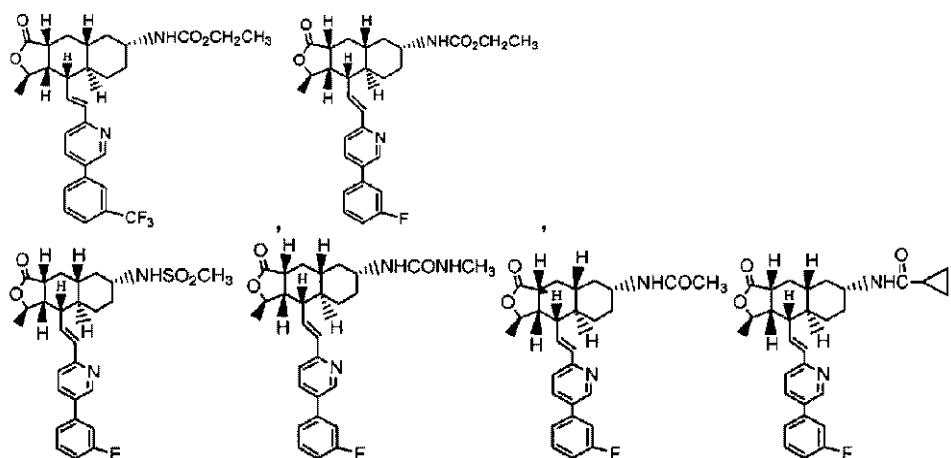
【請求項 2 0】

R が - N H C (O) O R^{1~6 b} であり、 R^{1~6 b} が - C H₃ または - C H₂ C H₃ である、請求項 1 9 に記載の化合物。

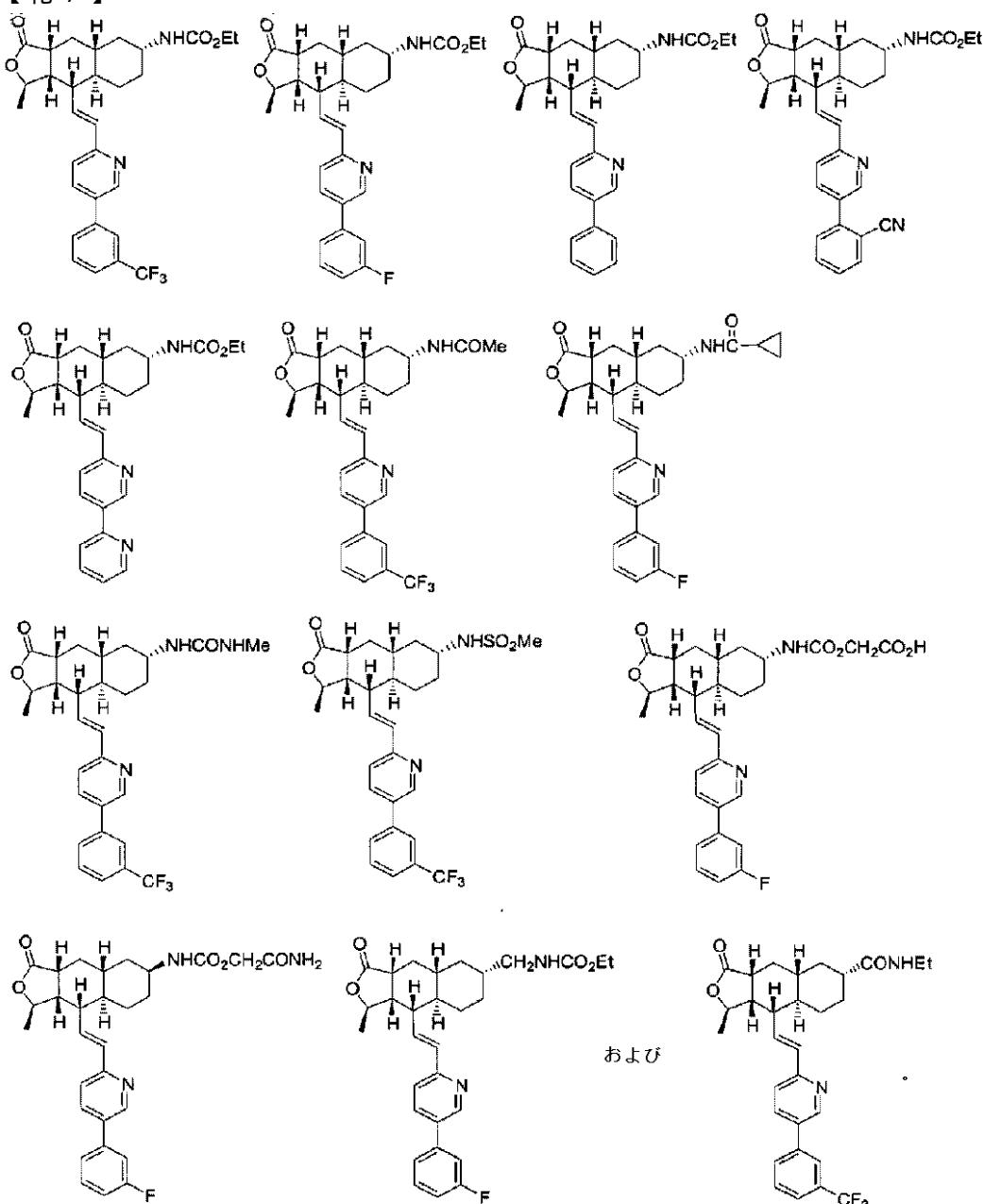
【請求項 2 1】

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22】

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23】

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24】

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25】

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26】

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、アデノシンニ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(en dothelin)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。

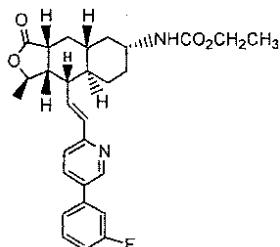
【請求項 29】

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。