

【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9月24日(2009.9.24)

【公表番号】特表2009-504762(P2009-504762A)

【公表日】平成21年2月5日(2009.2.5)

【年通号数】公開・登録公報2009-005

【出願番号】特願2008-527122(P2008-527122)

【国際特許分類】

C 0 7 D 209/08 (2006.01)

A 6 1 K 31/404 (2006.01)

C 0 7 D 401/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/4709 (2006.01)

C 0 7 D 401/06 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/06 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 209/08 C S P

A 6 1 K 31/404

C 0 7 D 401/10

A 6 1 K 31/454

C 0 7 D 401/14

A 6 1 K 31/4709

C 0 7 D 401/06

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 7/02

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/10 1 0 1

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/06

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成21年8月10日(2009.8.10)

【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

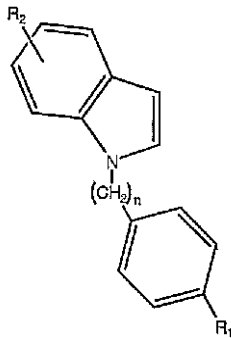
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1 :

【化 1】



式 1

[式中、

R_1 は C_{1-6} アルキルである；

R_2 は $NR_3SO_2R_4$ または $NHC(=O)NHR_5$ である；

R_3 は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ペルフルオロアルキル、ベンジル、フェニル、またはヘテロシクリルである；

R_4 は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ペルフルオロアルキル、ベンジル、フェニル、またはヘテロシクリルである；

ただし、 R_3 または R_4 のどちらか一方は $COOR_6$ で置換されるものとする；

R_5 は、フェニル (CO_2H) または $-C_{1-6}$ アルキル (CO_2H) [式中、アルキル基は、適宜、フェニルまたはベンジルで置換される] である；

R_6 は水素または C_{1-6} アルキルである；そして

n は 1 ~ 4 である]

を持つ化合物または薬学的に許容できるその塩もしくはエステル型。

【請求項 2】

R_5 が $-C_{1-6}$ アルキル (CO_2H) [式中、アルキル基はフェニルまたはベンジルで置換される] である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R_3 が水素であるか、非置換の、または $COOR_6$ で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ペルフルオロアルキル、ベンジル、フェニル、またはヘテロシクリルである、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R_4 が、非置換の、または $COOR_6$ で置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ペルフルオロアルキル、ベンジル、フェニル、またはヘテロシクリルである、請求項 1 ~ 3 いずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

n が 1 である、請求項 1 ~ 4 いずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

以下の化合物：

3 - [({ [1 - (4 - tert - ブチルベンジル) - 1 H - インドール - 5 - イル] アミノ } カルボニル) アミノ] 安息香酸；

3 - ({ [1 - (4 - tert - ブチルベンジル) - 1 H - インドール - 5 - イル] アミノ } スルホニル) 安息香酸；

{ベンゼンスルホニル - [1 - (4 - t e r t - ブチル - ベンジル) - 1 - インドール - 5 - イル] - アミノ } - 酢酸 ;

4 - { [[1 - (4 - t e r t - ブチルベンジル) - 1 H - インドール - 5 - イル] (フェニルスルホニル) アミノ] メチル } 安息香酸 ;

4 - ({ [1 - (4 - t e r t - ブチルベンジル) - 1 H - インドール - 5 - イル] アミノ } スルホニル) 安息香酸 ;

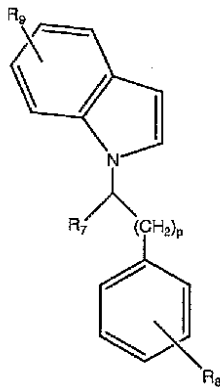
N - ({ [1 - (4 - t e r t - ブチルベンジル) - 1 H - インドール - 5 - イル] アミノ } カルボニル) - L - フェニルアラニン ;

の一つである、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩もしくはエステル型。

【請求項 7】

式 2 :

【化 2】



式 2

[式中、

R_7 は水素、 CO_2H 、または $CONHNH_2$ である ;

p は 0 ~ 4 である ;

R_8 は水素、 $-C_{1-6}$ アルコキシ (CO_2H)、 $C(=O)NR_{10}R_{11}$ または $C(=O)$ アミノ酸である ;

R_{10} および R_{11} は、それらが結合している窒素と共に一緒になって、2 ~ 8 個の炭素環原子を含む 3 ~ 9 員飽和環を形成する ;

ただし、 R_8 が水素である場合、 R_7 は CO_2H または $CONHNH_2$ であるものとする ;

R_9 は $NR_{12}SO_2R_{13}$ である ;

R_{12} は H であるか、非置換の、または OCF_3 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ペルフルオロアルキル、ベンジル、フェニル、もしくはヘテロシクリルで置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ペルフルオロアルキル、ベンジル、フェニル、またはヘテロシクリルである ;

R_{13} は、非置換の、または OCF_3 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ペルフルオロアルキル、ベンジル、フェニル、もしくはヘテロシクリルで置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ペルフルオロアルキル、ベンジル、フェニル、またはヘテロシクリルである]

を持つ化合物または薬学的に許容できるその塩もしくはエステル型。

【請求項 8】

前記アルキル、ペルフルオロアルキル、ベンジル、フェニル、およびヘテロシクリル基が非置換であるか、 OCF_3 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ペルフルオロアルキル、ベンジル、フェニル、またはヘテロシクリルで置換される、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

アミノ酸が - アラニン、フェニルアラニン、または - $\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$ [式中、 R_{18} および R_{19} は、それらが結合している窒素と共に一緒になって、 CO_2H または $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルコキシで置換された、2 ~ 8 個の炭素環原子を含む 3 ~ 9 員飽和環を形成する] である、請求項 7 または請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

以下の化合物：

[4 - ({ 5 - [(1 , 1' - ビフェニル - 4 - イルスルホニル) アミノ] - 1 H - インドール - 1 - イル } メチル) フェノキシ] 酢酸；

{ 4 - [(5 - { [(4 - tert - ブチルフェニル) スルホニル] アミノ } - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル] フェノキシ } 酢酸；

3 - フェニル - 2 - [5 - ({ [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } アミノ) - 1 H - インドール - 1 - イル] プロパン酸；

1 - { 4 - [(5 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) スルホニル] アミノ } - 1 - インドール - 1 イル) メチル] ベンゾイル } ピペリジン - 4 - カルボン酸；

1 - [4 - ({ 5 - [(1 , 1' - ビフェニル - 4 - イルスルホニル) アミノ] - 1 - インドール - 1 - イル } メチル) ベンゾイル] ピペリジン - 4 - カルボン酸；

1 - { 4 - [(5 - { [(4 - tert - ブチルフェニル) スルホニル] アミノ } - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } ピペリジン - 4 - カルボン酸；

N - (4 - { [5 - ({ [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } アミノ) - 1 H - インドール - 1 - イル] メチル } ベンゾイル) - - アラニン；

N - [4 - ({ 5 - [(1 , 1' - ビフェニル - 4 - イルスルホニル) アミノ] - 1 H - インドール - 1 - イル } メチル) ベンゾイル] - - アラニン；

N - { 4 - [(5 - { [(4 - tert - ブチルフェニル) スルホニル] アミノ } - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - - アラニン；

N - [4 - ({ 5 - [(フェニルスルホニル) アミノ] - 1 H - インドール - 1 - イル } メチル) ベンゾイル] - L - フェニルアラニン；

N - (4 - { [5 - ({ [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } アミノ) - 1 H - インドール - 1 - イル] メチル } ベンゾイル) - L - フェニルアラニン；

N - [4 - ({ 5 - [(1 , 1' - ビフェニル - 4 - イルスルホニル) アミノ] - 1 H - インドール - 1 - イル } メチル) ベンゾイル] - L - フェニルアラニン；

N - { 4 - [(5 - { [(4 - tert - ブチルフェニル) スルホニル] アミノ } - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル] ベンゾイル } - L - フェニルアラニン；

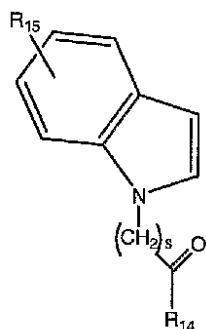
N - [1 - (1 - ベンジル - 2 - ヒドラジノ - 2 - オキシエチル) - 1 H - インドール - 5 - イル] - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホンアミド；

の一つである、請求項 7 に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩もしくはエステル型。

【請求項 11】

式 3：

【化 3】



式 3

[式中、

R_{14} は -OH、 C_{1-6} アルコキシ、またはアミノ酸である；

R_{15} は $NR_{16}SO_2R_{17}$ である；

R_{16} は H であるか、非置換の、または OCF_3 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ペルフルオロアルキル、ベンジル、フェニル、もしくはヘテロシクリルで置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ペルフルオロアルキル、ベンジル、フェニル、またはヘテロシクリルである；

R_{17} は、非置換の、または OCF_3 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ペルフルオロアルキル、ベンジル、フェニル、もしくはヘテロシクリルで置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ペルフルオロアルキル、ベンジル、フェニル、またはヘテロシクリルである；そして

s は 1 ~ 4 である]

を持つ化合物または薬学的に許容できるその塩もしくはエステル型。

【請求項 12】

R_{14} が -OH または C_{1-6} アルコキシである場合に、 R_{16} または R_{17} が OCF_3 、ベンジル、フェニル、またはヘテロシクリルで置換される、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

R_{14} がアルファアミノ酸または $NR_{18}R_{19}$ [式中、 R_{18} および R_{19} は、それらが結合している窒素と共に一緒になって、 CO_2H または $C(O)C_{1-6}$ アルコキシで置換された、2 ~ 8 個の炭素環原子を含む 3 ~ 9 員飽和環を形成する] である、請求項 11 または請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

以下の化合物：

{ 5 - [(1 , 1' - ビフェニル - 4 - イルスルホニル) アミノ] - 1 H - インドール - 1 - イル } 酢酸；

N - ({ 5 - [(1 , 1' - ビフェニル - 4 - イルスルホニル) アミノ] - 1 H - インドール - 1 - イル } アセチル) - L - フェニルアラニン；

N - [(5 - { [(4 - tert - ブチルフェニル) スルホニル] アミノ } - 1 H - インドール - 1 - イル) アセチル] - L - フェニルアラニン；

N - ({ 5 - [(1 , 1' - ビフェニル - 4 - イルスルホニル) アミノ] - 1 H - インドール - 1 - イル } アセチル) - L - ロイシン；

N - [(5 - { [(4 - tert - ブチルフェニル) スルホニル] アミノ } - 1 H - インドール - 1 - イル) アセチル] - L - ロイシン；

N - { [5 - ({ [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } アミノ) - 1 - インドール - 1 - イル] アセチル } - L - フェニルアラニン；

N - ({ 5 - [(キノリン - 8 - イルスルホニル) アミノ] - 1 - インドール - 1 - イル } アセチル) - L - フェニルアラニン；

N - { [5 - ({ [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } アミノ) - 1 H - インドール - 1 - イル] アセチル } - L - ロイシン；

1 - { [5 - ({ [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } アミノ) - 1 H - インドール - 1 - イル] アセチル } ピペリジン - 4 - カルボン酸；

1 - ({ 5 - [(キノリン - 8 - イルスルホニル) アミノ] - 1 H - インドール - 1 - イル } アセチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸；

1 - ({ 5 - [(1 , 1' - ビフェニル - 4 - イルスルホニル) アミノ] - 1 H - インドール - 1 - イル } アセチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸；

1 - [(5 - { [(4 - tert - ブチルフェニル) スルホニル] アミノ } - 1 H - インドール - 1 - イル) アセチル] ピペリジン - 4 - カルボン酸；

N - ({ 5 - [(キノリン - 8 - イルスルホニル) アミノ] - 1 H - インドール - 1 - イル } アセチル) - L - ロイシン；

の一つである、請求項 11 に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩もしくはエス

テル型。

【請求項 15】

P A I - 1 活性を阻害するための組成物であって、薬学的有効量の請求項 1 ~ 14 いずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 16】

P A I - 1 関連障害を処置するための組成物であって、薬学的有効量の請求項 1 ~ 14 いずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 17】

前記 P A I - 1 関連障害が線維素溶解系の機能障害である、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記 P A I - 1 関連障害が血栓症、心房細動、肺線維症、心筋虚血、脳卒中、外科手術の血栓塞栓性合併症、心血管疾患、アテローム斑形成、慢性閉塞性肺疾患、腎線維症、多嚢胞性卵巣症候群、糖尿病、アルツハイマー病、または癌である、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記血栓症が、静脈血栓症、動脈血栓症、脳血栓症、および深部静脈血栓症からなる群より選択される、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記 P A I - 1 関連障害が、対象におけるインスリン依存性糖尿病によって引き起こされる心血管疾患である、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記薬学的有効量が 25 mg / kg / 日 ~ 200 mg / kg / 日である、請求項 15 ~ 20 いずれか一項に記載の組成物。

【請求項 22】

細胞を請求項 1 ~ 14 いずれか一項に記載の化合物と接触させる工程を含む方法。

【請求項 23】

P A I - 1 活性を阻害するための医薬の製造における、薬学的有効量の請求項 1 ~ 14 いずれか一項に記載の化合物の、使用。

【請求項 24】

P A I - 1 関連障害を処置するための医薬の製造における、薬学的有効量の請求項 1 ~ 14 いずれか一項に記載の化合物の、使用。

【請求項 25】

前記 P A I - 1 関連障害が線維素溶解系の機能障害である、請求項 24 に記載の使用。

【請求項 26】

前記 P A I - 1 関連障害が血栓症、心房細動、肺線維症、心筋虚血、脳卒中、外科手術の血栓塞栓性合併症、心血管疾患、アテローム斑形成、慢性閉塞性肺疾患、腎線維症、多嚢胞性卵巣症候群、糖尿病、アルツハイマー病、または癌である、請求項 24 に記載の使用。

。

【請求項 27】

前記血栓症が、静脈血栓症、動脈血栓症、脳血栓症、および深部静脈血栓症からなる群より選択される、請求項 26 に記載の使用。

【請求項 28】

前記 P A I - 1 関連障害が、対象におけるインスリン依存性糖尿病によって引き起こされる心血管疾患である、請求項 24 に記載の使用。

【請求項 29】

前記薬学的有効量が 25 mg / kg / 日 ~ 200 mg / kg / 日である、請求項 23 ~ 28 いずれか一項に記載の使用。