

【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17年1月13日(2005.1.13)

【公表番号】特表2000-512631(P2000-512631A)

【公表日】平成12年9月26日(2000.9.26)

【出願番号】特願平10-500502

【国際特許分類第7版】

C 0 7 D 205/04

A 6 1 K 31/00

A 6 1 K 31/395

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/445

C 0 7 D 207/16

C 0 7 D 401/04

C 0 7 D 405/06

【F I】

C 0 7 D 205/04

A 6 1 K 31/00 6 0 7 A

A 6 1 K 31/395 6 0 2

A 6 1 K 31/40 6 0 1

A 6 1 K 31/445 6 1 0

C 0 7 D 207/16

C 0 7 D 401/04

C 0 7 D 405/06

【手続補正書】

【提出日】平成16年5月24日(2004.5.24)

【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16年 5 月 24 日

特許庁長官 今 井 康 夫 殿

1. 事件の表示

平成10年特許願第500502号

2. 補正をする者

住 所 スウェーデン国エス-151 85 セーデルテイエ (番地なし)

名 称 アストラゼネカ・アクチエボラーク

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

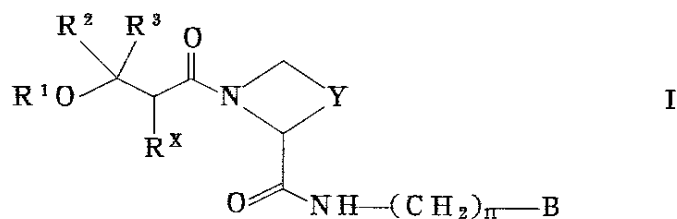
7. 補正の内容

請求の範囲を別紙のとおり補正します。



請求の範囲

1. 式 I



の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

上記式において、

R^1 は、H、 $C(O)R^{11}$ 、 $SiR^{12}R^{13}R^{14}$ または C_{1-6} アルキルを示し、後者の基は、場合によっては OR^{15} または $(CH_2)_qR^{16}$ から選択された1個または2個以上の置換分によって置換されているかまたは終結していてもよく；

R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、独立してH、フェニルまたは C_{1-6} アルキルを示し；

R^{16} は、 C_{1-4} アルキル、フェニル、OH、 $C(O)OR^{17}$ または $C(O)N(H)R^{18}$ を示し；

R^{18} は、H、 C_{1-4} アルキルまたは $CH_2C(O)OR^{19}$ を示し；

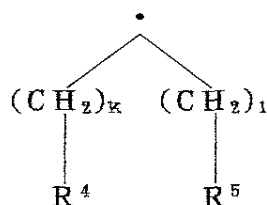
R^{15} および R^{17} は、独立して、H、 C_{1-6} アルキルまたは C_{7-9} アルキルフェニルを示し；

R^{11} および R^{19} は、独立して、Hまたは C_{1-4} アルキルを示し；そして

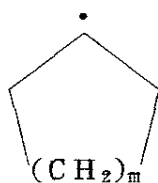
q は、0、1または2を示し；

R^2 および R^3 は、Hを示し；

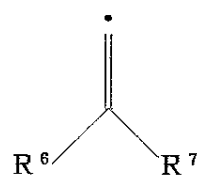
R^X は、式II a、II bまたはII c



II a



II b



II c

〔式中、

k 、 l および m は、独立して、0、1、2、3または4を示し；

R^4 および R^5 は、独立して、H、 $\text{Si}(\text{Me})_3$ 、1-または2-ナフチル、多環式ヒドロカルビル基、 $\text{CHR}^{41}\text{R}^{42}$ または C_{1-4} アルキル（後者の基は、場合によっては1個または2個以上の弗素原子により置換されていてもよい）または C_{3-8} シクロアルキルフェニル、メチレンジオキシフェニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、クマラノニル、クマリニルまたはジヒドロクマリニル（後者の12個の基は、場合によっては1個または2個以上の C_{1-4} アルキル（後者の基は、場合によっては1個または2個以上のハロゲン置換分によって置換されていてもよい）、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 SO_2NH_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ または $\text{N}(\text{H})\text{R}^{43}$ によって置換されていてもよい）を示し；

R^{41} および R^{42} は、独立して、シクロヘキシルまたはフェニルを示し；

R^6 および R^7 は、独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、フェニル（後者の基は、場合によっては1個または2個以上の C_{1-4} アルキル（後者の基は、場合によっては1個または2個以上のハロゲン置換分によって置換されていてもよい）、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 SO_2NH_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ または $\text{N}(\text{H})\text{R}^{44}$ によって置換されていてもよい）を示すかまたはこれらが結合している炭素原子と一

緒になってC₃₋₈シクロアルキル環を形成し；

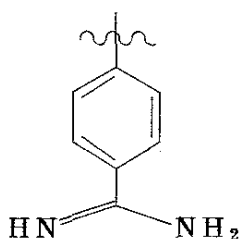
R⁴³およびR⁴⁴は、独立して、H、またはC(0)R⁴⁵を示し；そして

R⁴⁵は、H、C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄アルコキシを示す]の構造フラグメントを示し；

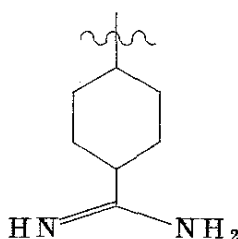
Yは、CH₂、(CH₂)₂、CH=CH、(CH₂)₃、CH₂CH=CHまたはCH=CHCH₂（後者の3個の基は、場合によってはC₁₋₄アルキル、メチレン、オキソまたはヒドロキシによって置換されていてもよい）を示し；

nは0、1、2、3または4を示し；そして

Bは、式IV aまたはIV c



IV a

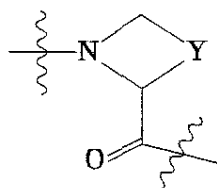


IV c

の構造フラグメントを示す。

2. R¹が場合によっては置換されていてもよいC₁₋₆アルキルまたはHを示す請求項1記載の式Iの化合物。
3. R¹がHを示す請求項2記載の式Iの化合物。
4. R²が式II aの構造フラグメントを示す請求項1～3の何れかの項記載の式Iの化合物。
5. YがCH₂または(CH₂)₂を示す請求項1～4の何れかの項記載の式Iの化合物。
6. nが1を示す請求項1または2～5の何れかの項記載の式Iの化合物。
7. Bが式IV aの構造フラグメントを示す請求項1～6の何れかの項記載の式Iの化合物。

8. フラグメント



が、S配置にある請求項1～7の何れかの項記載の式Iの化合物。

9. 化合物が、

(R)-PhCH(CH₂OH)-C(O)-Aze-Pab ;

(S)-PhCH(CH₂OH)-C(O)-Aze-Pab ;

(R)-3-メトキシフェニル-CH(CH₂OH)-C(O)-Aze-Pab ;

(S)-3-メトキシフェニル-CH(CH₂OH)-C(O)-Aze-Pab ;

(R, S)-3, 4-ジメトキシフェニル-CH(CH₂OH)-C(O)-Aze-Pab ;

(R)-2-ナフチル-CH(CH₂OH)-C(O)-Aze-Pab ;

(S)-2-ナフチル-CH(CH₂OH)-C(O)-Aze-Pab ;

(R)-2, 5-ジメトキシフェニル-CH(CH₂OH)-C(O)-Aze-Pab ;

(S)-2, 5-ジメトキシフェニル-CH(CH₂OH)-C(O)-Aze-Pab ;

(S)-3-メトキシフェニル-CH(CH₂OH)-C(O)-Pro-Pab ;

(R)-3-メトキシフェニル-CH(CH₂OH)-C(O)-Pro-Pab ;

(R, S)-3-アミノフェニル-CH(CH₂OH)-C(O)-Pro-Pab ;

(R)-3-(メチルアミノ)フェニル-CH(CH₂OH)-C(O)-Pro-Pab ;

(S)-3-(メチルアミノ)フェニル-CH(CH₂OH)-C(O)-Pro-Pab ;

(S)-PhCH(CH₂OH)-C(O)-Pro-Pab ;

(R, S)-3, 5-ジメチルフェニル-CH(CH₂OH)-C(O)-Aze-Pab ;

(S)-3-(トリフルオロメチル)フェニル-CH(CH₂OH)-C(O)-Pro-Pab ;

(R)-3-(トリフルオロメチル)フェニル-CH(CH₂OH)-C(O)-Pro-Pab ;

(R, S)-3-ヒドロキシフェニル-CH(CH₂OH)-C(O)-Pro-Pab ;

(R)-((3-クロロ-5-メチルフェニル)-CH(CH₂OH)-C(O)-Pro-Pab ;

- (S)-((3-クロロ-5-メチルフェニル)-CH(CH₂OH)-C(=O)-Pro-Pab ;
- (S)-3-フルオロフェニル-CH(CH₂OH)-C(=O)-Pro-Pab ;
- (R)-3-フルオロフェニル-CH(CH₂OH)-C(=O)-Pro-Pab ;
- (S)-3-クロロフェニル-CH(CH₂OH)-C(=O)-Pro-Pab ;
- (R)-3-クロロフェニル-CH(CH₂OH)-C(=O)-Pro-Pab ;
- (R, S)-3, 5-ジメチルフェニル-CH(CH₂OH)-C(=O)-Pro-Pab ;
- (S)-3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル-CH(CH₂OH)-C(=O)-Pro-Pab ;
- (R)-3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル-CH(CH₂OH)-C(=O)-Pro-Pab ;
- (R, S)-3-メトキシ-5-メチルフェニル-CH(CH₂OH)-C(=O)-Pro-Pab ;
- (R, S)-(2, 5-ジメトキシフェニル)-CH(CH₂OH)-C(=O)-Pro-Pab ;
- (R, S)-(3, 5-ジメトキシフェニル)-CH(CH₂OH)-C(=O)-Pro-Pab ;
- (R, S)-3, 4-(メチレンジオキシフェニル)-CH(CH₂OH)-C(=O)-Pro-Pab ;
- (S)-3-(2-ナフチル)-CH(CH₂OH)-C(=O)-Pro-Pab ;
- (R)-3-(2-ナフチル)-CH(CH₂OH)-C(=O)-Pro-Pab ;
- (R, S)-3, 5-ジメトキシフェニル-CH(CH₂OH)-C(=O)-Aze-Pab ;
- (R, S)-2-クロロ-5-アミノフェニル-CH(CH₂OH)-C(=O)-Aze-Pab ;
- (R)-3-メチルフェニル-CH(CH₂OH)-C(=O)-Aze-Pab ;
- (S)-3-メチルフェニル-CH(CH₂OH)-C(=O)-Aze-Pab ;
- (R)-2, 5-ジメチルフェニル-CH(CH₂OH)-C(=O)-Pro-Pab ;
- (S)-2, 5-ジメチルフェニル-CH(CH₂OH)-C(=O)-Pro-Pab ;
- (R)-3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル-CH(CH₂OH)-C(=O)-Pro-Pab ;
- (S)-3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル-CH(CH₂OH)-C(=O)-Pro-Pab ;
- (R)-3, 5-ジクロロフェニル-CH(CH₂OH)-C(=O)-Pro-Pab ;
- (S)-3, 5-ジクロロフェニル-CH(CH₂OH)-C(=O)-Pro-Pab ;
- (R)-2, 3-ジメトキシフェニル-CH(CH₂OH)-C(=O)-Pro-Pab ;

(S)-2,3-ジメトキシフェニル-CH(CH₂OH)-C(O)-Pro-Pab ;
 (R)-3-メトキシ-5-クロロフェニル-CH(CH₂OH)-C(O)-Pro-Pab ;
 (S)-3-メトキシ-5-クロロフェニル-CH(CH₂OH)-C(O)-Pro-Pab ;
 (R)-2-メチル-5-メトキシフェニル-CH(CH₂OH)-C(O)-Pro-Pab ;
 (S)-2-メチル-5-メトキシフェニル-CH(CH₂OH)-C(O)-Pro-Pab ;
 (R, S)-Ph-C(Me)(CH₂OMe)-C(O)-Pro-Pab ;
 (R)-2-クロロ-3-メチルフェニル-CH(CH₂OH)-C(O)-Aze-Pab ;
 (S)-2-クロロ-3-メチルフェニル-CH(CH₂OH)-C(O)-Aze-Pab ;
 (R)-2,3-(メチレンジオキシフェニル)-CH(CH₂OH)-C(O)-Pro-Pab ;
 (S)-2,3-(メチレンジオキシフェニル)-CH(CH₂OH)-C(O)-Pro-Pab ; ま
 たは

(R, S)-Ph-C(Me)(CH₂OMe)-C(O)-Aze-Pab

である請求項1記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

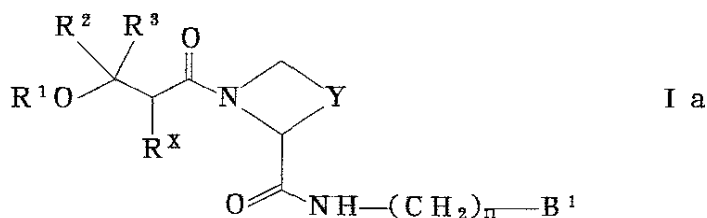
10. R^xが式II aの構造フラグメントを示す場合は、R⁴および(または)R⁵
 (適当である場合の) がハロゲン-置換されたC₁₋₆アルキルによって置
 換されたフェニルを示さないという条件での請求項1記載の式Iの化合
 物。
11. R^xが式II aの構造フラグメントを示す場合は、R⁴および(または)R⁵
 (適当である場合の) がメチレンジオキシフェニル、ベンゾジオキサニ
 ル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベ
 ンズオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、クマラノニル、クマリニルま
 たはジヒドロクマリニルを示さないという条件での請求項1記載の式I
 の化合物。
12. R^xが式II cの構造フラグメントを示す場合は、R⁶および(または)R⁷
 (適当である場合の) が未置換フェニルを示すという条件での請求項1
 記載の式Iの化合物。
13. R^xが式II aの構造フラグメントを示す場合は、R⁴および(または)R⁵

(適当である場合の) が、ハロゲン—置換された C_{1-6} アルキルにより置換されたフェニルを示す請求項1記載の式Iの化合物。

14. R^x が式II aの構造フラグメントを示す場合は、 R^4 および(または) R^5 (適当である場合の) が、メチレンジオキシフェニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、クマラノニル、クマリニルまたはジヒドロクマリニルを示す請求項1記載の式Iの化合物。

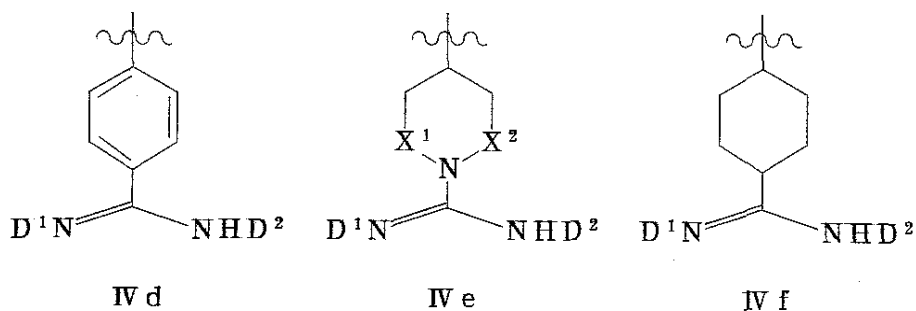
15. R^x が式II cの構造フラグメントを示す場合は、 R^6 および(または) R^7 (適当である場合の) が、置換されたフェニルを示す請求項1記載の式Iの化合物。

16. 式I a



[式中、

B^1 は、式IV d、IV eまたはIV f



(式中、 D^1 および D^2 は、独立してH、OH、 OR^a 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)OR^c$ 、 $C(O)OR^d$ 、 $C(O)R^e$ を示し、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d および R^e は、独立して、フェニル、ベンジル、 $(CH_2)_2OC(O)CH_3$ または C_{1-6} アルキル(後者の基は、場合によっては酸素によって中断されていてよい)を示す)の構造フラ

グメントを示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^x 、 Y および n は請求項1に記載した通りであり、そして X^1 および X^2 は独立して単一の結合または CH_2 を示すが、但し、 D^1 および D^2 は両方Hを示さない]の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

17. D^1 がHを示し、 D^2 がOH、 OCH_3 、 $OC(O)R^b$ または $C(O)OR^d$ を示し、 R^b および R^d が請求項16に定義した通りである請求項16記載の式I aの化合物。

18. 化合物が、

(R, S)-Ph-CH(CH_2OH)-C(O)-Pro-Pab-OH ;

(R)-3-メトキシフェニル-CH(CH_2OH)-C(O)-Aze-Pab-OH ;

(S)-3-メトキシフェニル-CH(CH_2OH)-C(O)-Aze-Pab-OH ;

(S)-3-メトキシフェニル-CH(CH_2OH)-C(O)-Pro-Pab(Z) ;

(R)-3-メトキシフェニル-CH(CH_2OH)-C(O)-Pro-Pab(Z) ;

(S)-3-メトキシフェニル-CH(CH_2OH)-C(O)-Pro-Pab-OH ;

(R)-3-メトキシフェニル-CH(CH_2OH)-C(O)-Pro-Pab-OH ;

(S)-3-メトキシフェニル-CH(CH_2OH)-C(O)-Pro-Pab-OC(O)Et ;

(R)-3-メトキシフェニル-CH(CH_2OH)-C(O)-Pro-Pab-OC(O)Et ;

(S)-3-メトキシフェニル-CH(CH_2OH)-C(O)-Pro-Pab-OC(O)CH₃ ;

(R)-3-メトキシフェニル-CH(CH_2OH)-C(O)-Pro-Pab-OC(O)CH₃ ;

(R, S)-3-Ph-C(Me)(CH_2OMe)-C(O)-Pro-Pab(Z) ; または

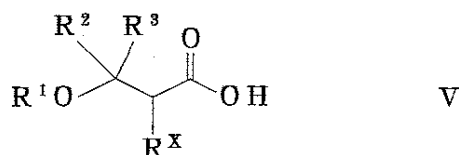
(R, S)-3-メチルフェニル-CH(CH_2OAc)-C(O)-Pro-Pab-OMe

である請求項16記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

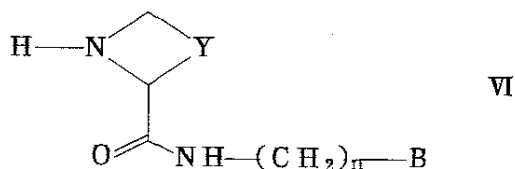
19. 医薬的に許容し得る補助剤、稀釈剤または担体と混合した請求項1～18の何れかの項記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する医薬処方物。

20. 請求項1～18の何れかの項記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する、トロンビンの阻害を必要とする状態の治療に使用するための医薬処方物。

21. 状態が血栓症である請求項20記載の処方物。
22. 状態が血液および組織における凝固性亢進である請求項20記載の処方物。
23. プロドラッグとしての請求項16、17または18の何れかの項記載の化合物の使用。
24. (a) 式V

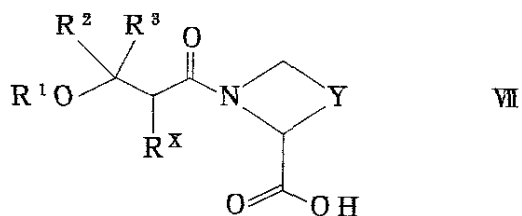


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^x は請求項1において定義した通りである)の化合物を式VI

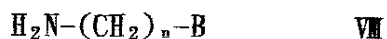


(式中、Y、nおよびBは、請求項1において定義した通りである)の化合物とカップリングさせるか、または

(b) 式VII



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^x およびYは請求項1において定義した通りである)の化合物を式VIII



(式中、nおよびBは、請求項1において定義した通りである)の化合

物とカップリングさせることからなる請求項1記載の式Iの化合物の製法。