

【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ー151 85 セーデルティエ (番地なし)

名称 アストラゼネカ・アクチエボラーグ

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 (外1名)


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

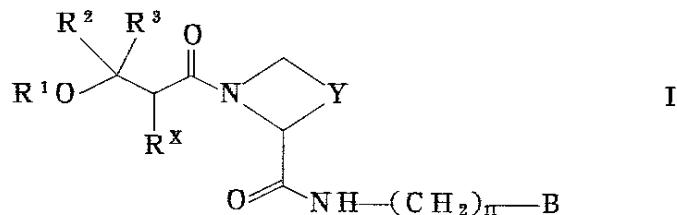
7. 補正の内容

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；

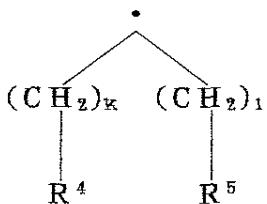
R^{18} は、H、 C_{1-4} アルキルまたは $CH_2C(O)OR^{19}$ を示し；

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；

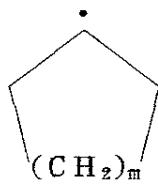
R^{11} および R^{19} は、独立して、Hまたは C_{1-4} アルキルを示し；そしてqは、0、1または2を示し；

R^2 および R^3 は、Hを示し；

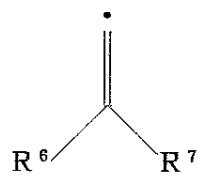
R^X は、式 II a、II b または II c



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、Si(Me)₃、1—または2—ナフチル、多環式ヒドロカルビル基、CH*R*⁴¹*R*⁴²またはC₁₋₄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C₃₋₈シクロアルキルフェニル、メチレンジオキシフェニル、ベンゾジオキサンル、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C₁₋₄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）、C₁₋₄アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、SO₂NH₂、C(O)OHまたはN(H)R⁴³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、C₁₋₄アルキル、C₃₋₈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C₁₋₄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）、C₁₋₄アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、SO₂NH₂、C(O)OHまたはN(H)R⁴⁴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

緒になってC₃~8シクロアルキル環を形成し；

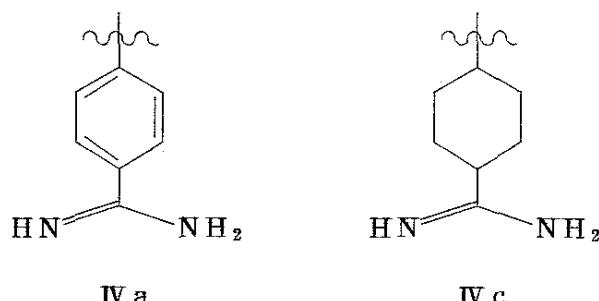
R⁴³およびR⁴⁴は、独立して、H、またはC(0)R⁴⁵を示し；そして

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

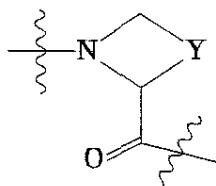
Bは、式IV a またはIV c



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. R¹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(0)-Aze-Pab ;
- (S)-PhCH(CH₂OH)-C(0)-Aze-Pab ;
- (R)-3-メトキシフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Aze-Pab ;
- (S)-3-メトキシフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Aze-Pab ;
- (R, S)-3, 4-ジメトキシフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Aze-Pab ;
- (R)-2-ナフチル-CH(CH₂OH)-C(0)-Aze-Pab ;
- (S)-2-ナフチル-CH(CH₂OH)-C(0)-Aze-Pab ;
- (R)-2, 5-ジメトキシフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Aze-Pab ;
- (S)-2, 5-ジメトキシフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Aze-Pab ;
- (S)-3-メトキシフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
- (R)-3-メトキシフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
- (R, S)-3-アミノフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
- (R)-3-(メチルアミノ)フェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
- (S)-3-(メチルアミノ)フェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
- (S)-PhCH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
- (R, S)-3, 5-ジメチルフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Aze-Pab ;
- (S)-3-(トリフルオロメチル)フェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
- (R)-3-(トリフルオロメチル)フェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
- (R, S)-3-ヒドロキシフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
- (R)-((3-クロロ-5-メチルフェニル)-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;

(S)-((3-クロロ-5-メチルフェニル)-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
 (S)-3-フルオロフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
 (R)-3-フルオロフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
 (S)-3-クロロフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
 (R)-3-クロロフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
 (R, S)-3, 5-ジメチルフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
 (S)-3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
 (R)-3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
 (R, S)-3-メトキシ-5-メチルフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
 (R, S)-(2, 5-ジメトキシフェニル)-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
 (R, S)-(3, 5-ジメトキシフェニル)-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
 (R, S)-3, 4-(メチレンジオキシフェニル)-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
 (S)-3-(2-ナフチル)-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
 (R)-3-(2-ナフチル)-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
 (R, S)-3, 5-ジメトキシフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Aze-Pab ;
 (R, S)-2-クロロ-5-アミノフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Aze-Pab ;
 (R)-3-メチルフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Aze-Pab ;
 (S)-3-メチルフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Aze-Pab ;
 (R)-2, 5-ジメチルフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
 (S)-2, 5-ジメチルフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
 (R)-3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
 (S)-3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
 (R)-3, 5-ジクロロフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
 (S)-3, 5-ジクロロフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
 (R)-2, 3-ジメトキシフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;

(S)-2,3-ジメトキシフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
 (R)-3-メトキシ-5-クロロフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
 (S)-3-メトキシ-5-クロロフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
 (R)-2-メチル-5-メトキシフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
 (S)-2-メチル-5-メトキシフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
 (R, S)-Ph-C(Me)(CH₂OMe)-C(0)-Pro-Pab ;
 (R)-2-クロロ-3-メチルフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Aze-Pab ;
 (S)-2-クロロ-3-メチルフェニル-CH(CH₂OH)-C(0)-Aze-Pab ;
 (R)-2,3-(メチレンジオキシフェニル)-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ;
 (S)-2,3-(メチレンジオキシフェニル)-CH(CH₂OH)-C(0)-Pro-Pab ; または

(R, S)-Ph-C(Me)(CH₂OMe)-C(0)-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IIa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)がハロゲンー置換された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。

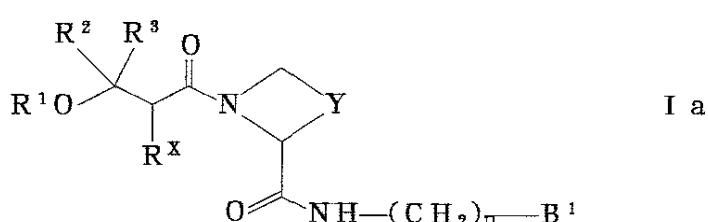
11. R^xが式IIaの構造フラグメントを示す場合は、R⁴および(または)R⁵(適当である場合の)がメチレンジオキシフェニル、ベンゾジオキサンル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、クマラノニル、クマリニルまたはジヒドロクマリニルを示さないという条件での請求項1記載の式Iの化合物。

12. R^xが式IIc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IIaの構造フラグメントを示す場合は、R⁴および(または)R⁵

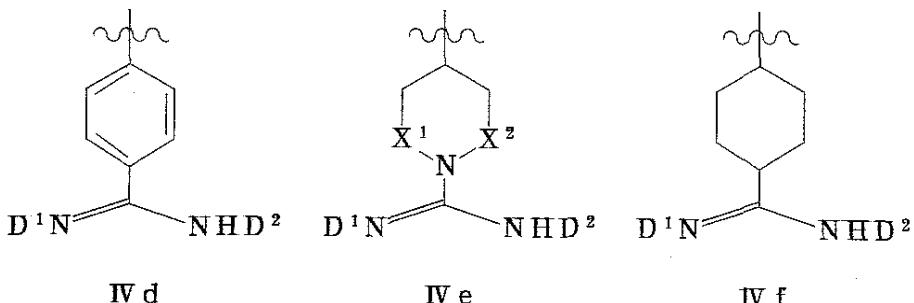
(適當である場合の)が、ハロゲンー置換されたC₁₋₆アルキルにより置換されたフェニルを示す請求項1記載の式Iの化合物。

14. R^xが式IIaの構造フラグメントを示す場合は、R⁴および(または)R⁵(適當である場合の)が、メチレンジオキシフェニル、ベンゾジオキサン、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、ベンゾオキサゾリル、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IIcの構造フラグメントを示す場合は、R⁶および(または)R⁷(適當である場合の)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Ia



[式中、

B¹は、式IVd、IVeまたはIVf



(式中、D¹およびD²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、(CH₂)₂OC(O)CH₃またはC₁₋₆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もよい)を示す)の構造フラ

グメントを示し、R¹、R²、R³、R⁴、Yおよびnは請求項1に記載した通りであり、そしてX¹およびX²は独立して单一の結合またはCH₂を示すが、但し、D¹およびD²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. D¹がHを示し、D²がOH、OCH₃、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(CH₂OH)-C(O)-Pro-Pab-OH ;

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

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

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

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

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

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

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

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

(S)-3-メトキシフェニル-CH(CH₂OH)-C(O)-Pro-Pab-OC(O)CH₃ ;

(R)-3-メトキシフェニル-CH(CH₂OH)-C(O)-Pro-Pab-OC(O)CH₃ ;

(R, S)-3-Ph-C(Me)(CH₂OMe)-C(O)-Pro-Pab(Z) ; または

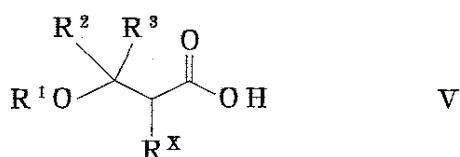
(R, S)-3-メチルフェニル-CH(CH₂OAc)-C(O)-Pro-Pab-OMe

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。

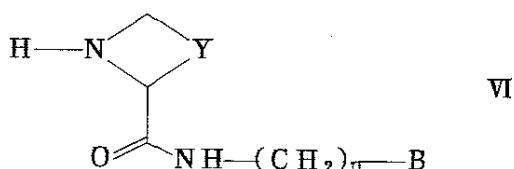
19. 医薬的に許容し得る補助剤、稀釀剤または担体と混合した請求項1～18の何れかの項記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する医薬処方物。

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

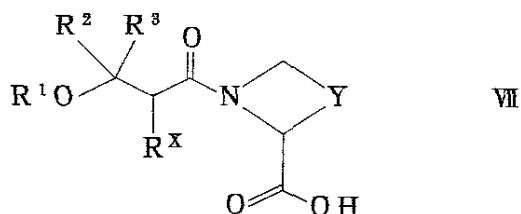


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^X は請求項1において定義した通りである)
の化合物を式VI



(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。