

【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22年7月22日 (2010.7.22)

【公表番号】特表2009-541258(P2009-541258A)

【公表日】平成21年11月26日 (2009.11.26)

【年通号数】公開・登録公報2009-047

【出願番号】特願2009-515858(P2009-515858)

【国際特許分類】

C 0 7 D 213/74 (2006.01)

C 0 7 D 295/18 (2006.01)

C 0 7 D 333/20 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/495 (2006.01)

A 6 1 K 31/4365 (2006.01)

A 6 1 K 31/4465 (2006.01)

A 6 1 P 7/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 213/74 C S P

C 0 7 D 295/18 A

C 0 7 D 333/20

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/495

A 6 1 K 31/4365

A 6 1 K 31/4465

A 6 1 P 7/02

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成22年6月3日 (2010.6.3)

【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

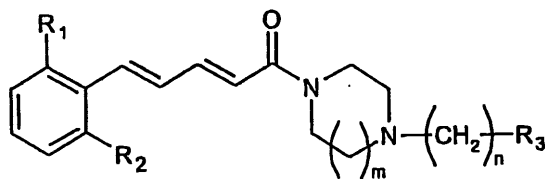
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) の化合物またはその治療上許容される塩もしくは溶媒和物：

【化 1】



〔式中：

R_1 および R_2 は、同一であるかまたは異なり、水素もしくはハロゲンの原子、 CN または NO_2 を表し、ただし、 R_1 および R_2 は同時に水素を表さず、

m は 1 または 2 を表し、

n は 0、1 または 2 を表し、

R_3 は、ハロゲン、ヒドロキシルもしくは $C_1 - C_6$ アルキルの中から選択される 1 つ以上の残基によって置換された、もしくは非置換のフェニル；ハロゲンもしくはヒドロキシルの中から選択される 1 つ以上の残基によって置換された、もしくは非置換の $C_2 - C_6$ アルキル；シクロアルキル；ピリジン；チオフエン； $C_1 - C_6$ アルキルによって置換された、もしくは非置換のピロール；チアゾールまたはフランを表す〕。

【請求項 2】

R_1 がニトロであり、 R_2 が水素であり、 m が 1 であり、 n が 0 であり、 R_3 が 1 つ以上のハロゲンもしくは $C_1 - C_6$ アルキルによって置換されたフェニル、シクロアルキルまたはピリジンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R_1 がシアノであり、 R_2 が水素であり、 m が 1 であり、 n が 0 であり、 R_3 が 1 つ以上のハロゲンもしくは $C_1 - C_6$ アルキルによって置換されたフェニル、シクロアルキルまたはピリジンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

2 - [5 - オキソ - 5 - (4 - ピリジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - ペンタ - 1 , 3 - ジエニル] - ベンゾニトリル；

2 - [5 - (4 - シクロペンチル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - オキソ - ペンタ - 1 , 3 - ジエニル] - ベンゾニトリル；

2 - [5 - (4 - シクロヘキシル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - オキソ - ペンタ - 1 , 3 - ジエニル] - ベンゾニトリル；

2 - { 5 - [4 - (3 - クロロ - プロピル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - ペンタ - 1 , 3 - ジエニル } - ベンゾニトリル；

2 - { 5 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - ペンタ - 1 , 3 - ジエニル } - ベンゾニトリル；

2 - { 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - ペンタ - 1 , 3 - ジエニル } - ベンゾニトリル；

2 - { 5 - [4 - (2 , 4 - ジメチル - ベンジル) - [1 , 4] ジアゼパン - 1 - イル] - 5 - オキソ - ペンタ - 1 , 3 - ジエニル } - ベンゾニトリル；

2 - { 5 - [4 - (2 - メチル - ベンジル) - [1 , 4] ジアゼパン - 1 - イル] - 5 - オキソ - ペンタ - 1 , 3 - ジエニル } - ベンゾニトリル；

5 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - (4 - シクロペンチル - ピペラジン - 1 - イル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン；

5 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - (4 - シクロヘキシル - ピペラジン - 1 - イル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン；

5 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - (4 - シクロヘブチル - ピペラジン - 1 - イル) -

ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン ;
5 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - [4 - (3 - クロロ - プロピル) - ピペラジン - 1 - イル] - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン ;
5 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - (4 - ピリジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン ;
5 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - [4 - (2 - メチル - ベンジル) - [1 , 4] ジアゼパン - 1 - イル] - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン ;
5 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - [4 - (2 - フルオロ - ベンジル) - [1 , 4] ジアゼパン - 1 - イル] - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン ;
5 - (2 - ニトロ - フェニル) - 1 - (4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン ;
1 - (4 - シクロヘキシル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 - ニトロ - フェニル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン ;
1 - (4 - シクロペンチル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 - ニトロ - フェニル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン ;
1 - [4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - (2 - ニトロ - フェニル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン ;
1 - [4 - (3 - クロロ - プロピル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - (2 - ニトロ - フェニル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン ;
5 - (2 - ニトロ - フェニル) - 1 - (4 - ピリジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン ;
1 - (4 - シクロペンチルメチル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 - ニトロ - フェニル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン ;
5 - (2 - ニトロ - フェニル) - 1 - (4 - チオフェン - 3 - イルメチル - ピペラジン - 1 - イル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン ;
1 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - (2 - ニトロ - フェニル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン ;
1 - (4 - プチル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 - ニトロ - フェニル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン ;
1 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - (2 - ニトロ - フェニル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン ;
5 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - 1 - (4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン ;
1 - (4 - シクロヘキシル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン ;
1 - [4 - (3 - クロロ - プロピル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン ;
1 - (4 - シクロペンチル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン ;
5 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン ;
1 - (4 - シクロペンチル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン ;
1 - (4 - シクロヘキシル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン ;
5 - (2 - フルオロ - フェニル) - 1 - (4 - ピリジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン ;
5 - (2 - フルオロ - フェニル) - 1 - (4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン ;
1 - [4 - (3 - クロロ - プロピル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - (2 - フルオロ -

フェニル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン ;
 ならびにその治療上許容される塩および溶媒和物
 から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

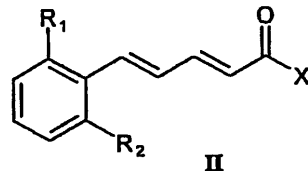
【請求項 5】

薬物として用いるための、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物を製造する方法であって、
 一般式 (I I) :

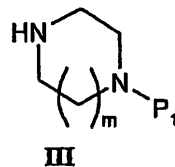
【化 2】



〔式中、 R_1 および R_2 は、請求項 1 に記載の一般式 (I) の説明のとおりに定義され、
 X は、塩素などの脱離基を表すことができ、あるいは X はヒドロキシルを表すことができる〕

の中間体と、一般式 (I I I) :

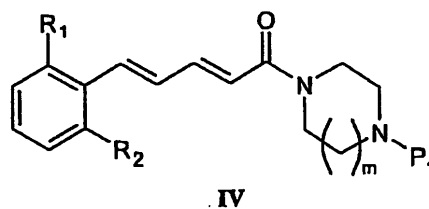
【化 3】



〔式中、 P_1 は保護基を表す〕

のアミンとを縮合することを含んでなり、得られた一般式 (I V) :

【化 4】

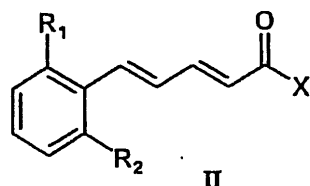


〔式中、 R_1 、 R_2 および P_1 は上記のとおりに定義される〕
 の中間体から、一般式 $R_3 (CH_2)_n Y$ 〔式中、 R_3 および n は、請求項 1 に記載の一般式 (I) の説明のとおりに定義され、 Y は、例えば、 Cl 、 Br 、 I 、 OSO_2CH_3 、 OSO_2CF_3 または O -トシルなどの脱離基を表す〕の試薬を用いた、あるいは式 $R_3 - (CH_2)_{n-1} - CHO$ 〔式中、 R_3 および n は上記のとおりに定義される〕のアルデヒドを用いた、アミンの脱保護および反応の後に一般式 (I) の化合物が得られる、方法。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物を製造する方法であって、
 一般式 (I I) :

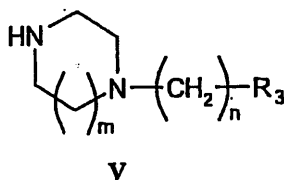
【化 5】



〔式中、 R_1 および R_2 は、請求項 1 に記載の一般式 (I) の説明のとおりに定義され、 X は、塩素などの脱離基を表すことができ、あるいは X はヒドロキシルを表すことができる〕

の中間体と、一般式 (V) :

【化 6】



〔式中、 m 、 n および R_3 は、請求項 1 に記載の一般式 (I) の説明のとおりに定義される〕

のアミンとを縮合させて一般式 (I) の化合物を得ることを含んでなる、方法。

【請求項 8】

活性産物としての請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の化合物を、薬学上許容されるビヒクルと組み合わせて含んでなる、医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物を含んでなる、血小板凝集抑制薬。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物を含んでなる、動脈または静脈血栓症の治療的および / または予防的処置用の医薬組成物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物を含んでなる、安定狭心症、心拍障害、脳血管障害、心不全、高血圧症または心筋梗塞の治療的および / または予防的処置用の医薬組成物。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物を含んでなる、急性冠症候群の治療的および / または予防的処置用の医薬組成物。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物を含んでなる、再狭窄を治療するための医薬組成物。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物を含んでなる、心房細動および心筋リモデリングの治療的および / または予防的処置用の医薬組成物。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物を含んでなる、炎症性障害、肺疾患、胃腸疾患、慢性肝疾患患者における繊維症の発症または皮膚疾患の治療的および / または予防的処置用の医薬組成物。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物を含んでなる、癌の治療的および / または予防的処置用の医薬組成物。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の化合物と、心血管療法において同時に、別個にまたは徐放的に用いる併用製品としてのもう 1 つの心血管薬とを含む、製品。

【請求項 18】

もう 1 つの心血管薬が、アスピリン、クロピドグレル、チクロピジン、アブシキマブ、チロフィバンまたはエプチフィバチドなどの血小板凝集抑制薬である、請求項 16 に記載の製品。

【請求項 19】

P A R 1 拮抗薬を含んでなる、心房細動の治療的および / または予防的処置用の医薬組成物。