

【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16年11月25日(2004.11.25)

【公表番号】特表2000-506837(P2000-506837A)

【公表日】平成12年6月6日(2000.6.6)

【出願番号】特願平9-530600

【国際特許分類第7版】

C 0 7 K 5/087

A 6 1 P 7/02

A 6 1 P 9/10

A 6 1 K 38/55

C 0 7 K 5/062

C 0 7 K 5/078

C 0 7 K 5/083

【F I】

C 0 7 K 5/087

A 6 1 K 31/00 6 0 7 A

A 6 1 K 31/00 6 0 9 F

C 0 7 K 5/062

C 0 7 K 5/078

C 0 7 K 5/083

A 6 1 K 37/64

【手続補正書】

【提出日】平成16年1月29日(2004.1.29)

【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1月29日



特許庁長官 殿

1. 事件の表示 平成9年特許願第530600号

2. 補正をする者

名 称 アクゾ・ノベル・エヌ・ペー

3. 代 理 人

東京都新宿区新宿1丁目1番11号 友泉新宿御苑ビル

(郵便番号 160-0022) 電話 (03)3354-8623

(6200) 弁理士 川 口 義 雄



4. 補正命令の日付 自 発

5. 補正により増加する請求項の数 なし

6. 補正対象書類名 請求の範囲

7. 補正対象項目名 請求の範囲

8. 補正の内容

(1) 請求の範囲を別紙の通り補正する。



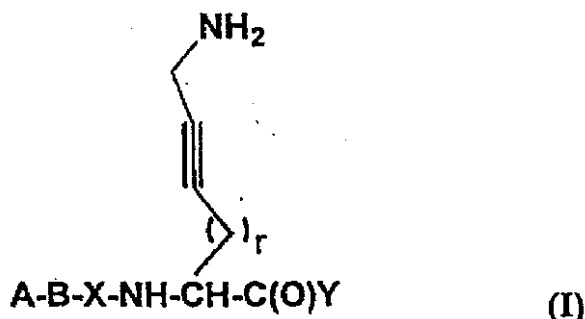
方 式 審 査



[別 紙]

請 求 の 範 囲

## 1. 下記式 I



[式中、AはH、置換されていても良いD、L- $\alpha$ -ヒドロキシアセチル、 $R^1$ 、 $R^1-O-C(O)-$ 、 $R^1-C(O)-$ 、 $R^1-SO_2-$ 、 $R^2OOC-(CHR^2)_m-SO_2-$ 、 $R^2OOC-(CHR^2)_m-$ 、 $H_2NCO-(CHR^2)_m-$ またはN-保護基であり； $R^1$ は、(1~12C)アルキル、(2~12C)アルケニル、(2~12C)アルキニルおよび(3~8C)シクロアルキルから(これらの基は、(3~8C)シクロアルキル、(1~6C)アルコキシ、オキソ、OH、COOH、 $CF_3$ またはハロゲンで置換されていても良い)、ならびに(6~14C)アリール、(7~15C)アラルキルおよび(8~16)アラルケニルから(これらにおいてアリール基は(1~6C)アルキル、(3~8C)シクロアルキル、(1~6C)アルコキシ、OH、COOH、 $CF_3$ またはハロゲンで置換されていても良い)選択され；各基 $R^2$ は独立にHであるかまたは $R^1$ と同じ意味を持ち；mは1、2または3であり；

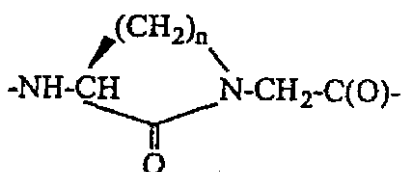
Bは結合、式-NH-CH[( $CH_2$ )<sub>p</sub>C(O)OH]-C(O)-のアミノ酸またはそのエステル誘導体(pは0、1、2もしくは3である)、-N((1~12C)アルキル)-CH<sub>2</sub>-CO-、-N((2~12C)アルケニル)-CH<sub>2</sub>-CO-、-N((2~12C)アルキニル)-CH<sub>2</sub>-CO-、-N(ベンジル)-CH<sub>2</sub>-CO-、D-1-Tiq、D-3-Tiq、D-Atc、Aic、D-1-Piq、D-3-Piqま

たは疎水性側鎖を有するL-もしくはD-アミノ酸（該疎水性側鎖は、シクロヘキシル、シクロオクチル、フェニル、ピリジニル、ナフチル、テトラヒドロナフチルなどの1つ以上の（3～8 C）シクロアルキル基または（6～12 C）アリール基（これらは窒素などのヘテロ原子を有することができる）で置換されていてもよい（1～12 C）アルキルであり、該疎水性側鎖はハロゲン、トリフルオロメチル、低級アルキル（例えばメチルまたはエチル）、低級アルコキシ（例えばメトキシ）、フェニルオキシ、ベンジルオキシなどの置換基で置換されていてもよい）であるか、あるいはBは非限定的な例としてアルギニンおよびリジンのような塩基性側鎖を有するL-もしくはD-アミノ酸であるか、あるいはBはメチオニンスルホンなどの中性側鎖を有するL-もしくはD-アミノ酸であり、該疎水性、塩基性または中性アミノ酸はN-（1～6 C）アルキル置換されていてもよい；

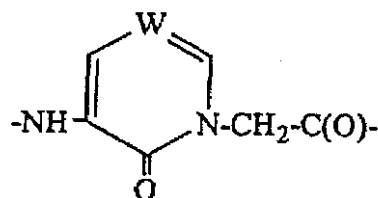
あるいはAとBが一体となって、残基 $R^3R^4N-CHR^5-C(O)-$ であり； $R^3$ および $R^4$ は独立に、 $R^1$ 、 $R^1-O-C(O)-$ 、 $R^1-C(O)-$ 、 $R^1-SO_2-$ 、 $R^2OOC-(CHR^2)_m-SO_2-$ 、 $R^2OOC-(CHR^2)_m-$ 、 $H_2NCO-(CHR^2)_m-$ またはN-保護基であるか、あるいは $R^3$ および $R^4$ の一方が $R^5$ と結合して、それらが結合している「N-C」とともに5員環または6員環を形成しており、該環は脂肪族もしくは芳香族の6員環と融合していても良く； $R^5$ は疎水性、塩基性もしくは中性の側鎖であり；

Xは疎水性側鎖を有するL-アミノ酸であり、該側鎖はシクロヘキシル、シクロオクチル、フェニル、ピリジニル、ナフチル、テトラヒドロナフチルなどの1つ以上の（3～8 C）シクロアルキル基もしくは（6～14 C）アリール基（これらは窒素などのヘテロ原子を有することができる）で置換されていてもよい（1～12 C）アルキルであり；該疎水性側鎖は、ハロゲン、トリフルオロメチル、低級アルキル（例えばメチルまたはエチル）、低級アルコキシ（例えばメトキシ）、フェニルオキシ、ベンジルオキシなどの置換基で置換されていても良く、あるいはXはセリン、トレオニンであり、あるいはXは環状アミノ酸、例えば2-アゼチジンカルボン酸、プロリン、ピペコリン酸、1-アミノ-1-カルボキシー（3～8 C）シクロアルカン、4-ピペリジンカルボン酸、4-チアゾリジンカルボ

ン酸、3, 4-デヒドロプロリン、アザプロリン、2-オクタヒドロインドールカルボン酸などであり；該環状アミノ酸はN、OもしくはSから選択される別のヘテロ原子を有していても良く、しかも(1~6C)アルキル、(1~6C)アルコキシ、ベンジルオキシもしくはオキソで置換されていても良く、あるいはXは $-NR^2-CH_2-C(O)-$ もしくは下記部分であり



または



(式中nは2、3または4であり、WはCHまたはNである)；

YはH、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO-NH-$ (1~6C)アルキレン- $C_6H_5$ 、 $-COOR^6$ であり； $R^6$ はHもしくは(1~6C)アルキル、 $-CONR^7R^8$ であり； $R^7$ および $R^8$ は独立にHもしくは(1~6C)アルキルであるか；あるいは $R^7$ と $R^8$ が一体となって(3~6C)アルキレンを形成しており；あるいはYは2-チアゾール、2-チアゾリン、2-ベンゾチアゾール、2-オキサゾール、2-オキサゾリンおよび2-ベンゾオキサゾールから選択される複素環であり、該複素環は(1~6C)アルキル、フェニル、(1~6C)アルコキシ、ベンジルオキシもしくはオキソによって置換されていても良く；rは0、1、2もしくは3である。]

の構造を有する化合物または該化合物のプロドラッグまたは該化合物の医薬的に許容される塩。

2. Xが疎水性側鎖を有するL-アミノ酸、セリン、トレオニンまたは $-NR^2-CH_2-C(O)-$ である請求項1に記載の化合物。

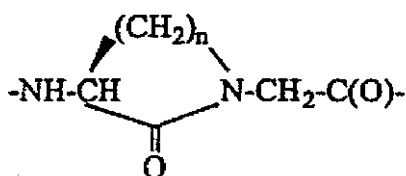
3. Aが上記で定義したものであり；

Bが結合、式 $-NH-CH[(CH_2)_pC(O)OH]-C(O)-$ のアミノ酸またはそのエステル誘導体(pは0、1、2もしくは3である)、 $-N((1~6C)アルキル)-CH_2-CO-$ 、 $-N((2~6C)アルケニル)-CH_2-CO-$ 、 $-N(ベンジル)-CH_2-CO-$ 、D-1-Ti

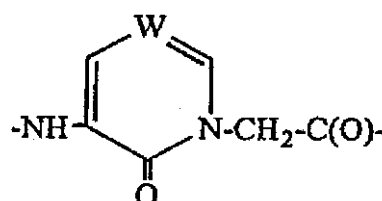
q、D-3-Tiq、D-Atc、Aic、D-1-Piq、D-3-Piqまたは疎水性側鎖を有するD-アミノ酸（該アミノ酸はN-(1~6C)アルキル置換されていても良い）であり；

あるいはAとBが一体となって、残基 $R^3R^4N-CHR^5-C(O)-$ であり；

XがN、OもしくはSから選択される別のヘテロ原子を有しても良く（1~6C）アルキル、（1~6C）アルコキシ、ベンジルオキシもしくはオキソで置換されていても良い環状アミノ酸であるか；あるいはXが $-NR^2-CH_2-C(O)-$ または下記部分である請求項1に記載の化合物。



または



4. AがH、2-ヒドロキシ-3-シクロヘキシル-プロピオニル、9-ヒドロキシ-フルオレン-9-カルボキシル、 $R^1$ 、 $R^1-SO_2-$ 、 $R^2OOC-(CHR^2)_m-SO_2-$ 、 $R^2OOC-(CHR^2)_m-$ 、 $H_2NCO-(CHR^2)_m-$ またはN-保護基であり； $R^1$ は、（1~12C）アルキル、（2~12C）アルケニル、（6~14C）アリール、（7~15C）アラルキルおよび（8~16）アラルケニルから選択され；各基 $R^2$ は独立にHであるかまたは $R^1$ と同じ意味を持ち；

Bが結合、D-1-Tiq、D-3-Tiq、D-Atc、Aic、D-1-Piq、D-3-Piqまたは疎水性側鎖を有するD-アミノ酸（該アミノ酸はN-(1~6C)アルキル置換されていても良い）であり；あるいはAとBが一体となって、残基 $R^3R^4N-CHR^5-C(O)-$ であり；

Yが $-CO-NH-(1~6C)$ アルキレン- $C_6H_5$ 、 $-COOR^6$ 、 $-CONR^7R^8$ であるか、あるいはYが2-チアゾール、2-チアゾリン、2-ベンゾチアゾール、2-オキサゾール、2-オキサゾリンおよび2-ベンゾオキサゾールから選択される複素環である請求項3に記載の化合物。

5. AがH、 $R^1-SO_2-$ または $R^2OOC-(CHR^2)_m-$ であり；

Bが結合、D-1-Tiq、D-3-Tiq、D-Atc、Aic、D-1-Piq、D-3-Piqまたは疎水性側鎖を有するD-アミノ酸であり；

あるいはAとBが一体となって、残基 $R^3R^4N-CHR^5-C(O)-$ であって、 $R^3$ および $R^4$ の少なくとも一方が $R^2OOC-(CHR^2)_m-$ もしくは $R^1-SO_2-$ であり、他方が独立に(1~12C)アルキル、(2~12C)アルケニル、(2~12C)アルキニル、(3~8C)シクロアルキル、(7~15C)アラルキル、 $R^1-SO_2-$ または $R^2OOC-(CHR^2)_m-$ であり； $R^5$ が疎水性側鎖であり；

Yが $-CO-NH-(1~6C)$ アルキレン- $C_6H_5-$ 、 $-COOR^6$ であり； $R^6$ がHもしくは(1~3C)アルキル、 $-CONR^7R^8$ であり； $R^7$ および $R^8$ は独立にHもしくは(1~3C)アルキルであるか；あるいは $R^7$ と $R^8$ が一体となって(3~5C)アルキレンを形成しており；あるいはYが2-チアゾール、2-ベンゾチアゾール、2-オキサゾールおよび2-ベンゾオキサゾールから選択される複素環である請求項4に記載の化合物。

6. Aが $R^2OOC-(CHR^2)_m-$ であり；

Bが疎水性側鎖を有するD-アミノ酸であるか；

あるいはAとBが一体となって残基 $R^3R^4N-CHR^5-C(O)-$ であって、 $R^3$ および $R^4$ の少なくとも一方が $R^2OOC-(CHR^2)_m-$ であり、他方が独立に(1~12C)アルキル、(2~6C)アルケニル、(3~8C)シクロアルキル、ベンジル、 $R^1-SO_2-$ または $R^2OOC-(CHR^2)_m-$ であり；

Xが2-アゼチジンカルボン酸、プロリン、ピペコリン酸、4-チアゾリジンカルボン酸、3,4-ジヒドロプロリン、2-オクタヒドロインドールカルボン酸または $-[N(3~8C)$ シクロアルキル] $-CH_2-C(O)-$ である請求項5に記載の化合物。

7. Aが $HOOC-CH_2-$ であり；

BがD-Phe、D-Cha、D-Coa、D-DPa、p-Cl-D-Phe、p-O-メチル-D-Phe、p-O-エチル-D-Phe、D-Nle、m-Cl-D-Phe、3,4-ジ-OMe-D-Phe、D-Chgであるか；

あるいはAとBが一体となって残基 $R^3R^4N-CHR^5-C(O)-$ であつて、 $R^3$ および $R^4$ の少なくとも一方が $HOO C-CH_2-$ であり、他方が独立に(1~4C)アルキル、(1~4C)アルキル- $SO_2-$ または $HOO C-CH_2-$ であり； $R^5$ が(3~8C)シクロアルキル、(3~8C)シクロアルキル(1~4C)アルキル、フェニル、ベンジルであつて、これらは塩素もしくは(1~4C)アルコキシで置換されていても良い請求項6に記載の化合物。

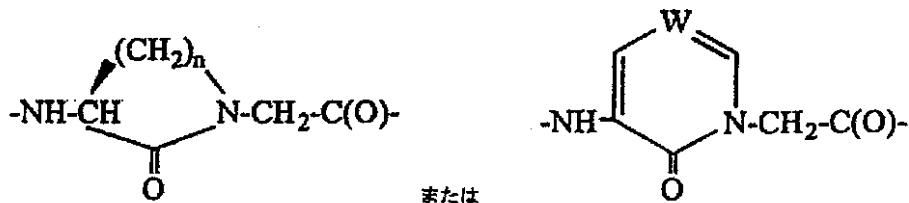
8. Yが2-チアゾール、2-ベンゾチアゾール、2-オキサゾールまたは2-ベンゾオキサゾールから選択される複素環である請求項7に記載の化合物。

9. Aが $R^1-SO_2-$ であり；

Bが結合、D-1-Tiq、D-3-Tiq、D-Atc、Aic、D-1-Piq、D-3-Piqまたは疎水性側鎖を有するD-アミノ酸であり；

あるいはAとBが一体となって、残基 $R^3R^4N-CHR^5-C(O)-$ であつて、 $R^3$ および $R^4$ の少なくとも一方が $R^1-SO_2-$ であり、他方が独立に(1~12C)アルキルまたは $R^1-SO_2-$ であり；

Xが2-アゼチジンカルボン酸、プロリン、ピペコリン酸、4-チアゾリジンカルボン酸、3,4-ジヒドロプロリン、2-オクタヒドロインドールカルボン酸、 $-[N(\text{シクロペンチル})]-CH_2-C(O)-$ であるか、下記部分である請求項5に記載の化合物。



10. Aがエチル- $SO_2-$ またはベンジル- $SO_2-$ であり；

Bが結合、D-Phe、D-Cha、D-Coa、D-Dpa、p-Cl-D-Phe、p-O-メチル-D-Phe、p-O-エチル-D-Phe、D-Nle、m-Cl-D-Phe、3,4-ジ-OMe-D-Phe、D-Chgであるか；

あるいはAとBが一体となって、残基 $R^3R^4N-CHR^5-C(O)-$ であって、 $R^3$ および $R^4$ の少なくとも一方がエチル- $SO_2-$ もしくはベンジル- $SO_2-$ であり、他方が独立に(1~12C)アルキルまたは $R^1-SO_2-$ であり； $R^5$ が(3~8C)シクロアルキル、(3~8C)シクロアルキル(1~4C)アルキル、フェニル、ベンジル、ジフェニルメチニルであって、これらの基が塩素もしくは(1~4C)アルコキシで置換されていても良い請求項9に記載の化合物。

11. Yが $-CO-NH-CH_2-C_6H_5$ 、 $-CO-NH-CH_2CH_2-C_6H_5$ または $-CONR^7R^8$ であり、 $R^7$ および $R^8$ は独立にHまたは(1~3C)アルキルであり、あるいは $R^7$ と $R^8$ とが一つになって(3~5C)アルキレンであり、あるいはYは2-チアゾール、2-ベンゾチアゾール、2-オキサゾールまたは2-ベンゾオキサゾールから選択される複素環である請求項10に記載の化合物。

12. rが1である請求項1ないし11のいずれかに記載の化合物。

13. 請求項1ないし12のいずれかに記載の化合物および医薬的に許容される補助剤を含む医薬組成物。

14. 治療用の請求項1ないし12のいずれかに記載の化合物。

15. トロンビン関連の疾患を治療または予防するための医薬品製造への請求項1ないし12のいずれかに記載の化合物の使用。