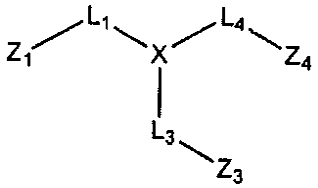
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成18年1月12日(2006.1.12)

【公表番号】特表2005-525413(P2005-525413A)
【公表日】平成17年8月25日(2005.8.25)
【年通号数】公開・登録公報2005-033
【出願番号】特願2004-501381(P2004-501381)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｃ 257/18 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/166 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/341 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/381 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/40 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/415 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4152 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4168 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4196 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/421 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/426 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 7/02 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 11/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 43/00 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 207/14 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 207/34 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 231/12 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 231/38 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 231/46 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 233/88 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 249/14 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 263/48 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 307/22 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 333/36 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 277/20 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 277/42 (2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｃ 257/18
Ａ６１Ｋ 31/166
Ａ６１Ｋ 31/341
Ａ６１Ｋ 31/381
Ａ６１Ｋ 31/40
Ａ６１Ｋ 31/415
Ａ６１Ｋ 31/4152
Ａ６１Ｋ 31/4168
Ａ６１Ｋ 31/4196
Ａ６１Ｋ 31/421
Ａ６１Ｋ 31/426
Ａ６１Ｐ 7/02

Ａ６１Ｐ	9/00	
Ａ６１Ｐ	11/00	
Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ	43/00	１１１
Ａ６１Ｐ	43/00	１２１
Ａ６１Ｐ	43/00	１２３
Ｃ０７Ｄ	207/14	ＣＳＰ
Ｃ０７Ｄ	207/34	
Ｃ０７Ｄ	231/12	Ｂ
Ｃ０７Ｄ	231/38	
Ｃ０７Ｄ	231/46	
Ｃ０７Ｄ	233/88	
Ｃ０７Ｄ	249/14	５０４
Ｃ０７Ｄ	263/48	
Ｃ０７Ｄ	307/22	
Ｃ０７Ｄ	333/36	
Ｃ０７Ｄ	277/42	

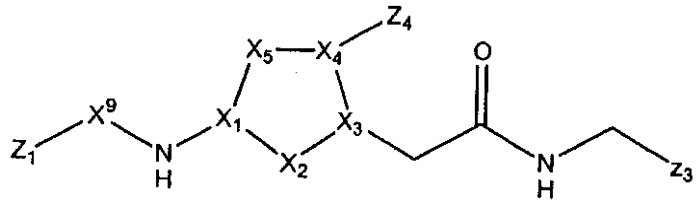
【手続補正書】
【提出日】平成17年10月14日(2005.10.14)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
構造：
【化１】



で示される化合物、
上記式において、
Ｘは５員複素環又は炭素環を含み、該環原子はX_1、X_2、X_3、X_4及びX_5であり、この場合、X_1、X_3及びX_4は、独立的に、炭素又は窒素であり、X_2及びX_5は、独立的に、炭素、窒素、酸素又は硫黄である；
L_1、L_3及びL_4は、結合であり、これらの結合を通して、Z_1、Z_3及びZ_4は、それぞれ、Ｘで示される該５員複素環又は炭素環の異なる環原子に共有結合し、この場合、Z_1はX_1に共有結合し、Z_3はX_3に共有結合し、Z_4はX_4に共有結合し、L_1、L_3及びL_4の各々は、独立的に、共有結合であるか又は１個以上の原子を含み、これらを介して、Z_1、Z_3及びZ_4は、それぞれ、X_1、X_3及びX_4に共有結合する；
Z_1は、ヒドロカルビル又は置換ヒドロカルビルである；
Z_3は、アミジン基で置換される、５員又は６員複素環又は芳香環を含み、Z_3の該５員又は６員複素環又は芳香環の環原子は、炭素、硫黄、窒素又は酸素であり、この場合、該５員環又は６員環は、場合によっては、任意の位置において、ハロゲン、アルキル又はヒドロキシで置換される；並びに
Z_4は、５員又は６員複素環又は炭素環を含み、Z_4の該５員又は６員複素環又は炭素

環の環原子は、炭素、窒素、酸素又は硫黄である。
【請求項２】
X_1、X_2、X_3、X_4及びX_5の各々が、請求項１で定義した通りであり；
L_1が、－X_9ＮＨ－であり、この場合、X_9はZ_1に直接、共有結合し、X_9は直接結合又は－（CH_2）$_m$－（ｍは１～５である）であり；
L_3がグリシン誘導体であり；
L_4が直接結合であり；
Z_1が、C_1－C_8アルキル、C_2－C_8アルケニル及びC_2－C_8アルキニルから成る群から選択され、該アルキル、アルケニル又はアルキニルは、場合によっては、任意の置換可能な位置において、ハロゲンによって置換される；
Z_3がフェニル、フラニル又はチエニル環を含み、該フェニル、フラニル又はチエニル環は、場合によっては、フッ素又はヒドロキシによってさらに置換される；
Z_4が、５員又は６員複素環又は炭素環を含み、Z_4が５員環であるときに、Z_4の環原子はZ_{40}、Z_{41}、Z_{42}、Z_{44}及びZ_{45}であり、Z_4が６員環であるときに、Z_4の環原子はZ_{40}、Z_{41}、Z_{42}、Z_{43}、Z_{44}及びZ_{45}であり、Z_{40}、Z_{41}、Z_{42}、Z_{43}、Z_{44}及びZ_{45}は、炭素、窒素、酸素又は硫黄であり、Z_{40}は、Z_4がそれを介して複素環に結合する環原子であり、Z_{41}とZ_{45}は、それぞれ、Z_{40}に対してα位置にあり、Z_{42}とZ_{44}は、それぞれ、Z_{40}に対してβ位置にあり、Z_4が６員環であるときに、Z_{43}はZ_{40}に対してγ位置にあり、Z_4は、Z_{42}に共有結合した置換基R_{42}と、Z_{41}、Z_{43}、Z_{44}又はZ_{45}のいずれかに結合した第２置換基を有し、該第２置換基は、Z_{41}に結合する場合には、R_{41}であり、該第２置換基は、Z_{43}に結合する場合には、R_{43}であり、該第２置換基は、Z_{44}に結合する場合には、R_{44}であり、Z_{45}に結合する場合には、R_{45}であり；
R_{42}はアミノであり；並びに
R_{41}、R_{43}、R_{44}及びR_{45}が、独立的に、水素、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヘテロシクロ、ハロゲン、又は場合によっては置換される、窒素、酸素、硫黄及びリンから選択されるヘテロ原子であり、但し、R_{41}、R_{43}、R_{44}及びR_{45}の少なくとも１つは水素以外である、請求項１記載の化合物。
【請求項３】
X_9が直接結合であり；
L_3が－CH_2ＣＯＮＨＣH_2－であり、Z_3が、L_3のアミン窒素に結合したメチレンに共有結合し；
Z_1が、場合によっては任意の置換可能な位置においてフッ素、ヒドロキシ、カルボキシ又はアルコキシカルボニルによって置換される、シクロプロピル、イソプロピル、メチル、エチル、シクロブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル及びｓｅｃ－ブチルから成る群から選択され；
Z_3がフェニル環を含み、該フェニル環が場合によってはフッ素又はヒドロキシによってさらに置換され；
Z_4が、２個の置換基R_{42}及びR_{44}と、Z_4がそれを介してＸに共有結合するZ_4の環原子に対して各々がβ位置にある２個の環原子とを有するフェニル又はチエニル環を含み、R_{42}及びR_{44}の一方がβ位置の１つに共有結合し、R_{42}及びR_{44}の他方がβ位置の他方に共有結合し；
R_{42}がアミノであり；
R_{44}が、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヘテロシクロ、ハロゲン、及び場合によっては置換される、窒素、酸素、硫黄及びリンから選択されるヘテロ原子から成る群から選択される、請求項２記載の化合物。
【請求項４】
構造：

【化２】



［式中、X_2及びX_5は、請求項１で定義した通りであり；X_1、X_3及びX_4は、独立的に、炭素又は窒素であり；X_9は直接結合又は－（CH_2）$_m$－（ｍは１若しくは２である）であり；Z_1、Z_3及びZ_4は請求項１で定義した通りである］
で示される、請求項１記載の化合物。

【請求項５】

X_9が、直接結合、メチレン及びエチレンから成る群から選択され；

Z_1が、C_1－C_8アルキル、C_2－C_8アルケニル、及びC_2－C_8アルキニルから成る群から選択され、該アルキル、アルケニル又はアルキニルが、場合によっては、任意の置換可能な位置において、ハロゲンによって置換され；

Z_3が、フェニル、フラニル又はチエニル環を含み、該フェニル、フラニル又はチエニル環が、場合によっては、フッ素又はヒドロキシによってさらに置換され；

Z_4が、２個の置換基R_{42}及びR_{44}と、Z_4がそれを介してＸに共有結合するZ_4の環原子に対して各々がβ位置にある２個の環原子とを有するフェニル又はチエニル環を含み、R_{42}及びR_{44}の一方が前記β位置の１つに共有結合し、R_{42}及びR_{44}の他方が前記β位置の他方に共有結合し；

R_{42}がアミノであり；並びに

R_{44}が、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヘテロシクロ、ハロゲン、及び場合によっては置換される、窒素、酸素、硫黄及びリンから選択されるヘテロ原子から成る群から選択される、請求項４記載の化合物。

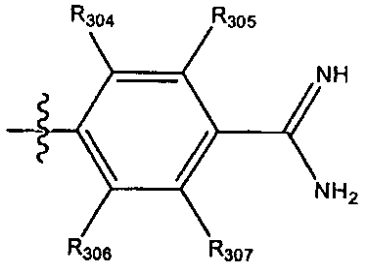
【請求項６】

X_1、X_2、X_3、X_4及びX_5が、ピラゾリノン、ピロール、チオフェン、ピラゾール－Ｎ－オキシド、１－アミノ、ピラゾール、１，３，４－トリアゾール、２－アミノ－４－アリール－チアゾール、２－アミノ－５－アリール－チアゾール、ピロリジン、２－アミノ－５－アリール－オキサゾール、３－アミノ－ピラゾール、２－アミノ－４－アリール－オキサゾール、テトラヒドロフラン、シクロペンタジエノン及びＮ－ヒドロキシピロリジンから成る群から選択される、複素環又は炭素環を形成するように選択される、請求項１又は４に記載の化合物。

【請求項７】

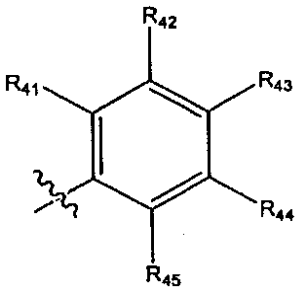
Z_3が、式：

【化３】

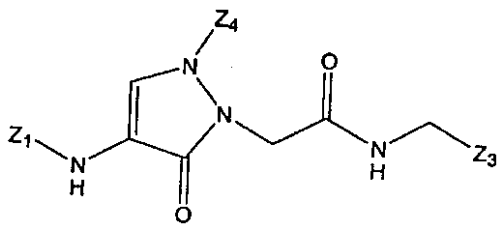


［式中、R_{304}及びR_{306}は、水素、フッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、ヒドロカルビルオキシ及びアルコキシカルボニルから成る群から独立的に選択され、並びにR_{305}及びR_{307}は、水素、フッ素、メトキシ、ヒドロキシ及びカルボキシから成る群から独立的に選択される］
で示される、請求項１～６のいずれかに記載の化合物。

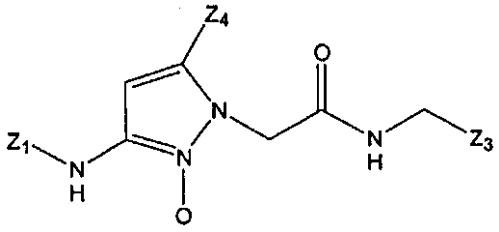
【請求項８】
Z_3がベンズアミジン誘導体であり、該ベンズアミジン誘導体が、加水分解、酸化、還元又は脱離の結果として、ベンズアミジンを形成する、請求項１～６のいずれかに記載の化合物。
【請求項９】
Z_4が、構造：
【化４】



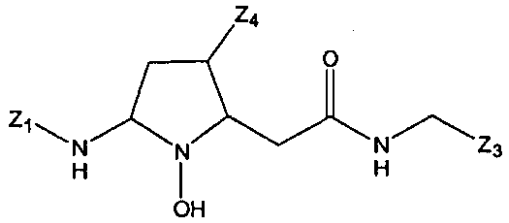
［式中、R_{42}はアミノであり；R_{44}は、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ハロゲン及び場合によっては置換される、酸素、窒素及び硫黄から選択されるヘテロ原子から成る群から選択され；R_{41}、R_{43}及びR_{45}は、水素、ハロゲン、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、及び場合によっては置換される、酸素、窒素及び硫黄から選択されるヘテロ原子から成る群から独立的に選択される］
で示される、請求項１～８のいずれかに記載の化合物。
【請求項１０】
R_{44}が、水素、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、ハロゲン、アセトアミド、グアニジノ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、アミドスルホニル、アシルアミド、ヒドロカルビルオキシ、置換ヒドロカルビルオキシ、ヒドロカルビルチオ、置換ヒドロカルビルチオ、ヒドロカルビルスルホニル及び置換ヒドロカルビルスルホニルから成る群から選択される、請求項９記載の化合物。
【請求項１１】
R_{44}が、ヒドロキシ、イソブチルスルホニル、トリフルオロメチル、カルボキサミドベンジル、カルボキサミドブチル－２－イル、イソブチルアミド、イソブトキシ、カルボエトキシ、カルボキシル、アミノ、３－アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、１－カルボキシルベンジルアミド、ｐ－フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、ｍ－フルオロベンジルアミド、１－メチルベンジルアミド、ｓｅｃ－ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、ｓｅｃ－ペンチルアミン、シクロペンチルアシルアミン、１－カルボキシル－２－メチルブチルアミド、イソブチルアシルアミン、イソブチルスルホキシル、２－シクロヘキシルアミド、メトキシ、スルホンアミド、イソブチルスルホンアミド、アミノアシルトリフルオロメチル及びカルボメトキシから成る群から選択される、請求項９記載の化合物。
【請求項１２】
構造：
【化６】



【化７】

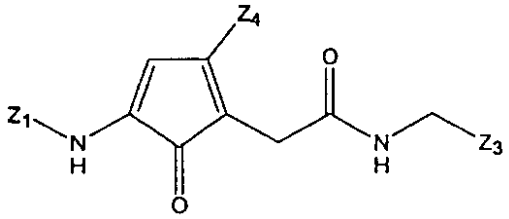


【化８】



および

【化９】

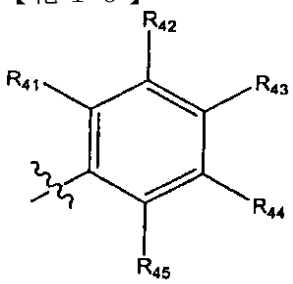


［式中、Z_1が、場合によっては任意の置換可能な位置においてフッ素、ヒドロキシ、カルボキシ又はアルコキシカルボニルによって置換される、シクロプロピル、イソプロピル、メチル、エチル、シクロブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル及びｓｅｃ－ブチルから成る群から選択され；

Z_3が、$-R_{300}C(=NR_{301})NR_{302}R_{303}$であり、この場合、$R_{300}$はフェニル環であり、$R_{301}$、$R_{302}$、$R_{303}$は、水素、ハロゲン、場合によっては置換されるヒドロカルビル、及び場合によっては置換される、酸素、窒素、リン及び硫黄から成る群から選択されるヘテロ原子から成る群から独立的に選択され；

Z_4が、構造：

【化１０】



で示されるフェニル環であり、上記式において、

R_{42}はアミノであり；

R_{44}は、ヒドロキシ、イソブチルスルホニル、トリフルオロメチル、カルボキサミドベンジル、カルボキサミドブチル－２－イル、イソブチルアミド、イソブトキシ、カルボエトキシ、カルボキシル、アミノ、３－アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、１－カルボキシルベンジルアミド、ｐ－フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、－フルオロベンジルアミド、１－メチルベンジルアミド、ｓｅｃ－ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、ｓｅｃ－ペンチルアミン、シクロペンチルアシルアミン、１－カルボキシル－２

－メチルブチルアミド、イソブチルアシルアミン、イソブチルスルホキシル、２－シクロヘキシルアミド、メトキシ、スルホンアミド、イソブチルスルホンアミド、アミノアシルトリフルオロメチル、及びカルボメトキシから成る群から選択され；並びに

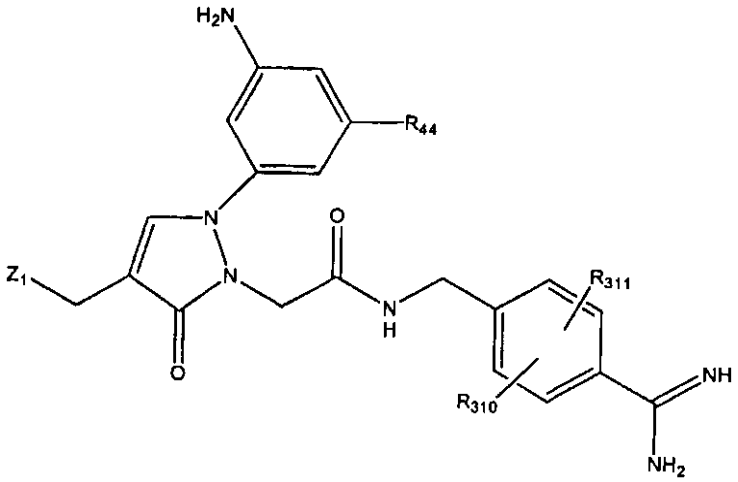
R_{41}、R_{43}及びR_{45}が、水素、ハロゲン、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、及び場合によっては置換される、酸素、窒素及び硫黄から成る群から選択されるヘテロ原子から成る群から独立的に選択される］

からなる群から選択される、請求項４に記載の化合物。

【請求項１３】

構造：

【化１２】



で示される、請求項１０記載の化合物、

上記式において、

Z_1は、場合によってはフッ素、ヒドロキシ、カルボキシ又はアルコキシカルボニルによって置換される、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル又はシクロペンチルであり；

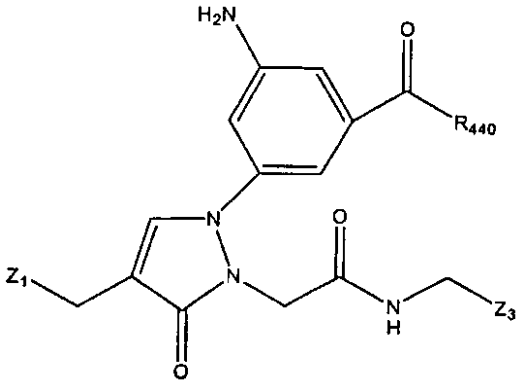
R_{44}は、ヒドロキシ、イソブチルスルホニル、トリフルオロメチル、カルボキサミドベンジル、カルボキサミドブチル－２－イル、イソブチルアミド、イソブトキシ、カルボエトキシ、カルボキシル、アミノ、３－アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、１－カルボキシルベンジルアミド、ｐ－フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、ｍ－フルオロベンジルアミド、１－メチルベンジルアミド、ｓｅｃ－ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、ｓｅｃ－ペンチルアミン、シクロペンチルアシルアミン、１－カルボキシル－２－メチルブチルアミド、イソブチルアシルアミン、イソブチルスルホキシル、２－シクロヘキシルアミド、メトキシ、スルホンアミド、イソブチルスルホンアミド、アミノアシルトリフルオロメチル、及びカルボメトキシから成る群から選択される；並びに

R_{310}及びR_{311}は、水素、フッ素、ヒドロキシ、アルコキシ及びカルボキシから成る群から独立的に選択される、但し、R_{310}及びR_{311}の少なくとも１つはフッ素及び水素以外である。

【請求項１４】

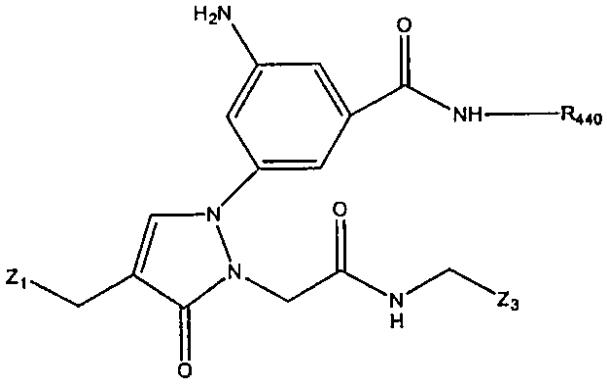
構造：

【化１３】



および

【化１４】



からなる群から選択される、請求項１３記載の化合物、

上記式において、

Z_1は、場合によってはフッ素、ヒドロキシ、カルボキシ又はアルコキシカルボニルによって置換される、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル又はシクロペンチルであり；

Z_3は、請求項１２で定義した通りである；並びに

R_{440}は、C_1－C_6アルキル、アリール、アラルキル、カルボキシ、ヒドロキシ又はカルボキシアルキルであり、この場合、該アルキル、アリール、アラルキル、カルボキシ、ヒドロキシ又はカルボキシアルキルは、場合によっては、フッ素によってさらに置換される。

【請求項１５】

血液中の血栓状態を実質的に抑制するための組成物であって、請求項１記載の化合物及び製薬的に受容されるキャリヤーを含む組成物。