

【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20年4月10日(2008.4.10)

【公表番号】特表2003-524001(P2003-524001A)

【公表日】平成15年8月12日(2003.8.12)

【出願番号】特願2001-562517(P2001-562517)

【国際特許分類】

C 0 7 C 257/18 (2006.01)
 A 6 1 K 31/165 (2006.01)
 A 6 1 K 31/215 (2006.01)
 A 6 1 K 31/40 (2006.01)
 A 6 1 P 7/02 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/14 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 31/00 (2006.01)
 C 0 7 C 277/08 (2006.01)
 C 0 7 C 279/14 (2006.01)
 C 0 7 D 207/16 (2006.01)

【F I】

C 0 7 C 257/18
 A 6 1 K 31/165
 A 6 1 K 31/215
 A 6 1 K 31/40
 A 6 1 P 7/02
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 9/10 1 0 3
 A 6 1 P 9/14
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 31/00
 C 0 7 C 277/08
 C 0 7 C 279/14
 C 0 7 D 207/16

【手続補正書】

【提出日】平成20年2月8日(2008.2.8)

【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

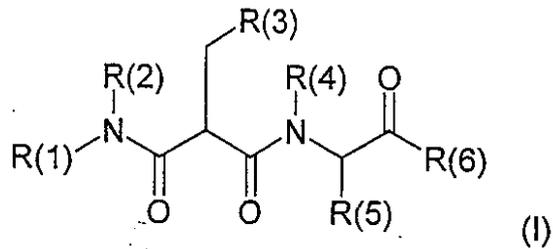
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 すべての立体異性体および任意の比率のそれらの混合物としての式I

【化1】



[式中、R(1)は水素、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₆ - C₁₀) - アリール、(C₆ - C₁₀) - アリール - (C₁ - C₄) - アルキルであり、ここでアリール - アルキル中のアリールは未置換であるか、またはR(17)により置換され；

R(2)は水素または(C₁ - C₄) - アルキルであり；

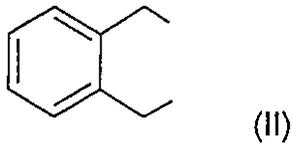
R(3)はR(7)により置換される(C₆ - C₁₀) - アリールであり；

R(4)は水素または(C₁ - C₄) - アルキルであり；

R(5)は(C₁ - C₆) - アルキル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル - (C₁ - C₄) - アルキル、(C₆ - C₁₀) - アリール、(C₆ - C₁₀) - アリール - (C₁ - C₄) - アルキルであり、ここでアリール - アルキル中のアリールは未置換であるか、またはR(20)基により置換され、そしてアルキルは未置換であるか、またはR(21)基により置換され；あるいは

R(4)およびR(5)は一緒になって式II

【化2】



の基を形成し；

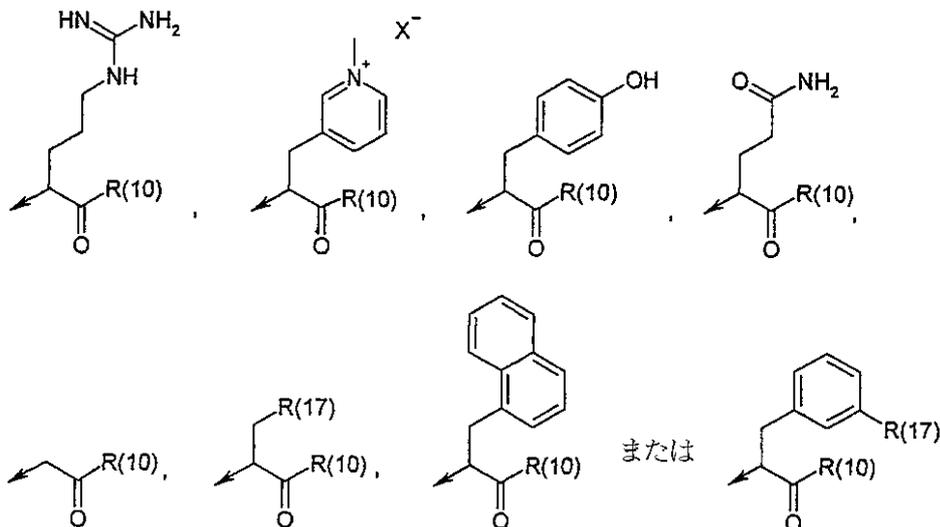
R(6)はNR(8)R(9)またはOR(22)であり；

R(7)はR(17)またはR(20)であり；

R(8)は水素；(C₁ - C₄) - アルキル（ここで、アルキルは未置換であるか、またはR(20)基により置換される）；ヘテロアリール - (C₁ - C₄) - アルキル；(C₆ - C₁₀) - アリール - (C₁ - C₄) - アルキル（ここでアリールは未置換であるか、またはR(17)基により置換される）であり；

R(9)は(C₆ - C₁₀) - アリール - (C₁ - C₄) - アルキル、

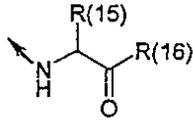
【化3】



であり；

R(10)はNR(12)R(13)、OR(14)、または

【化4】



であり；

R(12)は水素または(C₁ - C₄) - アルキルであり；

R(13)は水素、(C₆ - C₁₀) - アリール - (C₁ - C₄) - アルキル、または(C₁ - C₄) - アルキルであり；

R(14)は水素、(C₁ - C₄) - アルキル、(C₂ - C₄) - アルケニルまたは(C₆ - C₁₀) - アリール - (C₁ - C₄) - アルキルであり；

R(15)は(C₃ - C₇) - シクロアルキル - (C₁ - C₄) - アルキルであり；

R(16)はR(20)であり；

R(17)は - C(=N - R(18)) - N(R(19))₂であり；

R(18)は水素、ヒドロキシ、またはアミノ保護基であり；

R(19)は水素、(C₁ - C₄) - アルキル、(C₆ - C₁₀) - アリール - (C₁ - C₄) - アルコキシカルボニル、またはアミノ保護基であり；

R(20)はN(R(19))₂であり；

R(21)はヒドロキシ、(C₆ - C₁₀) - アリール - (C₁ - C₄) - アルコキシ、(C₆ - C₁₀) - アリール - (C₁ - C₄) - アルコキシカルボニルアミノ、カルボキシル、またはR(20)であり；

R(22)は水素または(C₁ - C₄) - アルキルであり；

X⁻は生理学的に許容しうるアニオンである]

の化合物およびそれらの生理学的に許容しうる塩。

【請求項2】 R(1)は水素、(C₁ - C₄) - アルキル、アリル、フェニル、ベンジル、または4 - カルバムイミドイル - ベンジルであり；

R(2)は水素または(C₁ - C₄) - アルキルであり；

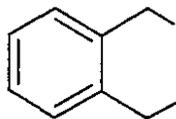
R(3)はR(7)により置換されるフェニルまたはナフチルであり；

R(4)は水素またはメチルであり；

R(5)はn - ブチル、sec - ブチル、t - ブチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、フェニル、ベンジル、2 - フェニル - エチル、1 - ナフチルメチル、2 - ナフチルメチル、アミノベンジル、ヒドロキシメチル、ベンジルオキシメチル、カルボキシメチル、2 - カルボキシ - エチル、3 - アミノ - プロピル、または4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - ブチルであり；あるいは

R(4)およびR(5)は一緒になって式II

【化5】



(II)

の基を形成し；

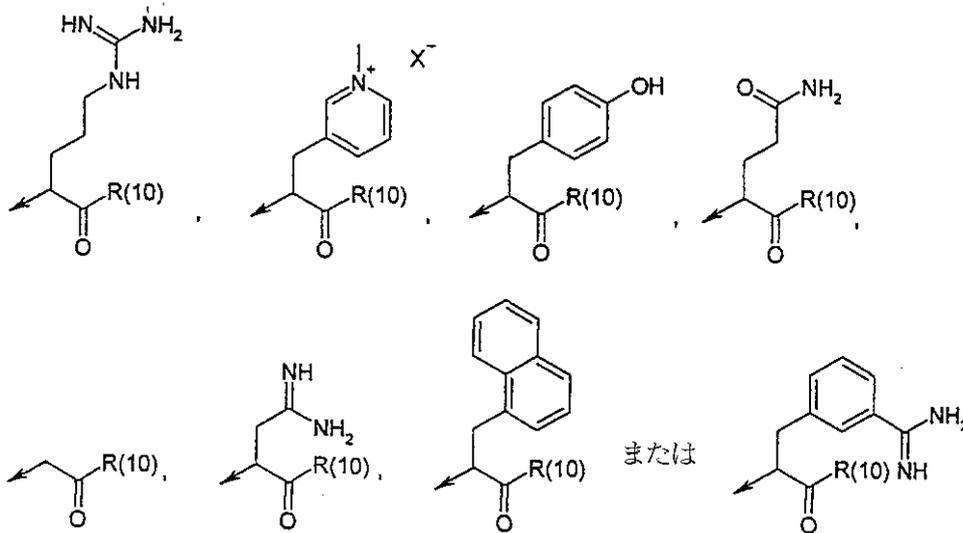
R(6)はNR(8)R(9)、OH、またはOCH₃であり；

R(7)はアミジノ、ヒドロシアミジノ、アミノ、またはジメチルアミノであり；

R(8)は水素、ピリジルメチル、3 - カルバムイミドイルベンジル、または4 - アミノ - ブチルであり；

R(9)はナフチルメチル、

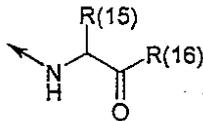
【化6】



であり；

R(10)はNR(12)R(13)、OR(14)または

【化7】



であり；

R(12)は水素またはメチルであり；

R(13)は水素、フェニル-(C₁-C₂)-アルキル、またはメチルであり；

R(14)は水素、(C₁-C₂)-アルキル、ベンジル、またはアリルであり；

R(15)はシクロヘキシルメチルであり；

R(16)はアミノであり；

X⁻は生理学的に許容しうるアニオンである、すべての立体異性体および任意の比率のそれらの混合物としての請求項1記載の式Iの化合物およびそれらの生理学的に許容しうる塩。

【請求項3】 R(1)は水素、(C₁-C₃)-アルキル、アリル、フェニル、ベンジル、または4-カルバムイミドイル-ベンジルであり；

R(2)は水素または(C₁-C₃)-アルキルであり；

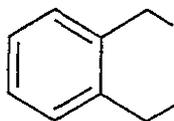
R(3)はR(7)により置換されるフェニルまたは2-ナフチルであり；

R(4)は水素またはメチルであり；

R(5)はn-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、フェニル、ベンジル、2-フェニル-エチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、4-アミノベンジル、ヒドロキシメチル、ベンジルオキシメチル、カルボキシメチル、2-カルボキシ-エチル、3-アミノ-プロピル、または4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-ブチルであり；あるいは

R(4)およびR(5)は一緒になって式II

【化8】



(II)

の基を形成し；

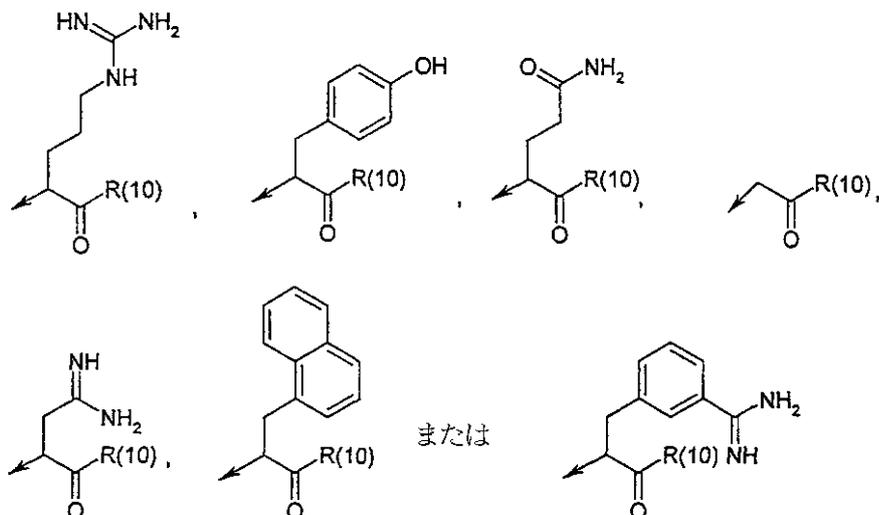
R(6)はNR(8)R(9)、OH、またはOCH₃であり；

R(7)はアミノ、ヒドロキシアミノ、またはジメチルアミノであり；

R(8)は水素、ピリジルメチル、3 - カルバムイミドイルベンジル、または4 - アミノ - ブチルであり；

R(9)はナフチルメチル、

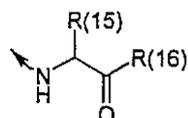
【化 9】



であり；

R(10)はNR(12)R(13)、OR(14)、または

【化 10】



であり；

R(12)は水素またはメチルであり；

R(13)は水素、フェニル - (C₁ - C₂) - アルキル、またはメチルであり；

R(14)は水素、(C₁ - C₂) - アルキル、ベンジル、またはアリルであり；

R(15)はシクロヘキシルメチルであり；

R(16)はアミノである、すべての立体異性体および任意の比率のそれらの混合物としての請求項 1 または 2 記載の式 I の化合物およびそれらの生理学的に許容しうる塩。

【請求項 4】 R(1)は水素、(C₁ - C₃) - アルキル、アリル、フェニル、ベンジル、または4 - カルバムイミドイル - ベンジルであり；

R(2)は水素または(C₁ - C₃) - アルキルであり；

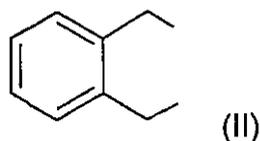
R(3)はR(7)により置換されるフェニルまたはナフチルであり；

R(4)は水素またはメチルであり；

R(5)は n - ブチル、sec - ブチル、t - ブチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、フェニル、ベンジル、2 - フェニル - エチル、1 - ナフチルメチル、2 - ナフチルメチル、アミノベンジル、ヒドロキシメチル、ベンジルオキシメチル、カルボキシメチル、2 - カルボキシ - エチル、3 - アミノ - プロピル、または4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - ブチルであり；あるいは

R(4)およびR(5)は一緒になって式 II

【化 11】



の基を形成し；

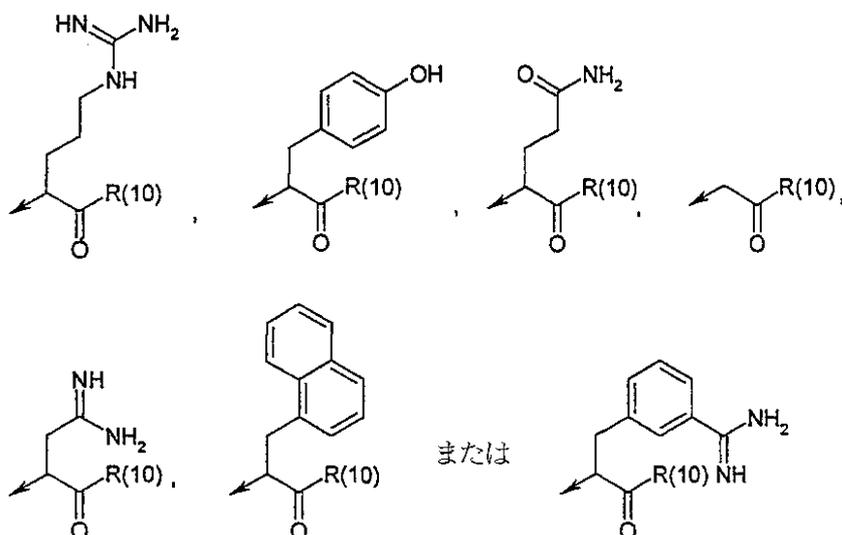
R(6)はNR(8)R(9)、OH、またはOCH₃であり；

R(7)はアミジノ、ヒドロキシアミジノ、またはジメチルアミノであり；

R(8)は水素、ピリジルメチル、3-カルバムイミドイルベンジル、または4-アミノ-ブチルであり；

R(9)はナフチルメチル、好ましくは1-ナフチルメチル、

【化12】



であり；

R(10)はNR(12)R(13)、またはOR(14)であり；

R(12)は水素またはメチルであり；

R(13)は水素、フェニル-(C₁-C₂)-アルキル、またはメチルであり；

R(14)は水素、(C₁-C₂)-アルキル、ベンジル、またはアリルである、すべての立体異性体および任意の比率のそれらの混合物としての請求項1~3の何れかの項記載の式Iの化合物およびそれらの生理学的に許容しうる塩。

【請求項5】 R(1)はメチル、アリル、フェニル、またはベンジルであり；

R(2)は水素またはメチルであり；

R(3)はR(7)により置換されるフェニルであり；

R(4)は水素であり；

R(5)はブチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、フェニル、ベンジル、2-フェニル-エチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、アミノベンジル、ベンジルオキシメチル、カルボキシメチル、または2-カルボキシ-エチルであり；

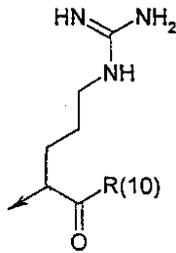
R(6)はNR(8)R(9)であり；

R(7)はアミジノまたはヒドロキシアミジノであり；

R(8)は水素であり；

R(9)は

【化13】



であり；

R(10)はNR(12)R(13)またはOR(14)であり；

R(12)は水素またはメチルであり；

R(13)は水素またはフェニル - (C₁ - C₂) - アルキルであり；

R(14)は水素、(C₁ - C₂) - アルキル、またはアリルである、すべての立体異性体および任意の比率のそれらの混合物としての請求項 1 ~ 4 の何れかの項記載の式 I の化合物およびそれらの生理学的に許容しうる塩。

【請求項 6】 2 - (4 - カルバムイミドイル - ベンジル) - N - [(1 - カルバモイル - 4 - グアニジノ - ブチルカルバモイル) - シクロヘキシル - メチル] - N',N' - ジメチル - マロンアミドトリフルオロ酢酸塩、より低い極性のジアステレオマー、

2 - (S) - {2 - (S) - [2 - (ベンジル - メチル - カルバモイル) - 3 - (4 - カルバムイミドイル - フェニル) - プロピオニルアミノ] - 2 - シクロヘキシル - アセチルアミノ} - 5 - グアニジノ - ペンタン酸アリルエステルトリフルオロ酢酸塩、より低い極性のジアステレオマー、

N - ベンジル - 2 - (4 - カルバムイミドイル - ベンジル) - N' - [(S) - (1 - (S) - カルバモイル - 4 - グアニジノ - ブチルカルバモイル) - シクロヘキシル - メチル] - マロンアミドトリフルオロ酢酸塩、より高い極性のジアステレオマー、

N - ベンジル - 2 - (4 - カルバムイミドイル - ベンジル) - N' - [(S) - (1 - (S) - カルバモイル - 4 - グアニジノ - ブチルカルバモイル) - シクロヘキシル - メチル] - マロンアミドトリフルオロ酢酸塩、より低い極性のジアステレオマー、

N - ベンジル - N' - [(S) - (1 - (S) - カルバモイル - 4 - グアニジノ - ブチルカルバモイル) - シクロヘキシル - メチル] - 2 - [4 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - ベンジル] - マロンアミドトリフルオロ酢酸塩、

N - [2 - (4 - アミノ - フェニル) - 1 - (S) - (1 - (S) - カルバモイル - 4 - グアニジノ - ブチルカルバモイル) - エチル] - 2 - (4 - カルバムイミドイル - ベンジル) - N',N' - ジメチル - マロンアミドトリフルオロ酢酸塩、

2 - (4 - カルバムイミドイル - ベンジル) - N - [1 - (S) - (1 - (S) - カルバモイル - 4 - グアニジノ - ブチルカルバモイル) - ペンチル] - N' - メチル - マロンアミドトリフルオロ酢酸塩、

4 - (S) - [3 - (4 - カルバムイミドイル - フェニル) - 2 - ジメチルカルバモイル - プロピオニルアミノ] - 4 - (1 - (S) - カルバモイル - 4 - グアニジノ - ブチルカルバモイル) - 酪酸、

2 - (4 - カルバムイミドイル - ベンジル) - N - [1 - (S) - (1 - (S) - カルバモイル - 4 - グアニジノ - ブチルカルバモイル) - 2 - ナフタレン - 2 - イル - エチル] - N',N' - ジメチル - マロンアミドトリフルオロ酢酸塩、

2 - (4 - カルバムイミドイル - ベンジル) - N - [1 - (S) - (1 - (S) - カルバモイル - 4 - グアニジノ - ブチルカルバモイル) - 3 - フェニル - プロピル] - N',N' - ジメチル - マロンアミドトリフルオロ酢酸塩、

3 - (S) - [3 - (4 - カルバムイミドイル - フェニル) - 2 - ジメチルカルバモイル - プロピオニルアミノ] - N - (1 - (S) - カルバモイル - 4 - グアニジノ - ブチル) - コハク酸アミドトリフルオロ酢酸塩、

2 - (4 - カルバムイミドイル - ベンジル) - N - [(S) - (1 - (S) - カルバモイル - 4 - グア

ニジノ - ブチルカルバモイル) - フェニル - メチル] - N' - メチル - マロンアミドトリフルオロ酢酸塩、

2 - (4 - カルバムイミドイル - ベンジル) - N - [(S) - (1 - (S) - カルバモイル - 4 - グアニジノ - ブチルカルバモイル) - フェニル - メチル] - N', N' - ジメチル - マロンアミドトリフルオロ酢酸塩、

N - [2 - ベンジルオキシ - 1 - (S) - (1 - (S) - カルバモイル - 4 - グアニジノ - ブチルカルバモイル) - エチル] - 2 - (4 - カルバムイミドイル - ベンジル) - N', N' - ジメチル - マロンアミドトリフルオロ酢酸塩、

2 - (4 - カルバムイミドイル - ベンジル) - N - [1 - (S) - (1 - (S) - カルバモイル - 4 - グアニジノ - ブチルカルバモイル) - ペンチル] - N', N' - ジメチル - マロンアミドトリフルオロ酢酸塩、より低い極性のジアステレオマー、

2 - (S) - {2 - (S) - [3 - (4 - カルバムイミドイル - フェニル) - 2 - ジメチルカルバモイル - プロピオニルアミノ] - ヘキサノイルアミノ} - 5 - グアニジノ - ペンタン酸トリフルオロ酢酸塩、

2 - (S) - {2 - (S) - [3 - (4 - カルバムイミドイル - フェニル) - 2 - ジメチルカルバモイル - プロピオニルアミノ] - 2 - シクロヘキシル - アセチルアミノ} - 5 - グアニジノ - ペンタン酸; トリフルオロ酢酸トリフルオロ酢酸塩を含む化合物、

2 - (S) - {2 - (S) - [3 - (4 - カルバムイミドイル - フェニル) - 2 - メチルカルバモイル - プロピオニルアミノ] - 2 - シクロヘキシル - アセチルアミノ} - 5 - グアニジノ - ペンタン酸トリフルオロ酢酸塩、

2 - (S) - {2 - (S) - [2 - ベンジルカルバモイル - 3 - (4 - カルバムイミドイル - フェニル) - プロピオニルアミノ] - 2 - シクロヘキシル - アセチルアミノ} - 5 - グアニジノ - ペンタン酸トリフルオロ酢酸塩、

2 - (S) - {2 - (S) - [3 - (4 - カルバムイミドイル - フェニル) - 2 - ジメチルカルバモイル - プロピオニルアミノ] - 3 - シクロヘキシル - プロピオニルアミノ} - 5 - グアニジノ - ペンタン酸トリフルオロ酢酸塩、

2 - (4 - カルバムイミドイル - ベンジル) - N - [1 - (S) - (1 - (S) - カルバモイル - 4 - グアニジノ - ブチルカルバモイル) - 2 - フェニル - エチル] - N', N' - ジメチル - マロンアミドトリフルオロ酢酸塩、より低い極性のジアステレオマー、

2 - (4 - カルバムイミドイル - ベンジル) - N - [1 - (S) - (1 - (S) - カルバモイル - 4 - グアニジノ - ブチルカルバモイル) - 2 - ナフタレン - 1 - イル - エチル] - N', N' - ジメチル - マロンアミドトリフルオロ酢酸塩、

2 - (4 - カルバムイミドイル - ベンジル) - N - [1 - (S) - (1 - (S) - カルバモイル - 4 - グアニジノ - ブチルカルバモイル) - ペンチル] - N', N' - ジメチル - マロンアミドトリフルオロ酢酸塩、

2 - (4 - カルバムイミドイル - ベンジル) - N - [(S) - (1 - (S) - カルバモイル - 4 - グアニジノ - ブチルカルバモイル) - シクロヘキシル - メチル] - N' - メチル - マロンアミドトリフルオロ酢酸塩、

2 - (4 - カルバムイミドイル - ベンジル) - N - [1 - (S) - (1 - (S) - カルバモイル - 4 - グアニジノ - ブチルカルバモイル) - 2 - シクロヘキシル - エチル] - N', N' - ジメチル - マロンアミドトリフルオロ酢酸塩、

N - ベンジル - N' - [(S) - (1 - (S) - カルバモイル - 4 - グアニジノ - ブチルカルバモイル) - シクロヘキシル - メチル] - 2 - [4 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - ベンジル] - マロンアミドトリフルオロ酢酸塩、より低い極性のジアステレオマー、

2 - (S) - {2 - (S) - [3 - (4 - カルバムイミドイル - フェニル) - 2 - ジメチルカルバモイル - プロピオニルアミノ] - 2 - シクロヘキシル - アセチルアミノ} - 5 - グアニジノ - ペンタン酸エチルエステル塩酸塩、

2 - (S) - {2 - (S) - [2 - ベンジルカルバモイル - 3 - (4 - カルバムイミドイル - フェニル) - プロピオニルアミノ] - 2 - シクロヘキシル - アセチルアミノ} - 5 - グアニジノ - ペンタン酸エチルトリフルオロ酢酸塩、より低い極性のジアステレオマー、

2 - (4 - カルバムイミドイル - ベンジル) - N - [(S) - シクロヘキシル - (4 - グアニジノ - 1 - (S) - フェネチルカルバモイル - ブチルカルバモイル) - メチル] - N', N' - ジメチル - マロンアミド塩酸塩、

N - ベンジル - 2 - (4 - カルバムイミドイル - ベンジル) - N' - [(S) - (1 - (S) - カルバモイル - 4 - グアニジノ - ブチルカルバモイル) - シクロヘキシル - メチル] - マロンアミドトリフルオロ酢酸塩、より高い極性のジアステレオマー、

N - ベンジル - 2 - (4 - カルバムイミドイル - ベンジル) - N' - [(S) - (1 - (S) - カルバモイル - 4 - グアニジノ - ブチルカルバモイル) - シクロヘキシル - メチル] - マロンアミドトリフルオロ酢酸塩、より低い極性のジアステレオマー、

N - ベンジル - 2 - (4 - カルバムイミドイル - ベンジル) - N' - [(S) - (1 - (S) - カルバモイル - 4 - グアニジノ - ブチルカルバモイル) - シクロヘキシル - メチル] - N - メチル - マロンアミドトリフルオロ酢酸塩、

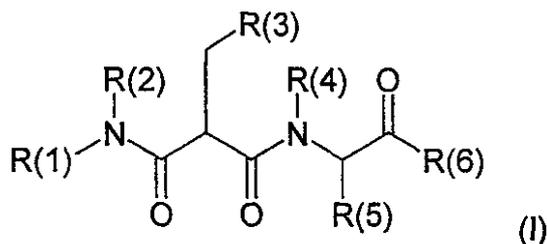
2 - (S) - {2 - (S) - [2 - (ベンジル - メチル - カルバモイル) - 3 - (4 - カルバムイミドイル - フェニル) - プロピオニルアミノ] - 2 - シクロヘキシル - アセチルアミノ} - 5 - グアニジノ - ペンタン酸塩酸塩、

2 - (S) - {2 - [2 - (ベンジル - メチル - カルバモイル) - 3 - (4 - カルバムイミドイル - フェニル) - プロピオニルアミノ] - 2 - シクロヘキシル - アセチルアミノ} - 5 - グアニジノ - ペンタン酸メチルエステルトリフルオロ酢酸塩、最も低い極性のジアステレオマー、

N - ベンジル - N' - {[1 - (S) - (ベンジル - メチル - カルバモイル) - 4 - グアニジノ - ブチルカルバモイル] - シクロヘキシル - メチル} - 2 - (4 - カルバムイミドイル - ベンジル) - N - メチル - マロンアミドトリフルオロ酢酸塩、より低い極性のジアステレオマーである請求項 1 ~ 5 の何れかの項記載の式 I の化合物および/またはそれらの生理学的に許容しうる塩。

【請求項 7】 すべての立体異性体および任意の比率のそれらの混合物としての式 I

【化 1 4】



[式中、R(1)は水素、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₆ - C₁₀) - アリール、(C₆ - C₁₀) - アリール - (C₁ - C₄) - アルキル(ここでアリール - アルキル中のアリールは未置換であるか、またはR(17)により置換される)であり；

R(2)は水素または(C₁ - C₄) - アルキルであり；

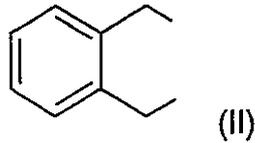
R(3)はR(7)により置換される(C₆ - C₁₀) - アリールであり；

R(4)は水素または(C₁ - C₄) - アルキルであり；

R(5)は(C₁ - C₆) - アルキル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル - (C₁ - C₄) - アルキル、(C₆ - C₁₀) - アリール、(C₆ - C₁₀) - アリール - (C₁ - C₄) - アルキル(ここでアリール - アルキル中のアリールは未置換であるか、またはR(20)基により置換され、そしてアルキルは未置換であるか、またはR(21)基により置換される)であり；あるいは

R(4)およびR(5)は一緒になって式II

【化 1 5】



の基を形成し；

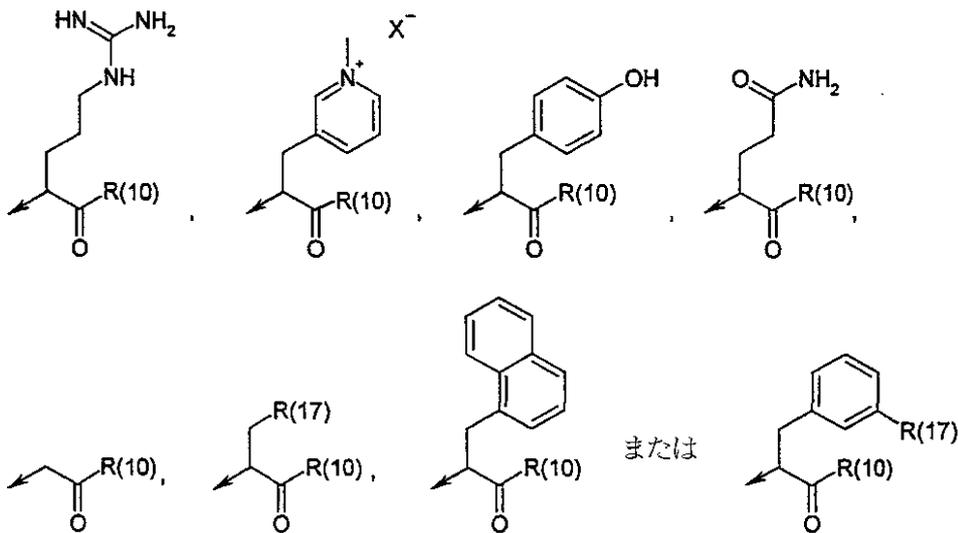
R(6)はNR(8)R(9)またはOR(22)であり；

R(7)はR(17)またはR(20)であり；

R(8)は水素；(C₁-C₄)-アルキル(ここで、アルキルは未置換であるか、またはR(20)基により置換される)；ヘテロアリール-(C₁-C₄)-アルキル；(C₆-C₁₀)-アリール-(C₁-C₄)-アルキル(ここでアリールは未置換であるか、またはR(17)基により置換される)であり；

R(9)は

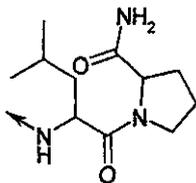
【化16】



であり；

R(10)は

【化17】



であり；

R(17)は-C(=N-R(18))-N(R(19))₂であり；

R(18)は水素、ヒドロキシ、またはアミノ保護基であり；

R(19)は水素、(C₁-C₄)-アルキル、(C₆-C₁₀)-アリール-(C₁-C₄)-アルコキシカルボニル、またはアミノ保護基であり；

R(20)はN(R(19))₂であり；

R(21)はヒドロキシ、(C₆-C₁₀)-アリール-(C₁-C₄)-アルコキシ、(C₆-C₁₀)-アリール-(C₁-C₄)-アルコキシカルボニルアミノ、カルボキシル、またはR(20)であり；

R(22)は水素または(C₁-C₄)-アルキルであり；

X⁻は生理学的に許容しうるアニオンである]

の化合物およびそれらの生理学的に許容しうる塩。

【請求項8】 R(1)は水素、(C₁-C₄)-アルキル、アリル、フェニル、ベンジル、ま

たは 4 - カルバムイミドイル - ベンジルであり ;

R(2) は水素または (C₁ - C₄) - アルキルであり ;

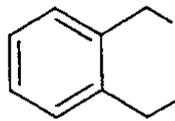
R(3) は R(7) により置換されるフェニルまたは 2 - ナフチルであり ;

R(4) は水素またはメチルであり ;

R(5) は n - ブチル、sec - ブチル、t - ブチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、フェニル、ベンジル、2 - フェニル - エチル、1 - ナフチルメチル、2 - ナフチルメチル、アミノベンジル、好ましくは 4 - アミノベンジル、ヒドロキシメチル、ベンジルオキシメチル、カルボキシメチル、2 - カルボキシ - エチル、3 - アミノ - プロピル、または 4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - ブチルであり ; あるいは

R(4) および R(5) は一緒になって式 II

【化 18】



(II)

の基を形成し ;

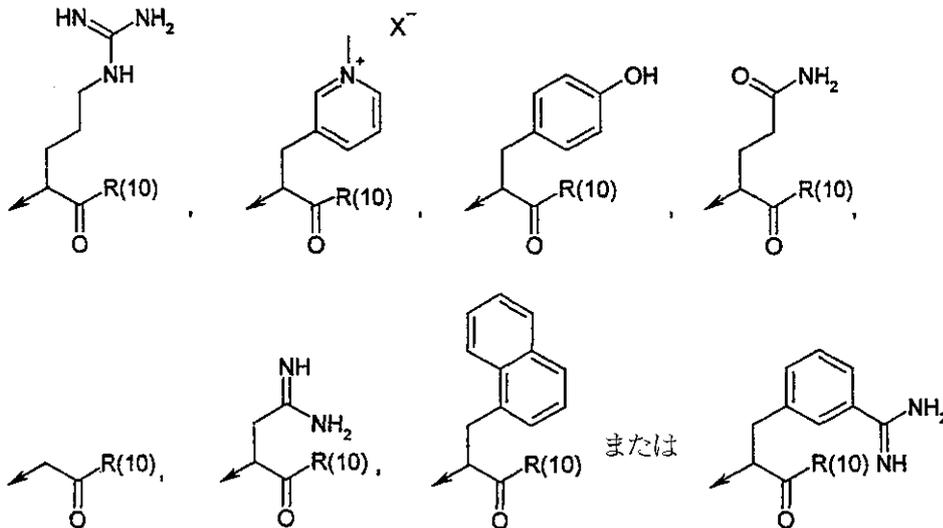
R(6) は NR(8)R(9)、OH、または OCH₃ であり ;

R(7) はアミノ、ヒドロキシアミノ、アミノ、またはジメチルアミノであり ;

R(8) は水素、ピリジルメチル、好ましくは 4 - ピリジルメチル、3 - カルバムイミドイルベンジル、または 4 - アミノ - ブチルであり ;

R(9) は

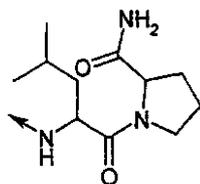
【化 19】



であり ;

R(10) は

【化 20】



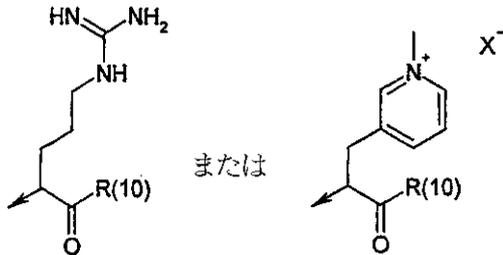
であり ;

X⁻ は生理学的に許容しうるアニオンである、すべての立体異性体および任意の比率のそれらの混合物としての請求項 7 記載の式 I の化合物およびそれらの生理学的に許容しう

る塩。

- 【請求項 9】 R(1)はプロピルまたはブチルであり；
 R(2)はプロピルまたはブチルであり；
 R(3)はR(7)により置換されるフェニルであり；
 R(4)は水素であり；
 R(5)はシクロヘキシルであり；
 R(6)はNR(8)R(9)であり；
 R(7)はアミジノ、またはアミノであり；
 R(8)は水素であり；
 R(9)は

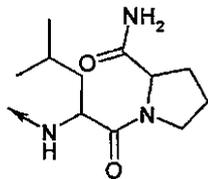
【化 2 1】



であり；

R(10)は

【化 2 2】



であり；

X⁻は生理学的に許容しうるアニオンである、すべての立体異性体および任意の比率のそれらの混合物としての請求項 7 または 8 記載の式 I の化合物およびそれらの生理学的に許容しうる塩。

【請求項 10】 2 - (4 - カルバムイミドイル - ベンジル) - N - ((S) - {1 - (S) - [1 - (S) - (2 - (S) - カルバモイル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - 3 - メチル - ブチルカルバモイル] - 4 - グアニジノ - ブチルカルバモイル} - シクロヘキシル - メチル) - N',N' - ジイソプロピル - マロンアミドトリフルオロ酢酸塩、より低い極性のジアステレオマー；

3 - {2 - (S) - [2 - (S) - [3 - (4 - カルバムイミドイル - フェニル) - 2 - ジイソプロピルカルバモイル - プロピオニルアミノ] - 2 - シクロヘキシル - アセチルアミノ} - 2 - [1 - (S) - (2 - (S) - カルバモイル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - 3 - メチル - ブチルカルバモイル] - エチル} - 1 - メチル - ピリジニウムトリフルオロ - アセテートトリフルオロ酢酸、より低い極性のジアステレオマー、

2 - (4 - アミノ - ベンジル) - N - ((S) - {1 - (S) - [1 - (S) - (2 - (S) - カルバモイル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - 3 - メチル - ブチルカルバモイル] - 4 - グアニジノ - ブチルカルバモイル} - シクロヘキシル - メチル) - N',N' - ジイソプロピル - マロンアミドトリフルオロ酢酸塩、より低い極性のジアステレオマー、

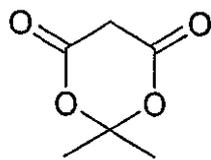
2 - (4 - カルバムイミドイル - ベンジル) - N - ((S) - {1 - (S) - [1 - (S) - (2 - (S) - カルバモイル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - 3 - メチル - ブチルカルバモイル] - 4 - グアニジノ - ブチルカルバモイル} - シクロヘキシル - メチル) - N',N' - ジイソブチル - マロンアミドトリフルオロ酢酸塩、より高い極性のジアステレオマー

である、請求項 7 ~ 9 の何れかの項記載の式 I の化合物および / またはそれらの生理学的

に許容しうる塩。

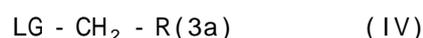
【請求項 1 1】 i) a1) 塩基の存在下、式 III

【化 2 3】



III

の化合物を式 IV



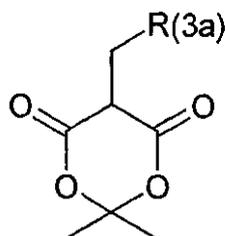
(式中、LGは脱離基であり；

R(3a)はR(23)により置換される(C₆ - C₁₀) - アリールであり；

R(23)はN(R(24))₂、ニトロ、またはシアノであり；

R(24)は(C₁ - C₆) - アルキル、(C₆ - C₁₀) - アリール - (C₁ - C₄) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキルカルボニル、または(C₁ - C₆) - アルコキシカルボニルである)の化合物でアルキル化して式 V

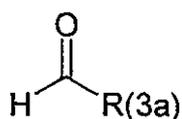
【化 2 4】



V

の化合物を得るか、または還元剤の存在下で式 III の化合物を式 IVa

【化 2 5】

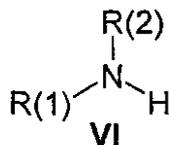


IVa

の化合物と反応させて式 V の化合物を得；

b1) 式 V の化合物を式 VI

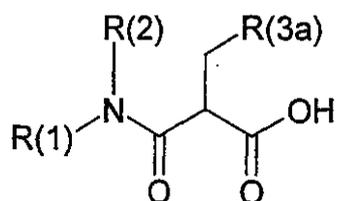
【化 2 6】



VI

(式中、R(1)およびR(2)は請求項 1 ~ 10 の何れかの項で定義された通りである)の化合物と反応させて式 VII

【化 2 7】

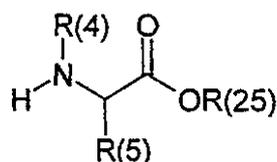


VII

の化合物を得；

c1) 式VIIの化合物を式VIII

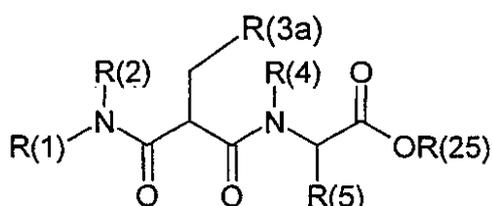
【化28】



VIII

(式中、R(4)およびR(5)は請求項1～10の何れかの項で定義された通りであり、R(25)は容易に分解可能なエステルである)の化合物と結合させて式IX

【化29】

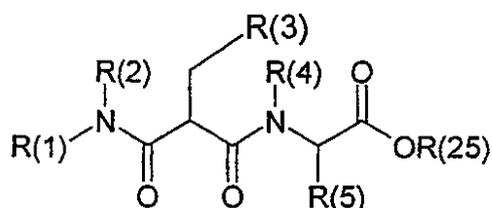


IX

の化合物を得；

d1) 場合により式IXの化合物を式X

【化30】



X

(式中、R(3)は請求項1～10の何れかの項で定義された通りである)の化合物に変換することによりアミノ基を導入、またはニトロ基を還元し、

e1) エステル基R(25)をケン化し、得られた化合物XIを工程c1)に従って式XII

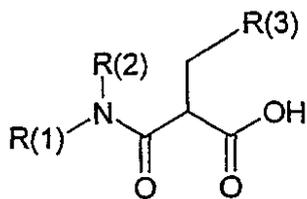


(式中、R(6)は請求項1～10の何れかの項で定義された通りである)の化合物と結合させて式Iの化合物を得；または

c2) 式VIIの化合物中のカルボキシル官能基を容易に分解可能な保護基で保護し、工程d1)に従ってアミノ基を導入、またはニトロ基を還元してカルボキシル官能基の脱保護後に式XIIIの化合物を得；そして

d2) 工程c1)に従って式XIII

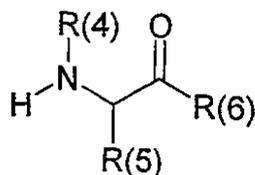
【化 3 1】



XIII

の化合物を式XVI

【化 3 2】

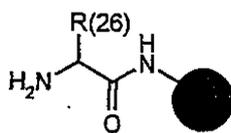


XVI

の化合物と結合させて式 I の化合物を得；あるいは

ii) a) 適当な担体と結合する式XVIII

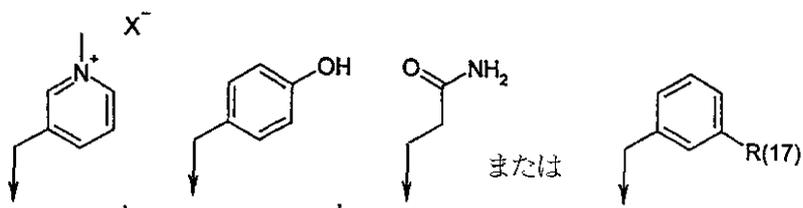
【化 3 3】



XVIII

(式中、R(26)は水素、 $-\text{CH}_2-\text{R}(17)$ 、1-ナフチルメチル、 $-(\text{CH}_2)_3-\text{NR}(28)-\text{C}(=\text{N}-\text{R}(27))-\text{NH}-\text{R}(28)$ 、

【化 3 4】



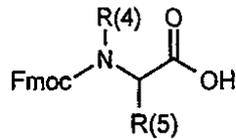
であり、

R(27)はR(28)、シアノ、ヒドロキシ、 (C_1-C_6) -アルコキシ、未置換の、またはアリー
ル部分が置換された $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -アリール- (C_1-C_6) -アルコキシ、またはアミノであり
；

R(28)は水素、 (C_1-C_6) -アルキル、または (C_1-C_6) -アルキルカルボニルであり；そ
して

R(17)は請求項 1 ~ 10 の何れかの項で定義された通りである) の化合物を式XVII

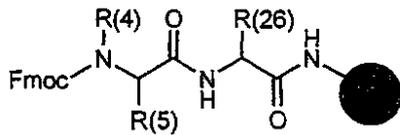
【化 3 5】



XVII

(式中、R(4)およびR(5)は請求項1～10の何れかの項で定義された通りである)の化合物と結合させて式XIX

【化36】

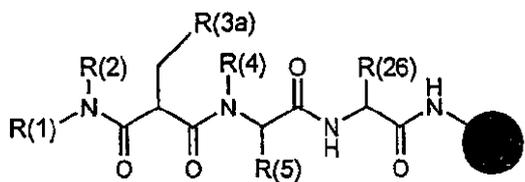


XIX

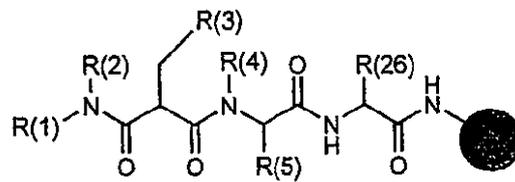
の化合物を得；そして

b) 式XIXの化合物を塩基で脱保護した後、その脱保護化合物XXを式VIIまたはXIIIの化合物と結合させて式XXIまたはXXII

【化37】



XXI



XXII

の化合物を得；

c) 場合により式XXIの化合物を式XXIIの化合物に変換し、そして

d) 式XXIIの化合物を樹脂から分離して式Iの化合物を得る

ことからなる請求項1～10の何れかの項記載の式Iの化合物の製造法。

【請求項12】 1種以上の請求項1～10の何れかの項記載の式Iの化合物および/またはそれらの生理学的に許容しうる塩を薬学的に許容しうる担体および/または補助物質と一緒に含有する医薬組成物。

【請求項13】 請求項1～10の何れかの項記載の式Iの化合物および/またはその生理学的に許容しうる塩を含有する、Xa因子の阻害剤。

【請求項14】 請求項1～10の何れかの項記載の式Iの化合物および/またはその生理学的に許容しうる塩を含有する、血液凝固阻害剤。

【請求項15】 請求項1～10の何れかの項記載の式Iの化合物および/またはその生理学的に許容しうる塩を含有する、心臓血管疾患または血栓塞栓症の治療または予防用医薬。

【請求項16】 請求項1～10の何れかの項記載の式Iの化合物および/またはその生理学的に許容しうる塩を含有する、感染または手術に伴う合併症の治療または予防用医薬。

【請求項17】 心臓血管疾患は再狭窄、血管形成術後の再狭窄、再開塞予防、冠状動脈バイパス手術後の症状、動脈、静脈および微小循環の疾患状態、心筋梗塞、狭心症、血栓塞栓症、血栓症、塞栓症、成人呼吸促進症候群、多臓器不全、卒中または播種性血管内凝固障害である請求項15に記載の医薬。

【請求項18】 手術に伴う合併症が手術後に起こりうる深静脈および近位静脈血

栓症である、請求項 1 6 に記載の医薬。