

【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12月22日(2005.12.22)

【公表番号】特表2004-520438(P2004-520438A)

【公表日】平成16年7月8日(2004.7.8)

【年通号数】公開・登録公報2004-026

【出願番号】特願2002-576206(P2002-576206)

【国際特許分類第7版】

C 0 7 D 207/14

A 6 1 K 31/4025

A 6 1 K 31/48

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 7/02

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 9/06

A 6 1 P 9/08

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 43/00

C 0 7 D 405/12

【F I】

C 0 7 D 207/14

A 6 1 K 31/4025

A 6 1 K 31/48

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 7/02

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 9/06

A 6 1 P 9/08

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/10 1 0 1

A 6 1 P 9/10 1 0 3

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 405/12

【手続補正書】

【提出日】平成17年3月3日(2005.3.3)

【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

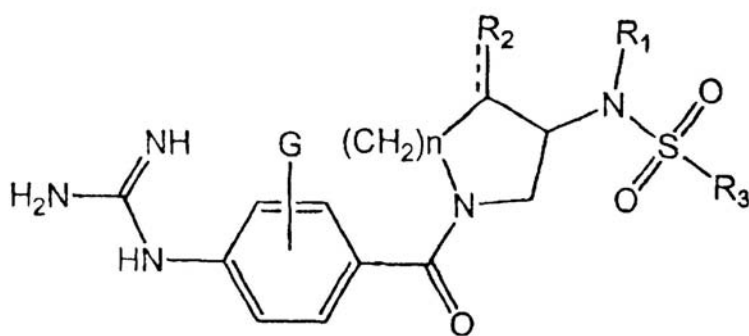
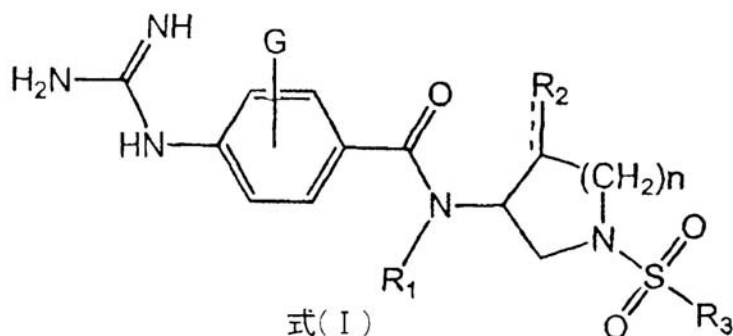
【補正の内容】

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) および式 (II) :

## 【化 1】



式中、

$R_1$  は水素、 $C_1 - 8$  アルキル、 $C_3 - 7$  シクロアルキル、アリール、アリール ( $C_1 - 8$  アルキル、アリール ( $C_2 - 8$ ) アルケニル、ヘテロアリール ( $C_1 - 8$ ) アルキル、ヘテロアリール ( $C_2 - 8$ ) アルケニルおよび  $R_4 - C(=O) - CH_2 -$  からなる群から選択され；ここでアリールおよびヘテロアリールは  $R_4$  から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で場合により置換され；

$R_2$  は水素、ヒドロキシ、 $C_1 - 8$  アルコキシ、アリールオキシおよびアリール ( $C_1 - 8$ ) アルコキシからなる群から選択され；ただし  $R_2$  はヘテロシクリル環に単結合で結合しているか；あるいは  $R_2$  はオキソであり；ただし  $R_2$  はヘテロシクリル環に二重結合で結合しており；

$R_3$  はアリール、アリール ( $C_1 - 8$ ) アルキル、アリール ( $C_2 - 8$ ) アルケニル、ヘテロアリール ( $C_1 - 8$ ) アルキル、ヘテロアリール ( $C_2 - 8$ ) アルケニルからなる群から選択され；ここでアリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 - 8$  アルキル、 $C_1 - 8$  アルコキシ、アミノ、( $C_1 - 4$  アルキル) アミノ、ジ ( $C_1 - 4$  アルキル) アミノ、トリハロ ( $C_1 - 8$ ) アルキルおよびトリハロ ( $C_1 - 8$ ) アルコキシからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で場合により置換され；

$R_4$  はヒドロキシ、アミノ、 $C_1 - 8$  アルキル、( $C_1 - 4$  アルキル) アミノ、ジ ( $C_1 - 4$  アルキル) アミノ、 $C_1 - 8$  アルコキシ、カルボキシ、カルボキシ ( $C_1 - 8$ ) アルキル、カルボキシ ( $C_1 - 8$ ) アルコキシ、(カルボキシ) アミノ、(カルボキシ ( $C_1 - 4$ ) アルキル) アミノ、(カルボキシアリール) アミノ、(カルボキシアリール ( $C_1 - 4$ ) アルキル) アミノ、(カルボキシ ( $C_1 - 4$ ) アルキルアリール) アミノ、アリールオキシ、アリール ( $C_1 - 8$ ) アルコキシ、(アリール) アミノ、(アリール ( $C_1 - 4$ ) アルキル) アミノ、( $C_1 - 4$  アルキルアリール) アミノ、(アリールカルボキシ

) アミノ、ジ(アリール)アミノ、ジ(アリール(C<sub>1</sub> - 4)アルキル)アミノ、C<sub>1</sub> - 8 アルコシカルボニル、C<sub>1</sub> - 8 アルコシカルボニル(C<sub>1</sub> - 8)アルコキシ、アミノカルボニル、(C<sub>1</sub> - 8 アルキル)アミノカルボニル、(カルボキシ(C<sub>1</sub> - 8)アルキル)アミノカルボニル、(C<sub>1</sub> - 8 アルコシカルボニル(C<sub>1</sub> - 8)アルキル)アミノカルボニルおよびグアニジノからなる群から選択され；そして

G は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、C<sub>1</sub> - 8 アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリール(C<sub>1</sub> - 8)アルキル、アリール(C<sub>1</sub> - 8)アルコキシ、アミノ、カルボキシ、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、トリハロ(C<sub>1</sub> - 8)アルキルおよびトリハロ(C<sub>1</sub> - 8)アルコキシからなる群から選択される、

からなる群から選択される化合物およびそれらの製薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2】

R<sub>1</sub> が水素、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピルおよびベンゾフリルメチルからなる群から選択され、ここでフェニル、ベンジルのフェニル部分およびベンゾフリルメチルのベンゾフリル部分が R<sub>4</sub> から選択される置換基で場合により置換される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R<sub>3</sub> がフェネテニレンおよびフェニルプロベニレンからなる群から独立して選択される置換基であり、フェニルが塩素およびフッ素からなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で場合により置換される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R<sub>4</sub> がヒドロキシ、カルボキシ、カルボキシ(C<sub>1</sub> - 8)アルコキシ、C<sub>1</sub> - 8 アルコシカルボニル、C<sub>1</sub> - 8 アルコシカルボニル(C<sub>1</sub> - 8)アルコキシ、アミノカルボニル、(カルボキシ(C<sub>1</sub> - 8)アルキル)アミノカルボニルおよび C<sub>1</sub> - 8 アルコシカルボニル(C<sub>1</sub> - 8)アルキル)アミノカルボニルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

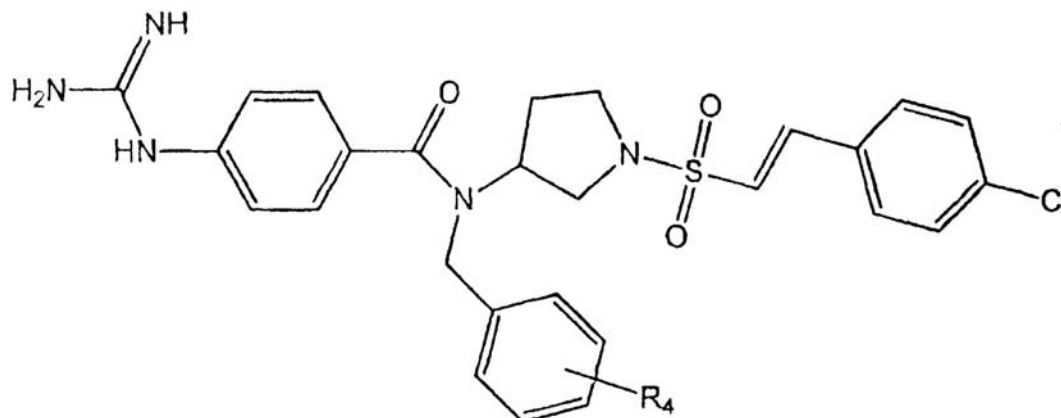
【請求項 5】

G が水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、C<sub>1</sub> - 8 アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリール(C<sub>1</sub> - 8)アルキル、アリール(C<sub>1</sub> - 8)アルコキシ、アミノおよびトリハロ(C<sub>1</sub> - 8)アルキルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

式：

【化 2】



式中、R<sub>4</sub> が

【表 1】

$R_4$
4-OH;
4-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ;
3-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ;
4-CO <sub>2</sub> H;
3-CO <sub>2</sub> H;
3-OH;
3-OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ;
4-CONH <sub>2</sub> ;
4-CONHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ;
3-OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H;
4-CONHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H;
3-CONHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ;
3-CONHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H;
3-CONH <sub>2</sub> ;
4-NHC(=NH)NH <sub>2</sub> ;および,
3-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -4-OH;

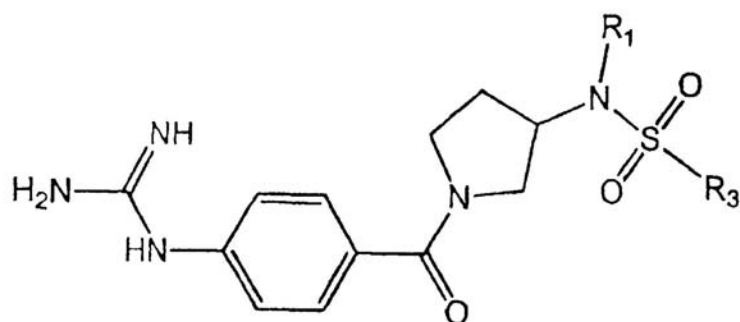
からなる群から選択される、

の請求項 1 に記載の化合物およびそれらの製薬学的に許容され得る塩。

【請求項 7】

式：

【化 4】



式中、 $R_1$  および  $R_3$  が

【表 3】

$R_1$	$R_3$
PhCH <sub>2</sub>	4-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ;
4-(PhCH <sub>2</sub> O)PhCH <sub>2</sub>	4-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ;
4-[(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N]PhCH <sub>2</sub>	4-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ;
4-(CH <sub>3</sub> O)PhCH <sub>2</sub>	4-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ;
Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ;
4-CO <sub>2</sub> HPhCH <sub>2</sub>	4-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ;
4-[CH <sub>3</sub> OC(O)]PhCH <sub>2</sub>	4-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ;および,
PhCH <sub>2</sub>	7-CH <sub>3</sub> O-2-ナフタレニル;

からなる群から依存的に選択される、  
の化合物およびそれらの製薬学的に許容され得る塩。

## 【請求項 8】

処置が必要な個体のセリンプロテアーゼおよび二重 - セリンプロテアーゼが媒介する障害を処置する方法であって、治療に有効量の請求項 1 に記載の化合物を個体に投与することを含んでなる上記方法。

## 【請求項 9】

セリンプロテアーゼまたは二重セリンプロテアーゼが媒介する疾患が、血栓障害、動脈血栓症、静脈血栓症、再狭窄、高血圧症、心不全、不整脈、心筋梗塞、急性心筋梗塞、血栓溶解治療後の再閉塞、血管形成術後の再閉塞、炎症、アンギナ、不安定狭心症、発作、アテローム性硬化症、虚血状態、神経変性障害（血栓性または虚血性状態に関連する）、喘息および炎症性腸症候群からなる群から選択される、請求項 8 に記載の方法。