

【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12月2日 (2010.12.2)

【公表番号】特表2009-545611 (P2009-545611A)

【公表日】平成21年12月24日 (2009.12.24)

【年通号数】公開・登録公報2009-051

【出願番号】特願2009-522995 (P2009-522995)

【国際特許分類】

C 0 7 D 207/34 (2006.01)

C 0 7 D 401/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

C 0 7 D 231/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/415 (2006.01)

C 0 7 D 307/68 (2006.01)

A 6 1 K 31/341 (2006.01)

C 0 7 D 249/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/4192 (2006.01)

C 0 7 D 333/38 (2006.01)

A 6 1 K 31/381 (2006.01)

C 0 7 D 277/20 (2006.01)

C 0 7 D 277/56 (2006.01)

A 6 1 K 31/426 (2006.01)

C 0 7 D 409/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/4436 (2006.01)

A 6 1 K 31/402 (2006.01)

C 0 7 D 209/42 (2006.01)

A 6 1 K 31/404 (2006.01)

C 0 7 D 307/85 (2006.01)

A 6 1 K 31/343 (2006.01)

C 0 7 D 333/70 (2006.01)

C 0 7 D 333/68 (2006.01)

A 6 1 P 7/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 31/40 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 207/34 C S P

C 0 7 D 401/06

A 6 1 K 31/4439

C 0 7 D 231/14

A 6 1 K 31/415

C 0 7 D 307/68

A 6 1 K 31/341  
 C 0 7 D 249/04 5 0 6  
 A 6 1 K 31/4192  
 C 0 7 D 333/38  
 A 6 1 K 31/381  
 C 0 7 D 277/56  
 A 6 1 K 31/426  
 C 0 7 D 409/04  
 A 6 1 K 31/4436  
 A 6 1 K 31/402  
 C 0 7 D 209/42  
 A 6 1 K 31/404  
 C 0 7 D 307/85  
 A 6 1 K 31/343  
 C 0 7 D 333/70  
 C 0 7 D 333/68  
 A 6 1 P 7/02  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 P 29/00  
 A 6 1 P 25/04  
 A 6 1 P 9/10 1 0 3  
 A 6 1 P 31/04  
 A 6 1 P 19/02  
 A 6 1 P 1/04  
 A 6 1 P 3/10  
 A 6 1 K 39/395 N  
 A 6 1 K 31/40

## 【手続補正書】

【提出日】平成22年10月14日(2010.10.14)

## 【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

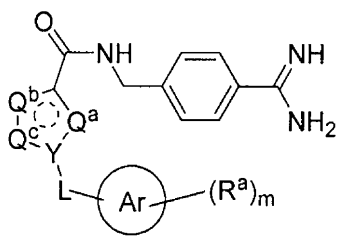
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式を有する化合物およびその薬学的に許容される塩：



式中、Arは結合、またはベンゼン、ピリジンおよびピリミジンからなる群より選択される芳香環であり；

添字mは0から5までの整数であり；

各R<sup>a</sup>はシクロアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)ハロアルキル、ハロゲン、-OH、-OR<sup>1</sup>、-OSi(R<sup>1</sup>)<sub>3</sub>、-OC

(O)O-R<sup>1</sup>、-OC(O)R<sup>1</sup>、-OC(O)NHR<sup>1</sup>、-OC(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、-SH、-SR<sup>1</sup>、-S(O)R<sup>1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、-NR<sup>1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR<sup>1</sup>、-C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>1</sup>、-C(O)H、-C(=S)R<sup>1</sup>、-NHC(O)R<sup>1</sup>、-NR<sup>1</sup>C(O)R<sup>1</sup>、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NR<sup>1</sup>C(O)NH<sub>2</sub>、-NR<sup>1</sup>C(O)NHR<sup>1</sup>、-NHC(O)NHR<sup>1</sup>、-NR<sup>1</sup>C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、-NHC(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、-NHCO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、-NR<sup>1</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、-R<sup>1</sup>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>1</sup>、-N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>1</sup>S(O)NH<sub>2</sub>、-NR<sup>1</sup>S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>C(=NR<sup>1</sup>)NH<sub>2</sub>、-N=C(NH<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>1</sup>)NH<sub>2</sub>、-NH-OH、-NR<sup>1</sup>-OH、-NR<sup>1</sup>-OR<sup>1</sup>、-N=C=O、-N=C=S、-Si(R<sup>1</sup>)<sub>3</sub>、-NH-NHR<sup>1</sup>、-NHC(O)NHNH<sub>2</sub>、NO、-N=C=NR<sup>1</sup>、および-S-CNからなる群より独立に選択され、ここで各R<sup>1</sup>は独立にアルキルであり；

Lは結合、CH<sub>2</sub>およびSO<sub>2</sub>からなる群より選択される連結基であり；

Q<sup>a</sup>、Q<sup>b</sup>およびQ<sup>c</sup>はそれぞれ、N、S、OおよびC(R<sup>q</sup>)からなる群より独立に選択されるメンバーであり、ここで各R<sup>q</sup>はH、C<sub>1-8</sub>アルキル、ハロおよびフェニルからなる群より独立に選択され、ならびにQ<sup>a</sup>、Q<sup>b</sup>、Q<sup>c</sup>およびYを環の頂点として有する環は2つの二重結合を有する5員環であり；

YはCおよびNからなる群より選択されるメンバーであり；

Arが結合である場合にはmは1であり；

Arが芳香環である場合にはmは0～5の整数である。

【請求項2】

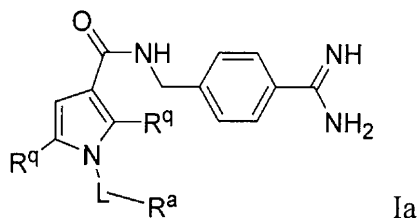
Arがベンゼン、ピリジン、およびピリミジンからなる群より選択される芳香環である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

Arが結合であり、かつmが1である、請求項1記載の化合物。

【請求項4】

以下の式Iaを有する、請求項1記載の化合物：



。

【請求項5】

Lが結合であり、かつYがNである、請求項2記載の化合物。

【請求項6】

Lが結合であり、YがNであり、かつArがベンゼン環である、請求項2記載の化合物。

【請求項7】

Q<sup>a</sup>、Q<sup>b</sup>、およびQ<sup>c</sup>がそれぞれ独立にC(R<sup>q</sup>)である、請求項6記載の化合物。

【請求項8】

Q<sup>b</sup>がNである、請求項6記載の化合物。

【請求項9】

YがCであり、Q<sup>a</sup>がSであり、かつArがフェニルまたはピリジルから選択される、請求項2記載の化合物。

【請求項10】

Q<sup>c</sup>がCである、請求項9記載の化合物。

【請求項11】

LがCH<sub>2</sub>であり、かつYがNである、請求項2記載の化合物。

【請求項12】

Q<sup>a</sup>がCである、請求項11記載の化合物。

【請求項13】

Q<sup>b</sup>およびQ<sup>c</sup>が、NおよびC(R<sup>q</sup>)からなる群よりそれぞれ独立に選択される、請求項12記載の化合物。

## 【請求項 14】

Arがベンゼンまたはピリジンである、請求項12記載の化合物。

## 【請求項 15】

Lが結合であり、かつYがCである、請求項2記載の化合物。

## 【請求項 16】

$Q^b$ がOであり、かつ $Q^a$ および $Q^c$ がそれぞれC( $R^d$ )である、請求項15記載の化合物。

## 【請求項 17】

LがSO<sub>2</sub>であり、かつYがNである、請求項2記載の化合物。

## 【請求項 18】

各 $R^a$ が、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシ、アリール、アリール(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、ハロゲン、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-CN、-C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-(C=O)NH<sub>2</sub>、-(C=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-OH、-COOH、-COO(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-O(C=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)-NO<sub>2</sub>、-SH、-S(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-NH(C=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-NH(C=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-O(C=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、および-SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)からなる群より独立に選択される、請求項2記載の化合物。

## 【請求項 19】

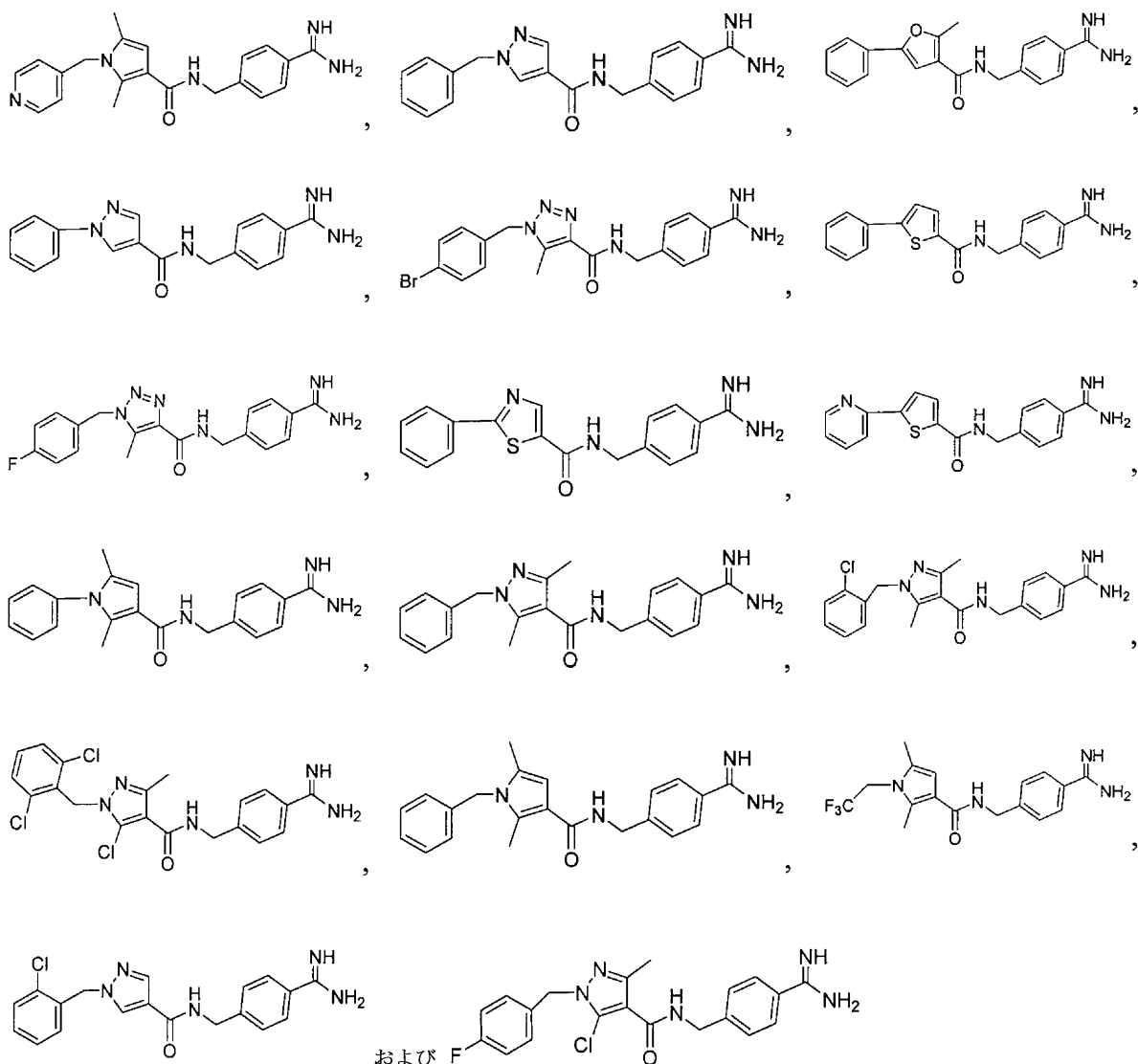
各 $R^a$ が、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシ、フェニル、フェニル(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、ハロゲン、-CN、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-(C=O)CH<sub>3</sub>、-(C=O)NH<sub>2</sub>、-OH、-COOH、-COO(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-O(C=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-NO<sub>2</sub>、-SH、-S(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、および-NH(C=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)からなる群より独立に選択される、請求項18記載の化合物。

## 【請求項 20】

$R^a$ がハロゲンである、請求項19記載の化合物。

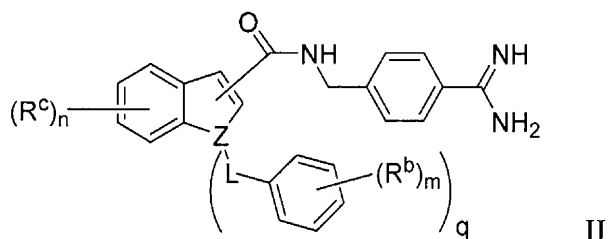
## 【請求項 21】

以下からなる群より選択される、請求項2記載の化合物：



## 【請求項 22】

以下の式IIを有する化合物およびその薬学的に許容される塩：



式中、添字mは0から5までの整数であり；

添字nは0から4までの整数であり；

添字qは0から1までの整数であり；

Lは結合、CH<sub>2</sub>およびSO<sub>2</sub>からなる群より選択される連結基であり；

R<sup>b</sup>およびR<sup>c</sup>のそれぞれは、シクロアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)ハロアルキル、ハロゲン、-OH、-OR<sup>2</sup>、-OSi(R<sup>2</sup>)<sub>3</sub>、-OC(O)O-R<sup>2</sup>、-OC(O)R<sup>2</sup>、-OC(O)NHR<sup>2</sup>、-OC(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、-SH、-SR<sup>2</sup>、-S(O)R<sup>2</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>2</sup>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、-NR<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR<sup>2</sup>、-C(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>2</sup>、-C(O)H、-C(=S)R<sup>2</sup>、-NHC(O)R<sup>2</sup>、-NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>2</sup>、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>C(O)NH<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>C(O)NHR<sup>2</sup>、-NHC(O)NHR<sup>2</sup>、-NR<sup>2</sup>C(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、-NHC(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、-NHCO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、-NR<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、-R<sup>2</sup>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>2</sup>、-N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>S(

O)NH<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>2</sup>、-NH<sub>2</sub>C(=NR<sup>2</sup>)NH<sub>2</sub>、-N=C(NH<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>2</sup>)NH<sub>2</sub>、-NH-OH、-NR<sup>2</sup>-OH、-NR<sup>2</sup>-OR<sup>2</sup>、-N=C=O、-N=C=S、-Si(R<sup>2</sup>)<sub>3</sub>、-NH-NHR<sup>2</sup>、-NHC(O)NHNH<sub>2</sub>、NO、-N=C=NR<sup>2</sup>、および-S-CNからなる群より独立に選択され、ここで各R<sup>2</sup>は独立にアルキルであり；

qが0である場合にはZはO、SおよびNR<sup>d</sup>からなる群より選択されるメンバーであり、ここでR<sup>d</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルであり；

qが1である場合にはZはNである。

【請求項 2 3】

添字qが0であり、かつZがO、S、およびNHからなる群より選択される、請求項22記載の化合物。

【請求項 2 4】

添字nが0から2までの整数である、請求項23記載の化合物。

【請求項 2 5】

ZがOまたはSである、請求項24記載の化合物。

【請求項 2 6】

添字qが1である、請求項22記載の化合物。

【請求項 2 7】

Lが-CH<sub>2</sub>-および-SO<sub>2</sub>-からなる群より選択される、請求項26記載の化合物。

【請求項 2 8】

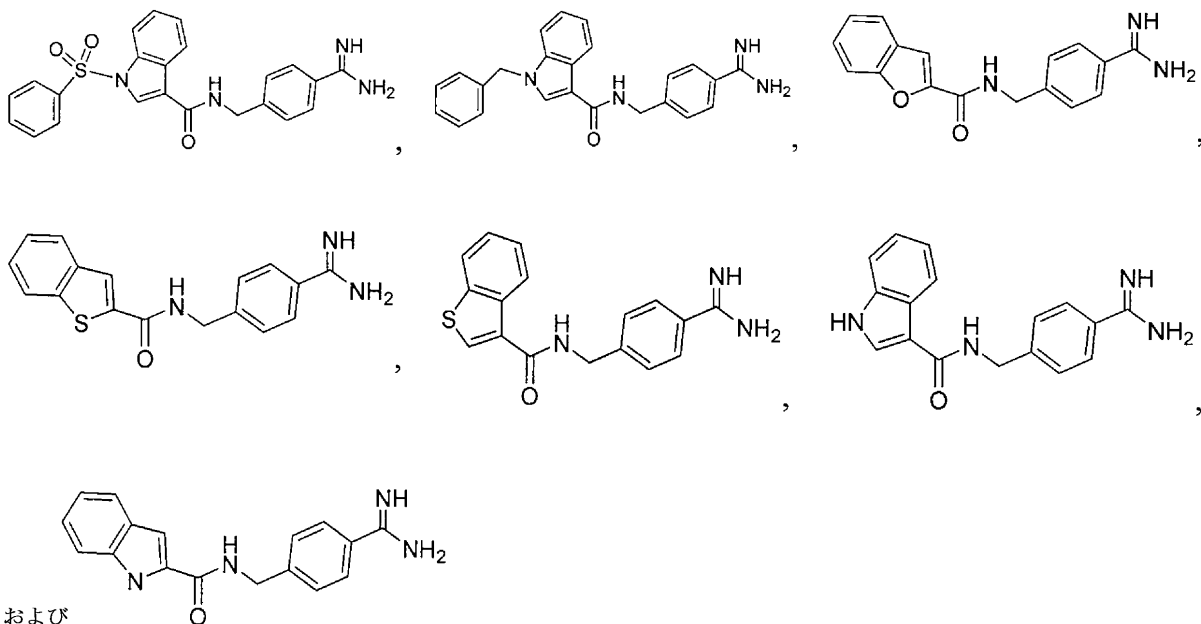
添字mが0である、請求項27記載の化合物。

【請求項 2 9】

R<sup>b</sup>およびR<sup>c</sup>が、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシ、フェニル、フェニル(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、ハロゲン、-CN、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-(C=O)CH<sub>3</sub>、-(C=O)NH<sub>2</sub>、-OH、-COOH、-COO(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-O(C=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-NO<sub>2</sub>、-SH、-S(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、および-NH(C=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)からなる群よりそれぞれ独立に選択される、請求項22記載の化合物。

【請求項 3 0】

以下からなる群より選択される、請求項22記載の化合物：



【請求項 3 1】

請求項1～30のいずれか一項記載の化合物を、薬学的に許容される添加剤と組み合わせる、薬学的組成物。

【請求項 3 2】

血栓症を治療するための薬剤の製造における、請求項1～30のいずれか一項記載の化合物

物の使用。

【請求項 33】

血漿カリクレイン依存性の疾患または状態を治療するための薬剤の製造における、請求項1～30のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 34】

血漿カリクレイン依存性の疾患または状態が、脳卒中、炎症、疼痛、急性心筋梗塞、深部静脈血栓症（DVT）、線維素溶解治療後の状態、狭心症、血管性浮腫、敗血症、関節炎、心肺バイパス術中の失血、炎症性腸疾患、糖尿病、およびその合併症からなる群より選択される、請求項33記載の使用。

【請求項 35】

血栓症を治療するための薬剤の製造における、血漿カリクレイン特異的モノクローナル抗体の使用。

【請求項 36】

モノクローナル抗体がMAB 13G11である、請求項35記載の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

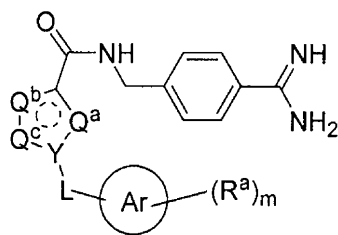
【補正の内容】

【0015】

1つのさらなる局面において、本発明は、それを必要とする対象における血漿カリクレイン依存性の疾患または状態を治療する方法を提供する。本方法は、対象に、式IもしくはIIの化合物またはPK特異的モノクローナル抗体を投与する段階を含む。

[請求項101]

以下の式を有する化合物およびその薬学的に許容される塩：



I

式中、Arは結合、またはベンゼン、ピリジンおよびピリミジンからなる群より選択される芳香環であり；

添字mは0から5までの整数であり；

各 $R^a$ はシクロアルキル、 $(C_1-C_8)$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^1$ 、 $-OSi(R^1)_3$ 、 $-OC(O)O-R^1$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-OC(O)NHR^1$ 、 $-OC(O)N(R^1)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(O)R^1$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^1$ 、 $-S(O)_2N(R^1)_2$ 、 $-NHS(O)_2R^1$ 、 $-NR^1S(O)_2R^1$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^1$ 、 $-C(O)N(R^1)_2$ 、 $-C(O)R^1$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(=S)R^1$ 、 $-NHC(O)R^1$ 、 $-NR^1C(O)R^1$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NR^1C(O)NH_2$ 、 $-NR^1C(O)NHR^1$ 、 $-NHC(O)NHR^1$ 、 $-NR^1C(O)N(R^1)_2$ 、 $-NHC(O)N(R^1)_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^1$ 、 $-NHCO_2R^1$ 、 $-NR^1CO_2R^1$ 、 $-R^1$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-N(R^1)_2$ 、 $-NR^1S(O)NH_2$ 、 $-NR^1S(O)_2NHR^1$ 、 $-NH_2C(=NR^1)NH_2$ 、 $-N=C(NH_2)NH_2$ 、 $-C(=NR^1)NH_2$ 、 $-NH-OH$ 、 $-NR^1-OH$ 、 $-NR^1-OR^1$ 、 $-N=C=O$ 、 $-N=C=S$ 、 $-Si(R^1)_3$ 、 $-NH-NHR^1$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $NO$ 、 $-N=C=NR^1$ 、および $-S-CN$ からなる群より独立に選択され、ここで各 $R^1$ は独立にアルキルであり；

Lは結合、 $CH_2$ および $SO_2$ からなる群より選択される連結基であり；

$Q^a$ 、 $Q^b$ および $Q^c$ はそれぞれ、N、S、Oおよび $C(R^a)$ からなる群より独立に選択されるメンバーであり、ここで各 $R^a$ はH、 $C_{1-8}$ アルキル、ハロおよびフェニルからなる群より独立に選択され、ならびに $Q^a$ 、 $Q^b$ 、 $Q^c$ およびYを環の頂点として有する環は2つの二重結合を有する5員環であり；

YはCおよびNからなる群より選択されるメンバーであり；

Arが結合である場合にはmは1であり；

Arが芳香環である場合にはmは0～5の整数である。

[請求項102]

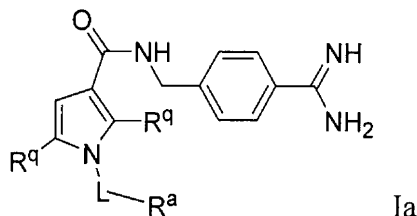
Arがベンゼン、ピリジン、およびピリミジンからなる群より選択される芳香環である、請求項101記載の化合物。

[請求項103]

Arが結合であり、かつmが1である、請求項101記載の化合物。

[請求項104]

以下の式Iaを有する、請求項101記載の化合物：



。

[請求項105]

Lが結合であり、かつYがNである、請求項102記載の化合物。

[請求項106]

Lが結合であり、YがNであり、かつArがベンゼン環である、請求項102記載の化合物。

[請求項107]

Q<sup>a</sup>、Q<sup>b</sup>、およびQ<sup>c</sup>がそれぞれ独立にC(R<sup>q</sup>)である、請求項106記載の化合物。

[請求項108]

Q<sup>b</sup>がNである、請求項106記載の化合物。

[請求項109]

YがCであり、Q<sup>a</sup>がSであり、かつArがフェニルまたはピリジルから選択される、請求項102記載の化合物。

[請求項110]

Q<sup>c</sup>がCである、請求項109記載の化合物。

[請求項111]

LがCH<sub>2</sub>であり、かつYがNである、請求項102記載の化合物。

[請求項112]

Q<sup>a</sup>がCである、請求項111記載の化合物。

[請求項113]

Q<sup>b</sup>およびQ<sup>c</sup>が、NおよびC(R<sup>q</sup>)からなる群よりそれぞれ独立に選択される、請求項112記載の化合物。

[請求項114]

Arがベンゼンまたはピリジンである、請求項112記載の化合物。

[請求項115]

Lが結合であり、かつYがCである、請求項102記載の化合物。

[請求項116]

Q<sup>b</sup>がOであり、かつQ<sup>a</sup>およびQ<sup>c</sup>がそれぞれC(R<sup>q</sup>)である、請求項115記載の化合物。

[請求項117]

LがSO<sub>2</sub>であり、かつYがNである、請求項102記載の化合物。

[請求項118]

各R<sup>a</sup>が、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシ、アリール、アリール(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、ハロゲン、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-CN、-C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-(C(=O)NH<sub>2</sub>)、-(C(=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル))、-C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-OH、-COOH、-COO(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-O(C(=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル))-NO<sub>2</sub>、-SH、-S(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-NH(C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル))、-NH(C(=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル))、-O(C(=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル))、

キル)、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_8\text{アルキル})$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_8\text{アルキル})$ 、および $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{アルキル})$ からなる群より独立に選択される、請求項102記載の化合物。

[請求項119]

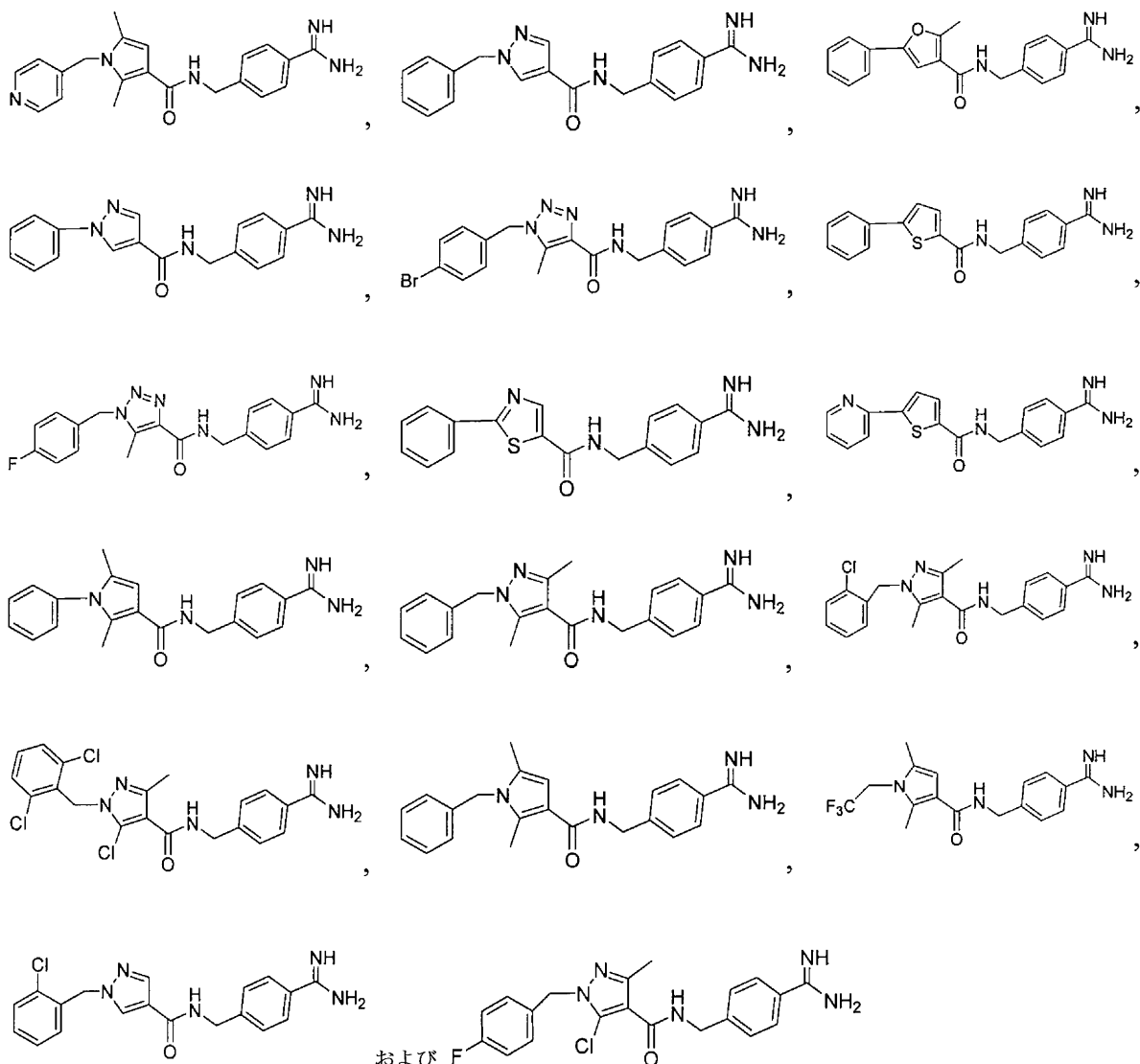
各 $\text{R}^a$ が、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{アルキル}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{アルコキシ}$ 、フェニル、フェニル( $\text{C}_1\text{-C}_8\text{アルキル}$ )、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{アルキル})_2$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{アルキル})$ 、 $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{アルキル})$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{アルキル})$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{アルキル})$ 、および $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_8\text{アルキル})$ からなる群より独立に選択される、請求項118記載の化合物。

[請求項120]

$\text{R}^a$ がハロゲンである、請求項119記載の化合物。

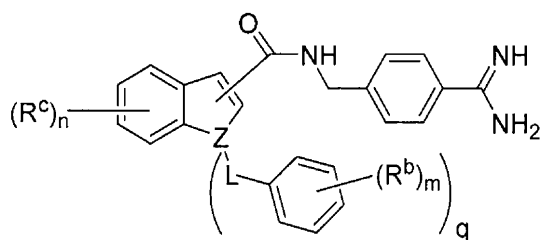
[請求項121]

以下からなる群より選択される、請求項102記載の化合物：



[請求項122]

以下の式IIを有する化合物およびその薬学的に許容される塩：



II

式中、添字mは0から5までの整数であり；

添字nは0から4までの整数であり；

添字qは0から1までの整数であり；

Lは結合、CH<sub>2</sub>およびSO<sub>2</sub>からなる群より選択される連結基であり；

R<sup>b</sup>およびR<sup>c</sup>のそれぞれは、シクロアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)ハロアルキル、ハロゲン、-OH、-OR<sup>2</sup>、-OSi(R<sup>2</sup>)<sub>3</sub>、-OC(O)O-R<sup>2</sup>、-OC(O)R<sup>2</sup>、-OC(O)NHR<sup>2</sup>、-OC(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、-SH、-SR<sup>2</sup>、-S(O)R<sup>2</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>2</sup>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、-NR<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR<sup>2</sup>、-C(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>2</sup>、-C(O)H、-C(=S)R<sup>2</sup>、-NHC(O)R<sup>2</sup>、-NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>2</sup>、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>C(O)NH<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>C(O)NHR<sup>2</sup>、-NHC(O)NHR<sup>2</sup>、-NR<sup>2</sup>C(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、-NHC(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、-NHCO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、-NR<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、-R<sup>2</sup>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>2</sup>、-N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>S(O)NH<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>2</sup>、-NH<sub>2</sub>C(=NR<sup>2</sup>)NH<sub>2</sub>、-N=C(NH<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>2</sup>)NH<sub>2</sub>、-NH-OH、-NR<sup>2</sup>-OH、-NR<sup>2</sup>-OR<sup>2</sup>、-N=C=O、-N=C=S、-Si(R<sup>2</sup>)<sub>3</sub>、-NH-NHR<sup>2</sup>、-NHC(O)NHNH<sub>2</sub>、NO、-N=C=NR<sup>2</sup>、および-S-CNからなる群より独立に選択され、ここで各R<sup>2</sup>は独立にアルキルであり；

qが0である場合にはZはO、SおよびNR<sup>d</sup>からなる群より選択されるメンバーであり、ここでR<sup>d</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルであり；

qが1である場合にはZはNである。

[請求項123]

添字qが0であり、かつZがO、S、およびNHからなる群より選択される、請求項122記載の化合物。

[請求項124]

添字nが0から2までの整数である、請求項123記載の化合物。

[請求項125]

ZがOまたはSである、請求項124記載の化合物。

[請求項126]

添字qが1である、請求項122記載の化合物。

[請求項127]

Lが-CH<sub>2</sub>-および-SO<sub>2</sub>-からなる群より選択される、請求項126記載の化合物。

[請求項128]

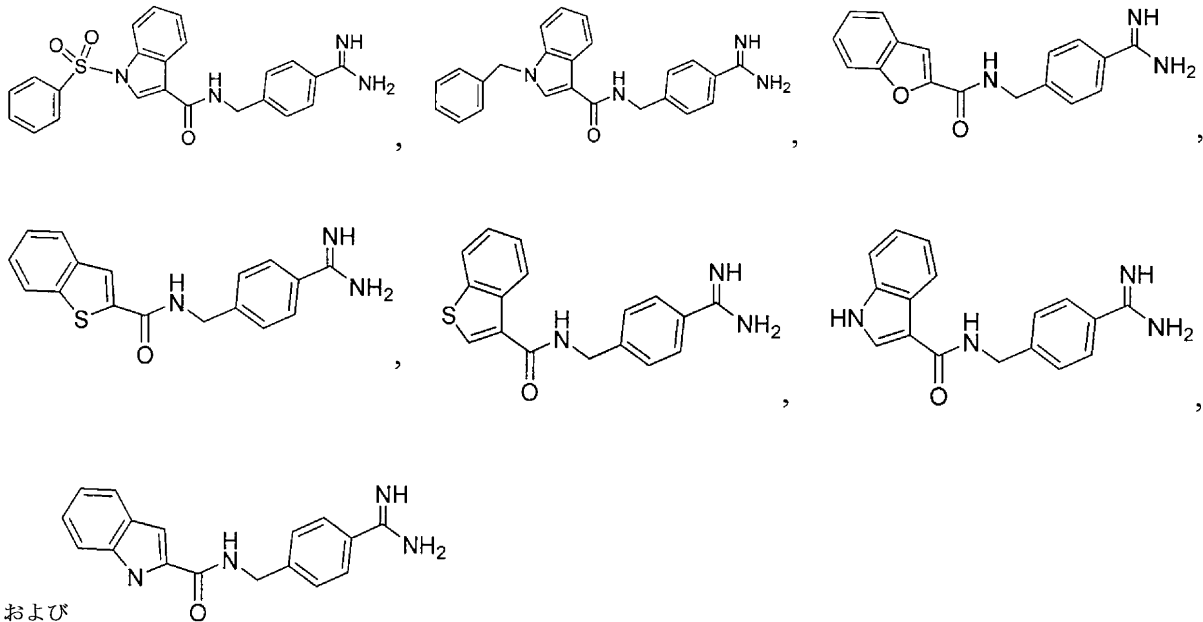
添字mが0である、請求項127記載の化合物。

[請求項129]

R<sup>b</sup>およびR<sup>c</sup>が、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシ、フェニル、フェニル(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、ハロゲン、-CN、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-(C=O)CH<sub>3</sub>、-(C=O)NH<sub>2</sub>、-OH、-COOH、-COO(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-O(C=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-NO<sub>2</sub>、-SH、-S(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、および-NH(C=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)からなる群よりそれぞれ独立に選択される、請求項122記載の化合物。

[請求項130]

以下からなる群より選択される、請求項122記載の化合物：



。、

[請求項131]

請求項101～130のいずれか一項記載の化合物を、薬学的に許容される添加剤と組み合わせる含む、薬学的組成物。

[請求項132]

対象に、請求項101～130のいずれか一項記載の化合物を投与する段階を含む、それを必要とする対象において血栓症を治療する方法。

[請求項133]

対象に、請求項101～130のいずれか一項記載の化合物を投与する段階を含む、それを必要とする対象において血漿カリクレイン依存性の疾患または状態を治療する方法。

[請求項134]

血漿カリクレイン依存性の疾患または状態が、脳卒中、炎症、疼痛、急性心筋梗塞、深部静脈血栓症(DVT)、線維素溶解治療後の状態、狭心症、血管性浮腫、敗血症、関節炎、心肺バイパス術中の失血、炎症性腸疾患、糖尿病、およびその合併症からなる群より選択される、請求項133記載の方法。

[請求項135]

対象に、血漿カリクレイン特異的モノクローナル抗体を投与する段階を含む、それを必要とする対象において血栓症を治療する方法。

[請求項136]

モノクローナル抗体がMAB 13G11である、請求項135記載の方法。