

【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26年4月10日 (2014.4.10)

【公表番号】特表2011-521981(P2011-521981A)

【公表日】平成23年7月28日 (2011.7.28)

【年通号数】公開・登録公報2011-030

【出願番号】特願2011-512000(P2011-512000)

【国際特許分類】

C 0 7 D 273/01 (2006.01)

A 6 1 K 31/395 (2006.01)

A 6 1 P 7/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/06 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 11/08 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 273/01 C S P

A 6 1 K 31/395

A 6 1 P 7/02

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/06

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/04

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 11/08

A 6 1 P 27/02

【誤訳訂正書】

【提出日】平成26年2月18日 (2014.2.18)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 4 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 0 4 9 】

これらとしては、心筋梗塞、狭心症および急性冠症候群の他の全ての形態、卒中発作、末梢血管障害、深部静脈血栓症、肺塞栓症、不整脈により引き起こされる塞栓性または血栓性の事象、血管再開通術、血管形成術ならびにステント移植およびバイパス術のような類似の手法後の再狭窄のような心血管系事象が挙げられる。T A F I a 阻害剤は、さらに、例えば、透析患者および留置カテーテルを有する患者のように、血液が異物表面と接触することにつながる全ての手法に利用され得る。T A F I a 阻害剤は、膝および股関節の手術のような外科手術後の血栓症のリスクを低減するために利用され得る。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

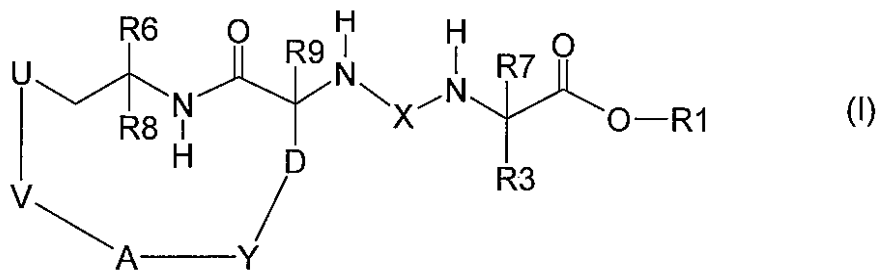
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



[ 式中、

X は - C ( O ) - または - S O<sub>2</sub> - であり、

U は酸素原子、硫黄原子、NH、- C ( O ) - NH - 、直接結合または ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - であり、

A は酸素原子、硫黄原子、NH、- C ( O ) - NH - 、直接結合または - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - であり、

V は 1 ) - ( C<sub>2</sub> - C<sub>9</sub> ) - アルキレン - ( ここで、該アルキレンは非置換であるか、または互いに独立して、- O H、NH<sub>2</sub>またはハロゲンで 1、2 または 3 回置換されている )、

2 ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> ) - アルキレン - ( C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> ) - シクロアルキル - ( C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> ) - アルキレン - ( ここで、該シクロアルキルは、互いに独立して、R 1 5 で 1、2 または 3 回置換されている )、または

3 ) - ( C<sub>3</sub> - C<sub>9</sub> ) - アルケニレン - であり、

D は - ( C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> ) - アルキレン - であり、

Y は 1 ) 共有結合、

2 ) - ( C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub> ) - シクロアルキル ( ここで、該シクロアルキルは、互いに独立して、R 1 5 で 1、2 または 3 回置換されている )、

3 ) - ( C<sub>6</sub> - C<sub>14</sub> ) - アリール ( ここで、該アリールは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 5 で 1、2 または 3 回置換されている )、または

4 ) H e t ( ここで、該 H e t は、一緒に連結した単環、二環または三環内に存在する 4 ~ 1 5 個の環原子を有する 4 ~ 1 5 員の複素環を意味し、そしてこれは、環の大きさに依存して、酸素、窒素及び硫黄からなる群より選択される、1、2、3 または 4 個の同一または異なるヘテロ原子を含み、そして該 H e t は非置換であるか、または互いに独立して、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) - アルキル、ハロゲン、- N H<sub>2</sub>、- C F<sub>3</sub>または - O - C F<sub>3</sub>で 1、2 または 3 回置換されている ) であり、

R 1 は 1 ) 水素原子、

2 ) - (  $C_1 - C_6$  ) - アルキル、

3 ) - (  $C_1 - C_6$  ) - アルキル - OH、

4 ) - (  $C_3 - C_6$  ) - シクロアルキル、

5 ) - (  $C_1 - C_4$  ) - アルキル - (  $C_3 - C_6$  ) - シクロアルキル、

6 ) - (  $C_1 - C_{10}$  ) - アルキル - O - C ( O ) - O - R 2、

7 ) - (  $CH_2$  )<sub>r</sub> - (  $C_6 - C_{14}$  ) - アリール (ここで、該アリールは非置換であるか、または互いに独立して、R 15 で 1、2 または 3 回置換されており、そして該 r は整数 0、1、2 または 3 である)、または

8 ) - (  $CH_2$  )<sub>s</sub> - H e t (ここで、該 H e t は、一緒に連結した単環、二環または三環内に存在する 4 ~ 15 個の環原子を有する 4 ~ 15 員の複素環を意味し、そしてこれは、環の大きさに依存して、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される、1、2、3 または 4 個の同一または異なるヘテロ原子を含み、そして該 H e t は非置換であるか、または互いに独立して、R 15 で 1、2 または 3 回置換されており、そして該 s は整数 0、1、2 または 3 である) であり、

R 2 は 1 ) - (  $C_1 - C_6$  ) - アルキル、

2 ) - (  $CH_2$  )<sub>r</sub> - (  $C_6 - C_{14}$  ) - アリール (ここで、該アリールは非置換であるか、または互いに独立して、R 15 で 1、2 または 3 回置換されており、そして該 r は整数 0、1、2 または 3 である)、

3 ) - (  $C_3 - C_6$  ) - シクロアルキル、または

4 ) - (  $C_1 - C_4$  ) - アルキル - (  $C_3 - C_6$  ) - シクロアルキルであり、

R 3 は 1 ) - (  $C_2 - C_6$  ) - アルキレン -  $NH_2$  (ここで、該アルキレンは非置換であるか、またはハロゲンで 1、2、3 または 4 回置換されている)、

2 ) - (  $C_1 - C_4$  ) - アルキレン - O - (  $C_1 - C_4$  ) - アルキレン -  $NH_2$ 、

3 ) - (  $C_1 - C_4$  ) - アルキレン -  $SO_2$  - (  $C_1 - C_4$  ) - アルキレン -  $NH_2$ 、

4 ) - H e t (ここで、該 H e t は上で定義される通りであり、そして  $NH_2$  で置換され、そして R 15 で 1、2 または 3 回置換されている)、

5 ) - (  $C_1 - C_4$  ) - アルキレン - H e t (ここで、該 H e t は上で定義される通りであり、そして  $NH_2$  で置換され、そして R 15 で 1、2 または 3 回置換されている)、

6 ) - (  $C_3 - C_8$  ) - シクロアルキル -  $NH_2$ 、

7 ) - (  $C_1 - C_4$  ) - アルキレン - (  $C_3 - C_8$  ) - シクロアルキル -  $NH_2$ 、

8 ) - 環状アミンまたは

9 ) - (  $C_1 - C_6$  ) - アルキレン - 環状アミンであり、

R 6 は 1 ) 水素原子、

2 ) - (  $C_1 - C_6$  ) - アルキル (ここで、該アルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R 16 で 1、2 または 3 回置換されている)、

3 ) - O - (  $C_1 - C_6$  ) - アルキル (ここで、該アルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R 16 で 1、2 または 3 回置換されている)、

4 ) - H e t (ここで、該 H e t は上で定義される通りであり、該 H e t は非置換であるか、または互いに独立して、R 16 で 1、2 または 3 回置換されている)、

5 ) - (  $C_1 - C_4$  ) - アルキレン - H e t (ここで、該 H e t は上で定義される通りであり、該アルキレンおよび H e t は非置換であるか、または互いに独立して、R 16 で 1、2 または 3 回置換されている)、

6 ) - アリール (ここで、該アリールは非置換であるか、または互いに独立して、R 16 で 1、2 または 3 回置換されている)、

7 ) - (  $C_1 - C_4$  ) - アルキレン - アリール (ここで、該アルキレンおよびアリールは非置換であるか、または互いに独立して、R 16 で 1、2 または 3 回置換されている)、

8 ) - (  $C_3 - C_8$  ) - シクロアルキル (ここで、該シクロアルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R 16 で 1、2 または 3 回置換されている)、または

9 ) - (  $C_1 - C_4$  ) - アルキレン - (  $C_3 - C_8$  ) - シクロアルキル (ここで、該アルキ

レンおよびシクロアルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R 16で1、2または3回置換されている)であり、

R 7は水素原子、ハロゲンまたは $-(C_1 - C_6)-$ アルキルであり、

R 8は水素原子、ハロゲンまたは $-(C_1 - C_6)-$ アルキルであり、

R 9は水素原子、ハロゲンまたは $-(C_1 - C_6)-$ アルキルであり、

R 15は水素原子、 $-(C_1 - C_4)-$ アルキル、 $-O-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ またはハロゲンであり、そして

R 16は $-O-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ またはハロゲンである]

の化合物ならびに/または式(I)の化合物の立体異性体および/または任意の比率のこれらの形態の混合物、および/または式(I)の化合物の生理的に許容される塩。

【請求項2】

Xは $-C(O)-$ または $-SO_2-$ であり、

Uは酸素原子、硫黄原子、 $NH$ 、 $-C(O)-NH-$ 、直接結合または $-(C_1 - C_4)-$ アルキレン-であり、

Aは酸素原子、硫黄原子、 $NH$ 、 $-C(O)-NH-$ 、直接結合または $-(C_1 - C_4)-$ アルキレン-であり、

Vは1) $-(C_2 - C_9)-$ アルキレン-または

2) $-(C_3 - C_9)-$ アルケニレン-であり、

Dは $-(C_1 - C_2)-$ アルキレン-であり、

Yは1)共有結合、

2) $-(C_3 - C_{12})-$ シクロアルキル(ここで、該シクロアルキルは、互いに独立して、R 15で1、2または3回置換されている)、

3) $-(C_6 - C_{14})-$ アリール(ここで、該アリールは非置換であるか、または互いに独立して、R 15で1、2または3回置換されている)、または

4)Het(ここで、該Hetは、一緒に連結した単環、二環または三環内に存在する4~15個の環原子を有する4~15員の複素環を意味し、そしてこれは、環の大きさに依存して、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される、1、2、3または4個の同一または異なるヘテロ原子を含み、そして該Hetは非置換であるか、または互いに独立して、 $-(C_1 - C_3)-$ アルキル、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ または $-O-CF_3$ で1、2または3回置換されている)であり、

R 1は1)水素原子、

2) $-(C_1 - C_6)-$ アルキル、

3) $-(C_1 - C_6)-$ アルキル- $OH$ 、

4) $-(C_3 - C_6)-$ シクロアルキル、

5) $-(C_1 - C_4)-$ アルキル- $(C_3 - C_6)-$ シクロアルキル、

6) $-(C_1 - C_{10})-$ アルキル- $O-C(O)-O-R 2$ 、

7) $-(CH_2)_r-(C_6 - C_{14})-$ アリール(ここで、該アリールは非置換であるか、または互いに独立して、R 15で1、2または3回置換されており、そして該rは整数0、1、2または3である)、または

8) $-(CH_2)_s-Het$ (ここで、該Hetは、一緒に連結した単環、二環または三環内に存在する4~15個の環原子を有する4~15員の複素環を意味し、そしてこれは、環の大きさに依存して、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される、1、2、3または4個の同一または異なるヘテロ原子を含み、そして該Hetは非置換であるか、または互いに独立して、R 15で1、2または3回置換されており、そして該sは整数0、1、2または3である)であり、

R 2は1) $-(C_1 - C_6)-$ アルキル、

2) $-(CH_2)_r-(C_6 - C_{14})-$ アリール(ここで、該アリールは非置換であるか、または互いに独立して、R 15で1、2または3回置換されており、そして該rは整数0、1、2または3である)、

3) $-(C_3 - C_6)-$ シクロアルキル、または

- 4) - ( $C_1 - C_4$ ) - アルキル - ( $C_3 - C_6$ ) - シクロアルキルであり、  
 R 3 は 1) - ( $C_2 - C_6$ ) - アルキレン -  $NH_2$  (ここで、該アルキレンは非置換であるか、またはハロゲンで 1、2、3 または 4 回置換されている)、  
 2) - ( $C_1 - C_4$ ) - アルキレン - O - ( $C_1 - C_4$ ) - アルキレン -  $NH_2$ 、  
 3) - ( $C_1 - C_4$ ) - アルキレン -  $SO_2$  - ( $C_1 - C_4$ ) - アルキレン -  $NH_2$ 、  
 4) - Het (ここで、該 Het は上で定義される通りであり、そして -  $NH_2$  で置換され、そして R 15 で 1、2 または 3 回置換されている)、  
 5) - ( $C_1 - C_4$ ) - アルキレン - Het (ここで、該 Het は上で定義される通りであり、そして -  $NH_2$  で置換され、そして R 15 で 1、2 または 3 回置換されている)、  
 6) - ( $C_3 - C_8$ ) - シクロアルキル -  $NH_2$ 、  
 7) - ( $C_1 - C_4$ ) - アルキレン - ( $C_3 - C_8$ ) - シクロアルキル -  $NH_2$ 、  
 8) - 環状アミンまたは  
 9) - ( $C_1 - C_6$ ) - アルキレン - 環状アミンであり、  
 R 6 は 1) 水素原子、  
 2) - ( $C_1 - C_6$ ) - アルキル (ここで、該アルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R 16 で 1、2 または 3 回置換されている)、  
 3) - O - ( $C_1 - C_6$ ) - アルキル (ここで、該アルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R 16 で 1、2 または 3 回置換されている)、  
 4) - Het (ここで、該 Het は上で定義される通りであり、該 Het は非置換であるか、または互いに独立して、R 16 で 1、2 または 3 回置換されている)、  
 5) - ( $C_1 - C_4$ ) - アルキレン - Het (ここで、該 Het は上で定義される通りであり、該アルキレンおよび Het は非置換であるか、または互いに独立して、R 16 で 1、2 または 3 回置換されている)、  
 6) - アリール (ここで、該アリールは非置換であるか、または互いに独立して、R 16 で 1、2 または 3 回置換されている)、  
 7) - ( $C_1 - C_4$ ) - アルキレン - アリール (ここで、該アルキレンおよびアリールは非置換であるか、または互いに独立して、R 16 で 1、2 または 3 回置換されている)、  
 8) - ( $C_3 - C_8$ ) - シクロアルキル (ここで、該シクロアルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R 16 で 1、2 または 3 回置換されている)、または  
 9) - ( $C_1 - C_4$ ) - アルキレン - ( $C_3 - C_8$ ) - シクロアルキル (ここで、該アルキレンおよびシクロアルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R 16 で 1、2 または 3 回置換されている) であり、  
 R 7 は水素原子、ハロゲンまたは - ( $C_1 - C_6$ ) - アルキルであり、  
 R 8 は水素原子、ハロゲンまたは - ( $C_1 - C_6$ ) - アルキルであり、  
 R 9 は水素原子、ハロゲンまたは - ( $C_1 - C_6$ ) - アルキルであり、  
 R 15 は水素原子、- ( $C_1 - C_4$ ) - アルキル、- O -  $CF_3$ 、-  $NH_2$ 、- OH、-  $CF_3$  またはハロゲンであり、そして  
 R 16 は - O -  $CF_3$ 、-  $NH_2$ 、- OH、-  $CF_3$  またはハロゲンである、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物。  
 【請求項 3】  
 X は - C (O) - または -  $SO_2$  - であり、  
 U は酸素原子、硫黄原子、NH、- C (O) - NH -、直接結合または - ( $C_1 - C_4$ ) - アルキレン - であり、  
 A は酸素原子、直接結合または - ( $C_1 - C_4$ ) - アルキレン - であり、  
 V は - ( $C_2 - C_8$ ) - アルキレン - または - ( $C_3 - C_6$ ) - アルケニレン - であり、  
 D は - ( $C_1 - C_2$ ) - アルキレン - であり、  
 Y は 1) 共有結合、  
 2) - ( $C_3 - C_6$ ) - シクロアルキル (ここで、該シクロアルキルは、互いに独立して、R 15 で 1、2 または 3 回置換されている)、  
 3) - ( $C_6 - C_{14}$ ) - アリール (ここで、該アリールはフェニル、ナフチル、アント

リルまたはフルオレニルの群から選択され、そして該アリールは非置換であるか、または互いに独立して、R 15で1、2または3回置換されている)、または

4) H e t (ここで、該 H e t は、アクリジニル、アゼピニル、アゼチジニル、アジリジニル、ベンゾイミダザリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ[1,3]ジオキサリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、カルバゾリル、4 a H - カルバゾリル、カルボリニル、キナゾリニル、キノリニル、4 H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカ - ヒドロキノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフエニル、ジヒドロフラン[2,3-b] - テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、ジオキサリル、ジオキサニル、2 H , 6 H - 1, 5, 2 - ジチアジニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1 H - インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3 H - インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル(ベンゾイミダゾリル)、イソチアゾリジニル、2 - イソチアゾリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、2 - イソオキサゾリニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、オキソチオラニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピロアゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリドチオフエニル、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2 H - ピロリル、ピロリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロピリジニル、6 H - 1, 2, 5 - チアダジニル、1, 2, 3 - チアダジニル、1, 2, 4 - チアダジニル、1, 2, 5 - チアダジニル、1, 3, 4 - チアダジニル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノイミダゾリル、チエノオキサゾリル、チエノピリジン、チエノチアゾリル、チオモルホリニル、チオフエニル、トリアジニル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 5 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリルおよびキサンテニルの群から選択され、そして該 H e t は非置換であるか、または互いに独立して、- (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキル、ハロゲン、- NH<sub>2</sub>、- CF<sub>3</sub>または- O - CF<sub>3</sub>で1、2または3回置換されている)であり、

R 1 は 1) 水素原子または

2) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルであり、

R 3 は 1) - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキレン - NH<sub>2</sub> (ここで、該アルキレンは非置換であるか、またはハロゲンで1、2、3または4回置換されている)、

2) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - NH<sub>2</sub>、

3) - H e t (ここで、該 H e t は上で定義される通りであり、そして- NH<sub>2</sub>で置換され、そしてR 15で1、2または3回置換されている)であり、または

4) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - H e t (ここで、該 H e t は上で定義される通りであり、そして- NH<sub>2</sub>で置換され、そしてR 15で1、2または3回置換されている)であり、

R 6 は 1) 水素原子、

2) - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル (ここで、該アルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R 16で1、2または3回置換されている)、

3) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル (ここで、該アルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R 16で1、2または3回置換されている)、

4) - H e t (ここで、該 H e t は上で定義される通りであり、該 H e t は非置換であ

るか、または互いに独立して、R 1 6 で 1、2 または 3 回置換されている)、

5) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - H e t (ここで、該 H e t は上で定義される通りであり、該アルキレンおよび H e t は非置換であるか、または互いに独立して、R 1 6 で 1、2 または 3 回置換されている)、

6) - アリール (ここで、該アリールは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 6 で 1、2 または 3 回置換されている)、

7) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - アリール (ここで、該アルキレンおよびアリールは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 6 で 1、2 または 3 回置換されている)、

8) - (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) - シクロアルキル (ここで、該シクロアルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 6 で 1、2 または 3 回置換されている)、または

9) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) - シクロアルキル (ここで、該アルキレンおよびシクロアルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 6 で 1、2 または 3 回置換されている) であり、

R 7 は水素原子、F または - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルであり、

R 8 は水素原子、F または - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルであり、

R 9 は水素原子、F または - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルであり、

R 1 5 は水素原子、- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、- O - C F<sub>3</sub>、- N H<sub>2</sub>、- O H、- C F<sub>3</sub> またはハロゲンであり、そして

R 1 6 は - O - C F<sub>3</sub>、- O H、- C F<sub>3</sub> または F である、請求項 1 または 2 に記載の式 (I) の化合物。

#### 【請求項 4】

X は - C ( O ) - であり、

U は酸素原子であり、

A は酸素原子、直接結合または - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - であり、

V は 1) - (C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキレン - (ここで、該アルキレンは非置換であるか、または互いに独立して、- O H、F または C 1 で 1 または 2 回置換されている)、

2) - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>) - アルキレン - シクロプロピル - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>) - アルキレン - (ここで、該シクロプロピルは、F で 1 または 2 回置換されている)、または

3) - (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) - アルケニレン - であり、

D は - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>) - アルキレン - であり、

Y は 1) 共有結合または

2) フェニル (ここで、該フェニルは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 5 で 1、2 または 3 回置換されている) であり、

R 1 は 1) 水素原子または

2) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルであり、

R 3 は 1) - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキレン - N H<sub>2</sub>、

2) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - S O<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - N H<sub>2</sub>、

3) - ピリジル (ここで、該ピリジルは - N H<sub>2</sub> で置換され、そして R 1 5 で 1、2 または 3 回置換されている) または

4) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - ピリジル (ここで、該ピリジルは - N H<sub>2</sub> で置換され、そして R 1 5 で 1、2 または 3 回置換されている) であり、

R 6 は 1) 水素原子、

2) - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、

3) - C F<sub>3</sub>、

4) - フェニル、

5) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - フェニル、

6) - (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) - シクロアルキルまたは

7) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) - シクロアルキルであり、

R 7、R 8 および R 9 は、各々水素原子であり、そして

R 1 5 は水素原子、- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、- C F<sub>3</sub> またはハロゲンである、請求

項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の式 ( I ) の化合物。

【請求項 5】

X は - C ( O ) - であり、

U は酸素原子であり、

A は酸素原子、直接結合または - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - であり、

V は - ( C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> ) - アルキレン - または - ( C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルケニレン - であり、

D は - ( C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> ) - アルキレン - であり、

Y は 1 ) 共有結合または

2 ) フェニル (ここで、該フェニルは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 5 で 1、2 または 3 回置換されている) であり、

R 1 は 1 ) 水素原子または

2 ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキルであり、

R 3 は 1 ) - ( C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキレン - NH<sub>2</sub>、

2 ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - SO<sub>2</sub> - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - NH<sub>2</sub>、

3 ) - ピリジル (ここで、該ピリジルは - NH<sub>2</sub> で置換されているか、または R 1 5 で 1、2 または 3 回置換されている) または

4 ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - ピリジル (ここで、該ピリジルは - NH<sub>2</sub> で置換されているか、または R 1 5 で 1、2 または 3 回置換されている) であり、

R 6 は 1 ) 水素原子、

2 ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキル、

3 ) - CF<sub>3</sub>、

4 ) - フェニル、

5 ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - フェニル、

6 ) - ( C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> ) - シクロアルキル、または

7 ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキレン - ( C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> ) - シクロアルキルであり、

R 7、R 8 および R 9 は、各々水素原子であり、そして

R 1 5 は水素原子、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキル、- CF<sub>3</sub> またはハロゲンである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の式 ( I ) の化合物。

【請求項 6】

式 ( I ) の化合物が、以下：

( S ) - 6 - アミノ - 2 - [ 3 - ( ( 9 S , 1 2 R ) - 9 - イソプロピル - 1 1 - オキソ - 2 , 7 - ジオキサ - 1 0 - アザビシクロ [ 1 2 . 2 . 2 ] オクタデカ - 1 ( 1 7 ) , 1 4 ( 1 8 ) , 1 5 - トリエン - 1 2 - イル ) ウレイド ] ヘキサン酸、

( S ) - 6 - アミノ - 2 - [ 3 - ( ( R ) - 1 1 - オキソ - 2 , 7 - ジオキサ - 1 0 - アザビシクロ [ 1 2 . 2 . 2 ] オクタデカ - 1 ( 1 7 ) , 1 4 ( 1 8 ) , 1 5 - トリエン - 1 2 - イル ) ウレイド ] ヘキサン酸、

( S ) - 6 - アミノ - 2 - [ 3 - ( ( R ) - 9 , 9 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 2 , 7 - ジオキサ - 1 0 - アザビシクロ [ 1 2 . 2 . 2 ] オクタデカ - 1 ( 1 7 ) , 1 4 ( 1 8 ) , 1 5 - トリエン - 1 2 - イル ) ウレイド ] ヘキサン酸、

( S ) - 6 - アミノ - 2 - [ 3 - ( ( 9 S , 1 2 R ) - 1 1 - オキソ - 9 - フェニル - 2 , 7 - ジオキサ - 1 0 - アザビシクロ [ 1 2 . 2 . 2 ] オクタデカ - 1 ( 1 7 ) , 1 4 ( 1 8 ) , 1 5 - トリエン - 1 2 - イル ) ウレイド ] ヘキサン酸、

( S ) - 6 - アミノ - 2 - [ 3 - ( ( 9 S , 1 2 R ) - 9 - ベンジル - 1 1 - オキソ - 2 , 7 - ジオキサ - 1 0 - アザビシクロ [ 1 2 . 2 . 2 ] オクタデカ - 1 ( 1 7 ) , 1 4 ( 1 8 ) , 1 5 - トリエン - 1 2 - イル ) ウレイド ] ヘキサン酸、

( S ) - 6 - アミノ - 2 - [ 3 - ( ( 9 S , 1 2 R ) - 9 - シクロヘキシル - 1 1 - オキソ - 2 , 7 - ジオキサ - 1 0 - アザビシクロ [ 1 2 . 2 . 2 ] オクタデカ - 1 ( 1 7 ) , 1 4 ( 1 8 ) , 1 5 - トリエン - 1 2 - イル ) ウレイド ] ヘキサン酸、

( S ) - 6 - アミノ - 2 - [ 3 - ( ( 9 S , 1 2 R ) - 9 - エチル - 1 1 - オキソ - 2 , 7 - ジオキサ - 1 0 - アザビシクロ [ 1 2 . 2 . 2 ] オクタデカ - 1 ( 1 7 ) , 1 4 (



18), 15 - トリエン - 12 - イル) ウレイド] ヘキサン酸、

(S) - 6 - アミノ - 2 - [3 - ((9S, 12R) - 9 - メチル - 11 - オキソ - 2, 7 - ジオキサ - 10 - アザビシクロ[12.2.2]オクタデカ - 1(17), 14(18), 15 - トリエン - 12 - イル) ウレイド] ヘキサン酸、

(S) - 6 - アミノ - 2 - [3 - ((9S, 12R) - 9 - tert - ブチル - 11 - オキソ - 2, 7 - ジオキサ - 10 - アザビシクロ[12.2.2]オクタデカ - 1(17), 14(18), 15 - トリエン - 12 - イル) ウレイド] ヘキサン酸、

(S) - 6 - アミノ - 2 - [3 - ((13S, 16R) - 13 - イソプロピル - 15 - オキソ - 2, 11 - ジオキサ - 14 - アザビシクロ[16.2.2]ドコサ - 1(21), 18(22), 19 - トリエン - 16 - イル) ウレイド] ヘキサン酸、

(S) - 6 - アミノ - 2 - [3 - ((E) - (9S, 12R) - 9 - イソプロピル - 11 - オキソ - 2, 7 - ジオキサ - 10 - アザビシクロ[12.2.2]オクタデカ - 1(17), 4, 14(18), 15 - テトラエン - 12 - イル) ウレイド] ヘキサン酸、

(S) - 6 - アミノ - 2 - [3 - ((3S, 6R) - 3 - イソプロピル - 5 - オキソ - 1 - オキサ - 4 - アザシクロテトラデカ - 6 - イル) ウレイド] ヘキサン酸、

(R) - 3 - (2 - アミノエタンスルホニル) - 2 - [3 - ((9S, 12R) - 9 - イソプロピル - 11 - オキソ - 2, 7 - ジオキサ - 10 - アザビシクロ[12.2.2]オクタデカ - 1(17), 14(18), 15 - トリエン - 12 - イル) ウレイド] プロピオン酸、

(S) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [3 - ((9S, 12R) - 9 - イソプロピル - 11 - オキソ - 2, 7 - ジオキサ - 10 - アザビシクロ[12.2.2]オクタデカ - 1(17), 14(18), 15 - トリエン - 12 - イル) ウレイド] プロピオン酸、

(S) - 6 - アミノ - 2 - {3 - [(9S, 12R) - 9 - ((S) - sec - ブチル) - 11 - オキソ - 2, 7 - ジオキサ - 10 - アザビシクロ[12.2.2]オクタデカ - 1(17), 14(18), 15 - トリエン - 12 - イル] ウレイド} ヘキサン酸、

(S) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [3 - ((3S, 6R) - 3 - イソプロピル - 5 - オキソ - 1 - オキサ - 4 - アザシクロテトラデカ - 6 - イル) ウレイド] プロピオン酸、

(S) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [3 - ((3S, 6R) - 3 - メチル - 5 - オキソ - 1 - オキサ - 4 - アザシクロテトラデカ - 6 - イル) ウレイド] プロピオン酸、

エチル(S) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [3 - ((3S, 6R) - 3 - イソプロピル - 5 - オキソ - 1 - オキサ - 4 - アザシクロテトラデカ - 6 - イル) ウレイド] プロピオナート、

エチル(S) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [3 - ((3S, 6R) - 3 - メチル - 5 - オキソ - 1 - オキサ - 4 - アザシクロテトラデカ - 6 - イル) ウレイド] プロピオナート、

(S) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [3 - ((9S, 12R) - 9 - シクロプロピル - 11 - オキソ - 2, 7 - ジオキサ - 10 - アザビシクロ[12.2.2]オクタデカ - 1(17), 14(18), 15 - トリエン - 12 - イル) ウレイド] プロピオン酸、

(S) - 6 - アミノ - 2 - [3 - ((9S, 12R) - 9 - イソプロピル - 11 - オキソ - 2, 7 - ジオキサ - 10 - アザビシクロ[12.2.2]オクタデカ - 1(17), 14(18), 15 - トリエン - 12 - イル) ウレイド] - 6 - メチルヘプタン酸、

エチル(S) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [3 - ((9S, 12R) - 9 - イソプロピル - 11 - オキソ - 2, 7 - ジオキサ - 10 - アザビシクロ[12.2.2]オクタデカ - 1(17), 14(18), 15 - トリエン - 12 - イル) ウレイド] プロピオナート、

(S) - 2 - [3 - ((9S, 12R) - 9 - イソプロピル - 11 - オキソ - 2, 7 -

ジオキサ - 10 - アザビシクロ [ 12 . 2 . 2 ] オクタデカ - 1 ( 17 ) , 14 ( 18 ) , 15 - トリエン - 12 - イル) ウレイド ] - 3 - ピペリジン - 3 - イルプロピオン酸、  
 ( S ) - 3 - [ 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2 - [ 3 - ( ( 9 S , 12 R ) - 9 - メチル - 11 - オキソ - 2 , 7 - ジオキサ - 10 - アザビシクロ [ 12 . 2 . 2 ] オクタデカ - 1 ( 17 ) , 14 ( 18 ) , 15 - トリエン - 12 - イル) ウレイド ] プロピオン酸、

( S ) - 2 - [ 3 - ( ( 9 S , 12 R ) - 9 - イソプロピル - 11 - オキソ - 2 , 7 - ジオキサ - 10 - アザビシクロ [ 12 . 2 . 2 ] オクタデカ - 1 ( 17 ) , 14 ( 18 ) , 15 - トリエン - 12 - イル) ウレイド ] - 3 - ピペリジン - 3 - イルプロピオン酸、  
 ( S ) - 3 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2 - [ 3 - ( ( 8 S , 11 R ) - 8 - イソプロピル - 10 - オキソ - 6 - オキサ - 1 , 9 , 14 - トリアザビシクロ [ 11 . 2 . 1 ] ヘキサデカ - 13 ( 16 ) , 14 - ジエン - 11 - イル) ウレイド ] プロピオン酸、

( S ) - 3 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2 - [ 3 - ( ( 3 R , 6 S ) - 6 - イソプロピル - 4 - オキソ - 8 - オキサ - 5 - アザビシクロ [ 11 . 2 . 2 ] ヘプタデカ - 1 ( 16 ) , 13 ( 17 ) , 14 - トリエン - 3 - イル) ウレイド ] プロピオン酸、

( S ) - 3 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2 - [ 3 - ( ( 9 S , 12 R ) - 16 - フルオロ - 9 - イソプロピル - 11 - オキソ - 2 , 7 - ジオキサ - 10 - アザビシクロ [ 12 . 2 . 2 ] オクタデカ - 1 ( 17 ) , 14 ( 18 ) , 15 - トリエン - 12 - イル) ウレイド ] プロピオン酸、

( S ) - 3 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2 - [ 3 - ( ( 3 S , 6 R ) - 3 - イソプロピル - 5 - オキソ - 1 , 8 - ジオキサ - 4 - アザシクロドデカ - 6 - イル) ウレイド ] プロピオン酸、

メチル ( S ) - 3 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2 - [ 3 - ( ( 3 S , 6 R ) - 3 - イソプロピル - 5 - オキソ - 1 , 8 - ジオキサ - 4 - アザシクロドデカ - 6 - イル) ウレイド ] プロピオナート、

( S ) - 6 - アミノ - 2 - [ 3 - ( ( 3 S , 6 R ) - 3 - イソプロピル - 5 - オキソ - 1 , 8 - ジオキサ - 4 - アザシクロドデカ - 6 - イル) ウレイド ] ヘキサン酸、

( S ) - 6 - アミノ - 2 - [ 3 - ( ( 9 S , 12 S ) - 9 - イソプロピル - 11 - オキソ - 2 , 7 - ジオキサ - 10 - アザビシクロ - [ 12 . 2 . 2 ] オクタデカ - 12 - イル) ウレイド ] ヘキサン酸、

( S ) - 6 - アミノ - 2 - ( ( 8 S , 11 R ) - 8 - イソプロピル - 3 , 10 - ジオキソ - 6 - オキサ - 2 , 9 - ジアザビシクロ [ 11 . 2 . 2 ] ヘプタデカ - 1 ( 16 ) , 13 ( 17 ) , 14 - トリエン - 11 - イルアミノ) ヘキサン酸、

( S ) - 3 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2 - [ 3 - ( ( 8 S , 11 R ) - 8 - メチル - 3 , 10 - ジオキソ - 6 - オキサ - 2 , 9 - ジアザビシクロ [ 11 . 2 . 2 ] ヘプタデカ - 1 ( 16 ) , 13 ( 17 ) , 14 - トリエン - 11 - イル) ウレイド ] プロピオン酸、

( S ) - 3 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2 - [ 3 - ( ( 3 S , 6 R ) - 3 - イソプロピル - 5 , 9 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4 , 10 - ジアザシクロトリデカ - 6 - イル) ウレイド ] プロピオン酸、

( S ) - 3 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 2 - [ 3 - ( ( 8 S , 11 R ) - 8 - イソプロピル - 2 , 10 - ジオキソ - 6 - オキサ - 3 , 9 - ジアザビシクロ [ 11 . 2 . 2 ] ヘプタデカ - 1 ( 16 ) , 13 ( 17 ) , 14 - トリエン - 11 - イル) ウレイド ] プロピオン酸、

( S ) - 6 - アミノ - 2 - [ 3 - ( ( 9 S , 12 R ) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 9 - イソプロピル - 11 - オキソ - 2 , 7 - ジオキサ - 10 - アザビシクロ [ 12 . 2 . 2 ] オクタデカ - 1 ( 17 ) , 14 ( 18 ) , 15 - トリエン - 12 - イル) ウレイド ] ヘキサン酸、

( S ) - 6 - アミノ - 2 - [ 3 - ( ( 9 S , 12 R ) - 5 - ヒドロキシ - 9 - イソプロ

ピル - 11 - オキソ - 2, 7 - ジオキサ - 10 - アザビシクロ [ 12 . 2 . 2 ] オクタデカ - 1 ( 17 ), 14 ( 18 ), 15 - トリエン - 12 - イル) ウレイド] ヘキサン酸、  
 3 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [ 3 - ( ( 9 S, 12 R ) - 4, 5 - ジ  
 ヒドロキシ - 9 - イソプロピル - 11 - オキソ - 2, 7 - ジオキサ - 10 - アザビシクロ  
 [ 12 . 2 . 2 ] オクタデカ - 1 ( 17 ), 14 ( 18 ), 15 - トリエン - 12 - イル  
 ) ウレイド] プロピオン酸、

( S ) - 6 - アミノ - 2 - [ 3 - ( ( 9 S, 12 R ) - 4 - ヒドロキシ - 9 - イソプロ  
 ピル - 11 - オキソ - 2, 7 - ジオキサ - 10 - アザビシクロ [ 12 . 2 . 2 ] オクタデ  
 カ - 1 ( 17 ), 14 ( 18 ), 15 - トリエン - 12 - イル) ウレイド] ヘキサン酸ま  
 たは

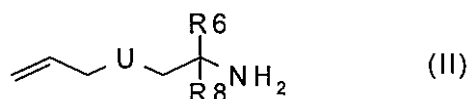
( S ) - 6 - アミノ - 2 - [ ( ( 9 S, 12 R ) - 9 - イソプロピル - 11 - オキソ -  
 2, 7 - ジオキサ - 10 - アザビシクロ [ 12 . 2 . 2 ] オクタデカ - 1 ( 17 ), 14  
 ( 18 ), 15 - トリエン - 12 - イルスルファモイル) アミノ] ヘキサン酸  
 である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の式 ( I ) の化合物。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の式 ( I ) の化合物を製造する方法であり、該方法  
 は、

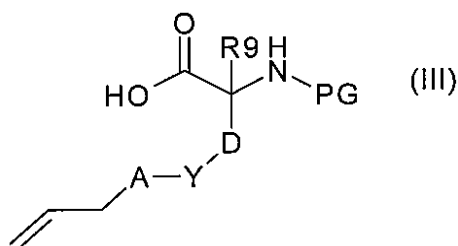
a) 式 ( II ) :

【化 2】



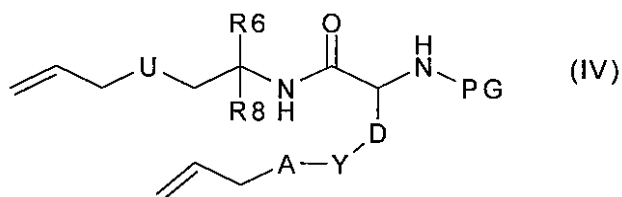
( 式中、U、R 6 および R 8 は式 ( I ) の化合物に記載される意味を有する ) の化合物を  
 式 ( III ) :

【化 3】



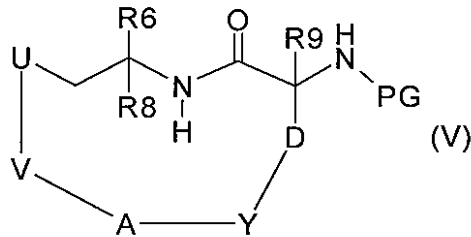
( 式中、R 9、A、Y および D は式 ( I ) の化合物に記載される意味を有し、P G は保護  
 基である ) のアミノ酸と反応させ、式 ( IV ) :

【化 4】



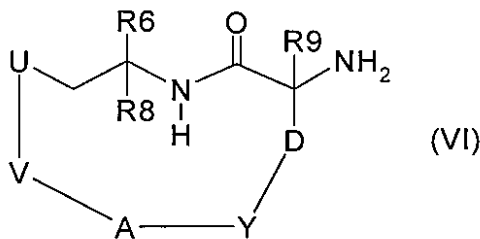
の化合物を得、これを閉環メタセシスの条件下、その後得られた二重結合を水素化し、式  
 ( V ) :

## 【化 5】



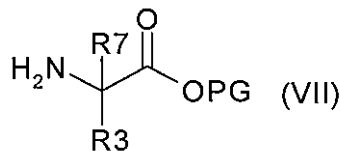
(式中、Vは  $-(CH_2)_6-$  である) の化合物に変換し、その後、保護基 PG を除去し、そして式 (VI) :

## 【化 6】



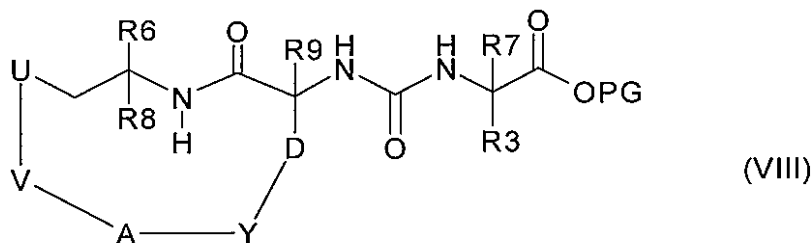
の化合物を得、そして前記式 (VI) の化合物を式 (VII) :

## 【化 7】



(式中、R3 および R7 は式 (I) に記載される意味を有し、PG はエステル保護基ラジカルであり、そして R3 中の窒素は、必要に応じて、アミノ保護基で保護されている) の化合物およびホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、ジスクシジニルカーボネートまたはクロロギ酸エステルと反応させ、式 (VIII) :

## 【化 8】



の化合物を得、その後、保護基 PG および必要に応じて、R3 中の窒素上に存在する保護基を除去し、式 (I) の化合物を得る工程、および場合により、

b) エナンチオピュアな酸または塩基との塩形成、キラル固定相上でのクロマトグラフィーまたはキラルでエナンチオピュアな化合物による誘導体化、この方法で得られたジアステレオマーの分離、および純粋なエナンチオマーへのキラル補助基の脱離により、工程 a) により製造された式 (I) の化合物、またはその化学構造のために鏡像異性形態で存在する式 (I) の前駆体を分画する工程、または場合により、

c) 工程 a) により製造された式 (I) の化合物を遊離形態に単離するか、または酸性または塩基性基が存在する場合、生理的に許容される塩に変換する工程を包含する、方法

## 【請求項 8】

医薬的に適切で、かつ生理的に許容される担体、添加物および／または他の活性成分および添加剤と一緒に有効量の少なくとも１種の請求項１～６のいずれか１項に記載の式（I）の化合物を含有する医薬。

## 【請求項 9】

請求項１～６のいずれか１項に記載の式（I）の化合物を含有する、卒中発作、深部静脈血栓症、肺塞栓症、および不整脈により引き起こされる塞栓性もしくは血栓性の事象からなる群より選択される１種またはそれ以上の障害の予防、二次予防または治療用医薬。

## 【請求項 10】

請求項１～６のいずれか１項に記載の式（I）の化合物を含有する、外科手術後の血栓症のリスクの低減に使用するための医薬。