

【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28年1月28日(2016.1.28)

【公表番号】特表2014-534270(P2014-534270A)

【公表日】平成26年12月18日(2014.12.18)

【年通号数】公開・登録公報2014-070

【出願番号】特願2014-544857(P2014-544857)

【国際特許分類】

C 07 D 241/04 (2006.01)  
C 07 D 295/12 (2006.01)  
A 61 K 31/495 (2006.01)  
A 61 K 45/00 (2006.01)  
A 61 K 31/727 (2006.01)  
A 61 K 31/5377 (2006.01)  
A 61 K 31/4545 (2006.01)  
A 61 K 31/444 (2006.01)  
A 61 K 31/702 (2006.01)  
A 61 P 9/10 (2006.01)  
A 61 P 9/06 (2006.01)  
A 61 P 7/02 (2006.01)  
A 61 P 11/00 (2006.01)  
A 61 K 31/37 (2006.01)  
A 61 K 31/122 (2006.01)  
A 61 K 45/06 (2006.01)

【F I】

C 07 D 241/04  
C 07 D 295/12 C S P A  
A 61 K 31/495  
A 61 K 45/00  
A 61 K 31/727  
A 61 K 31/5377  
A 61 K 31/4545  
A 61 K 31/444  
A 61 K 31/702  
A 61 P 9/10  
A 61 P 9/06  
A 61 P 7/02  
A 61 P 11/00  
A 61 K 31/37  
A 61 K 31/122  
A 61 K 45/06

【手続補正書】

【提出日】平成27年11月27日(2015.11.27)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 5 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

〔 0 1 5 9 〕

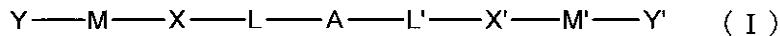
結果

図22は、DAPが、リバロキサバン濃度へのその効果（第Xa因子活性検査によって測定）によって実証されるように、ヒト血漿中のリバロキサバン抗凝固の用量依存性拮抗において有効であったことを実証する。

次に、本発明の好みい態様を示す。

## 1 . 式 I

【化 1】



の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Aは、置換もしくは非置換の芳香族もしくは非芳香族の炭素環式もしくは複素環式環、または直鎖部分であり、

「および」は、同一であるかまたは異なり、かつリンクであります。

X および X' は、同一であるかまたは異なり、かつ存在しないか、またはそれぞれ、前記リンカー L を M に、またリンカー L' を M' に結合させる官能基であり、

$M$  および  $M'$  は、同一であるかまたは異なり、かつ存在しないか、またはそれぞれ、 $X$  を  $Y$  に、また  $X'$  を  $Y'$  に結合させるリンカーであり、

YおよびY'は、同一であるかまたは異なり、かつ1つ以上のカチオン原子もしくは基、または生理条件下でカチオン性になる1つ以上の基を含有する部分である、化合物またはその薬学的に許容される塩。

2. Aが、非芳香族の複素環式環または直鎖部分であり、前記環または前記直鎖部分が存在する場合にXおよび/もしくはX'、またはYおよび/もしくはY'に対する結合

を形成し得る反応性官能基を含有する、上記 1 に記載の化合物。  
3. A が、ピペラジンまたはジケトピペラジンである、上記 2 に記載の化合物。

4. XおよびX'が、存在する場合、リンクートをYに、またリンクート'をY'

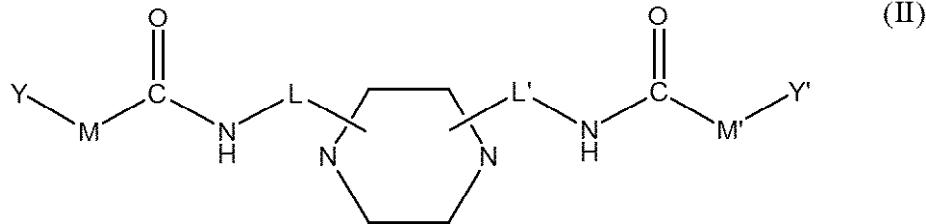
それぞれ結合させる官能基であり、前記官能基が、エステル、アミド、およびケトンからなる群

から選択される、上記 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

5. L および / または L' が、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> である置換または非置換アルキレン鎖である、上記 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

## 6 . 前記化合物が、式 II :

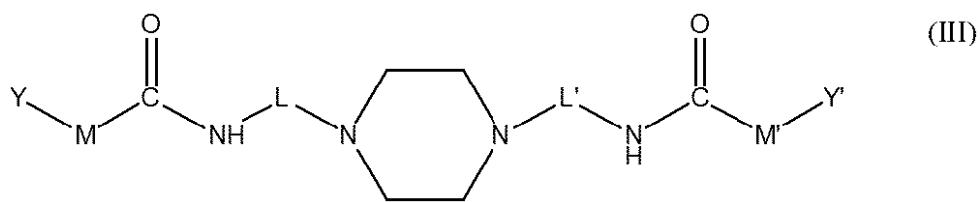
【化 2】



によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩である、上記 1 に記載の化合物。

### 7. 前記化合物が、式 I I I :

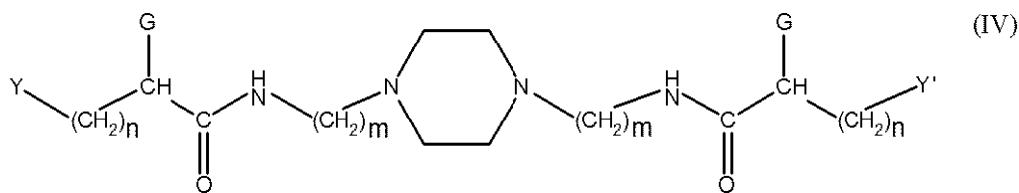
【化 3】



によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩である、上記 6 に記載の化合物。

8 . 前記化合物が、式 I V :

【化4】



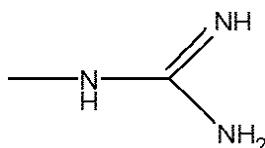
によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、nは3～5であり、mは3～6であり、Gは-NH<sub>2</sub>および-OHから選択される、上記7に記載の化合物。

9 . Gがアミノである、上記8に記載の化合物。

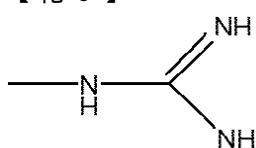
10 . YおよびY'が独立して、

【化5】

および-NH<sub>2</sub>から選択される、上記1～9のいずれか一項に記載の化合物。

11 . YおよびY'が、

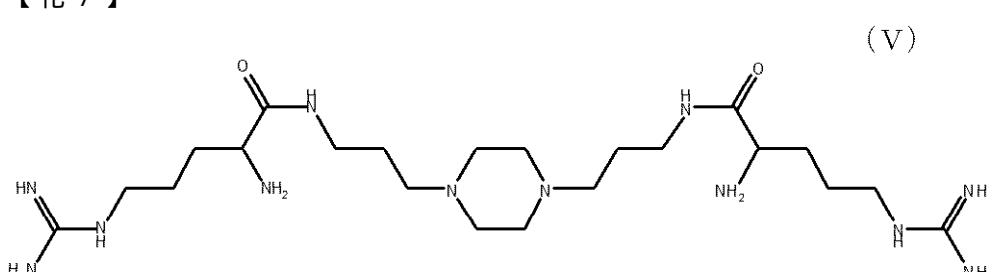
【化6】



である、上記10に記載の化合物。

12 . 式V

【化7】

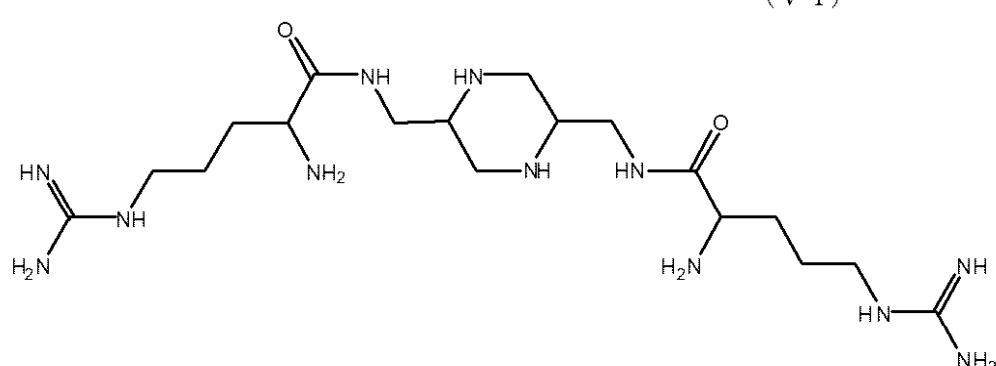


の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

13 . 式V I

【化8】

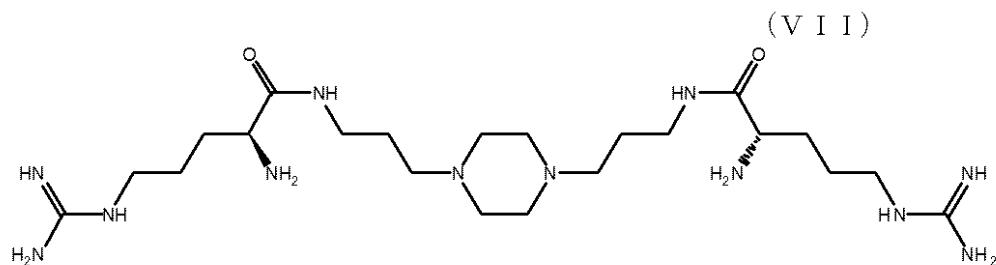
(V I)



の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

14. 式VII

【化9】

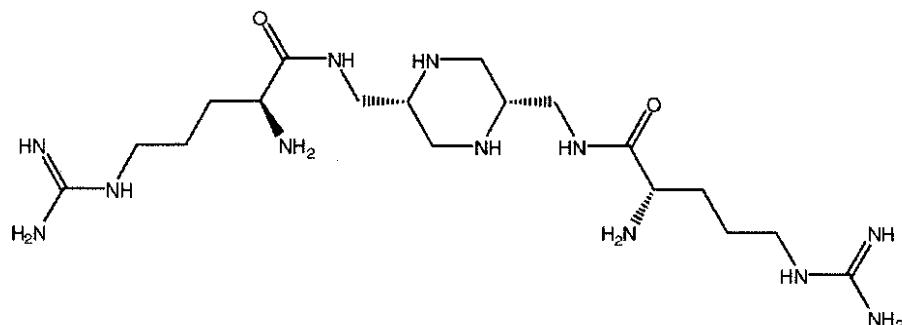


の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

15. 式VIII

【化10】

(VIII)



の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

16. 上記1～15のいずれか一項に記載の化合物と薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

17. 前記組成物が、経腸投与用に適合される、上記16に記載の薬学的組成物。

18. 前記組成物が、経口投与用に適合される、上記17に記載の薬学的組成物。

19. 前記組成物が、非経口投与用に適合される、上記16に記載の薬学的組成物。

20. 前記組成物が、静脈内投与または皮下投与用に適合される、上記19に記載の薬学的組成物。

21. 凝固阻害薬の抗凝固効果を完全または部分的に拮抗する方法であって、それを必要とする対象に、治療的に有効な量の上記1～15のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

22. 前記凝固阻害薬が、未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン（LMWH）、第XIa因子阻害薬、および第Xa因子阻害薬からなる群から選択される、上記21に記載の方法。

23. 前記凝固阻害薬が、第Xa因子阻害薬である、上記22に記載の方法。

24. 前記第Xa因子阻害薬が、リバロキサバン、アピキサバン、エドキサバン、およびフォンダパリヌクスからなる群から選択される、上記23に記載の方法。

25. 前記対象が、哺乳動物である、上記21に記載の方法。

26. 前記対象が、ヒトである、上記25に記載の方法。

27. 前記凝固阻害薬の抗凝固効果の完全または部分的拮抗が、抗第Xa因子活性検査によって測定される、上記21に記載の方法。

28. 前記それを必要とする対象が、抗凝固の緊急の拮抗または計画された拮抗が指示される対象である、上記21に記載の方法。

29. 前記抗凝固の緊急の拮抗または計画された拮抗が指示される対象が、抗凝固剤過量服用に苦しむ対象、出血を罹患する対象、計画的外科的介入を必要とする対象、生検を

必要とする侵襲的もしくは非侵襲的処置を受ける対象、対象が抗凝固剤処置を受け続ける場合に、処置誤りが出血をもたらす可能性がある処置を受ける対象、または脊椎麻酔もしくは硬膜外麻酔を必要とする対象である、上記28に記載の方法。

30. 前記それを必要とする対象が、脳卒中予防、心臓外科および診断的処置、不整脈、深部静脈血栓（DVT）予防、肺塞栓症のため、または概して病理的血餅の予防のために抗凝固治療を受ける対象である、上記28に記載の方法。

31. 前記凝固阻害薬が、LMWHであり、前記LMWHが、ベミパリン、セルトパリン（certoparin）、ダルテパリン、エノキサパリン、ナドロパリン、パルナパリン、レビパリン、およびチンザパリンからなる群から選択される、上記22に記載の方法。

32. 前記化合物または前記その薬学的に許容される塩が、約0.01:1～約1000:1の間の前記化合物または前記その薬学的に許容される塩对抗凝固剤の投与質量比で投与される、上記21に記載の方法。

33. 前記化合物または前記その薬学的に許容される塩が、約10:1の前記化合物または前記その薬学的に許容される塩对抗凝固剤の投与質量比で投与される、上記32に記載の方法。

34. 前記方法が、少なくとも1つの追加の治療薬を投与することを含む、上記21に記載の方法。

35. 前記少なくとも1つの追加の治療薬は、ビタミンKである、上記34に記載の方法。

36. 上記1～15のいずれか一項に記載の化合物を含む、診断キット。

37. 前記キットが、血液中の抗凝固剤濃度を決定するための使用されるキットである、上記36に記載のキット。

#### 【手続補正2】

【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

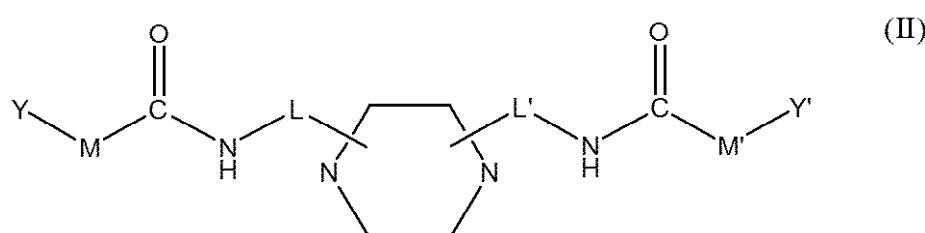
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式II

【化1】



の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中、LおよびL'は、同一であるかまたは異なり、かつリンカーであり、MおよびM'は、同一であるかまたは異なり、かつ存在しないか、またはそれぞれ、YおよびY'に結合するリンカーであり、

YおよびY'は、同一であるかまたは異なり、かつ1つ以上のカチオン原子もしくは基、または生理条件下でカチオン性になる1つ以上の基を含有する部分である、化合物またはその薬学的に許容される塩。

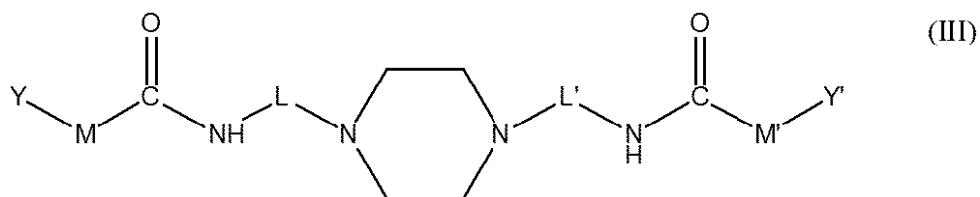
【請求項2】

Lおよび／またはL'が、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>である置換または非置換アルキレン鎖である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

前記化合物が、式 I I I :

【化 3】

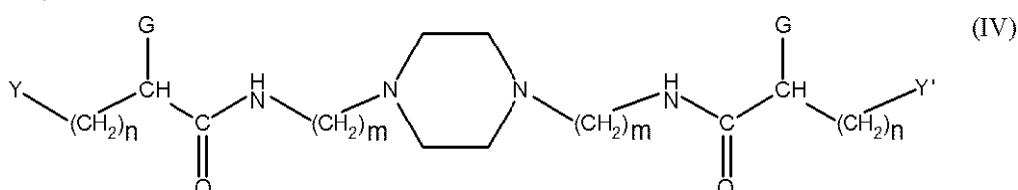


によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 4】

前記化合物が、式 I V :

【化 4】



によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、nは3～5であり、mは3～6であり、Gは-NH<sub>2</sub>およびOHから選択される、請求項3に記載の化合物。

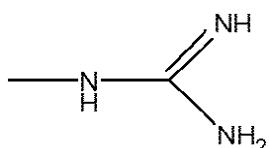
【請求項 5】

Gがアミノである、請求項4に記載の化合物。

【請求項 6】

YおよびY'が独立して、

【化 5】

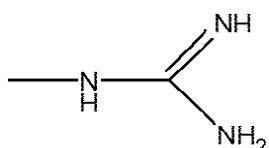


およびNH<sub>2</sub>から選択される、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

YおよびY'が、

【化 6】

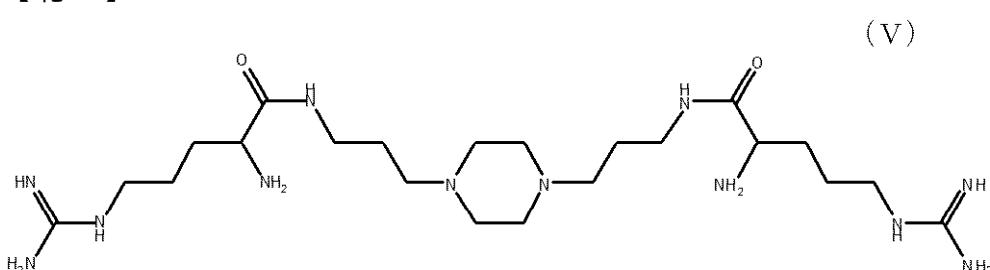


である、請求項6に記載の化合物。

【請求項 8】

式 V

【化 7】



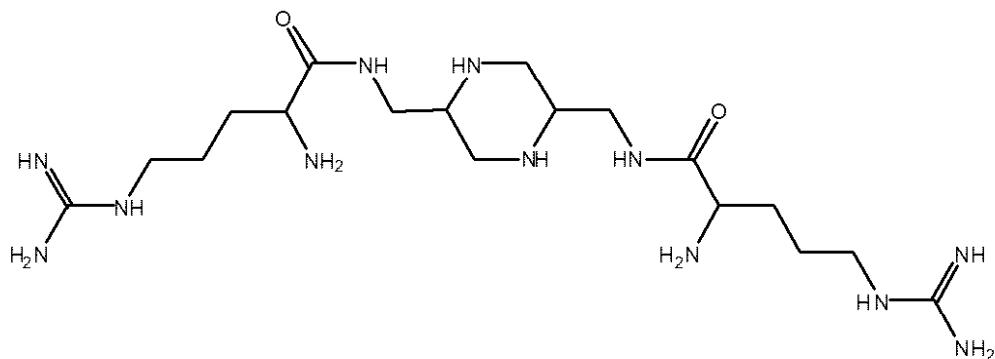
の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

### 【請求項 9】

式 V I

【化 8】

(V I)



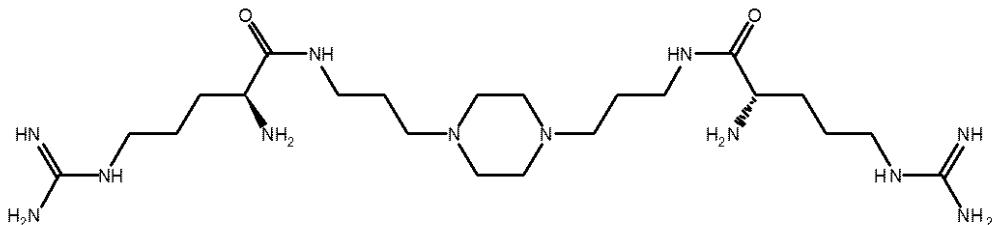
の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 10】

式 V I I

【化 9】

(V I I)



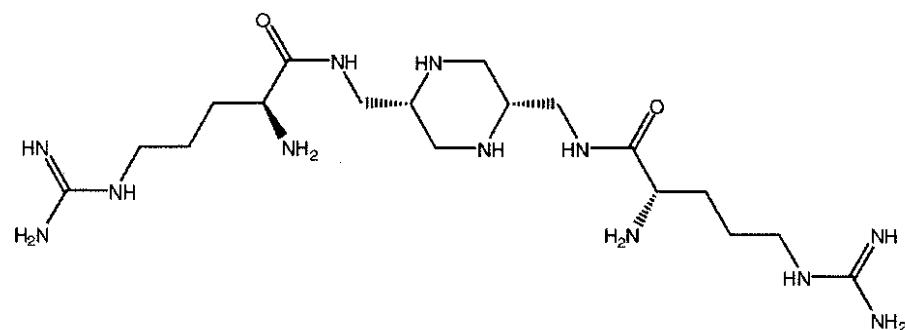
の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 11】

式 V III

【化 1 0】

( V I I I )



の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物と薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

### 【請求項 13】

前記組成物が、経腸投与用に適合される、請求項1-2に記載の薬学的組成物。

【請求項 14】

前記組成物が、経口投与用に適合される、請求項1\_3に記載の薬学的組成物。

【請求項 1\_5】

前記組成物が、非経口投与用に適合される、請求項1\_2に記載の薬学的組成物。

【請求項 1\_6】

前記組成物が、静脈内投与または皮下投与用に適合される、請求項1\_5に記載の薬学的組成物。

【請求項 1\_7】

凝固阻害薬の抗凝固効果を完全または部分的に拮抗するための薬学的組成物であって、請求項1 ~ 1\_1のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物。

【請求項 1\_8】

請求項1 ~ 1\_1のいずれか一項に記載の化合物を含む、診断キット。

【請求項 1\_9】

前記キットが、血液中の抗凝固剤濃度を決定するための使用されるキットである、請求項1\_8に記載のキット。

【請求項 2\_0】

前記組成物が、体重1 k gにつき一日あたり約0 . 0 1 m g / k g ~ 約1 0 0 m g / k gの化合物を含む、請求項1\_4に記載の薬学的組成物。

【請求項 2\_1】

前記組成物が、体重1 k gにつき一日あたり約0 . 0 1 m g / k g ~ 約2 5 m g / k gの化合物を含む、請求項2\_0に記載の薬学的組成物。

【請求項 2\_2】

前記組成物がカプセルまたは錠剤の形態である、請求項2\_0に記載の薬学的組成物。

【請求項 2\_3】

前記組成物が水溶液である、請求項2\_0に記載の薬学的組成物。