

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4662777号
(P4662777)

(45) 発行日 平成23年3月30日 (2011.3.30)

(24) 登録日 平成23年1月14日 (2011.1.14)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 215/48 (2006.01)

C O 7 D 215/48 C S P

C O 7 D 413/04 (2006.01)

C O 7 D 413/04

C O 7 D 417/04 (2006.01)

C O 7 D 417/04

C O 7 D 401/04 (2006.01)

C O 7 D 401/04

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/496

請求項の数 18 (全 66 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-558607 (P2004-558607)
 (86) (22) 出願日 平成15年12月9日 (2003.12.9)
 (65) 公表番号 特表2006-511519 (P2006-511519A)
 (43) 公表日 平成18年4月6日 (2006.4.6)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/039079
 (87) 国際公開番号 W02004/052366
 (87) 国際公開日 平成16年6月24日 (2004.6.24)
 審査請求日 平成18年12月8日 (2006.12.8)
 (31) 優先権主張番号 60/432,792
 (32) 優先日 平成14年12月11日 (2002.12.11)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 300049958
 バイエル・シエーリング・ファーマ アク
 チエンゲゼルシャフト
 ドイツ連邦共和国 デー ー 1 3 3 5 3 ベ
 ルリン ミューラーシュトラッセ 1 7 8
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 福本 積
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次
 (74) 代理人 100108903
 弁理士 中村 和広

最終頁に続く

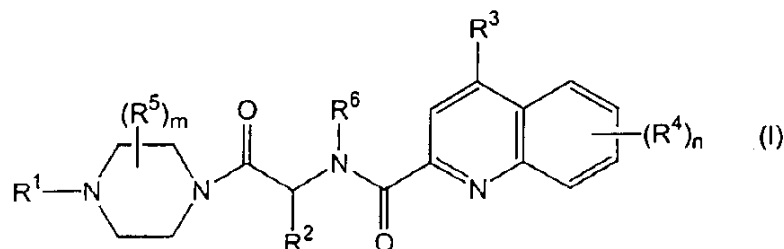
(54) 【発明の名称】 血小板アデノシン二リン酸受容体アンタゴニストとしての2-アミノカルボニルキノリン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式 (I) :

【化1】



[式中、m及びnは独立して 1 ~ 4 であり ;

R¹は、水素、アリール、アラルキル又はアルコシカルボニルであり ;R²は、水素、カルボキシアリール、アルコシカルボニルアリール又はアラルコシカルボニルアリールであり ;R³は、アリール又はアリールオキシであって、これらのそれぞれは、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、テトラゾリル、-R⁸-OR⁷、-R⁸-C(O)OR⁷、-R⁸-C(O)N(R⁷)₂

、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ 、及び $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$ から成る群から選択された 1 又は複数の置換基により、お互い独立して、任意に置換されていてもよく；あるいは

R^3 は、アラルキル又はアラルコキシであり、ここで前記アラルキル又はアラルコキシ置換基中のアルキル基は、任意に、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、及び $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$ から成る群から選択される 1 又は複数の置換基により置換されていてもよく、そして前記アラルキル又はアラルコキシ置換基中のアリール基は、独立して、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、テトラゾリル、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ 、及び $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$ から成る群から選択される 1 又は複数の置換基により任意に置換されていてもよく；

10

個々の R^4 は独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アラルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、アルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ジ(アルキルカルボニル)アミノ、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ、及びヘテロシクリルアルコキシから成る群から選択され；

個々の R^5 は独立して、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、及びアルコキシカルボニルアルキルから成る群から選択され；

20

R^6 は、水素、アルキル、カルボキシアルキル、又はアルコキシカルボニルアルキルであり；

個々の R^7 は、水素、アルキル、アリール、アラルキル又はハロアルキルであり；

個々の R^8 は、結合、又は直鎖もしくは枝分かれ鎖のアルキレン鎖であり；そして

個々の R^9 は、水素、アルキル、アラルキル又はハロアルキルである；

で表される、単一の立体異性体、個々の立体異性体の混合物、又はラセミ混合物としての化合物；又は医薬的に許容できるその塩。

【請求項 2】

30

m が、1 であり；

n が、1 又は 2 であり；

R^1 が、水素、アリール、アラルキル又はアルコキシカルボニルであり；

R^2 が、水素、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル又はアラルコキシカルボニルアルキルであり；

R^3 が、アリールであり、これはアルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、及び $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$ から成る群から選択される 1 又は複数の置換基により任意に置換されていてもよく；

個々の R^4 が、独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アラルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、アルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ジ(アルキルカルボニル)アミノ、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ及びヘテロシクリルアルコキシから成る群から選択され；

40

R^5 が、水素であり；

R^6 が、水素又はアルキルであり；

個々の R^7 が、水素、アルキル、アリール、アラルキル又はハロアルキルであり；

個々の R^8 が、結合、又は直鎖もしくは枝分かれ鎖のアルキレン鎖であり；そして

50

個々の R^9 が、水素、アルキル、アラルキル又はハロアルキルである、
請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

m が、1 であり；

n が、1 又は 2 であり；

R^1 が、水素又はアルコキシカルボニルであり；

R^2 が、水素、カルボキシアリル、アルコキシカルボニルアルキル又はアラルコキシカルボニルアルキルであり；

R^3 が、カルボキシ又はアルコキシカルボニルから成る群から選択された 1 又は複数の置換基により任意に置換されていてもよいアリールであり；

個々の R^4 が、水素、アルキル、ハロ又はハロアルキルから成る群から独立して選択され；

R^5 が、水素であり；そして

R^6 が、水素である、

請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

2 - [1S - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - カルボキシプロピル] アミノカルボニル - 4 - (3 - カルボキシ) フェニルキノリンである
請求項 3 記載の化合物。

【請求項 5】

m が、1 であり；

n が、1 又は 2 であり；

R^1 が、水素、アリール、アラルキル又はアルコキシカルボニルであり；

R^2 が、水素、カルボキシアリル、アルコキシカルボニルアルキル又はアラルコキシカルボニルアルキルであり；

R^3 が、アリールオキシであり、これはアルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、テトラゾリル、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ 、及び $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$ から成る群から選択された 1 又は複数の置換基により、任意に置換されていてもよく；

個々の R^4 が、独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アラルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、アルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシアリルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ジ(アルキルカルボニル)アミノ、ヒドロキシアリル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアリルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ、及びヘテロシクリルアルコキシから成る群から選択され；

R^5 は、水素、アルキル、ヒドロキシアリル、アラルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、カルボキシアリル、及びアルコキシカルボニルアルキルから成る群から選択され；

R^6 は、水素、アルキル、カルボキシアリル、又はアルコキシカルボニルアルキルであり；

個々の R^7 は、水素、アルキル、アリール、アラルキル又はハロアルキルであり；

個々の R^8 は、結合、又は直鎖もしくは枝分かれ鎖のアルキレン鎖であり；そして

R^9 は、水素、アルキル、アラルキル又はハロアルキルである、

請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

m が、1 であり；

n が、1 又は 2 であり；

R^1 が、水素又はアルコキシカルボニルであり；

R^2 が、水素、カルボキシアリル、アルコキシカルボニルアルキル又はアラルコキシカ

10

20

30

40

50

ルボニルアルキルであり；

R^3 が、アリアルオキシであり、これはアルキル、テトラゾリル、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ 、及び $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$ から成る群から選択された 1 又は複数の置換基により、任意に置換されていてもよく；

個々の R^4 が、水素、アルキル、ハロ又はハロアルキルから成る群から独立して選択され；

R^5 が、水素であり；

R^6 が、水素であり；

個々の R^7 が、水素、アルキル、アリアル、アラルキル又はハロアルキルであり；そして

個々の R^8 は、結合、又は直鎖もしくは枝分かれ鎖のアルキレン鎖である、

請求項 5 記載の化合物。

10

【請求項 7】

下記化合物：

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (3- カルボキシ) フェノキシキノリン；

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (2- カルボキシ) フェノキシキノリン；

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (2-アミノ-5- カルボキシ) フェノキシキノリン；

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (4- カルボキシ) フェノキシキノリン；

20

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (3- カルボキシメチル) フェノキシキノリン；

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (3- (1- アミノ-1-カルボキシ) メチル) フェノキシキノリン；

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (3- (2- アミノ-2-カルボキシ) エチル) フェノキシキノリン；

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (2-メチル- 5-カルボキシ) フェノキシキノリン；

30

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (5-カルボキシ-2-ジエチルアミノメチル) フェノキシキノリン；

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (3-テトラゾール- 5-イル) フェノキシキノリン；

2- [1S-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(3- トリフルオロメチルスルホニルアミノ) フェノキシキノリン；及び

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4- (3-カルボキシ) フェノキシキノリン、

40

から成る群から選択される請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

m が、1 であり；

n が、1 又は 2 であり；

R^1 が、水素、アリアル、アラルキル又はアルコキシカルボニルであり；

R^2 が、水素、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル又はアラルコキシカルボニルアルキルであり；

R^3 は、アラルキルであり、ここで前記アラルキル置換基中のアルキル基は任意には、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$

50

、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、及び $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$ から成る群から選択される 1 又は複数の置換基により置換されていてもよく、そして前記アラルキル置換基中のアリアル基は独立して、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、テトラゾリル、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ 、及び $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$ から成る群から選択される 1 又は複数の置換基により任意に置換されていてもよく；

個々の R^4 は独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アラルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、アルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ジ(アルキルカルボニル)アミノ、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ、及びヘテロシクリルアルコキシから成る群から選択され；

10

R^5 は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、及びアルコキシカルボニルアルキルから成る群から選択され；

R^6 は、水素、アルキル、カルボキシアルキル、又はアルコキシカルボニルアルキルであり；

個々の R^7 は、水素、アルキル、アリアル、アラルキル又はハロアルキルであり；

個々の R^8 は、結合、又は直鎖もしくは枝分かれ鎖のアルキレン鎖であり；そして

20

個々の R^9 は、水素、アルキル、アラルキル又はハロアルキルである、

請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

m が、1 であり；

n が、1 又は 2 であり；

R^1 が、水素、アリアル、アラルキル又はアルコキシカルボニルであり；

R^2 が、水素、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル又はアラルコキシカルボニルアルキルであり；

R^3 は、アラルコキシであり、ここで前記アラルキル置換基中のアルキル基は任意に置換されていなくてもよく、そして前記アラルコキシ置換基中のアリアル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、テトラゾリル、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ 、及び $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$ から成る群から選択される 1 又は複数の置換基により任意に置換されていてもよく；

30

個々の R^4 は独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アラルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、アルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ジ(アルキルカルボニル)アミノ、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ、及びヘテロシクリルアルコキシから成る群から選択され；

40

R^5 は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、及びアルコキシカルボニルアルキルから成る群から選択され；

R^6 は、水素、アルキル、カルボキシアルキル、又はアルコキシカルボニルアルキルであり；

個々の R^7 は、水素、アルキル、アリアル、アラルキル又はハロアルキルであり；

個々の R^8 は、結合、又は直鎖もしくは枝分かれ鎖のアルキレン鎖であり；そして

個々の R^9 は、水素、アルキル、アラルキル又はハロアルキルである、

請求項 1 記載の化合物。

50

【請求項 10】

mが、1であり；

nが、1又は2であり；

R¹が、水素、アリール、アラルキル又はアルコシカルボニルであり；

R²が、水素、カルボキシアリル、アルコシカルボニルアラルキル又はアラルコシカルボニルアラルキルであり；

R³は、アラルコキシであり、ここで前記アラルコキシ置換基中のアリール基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、-R⁸-OR⁷、-R⁸-C(O)OR⁷、-R⁸-C(O)N(R⁷)₂、及び-R⁸-N(R⁷)₂から成る群から選択される1又は複数の置換基により任意に置換されていてもよく；

個々のR⁴が、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ又はハロアルキルから成る群から独立して選択され；

R⁵が、水素であり；

R⁶が、水素であり；

個々のR⁷が、水素、アルキル、アリール、アラルキル又はハロアルキルであり；そして個々のR⁸は、結合、又は直鎖もしくは枝分かれ鎖のアルキレン鎖である、

請求項9記載の化合物。

10

【請求項 11】

下記化合物：

2- [(4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-ベンジルオキシキノリン；

20

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-ベンジルオキシカルボニルプロピル] アミノカルボニル-4-ベンジルオキシキノリン；

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-ベンジルオキシキノリン；

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-ベンジルオキシカルボニルプロピル] アミノカルボニル-4-ベンジルオキシ-8-メトキシキノリン；

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-ベンジルオキシ-8-メトキシキノリン；

2- [(4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4- (4-メトキシカルボニル) ベンジルオキシキノリン；

30

2- [(4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4- (4-カルボキシ) ベンジルオキシキノリン；

2- [(4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4- (3-メトキシカルボニル) ベンジルオキシキノリン；

2- [(4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4- (3-カルボキシ) ベンジルオキシキノリン；

2- [1 S- (4- (3-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-ベンジルオキシキノリン；及び

2- [1 S- (4- (3-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-ベンジルオキシキノリンから成る群から選択される請求項10記載の化合物。

40

【請求項 12】

mが、1であり；

nが、1又は2であり；

R¹が、水素、アリール、アラルキル又はアルコシカルボニルであり；

R²が、水素、カルボキシアリル、アルコシカルボニルアラルキル又はアラルコシカルボニルアラルキルであり；

R³が、アラルコキシであり、ここで前記アラルコキシ置換基中のアルキル基は、ハロ、シアノ、ニトロ、-R⁸-OR⁷、-R⁸-C(O)OR⁷、-R⁸-C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-C(O)R⁷、-R⁸-N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)R⁷、及び-R⁹-N(R⁷)C(O)OR⁹から成る群から選択される1又は複数の置換基に

50

より置換されていてもよく、そして前記アラルコキシ置換基中のアリール基は任意には、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、テトラゾリル、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ 、及び $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$ から成る群から選択される 1 又は複数の置換基により任意に置換されていてもよく；

個々の R^4 が独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アラルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、アルキルチオ、カルボキシ、アルコシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ジ(アルキルカルボニル)アミノ、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルコキシ、アルコシカルボニルアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ、及びヘテロシクリルアルコキシから成る群から選択され；

R^5 が、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、カルボキシ、アルコシカルボニル、アラルコシカルボニル、カルボキシアルキル、及びアルコシカルボニルアルキルから成る群から選択され；

R^6 が、水素、アルキル、カルボキシアルキル、又はアルコシカルボニルアルキルであり；

個々の R^7 が、水素、アルキル、アリール、アラルキル又はハロアルキルであり；

個々の R^8 が、結合、又は直鎖もしくは枝分かれ鎖のアルキレン鎖であり；そして

R^9 が、水素、アルキル、アラルキル又はハロアルキルである、

請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 3】

m が、1 であり；

n が、1 又は 2 であり；

R^1 が、水素、アリール、アラルキル又はアルコシカルボニルであり；

R^2 が、水素、カルボキシアルキル、アルコシカルボニルアルキル又はアラルコシカルボニルアルキルであり；

R^3 が、アラルコキシであり、ここで前記アラルコキシ置換基中のアルキル基は、 $-R^8-C(O)OR^7$ により置換され、そして前記アラルコキシ置換基中のアリール基は任意には、ハロ及び $-R^8-OR^7$ から成る群から選択される 1 又は複数の置換基により置換されていてもよく；

個々の R^4 が、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノから成る群から独立して選択され；

R^5 が、水素であり；

R^6 が、水素であり；

個々の R^7 が、水素、アルキル、アリール、アラルキル又はハロアルキルであり；そして個々の R^8 は、結合、又は直鎖もしくは枝分かれ鎖のアルキレン鎖である、

請求項 12 記載の化合物。

【請求項 1 4】

下記化合物：

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (1, 1- ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4- (1-フェニル-1-メトキシカルボニル) メトキシキノリン；

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (1-フェニル-1-メトキシカルボニル) メトキシキノリン；

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン；

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン

10

20

30

40

50

2- [1 S- (4- (1, 1-ジメチルエチルアミノカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン;

2- [1 S- (4- (フラン-2-イルカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン;

2- [1S-(4-(3-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン;

2- [1 S- (4- (3-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン;

2- [1 S- (4- (フェニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル- 6-フルオロ-7-メチル-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン; 及び

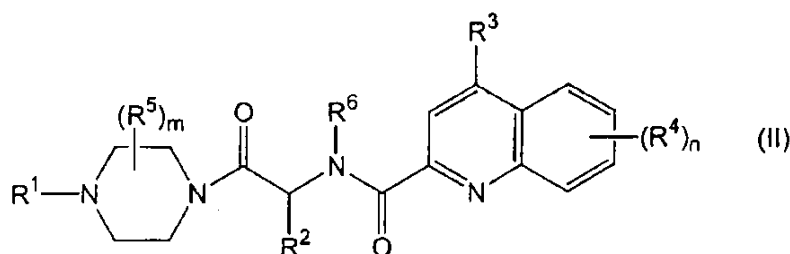
2- [1 S- (4- (フェニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン

から成る群から選択される請求項13記載の化合物。

【請求項 15】

下記式 (II) :

【化 2】



[式中、m及びnは独立して 1 ~ 4 であり ;

R¹は、水素、アリール、アラルキル又はアルコシカルボニルであり ;

R²は、水素、カルボキシアルキル、アルコシカルボニルアルキル又はアラルコシカルボニルアルキルであり ;

R³は、ヘテロアリールであり、これはアルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、テトラゾリル、-R⁸-OR⁷、-R⁸-C(O)OR⁷、-R⁸-C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-C(O)R⁷、-R⁸-N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)R⁷、-R⁸-N(R⁷)C(O)OR⁹、-R⁸-N(R⁷)-S(O)₂-R⁷、及び-R⁸-C[N(R⁷)₂]-C(O)OR⁷から成る群から選択された 1 又は複数の置換基により、任意に置換されていてもよく ;

個々のR⁴は独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アラルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、アルキルチオ、カルボキシ、アルコシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ジ(アルキルカルボニル)アミノ、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルコキシ、アルコシカルボニルアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ、及びヘテロシクリルアルコキシから成る群から選択され ;

個々のR⁵は独立して、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、カルボキシ、アルコシカルボニル、アラルコシカルボニル、カルボキシアルキル、及びアルコキ

シカルボニルアルキルから成る群から選択され；

R^6 は、水素、アルキル、カルボキシアルキル、又はアルコキシカルボニルアルキルであり；

個々の R^7 は、水素、アルキル、アリール、アラルキル又はハロアルキルであり；

個々の R^8 は、結合、又は直鎖もしくは枝分かれ鎖のアルキレン鎖であり；そして

個々の R^9 は、水素、アルキル、アラルキル又はハロアルキルである；

で表される、単一の立体異性体、個々の立体異性体の混合物、又はラセミ混合物としての化合物；又は医薬的に許容できるその塩。

【請求項 16】

m が、1であり；

n が、1又は2であり；

R^1 が、水素、アリール、アラルキル又はアルコキシカルボニルであり；

R^2 が、水素、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル又はアラルコキシカルボニルアルキルであり；

R^3 が、ヘテロアリールであり、これはアルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、及び $-R^8-N(R^7)_2$ から成る群から選択される1又は複数の置換基により任意に置換されていてもよく；

個々の R^4 が、独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、又はジアルキルアミノから成る群から選択され；

R^5 が、水素であり；

R^6 が、水素であり；

個々の R^7 が、水素、アルキル、アリール、アラルキル又はハロアルキルであり；そして

個々の R^8 が、結合、又は直鎖もしくは枝分かれ鎖のアルキレン鎖である、

請求項15記載の化合物。

【請求項 17】

2 - [1S - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - カルボキシプロピル] アミノカルボニル - 4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イル) キノリンである請求項16記載の化合物。

【請求項 18】

下記化合物：

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (5- メチルイソキサゾール-3-イル)メトキシキノリン；

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (2- メチルチアゾール-4-イル) メトキシキノリン；

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-メトキシカルボニルプロピル] アミノカルボニル-4- (1- フェニル-1-エトキシカルボニル-1-クロロ) メトキシキノリン；

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-6- フルオロ-4- (1-カルボキシ-1-チエン-3-イル) メトキシキノリン；

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-クロロ-7- メチル-4- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) メトキシキノリン；及び

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-クロロ-7- メチル-4- (2-メチルチアゾール-4-イル) メトキシキノリン、

から成る群から選択される化合物、単一の立体異性体、個々の立体異性体の混合物、又はラセミ混合物としての化合物；又は医薬的に許容できるその塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

30

40

50

【 0 0 0 1 】

発明の分野：

本発明は、キノリン誘導体類、血小板アデノシン二リン酸受容体アンタゴニストとしてのそれらの使用、それらを含む組成物及びそれらの調製方法に関する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 2 】

発明の背景：

血小板は、止血の維持、及び血栓症及び血栓塞栓症の病因において、凝固及びフィブリン溶解システムと相互作用する。血小板は、損傷された血管組織に急速に付着し、そして止血及び創傷治癒の促進を目的とする種々のプロトロンビン、走化性及びミトゲン因子を放す。血小板はまた、動脈血栓、すなわち心血管疾患を有する患者における共通する原因の死亡及び障害において重要な役割を演じる。血小板インヒビターは、冠状、大脳、及び末梢血管疾患を有する患者における動脈血栓症の二次予防のために都合良く使用されて来た。

10

【 0 0 0 3 】

血小板は、血管壁損傷の後、フォン・ビルブラント因子(vWf)及びコラーゲンへの結合により、暴露された内皮下層に付着する。これは、血小板付着及び凝集を強化する、ディスク形状から、偽足を有する円形に形状を変えるよう血小板を誘発する。血小板凝集のための最終経路は、フィブリンノーゲン受容体(GPIIb-IIIa)の活性化である。結果として、血漿に存在する二量体フィブリンノーゲン分子が、凝集体を形成するために血小板と一緒に結合し、そして連結することができる。

20

【 0 0 0 4 】

活性化された血小板は、それらの顆粒含有物を分泌し、それらの多くは、血液細胞、例えば血小板自体、及び内皮に対して直接的に作用する。血小板はいくつかの種類の分泌顆粒を含む。濃い顆粒は、アデノシン二リン酸(“ADP”)、アデノシン三リン酸(“ATP”)及びセロトニンを含む。 α -顆粒は、いくつかの血小板-特異的タンパク質(血小板第4因子及び β -トロンプグロブリン)、成長因子(PDGF, TGF- β 、EGF及びECGF)及び凝固因子(フィブリンノーゲン、第V因子及びvWf)を含む。血小板はまた、生物学的活性アラキドン酸生成物を分泌する。TxA₂を生成するシクロオキシゲナーゼの非可逆的不活性化を通してアスピリンにより阻害されるTxA₂は良く知られている。

30

【 0 0 0 5 】

多くの刺激物、例えばトロンビン、コラーゲン、ADP及びトロンボキサンA₂(TxA₂)は、それらの細胞表面受容体への結合により血小板を活性化する。それらの受容体のほとんどは、G-タンパク質-結合された受容体である。G-タンパク質の活性化は、血小板活性化における必須現象であることが示されている。例えば、Gq-/-マウスからの血小板は、トロンビン、コラーゲン、ADP又はTxA₂に応答して凝集しない(Offermans, S.など., Nature (1998), Vol. 389, No. 11, pp. 183-185)。多くの下流シグナル現象、例えばホスホリパーゼC(PLC)及びタンパク質キナーゼCの活性化、細胞内カルシウム濃度の上昇、cAMPレベルの低下、及びチロシンリン酸化が誘発されている。

40

【 0 0 0 6 】

ADPは、血小板活性化において中枢の役割を演じる。ADPは、血小板の一次凝集を引き起こすのみならず、また他のアゴニスト、例えばトロンビン及びコラーゲンによる活性化に続いて、二次凝集も担当することができる。血小板に富んでいる顆粒に非常に高い濃度で含まれるADPは、血小板が血小板凝集を強化するために活性化される場合、開放される。

【 0 0 0 7 】

ADP-誘発された血小板活性化は、正常な止血の維持において重要な役割を演じる。いくつかの先天的な出血性障害が、低められた数の血小板ADP受容体、及びADP-誘発された血小板凝集の欠失に連鎖されている。ヌクレオチドの貯蔵及び/又は血小板に富んでいる顆粒からのそれらの分泌の欠陥のためである、“貯蔵プール疾患”を有する患者は、ADPによる増幅効果の不在によるコラーゲン及び他の刺激に応答して、損なわれた血小板凝集

50

を有する。

【0008】

ADP - 誘発された血小板活性化はまた、血栓の開始及び成長において主要役割を演じる。ADPの投与は、ラット及びマウス腸間膜細静脈における血栓形成を誘発することが示されている。対照的に、ADP - 除去酵素は、ラット腸間膜小動脈及び細静脈において、コラーゲン上への血小板付着を劇的に低め、そしてレーザー誘発された血栓を阻害することは示されており、このことは、ADPが血栓形成における血小板レクルートメントへの介在において役割を演じる理論を支持する。血小板におけるいくつかのADP - 誘発された初期シグナル化現象は記載されている。それらは、遊離細胞質カルシウムの一次的な上昇、 G_{12} の活性化を通してアデニル酸シクラーゼの阻害、 Na^+/H^+ 交換を活性化することによる細胞質ゾルpHの上昇、及びタンパク質キナーゼCに関係なくフィブリンノーゲンのための血小板結合部位の暴露を包含する。それらのシグナル化現象は集散的に血小板凝集に寄与するが、個々の特定の役割は前進する研究の対象のまま存続する。

10

【0009】

ADP - 誘発された血小板活性化の現在のモデルは、2つのG - タンパク質結合されたプリン性受容体を包含し、それらの1つは、ホスホリパーゼ - C経路 ($P2Y_1$) の活性化に結合され、そして他にはアデニル酸シクラーゼ ($P2Y_{AC}$) の阻害に結合される。 $P2Y_{AC}$ は、いくつかの理由のために血小板ADP受容体アゴニストのための最良の標的物である。第1に、 $P2Y_{AC}$ は優先的に血小板特異的である。第2に、それはADP - 誘発された凝集のために必要とされる。第3に、それはトロンビン又はコラーゲン誘発された凝集の維持において重要な役割を演じる。

20

【0010】

最終的に、それは、抗 - 凝集薬物、例えばClopidogrel及びTiclopidineのための分子標的物である。それらの両薬物は、種々の血栓モデルにおいて効果的であることが示されている。しかしながら、Clopidogrelは、作用の遅い開始を伴って、血小板凝集の不可逆的インヒビターであることが示されている。同様に、ATP類似体、すなわちADP - 誘発された血小板凝集のための有能なアンタゴニストであるAR - C67085及びAR - C69931MXはまた、血栓モデルにおいて効果的であることが示されており、そして現在、臨床学的研究下にある。すべてのそれらの発見は、ADPが動脈血栓形成の決定的メディエーター、及び従って、抗血栓介入のための卓越した標的物であることを示す。

30

【0011】

現在の経口血小板インヒビター、例えばアスピリン、Clopidogrel及びTiclopidineの性質が比較される場合、比較的安全であるが、現在の経口血小板インヒビターは、血管疾患を有する患者における血栓合併症の予防において適度に効果的であることが明白になっている。有能で、選択的で、可逆的な経口活性血小板ADP受容体 ($P2Y_{AC}$) インヒビターのための必要性が、この分野において存在することが明白である。

【発明の開示】

【0012】

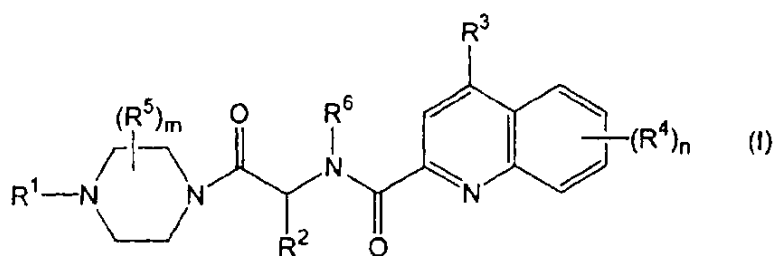
発明の要約：

本発明の化合物は、血小板ADP受容体 $P2Y_{AC}$ のアンタゴニストであり、そして従って、血栓活性により特徴付けられる疾病状態の処理において有用であり、そして血栓症の処理及び予防における抗血栓剤として有用である。従って、1つの観点においては、本発明は下記式(1)：

40

【0013】

【化 1】



10

【 0 0 1 4 】

〔式中、 m 及び n は独立して 1 ~ 4 であり；

R^1 は、水素、アルキル、カルボキシアルキル、アリール、アラルキル、アルキルカルボニル、アリールオキシアルキルカルボニル、カルボキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニルアルキルカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニル、ハロアルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノカルボニル、又はヘテロシクリルカルボニルであり；

20

【 0 0 1 5 】

R^2 は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、アルキルスルホニルアルキル、アラルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、ハロアルキルスルホニルアミノアルキル、カルボキシアルキルチオアルキル、アルコキシカルボニルアルキルチオアルキル、カルボキシアルキル、(カルボキシ)(ヒドロキシ)アルキル、カルボキシアルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アラルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルコキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、アラルコキシカルボニルアミノアルキル、アルコキシカルボニルアルキルアミノカルボニルアルキル、カルボキシアルキルアミノカルボニルアルキル、(アルコキシカルボニルアルキル)(アルキル)アミノカルボニルアルキル、(カルボキシアルキル)(アルキル)アミノカルボニルアルキル、又はヘテロシクリルアルキルであり；

30

【 0 0 1 6 】

R^3 は、アリール又はアリールオキシであって、これらのそれぞれは、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、テトラゾリル、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ 、及び $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$ から成る群から選択された 1 又は複数の置換基により、お互い独立して、任意に置換されていてもよく；あるいは

【 0 0 1 7 】

R^3 は、アラルキル又はアラルコキシであり、ここで前記アラルキル又はアラルコキシ置換基中のアルキル基は、任意に、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、及び $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$ から成る群から選択される 1 又は複数の置換基により置換されていてもよく、そして前記アラルキル又はアラルコキシ置換基中のアリール基は独立して、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、テトラゾリル、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ 、及び $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$ から成る群から選択される 1 又は複数の置換基により任意に置換されていてもよく；

40

【 0 0 1 8 】

50

個々の R^4 は独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アラルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、アルキルチオ、カルボキシ、アルコシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ジ(アルキルカルボニル)アミノ、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルコキシ、アルコシカルボニルアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ、及びヘテロシクリルアルコキシから成る群から選択され；

【0019】

個々の R^5 は独立して、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、カルボキシ、アルコシカルボニル、アラルコシカルボニル、カルボキシアルキル、及びアルコシカルボニルアルキルから成る群から選択され；

10

R^6 は、水素、アルキル、カルボキシアルキル、又はアルコシカルボニルアルキルであり；

個々の R^7 は、水素、アルキル、アリール、アラルキル又はハロアルキルであり；

個々の R^8 は、結合、又は直鎖もしくは枝分かれ鎖のアルキレン鎖であり；そして

個々の R^9 は、水素、アルキル、アラルキル又はハロアルキルである]

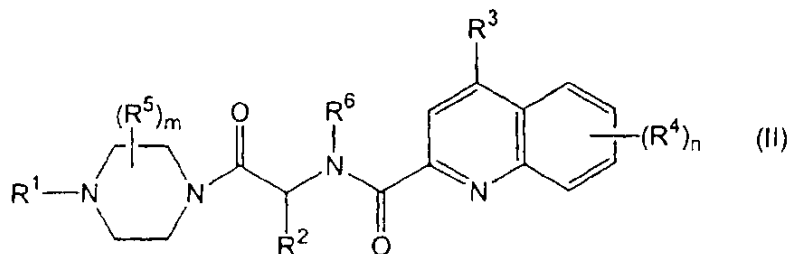
で表される、単一の立体異性体、個々の立体異性体の混合物、又はラセミ混合物としての化合物；又は医薬的に許容できるその塩から成る群から選択された化合物に向けられる。

【0020】

20

もう1つの観点においては、本発明は、下記式(II)：

【化2】



30

【0021】

[式中、 m 及び n は独立して1～4であり；

R^1 は、水素、アルキル、カルボキシアルキル、アリール、アラルキル、アルキルカルボニル、アリールオキシアルキルカルボニル、カルボキシアルキルカルボニル、アルコシカルボニルアルキルカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルコシカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコシカルボニル、シクロアルキルカルボニル、ハロアルコシカルボニル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルコシカルボニルアミノカルボニル、又はヘテロシクリルカルボニルであり；

40

【0022】

R^2 は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、アルキルスルホニルアルキル、アラルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、ハロアルキルスルホニルアミノアルキル、カルボキシアルキルチオアルキル、アルコシカルボニルアルキルチオアルキル、カルボキシアルキル、(カルボキシ)(ヒドロキシ)アルキル、カルボキシアルコキシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、アラルコシカルボニルアルキル、カルボキシアルコシカルボニルアルキル、アルコシカルボニルアルコシカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、アラルコシカルボニルアミノアルキル、アルコシカル

50

ボニルアルキルアミノカルボニルアルキル、カルボキシアルキルアミノカルボニルアルキル、(アルコキシカルボニルアルキル)(アルキル)アミノカルボニルアルキル、(カルボキシアルキル)(アルキル)アミノカルボニルアルキル、又はヘテロシクリルアルキルであり；

【 0 0 2 3 】

R^3 は、ヘテロアリールであり、これはアルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、テトラゾリル、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ 、及び $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$ から成る群から選択された 1 又は複数の置換基により、任意に置換されていてもよく；あ

10

【 0 0 2 4 】

R^3 は、ヘテロアリールアルコキシであり、ここで前記ヘテロアリールアルコキシ置換基中のアルコキシ基は、任意に、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、及び $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$ から成る群から選択される 1 又は複数の置換基により置換されていてもよく、そして前記ヘテロアリールアルコキシ置換基中のヘテロアリール基は独立して、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、テトラゾリル、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ 、及び $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$ から成る群から選択される 1 又は複数の置換基により任意に置換されていてもよく；

20

【 0 0 2 5 】

個々の R^4 は独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アラルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、アルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ジ(アルキルカルボニル)アミノ、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ、及びヘテロシクリルアルコキシから成る群から選択され；

【 0 0 2 6 】

個々の R^5 は独立して、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、及びアルコキシカルボニルアルキルから成る群から選択され；

30

R^6 は、水素、アルキル、カルボキシアルキル、又はアルコキシカルボニルアルキルであり；

個々の R^7 は、水素、アルキル、アリール、アラルキル又はハロアルキルであり；

個々の R^8 は、結合、又は直鎖もしくは枝分かれ鎖のアルキレン鎖であり；そして

個々の R^9 は、水素、アルキル、アラルキル又はハロアルキルである] で表される、単一の立体異性体、個々の立体異性体の混合物、又はラセミ混合物としての化合物；又は医薬的に許容できるその塩から成る群から選択された化合物である。

【 0 0 2 7 】

40

もう 1 つの観点においては、本発明は、医薬的に許容できる賦形剤及び上記に定義されるような、式 (I) の化合物又は式 (II) の化合物を含んで成る、血栓活性により特徴づけられる疾病状態を有する哺乳類の処理において有用な医薬組成物に向けられる。

もう 1 つの観点においては、本発明は、治療的有效量の上記に定義されるような式 (I) 又は式 (II) の化合物を、血栓活性により特徴付けられる疾病状態を有する哺乳類に投与することを含んで成る、そのような疾病状態の処理方法に向けられる。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 2 8 】

発明の特徴の記載：

定義：

50

本明細書において使用される場合、特にことわらない限り、次の用語は、示される意味を有する。

“アルキル”とは、炭素及び水素原子のみからなり、不飽和を含まず、1～8個の炭素原子を有し、そして単結合により分子の残りに結合される、直鎖又は枝分かれ鎖の炭化水素鎖の基、例えばメチル、エチル、n-プロピル、1-メチルエチル(イソ-プロピル)、n-ブチル、n-ペンチル、1,1-ジメチルエチル(t-ブチル)及び同様のものを言及する。特に本明細書において特にことわらない限り、置換されたアルキル基を含む、下記に定義されるような基に関しては、置換はアルキル基のいずれかの炭素上に存在することができることが理解される。

【0029】

10

“アルキレン鎖”とは、炭素及び水素のみから成り、不飽和を含まず、そして1～8個の炭素原子を有する、直鎖又は枝分かれ鎖の二価単価水素鎖、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、n-ブチレン及び同様のものを意味する。

“アルキルカルボニル”とは、式-C(O)-R_a(式中、R_aは上記に定義されるようなアルキル基である)で表される基、例えばアセチル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル及び同様のものを意味する。

“アルキルカルボニルアミノ”とは、式-N(H)-C(O)-R_a(式中、R_aは上記に定義されるようなアルキル基である)で表される基、例えばアミノ、エチルカルボニルアミノ、n-プロピルカルボニルアミノ及び同様のものを意味する。

【0030】

20

“アルキルチオ”とは、式-SR_a(R_aは上記に定義されるようなアルキル基である)の基、例えばメチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、及び同様のものを意味する。

“アルキルスルホニルアルキル”とは、式-R_a-S(O)₂-R_a(式中、個々のR_aは独立して、上記に定義されるようなアルキル基である)で表される基、例えばメチルスルホニルメチル、2-メチルスルホニルエチル、2-エチルスルホニルプロピル及び同様のものを意味する。

【0031】

“アルコキシ”とは、式-OR_a(R_aは上記に定義されるようなアルキル基である)の基、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、1-メチルエトキシ(イソ-プロポキシ)、n-ブトキシ、n-ペントキシ、1,1-ジメチルエトキシ(t-ブトキシ)及び同様のものを意味する。

30

“アルコキシカルボニル”とは、式-C(O)OR_a(式中、R_aは上記に定義されるようなアルキル基である)で表される基、例えばメトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、及び同様のものを意味する。

【0032】

“アルコキシカルボニルアルキル”とは式-R_a-C(O)OR_a(式中、個々のR_aは独立して、上記に定義されるようなアルキル基である)で表される基、例えばメトキシカルボニルメチル、(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニルメチル、2-(メトキシカルボニル)エチル、及び同様のものを意味する。

“アルコキシカルボニルアミノカルボニル”とは、式-C(O)-N(H)-C(O)OR_a(式中、R_aは上記に定義されるようなアルキル基である)で表される基、例えばメトキシカルボニルアミノカルボニル、エトキシカルボニルアミノカルボニル、n-プロポキシカルボニルアミノカルボニル及び同様のものを意味する。

40

【0033】

“アルコキシアルコキシアルキルカルボニル”とは、式-C(O)-R_a-O-R_a-O-R_a(式中、R_aは上記に定義されるようなアルキル基である)で表される基、例えば2-(エトキシ)エトキシメチルカルボニル、3-(2-(n-ブトキシ)エトキシ)プロピルカルボニル、及び同様のものを意味する。

“アルコキシカルボニルアルキル”とは、式-R_a-C(O)OR_a(式中、R_aは上記に定義されるようなアルキル基である)で表される基、例えばメトキシカルボニルメチル、2-(エト

50

キシカルボニル) エチル, 2- (メトキシカルボニル) プロピル, 及び同様のものを意味する。

【 0 0 3 4 】

“ アルコキシカルボニルアルコキシ ” とは、式- $O-R_a-C(O)OR_a$ (式中、 R_a は上記に定義されるようなアルキル基である) で表される基、例えばメトキシカルボニルメトキシ, 2- (エトキシカルボニル) エトキシ, 2- (メトキシカルボニル) プロボキシ, 及び同様のものを意味する。

“ アルコキシカルボニルアルキルカルボニル ” とは、式- $C(O)-R_a-C(O)OR_a$ (式中、 R_a は上記に定義されるようなアルキル基である) で表される基、例えば メトキシカルボニルメチルカルボニル, 2- (エトキシカルボニル) エチルカルボニル, 2- (メトキシカルボニル) プロピルカルボニル, 及び同様のものを意味する。

10

【 0 0 3 5 】

“ アルコキシカルボニルアルキルアミノカルボニルアルキル ” とは、式- $R_a-C(O)-N(H)-R_a-C(O)OR_a$ (式中、 R_a は上記に定義されるようなアルキル基である) で表される基、例えば メトキシカルボニルメチル, 2- (エトキシカルボニル) エチルアミノカルボニルメチル, 2- (2- (メトキシカルボニル) プロピルアミノカルボニル) プロピル, 及び同様のものを意味する。

“ アルコキシカルボニルアルキルチオアルキル ” とは、式- $R_a-S-R_a-C(O)OR_a$ (式中、 R_a は上記に定義されるようなアルキル基である) で表される基、例えば メトキシカルボニルメチルチオメチル, 2- (エトキシカルボニル) エチルチオメチル, 2- (2- (メトキシカルボニル) プロピルチオ) プロピル, 及び同様のものを意味する。

20

【 0 0 3 6 】

“ アルコキシカルボニルアルコキシカルボニルアルキル ” とは、式- $R_a-C(O)-O-R_a-C(O)OR_a$ (式中、 R_a は上記に定義されるようなアルキル基である) で表される基、例えばメトキシカルボニルメトキシ, 2- (エトキシカルボニル) エトキシカルボニルメチル, - 3- (2- (メトキシカルボニル) プロボキシカルボニル) プロピル, 及び同様のものを意味する。

“ (アルコキシカルボニルアルキル) (アルキル) アミノカルボニルアルキル ” とは、式- $R_a-C(O)-N(R_a)-R_a-C(O)OR_a$ (式中、個々の R_a は独立して、上記に定義されるようなアルキル基である) で表される基、例えば (メトキシカルボニルメチル) (メチル) アミノカルボニルメチル, 2- ((エトキシカルボニルメチル) (メチル) アミノカルボニル) エチル, 及び同様のものを意味する。

30

【 0 0 3 7 】

“ アミノ ” とは、 $-NH_2$ 基を意味する。

“ アミノアルキル ” とは、式- R_a-NH_2 で表される基、例えばアミノメチル、2 - アミノメチル、2 - アミノプロピル、及び同様のものを意味する。

“ アミノカルボニル ” とは、 $-C(O)NH_2$ 基を意味する。

“ アミノカルボニルアルコキシ ” とは、式- $O-R_a-C(O)NH_2$ で表される基、例えばアミノカルボニルメトキシ、2 - (アミノカルボニル) エトキシ、2 - (アミノカルボニル) プロボキシ及び同様のものを意味する。

40

【 0 0 3 8 】

“ アミノカルボニルアルキル ” とは、式- $R_a-C(O)NH_2$ で表される基、例えばアミノカルボニルメチル、2 - (アミノカルボニル) エチル、2 - (アミノカルボニル) プロピル及び同様のものを意味する。

“ アリール ” とは、“ アリール ” とは、フェニル又はナフチル基を言及する。特にことわらない限り、用語“ アリール ” 又は接頭語“ ar- ” (例えば、“ アラルキル ” におけるように) は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、テトラゾリル、 $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, 及び $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$ から成る群から選択された 1 又は複数の置換基により、任意に置換されるアリールを意味し、ここで個々の R^7 は水素

50

、アルキル、アリール、アラルキル又はハロアルキルであり、個々の R^8 は結合、又は直鎖もしくは枝分かれ鎖のアルキレン鎖であり、そして個々の R^9 は水素、アルキル、アラルキル又はハロアルキルである。

【 0 0 3 9 】

“アラルキル”とは、式 $-R_aR_b$ （ここで、 R_a は上記に定義されるような R_b により置換される、上記に定義されるようなアルキル基である）で表される基、例えばベンジルを言及する。前記 R_a 基は、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、及び $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$ から成る群から選択された1又は複数の置換基により任意に置換され得、ここで個々の R^7 は水素、アルキル、ア

10

【 0 0 4 0 】

前記 R_b 基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、テトラゾリル、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ 、及び $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$ から成る群から選択された1又は複数の置換基により、任意に置換され、ここで個々の R^7 は水素、アルキル、ア

20

【 0 0 4 1 】

“アリールオキシ”とは、式 $-OR_b$ （式中、 R_b は上記に定義されるような任意に置換されたアリール基である）で表される基、例えばフェノキシを意味する。

“アリールカルボニル”とは、式 $-C(O)-R_b$ （式中、 R_b は上記に定義されるような任意に置換されたアリール基である）で表される基、例えばフェニルカルボニル、（4-アセチルアミノフェニル）カルボニル、（2-メトキシフェニル）カルボニル、及び同様のものを言及する。 R^1 に関しては、好ましいアリールカルボニル基は、 R_b 基がアセチルアミノ、カルボキシ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニル、ハロアルコキシ、アルコキシ及びアルキルから成る群から独立して選択された1又は複数の置換基により任意に置換されるそれらの基である。

30

【 0 0 4 2 】

“アリールオキシカルボニル”とは、式 $-C(O)OR_b$ （式中、 R_b は上記に定義されるような任意に置換されたアリール基である）で表される基、例えばフェノキシカルボニルを意味する。

“アリールオキシアルキルカルボニル”とは、式 $-C(O)OR_bR_a$ （式中、 R_a は、上記に定義されるような任意に置換されたアリール基 R_b により置換される、上記に定義されるようなアルキル基である）で表される基、例えばフェノキシメチルカルボニル、（2-フェノキシエチル）カルボニル、及び同様のものを意味する。

【 0 0 4 3 】

“アラルコキシ”とは、式 $-OR_e$ （式中、 R_e は上記に定義されるような任意に置換されたアラルキル基である）で表される基、例えばベンジルオキシ、3-フェニルプロポキシ及び同様のものを意味する。

40

“アラルコキシアルキル”とは、式 $-R_a-OR_e$ （式中、 R_a は上記に定義されるようなアルキル基であり、そして R_e は上記に定義されるような任意に置換されたアラルキル基である）で表される基、例えばベンジルオキシメチル、2-（ベンジルオキシ）エチル、2-（ベンジルオキシ）プロピル、及び同様のものを意味する。

【 0 0 4 4 】

“アラルコキシカルボニル”とは、式 $-C(O)OR_e$ （式中、 R_e は上記に定義されるような任意に置換されたアラルキル基である）で表される基、例えばベンジルオキシカルボニル、及び同様のものを意味する。

50

“ アラルコキシカルボニルアルキル ” とは、式- $R_a-C(O)OR_e$ (式中、 R_a は上記に定義されるようなアルキル基であり、そして R_e は上記に定義されるような任意に置換されたアラルキル基である) で表される基、例えば ベンジルオキシカルボニルメチル、2-(ベンジルオキシカルボニル) エチル、3-((ナフタレン-2- イル) オキシ) カルボニル) プロピル、及び同様のものを意味する。

【 0 0 4 5 】

“ アラルコキシカルボニルアミノアルキル ” とは、式- $R_a-N(H)-C(O)OR_e$ (式中、 R_a は上記に定義されるようなアルキル基であり、そして R_e は上記に定義されるような任意に置換されたアラルキル基である) で表される基、例えばベンジルオキシカルボニルアミノメチル、2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) エチル、2-(ベンジルオキシカルボニルアミ

10

ノ) プロピル、及び同様のものを意味する。

“ カルボキシ ” は、式- $C(O)OH$ 基を意味する。

“ カルボキシアルキル ” とは、式- $R_a-C(O)OH$ (式中、 R_a は上記に定義されるようなアルキル基である) で表される基、例えばカルボキシメチル、2-カルボキシエチル、2-カルボキシプロピル、及び同様のものを意味する。

【 0 0 4 6 】

“ カルボキシアルコキシ ” とは、式- $O-R_a-C(O)OH$ (式中、 R_a は上記に定義されるようなアルキル基である) で表される基、例えばカルボキシメトキシ、2-カルボキシエトキシ、2-カルボキシプロポキシ、及び同様のものを意味する。

“ カルボキシアルキルカルボニル ” とは、式- $C(O)-R_a-C(O)OH$ (式中、 R_a は上記に定義されるようなアルキル基である) で表される基、例えば2-カルボキシエチルカルボニル、カルボキシメチルカルボニル、3-カルボキシプロピルカルボニル、及び同様のものを意味する。

20

“ カルボキシアルキルアミノ ” とは、式- $N(H)-R_a-C(O)OH$ (式中、 R_a は上記に定義されるようなアルキル基である) で表される基、例えばカルボキシメチルアミノ、2-カルボキシエチルアミノ、3-カルボキシプロピルアミノ、及び同様のものを意味する。

【 0 0 4 7 】

“ カルボキシアルキルアミノカルボニルアルキル ” とは、式- $R_a-C(O)-N(H)-R_a-C(O)OH$ (式中、 R_a は上記に定義されるようなアルキル基である) で表される基、例えば カルボキシメチルアミノカルボニルメチル、2-(カルボキシメチルアミノカルボニル) エチル、2-(2-カルボキシエチル) アミノカルボニル) エチル、3-(2-カルボキシエチル) アミノカルボニル) プチル、及び同様のものを意味する。

30

“ カルボキシアルキルチオアルキル ” とは、式- $R_a-S-R_a-C(O)OH$ (式中、 R_a は上記に定義されるようなアルキル基である) で表される基、例えばカルボキシメチルチオメチル、(1-カルボキシエチル) チオメチル、2-((1-カルボキシプロピル) チオ) エチル、及び同様のものを意味する。

【 0 0 4 8 】

“ カルボキシアルコキシアルキル ” とは、式- $R_a-O-R_a-C(O)OH$ (式中、個々の R_a は上記に定義されるようなアルキル基である) で表される基、例えば2-(カルボキシメトキシ) エチル、(2-カルボキシエトキシ) メチル、3-(2-カルボキシプロポキシ) プロピル、及び同様のものを意味する。

40

“ カルボキシアルコキシカルボニルアルキル ” とは、式- $R_a-C(O)-O-R_a-C(O)OH$ (式中、個々の R_a は上記に定義されるようなアルキル基である) で表される基、例えばカルボキシメトキシカルボニルメチル、2-(カルボキシメトキシカルボニル)エチル、2-((2-カルボキシエトキシ) カルボニル) プロピル、及び同様のものを意味する。

【 0 0 4 9 】

“ シクロアルキル ” とは、飽和され、そして炭素及び水素原子のみから成る、安定した 3 ~ 10員の単環式又は二環式基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、デカリニル及び同様のものを言及する。特にことわらない限り、用語 “ シクロアルキル ” とは、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、テトラゾリル、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8$

50

$-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, 及び $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$ から成る群から選択された 1 又は複数の置換基により、任意に置換されたシクロアルキル基を包含することを意味し、ここで個々の R^7 は水素、アルキル、アリール、アラルキル又はハロアルキルであり、個々の R^8 は結合、又は直鎖もしくは枝分かれ鎖のアルキレン鎖であり、そして個々の R^9 は水素、アルキル、アラルキル又はハロアルキルである。

【 0 0 5 0 】

“シクロアルキルカルボニル”とは、式 $-C(O)-R_c$ (式中、 R_c は上記に定義されるようなシクロアルキル基である) で表される基、例えば、シクロブチルカルボニル、シクロプロピルカルボニル及び同様のものを言及する。 R^1 に関しては、好ましいシクロアルキルカルボニル基は、 R_c 基がフェニルにより任意に置換されている基である。

10

“(カルボキシ)(ヒドロキシ)アルキル”とは、式 $-R_a(OH)-C(O)OH$ (式中、 R_a は、上記に定義されるような、ヒドロキシ基及びカルボキシ基により置換される、上記定義されるアルキル基である) で表される基、例えば 1 - カルボキシ - 3 - ヒドロキシプロピル、2 - カルボキシ - 4 - ヒドロキシブチル、1 - カルボキシ - 5 - ヒドロキシペンチル、及び同様のものを意味する。

【 0 0 5 1 】

“(カルボキシアルキル)(アルキル)アミノカルボニルアルキル”とは、式 $-R_a-C(O)-N(R_a)-R_a-C(O)OH$ (式中、個々の R_a は独立して、上記に定義されるようなアルキル基であり、そして窒素原は、 R_a 基及び $-R_a-C(O)OH$ 基により置換される) で表される基、例えば (カルボキシエチル)(エチル)アミノカルボニルメチル、2 - ((2 - カルボキシエチル)(メチル)アミノカルボニル)エチル及び同様のものを意味する。

20

“シアノ”とは、 $-C\equiv N$ 基を意味する。

“ジアルキルアミノ”とは、式 $-N(R_a)-R_a$ (式中、 R_a は上記に定義されるようなアルキル基である) で表される基、例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ、及び同様のものを意味する。

【 0 0 5 2 】

“ジアルキルアミノカルボニル”とは、式 $-C(O)-N(R_a)-R_a$ (式中、個々の R_a は上記に定義されるようなアルキル基である) で表される基、例えばジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、メチル(エチル)アミノカルボニル、及び同様のものを意味する。

30

“ジアルキルアミノアルキル”とは、式 $-R_a-N(R_a)-R_a$ (式中、個々の R_a は上記に定義されるようなアルキル基である) で表される基、例えばジメチルアミノメチル、2 - (ジエチルアミノ)エチル、3 - (メチル(エチル)アミノ)プロピル、及び同様のものを意味する。

【 0 0 5 3 】

“ジアルキルアミノアルコキシ”とは、式 $-O-R_a-N(R_a)-R_a$ (式中、個々の R_a は上記に定義されるようなアルキル基である) で表される基、例えばジメチルアミノメトキシ、2 - (ジエチルアミノ)エトキシ、3 - (メチル(エチル)アミノ)プロボキシ、及び同様のものを意味する。

40

“ジ(アルキルカルボニル)アミノ”とは、式 $-N(C(O)-R_a)-C(O)-R_a$ (式中、個々の R_a は上記に定義されるようなアルキル基である) で表される基、例えばジ(アセチル)アミノ、ジ(エチルカルボニル)アミノ、及び同様のものを意味する。

“ハロ”とは、ブロモ、クロロ、フルオロ又はヨードを意味する。

【 0 0 5 4 】

“ハロアルキル”とは、上記に定義されるような 1 又は複数のハロ基により置換される、上記に定義されるようなアルキル基、例えばトリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、1 - フルオロメチル - 2 - フルオロエチル、3 - ブロモ - 2 - フルオロプロピル、1 - ブロモメチル - 2 - ブロモエチル及び同様のものを意味する。

50

“ハロアルキルスルホニルアミノアルキル”とは、式 $-R_a-N(H)-S(O)_2R_f$ （式中、 R_a は上記に定義されるようなアルキル基であり、そして R_f は上記に定義されるようなハロアルキル基である）で表される基、例えば2-（トリフルオロメトキシスルホニルアミノ）エチル、3-（トリフルオロメトキシスルホニルアミノ）プロピル及び同様のものを意味する。

【0055】

“ハロアルコキシ”とは、式 $-OR_f$ （ここで R_f は上記に定義されるようなハロアルキル基である）の基、例えばトリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、1-フルオロメチル-2-フルオロエトキシ、3-ブromo-2-フルオロプロポキシ、1-ブromoメチル-2-ブromoエトキシ及び同様のものを意味する。

10

“ハロアルケニルオキシ”とは、式 $-OR_g$ （式中、 R_g は上記に定義されるようなハロアルケニル基である）で表される基、1,2-ジフルオロエテニルオキシ、3-ブromo-2-フルオロプロポ-1-エニルオキシ、1,2-ジブromoエテニルオキシ及び同様のものを意味する。

【0056】

“ハロアルコキシカルボニル”とは、式 $-C(O)OR_f$ （式中、 R_f は上記に定義されるようなハロアルキル基である）で表される基、例えばトリフルオロメトキシカルボニル、ジフルオロメトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2,2,2-トリフルオロエトキシカルボニル、1-フルオロメチル-2-フルオロエトキシカルボニル、3-ブromo-2-フルオロプロポキシカルボニル、1-ブromoメチル-2-ブromoエトキシカルボニル及び同様のものを意味する。

20

【0057】

“ヒドロキシ”とは、 $-OH$ 基を意味する。

“ヒドロキシアルキル”とは、ヒドロキシ基により置換される、上記に定義されるようなアルキル基、例えばヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシブチル及び同様のものを意味する。

【0058】

“ヘテロシクリル”とは、炭素原子、及び窒素、酸素及び硫黄から成る群から選択された1~5個のヘテロ原子（ここで少なくとも1つのヘテロ原子は窒素である）から成る安定した3~15員の環基を意味する。本発明に関しては、ヘテロシクリル基は、融合された又は架橋された環システムを包含することができる単環式、二環式又は三環式の環システムであり得；そしてヘテロシクリル基における窒素、炭素又は硫黄原子は任意には酸化され得；窒素原子は任意には四量体化され得；そしてヘテロシクリル基は、部分的に又は十分に飽和化され得るか又は芳香族炭化水素であり得る。ヘテロシクリル基は、安定した化合物の創造をもたらすいずれかのヘテロ原子又は炭素原子で主要構造体に結合され得る。

30

【0059】

そのようなヘテロシクリル基の例は、次のものを包含するが、但しそれらだけには限定されない：アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル、カルバゾリル、シンノリニル、デカヒドロイソキノリル、ジオキサラニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、インダニル、インドリジニル、イソキサゾリル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、オキシラニル、ペペリジニル、ペペラジニル、4-ピペリドニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピロリジニル、ピラゾ

40

50

リル、ピラゾリジニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、チアゾリル、チアゾリジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、テトラヒドロフラニル、トリアジニル、テトラヒドロピラニル、チエニル、チアモルホリニル、チアモルホニルスルホキシド、及びチアモルホリニルスルホン。

【 0 0 6 0 】

特にことわらない限り、用語“ヘテロシクリル”とは、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、テトラゾリル、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ 、及び $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$ から成る群から選択された1又は複数の置換基により、任意に置換されたヘテロシクリル基を包含することを意味し、ここで個々の R^7 は水素、アルキル、アリー

10

【 0 0 6 1 】

“ヘテロアリール”とは、ヘテロシクリル基が部分的に又は十分に芳香族である、上記に定義されるようなヘテロシクリル基を意味する。

“ヘテロシクリルアルキル”とは、式 $-R_a-R_h$ （式中、 R_a は上記に定義されるようなアルキル基であり、そして R_h は上記に定義されるようなヘテロシクリル基である）で表される基、例えばイミダゾール-3-イルメチル、トリアゾシル-3-イルメチル、2-テトラ

20

【 0 0 6 2 】

“ヘテロシクリルアルコキシ”とは、式 $-O-R_a-R_h$ （式中、 R_a は上記に定義されるようなアルキル基であり、そして R_h は上記に定義されるようなヘテロシクリル基である）で表される基、例えば1-テトラゾリルエトキシ、オキシラニルメトキシ及び同様のものを言及する。 R^3 に関しては、好ましいヘテロシクロアルコキシ基は、 R^h がオキシラニル及びテトラゾリルから成る群から選択されるそれらの基である。 R^4 に関しては、好ましいヘテロシクリルアルコキシ基は、 R^h がピロリジニル（ヒドロキシ及びカルボキシから成る群から独立して選択された1又は複数の置換基により任意に置換される）であるそれらの基である。

30

【 0 0 6 3 】

“ヘテロアリールアルコキシ”とは、ヘテロシクリル基が部分的に又は十分に芳香族である、上記に定義されるようなヘテロシクリルアルコキシ基を意味する。

“ヘテロシクリルカルボニル”とは、式 $-C(O)-R_h$ （式中、 R_h は上記に定義されるようなヘテロシクリル基である）で表される基、例えばフラン-2-イルカルボニル、ピペリジン-4-イルカルボニル、チエン-2-イルカルボニル、モルホリン-4-イルカルボニル、及び同様のものを言及する。 R^1 に関しては、好ましいヘテロシクリルカルボニル基は、 R_h がフラニル、チエニル、ピペリジニル、モルホリニル及びピリジニル（1又は複数の置換基により任意に置換される）から成る群から選択されているそれらの基である。

40

【 0 0 6 4 】

“モノアルキルアミノ”とは、式 $-N(H)-R_a$ （式中、 R_a は上記に定義されるようなアルキル基である）で表される基、例えばメチルアミノ、エチルアミノ、 n -プロピルアミノ及び同様のものを意味する。

“モノアルキルアミノカルボニル”とは、式 $-C(O)-N(H)-R_a$ （式中、 R_a は上記に定義されるようなアルキル基である）で表される基、例えばメチルカルボニル、エチルアミノカルボニル、 n -プロピルアミノカルボニル及び同様のものを意味する。

“哺乳類”とは、ヒト及び家畜化された動物、例えばネコ、イヌ、ブタ、牛、ヤギ、馬、ウサギ及び同様のものを包含する。

50

“ニトロ”とは、 $-\text{NO}_2$ 基を意味する。

【0065】

本明細書において使用される場合、“当業者に知られている方法”は、種々の引用文献及びデータベースを通して同定され得る。本発明の化合物の調製において有用な反応体の合成を詳細し、又はその調製を記載する文献を提供する適切な引用文献及び学術論文は、例えば、次のものを包含する：“Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler など., “Organic Functional Group Preparations”, 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, “Modern Synthetic Reactions”, 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992。

10

【0066】

特定の及び類似する反応体はまた、ほとんどの公共及び大学の図書館ににおいて入手できるChemical Abstract Service of the American Chemical Societyにより調製される既知化学物質の索引を通して、及びオンラインデータベース(the American Chemical Society, Washington, D. C., www.acs.orgがより詳細のために接触され得る)を通して同定され得る。既知であるが、しかし市販されていない化学物質は、特注化学合成機関により調製され得る。ここで多くの標準化学供給機関(例えば、上記に列挙されるそれら)が特注合成サービスを提供する。

20

【0067】

“プロドラッグ”とは、生理学的条件下で又は加溶媒分解により、本発明の生物学的活性化合物に転換され得る化合物を意味する。従って、用語“プロドラッグ”とは、医薬的に許容できる本発明の化合物の代謝前駆体を言及する。プロドラッグは、その必要な対象に投与される場合、不活性であるが、しかしインビボで本発明の化合物に転換される。プロドラッグは典型的には、本発明の親化合物を生成するために、例えば血液における加水分解によりインビボで急速に転換される。プロドラッグ化合物はしばしば、哺乳類生物における溶解性、組織適合性又は遅延された放出性の利点を提供する(Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)を参照のこと)。

【0068】

プロドラッグの論議は、Higuchi, T., など., “Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, “A. C. S. Symposium Series, Vol. 14, 及び Bioreversible Carriers in Drug Design”, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に提供されており、それらの両者は引用により本明細書に組込まれる。

30

【0069】

用語“プロドラッグ”はまた、そのようなプロドラッグが哺乳類対象に投与される場合、本発明の活性化合物をインビボで放出するいずれかの共有結合されたキャリアーを包含することを意味する。本発明の化合物のプロドラッグは、修飾により、通常の実験において又はインビボで、本発明の親化合物に分解されるような手段で、本発明の化合物に依存する官能基を修飾することによって調製され得る。プロドラッグは、ヒドロキシ、アミノ又はメルカプト基が、本発明の化合物のプロドラッグが哺乳類対象に投与される場合、それぞれ遊離ヒドロキシ、遊離アミノ又は遊離メルカプト基を形成するために分離するいずれかの基に結合される本発明の化合物を包含する。プロドラッグの例は、本発明の化合物におけるアルコール及びアミン官能基のアセテート、ホルメート及びベンゾエート誘導体及び同様のものを包含するが、但しそれらだけには限定されない。

40

【0070】

“適切な化合物”及び“適切な構造体”とは、反応混合物からの有用な純度への単離、及び効果的治療剤への配合を耐え抜くのに十分に強い化合物を意味する。

“任意の”又は“任意に”とは、続いて記載される状況の現象が生じても又は生じなくても良く、そしてその記載が、前記現象又は状況が生じる事例、及びそれが生じない事例

50

を包含することを意味する。例えば、“任意に置換されたアリール”とは、アリール基が置換されても又はされなくても良く、そしてその記載が置換されたアリール基及び置換を有さないアリール基の両者を包含することを意味する。

【0071】

“医薬的に許容できる塩”とは、酸付加塩及び塩基付加塩の両者を包含する。

“医薬的に許容できる酸付加塩”とは、生物学的に又は他方では、所望される、遊離塩基の生物学的有効性及び性質を保持し、そして無機酸、例えば塩酸、臭酸、硫酸、硝酸、リン酸及び同様のもの、及び有機酸、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、琥珀酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸及び同様のものにより形成されるそれらの塩を意味する。

10

【0072】

“医薬的に許容できる塩基付加塩”とは、生物学的に又は他方では、所望される、遊離酸の生物学的有効性及び性質を保持するそれらの塩を意味する。それらの塩は、遊離酸への無機塩基又は有機塩基の付加により調製される。無機塩基に由来する塩は、カリウム、リチウム、アルミニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩及び同様のものを包含するが、但しそれらだけには限定されない。

【0073】

好ましい無機塩は、アンモニウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム及びマグネシウム塩である。有機塩基に由来する塩は、第一、第二及び第三アミン、置換されたアミン、例えば天然に存在する置換されたアミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂及び同様のものの塩を包含するが、但しそれらだけには限定されない。特に好ましい有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン及びカフェインである。

20

30

【0074】

“治療的有效量”とは、その必要なヒトに投与される場合、血栓活性により特徴づけられる疾病状態のための処理をもたらすのに十分である本発明の化合物のその量である。“治療的有效量”を構成する本発明の化合物の量は、化合物、病状及び重症性、及び処理されるヒトの年齢に依存して変化するが、しかし当業者により通常通りに決定され得る。

“処置する”又は“処置”とは、本明細書において使用される場合、血栓活性により特徴づけられる、哺乳類、例えばヒトにおける疾病状態の処置を包含し、そして、

(i) ヒトにおいて、特にそのようなヒトが疾病状態の素因を有するが、しかしまだ、それを有するものとして診断されていない場合、疾病状態の発生を妨げ；

(ii) 疾病状態を阻害し、すなわちその進行を阻止し；又は

(iii) 疾病状態を軽減し、すなわち疾病状態の退行を引き起こすことを包含する。

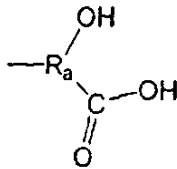
40

【0075】

上記定義においては、式における括弧の使用は、空間を保持するために使用される。従って、式における括弧の使用は、括弧内に包含される基が、括弧の前の原子に直接的結合されることを示す。例えば、用語“(カルボキシ)(ヒドロキシ)アルキル”とは、式- R_a (OH)-C(O)OHの基として定義される。この式は、次の通りに示される：

【0076】

【化 3】



10

【 0 0 7 7 】

本発明の化合物類又はそれらの医薬的に許容できる塩類は、異性体形、例えば互変異形、シス - 又はトランス - 異性体として存在し、そして単離され得る。さらに、本発明の化合物類又はそれらの医薬的に許容できる塩類は、1 又は複数の不斉中心を含むことができ、そして従って鏡像異性体、ジアステレオマー、及び絶対的な立体化学において、定義され得る他の立体異性体形、例えば (R) - 又は (S) - を生ぜしめる。本発明は、すべてのそのような可能性ある異性体類、及びそれらのラセミ及び光学的精粋形を包含する。光学的精粋 (R) - 及び (S) - 異性体は、キラルシントン又はキラル試薬を用いて、当業者に知られている方法により調製され、又は従来の技法を用いて分解され得る。本明細書に記載される化合物がオレフィン性二重結合又は幾何学的不斉の他の中心を含む場合、及び特

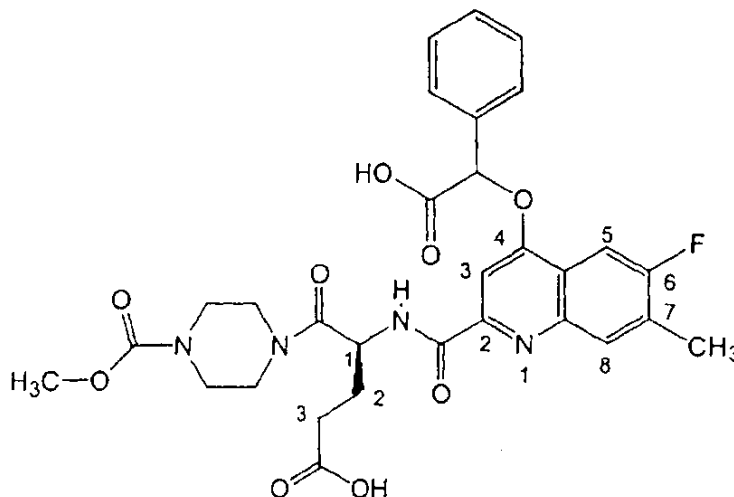
20

【 0 0 7 8 】

本明細書において使用される命名法は、I.U.P.A.C. 命名システムの変性された形であり、ここで本発明の化合物は、キノリン成分の誘導体として命名される。下記式：

【 0 0 7 9 】

【化 4】



30

40

【 0 0 8 0 】

で表される化合物は、本明細書においては、2 - [1S - (4 - (メトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - カルボキシプロピル] アミノカルボニル - 6 - フルオロ - 7 - メチル - 4 - (1 - フェニル - 1 - カルボキシ) メトキシキノリンとして命名される。特にことわらない限り、化合物名称は、いずれかの単一立体異性体、鏡像異性体、ラセミ体又はそれらの混合物の包含を意図する。

【 0 0 8 1 】

50

本発明の化合物の有用性：

本発明の化合物は、血小板ADP受容体、すなわちP2Y_{AC}の可逆性選択的アンタゴニストとして作用する。従って、前記化合物は、血栓活性を有するものとして特徴づけられる疾病状態の処理において有用である。特に、前記化合物は、血小板活性化、凝集及び脱顆粒のインヒビターとして、抗 - 血栓剤として、又は不安定な狭心症、冠状血管形成（PTCA）、心筋梗塞、周囲血栓崩壊、アテローム硬化症の一次動脈血栓I型合併症、例えば血栓又は塞栓性発作、末梢血管疾患、血栓崩壊を伴って又は伴わないでの心筋梗塞、アテローム硬化性疾患における介入による動脈合併症、例えば血管形成、動脈内膜切除、ステント置換、冠状及び他の血管移植手術、手術又は機械的損傷、例えば事故又は手術外傷に続く血栓合併症、皮膚及び筋肉弁を包含する再構成手術、

10

【0082】

拡散性血栓/血小板消費成分を有する状態、例えば散在性血管内凝集、血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症候群、敗血症の血栓合併症、成人呼吸促進症候群、抗 - リン脂質症候群、ヘパリン - 誘発性血球減少症及び前 - 子癇/子癇、又は静脈性血栓症、例えば深静脈血栓症、静脈閉塞性疾患、血液学的病状、例えば骨髓増殖性疾患、例えば血小板減少症の処理又は予防において；インビボでの機械的に誘発された血小板活性化、例えば心肺バイパス（微小血栓塞栓症の予防）、インビトロでの機械的に誘発された血小板活性化の予防において、例えば血液生成物、例えば血小板濃縮物の存在、又はシャント閉塞の予防において、例えば腎透析及びプラスマフェレーシス、血管損傷/炎症、例えば脈管炎、動脈炎、糸球体腎炎、炎症性腸疾患及び器官移植片拒絶に続く血栓症、病状、例えば片頭痛、Rayanud現象、アテロームプラーク形成/進行、血管狭窄/再狭窄及び喘息（ここで、血小板の由来の因子がその疾病工程に関与される）の予防において有用である。

20

【0083】

式（1）の化合物はまた、血小板ADP受容体、すなわちP2Y_{AC}の阻害を包含する試験又はアッセイにおける標準又は参照化合物として、例えば性質標準又は参照としても有用である。そのような化合物は、市販のキットにおいて、例えば血小板ADP受容体P2Y_{AC}を包含する医薬研究への使用のために供給され得る。例えば、式（1）の化合物は、未知の活性を有する化合物と、既知活性を有する化合物とを比較するためのアッセイにおいて参照として使用される。これは、アッセイが適切に行われたことを実験者に保証し、そして特に試験化合物が参照化合物の誘導体である場合、比較のための基礎を提供する。

30

【0084】

本発明の化合物の試験：

P2Y_{AC}として知られている血小板のアデノシン二リン酸受容体を阻害する化合物の能力、及びその生物学的効果が、種々のインビトロ、エキスビボ及びインビボアッセイにおいて試験され得る。例えば、P2Y_{AC}受容体に結合する化合物の能力は、Gachet, C. など, Br. J. Haematol. (1995), Vol. 91, pp. 434-444 及び Mills, D. C. B., Thromb. Haemost (1996), Vol. 76, No. 6, pp. 835-856に記載される方法に類似する方法により、及び下記例4に記載される方法により測定され得る。血小板のADP - 誘発された凝集を阻害する化合物の能力は、R. G. Humphries, Br. J. Pharm. (1995), Vol. 115, pp. 1110-1116 and Methods in Enzymology, Vol. 169, p. 3に記載される方法に類似する方法により、及び下記例5に記載される方法により測定され得る。

40

【0085】

インビボ又はエキスビボでの血栓形成を阻害する化合物の能力は、J. M. Herbert, Car Jovasc. Drug Reviews (1993), Vol. 11, No. 2, pp. 180-198 or J. D. Folts, Circulation (1976), Vol. 54, No. 3, p. 365に記載される方法に類似する方法により、及び下記例6に記載される方法により測定され得る。それらのアッセイの結果は、本発明の化合物が、血小板アデノシン二リン酸受容体の機能的アンタゴニストであり、そして従って、血小板凝集及び血栓形成の阻害において有用であることを明確に示す。

【0086】

本発明の化合物の投与：

50

本発明の化合物、又は医薬的に許容できるその塩の純粋な形での又は適切な医薬組成物での投与は、投与の許容される態様又は類似する有用性を付与するための剤のいずれかを通して行われ得る。従って、投与は、固体、半固体、凍結乾燥された粉末又は液体投与形、例えば錠剤、ピル、軟質弾性及び硬質ゼラチンカプセル、粉末、溶液、懸濁液又はエアロゾル、又は同様の形で、好ましくは正確な用量の単純な投与のために適切な単位用量形で、経口、鼻腔内、非経口、局部、経皮又は直腸的に行われ得る。組成物は、従来の医薬キャリアー又は賦形剤、及び活性剤としての本発明の化合物を含み、そしてさらに、他の薬物、医薬剤、キャリアー、アジュバント、等を含むことができる。

【0087】

一般的に、意図される投与の態様に依存して、医薬的に許容できる組成物は、約1～約99重量%の本発明の化合物、又は医薬的に許容できるその塩、及び99～1重量%の適切な医薬的賦形剤を含むであろう。好ましくは、組成物は、約5～75重量%の本発明の化合物又は医薬的に許容できるその塩を含み、そして残りは適切な医薬的賦形剤である。

【0088】

好ましい投与経路は、処理されるべき疾病状態の重症度に従って調節され得る便利な毎日の投与レジメを用いての経口である。そのような経口投与に関しては、本発明の化合物又は医薬的に許容できるその塩を含む医薬的に許容できる組成物は、通常使用される賦形剤、例えば医薬品種のマニトール、ラクトース、スターチ、予備ゲル化されたスターチ、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムサッカリン、タルク、セルロースエーテル誘導体、グルコース、ゼラチン、スクロース、シトレート、プロピルガレート、及び同様のもの10のいずれかの組込みにより形成される。そのような組成物は、溶液、懸濁液、錠剤、ピル、カプセル、粉末、持効性配合物及び同様のものの形を取る。

【0089】

好ましくは、そのような組成物は、カプセル、カプレット又は錠剤の形を取り、そして従って、希釈剤、例えばラクトース、スクロース、リン酸二カルシウム、及び同様のもの；砕解剤、例えばクロスカルメロースナトリウム又はその誘導体；滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム及び同様のもの；及び結合剤、例えばスターチ、アカシアガム、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、セルロースエーテル誘導体及び同様のものを含むであろう。

【0090】

本発明の化合物、又は医薬的に許容できるその塩はまた、身体内でゆっくりと溶解するキャリアー、例えばポリオキシエチレングリコール及びポリエチレングリコール(PEG)、例えばPEG1000(96%)及びPEG4000(4%)に分散された、約0.5～約50%の活性成分を用いて、坐剤中に配合され得る。

医薬的に投与できる液体組成物は、本発明の化合物(約0.5～約20)又は医薬的に許容できるその塩、及び任意の医薬アジュバントを、キャリアー、例えば水、塩溶液、水性デキストロース、グリセロール、エタノール及び同様のものにおいて、溶解し、分散し、等のようにすることにより調製され、それにより、溶液又は懸濁液が形成され得る。

【0091】

所望により、本発明の医薬組成物はまた、少量の助剤物質、例えば湿潤剤又は乳化剤、pH緩衝液、酸化防止剤及び同様のもの、例えばクエン酸、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレエート、ブチル化されたヒドロキシトルエン、等も含むことができる。

そのような投与形を調製するための実際の方法は、当業者に知られており、又は明らかであろう；例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990)を参照のこと。投与される組成物は、結局、治療的有効量の本発明の化合物、又は医薬的に許容できるその塩を、本発明の教授に従って、血栓活性により特徴づけられる疾病状態の処理のために含むであろう。

【0092】

本発明の化合物類又はそれらの医薬的に許容できる塩は、次の種々の要因に依存して変化するであろう治療的有効量で投与される：使用される特定化合物の活性；化合物の代謝

10

20

30

40

50

安定性及び作用の長さ；患者の年齢、体重、一般的健康性、性別及び食事；投与の態様及び時間；排泄の速度；薬剤の組み合わせ；特定の疾病状態の重症度；及び治療を受ける宿主。一般的には、治療的に有効な毎日の用量は、約0.14mg～約14.3mg/kg体重/日の本発明の化合物又は医薬的に許容できるその塩；好ましくは約0.7mg～約10mg/kg体重/日；及び最も好ましくは、約1.4mg～約7.2mg/kg体重/日である。例えば、70kgの患者への投与のためには、その投与量範囲は、約10mg～約1.0g/日の本発明の化合物又は医薬的に許容できるその塩、好ましくは約50mg～約700mg/日、及び最も好ましくは約100mg～500mg/日である。

【0093】

好ましい態様：

発明の要約に示されるような本発明の化合物のうち、いくつかの化合物グループが特に好ましい。

上記発明の要約に示されるような式(1)の化合物のうち、好ましい化合物グループは

、

m が、1であり；

n が、1又は2であり；

R^1 が、水素、アリール、アラルキル又はアルコシカルボニルであり；

R^2 が、水素、カルボキシアリル、アルコシカルボニルアラルキル又はアラルコシカルボニルアラルキルであり；

【0094】

R^3 が、アリールであり、これはアルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、及び $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$ から成る群から選択される1又は複数の置換基により任意に置換されていてもよく；

個々の R^4 が、独立して、水素、アルキル、アルコシ、アラルコシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコシ、ヒドロキシ、シアノ、アルキルチオ、カルボキシ、アルコシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシアリルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ジ(アルキルカルボニル)アミノ、ヒドロキシアリル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアリル、アルコシカルボニルアルコシ、ジアルキルアミノアルコシ、及びヘテロシクリルアルコシから成る群から選択され；

【0095】

R^5 が、水素であり；

R^6 が、水素又はアルキルであり；

個々の R^7 が、水素、アルキル、アリール、アラルキル又はハロアルキルであり；

個々の R^8 が、結合、又は直鎖もしくは枝分かれ鎖のアルキレン鎖であり；そして

個々の R^9 が、水素、アルキル、アラルキル又はハロアルキルである化合物グループである。

【0096】

好ましい化合物グループの内、好ましい化合物のサブグループは、

m が、1であり；

n が、1又は2であり；

R^1 が、水素又はアルコシカルボニルであり；

R^2 が、水素、カルボキシアリル、アルコシカルボニルアラルキル又はアラルコシカルボニルアラルキルであり；

R^3 が、カルボキシ又はアルコシカルボニルから成る群から選択された1又は複数の置換基により任意に置換されていてもよいアリールであり；

個々の R^4 が、水素、アルキル、ハロ又はハロアルキルから成る群から独立して選択され；

R^5 が、水素であり；そして

R^6 が、水素である化合物のサブグループである。

【0097】

この好ましい化合物のサブグループの内、好ましい化合物は、トリフルオロ酢酸中、2 - [1S - (4 - (エトキシカルボニル)ピペラジン - 1 - イル)カルボニル - 3 - カルボキシプロピル]アミノカルボニル - 4 - (3 - カルボキシ)フェニルキノリンである。

【0098】

もう1つの好ましい式(1)の化合物のグループは、

m が、1であり；

n が、1又は2であり；

R^1 が、水素、アリール、アラルキル又はアルコキシカルボニルであり；

R^2 が、水素、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル又はアラルコキシカルボニルアルキルであり；

R^3 が、アリールオキシであり、これは、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、テトラゾリル、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ 、及び $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$ から成る群から選択された1又は複数の置換基により、任意に置換されていてもよく；

【0099】

個々の R^4 が、独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アラルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、アルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ジ(アルキルカルボニル)アミノ、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ、及びヘテロシクリルアルコキシから成る群から選択され；

【0100】

R^5 は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、及びアルコキシカルボニルアルキルから成る群から選択され；

R^6 は、水素、アルキル、カルボキシアルキル、又はアルコキシカルボニルアルキルであり；

個々の R^7 は、水素、アルキル、アリール、アラルキル又はハロアルキルであり；

個々の R^8 は、結合、又は直鎖もしくは枝分かれ鎖のアルキレン鎖であり；そして

R^9 は、水素、アルキル、アラルキル又はハロアルキルである化合物グループである。

【0101】

この好ましい化合物グループは、

m が、1であり；

n が、1又は2であり；

R^1 が、水素又はアルコキシカルボニルであり；

R^2 が、水素、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル又はアラルコキシカルボニルアルキルであり；

R^3 が、アリールオキシであり、これは、アルキル、テトラゾリル、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ 、及び $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$ から成る群から選択された1又は複数の置換基により、任意に置換されていてもよく；

個々の R^4 が、水素、アルキル、ハロ又はハロアルキルから成る群から独立して選択され；

R^5 が、水素であり；

R^6 が、水素であり；

個々の R^7 が、水素、アルキル、アリール、アラルキル又はハロアルキルであり；そして

個々の R^8 は、結合、又は直鎖もしくは枝分かれ鎖のアルキレン鎖である化合物のサブグループである。

【 0 1 0 2 】

この好ましい化合物のサブグループの内、好ましい化合物は、

2,2, 2-トリフルオロ-1, 1-エタンジオール中、2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (3- カルボキシ) フェノキシキノリン;

2,2, 2-トリフルオロ-1, 1-エタンジオール中、2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (2- カルボキシ) フェノキシキノリン;

2,2, 2-トリフルオロ-1, 1-エタンジオール中、2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (2-アミノ-5- カルボキシ) フェノキシキノリン;

2,2, 2-トリフルオロ-1, 1-エタンジオール中、2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (4- カルボキシ) フェノキシキノリン;

【 0 1 0 3 】

トリフルオロ酢酸中、2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (3- カルボキシメチル) フェノキシキノリン;

トリフルオロ酢酸中、2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (3- (1- アミノ-1-カルボキシ) メチル) フェノキシキノリン;

トリフルオロ酢酸中、2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (3- (2- アミノ-2-カルボキシ) エチル) フェノキシキノリン;

トリフルオロ酢酸中、2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (2-メチル- 5-カルボキシ) フェノキシキノリン;

【 0 1 0 4 】

トリフルオロ酢酸 中、2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (5-カルボキシ-2-ジエチルアミノメチル) フェノキシキノリン;

2,2, 2-トリフルオロ-1, 1-エタンジオール中、2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (3-テトラゾール- 5-イル) フェノキシキノリン;

トリフルオロ酢酸中、2- [1S-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(3- トリフルオロメチルスルホニルアミノ) フェノキシキノリン; 及び

トリフルオロ酢酸中、2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4- (3-カルボキシ) フェノキシキノリンから成る群から選択される。

【 0 1 0 5 】

式 (I) のもう1つの好ましい化合物グループは、

mが、 1 であり;

nが、 1 又は 2 であり;

R¹が、水素、アリール、アラルキル又はアルコキシカルボニルであり;

R²が、水素、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル又はアラルコキシカルボニルアルキルであり;

【 0 1 0 6 】

R³は、アラルキルであり、ここで前記アラルキル置換基中のアルキル基は、任意に、ハロ、シアノ、ニトロ、-R⁸-OR⁷, -R⁸-C(O)OR⁷, -R⁸-C(O)N(R⁷)₂, -R⁸-C(O)R⁷, -R⁸-N(R⁷)₂

10

20

30

40

50

, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, 及び $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$ から成る群から選択される 1 又は複数の置換基により置換されていてもよく、そして前記アラルキル置換基中のアリール基は独立して、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、テトラゾリル、 $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, 及び $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$ から成る群から選択される 1 又は複数の置換基により任意に置換されていてもよく；

【 0 1 0 7 】

個々の R^4 は独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アラルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、アルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ジ(アルキルカルボニル)アミノ、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ、及びヘテロシクリルアルコキシから成る群から選択され；

【 0 1 0 8 】

R^5 は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、及びアルコキシカルボニルアルキルから成る群から選択され；

R^6 は、水素、アルキル、カルボキシアルキル、又はアルコキシカルボニルアルキルであり；

個々の R^7 は、水素、アルキル、アリール、アラルキル又はハロアルキルであり；

個々の R^8 は、結合、又は直鎖もしくは枝分かれ鎖のアルキレン鎖であり；そして

個々の R^9 は、水素、アルキル、アラルキル又はハロアルキルである化合物グループである。

【 0 1 0 9 】

式 (I) のもう 1 つの好ましい化合物グループは、

m が、1 であり；

n が、1 又は 2 であり；

R^1 が、水素、アリール、アラルキル又はアルコキシカルボニルであり；

R^2 が、水素、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル又はアラルコキシカルボニルアルキルであり；

R^3 は、アラルコキシであり、ここで前記アラルキル置換基中のアルキル基は任意に置換されていなくてもよく、そして前記アラルコキシ置換基中のアリール基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、テトラゾリル、 $-R^8-OR^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$, $-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$, 及び $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$ から成る群から選択される 1 又は複数の置換基により任意に置換されていてもよく；

【 0 1 1 0 】

個々の R^4 は独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アラルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、アルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ジ(アルキルカルボニル)アミノ、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ、及びヘテロシクリルアルコキシから成る群から選択され；

【 0 1 1 1 】

R^5 は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、及びアルコキシカルボニルアルキルから成る群から選択され；

R^6 は、水素、アルキル、カルボキシアルキル、又はアルコキシカルボニルアルキルで

あり；

個々の R^7 は、水素、アルキル、アリール、アラルキル又はハロアルキルであり；

個々の R^8 は、結合、又は直鎖もしくは枝分かれ鎖のアルキレン鎖であり；そして

個々の R^9 は、水素、アルキル、アラルキル又はハロアルキルである化合物グループである。

【0112】

この好ましい化合物グループの内、好ましい化合物のサブグループは、

m が、1であり；

n が、1又は2であり；

R^1 が、水素、アリール、アラルキル又はアルコシカルボニルであり；

R^2 が、水素、カルボキシアリル、アルコシカルボニルアルキル又はアラルコシカルボニルアルキルであり；

R^3 は、アラルコシであり、ここで前記アラルコシ置換基におけるアリール基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、及び $-R^8-N(R^7)_2$ から成る群から選択される1又は複数の置換基により任意に置換されていてもよく；

【0113】

個々の R^4 が、水素、アルキル、アルコシ、ハロ又はハロアルキルから成る群から独立して選択され；

R^5 が、水素であり；

R^6 が、水素であり；

個々の R^7 が、水素、アルキル、アリール、アラルキル又はハロアルキルであり；そして
個々の R^8 は、結合、又は直鎖又は枝分かれ鎖のアルキレン鎖である化合物のサブグループである。

【0114】

この好ましい化合物グループの内、好ましい化合物は、

2- [(4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-ベンジルオキシキノリン；

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-ベンジルオキシカルボニルプロピル] アミノカルボニル-4-ベンジルオキシキノリン；

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-ベンジルオキシキノリン；

2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-ベンジルオキシカルボニルプロピル] アミノカルボニル-4-ベンジルオキシ-8-メトキシキノリン；

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-ベンジルオキシ-8-メトキシキノリン；

【0115】

2- [(4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4- (4-メトキシカルボニル) ベンジルオキシキノリン；

2- [(4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4- (4-カルボキシ) ベンジルオキシキノリン；

2- [(4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4- (3-メトキシカルボニル) ベンジルオキシキノリン；

2- [(4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4- (3-カルボキシ) ベンジルオキシキノリン；

2- [1 S- (4- (3-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4-ベンジルオキシキノリン；及び

2- [1 S- (4- (3-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-ベンジルオキシキノリンから成る群から選択される。

【0116】

式(1)の化合物のもう1つの好ましいグループは、

m が、1であり；

n が、1又は2であり；

R^1 が、水素、アリール、アラルキル又はアルコシカルボニルであり；

R^2 が、水素、カルボキシアルキル、アルコシカルボニルアルキル又はアラルコシカルボニルアルキルであり；

【0117】

R^3 が、アラルコシであり、ここで前記アラルコシ置換基中のアルキル基は、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、及び $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$ から成る群から選択される1又は複数の置換基により置換されていてもよく、そして前記アラルコシ置換基中のアリール基は任意には、

10

【0118】

個々の R^4 が独立して、水素、アルキル、アルコシ、アラルコシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコシ、ヒドロキシ、シアノ、アルキルチオ、カルボキシ、アルコシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ジ(アルキルカルボニル)アミノ、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシア

20

【0119】

R^5 が、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、カルボキシ、アルコシカルボニル、アラルコシカルボニル、カルボキシアルキル、及びアルコシカルボニルアルキルから成る群から選択され；

R^6 が、水素、アルキル、カルボキシアルキル、又はアルコシカルボニルアルキルであり；

個々の R^7 が、水素、アルキル、アリール、アラルキル又はハロアルキルであり；

個々の R^8 が、結合、又は直鎖もしくは枝分かれ鎖のアルキレン鎖であり；そして

30

R^9 が、水素、アルキル、アラルキル又はハロアルキルである化合物のグループである。

【0120】

この好ましい化合物グループの内、好ましい化合物のサブグループは、

m が、1であり；

n が、1又は2であり；

R^1 が、水素、アリール、アラルキル又はアルコシカルボニルであり；

R^2 が、水素、カルボキシアルキル、アルコシカルボニルアルキル又はアラルコシカルボニルアルキルであり；

R^3 が、アラルコシであり、ここで前記アラルコシ置換基中のアルキル基は、 $-R^8-C(O)OR^7$ により置換されていてもよく、そして前記アラルコシ置換基中のアリール基は任意には、ハロ及び $-R^8-OR^7$ から成る群から選択される1又は複数の置換基により任意に置換されていてもよく；

40

【0121】

個々の R^4 が、水素、アルキル、アルコシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノから成る群から独立して選択され；

R^5 が、水素であり；

R^6 が、水素であり；

個々の R^7 が、水素、アルキル、アリール、アラルキル又はハロアルキルであり；そして

個々の R^8 は、結合、又は直鎖もしくは枝分かれ鎖のアルキレン鎖である化合物のサブグループである。

50

【 0 1 2 2 】

この好ましい化合物グループの内、好ましい化合物は、

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (1, 1- ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-4- (1-フェニル-1-メトキシカルボニル) メトキシキノリン ;

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (1-フェニル-1-メトキシカルボニル) メトキシキノリン ;

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン ;

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン ;

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン ;

【 0 1 2 3 】

トリフルオロ酢酸中、2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-4- (1-カルボキシ-1-フェニル) メトキシキノリント ;

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4- (1-ナフト-1-イル-1-カルボキシ) メトキシキノリン ;

酢酸中、2- [1S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-クロロ-8-フルオロ-4- (1-メトキシカルボニル-1-フェニル) メトキシキノリン ;

酢酸中、2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-クロロ-8-フルオロ-4- (1-カルボキシ-1-フェニル) メトキシキノリン ;

トリフルオロ酢酸中、2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-6-フルオロ-4- (1-カルボキシ-1- (2-フルオロ) フェニル) メトキシキノリン ;

【 0 1 2 4 】

トリフルオロ酢酸中、2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4- (1-エトキシカルボニル-1-フェニル) メトキシキノリン ;

2- [(4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン ;

トリフルオロ酢酸中、2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-6-フルオロ-4- (1-カルボキシ-1- (4-クロロ) フェニル) メトキシキノリン ;

トリフルオロ酢酸中、2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-6-フルオロ-4- (1-カルボキシ-1- (3-メトキシ) フェニル) メトキシキノリン ;

トリフルオロ酢酸中、2- [1S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6,8-ジフルオロ 4- (1-カルボキシ-1-フェニル) メトキシキノリン ;

【 0 1 2 5 】

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-ジメチルアミノ 4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシ

10

20

30

40

50

キノリン；

トリフルオロ酢酸中、2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-6-メチル-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン；

トリフルオロ酢酸中、2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-6-クロロ-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン；

2-1 S- (4- (1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-メトキシカルボニルプロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン；

2- [1 S- (4- (1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン；

トリフルオロ酢酸中、2- [1 S- (4- (メトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン；

【0126】

トリフルオロ酢酸中、2- [1 S- (4- (1, 1-ジメチルエチルアミノカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン；

トリフルオロ酢酸中、2- [1 S- (4- (フラン-2-イルカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン；

2- [1S- (4- (3-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン；

トリフルオロ酢酸中、2- [1 S- (4- (3-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン；

2- [1 S- (4- (フェニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン；及び

トリフルオロ酢酸中、2- [1 S- (4- (フェニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリンから成る群から選択される。

【0127】

上記発明の要約に示されるような式(II)の化合物のうち、好ましい化合物グループは、

mが、1であり；

nが、1又は2であり；

R¹が、水素、アリール、アラルキル又はアルコキシカルボニルであり；

R²が、水素、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル又はアラルコキシカルボニルアルキルであり；

R³が、ヘテロアリールであり、これは、アルキル、ハロ、ハロアルキル、-R⁸-OR⁷、-R⁸-C(O)OR⁷、-R⁸-C(O)N(R⁷)₂、及び-R⁸-N(R⁷)₂から成る群から選択される1又は複数の置換基により任意に置換されていてもよく；

【0128】

個々のR⁴が、独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、又はジアルキルアミノから成る群から選択され；

R⁵が、水素であり；

R^6 が、水素であり；
 個々の R^7 が、水素、アルキル、アリール、アラルキル又はハロアルキルであり；そして
 個々の R^8 が、結合、又は直鎖もしくは枝分かれ鎖のアルキレン鎖である化合物グループ
 である。

【0129】

この好ましい化合物グループの内、好ましい化合物は、トリフルオロ酢酸中、2-[LS
 -(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロ
 ピル]アミノカルボニル-4-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル
)キノリンである。

【0130】

10

式(II)の化合物の好ましい化合物グループは、
 m が、1であり；
 n が、1又は2であり；
 R^1 が、水素、アリール、アラルキル又はアルコキシカルボニルであり；
 R^2 が、水素、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル又はアラルコキシカ
 ルボニルアルキルであり；

【0131】

R^3 が、ヘテロアリールアルコキシであり、ここで前記ヘテロアリールアルコキシ置換基
 中のアルコキシ基は任意には、ハロ、及び $-R^8-C(O)OR^7$ から成る群から選択される1又は
 複数の置換基により置換されていてもよく、そして前記ヘテロアリールアルコキシ置換基
 中のヘテロアリール基は独立して、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)O$
 R^7 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、及び $-R^8-N(R^7)_2$ から成る群から選択される1又は複数の置換基によ
 り任意に置換されていてもよく；

20

【0132】

個々の R^4 が、独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ
 、モノアルキルアミノ、又はジアルキルアミノから成る群から選択され；
 R^5 が、水素であり；
 R^6 が、水素であり；
 個々の R^7 が、水素、アルキル、アリール、アラルキル又はハロアルキルであり；そして
 個々の R^8 が、結合、又は直鎖もしくは枝分かれ鎖のアルキレン鎖である化合物グループ
 である。

30

【0133】

この好ましい化合物グループの内、好ましい化合物は、
 トリフルオロ酢酸中、2-[1S-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カル
 ボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル
)メトキシキノリン；
 トリフルオロ酢酸中、2-[1S-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カル
 ボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(2-メチルチアゾール-4-イル)メ
 トキシキノリン；
 2-[1S-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-メトキシカル
 ボニルプロピル]アミノカルボニル-4-(1-フェニル-1-エトキシカルボニル-1-クロロ)
 メトキシキノリン；
 トリフルオロ酢酸中、2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボ
 ニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-メチル-6-フルオロ-4-(1-カルボキ
 シ-1-チエン-3-イル)メトキシキノリン；
 2-[1S-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロ
 ピル]アミノカルボニル-6-クロロ-7-メチル-4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)
 メトキシキノリン；及び
 トリフルオロ酢酸中、2-[1-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボ
 ニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-6-クロロ-7-メチル-4-(2-メチルチア

40

50

ゾール-4-イル) メトキシキノリンから成る群から選択される。

【0134】

本発明の化合物の調製：

本発明の化合物は、次の反応スキームに従って、下記方法により調製される。次の反応スキームにおいて特に調製されない本発明のそれらの化合物は、適切に置換された出発材料及び試薬を用いて、類似する合成方法により調製され得ることが理解されている。本発明の化合物の調製の間、下記に示されるように、調製に使用される中間体化合物上の追加の反応性基（例えば、ヒドロキシ、アミノ又はカルボキシ基）は、当業者に知られている方法により、適切な保護基前駆体との所望する反応の前、中間体化合物を処理することにより、適切な保護基により、必要に応じ保護され得ることがまた理解される。

10

【0135】

次に、保護基は、当業者に知られている方法により、例えば酸又は塩基加水分解により、所望により除去され得る。そのような保護基及び方法は、Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, 1991, John Wiley & Sonsにおいて、詳細に記載される。好ましい窒素保護基は、“Boc”（*t*-ブトキシカルボニル）及び“CBZ”（ベンジルオキシカルボニル）である。

【0136】

発明の要約に記載されるようにそのような保護された本発明の化合物の誘導体はそれ自体薬理学的活性を有さないが、それらは、血栓活性により特徴づけられる疾病状態を有する哺乳類に投与され得、そしてその後、薬理学的活性である本発明の化合物を形成するために、身体において代謝され得ることは、当業者により理解されるであろう。従って、そのような誘導体は、“プロドラッグ”として記載される。本発明の化合物のすべてのプロドラッグは、本発明の範囲内に含まれる。

20

次の記載においては、示される式の置換基及び/又は変数の組合せは、そのような組合せが、当業者に知られている方法により単離され得る安定した化合物をもたらす場合のみ、許容できることが理解される。

【0137】

便利さのために、式(I)（式中、 R^3 はアリール、アラルキル、アリールオキシ又はアラルコキシである）で表される化合物の調製は下記に記載される。しかしながら、当業者は、式(II)のその対応する化合物を調製するために、行う必要があるすべては、適切な中間体（例えば、式(J)の化合物）を、適切な化合物（例えば、式(J)（式中、 R^{3a} はヘテロアリールアルキルである）で表される化合物）により置換し、そして従って、実験パラメーターを調節することであることを理解する。

30

【0138】

A. 式(D)化合物の調製：

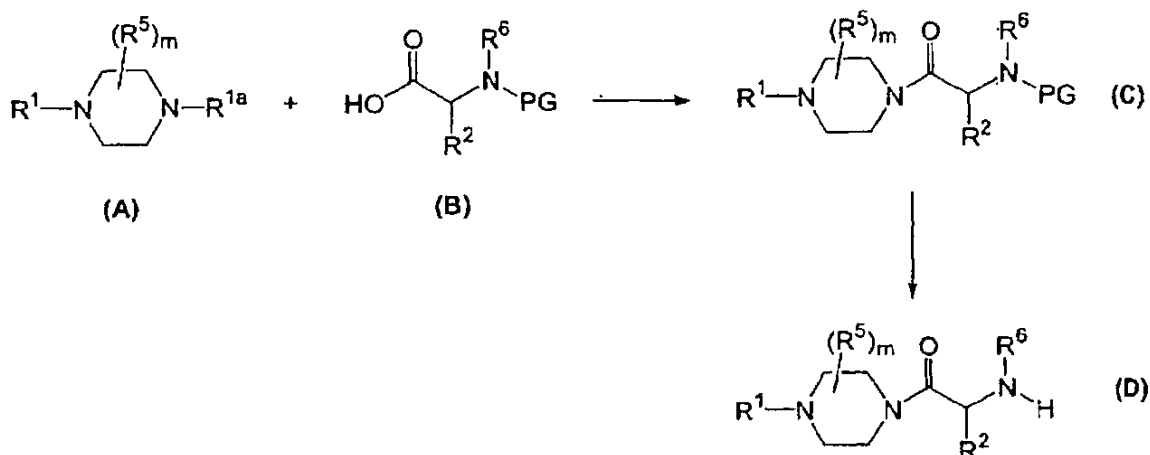
式(D)の化合物は、本発明の化合物の調製に使用される中間体である。それらは、下記反応スキーム1に記載のようにして調製され得、ここで m 、 R^1 、 R^2 、 R^5 及び R^6 は本発明の要約に記載されるとおりであり；PGは窒素-保護基であり；そして R^{1a} は水素（又は、 R^1 が水素である場合、窒素保護基）である：

【0139】

40

【化5】

反応スキーム1：



10

【0140】

式(A)及び(B)の化合物は、例えばAldrichから市販されており、又は当業界に知られている方法に従って、又は本明細書に記載されるような方法により調製され得る。

20

一般的に、式(D)の化合物は、非プロトン性溶媒混合物、及びテトラヒドロフラン(THF)及び塩化メチレンにおいて、式(B)の化合物を、わずかに過剰モル量のペプチドカップリング反応添加剤、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、及びアミド形成のためのわずかに過剰モル量のカップリング剤、例えば1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(EDCI)により、周囲温度でまず処理することにより調製される。この混合物に、わずかに過剰モル量の式(A)(式中、 R^{1a} は水素である)の化合物が添加され、そして得られる反応混合物が周囲温度で一晩、攪拌される。式(C)の化合物が、その反応混合物から、標準の単離技法、例えば蒸発及び抽出により単離される。

30

【0141】

PGの存在に依存して、次に、式(C)の化合物は、標準の水素化条件下で、例えば水素下での炭素上パラジウムによる処理により還元され、又は標準の加水分解条件下で処理され、式(D)の化合物が形成され、これは、反応混合物から濾過により単離される。

他方では、式(A)(式中、 R^1 は水素であり、そして R^{1a} は窒素保護基である)の化合物が、適切に置換された酸ハロゲン化物、カルバモイルハロゲン化物又はイソシアネートにより処理され、対応する式(A)の適切に置換された化合物が生成され、これは次に、標準の保護解除方法により処理され、式(B)の化合物と反応せしめられる前、 R^{1a} 窒素保護基が除去され、式(C)及び(D)(式中、 R^1 は上記発明の要約に記載される通りである)の化合物が形成される。

40

【0142】

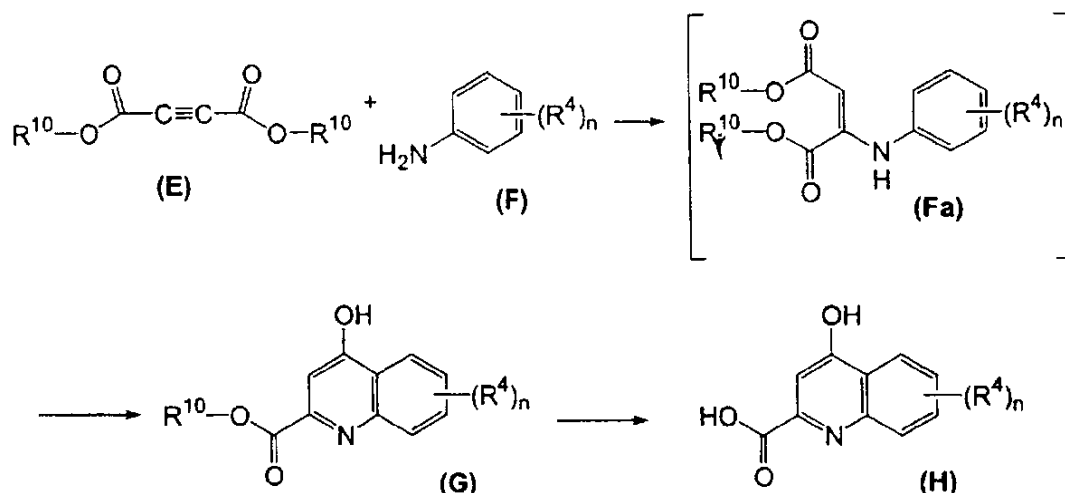
B. 式(H)の化合物の調製：

式(H)の化合物は、式(I)の化合物の調製における中間体であり、そして下記反応スキーム2aに記載のようにして調製され、ここでnは、上記発明の要約に記載される通りであり； R^4 は上記発明の要約に記載されるとおりであり；そして R^{10} はアルキル又はアラルキルである：

【0143】

【化6】

反応スキーム2a:



10

【0144】

式(E)及び(F)の化合物は、Aldrichから市販されており、又は当業者に知られている方法に従って調製され得る。他方では、式(G)及び(H)の化合物は、イギリス特許第1,334,705号に開示される方法により調製され得る。

20

一般的に、式(H)の化合物は、プロトン性溶媒、例えばメタノール中、式(F)の化合物を、等モル量の式(E)の化合物により、周囲温度で攪拌しながら、約30分～約1時間、好ましくは約30分間、まず処理することにより調製される。溶媒は蒸発により除去され、残渣が形成される。

【0145】

約200～約250、好ましくは約250に加熱された非プロトン性極性溶媒、例えばジフェニルエーテルに、前記残渣が添加され、そして反応混合物の温度が約30分～1時間、好ましくは約30分間、高温で維持され、この点で、反応混合物は、周囲温度に冷却される。得られる沈殿物が集められ、そして非プロトン性極性溶媒、例えば煮沸温度以下に前もって加熱されたエーテルにより洗浄され、式(G)の化合物が得られる。煮沸温度でプロトン性溶媒、例えばメタノールに前記混合物を溶解し、そして次に、その混合物を、周囲温度に約1～約2日、好ましくは約2日間、冷却することによる、さらなる精製により、式(H)の化合物が得られ、これは、標準の技法により反応混合物から単離される。

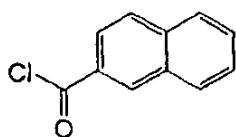
30

【0146】

他方では、上記反応スキーム1において調製されるような式(D)の化合物は、市販されているか、又は当業者に知られている方法により調製される、次の構造:

【化7】

40



を有する化合物と、標準のアシル化条件下で反応せしめられ、本発明の追加の化合物が形成される。

50

【 0 1 4 7 】

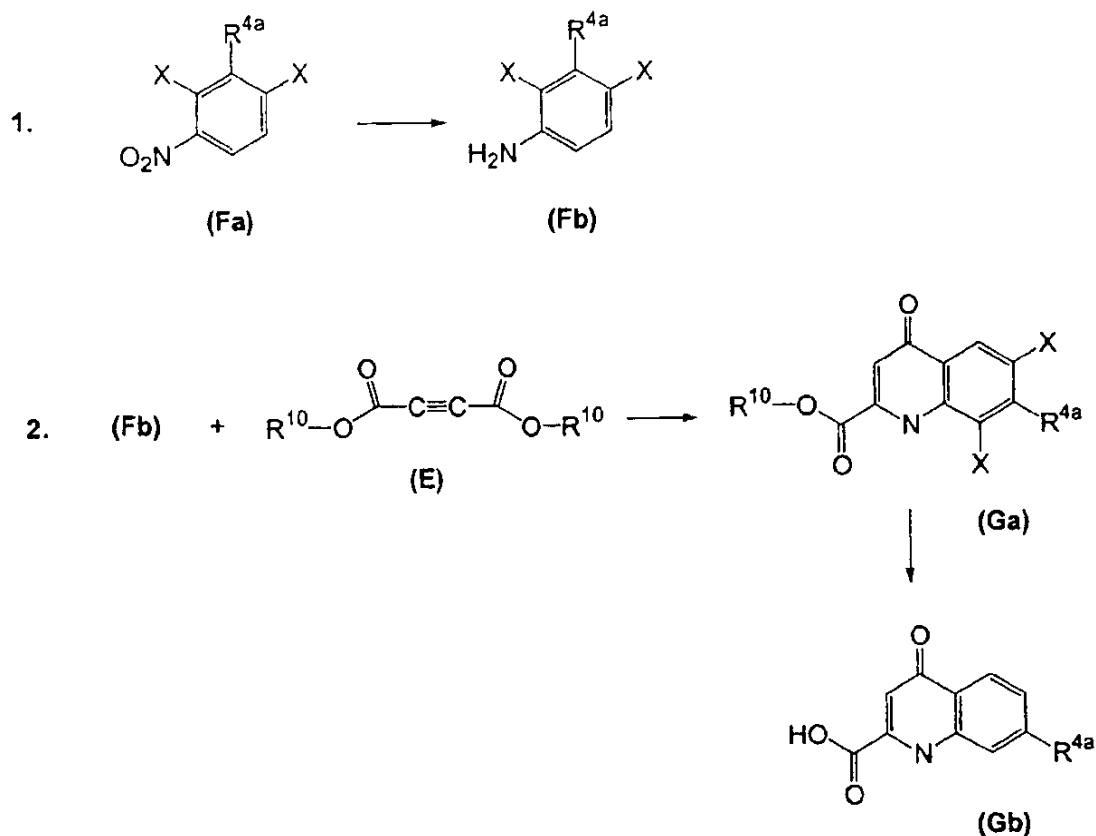
キノリン環上の置換に関して、所望しない位置異性体の形成を回避する、本発明の化合物の調製に使用される中間体を製造する好ましい方法が下記反応スキーム2bに示されており、ここで R^{4a} は、アルキル、アルコキシ、アラルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、ジ(アルキルカルボニル)アミノ、カルボキシアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ又はヘテロシクリルアルコキシであり；Xはヨード、クロロ又はブromoであり；そして R^{10} はアルキル又はアラルキルである：

【 0 1 4 8 】

【 化 8 】

10

反応スキーム 2 b :



20

30

【 0 1 4 9 】

式 (Fa) 及び (E) の化合物は、市販されているか、又は当業者に知られている方法により調製され得る。

40

一般的に、式 (Gb) の化合物は、式 (Fa) の化合物を、還元剤、例えば塩化第II錫二水和物により、標準の化学還元条件下で、例えばプロトン性溶媒において、まず処理することにより調製され、式 (Fb) の化合物が形成され、これは、標準の単離技法により反応混合物から単離される。

【 0 1 5 0 】

次に、プロトン性溶媒、例えばメタノール中、式 (Fb) の化合物が、わずかに過剰モル量の式 (E) の化合物により、還流温度で約 2 ~ 約 4 時間、好ましくは約 4 時間、処理される。次に、反応混合物が濃縮される。有機溶媒が、約 240 ~ 約 260 の非沸点温度に加熱され、そして次に、濃縮物が溶媒に添加される。混合物の温度が非沸点温度で約 10 ~ 20 分、

50

好ましくは約20分間、維持される。次に、反応混合物は、周囲温度にゆっくりと冷却され、そして有機溶媒により希釈される。式(Ga)の化合物が、反応混合物から、標準の単離技法、例えば濾過により単離される。

【0151】

式(Ga)の化合物が、標準の加水分解条件下で加水分解剤により処理され、そして次に、標準の還元条件下で、水素ガス及び炭素上パラジウムにより処理され、式(Gb)の化合物が形成される。

次に、式(Gb)の化合物が、本発明の化合物を調製するために、続く反応スキームにおいて、式(H)の化合物の代わりに使用され得る。

【0152】

10

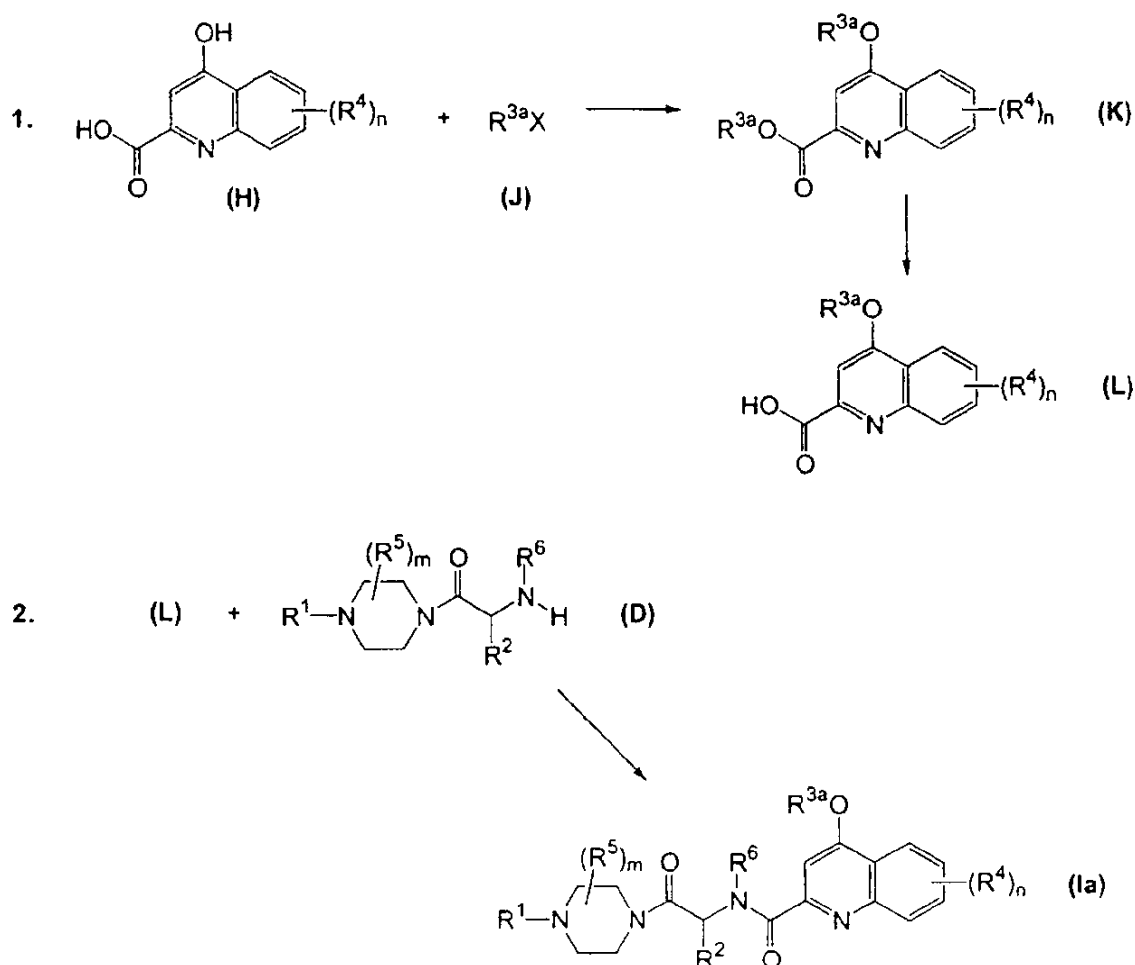
C. 式(1a)の化合物の調製：

式(1a)の化合物は、本発明の化合物であり、そして下記反応スキーム3に記載のようにして調製され、ここでm, n, R¹, R², R⁴, R⁵及びR⁶は上記発明の要約に定義される通りであり、R^{3a}はアリール又はアラルキルであり、そしてXはハロゲンである：

【0153】

【化9】

反応スキーム3：



【0154】

式(D)及び(H)の化合物は、本明細書に開示される方法により調製される。式(J)の化合物は、例えばAldrich Co. から市販されているか、又は当業者に知られている方法

50

に従って調製され得る。

一般的に、式(1a)の化合物は、標準のWilliamson合成条件下で、例えば非プロトン性溶媒中、塩基、例えばN, N - ジメチルホルムアミド(“DMF”)中、炭酸セシウムの存在下で、等モル量の、式(J)の化合物により、式(H)の化合物を、ほぼ周囲温度～約100の温度で、まず処理することにより調製される。反応混合物は、約2～約10時間、好ましくは約10時間、攪拌され、式(K)の化合物が得られ、次にこれは、標準の加水分解条件下で処理され、式(L)の化合物が得られる。

【0155】

次に、非プロトン性、溶媒混合物、例えば塩化メチレン及びDMF、又は塩化メチレントリエチルアミン中、式(L)の化合物が、わずかに過剰モル量のペプチドカップリング反応添加物、例えば1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール(“HOBT”)及びわずかに過剰モル量のアミド形成のためのカップリング剤、例えば1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド(“EDCI”)により、周囲温度で処理される。次に、非プロトン性溶媒、例えば塩化メチレン中、等モル量の式(D)の化合物が、前記反応混合物に添加される。反応混合物が周囲温度で約4～約12時間、好ましくは約12時間、攪拌される。次に式(1a)の化合物が、標準の単離技法、例えば溶媒の蒸発、抽出及び濃縮により、反応混合物から単離される。

10

【0156】

所望により、式(1a)の化合物は、保護解除され、その対応する遊離酸又は遊離アミン誘導体が生成される。さらに、式(1a)(式中、R¹は窒素 - 保護基、例えばアルキルカルボニルである)の化合物が、標準の酸加水分解条件下で加水分解され、式(1a)(式中、R¹は水素である)のその対応する化合物が得れ、次に、適切に置換された酸ハロゲン化物、カルバモイルハロゲン化物又はイソシアネートにより処理され、適切に置換されたR¹の式(1a)の化合物が得られる。

20

【0157】

D. 式(1b)の化合物の調製:

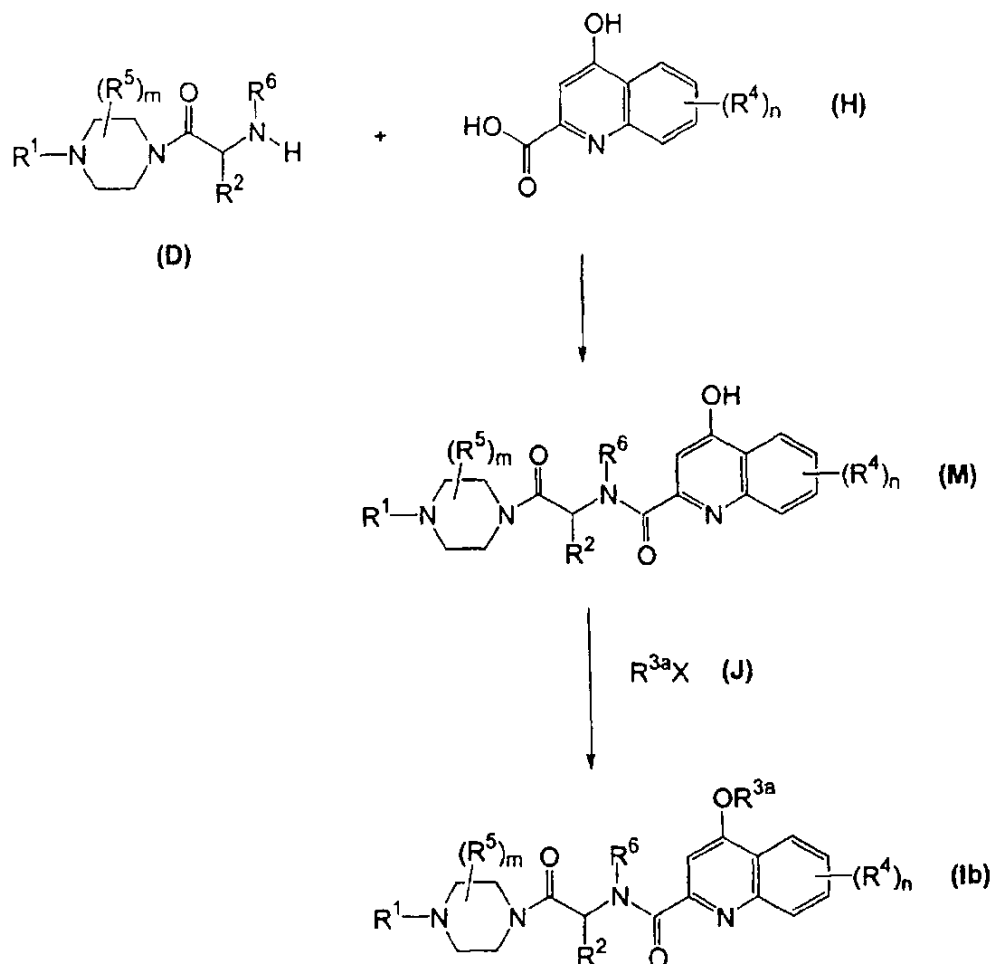
式(1b)の化合物は、本発明の化合物であり、そして下記反応スキーム4に記載のようにして調製され、ここでm, n, R¹, R², R⁴, R⁵及びR⁶は上記発明の要約に定義される通りであり、R^{3a}はアリール又はアラルキルであり、そしてXはハロである:

【0158】

30

【化 10】

反応スキーム 4 :



【0159】

式 (D) の化合物は、本明細書に記載のようにして調製されるか、又は当業者に知られている方法により調製され得る。式 (H) の化合物は、本明細書に記載のようにして調製されるか、又は当業者に知られている方法、例えばイギリス特許第1,334,705号に見出される方法により調製され得る。

【0160】

一般的に、式 (1b) の化合物は、非プロトン性溶媒混合物、例えば塩化メチレン及びDMF中、式 (H) の化合物の懸濁液を、わずかに過剰モル量のペプチドカップリング反応添加物、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (“HOBT”) 及びわずかに過剰モル量のアミド形成のためのカップリング剤、例えば1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (“EDCI”) により、周囲温度で、まず処理することにより調製される。次に、非プロトン性溶媒、例えば塩化メチレン中、等モル量の式 (D) の化合物がその反応混合物に添加される。その反応混合物は、周囲温度で、約4～約12時間、好ましくは約6～約12時間、攪拌される。次に、式 (M) の化合物が、標準の単離技法、例えば溶媒の蒸発、抽出及び濃縮により反応混合物から単離される。

【0161】

次に、式 (M) の化合物が、標準のWilliamson合成条件下で、例えば非プロトン性溶媒中、塩基、例えばアセトニトリル：DMF中、炭酸セシウムの存在下で、等モル量の式 (J)

の化合物により、ほぼ周囲温度～100 の温度で処理される。反応混合物が、30分～約10時間、好ましくは約30分間、攪拌される。次に、式(1b)の化合物が前記反応混合物から、標準の単離技法、例えば有機抽出及び濃縮により単離される。

所望により、式(1b)の化合物は、標準の加水分解条件下で処理され得、対応する遊離アミン又は酸が生成される。

【0162】

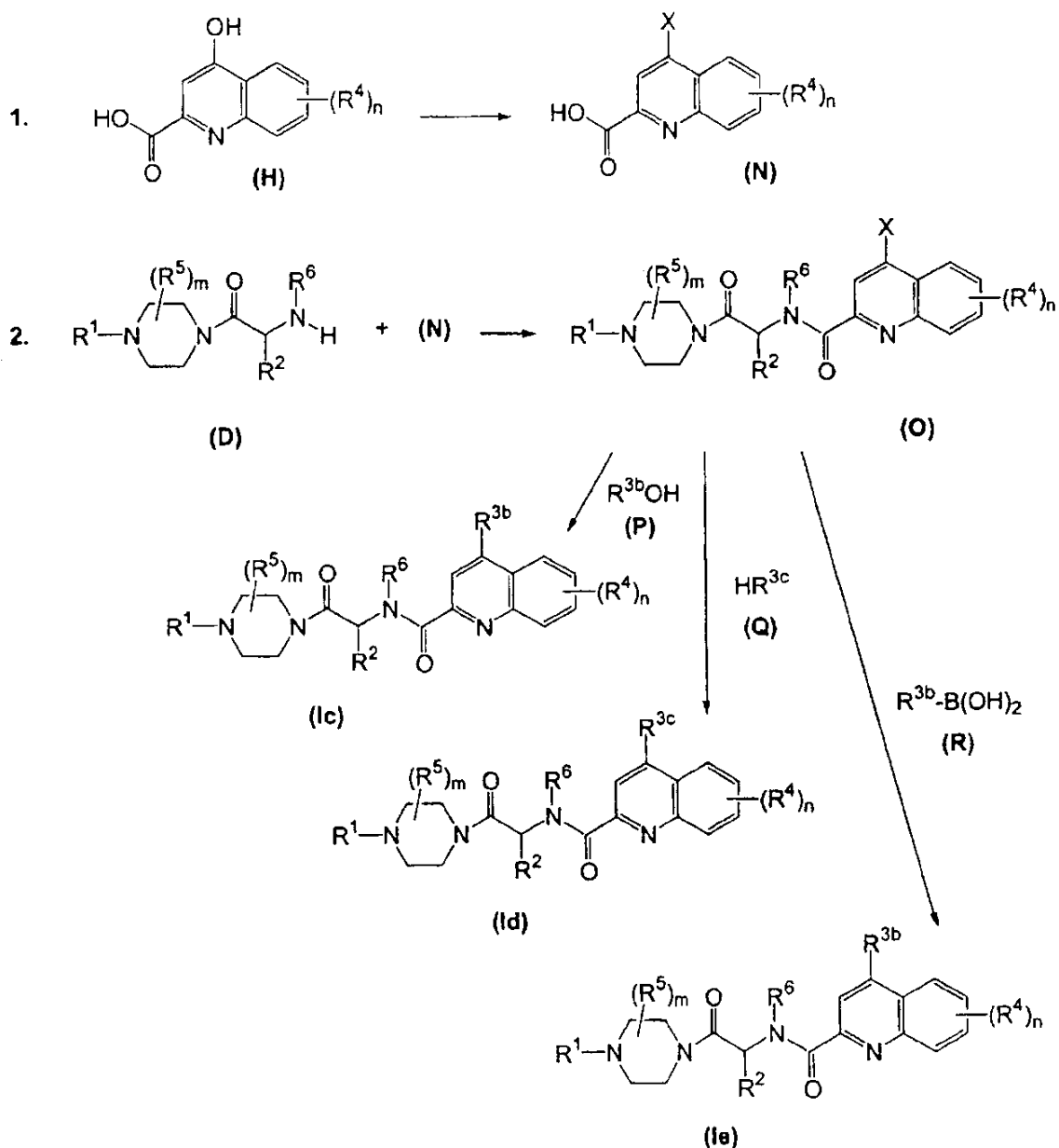
E. 式(1c)、(1d)及び(1e)の化合物調製：

式(1c)、(1d)及び(1e)の化合物は、本発明の化合物であり、そして下記反応スキーム5に記載のようにして調製され、ここでm, n, R¹, R², R⁴, R⁵及びR⁶は上記発明の要素に記載される通りであり、Xはハロであり、R^{3b}はアリール又はアラルキルであり、そしてR^{3c}はヘテロアリールである：

【0163】

【化 1 1】

反応スキーム 5 :



【 0 1 6 4 】

式 (H) 及び (D) の化合物は、本明細書に記載のようにして調製されるか、又は当業者に知られている方法に従って調製され得る。式 (P)、(Q) 及び (R) の化合物は、Aldrich Chemical Co. から市販されているか、又は当業者に知られている方法に従って調製され得る。

一般的に、式 (Ic)、(Id) 及び (Ie) の化合物は、ハロゲン化剤、例えば五塩化リン又はオキシ塩化リンにより、式 (H) の化合物を、標準のハロゲン化条件下で、まず処理することにより調製される。式 (N) の化合物は、反応混合物から、標準の単離技法により単離される。

【 0 1 6 5 】

次に、式 (N) の化合物が、本明細書に記載されるように、標準のペプチドカップリン

グ条件下で式(D)の化合物により処理され、式(O)の化合物が生成され、これは、反応混合物から標準の単離技法により単離される。

次に、塩基、例えば炭酸セシウムの存在下で、極性非プロトン性溶媒、例えばDMSO中、式(O)の化合物が、式(P)の化合物により処理される。得られる反応混合物は、約40～約60、好ましくは約60で、約4～約16時間、好ましくは約16時間、加熱される。次に、式(Ic)の化合物が、標準の単離技法、例えば濾過及び分離用HPLCによる精製により反応混合物から単離される。所望により、式(Ic)の化合物は、標準の加水分解条件下で処理され、その対応する遊離酸又はアミンがさらに生成される。

【0166】

他方では、極性非プロトン性溶媒、例えばDMSO中、式(O)の化合物及び式(Q)の化合物の混合物が、約80～105、好ましくは約100の温度に、約6～18時間、好ましくは約18時間、加熱される。次に、式(Id)の化合物が、標準の単離技法、例えば逆相HPLCによる精製により、反応混合物から単離される。所望により、式(Id)の化合物は、標準の加水分解条件下で加水分解され、その対応するアミン又は酸がさらに生成される。

【0167】

他方では、式(O)の化合物は、標準の硼酸/パラジウムカップリング条件下で式(R)の化合物により処理され、その対応する式(Ie)の化合物が生成され、これは、標準の単離技法により反応混合さら単離される。所望により、式(Ie)の化合物は、標準の加水分解条件下で加水分解され、その対応するアミン又は酸がさらに生成される。

他方では、式(Gb)の化合物が、式(H)の化合物の代わりに、上記反応スキームに使用され得る。

【0168】

遊離塩基又は酸形で存在する、上記で調製されるようなすべての本発明の化合物は、適切な無機又は有機塩基又は酸による処理により、それらの医薬的に許容できる塩に転換され得る。上記で調製される化合物の塩は、標準技法により、それらの遊離塩基又は酸に転換され得る。

次の特定の調製及び例は、本発明の実施を助けるためのガイドとして提供され、そしてそれらは本発明の範囲を制限するものではない。

【0169】

調製1：式(D)の化合物：

A. テトラヒドロフラン(THF)(400ml)及びCH₂Cl₂(100ml)中、N-ベンジルオキシカルボニル-L-グルタミン酸γ-t-ブチルエステル(24.4g、72.3mmol)の溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)(10.7g、79.5mmol)及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(DECI)(15.3g、79.5mmol)を添加した。5分後、1-エトキシカルボニルピペラジン(11.7ml、79.5mmol)を添加し、そしてその反応を一晩、攪拌した。反応混合物を真空下で蒸発し、油状物を得、これを酢酸エチルに溶解し、そして飽和炭酸水素ナトリウム、1Mの硫酸水素ナトリウム及びブラインにより洗浄した。

【0170】

有機層を真空下で蒸発し、さらに精製しないで使用される油状物として、4-エトキシカルボニル-1-(1-アミノ-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル)カルボニルピペラジン(40.7g)を得た。メタノール(100ml)中、4-エトキシカルボニル-1-(1-アミノ-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル)カルボニルピペラジン(100ml)に、10%Pd/C(1g)を添加し、そしてその混合物を、50psi H₂下で一晩、振盪した。反応を濾過し、そして4-エトキシカルボニル-1-(1-アミノ-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル)カルボニルピペラジン(25g、99%)に剥離し、そしてさらに精製しないで使用した。NMR(CDCl₃) 1.25(t, 3), 1.43(s, 9), 2.55(m, 1), 1.90(m, 1), 2.37(m, 1), 2.55(m, 1), 3.40-3.70(m, 8), 3.80(m, 1), 4.18(q, 2) ppm。

【0171】

B. 類似する態様で、式(D)の他の化合物を調製した：

- 4-エトキシカルボニル-1- (アミノメチル) カルボニルピペラジン ；
- 4-エトキシカルボニル-1- (1-アミノ-3-カルボキシプロピル) カルボニルピペラジン ；
- 4-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(アミノメチル) カルボニルピペラジン ；
- 4-エトキシカルボニル-3-メチル-1- (アミノメチル) カルボニルピペラジン ；
- 4-エトキシカルボニル-1-(1-アミノ-5-((2-クロロベンジルオキシ) カルボニルアミノペンチル) カルボニルピペラジン ；
- 4-エトキシカルボニル-1- (1-アミノ-2- (ベンジルオキシカルボニル) エチル) カルボニルピペラジン ；
- 4-エトキシカルボニル-1- (1-アミノ-2-フェニルエチル) カルボニルピペラジン ；
- 4-エトキシカルボニル-1- (1-アミノ-2-メチルプロピル) カルボニルピペラジン ；
- 4-エトキシカルボニル-1- (1-アミノ-2-カルボキシエチル) カルボニルピペラジン ；

及び

4-エトキシカルボニル-1- (1, 5-ジアミノペンチル) カルボニルピペラジン。

【0172】

C. 他方では、N-ベンジルオキシカルボニル-L-グルタミン酸γ-t-ブチルエステル(34g、100mmol)、EDCI(22g、110mmol)及びHOBT(15g、110mmol)を、800mlのCH₂Cl₂において、トリエチルアミン(24ml、172mmol)と共に組合した。得られる反応混合物を、周囲温度で20分間、攪拌した。次に1-エトキシカルボニルピペラジン(18g、120mmol)を添加した。得られる混合物を周囲温度で15時間、攪拌した。

【0173】

次に、その反応混合物を、水、2Nの硫酸水素ナトリウム及びブラインにより洗浄し、次に真空下で濃縮し、油状物を得、これをシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー(アセート/ヘキサン=1/1)により精製し、4-エトキシカルボニル-1-(1-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-3-3-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル)カルボニルピペラジン(40g)を得た。4-エトキシカルボニル-1-(1-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-3-3-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル)カルボニルピペラジン(40g)を、200mlのメタノールに溶解し、2gのPd/C(10%)を添加し、そして50psiで1時間、水素化した。通常の作業により、4-エトキシカルボニル-1-(1-アミノ-3-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル)カルボニルピペラジン(25g)を得た。

【0174】

調製2：式(G)の化合物：

A. メタノール(300ml)中、m-トルジン(20.0g、0.186mol)の溶液に、ジメチルアセチレンジカルボキシレート(26.42g、0.186mol)を滴下し、そしてその反応混合物を周囲温度で30分間、攪拌する。溶媒を蒸発により除去し、そして残渣を、250℃に予備加熱された、攪拌されたジフェニルエーテル(150ml)に添加した。30分後、その混合物を周囲温度に冷却し、そして得られる沈殿物を集め、そして温石油エーテル(1.5L)により洗浄し、5-メチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン及び7-メチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリンの混合物(27.0g)を得た。その混合物を煮沸メタノール(1.3L)に溶解し、そして周囲温度で2日間、維持し、(6.45g、16%)の7-メチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリンを得た：NMR(DMSO-d₆) 2.40(s, 3), 3.92(s, 3), 6.56(s, 1), 7.16(d, 1), 7.68(s, 1), 7.94(d, 1) ppm。

【0175】

B. 類似する態様で、式(G)の他の化合物を次の通りに調製した：

- 8-メトキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ；
- 5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ；
- 5-ニトロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ；
- 5-カルボキシメチルアミノ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ；

7-クロロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 5-ジ (アセチル) アミノ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 5-アセチルアミノ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 5,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 6-クロロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 6-ニトロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;

【 0 1 7 6 】

6-アミノ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 7-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 4,7-ジヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 7-プロブ-1-オキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 7-カルボキシメトキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 7-ジエチルアミノエトキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 7-メトキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 7-(2-(4-ヒドロキシ-2-カルボキシピロリジニル) エトキシ)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 8-メチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 6-ジエチルアミノメチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;

【 0 1 7 7 】

6-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 4, 6-ジヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 6-カルボキシメトキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 6-エトキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 6-メトキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 6-プロブ-2-オキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 7-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 7-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 7-ヒドロキシメチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 7-シアノ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;

【 0 1 7 8 】

7-ニトロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 6-カルボキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 7-トリフルオロメトキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 6-トリフルオロメトキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 7-アセチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 5-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 6-エチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 7-カルボキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 6-アミノカルボニル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 6, 7-ジメトキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;

【 0 1 7 9 】

6-クロロ-7-メチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 6-フルオロ-7-メチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 6-フルオロ-7-クロロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 7-プロモ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 6, 7-ジメチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 6-メトキシ-7-メチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 6-メトキシ-7-クロロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 6-クロロ-8-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;

10

20

30

40

50

- 6, 7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 6, 8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;

【 0 1 8 0 】

- 6,7-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 6-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 5-フルオロ-6-メチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 6-メチル-7-クロロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 6-アセチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 6-メチルチオ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 4, 5-ジヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 7-エチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 5-メチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 5-ヒドロキシメトキシ-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ;
 5- (3-エトキシカルボニルプロポキシ)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン ; 及び
 5- (3-カルボキシプロポキシ)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン。

10

【 0 1 8 1 】

調製 3 : 式 (H) の化合物 :

- A. 7 - メチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシカルボニルキノリン (6.45g、30.14mmol) を、メタノール (150ml) 及び水 (100ml) に懸濁し、そして LiOH (3.08g、75.5mmol) を添加し、そして周囲温度で2時間、攪拌した。メタノールを真空下で蒸発し、そして残渣を、2Nの塩酸の添加により結晶化した。得られる固形物を濾過し、水により洗浄し、そして乾燥し、7 - メチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - カルボキシキノリン (6.0g、98%) を得た ; NMR (DMSO-d₆) 2.40 (s, 3), 6.68 (s, 1), 7.22 (d, 1), 7.68 (s, 1), 7.96 (d, 1)。

20

【 0 1 8 2 】

B. 類似する態様で、式 (H) の次の化合物を調製した :

- 8-メトキシ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 5-ニトロ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 5-カルボキシメチルアミノ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 7-クロロ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 5-ジ (アセチル) アミノ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 5-アセチルアミノ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 5,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 6-クロロ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 6-ニトロ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;

30

【 0 1 8 3 】

- 6-アミノ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 7-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 4, 7-ジヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 7-プロポ-1-オキシ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 7-カルボキシメトキシ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 7-ジエチルアミノエトキシ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 7-メトキシ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 7- (2- (4-ヒドロキシ-2-カルボキシピロリジニル) エトキシ)-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 8-メチル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 6-ジエチルアミノメチル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;

40

【 0 1 8 4 】

50

3-メチル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 6-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 4, 6-ジヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 6-カルボキシメトキシ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 6-エトキシ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 6-メトキシ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 6-プロプ-2-オキシ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 7-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 7-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 7-ヒドロキシメチル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;

10

【 0 1 8 5 】

7-シアノ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 7-ニトロ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 2, 6-ジカルボキシ-4-ヒドロキシキノリン ;
 7-トリフルオロメトキシ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 6-トリフルオロメトキシ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 7-アセチル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 5-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 6-エチル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 2, 7-ジカルボキシ-4-ヒドロキシキノリン ;
 6-アミノカルボニル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;

20

【 0 1 8 6 】

6, 7-ジメトキシ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 6-メチル-7-クロロ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 6-クロロ-7-メチル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 6-フルオロ-7-メチル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 6-フルオロ-7-クロロ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 7-プロモ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 6,7-ジメチル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 6-メトキシ-7-メチル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 6-メトキシ-7-クロロ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 6-クロロ-8-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 6, 7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ; ~

30

【 0 1 8 7 】

6, 8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 6,7-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 6-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 5-フルオロ-6-メチル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 6-アセチル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 6-メチルチオ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 4, 5-ジヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 5-ヒドロキシメトキシ-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;

40

【 0 1 8 8 】

7-メチル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 5-メチル-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ;
 5- (3-エトキシカルボニルプロポキシ)-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン ; 及び
 5- (3-カルボキシプロポキシ)-4-ヒドロキシ-2-カルボキシキノリン。

【 0 1 8 9 】

調製 4 : 式 (Fb) 、 (Ga) 及び (Gb) の化合物 :

50

メタノール (350ml) 中、 $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (140g、0.62モル) の溶液に、エタノール (50ml) 中、2, 6 - ジクロロ - 3 - ニトロトルエン (25g、0.12モル) の溶液を添加した。その反応混合物を1時間、還流した。その反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水 (100ml) に溶解し、pHを1Nの水酸化ナトリウム溶液により約12のpHに調節し、そして酢酸エチルにより抽出した。酢酸エチル層をブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして濃縮し、2, 6 - ジクロロ - 3 - アミノトルエン (21g、98%) を得た；NMR (CDCl_3) 2.42 (s, 3), 6.62 (d, 1), 7.14 (d, 1) ppm。

【0190】

B. メタノール (300ml) 中、2, 6 - ジクロロ - 3 - アミノトルエン (20.5g、0.11モル) の溶液に、ジメチルアセチレンジカルボキシレート (15ml、0.12モル) を添加し、そしてその反応混合物を2時間、還流した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、黄色の固形物を得た。ジフェニルエーテル (350ml) を230 - 240 に加熱し、そして前記黄色の固形物をそれに添加した。温度を230 - 240 で20分間、維持し、そしてその反応混合物を周囲温度にゆっくりと冷却し、そして石油エーテル (1L) により希釈した。固形物を濾過し、そして温酢酸エチルにより洗浄し、褐色の固形物として、2 - (メトキシカルボニル) - 4 - オキシ - 6, 8 - ジクロロ - 7 - メチルキノリン (28.5g、85%) を得た；NMR (CDCl_3) 2.62 (s, 3), 4.04 (s, 3), 7.02 (s, 1), 8.24 (s, 1) ppm。

【0191】

C. 2 - (メトキシカルボニル) - 4 - オキシ - 6, 8 - ジクロロ - 7 - メチルキノリン (28.5g、99.6mmol) を、メタノール (1L) に懸濁し、そして水 (200ml) 中、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (20.5g、0.5モル) の溶液を、前記溶液に添加した。その得られる反応混合物を周囲温度で0.5時間、攪拌した。 Pd/C (5.8g) を反応混合物に添加し、そして得られる反応混合物を、50psiの水素下で一晩、振盪した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、メタノールを除去し、水 (300ml) により希釈し、そしてpHを、2NのHClにより3 ~ 4に調節した。沈殿物を濾過により集め、水により洗浄し、そして乾燥し、白色固形物として、2 - カルボキシ - 4 - オキシ - 7 - メチルキノリン (20g、90%) を得た；NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 2.40 (s, 3), 6.60 (s, 1), 7.20 (d, 1), 7.68 (s, 1), 7.96 (d, 1) ppm。

【0192】

D. 他方では、メタノール (400ml) 中、4 - クロロ - 3 - メチルアニリン (20.0g、0.141モル) の溶液に、ジメチルアセチレンジカルボキシレート (21.07g、0.148モル) を滴下した。その反応混合物を周囲温度で30分間攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、そして残渣を、250 に予備過熱された、攪拌されたジフェニルエーテル (300ml) に添加した。30分後、その混合物を周囲温度に冷却し、そして得られる沈殿物を集め、そして1Lの温石油エーテルにより洗浄し、灰色の固形物として、2 - メトキシカルボニル - 6 - クロロ - 7 - メチル - 4 - オキシキノリン及び2 - メトキシカルボニル - 6 - クロロ - 5 - メチル - 4 - オキシキノリンの混合物 (29.0g) を得た。この混合物を煮沸メタノール (1L) に溶解し、そして濾過した。集められた固形物を、1.2Lのメタノールにおいて煮沸し、そして濾過し、2 - メトキシカルボニル - 6 - クロロ - 7 - メチル - 4 - オキシキノリン (6.45g、16%) を得た； ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 2.41 (s, 3), 3.92 (s, 3), 6.58 (s, 1), 7.86 (s, 1), 7.96 (s, 1) ppm。

【0193】

E. 2 - メトキシカルボニル - 6 - クロロ - 7 - メチル - 4 - オキシキノリン (7.00g、28.00mmol) を、300mlのメタノール及び100mlの水に懸濁した。水酸化リチウム (3.40g、90mmol) を添加し、そしてその反応室温で2時間、攪拌した。メタノールを真空下で蒸発し、そして生成物を、2Nの塩酸の添加により結晶化した。固形物を濾過し、水により洗浄し、そして乾燥し、5.9g (88%) の2 - カルボキシ - 6 - クロロ - 7 - メチル - 4 - オキシキノリンを得た； ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 2.40 (s, 3), 6.60 (s, 1), 7.84 (s, 1), 7.98 (s, 1) ppm。

【0194】

調製5：式(K)及び(L)の化合物：

10

20

30

40

50

A. 2 - カルボキシ - 4 - ヒドロキシキノリン (5g、1.0当量) を、50ml のDMFに溶解した。炭酸セシウム (20g、2.3当量) を前記溶解に添加し、そして得られる反応混合物を50で20分間、加熱した。臭化ベンジル (10g、2.1当量) を添加した。得られる反応混合物を50で1時間、攪拌した。次に、その反応混合物を、500mlの氷 - 水中に注ぎ、沈殿物を濾過により集め、そして真空下で乾燥し、2 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - ベンジルオキシキノリン (9.1g) を得た。2 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - ベンジルオキシキノリン (9.0g) を、50mlのTHFに溶解し、そして2NのLiOH溶液 (20ml) を添加し、そして得られる反応混合物を周囲温度で2時間、攪拌した。次に、溶媒を真空下で除去し、そして残渣を、2Nの硫酸水素ナトリウムの添加により、pH 3 - 4に酸化した。白色沈殿物を集め、2 - カルボキシ - 4 - ベンジルオキシキノリン (7.2g) を得、これを、さらに精製しないで使用した。

10

B. 類似する態様で、式 (K) 及び (L) の他の化合物を調製した。

【0195】

調製6：式 (M) の化合物：

A. ジクロロメタン：DMF (350ml、2.5：1) 中、2 - カルボキシ - 6 - クロロ - 7 - メチル - 4 - オキシキノリン (7.5g、31.69mmol) の懸濁液に、HOBT (5.13g、38mmol) 及びEDCI (7.25g、38mmol) を添加し、そしてその反応混合物を10分間、攪拌した。50mlのジクロロメタン中、4 - エトキシカルボニル - 1 - (1 - アミノ - 3 - (1, 1 - ジメチルエトキシカルボニル) プロピル) カルボニルピペラジン (10.8g、31.64mmol) の溶液を添加した。その反応を、周囲温度で6時間、攪拌した。

20

【0196】

溶媒を真空下で蒸発し、そして残渣を酢酸エチル及び水において分けた。水性層を酢酸エチルにより抽出した。組合された有機層を、水、ブラインにより洗浄し、そして濃縮し、オフホワイト色の発泡体を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン中、2%メタノール) により精製し、白色の発泡体として、2 - [1S - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - (1, 1 - ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル - 7 - メチル - 6 - クロロ - 4 - ヒドロキシキノリン (14.4g、80%) を得た。

【0197】

B. 類似する態様で、式 (M) の他の化合物を調製した。

30

C. 他方では、2 - カルボキシ - 4 - ヒドロキシオキシキノリン (640mg、3.2mmol)、EDCI (674mg、3.5mmol) 及びHOBT (525mg、3.5mmol) を、20mlのCH₂Cl₂において、トリエチルアミン (0.67ml、4.8mmol) と共に組合した。得られる反応混合物を、周囲温度で10分間、攪拌し、次に4 - エトキシカルボニル - 1 - (1 - アミノ - 3 - (1, 1 - ジメチルエトキシカルボニル) プロピル) - カルボニルピペラジン (1.1g、3.3mmol) を添加した。得られる混合物を周囲温度で2時間、攪拌した。反応混合物を、水、2Nの硫酸水素ナトリウム及びブラインにより洗浄し、次に真空下で濃縮し、油状物を得、これをシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、2 - [1S - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - (1, 1 - ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル - 4 - ヒドロキシキノリン (1.28g) を得た。

40

【0198】

D. 他方では、DMF (50ml) 中、2 - カルボキシ - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 4 - ヒドロキシキノリン (1.0g、4.14mmol) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (3.0当量、2.2ml) を添加した。その混合物を周囲温度で30分間、攪拌した。EDCI (1.2当量、969mg) 及びHOBT (1.1当量、628mg) を添加し、続いて、4 - エトキシカルボニル - 1 - (1 - アミノ - 3 - (1, 1 - ジメチルエトキシカルボニル) プロピル) - カルボニルピペラジン (1.493g、1.05当量) を添加し、そしてその混合物を周囲温度で一晩、攪拌した。溶媒DMFを真空下で蒸発し、粗生成物を得、これを酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム、1Mの硫酸水素ナトリウム及びブラインにより洗浄した。有機層を蒸発した、CH₂Cl₂中

50

、1～3%のメタノールによるフラッシュクロマトグラフィー処理により、カップリング生成物、すなわち酢酸中、2-[1S-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-6-クロロ-8-フルオロ-4-ヒドロキシキノリン(2.01g)を得た。

【0199】

式(N)の化合物：

A. 20mlのPOCl₃に、2-カルボキシ-7-メチル-4-ヒドロキシキノリン(2.5g、12.3mmol)及びPCl₅(11.5g、55mmol)を添加した。その混合物を130℃に3時間、加熱した。その反応混合物を冷却し、そして氷上に注いだ。その溶液を、固体水酸化ナトリウムにより中和し、そして固体KOHによりpH11に調節した。黄褐色の沈殿物を濾過し、250mlの水においてスラリーし、そして濃HClによりpH2に調節した。得られる固形物を濾過し、そして乾燥し、2-カルボキシ-7-メチル-4-クロロキノリン(1.34g、50%)を得た。

10

B. 類似する態様で、式(N)の他の化合物を調製した。

【0200】

調製8：式(O)の化合物：

A. 4-エトキシカルボニル-1-(1-アミノ-3-(メトキシカルボニル)プロピル)-カルボニルピペラジン(0.97g、3.23mmol)、4-クロロ-2-カルボキシキノリン(0.67g、3.23mmol)、EDCI(0.68g、3.55mmol)及びHOBT(0.48g、3.55mmol)の溶液を、30mlのTHFにおいて組合した。その反応混合物を、周囲温度で一晩、攪拌した。その反応を酢酸エチルにより希釈し、そして水により洗浄した。有機層を濃縮し、暗油状物(0.87g)を得、これを2：1の酢酸エチル-ヘキサンを用いて、シリカゲルを通してのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、2-[1S-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-クロロキノリン(0.46g)を得た。

20

【0201】

B. 2-[1S-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-4-クロロキノリン(0.15g、0.313mmol)の溶液を、5mlのTHFに溶解し、そしてLiOH(0.25M、1.9ml、0.47mmol)を添加した。反応を2時間、攪拌した。反応を油状物に濃縮し、10%HClにより酸性化し、酢酸エチルにより抽出し、そして濃縮し、純粋な2-[1S-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-クロロキノリン(167mg)を得た：¹H NMR 1.20 (t, 3), 1.90 (m, 1), 2.05 (m, 1), 2.35 (m, 2), 3.35-3.60 (m, 8), 3.65 (m, 2), 4.05 (q, 2), 5.07 (m, 1), 7.95 (m, 1), 8.02 (m, 1), 8.23 (s, 1), 8.30 (m, 1), 8.98 (m, 1) ppm。

30

【0202】

C. 他方では、THF(50ml)中、2-カルボキシ-7-メチル-4-クロロキノリン(1.3g、5.9mmol)の溶液に、N-メチルモルホリン(1.7ml、14.7mmol)、続いてイソブチルクロロホルメート(0.84ml、6.45mmol)を添加した。反応を0.5時間、攪拌し、次に4-エトキシカルボニル-1-(1-アミノ-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル)カルボニルピペラジン(2.0g、5.9mmol)を添加し、そして反応を周囲温度に暖めた。水性作業により、粗生成物を得た。サンプルを、シリカゲル(3：2の酢酸エチル：ヘキサン)を通してのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、2-[1S-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-7-メチル-4-クロロキノリン(0.95g、30%)を得た。

40

D. 類似する態様で、式(O)の他の化合物を調製した：

【実施例】

【0203】

例1：式(1a)の化合物：

50

A. 2 - カルボキシ - 4 - ベンジルオキシキノリン (800mg、1.0当量)、EDCI (680mg、1.1当量) 及びHOBT (520mg、1.1当量) を、25mlの塩化メチレンにおいて、トリエチルアミン (1.0ml、3.2当量) と共に組合した。得られる反応混合物を周囲温度で10分間、攪拌しそして次に、4 - エトキシカルボニル - 1 - (1 - アミノ - 3 - (ベンジルカルボニル) プロピル) カルボニルピペラジン (1.0 g、1.25当量) を添加した。得られる反応混合物を、周囲温度で12時間、攪拌した。

【0204】

次に、反応混合物を、水、2Nの硫酸水素ナトリウム及びブラインにより洗浄し、次に真空中で濃縮し、油状物を得、これを、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、2 - [1S - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - ベンジルオキシカルボニルプロピル] アミノカルボニル - 4 - ベンジルオキシキノリン (1.6g) を得た。次に、50mgの2 - [1S - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - ベンジルオキシカルボニルプロピル] アミノカルボニル - 4 - ベンジルオキシキノリンを、2mlのメタノール及び1mlの水に溶解し、そして水酸化リチウム (10mg) を添加し、そして得られる混合物を周囲温度で2時間、攪拌した。標準の作業により、2 - [1S - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - カルボキシプロピル] アミノカルボニル - 4 - ベンジルオキシキノリン (30mg) を得た。

【0205】

B. 類似する態様で、次の式 (Ia) の化合物を調製した：

2 - [(4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル - 4 - ベンジルオキシキノリン；

2 - [(4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル - 6 - フルオロ - 7 - メチル - 4 - (1 - フェニル - 1 - カルボキシ) メトキシキノリン；

2 - [1 - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - ベンジルオキシカルボニルプロピル] アミノカルボニル - 4 - ベンジルオキシ - 8 - メトキシキノリン；及び

2 - [1S - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - カルボキシプロピル] アミノカルボニル - 4 - ベンジルオキシ - 8 - メトキシキノリン。

【0206】

例2：式 (Ib) の化合物：

A. メチル α - ブロモフェニルアセテート (0.22g、1mmol) を、10mlのCH₃CN/DMF (4 : 1) 中、2 - [1S - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - (1, 1 - ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル - 7 - メチル - 6 - クロロ - 4 - ヒドロキシキノリン (0.42g、0.74mmol) 及び炭酸セシウム (0.48g、1.48mmol) の溶液に添加し、そして40℃で30分間、攪拌した。その反応混合物を濾過し、蒸発し、酢酸エチルに溶解し、水、ブラインにより洗浄し、そして濃縮し、赤色があった油状物 (0.55g) として2 - [1S - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - (1, 1 - ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル - 7 - メチル - 6 - クロロ - 4 - (1 - フェニル - 1 - メトキシカルボニル) メトキシキノリンを得た。その粗材料を、次の段階に使用した。

【0207】

B. メタノール (5ml) 中、2 - [1S - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - (1, 1 - ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル - 7 - メチル - 6 - クロロ - 4 - (1 - フェニル - 1 - メトキシカルボニル) メトキシキノリン (0.55g) の溶液を、LiOH (3ml、0.25M) との反応により40分間、鹼化した。溶媒を蒸発し、そして残渣を分離用HPLCにより精製し、2種の純粋なジアステレオマー (A) 及び (B) としての2 - [1S - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - (1, 1 - ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル - 7 - メチル - 6 - クロロ - 4 - (1 - フェニル - 1 - カルボキシ) メトキシキノリンを、白色固形物 (A180mg、B140mg) として得た：Bの¹H NMR (DMSO-d₆) 1.18 (t, 3), 1.2

10

20

30

40

50

0 (s, 9), 1.82 (m, 1), 2.0 (m, 1), 2.22 (m, 2), 2.54 (s, 3), 3.46 (m, 8), 4.04 (q, 2), 5.00 (m, 1), 6.38 (s, 1), 7.2 (m, 3), 7.45 (s, 1), 7.62 (m, 2), 8.04 (s, 1), 8.10 (s, 1), 8.86 (d, 1) ppm。

【0208】

C. 50%TFA - ジクロロメタン (6ml) 中、2 - [1S - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - (1, 1 - ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル - 7 - メチル - 6 - クロロ - 4 - (1 - フェニル - 1 - カルボキシ) メトキシキノリン (190mg、0.23mmol) の溶液を、周囲温度で1時間、攪拌した。溶媒を蒸発し、そして分離用HPLCにより精製し、TFA塩としてのトリフルオロ酢酸中、2 - [1S - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - (カルボキシプロピル] アミノカルボニル - 7 - メチル - 6 - クロロ - 4 - (1 - フェニル - 1 - カルボキシ) メトキシキノリンを、白色固形物 (116mg、66%) として得た：¹H NMR (DMSO-d₆) 1.12 (t, 3), 1.85 (m, 1), 2.05 (m, 1), 2.30 (m, 2), 2.55 (s, 3), 3.45 (m, 6), 3.65 (m, 2), 4.05 (q, 2), 5.02 (m, 1), 6.39 (s, 1), 7.45 (m, 3), 7.56 (s, 1), 7.69 (d, 2), 8.10 (s, 1), 8.20 (s, 1), 8.88 (d, 1) ppm。

10

【0209】

D. あるいは、2 - [1S - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - (1, 1 - ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル - 4 - ヒドロキシキノリン (100mg、1.0当量) 及び炭酸セシウム (190mg、3.0当量) を、5ml のDMFにおいて組合し、そしてメチル α - プロモフェニルアセテート (66mg、1.5当量) を添加した。得られる反応混合物を、50℃で1時間、攪拌した。次に、その混合物を50mlの水 - 水中に注ぎ、2 × 50mlの酢酸エチルにより抽出し、そして有機相を3 × 30mlの水、及び次にブラインにより洗浄した。

20

【0210】

粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (アセテート/ヘキサン = 1/1) により精製し、2 - [1S - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - (1, 1 - ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル - 4 - (1 - フェニル - 1 - メトキシカルボキシ) メトキシキノリン (120mg) を得、これを2mlのトリフルオロ酢酸に溶解した。得られる反応混合物を周囲温度で20分間、攪拌し、そして次に、真空下で濃縮した。残留油状物を、30mlの酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインにより洗浄し、そして真空下で乾燥し、90mgを得た。

30

【0211】

3mlのメタノール中、2 - [1S - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - カルボキシプロピル] アミノカルボニル - 4 - (1 - フェニル - 1 - メトキシカルボキシ) メトキシキノリン (60mg) を、2mlの水中、15mg (3当量) のLiOHの溶液に添加した。得られる反応混合物を、周囲温度で2時間、攪拌し、次にメタノール溶媒を真空下で除去した。pHを、2Nの硫酸水素ナトリウムによりpH 3 - 4に調節し、そして2 × 20mlのアセテートにより抽出し、白色固形物として、2 - [1S - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - カルボキシプロピル] アミノカルボニル - 4 - (1 - フェニル - 1 - カルボキシ) メトキシキノリン (40mg) を得た。

40

【0212】

E. 類似する態様で、式 (Ib) の次の化合物を調製した：

2 - [1S - (4 - (3 - メチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - (1, 1 - ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル - 4 - ベンジルオキシキノリン；

2 - [1S - (4 - (3 - メチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - カルボキシプロピル] アミノカルボニル - 4 - ベンジルオキシキノリン；

2 - [1S - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - カルボキシプロピル] アミノカルボニル - 7 - メチル - 4 - (1 - フェニル - 1 - カルボキシ) メトキシキノリン；

2 - [1S - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - カルボキシプロ

50

ロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7- メチル-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン ;

トリフルオロ酢酸中、2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-4- (1-カルボキシ-1-フェニル) メトキシキノリン ;

【 0 2 1 3 】

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7- メチル-4- (1-ナフト-1-イル-1-カルボキシ) メトキシキノリン ;

トリフルオロ酢酸中、2- [1S (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-6- フルオロ-4- (1-カルボキシ-1- (2-フルオロ) フェニル) メトキシキノリン ;

トリフルオロ酢酸中、2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-4- (1-エトキシカルボニル-1-フェニル) メトキシキノリン ;

トリフルオロ酢酸中、2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (5- メチルイソキサゾール-3-イル) メトキシキノリン ;

トリフルオロ酢酸中、2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (2- メチルチアゾール-4-イル) メトキシキノリン ;

【 0 2 1 4 】

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-メトキシカルボニルプロピル] アミノカルボニル-4- (1- フェニル-1-エトキシカルボニル-1-クロロ) メトキシキノリン ;

トリフルオロ酢酸中、2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6, 8-ジフルオロ 4- (1-カルボキシ-1-フェニル) メトキシキノリン ;

トリフルオロ酢酸中、2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-クロロ-6- メチル-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン ;

トリフルオロ酢酸中、2- [1- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-6- フルオロ-4- (1-カルボキシ-1-チエン-3-イル) メトキシキノリン ;

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-クロロ-7- メチル-4- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) メトキシキノリン ;

【 0 2 1 5 】

トリフルオロ酢酸中、2-[1-(4-エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-6-クロロ-7- メチル-4-(2-メチルチアゾール-4-イル)メトキシキノリン ;

トリフルオロ酢酸中、2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-6- フルオロ-4- (1-カルボキシ-1- (4-クロロ) フェニル) メトキシキノリン ;

トリフルオロ酢酸中、2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-7-メチル-6- フルオロ-4- (1-カルボキシ-1- (3-メトキシ) フェニル) メトキシキノリン ;

2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6- ジメチルアミノ-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン ;

10

20

30

40

50

2- [1 S- (4- (1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン ;

【 0 2 1 6 】

2- [(4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4- (1- フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン ;

2- [1 S- (4- (3-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (1, 1- ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4- (1-フェニル-1- カルボキシ) メトキシキノリン ;

トリフルオロ酢酸中、2- [1 S- (4- (3-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7- メチル-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン ;

10

2- [1S-(4-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3- メトキシカルボニルプロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン ;

2- [1 S- (4- (1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン ;

【 0 2 1 7 】

トリフルオロ酢酸中、2- [1 S- (4- (フラン-2-イルカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7- メチル-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン ;

20

トリフルオロ酢酸中、2- [1 S- (4- (メトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7- メチル-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン ;

トリフルオロ酢酸中、2- [1S-(4-(1,1-ジメチルエチルアミノカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3- カルボキシプロピル]アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4-(1-フェニル-1- カルボキシ) メトキシキノリン ;

2- [1 S- (4- (フェニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3- (1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン ;及び

30

トリフルオロ酢酸中、2- [1 S- (4- (フェニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-フルオロ-7-メチル-4- (1-フェニル-1-カルボキシ) メトキシキノリン。

【 0 2 1 8 】

E. 他方では、2 - [(4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル - 4 - ヒドロキシキノリン (100mg、1.0当量) 及び炭酸セシウム (300mg、2.5当量) を、10ml のDMFにおいて組合した。メチル 4 - (ブロモメチル) ベンゾエート (65mg、1.1当量) を、前記溶液に添加し、そして得られる混合物を50 で30分間、攪拌した。反応混合物を200mlの氷 - 水中に注ぎ、2 × 100mlの酢酸エチルにより抽出し、そして有機相を3 × 100mlの水により洗浄し、続いてブラインにより洗浄した。

40

【 0 2 1 9 】

その粗混合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、2 - [(4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル - 4 - (4 - メトキシカルボニル) ベンジルオキシキノリン (107mg) を得た。4mlのTHF中、2 - [(4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル - 4 - (4 - メトキシカルボニル) ベンジルオキシキノリン (78mg) の溶液に、3mlの水中、16mgのLiOHの溶液を添加した。得られる反応混合物を周囲温度で2時間、攪拌し、続いて標準の作業により、65mgの2 - [(4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル - 4 - (4 - カルボキシ) ベンジル

50

オキシキノリンを得た。

【0220】

F. 類似する態様で、式(1b)の化合物を調製した：

2-[(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-(3-メトキシカルボニル) ベンジルオキシキノリン；及び

2-[(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] アミノカルボニル-4-(3-カルボキシ) ベンジルオキシキノリン。

【0221】

G. あるいは、NaH (53.0mg、2.20mmol)、DMF (8ml) の懸濁液に、DMF (2ml) 中、2-[1S-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-6-クロロ-8-フルオロ-4-ヒドロキシキノリン (500mg、0.88mmol) の溶液を添加した。その反応混合物を周囲温度で30分間、攪拌した。DMF (3ml) 中、メチル α -プロモフェニルアセテート (4当量、831mg) の溶液を滴下し、そして反応混合物を50℃で一晩、加熱した。溶媒DMFを真空下で蒸発した。

【0222】

残渣を、酢酸エチルにより処理し、水 (2×) 及びブラインにより洗浄し、続いて、蒸発し、そしてDCM中、1~2%のメタノールによりフラッシュカラムクロマトグラフィー処理し、2-[1S-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-6-クロロ-8-フルオロ-4-(1-メトキシカルボニル-1-フェニル) メトキシキノリン (324mg) を得た。次に、2-[1S-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル-6-クロロ-8-フルオロ-4-(1-メトキシカルボニル-1-フェニル) メトキシキノリン (324mg、0.45mmol) を、TFA : DCM (1 : 1、1.8ml) により周囲温度で4時間、処理した。

【0223】

蒸発、DCMによる希釈及び反復された蒸発により粗生成物を得た。100%酢酸エチル、及び酢酸エチル中、3~5%メタノール (0.1%酢酸を含む) によるフラッシュカラムクロマトグラフィー処理により、酢酸中、2-[1S-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-クロロ-8-フルオロ-4-(1-メトキシカルボニル-1-フェニル) メトキシキノリン (233mg) を得た；NMR (CD₃OD) 1.25 (t, 3), 1.99 (m, 1), 2.2 (m, 1), 2.45 (m, 2), 3.4-3.8 (m, 11), 4.16 (q, 2), 5.25 (m, 1), 6.38 (s, 1), 7.45 (m, 3), 7.68 (m, 4), 8.10 (s, 1), 9.05 (m, 1) ppm。

【0224】

H. 2-[1S-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-クロロ-8-フルオロ-4-(1-メトキシカルボニル-1-フェニル) メトキシキノリン (154mg、0.233mmol) を、THF : 水 (3 : 1、6.0ml) 及びLiOH (4当量) の混合物に添加した。その混合物を周囲温度で1.5時間、攪拌した。pH値を、1NのHCl溶液により3.0に調節し、続いて酢酸エチルにより抽出し、そして溶媒を蒸発し、粗生成物を得た。100%酢酸エチル、及び酢酸エチル中、5~10%メタノール (0.1%AcOHを含む) によるフラッシュカラムクロマトグラフィー処理により、酢酸中、2-[1S-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-6-クロロ-8-フルオロ-4-(1-カルボキシ-1-フェニル) メトキシキノリン (30mg) を得た；NMR (CD₃OD) 1.25 (t, 3), 1.99 (m, 1), 2.2 (m, 1), 2.45 (m, 2), 3.4-3.9 (m, 8), 4.16 (q, 2), 5.20 (m, 1), 6.35 (s, 1), 7.45-7.75 (m, 7), 8.05 (s, 1), 9.02 (m, 1) ppm。

【0225】

例3：式(1c)、(1d)及び(1e)の化合物：

A. 20mlのDMSO中、2-[1S-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-7-メチル-4-クロロキノリン(475mg、0.87mモル)及びCsCO₃(1.13g、4mモル)の混合物に、メチル3-ヒドロキシベンゾエート(160mg、1mモル)を添加した。反応を60で一晩、加熱した。反応を濾過し、そして分離用HPLCにより精製し、2-[1S-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-7-メチル-4-(3-メトキシカルボニル)フェノキシキノリン(200mg、35%)を得た。

【0226】

B. 2-[1S-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)プロピル]アミノカルボニル-7-メチル-4-(3-メトキシカルボニル)フェノキシキノリン(200mg、0.3mモル)を、塩化メチレン及びトリフルオロ酢酸の混合物(5ml、4:1の混合物)に溶解し、そして3時間、攪拌した。その溶液を蒸発し、油状物を得、そしてメタノール(10ml)に溶解した。水酸化リチウム(3ml、0.25M)を添加し、そしてその溶液を一晩、攪拌した。反応を蒸発し、TFAによりpHを7以下に調節し、そして分離用HPLCにより精製し、2-[1S-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-7-メチル-4-(3-カルボキシ)フェノキシキノリン(25mg、15%)を得た；¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.15 (t, 3), 1.80 (m, 1), 2.00 (m, 1), 2.55 (s, 3), 3.30-3.60 (m, 8), 4.05 (q,), 4.95 (m, 1), 7.05 (s, 1), 7.61 (m, 2), 7.65 (d, 1), 7.75 (s, 1), 8.25 (d, 1), 8.91 (d, 2) ppm。

【0227】

C. 類似する態様で、式(Ic)の次の化合物を調製した：

2,2,2-トリフルオロ-1,1-エタンジオール中、2-[1S-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(3-カルボキシ)フェノキシキノリン；

2,2,2-トリフルオロ-1,1-エタンジオール中、2-[1S-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(2-カルボキシ)フェノキシキノリン；

2,2,2-トリフルオロ-1,1-エタンジオール中、2-[1S-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(2-アミノ-5-カルボキシ)フェノキシキノリン；

2,2,2-トリフルオロ-1,1-エタンジオール中、2-[1S-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(4-カルボキシ)フェノキシキノリン；

トリフルオロ酢酸中、2-[1S-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(3-カルボキシメチル)フェノキシキノリン；

トリフルオロ酢酸中、2-[1S-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(3-(1-アミノ-1-カルボキシ)メチル)フェノキシキノリン；

【0228】

トリフルオロ酢酸中、2-[1S-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(3-(2-アミノ-2-カルボキシ)エチル)フェノキシキノリン；

トリフルオロ酢酸中、2-[1S-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(2-メチル-5-カルボキシ)フェノキシキノリン；

トリフルオロ酢酸中、2-[1S-(4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル-3-カルボキシプロピル]アミノカルボニル-4-(5-カルボキシ-2-ジエチルアミノメチ

10

20

30

40

50

ル) フェノキシキノリン;

2,2, 2-トリフルオロ-1, 1-エタンジオール中、2- [1S-(4-(エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4-(3-テトラゾール-5-イル) フェノキシキノリン;及び

トリフルオロ酢酸中、2- [1 S- (4- (エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル-3-カルボキシプロピル] アミノカルボニル-4- (3- トリフルオロメチルスルホニルアミノ) フェノキシキノリン。

【0229】

D. 2 - [1S - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - (メトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル - 4 - クロロキノリン (0.15g、0.313mmol) 及び 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン (0.15mmol) の溶液を、3ml のDMSOにおいて混合し、そして100 に18時間、加熱した。反応を逆相HPLCにより精製した。生成物を0.25MのLiOH溶液に溶解し、そして6時間、攪拌した。逆相HPLCにより、トリフルオロ酢酸中、2 - [1S - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - カルボキシプロピル] アミノカルボニル - 4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イル) キノリンを得、式 (Id) の化合物を形成した。

【0230】

E. 類似する態様で、式 (Id) の他の化合物を調製した。

F. 2 - [1S - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - (1, 1 - ジメチルエトキシカルボニル) プロピル] アミノカルボニル - 7 - メチル - 4 - プロモキノリン (10mg、0.17mmol)、3 - カルボキシフェニル硼酸 (0.26mmol)、Pd (PPh₃) (40ml) 及び2Mの炭酸ナトリウム (217µl) の溶液を、10mlのトルエン - エタノールにおいて組合し、そして80 で一晩、加熱した。その反応を、逆相HPLCにより精製した。生成物を10mlの1/1のTFA - 塩化メチレン溶液に溶解し、そして2時間、攪拌した。生成物を真空中で濃縮し、トリフルオロ酢酸中、2 - [1S - (4 - (エトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル - 3 - カルボキシプロピル] アミノカルボニル - 4 - (3 - カルボキシ) フェニルキノリンを得た。

G. 類似する態様で、式 (Ie) の他の化合物を調製した。

【0231】

例4：受容体結合研究：

血小板アデノシン二リン酸 (ADP) 受容体に結合する本発明の化合物の能力を、ヒト洗浄された血小板及びラット洗浄された血小板を用いて、置換アッセイにより試験した。

方法：

1日目の血小板濃縮物を、地方の血液銀行から購入した。その血小板濃縮物を、680gで10分間、回転し、そして得られるペレットを、2%酸シトレートデキストロース (ACD) により補充された、変性Tyrode緩衝液 (135 mMの NaCl, 3.6 mLの KCl, 1.8 mMの MgCl₂, 9 mMのHEPES, 0.18 mg/mLのBSA, 4.5 mMのグルコース, pH 6.6) において再懸濁した。この血小板懸濁液を、680gで10分間、回転し、そして最終ペレットを、血小板結合緩衝液 (20mMのトリス緩衝液, pH 7.5, 140 mMのNaCl, 4 mMの KCl, 2 mMの MgCl₂, 1 mMのEDTA, 0.1% BSA, 5 mMのグルコース, 2µg/mL アプロチニン, 及び2µg/mLのロイペプチン) において再懸濁した。

【0232】

血小板を例13に記載のようにしてラット完全血液から単離し、そして最終ペレットを血小板結合緩衝液に再懸濁した。ラット血小板への結合のための血小板数 (5 × 10⁶/ウェル) を、ヒト血小板への結合のための血小板数 (4 ~ 6 × 10⁶/ウェル) に対して標準化した。

【0233】

結合反応を、96 - ウェルプレートにおいて、[³³P] - 2 - メチルチオ - ADP (0.3 - 0.5 nM)、試験化合物及び洗浄された血小板を混合することにより開始した。反応を、一定の振盪下で60分間、周囲温度で維持し、そして96ウェルのガラス - 繊維 (GFC) フィルター

10

20

30

40

50

プレート上の急速 - 濾過により停止し、続いて氷 - 冷却された50mMのトリス緩衝液 (pH7.5) により5度、洗浄した。フィルターに結合された [^{33}P] - 2 - メチルチオ - ADPの量を、シンチレーション計数により、測定した。非特異的結合を、10 μM のラベルされていない2 - メチルチオ - ADPの存在下で決定した。競争研究を、単一の濃度の [^{33}P] - 2 - メチルチオ - ADP (0.3nM)、及び種々の濃度の試験化合物を用いて、行った。

【0234】

結果：

本発明の化合物は、このアッセイにおいて試験される場合、ヒト血小板ADP受容体及びラット血小板ADP受容体に結合する [^{33}P] - 2 - メチルチオ - ADPの結合を阻害するそれらの能力を示した。

10

【0235】

例5：ADP - 誘発された凝集のインビトロ研究：

本発明の化合物を、ヒト及びラット洗浄された血小板を用いて、血小板ADP受容体の機能的アンタゴニストとして評価した。

方法：

ヒト静脈血液を、健康な薬物フリーの志願者から、1/6体積の3.2%酸/シトレート/デキストロース中に集めた。ネムブタール (Nembutal) により麻酔されたラットからの完全な血液を、腹部大動脈から、1/10体積の3.8%酸/シトレート/デキストロース中に集めた。血小板に富んでいる血漿 (PRP) を、1.5分の間隔で、3 ~ 4回、連続して、800gでの遠心分離により調製し、そして個々の回転の後、PRPの除去を伴う。

20

【0236】

他方では、いくつかのPRP調製を、100gでの15分間の遠心分離により行った。洗浄された血小板を、680gでの15分間の遠心分離によりPRPから調製し、そして血小板ペレットを、f.c. 10% ACD溶液により補充されたTyrode緩衝液 (137 mMの NaCl, 2.7 mMのKCl, 12 mMの NaHCO_2 , 0.42 mMの NaH_2PO_4 , 1 mMの MgCl_2 , 2 mMの CaCl_2 , 0.35% BSA, 5.5 mMのグルコース, 5 mMのHEPES, pH 7.35) に再懸濁した。血小板を、それらの酸性条件下で合計2度、洗浄し、そして血小板ペレットを、周囲温度で680gでの15分間の遠心分離により集めた。最終血小板ペレットを、0.02単位/mlのアピラーゼを含むTyrode緩衝液に、 2×10^8 個の血小板/mlで再懸濁した。この血小板懸濁液を、研究の前、少なくとも37 で維持した。

30

【0237】

ADP - 誘発された凝集の阻害を、4 - チャネル凝集計において37 で測定した。血小板懸濁液 (0.5ml) を、1200rpmで攪拌した。ヒトフィブリノーゲン (400 μg) を、時間0で1分間、添加し、続いてアンタゴニストの存在又は不在下で2分間、ブレインキュベートした。血小板凝集を、ヒト血小板への10又は31.6 μM のADP (亜最大応答) の添加、又はラット血小板への3又は10 μM のADP (亜最大応答) の添加により誘発し、そして5分間モニターした。ADP - 誘発された凝集を、Tyrode緩衝液対照に比較して、光透過率 (%T) の上昇を測定することにより定量化した。IC₅₀値を、4 - パラメーター等式を用いて決定した。

【0238】

結果：

本発明の化合物は、このアッセイにおいて試験される場合、ヒト及びラット洗浄された血小板において、インビトロADP - 誘発された血小板凝集を阻害する能力を示した。

40

【0239】

例6：効力アッセイ：

本発明の化合物による血栓形成の阻害を、ラット動脈 - 静脈 (A-V) シヤントモデルにおいて評価した。

方法：

雄のSprague - Dawleyラット (350 - 400g、10 - 18匹/グループ) を、Nembutalにより麻酔した (65mg/kg、i.p.)。左頸動脈及び右頸動脈に、PE-50管 (8cm、シリコーン処理さ

50

れた)の一片をカニューレ挿入した。麻酔の50分後、動脈及び静脈カテーテルを、コラーゲン(Horm, 100 µg/ml)により被覆された絹糸(6 - 0 絹縫合糸、10cm)を含む、一片のシャント管(Tygon S-50-HL, 6cm)により連結した(A-Vシャント)。血液を、A - Vシャントを通して10分間、流した。絹糸上に付着される血栓の量を、乾量として測定した(周囲温度で24時間)。本発明の化合物(1, 3及び10mg/kg)(適切な塩形として)、又はピークル(塩溶液中、15%DMSO、1ml/kg)を、A-Vシャントの5分前、頸静脈カテーテルを通して注入した。血液サンプル(1ml)を、投与の直前、及びA-Vシャントの端で、エクスビボ血小板凝集、及び本発明の化合物血漿レベルの測定のために採取した。

【0240】

結果：

このアッセイにおいて試験される場合、本発明の化合物は、ラットA-Vシャントモデルにおける血小板凝集及び血清形成を、用量依存的阻害する能力を示した。血小板凝集及び血栓形成の両阻害はまた、血漿薬剤濃度の変化に関して、同じであった。従って、血栓形成の阻害は、本発明の化合物により誘発された血小板凝集の阻害と相互関係した。

【0241】

例7：

この例は、本発明の化合物又は医薬的に許容できるその塩を含む、経口投与のための代表的医薬組成物の調製を示す。

A. 成分	%wt/wt	
本発明の化合物	20.0%	20
ラクトース	79.5%	
ステアリン酸マグネシウム	0.5%	

上記成分を混合し、そしてそれぞれ100mgを含むようハードシェルゼラチンカプセルに分散し、ここで1つのカプセルは合計の毎日の投与量に近い。

【0242】

B. 成分	%wt/wt	
本発明の化合物	20.0%	30
ステアリン酸マグネシウム	0.9%	
澱粉	8.6%	
ラクトース	69.6%	
PVP(ポリビニルピロリジン)	0.9%	

上記成分(但し、ステアリン酸マグネシウムを除く)を組合し、そして粒質化液体として水を用いて、粒質化する。次に、配合物を乾燥し、ステアリン酸マグネシウムと共に混合し、そして適切な錠剤化機械により錠剤を形成した。

【0243】

C. 成分		
本発明の化合物	0.1g	40
プロピレングリコール	20.0g	
ポリエチレングリコール400	20.0g	
ポリソルベート80	1.0g	
水	100ml(十分)	

本発明の化合物を、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール400及びポリソルベート80に溶解する。次に、十分な量の水を、攪拌しながら添加し、100mlの溶液を得、これを濾過し、そしてビンに詰める。

【0244】

D. 成分	%wt/wt	
本発明の化合物	20.0%	50
ピーナツ油	78.0%	
Span60	2.0%	

上記成分を溶融し、混合し、そしてソフト弾性カプセル中に充填する。

【 0 2 4 5 】

E. 成分	%wt/wt
本発明の化合物	1.0%
メチル又はカルボキシメチルセルロース	2.0%
0.9% 塩溶液	100ml (十分)

本発明の化合物を、使用の前、セルロース/塩溶液に溶解し、濾過し、そしてビン詰めする。

【 0 2 4 6 】

例 8 :

この例は、本発明の化合物又は医薬的に許容できるその塩を含む、非経口投与のための代表的医薬組成物の調製を示す。

成分	
本発明の化合物	0.02g
プロピレングリコール400	20.0g
ポリエチレングリコール400	20.0g
ポリソルベート80	1.0g
0.9% 塩溶液	100ml (十分)

本発明の化合物を、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール400及びポリソルベート80に溶解する。次に、十分な量の0.9%塩溶液を、攪拌しながら添加し、100mlのI.V.溶液を得、これを0.2µmの膜フィルターを通して濾過し、そして滅菌条件下で包装する。

【 0 2 4 7 】

例 9 :

この例は、本発明の化合物又は医薬的に許容できるその塩を含む、坐剤形のための代表的医薬組成物の調製を示す。

成分	%wt/wt
本発明の化合物	1.0%
ポリエチレングリコール1000	74.5%
ポリエチレングリコール4000	24.5%

成分を一緒に融解し、そして蒸気槽上で混合し、そして鋳型中に注ぎ、2.5gの合計重量にする。

【 0 2 4 8 】

例10 :

この例は、本発明の化合物又は医薬的に許容できるその塩を含む、吸入剤のための代表的医薬組成物の調製を示す。

成分	%wt/wt
超微粉砕された本発明の化合物	1.0%
超微粉砕されたラクトース	99.0%

成分を微粉砕し、混合し、そして用量ポンプを備えた吸入器にパッケージする。

【 0 2 4 9 】

例11 :

この例は、本発明の化合物又は医薬的に許容できるその塩を含む、噴霧化形のための代表的医薬組成物の調製を示す。

成分	%wt/wt
本発明の化合物	0.005%
水	89.995%
エタノール	10.000%

本発明の化合物を、エタノールに溶解し、そして水と共にブレンドする。次に、製剤を、用量ポンプを備えたネブライザーにパッケージする。

【 0 2 5 0 】

例12：

この例は、本発明の化合物又は医薬的に許容できるその塩を含む、エアロゾルのための代表的医薬組成物の調製を示す。

<u>成分</u>	<u>%wt/wt</u>
本発明の化合物	0.10%
噴射剤11/12	98.90%
オレイン酸	1.00%

本発明の化合物を、オレイン酸及び噴射剤に分散する。次に、得られる混合物を計量弁を備えたエアロゾル容器中に注ぐ。

10

【 0 2 5 1 】

本発明はその特定の態様に関して記載されて来たが、種々の変更が行われ得、そして同等のものが本発明の範囲内で置換され得ることは、当業者により理解されるべきである。さらに、多くの修飾が特定の状況、材料、組成物、工程、工程段階、目的物、及び本発明の範囲を適合するために行われ得る。すべてのそのような修飾は、本発明の範囲内である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P 7/02
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	9/14	(2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/14
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P 7/00
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/06
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
			A 6 1 P 35/02

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72)発明者 ブライアント, ジュディ

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 9 4 1, ミル バレー, ピア レコード 3 1 8

(72)発明者 バックマン, ブラッド

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 6 0 2, オークランド, レイマート ブルーバード 2 0 4 2

(72)発明者 イスラム, イマドゥル

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 5 4 7, ハーキュリーズ, カプライス サークル 1 6 5

(72)発明者 モハン, ラジュ

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 2 0 2 4, エンシニタス, カミニト リカルド 3 1 2 5

(72)発明者 モーリッシー, マイケル

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 5 0 6, ダンビル, アルタ ビスタ ウェイ 1 2 9

(72)発明者 ウェイ, グオ ピン

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 5 8 3, サン ラモン, ラングトン コート 3 2 6

(72)発明者 スー, ウェイ

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 5 2 6, ダンビル, グラスゴウ サークル 3 2 7

(72)発明者 ユアン, シェンドン

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 5 8 3, サン ラモン, エラン レーン 2 3 2 8

審査官 岡部 佐知子

(56)参考文献 特許第4409936(JP, B2)

特表平07-509731(JP, A)

国際公開第94/018185(WO, A1)

欧州特許第00739886(EP, B1)

欧州特許第04258192(EP, B1)

PHARMACEUTICAL RESEARCH, 米国, 2001年, Vol.18, No.8, p.1110-1118

JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 米国, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 2001年, Vol.44, No.7, p.1043-1050

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 215/48

C07D 401/04

C07D 413/04
C07D 417/04
A61K 31/496
A61P 7/00
A61P 7/02
A61P 9/10
A61P 9/14
A61P 11/00
A61P 13/12
A61P 25/06
A61P 29/00
A61P 35/00
A61P 35/02
A61P 43/00
WPI
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)