

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-504305

(P2004-504305A)

(43) 公表日 平成16年2月12日(2004.2.12)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 413/12	C O 7 D 413/12	4 C O 6 3
A61K 31/5355	A 6 1 K 31/5355	4 C O 8 1
A61K 31/5395	A 6 1 K 31/5395	4 C O 8 5
A61K 51/00	A 6 1 P 7/02	4 C O 8 6
A61L 33/00	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 175 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2002-512152 (P2002-512152)	(71) 出願人	500216167
(86) (22) 出願日	平成13年7月17日 (2001.7.17)		3-ディメンショナル ファーマシューテ
(85) 翻訳文提出日	平成15年1月17日 (2003.1.17)		ィカルズ, インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/022302		アメリカ合衆国 ペンシルベニア 190
(87) 国際公開番号	W02002/006248		67, ヤードレイ, スイート 300, ス
(87) 国際公開日	平成14年1月24日 (2002.1.24)		トーニー ヒル ロード 1020, スリ
(31) 優先権主張番号	60/218, 709		ー ロウアー メイクフィールド コーポ
(32) 優先日	平成12年7月17日 (2000.7.17)		レイト センター
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100078282
			弁理士 山本 秀策
		(74) 代理人	100062409
			弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロテアーゼインヒビターとしての環状オキシグアニジンピラジノン

(57) 【要約】

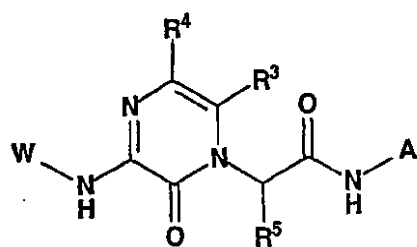
環状オキシグアニジンピラジノン化合物、ならびにその水和物、溶媒和物、または薬学的に受容可能な塩が記載されており、これには式 (I) の化合物が含まれる。ここで、 R^3 、 R^4 、 R^5 、W、およびAは、明細書中に示される通りである。本発明の化合物は、プロテアーゼ（特に、キモトリプシン、トリプシン、トロンビン、プラスミンおよび第Xa因子のようなトリプシン様セリンプロテアーゼ）の強力なインヒビターである。特定の化合物は、トロンビンの直接的な選択的阻害を介する抗血栓活性を示す。血漿損失の阻害、血漿凝集物形成の阻害、フィブリン形成の阻害、血栓形成の阻害、および塞栓形成阻害のための化合物が記載される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 I の化合物：

【化 1】



10

あるいはその溶媒和物、水和物、または薬学的に受容可能な塩であって、ここで：

Wは、水素、 R^1 、 $R^1 OCO$ 、 $R^1 CO$ 、 $R^1 (CH_2)_s NHCO$ 、または $(R^1)_2 CH (CH_2)_s NHCO$ であり、ここでsは0～4；であり

R^1 は、

R^2 、

$R^2 (CH_2)_t C (R^{1,2})_2$ 、ここで、tは0～3であり、そして各 $R^{1,2}$ は同じかまたは異なり得る、

$(R^2) (OR^{1,2}) CH (CH_2)_p$ 、ここで、pは1～4である、

20

$(R^2)_2 (OR^{1,2}) C (CH_2)_p$ 、ここで、pは1～4である、

$R^2 C (R^{1,2})_2 (CH_2)_t$ 、ここで、tは0～3であり、そして各 $R^{1,2}$ は同じかまたは異なり得、ここで、 $(R^{1,2})_2$ はまた、Cと共に $C_3 \sim 7$ シクロアルキルで表される環を形成し得る、

$R^2 CF_2 C (R^{1,2})_2 (CH_2)_q$ 、ここで、qは0～2であり、そして各 $R^{1,2}$ は同じかまたは異なり得、ここで、 $(R^{1,2})_2$ はまた、Cと共に $C_3 \sim 7$ シクロアルキルで表される環を形成し得る、

$R^2 CH_2 C (R^{1,2})_2 (CH_2)_q$ 、ここで、qは0～2であり、そして各 $R^{1,2}$ は同じかまたは異なり得、ここで、 $(R^{1,2})_2$ はまた、Cと共に $C_3 \sim 7$ シクロアルキルで表される環を形成し得る、

30

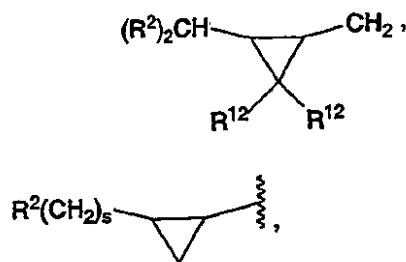
$(R^2)_2 CH (CH_2)_r$ 、ここで、rは0～4であり、そして各 R^2 は同じかまたは異なり得、そしてここで、 $(R^2)_2$ はまた、CHと共に $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_7 \sim 12$ 二環式アルキル、 $C_{10} \sim 16$ 三環式アルキル、または5員～7員の単環式もしくは二環式の複素環式環で表される環を形成し得、ここで該複素環式環は、飽和または不飽和であり得、そしてN、O、およびSからなる群より選択される1～3個のヘテロ原子を含む、

$R^2 O (CH_2)_p$ 、ここで、pは2～4である、

$(R^2)_2 CF (CH_2)_r$ 、ここで、rは0～4であり、そして各 R^2 は同じかまたは異なり得、ここで $(R^2)_2$ はまた、Cと共に $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_7 \sim 12$ 二環式アルキル、 $C_{10} \sim 16$ 三環式アルキル、または5員～7員の単環式もしくは二環式の複素環式環で表される環を形成し得、ここで該複素環式環は、飽和または不飽和であり得、そしてN、O、およびSからなる群より選択される1～3個のヘテロ原子を含む、

40

【化 2】



ここで、 s は 0 もしくは 1 である、または

$R^2 C F_2 C (R^{12})_2$ であり；

R^2 は、

フェニル、ナフチル、またはビフェニル、この各々は、非置換であるかまたは $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C F_3$ 、 $O C F_3$ 、 $C O O H$ 、 $C O N H_2$ 、もしくは $S O_2 N H_2$ のうち 1 つ以上で置換されている、

5 員～7 員の単環式複素環式環または 9 員～10 員の二環式複素環式環または非複素環式環、ここで該複素環式環は、飽和または不飽和であり得、そして N 、 O および S からなる群より選択される 1～4 個のヘテロ原子を含み、そしてここで、該複素環式環または非複素環式環は、非置換であるかまたはハロゲンもしくはヒドロキシで置換されている、

$C_1 \sim 7$ アルキル、ここで該 $C_1 \sim 7$ アルキルは、非置換であるかまたはヒドロキシ、 $C O O H$ 、アミノ、アリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C F_3$ 、 $N (C H_3)_2$ 、 $-C_1 \sim 3$ アルキルアリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクロアルキルのうち 1 つ以上で置換されている、

$C F_3$ 、

$C_3 \sim 7$ シクロアルキル、ここで、該 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルは、非置換であるかまたはアリールで置換されている、

$C_7 \sim 12$ 二環式アルキル、あるいは

$C_{10} \sim 16$ 三環式アルキルであり；

R^3 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、必要に応じて置換された $C_6 \sim 10$ アリール、必要に応じて置換された $C_6 \sim 10$ アラ ($C_1 \sim 6$) アルキル、必要に応じて置換されたヘテロアリール、トリフルオロメチル、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキル、シアノ、ニトロ、カルボキサミド、 $-C O_2 R^x$ 、 $-C H_2 O R^x$ または $-O R^x$ であり、ここで R^x は、各場合において、独立して水素、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_3 \sim 7$ シクロアルキルのうちの 1 つであり、ここで該アルキル基またはシクロアルキル基は、必要に応じて 1 つ以上の不飽和を有し得；

R^4 は、水素またはハロゲンであり；

R^{12} は、

水素、

フェニル、ナフチル、またはビフェニル、この各々は、非置換であるかまたは $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C F_3$ 、 $O C F_3$ 、 $C O O H$ 、もしくは $C O N H_2$ の 1 つ以上で置換されている、

5 員～7 員の単環式複素環式環または 9 員～10 員の二環式複素環式環、該複素環式環は、飽和または不飽和であり得、そして N 、 O および S からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む、

$C_1 \sim 4$ アルキル、非置換であるかまたはヒドロキシ、 $C O O H$ 、アミノ、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクロアルキルのうち 1 つ以上で置換されている、

$C F_3$ 、

$C_3 \sim 7$ シクロアルキル、

$C_7 \sim 12$ 二環式アルキル、あるいは

10

20

30

40

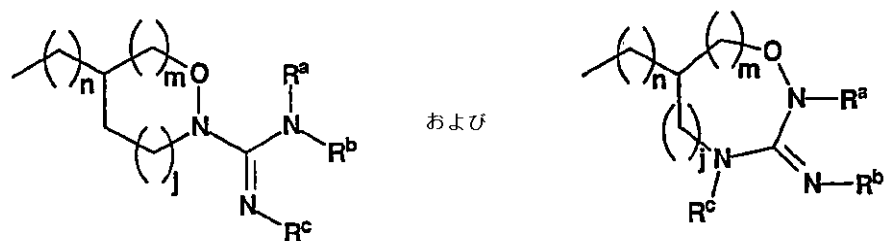
50

$C_{10 \sim 16}$ 三環式アルキルであり；

R^5 は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、または $C_2 \sim 4$ アルケニルであり；

A は、以下

【化 3】



10

のうちの 1 つであり、 R^a 、 R^b および R^c は、独立して、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アルコキシカルボニルオキシ、シアノ、または $-CO_2R^w$ であり、ここで R^w は、アルキル、シクロアルキル、フェニル、ベンジル、

【化 4】



20

であり、ここで、 R^d および R^e は、独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニルまたはフェニルであり、 R^f は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニルまたはフェニルであり、 R^g は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニルまたはフェニルであり、そして R^h は、アラルキルまたは $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

各 n は、 $0 \sim 4$ 、好ましくは $0 \sim 2$ であり；

各 m は、 $0 \sim 4$ 、好ましくは $0 \sim 2$ であり；そして

各 j は、 $0 \sim 4$ 、好ましくは $0 \sim 2$ であり；

ただし、 n 、 m 、および j が全て 0 ではない、

化合物。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物であって、ここで、

R^3 が、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、または CF_3 であり；

m が、 $0 \sim 2$ であり；

n が、 $0 \sim 2$ であり；そして

j が、 $0 \sim 2$ であり、ただし n 、 m 、 j の全てが 0 ではない、化合物。

【請求項 3】

R^3 が $C_1 \sim 4$ アルキルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^4 が水素またはハロゲンである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

W が H または R^1 である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

請求項 5 に記載の化合物であって、ここで

R^1 が、

R^2 、

$R^2(CH_2)_tC(R^{12})_2$ 、ここで、 t は $0 \sim 3$ であり、そして各 R^{12} は、同じかまたは異なり得る、

30

40

50

$R^2 C (R^{1,2})_2 (CH_2)_t$ 、ここで、 t は 0～3 であり、各 $R^{1,2}$ は、同じかまたは異なり得、そしてここで、 $(R^{1,2})_2$ はまた、これらが結合する C と共に、3 員～7 員のシクロアルキル環を形成し得る、

$R^2 CH_2 C (R^{1,2})_2 (CH_2)_q$ 、ここで、 q は 0～2 であり、そして各 $R^{1,2}$ は、同じかまたは異なり得、そしてここで、 $(R^{1,2})_2$ はまた、これらが結合する C と一緒になって、3 員～7 員のシクロアルキル環を形成し得る、

$(R^2) CH (CH_2)_r$ 、ここで、 r は 0～4 であり、 R^2 は、同じかまたは異なり得、そしてここで、 $(R^2)_2$ はまた、これらが結合する C と一緒になって、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_7 \sim 12$ ビシクロアルキル、 $C_{10} \sim 16$ トリシクロアルキル、または N、O もしくは S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 5 員～7 員の飽和もしくは不飽和の単環式複素環もしくは二環式複素環を形成し得る、 10

$R^2 CF_2 C (R^{1,2})_2 (CH_2)_q$ 、ここで、 q は 0～2 であり、そして各 $R^{1,2}$ は同じかまたは異なり、そしてここで、 $(R^{1,2})_2$ は、これらが結合する C と一緒になって、3 員～7 員のシクロアルキル環を形成し得る、あるいは

$R^2 O (CH_2)_p$ 、ここで、 p は 2～4 である、であり；

R^2 が、

フェニルまたはナフチル、この各々は、必要に応じて $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、 CF_3 、 OCF_3 または $SO_2 NH_2$ のうち 1 つ以上で置換されている、 20

5 員～7 員の単環式環または 9 員～10 員の二環式環、ここで、該環は、N、O および S から選択される 0～4 個のヘテロ原子を有し、飽和または不飽和であり、必要に応じてハロゲンまたはヒドロキシで置換されている、

ヒドロキシ、 $COOH$ 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 CF_3 、 $N(CH_3)_2$ 、 $-C_1 \sim 3$ アルカリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルのうち 1 つ以上で必要に応じて置換された $C_1 \sim 7$ アルキル、

CF_3 、あるいは

必要に応じてアリールで置換された $C_3 \sim 7$ シクロアルキルであり；そして $R^{1,2}$ は、水素、あるいは

ヒドロキシ、 $COOH$ 、アミノ、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルのうち 1 つ以上で必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ アルキルである、化合物。 30

【請求項 7】

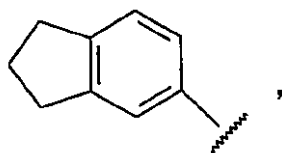
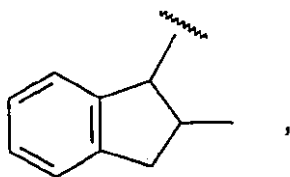
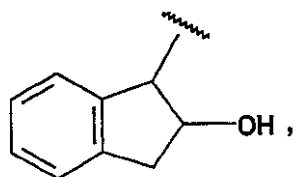
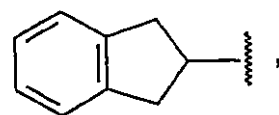
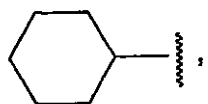
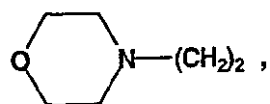
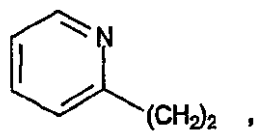
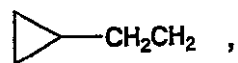
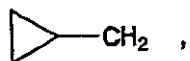
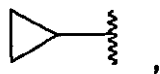
請求項 6 に記載の化合物であって、ここで、

R^3 が、水素、 CH_3 、または $CH_2 CH_3$ であり；

R^4 が、水素またはクロロであり；そして

W が、 $PhCH_2CH_2$ 、 $(CH_3)_3C$ 、 $HOOCCH_2$ 、 CF_3CH_2 、 $(CH_3)_2N(CH_2)_2$ 、 $PhCH_2O(CH_2)_2$ 、 $PhCH(CH_3)$ 、 $PhCH_2CH(COOH)$ 、 $CH_3(CH_2)_5$ 、 $PhCH_2$ 、H、 $CH_3(CH_2)_4$ 、 $CH_3CH_2CH(CH_3)CH_2$ 、 $(Ph)_2CHCH_2$ 、 $PhCH_2CH(CH_3)$ 、 $PhCH(CH_3)CH_2$ 、 $(CH_3)_2CH$ 、 $PhCH(OH)CH_2$ 、 $PhC(CH_3)_2CH_2$ 、 $(Ph)_2CHCH_2$ であるか、または W が、 40

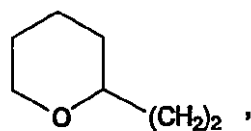
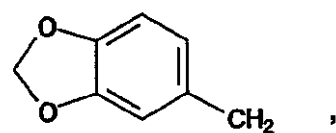
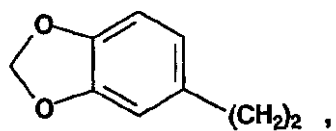
【化 5】



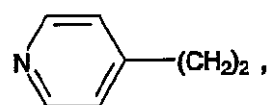
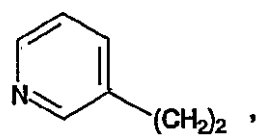
10

20

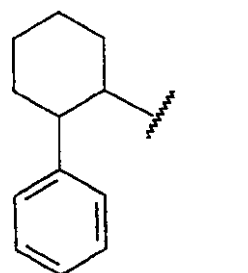
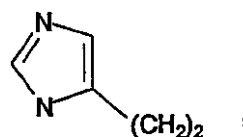
30



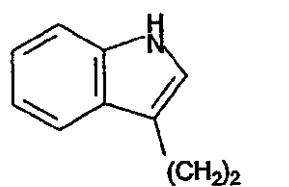
10

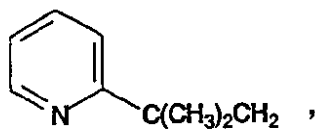
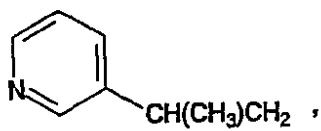
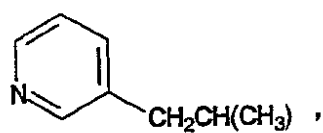
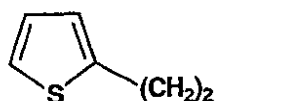
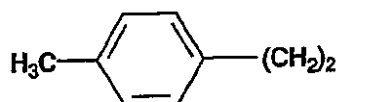
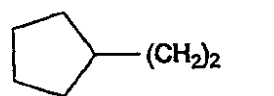
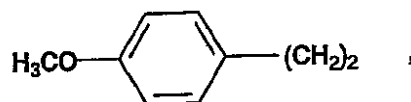
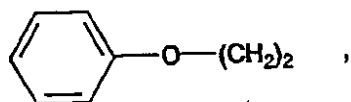
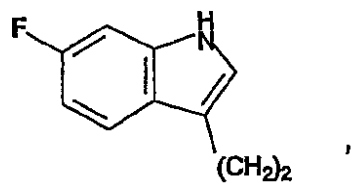


20



30

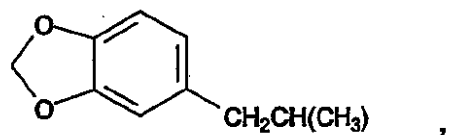
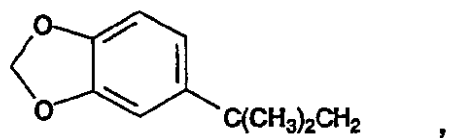
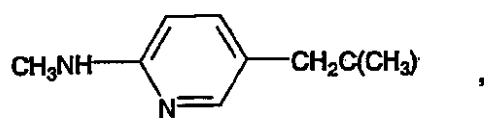




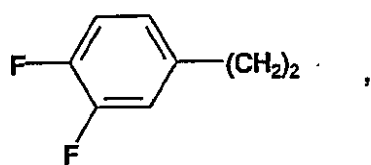
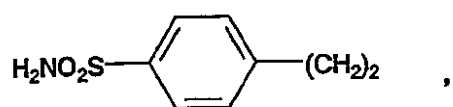
10

20

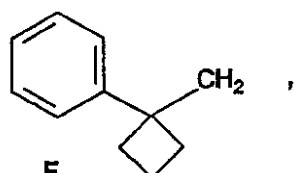
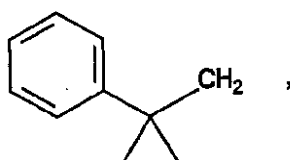
30



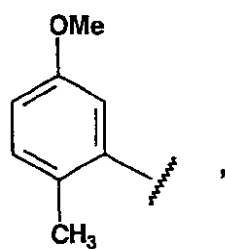
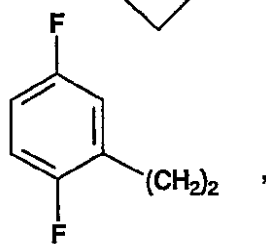
10



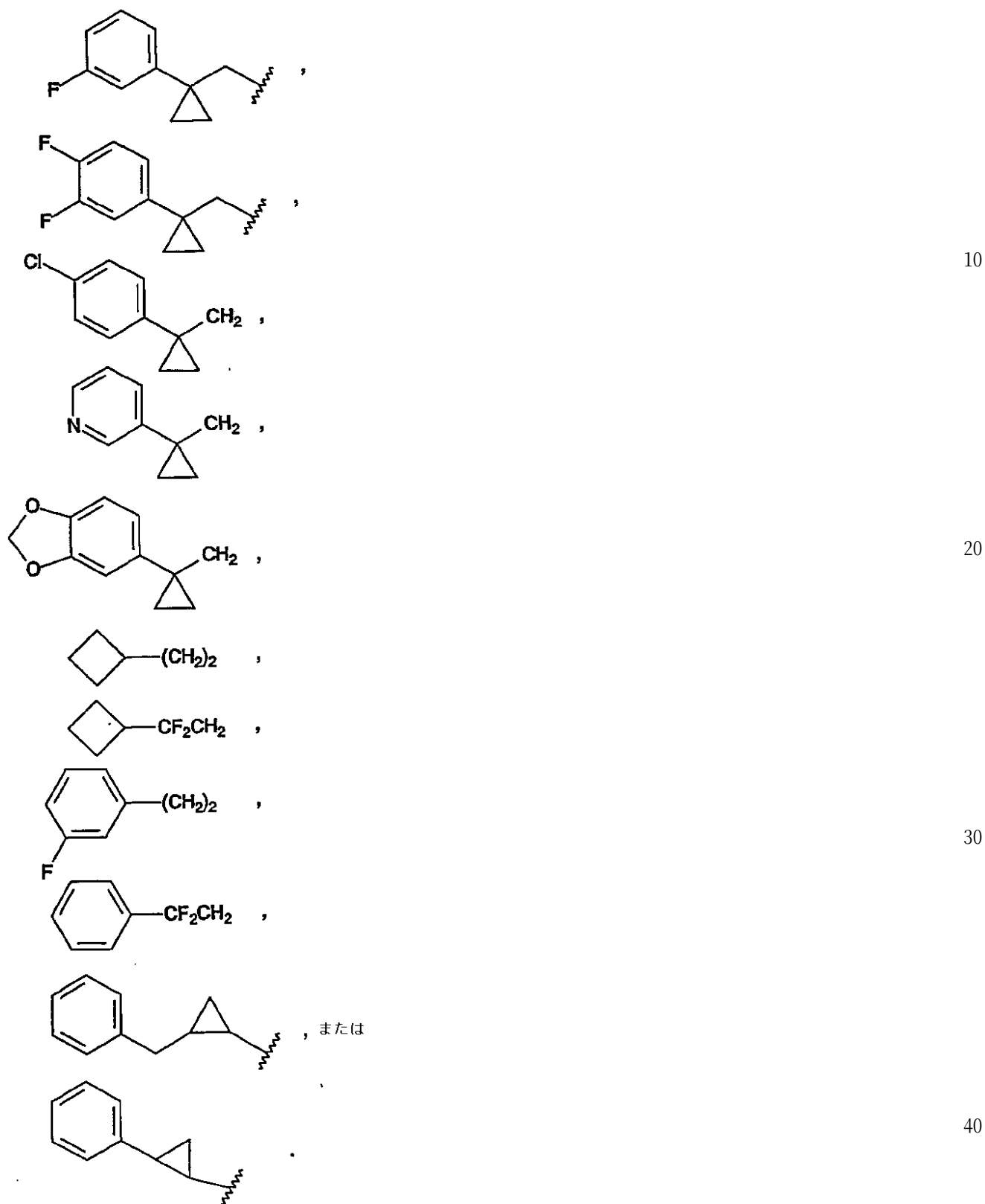
20



30



40



である、化合物。

【請求項 8】

R⁵ が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の化合物であって、ここで、R^a、R^b および R^c が、独立して、水素、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、シアノ、または -CO₂ R^w のうちの 1 つであり、ここで R^w が、各場合において、C₁ ~ 4 アルキル、C₄ ~ 7 シクロアルキルまたは

ベンジルオキシカルボニルである、化合物。

【請求項 10】

請求項 9 に記載の化合物であって、ここで、 R^a 、 R^b および R^c が、独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、 n -ブチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、シアノ、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2CH_2CH_3$ または $-CO_2CH_2CH_2CH_3$ のうちの 1 つである、化合物。

【請求項 11】

R^a 、 R^b および R^c が、各々水素である、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

R^a 、 R^b および R^c が、独立して、

10

【化 6】



のうちの 1 つであり、ここで、 $R^d \sim R^h$ は、請求項 1 において規定された通りである、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 13】

20

請求項 12 に記載の化合物であって、ここで、

R^d 、 R^e および R^g が、各々水素であり；

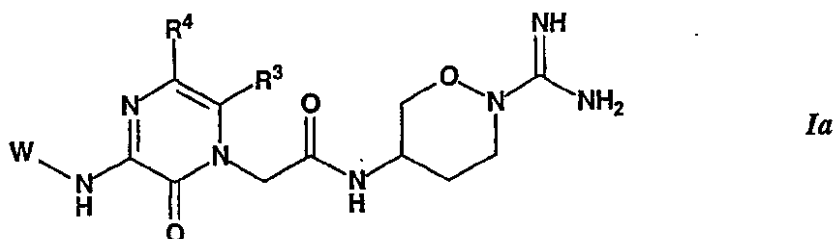
R^f が、メチルであり；そして

R^h が、ベンジルまたは *tert*-ブチルである、化合物。

【請求項 14】

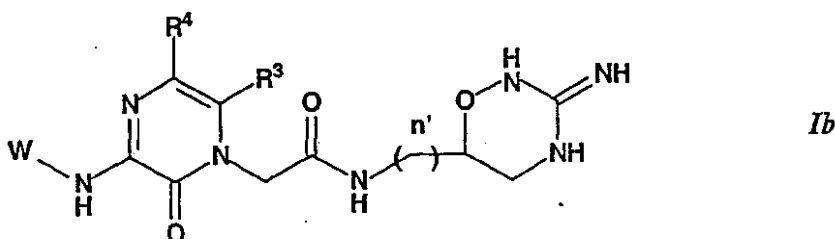
以下の式 Ia または Ib：

【化 7】



Ia

30



Ib

40

のうちの 1 つを有する、請求項 1 に記載の化合物またはその溶媒和物、水和物、もしくは薬学的に受容可能な塩であって、ここで：

W が、請求項 1 で規定した通りであり；

R^3 が、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、または $C_1 \sim 2$ アルコキシであり；

R^4 が、水素またはハロゲンであり；そして

n' が、0 または 1 である、

化合物またはその溶媒和物、水和物、もしくは薬学的に受容可能な塩。

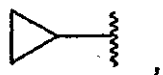
50

【請求項 15】

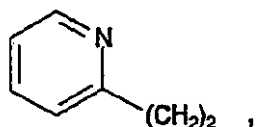
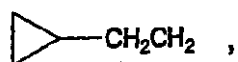
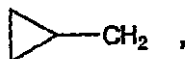
請求項 14 に記載の化合物であって、ここで、

W が、 PhCH_2CH_2 、 $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ 、 HOOCCH_2 、 CF_3CH_2 、 $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$ 、 $\text{PhCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$ 、 $\text{PhCH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{PhCH}_2\text{CH}(\text{COOH})$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5$ 、 PhCH_2 、 H 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ 、 $(\text{Ph})_2\text{CHCH}_2$ 、 $\text{PhCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{PhCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ 、 $\text{PhCH}(\text{OH})\text{CH}_2$ 、 $\text{PhC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$ 、 $(\text{Ph})_2\text{CHCH}_2$ であるか、または W が、

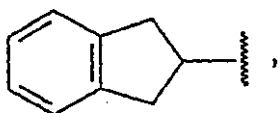
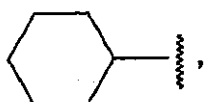
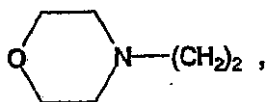
【化 8】



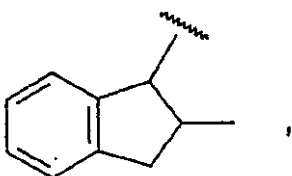
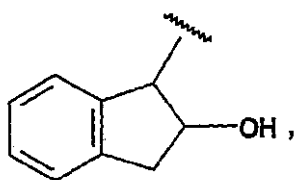
10



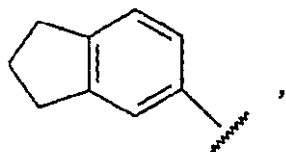
20

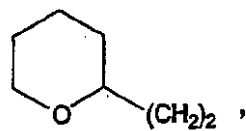
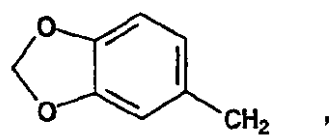
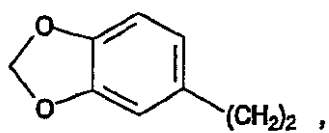


30

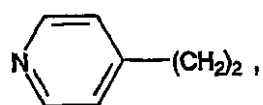
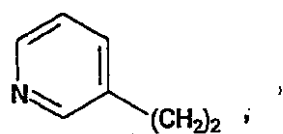


40

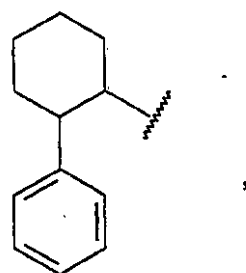
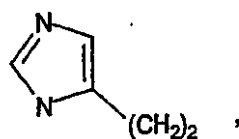




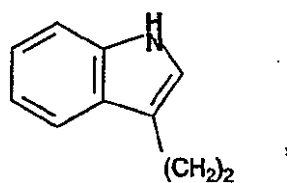
10

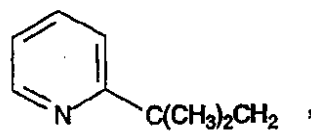
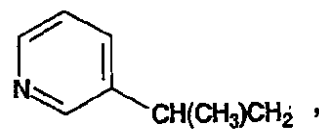
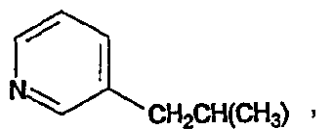
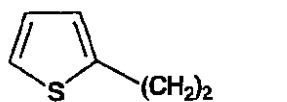
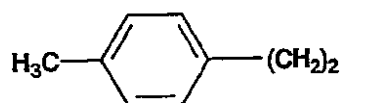
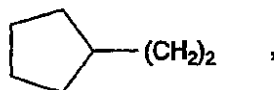
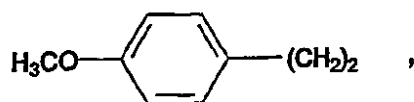
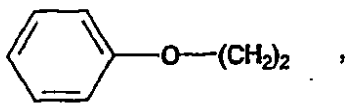
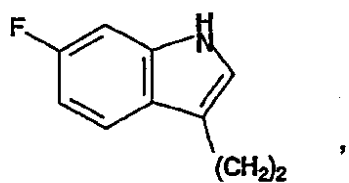


20



30

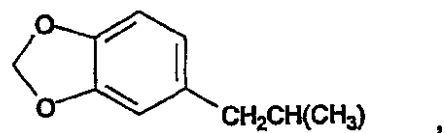
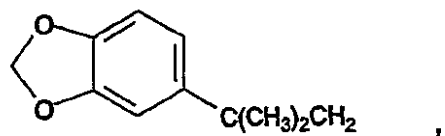
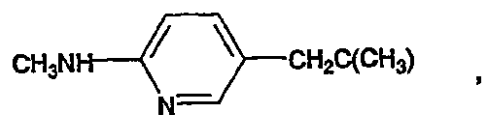




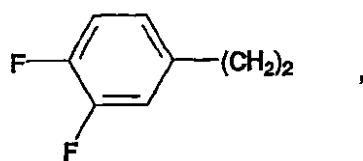
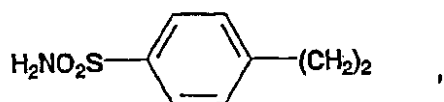
10

20

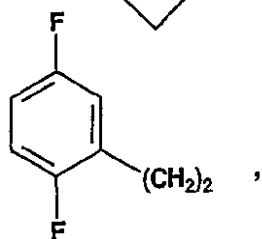
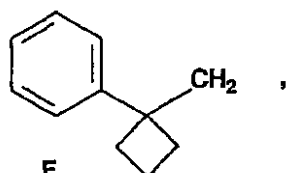
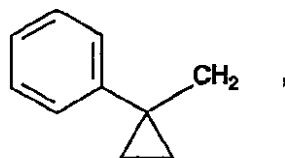
30



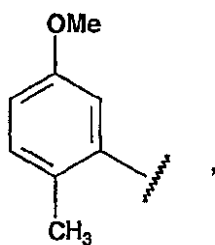
10



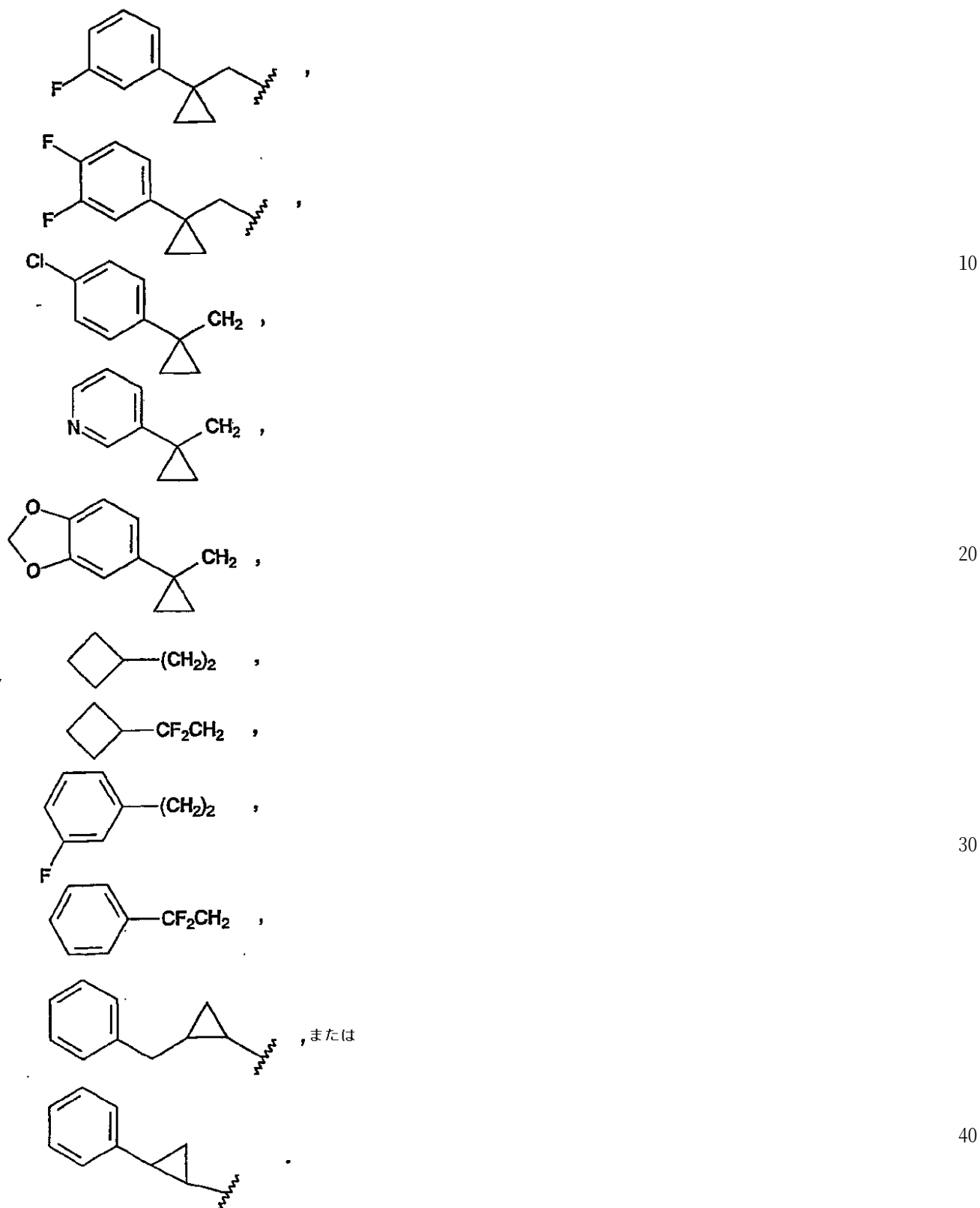
20



30



40



である、化合物。

【請求項 16】

請求項 1 に記載の化合物であって、以下：

N - (2 - カルバミイミドイル - [1, 2] オキサジナン - 5 - イル) - 2 - [6 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (2 - p - トリル - エチルアミノ) - 2 H - ピラジン - 1 - イル] - アセトアミド；

2 - [3 - (2, 2 - ジフルオロ - 2 - フェニル - エチルアミノ) - 6 - メチル - 2 - オ 50

キソ-2 H-ピラジン-1-イル] - N- (3-イミノ- [1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル) - アセトアミド;

N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) - 2- (6-メチル-2-オキソ-3-フェネチルアミノ-2 H-ピラジン-1-イル) - アセトアミド;

N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) - 2- (5-クロロ-6-メチル-2-オキソ-3-フェネチルアミノ-2 H-ピラジン-1-イル) - アセトアミド;

N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) - 2- [3- (2, 2-ジフェニル-エチルアミノ) - 6-メチル-2-オキソ-2 H-ピラジン-1-イル] - アセトアミド;

10

N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) - 2- [5-クロロ-3- (2, 2-ジフェニル-エチルアミノ) - 6-メチル-2-オキソ-2 H-ピラジン-1-イル] - アセトアミド;

N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) - 2- {3- [2- (4-メトキシ-フェニル) - エチルアミノ] - 6-メチル-2-オキソ-2 H-ピラジン-1-イル] - アセトアミド;

N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) - 2- {6-メチル-2-オキソ-3- [(1-フェニル-シクロブチルメチル) - アミノ] - 2 H-ピラジン-1-イル] - アセトアミド;

N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) - 2- [6-メチル-3- (2-ナフタレン-1-イル-エチルアミノ) - 2-オキソ-2 H-ピラジン-1-イル] - アセトアミド;

20

N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) - 2- [6-メチル-2-オキソ-3- (2-フェニル-ブチルアミノ) - 2 H-ピラジン-1-イル] - アセトアミド;

2- [3- (2-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル-エチルアミノ) - 6-メチル-2-オキソ-2 H-ピラジン-1-イル] - N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) - アセトアミド;

N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) - 2- [6-メチル-2-オキソ-3- (2-ピリジン-2-イル-エチルアミノ) - 2 H-ピラジン-1-イル] - アセトアミド;

30

N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) - 2- [6-メチル-2-オキソ-3- (2-オトリル-エチルアミノ) - 2 H-ピラジン-1-イル] - アセトアミド;

N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) - 2- [6-メチル-2-オキソ-3- (2-m-トリル-エチルアミノ) - 2 H-ピラジン-1-イル] - アセトアミド;

N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) - 2- [6-メチル-2-オキソ-3- [2- (2-トリフルオロメチル-フェニル) - エチルアミノ] - 2 H-ピラジン-1-イル] - アセトアミド;

40

N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) - 2- {6-メチル-2-オキソ-3- [2- (3-トリフルオロメチル-フェニル) - エチルアミノ] - 2 H-ピラジン-1-イル] } - アセトアミド;

N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) - 2- {6-メチル-2-オキソ-3- [2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) - エチルアミノ] - 2 H-ピラジン-1-イル] } - アセトアミド;

N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) - 2- {3- [2- (3, 5-ジメチル-フェニル) - エチルアミノ] - 6-メチル-2-オキソ-2 H-ピラジン-1-イル] } - アセトアミド;

N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) - 2- [3- (イ

50

ンダン-2-イルアミノ)-6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル]-アセトアミド;

N-(2-カルバムイミドイル-[1, 2]オキサジナン-5-イル)-2-{3-[2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-エチルアミノ]-6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル]}-アセトアミド;

N-(2-カルバムイミドイル-[1, 2]オキサジナン-5-イル)-2-[3-(2-インダン-5-イル-エチルアミノ-6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル)-アセトアミド;

N-(2-カルバムイミドイル-[1, 2]オキサジナン-5-イル)-2-{3-[2-(2-フルオロフェニル)-エチルアミノ]-6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル]}-アセトアミド; 10

N-(2-カルバムイミドイル-[1, 2]オキサジナン-5-イル)-2-{3-[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-エチルアミノ]-6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル]}-アセトアミド;

N-(2-カルバムイミドイル-[1, 2]オキサジナン-5-イル)-2-{3-[2-(4-フルオロフェニル)-エチルアミノ]-6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル]-アセトアミド;

N-(2-カルバムイミドイル-[1, 2]オキサジナン-5-イル)-2-{3-[2-(4-エチルフェニル)-エチルアミノ]-6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル]}-アセトアミド; 20

N-(2-カルバムイミドイル-[1, 2]オキサジナン-5-イル)-2-[6-メチル-2-オキソ-3-(2-フェニルプロピルアミノ)-2H-ピラジン-1-イル]-アセトアミド;

N-(2-カルバムイミドイル-[1, 2]オキサジナン-5-イル)-2-{3-[2-(3, 4-ジメチルフェニル)-エチルアミノ]-6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル]-アセトアミド;

N-(2-カルバムイミドイル-[1, 2]オキサジナン-5-イル)-2-[6-メチル-3-(2-ナフタレン-2-イル-エチルアミノ)-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル]-アセトアミド;

N-(2-カルバムイミドイル-[1, 2]オキサジナン-5-イル)-2-[3-(2, 2-ジフェニルプロピルアミノ)-6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル]-アセトアミド; 30

N-(2-カルバムイミドイル-[1, 2]オキサジナン-5-イル)-2-{3-[2-(1H-インドール-3-イル)-エチルアミノ]-6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル]-アセトアミド;

N-(2-カルバムイミドイル-[1, 2]オキサジナン-5-イル)-2-{6-メチル-3-[2-(4-メチルナフタレン-1-イル)-エチルアミノ]-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル]}-アセトアミド;

N-(2-カルバムイミドイル-[1, 2]オキサジナン-5-イル)-2-{3-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-エチルアミノ]-6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル]}-アセトアミド; 40

N-(2-カルバムイミドイル-[1, 2]オキサジナン-5-イル)-2-[3-(2, 2-ジフルオロ-2-フェニル-エチルアミノ)-6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル]-アセトアミド;

N-(3-イミノ[1, 2, 4]オキサジナン-6-イルメチル)-2-(6-メチル-2-オキソ-3-フェネチルアミノ-2H-ピラジン-1-イル)-アセトアミド;

2-(5-クロロ-6-メチル-2-オキソ-3-フェネチルアミノ-2H-ピラジン-1-イル)-N-(3-イミノ[1, 2, 4]オキサジアジナン-6-イルメチル)-アセトアミド;

2-[3-(2, 2-ジフェニル-エチルアミノ)-6-メチル-2-オキソ-2H-ピ 50

- ラジン-1-イル]-N-(3-イミノ-[1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル)-アセトアミド;
- 2-[5-クロロ-3-(2, 2-ジフェニル-エチルアミノ)-6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル]-N-(3-イミノ-[1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル)-アセトアミド;
- N-(3-イミノ-[1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル)-2-[6-メチル-2-オキソ-3-(2-p-トリル-エチルアミノ)-2H-ピラジン-1-イル]-アセトアミド;
- N-(3-イミノ-[1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル)-2-{3-[2-(4-メトキシ-フェニル)-エチルアミノ]-6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル}-アセトアミド; 10
- N-(3-イミノ-[1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル)-2-{6-メチル-2-オキソ-3-[(1-フェニル-シクロブチルメチル)-アミノ]-2H-ピラジン-1-イル}-アセトアミド;
- N-(3-イミノ-[1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル)-2-[6-メチル-3-(2-ナフタレン-1-イル-エチルアミノ)-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル]-アセトアミド;
- N-(3-イミノ-[1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル)-2-[6-メチル-2-オキソ-3-(2-フェニル-ブチルアミノ)-2H-ピラジン-1-イル]-アセトアミド; 20
- 2-[3-(2-ベンゾ[1, 3] ジオキソール-5-イル-エチルアミノ)-6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル]-N-(3-イミノ-[1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル)-アセトアミド;
- N-(3-イミノ-[1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル)-2-[6-メチル-2-オキソ-3-(2-ピリジン-2-イル-エチルアミノ)-2H-ピラジン-1-イル]-アセトアミド;
- N-(3-イミノ-[1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル)-2-[6-メチル-2-オキソ-3-(2-o-トリル-エチルアミノ)-2H-ピラジン-1-イル]-アセトアミド;
- N-(3-イミノ-[1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル)-2-[6-メチル-2-オキソ-3-(2-m-トリル-エチルアミノ)-2H-ピラジン-1-イル]-アセトアミド; 30
- N-(3-イミノ-[1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル)-2-[6-メチル-2-オキソ-3-[2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-エチルアミノ]-2H-ピラジン-1-イル]-アセトアミド;
- N-(3-イミノ-[1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル)-2-[6-メチル-2-オキソ-3-[2-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-エチルアミノ]-2H-ピラジン-1-イル]-アセトアミド;
- N-(3-イミノ-[1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル)-2-{6-メチル-2-オキソ-3-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチルアミノ]-2H-ピラジン-1-イル}-アセトアミド; 40
- 2-{3-[2-(3, 5-ジメチル-フェニル)-エチルアミノ]-6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル]-N-(3-イミノ-[1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル)-アセトアミド;
- N-(3-イミノ-[1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル)-2-[3-インダン-2-イルアミノ)-6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル]-アセトアミド;
- 2-{3-[2-(3, 4-ジフルオロ-フェニル)-エチルアミノ]-6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル]-N-(3-イミノ-[1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル)-アセトアミド; 50

N- (3-イミノ- [1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル) -2- [3- (2-インダン-5-イル-エチルアミノ) -6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル} -アセトアミド ;

2- {3- [2- (2-フルオロ-フェニル) -エチルアミノ] -6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル} -N- (3-イミノ- [1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル) -アセトアミド ;

2- {3- [2- (3, 4-ジメトキシ-フェニル) -エチルアミノ] -6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル} -N- (3-イミノ- [1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル) -アセトアミド ;

2- {3- [2- (4-フルオロ-フェニル) -エチルアミノ] -6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル} -N- (3-イミノ- [1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル) -アセトアミド ;

2- {3- [2- (4-エチル-フェニル) -エチルアミノ] -6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル} -N- (3-イミノ- [1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル) -アセトアミド ;

N- (3-イミノ- [1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル) -2- [6-メチル-2-オキソ-3- (2-フェニル-プロピルアミノ) -2H-ピラジン-1-イル] -アセトアミド ;

2- {3- [2- (3, 4-ジメチル-フェニル) -エチルアミノ] -6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル} -N- (3-イミノ- [1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル) -アセトアミド ;

N- (3-イミノ- [1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル) -2- [6-メチル-3- (2-ナフタレン-2-イル-エチルアミノ) -2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル] -アセトアミド ;

2- [3- (2, 2-ジフェニル-プロピルアミノ) -6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル] -N- (3-イミノ- [1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル) -アセトアミド ;

N- (3-イミノ- [1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル) -2- {3- [2- (1H-インドール-3-イル) -エチルアミノ] -6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル} -アセトアミド ;

N- (3-イミノ- [1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル) -2- {6-メチル-3- [2- (4-メチル-ナフタレン-1-イル) -エチルアミノ] -2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル} -アセトアミド ;

2- {3- [2- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -エチルアミノ] -6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル} -N- (3-イミノ- [1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル) -アセトアミド ;

N- (3-イミノ- [1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル) -2- [6-メチル-2-オキソ-3- (2-p-トリル-エチルアミノ) -2H-ピラジン-1-イル] -アセトアミド ; および

2- [3- (2, 2-ジフルオロ-2-フェニル-エチルアミノ) -6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル] -N- (3-イミノ- [1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル) -アセトアミド、

のうちの1つである化合物、ならびにその薬学的に受容可能な塩。

【請求項17】

R¹ が、放射性原子を含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項18】

前記放射性原子が、I-125、I-131およびI-123から選択される放射性ヨウ素原子である、請求項17に記載の化合物。

【請求項19】

請求項1に記載の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む、薬学的組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 20】

請求項 14 に記載の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む、薬学的組成物。

【請求項 21】

請求項 16 に記載の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む、薬学的組成物。

【請求項 22】

プロテアーゼを阻害する方法であって、該方法は、該プロテアーゼを、請求項 1 に記載の化合物と接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 23】

前記プロテアーゼが、白血球好中球エラスターゼ、キモトリプシン、トリプシン、膵臓エラスターゼ、カテプシン G、トロンビン、第 Xa 因子、サーモリシン、またはペプシンである、請求項 22 に記載の方法。 10

【請求項 24】

前記プロテアーゼがトロンビンである、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 25】

表面の血栓形成性を減少する方法であって、該方法は、請求項 1 に記載の化合物を、該表面にコーティング、包埋、吸着、または共有結合させる工程を包含する、方法。

【請求項 26】

哺乳動物における異常なタンパク分解を処置する方法であって、該方法は、該哺乳動物に請求項 1 に記載の化合物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 27】

哺乳動物における、虚血、ウイルス感染、発作、癌、再狭窄、心筋梗塞、敗血症性ショックの間に生じる播種性筋肉内凝血異常、不安定狭心症、外傷によって引き起こされる播種性筋肉内凝血異常、冠状動脈バイパス、股関節部置換、血栓崩壊治療、敗血症、血液透析、成人呼吸促進症候群、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、硬化、転移、化学療法のための凝固能亢進、アルツハイマー病、ダウン症候群、眼におけるフィブリン形成、創傷治癒、または炎症に関連する血栓症を処置する方法であって、該方法は、該哺乳動物に、請求項 1 に記載の化合物を投与する工程を包含する、方法。 20

【請求項 28】

哺乳動物における血液凝固を減少する方法であって、該方法は、該哺乳動物に、請求項 1 に記載の化合物を投与する工程を包含する、方法。 30

【請求項 29】

哺乳動物中のトロンビンを検出する方法であって、該方法は、以下：

(a) 該哺乳動物に請求項 17 に記載の化合物を投与する工程；および

(b) 該トロンビンに結合した該化合物を検出する工程、

を包含する、方法。

【請求項 30】

前記表面がステントである、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 31】

約 0.1 mg ～ 約 500 mg の請求項 1 に記載の化合物を含む、薬学的投薬形態。

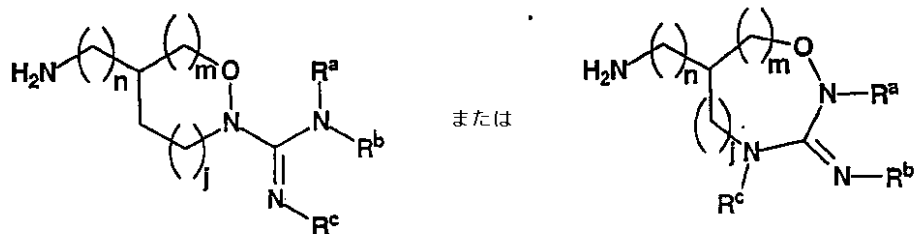
【請求項 32】

非経口投与または経口投与に適応した、請求項 31 に記載の投薬形態。 40

【請求項 33】

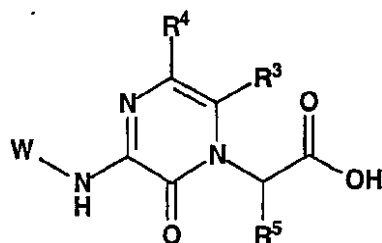
請求項 1 に記載の化合物を調製するためのプロセスであって、該プロセスは、以下：
以下の式：

【化 9】



の化合物またはその塩を、以下の式 I I の化合物：

【化 10】



II

と縮合またはカップリングする工程を包含し、ここで、W、R³、R⁴、R⁵、R^a、R^b、R^c、n、mおよびjは、請求項1で規定した通りである、プロセス。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の背景)

(発明の分野)

本発明は、タンパク質分解酵素インヒビターとして機能する新規化合物に関する。特に、新規のクラスのトロンビンインヒビターに関する。

【0002】

(関連分野)

プロテアーゼは、単結合（特にペプチド結合）でタンパク質を切断する酵素である。プロテアーゼは、4つの一般的なクラス：セリンプロテアーゼ、チオールまたはシステイニルプロテアーゼ、酸またはアスパルチルプロテアーゼ、およびメタロプロテアーゼ、に分類され得る（Cuyper sら、J. Biol. Chem. 257:7086 (1982)）。プロテアーゼは、種々の生物学的活性（例えば、血餅の消化、形成、および溶解、再生、ならびに外来細胞および外来生物に対する免疫応答）に必須である。異常なタンパク質分解は、ヒトおよび他の哺乳動物における多くの疾患状態に関連する。ヒト好中球プロテアーゼ、エラスターゼ、およびカテプシンGは、組織破壊により特徴付けられる疾患状態に寄与すると考えられている。これらの疾患状態として、気腫、慢性関節リウマチ、角膜潰瘍、および糸球体腎炎が挙げられる（Barret、Enzyme Inhibitors as Drugs、Sandler編、University Park Press、Baltimore、(1980)）。さらなるプロテアーゼ（例えば、プラスミン、C-1エステラーゼ、C-3コンバターゼ、ウロキナーゼ、プラスミノゲンアクチベーター、アクロシン、およびカリクレイン）は、哺乳動物の正常な生物学的機能において重要な役割を果たす。多くの場合、哺乳動物の治療的処置の課程において、1つ以上のタンパク質分解酵素の機能を破壊することが有益である。

【0003】

セリンプロテアーゼとして、エラスターゼ（ヒト白血球）、カテプシンG、プラスミン、C-1エステラーゼ、C-3コンバターゼ、ウロキナーゼ、プラスミノゲンアクチベーター、アクロシン、キモトリプシン、トリプシン、トロンビン、第Xa因子、およびカリクレインのような酵素が挙げられる。

【0004】

ヒト白血球エラスターゼは、炎症の部位で多形核白血球により放出される。従って、この

10

20

30

40

50

エラスターゼは、多くの疾患状態に対する寄与要因である。カテプシンGは、別のヒト好中球セリンプロテアーゼである。これらの酵素の活性を阻害する能力を有する化合物は、痛風、慢性関節リウマチ、および他の炎症性疾患の処置において、および気腫の処置において有用な抗炎症効果を有すると考えられる。キモトリプシンおよびトリプシンは、消化酵素である。これらの酵素のインヒビターは、膵炎の処置において有用である。ウロキナーゼおよびプラスミノゲンアクチベーターのインヒビターは、過剰な細胞増殖疾患状態（例えば、良性前立腺肥大、前立腺癌、および乾癬）の処置において有用である。

【0005】

セリンプロテアーゼのトロンビン、止血および血栓症において中心的な役割を果たし、そして多機能性タンパク質として、血小板、内皮細胞、平滑筋細胞、白血球、心臓、およびニューロンに対する多くの効果を有する。内因性経路（接触活性化）または外因性経路（非内皮表面に対する血漿の曝露、血管壁に対する損傷、または組織因子の放出による活性化）のいずれかを通じた凝血カスケードの活性化は、トロンビンに収束する一連の生化学的事象を導く。トロンビンは、フィブリノーゲンを切断し、最終的に、止血栓（餅形成）を誘導し、細胞表面トロンビンレセプターの特有のタンパク質分解性切断を通して血小板を強力に活性化し（Coughlin, Seminars in Hematology 31(4):270-277(1994)）、そしてフィードバック機構を通してその独自の生成物を自己増幅する。従って、トロンビン機能のインヒビターは、心臓血管疾患および非心臓血管疾患の宿主における治療的可能性を有する。

10

【0006】

第Xa因子は、凝血経路における別のセリンプロテアーゼである。第Xa因子は、リン脂質膜において第Va因子およびカルシウムに結合し、それによってプロトロンビナーゼ複合体を形成する。次いで、このプロトロンビナーゼ複合体は、プロトロンビンをトロンビンに変換する（Claesson, Blood Coagulation and Fibrinolysis 5:411-436(1994); Harker, Blood Coagulation and Fibrinolysis 5(補遺1):S47-S58(1994)）。第Xa因子のインヒビターは、トロンビンを直接的に阻害する因子以上の利点を提供すると考えられる。なぜなら、トロンビンインヒビターはなお、有意な新規のトロンビン生成を許容するからである（LefkovitsおよびTopol, Circulation 90(3):1522-1536(1994); Harker, Blood Coagulation and Fibrinolysis 5(補遺1):S47-S58(1994)）。

20

30

【0007】

インビボでの血管内血栓の診断的な画像化方法は、以前に報告されている。これらの画像化方法は、放射性原子または常磁性原子を用いて検出可能に標識された化合物を使用する。例えば、 γ 放射核In-111を用いて標識された血小板は、血栓を検出するための画像化剤として使用され得る（Thakur, M. L. ら、Thromb Res. 9:345(1976); Powers ら、Neurology 32:938(1982)）。Tc-99mを用いて標識された血栓分解酵素ストレプトキナーゼは、画像化剤として提案された（Wong, 米国特許第4,418,052号(1983)）。 γ 放射核I-125およびI-131を用いて標識された、Staphylococcus aureusのフィブリン結合ドメイン由来のプロテインAは、画像化剤として提案された（Pang, 米国特許第5,011,686号(1991)）。フィブリンに対する特異性を有し（フィブリノーゲンと対比して）、そしてTc-99mを用いて標識されたモノクローナル抗体は、画像化剤として提案された（Berger ら、米国特許第5,024,829号(1991); Dean ら、米国特許第4,980,148号(1990)）。急性心筋梗塞に対する血栓崩壊により処置された患者の磁気共鳴画像化における、常磁性造影剤（ガドリニウムジエチレントリアミン五酢酸）の使用が、報告されている（De Roos, A. ら、Int. J. Card. Imaging 7:133(1991)）。放射線標識および常磁気標識した α -ケトアミド誘導体もまた、血栓画像化剤として提案さ

40

50

れている（A b e l m a n ら、米国特許第 5, 6 5 6, 6 0 0 号）。

【0008】

強力かつ選択的なプロテアーゼインヒビターであり、そして現在利用可能なプロテアーゼインヒビターよりも大きなバイオアベイラビリティおよび小さな副作用を有する非ペプチド化合物に対して、必要性が存在し続けている。従って、強力な阻害能および低い哺乳動物毒性により特徴付けられる、新規クラスの強力なプロテアーゼインヒビターは、多くの哺乳動物のタンパク質分解性疾患状態の処置を含む、種々の状態に対する潜在的に価値のある治療剤である。

【0009】

（発明の要旨）

本発明は、式 I（以下）を有する新規の環状オキシグアニジンピラジノンに関する。式 I の化合物を調製するためのプロセス、ならびに式 I の化合物および 1 つ以上の薬学的に受容可能なキャリアまたは希釈剤を含む薬学的組成物もまた、提供される。本発明の新規化合物は、プロテアーゼ、特にトリプシン様セリンプロテアーゼ（例えば、キモトリプシン、トリプシン、トロンビン、プラスミン、および第 X a 因子）の強力なインヒビターである。この化合物は、トロンビンの直接的、選択的な阻害を介して抗血栓活性を示すか、または抗血栓活性を有する化合物を形成するのに有用な中間体であることが確かである。有効量の式 I の化合物を投与することによる、哺乳動物における異常なタンパク質分解を阻害または処置する方法、および哺乳動物における血栓症、虚血、発作、再狭窄、または炎症を処置する方法もまた提供される。

【0010】

本発明は、血液血小板の喪失を阻害するための組成物、血液血小板凝集体の形成を阻害するための組成物、フィブリンの形成を阻害するための組成物、血栓形成を阻害するための組成物、および哺乳動物における塞栓形成を阻害するための組成物を含む。この組成物は、薬学的に受容可能なキャリア中に本発明の化合物を含む。これらの組成物は、必要に応じて、抗凝血剤、抗血小板剤、および血栓分解剤を含み得る。この組成物は、所望の阻害をもたらすために、血液、血液生成物、または哺乳動物器官に添加され得る。

【0011】

哺乳動物における異常なタンパク質分解を阻害または処置する方法、および心筋梗塞；不安定狭心症；発作；再狭窄；深在静脈血栓症；外傷、敗血症、または腫瘍転移により引き起こされる血管内凝固症候群；血液透析；心肺バイパス手術；成人呼吸窮迫症候群；内毒素ショック；慢性関節リウマチ；潰瘍性大腸炎；硬化；転移；化学療法時の凝固能亢進；アルツハイマー病；ダウン症候群；眼内でのフィブリン形成；および創傷治癒を処置するための方法もまた、提供される。本発明の化合物の他の使用は、血液収集、血液循環、および血液貯蔵において使用されるデバイス（例えば、カテーテル、血液透析機、血液収集シリンジおよびチューブ、血液線、ならびにステント）の製造において使用される物質に埋め込まれているかまたは物理的に結合されているかのいずれかの抗凝血剤としての使用である。

【0012】

本発明はまた、本発明の化合物を哺乳動物における表面に共有結合または非共有結合のいずれかで結合することにより、この表面の血栓形成性を減少させるための方法を含む。

【0013】

別の局面において、本発明は、哺乳動物における血栓のインビボでの画像化に有用な組成物を含む。この組成物は、身体の外側で検出され得る本発明の化合物を含む。本発明の化合物および検出可能な標識（例えば、放射性原子または常磁性原子）を含む組成物が好ましい。

【0014】

別の局面において、本発明は、哺乳動物における血栓のインビボでの画像化に有用な診断用組成物を提供する。この組成物は、薬学的に受容可能なキャリアおよび診断的に有効な量の本発明の化合物または組成物を含む。

【0015】

別の局面において、本発明は、哺乳動物における血栓のインビボでの画像化に有用な方法を含む。

【0016】

別の局面において、本発明は、本発明のオキシグアニジン化合物を調製するためのプロセスを含む。

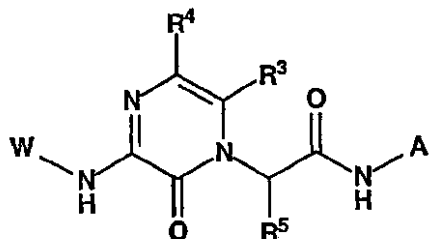
【0017】

(好ましい実施形態の詳細な説明)

本発明の化合物は、以下の式 I の化合物：

【0018】

【化11】



I

あるいはその溶媒和物、水和物、または薬学的に受容可能な塩を含み、ここで：

Wは、水素、 R^1 、 $R^1 OCO$ 、 $R^1 CO$ 、 $R^1 (CH_2)_s NHCO$ 、または $(R^1)_2 CH (CH_2)_s NHCO$ であり、

ここでsは0～4であり；

R^1 は、

R^2 、

$R^2 (CH_2)_t C (R^{12})_2$ 、ここで、tは0～3であり、そして各 R^{12} は同じであっても異なってもよい、

$(R^2) (OR^{12}) CH (CH_2)_p$ 、ここで、pは1～4である、

$(R^2)_2 (OR^{12}) C (CH_2)_p$ 、ここで、pは1～4である、

$R^2 C (R^{12})_2 (CH_2)_t$ 、ここで、tは0～3であり、そして各 R^{12} は同じであっても異なってもよく、ここで、 $(R^{12})_2$ はまた、Cと共に $C_3 \sim 7$ シクロアルキルで表される環を形成し得る、

$R^2 CF_2 C (R^{12})_2 (CH_2)_q$ 、ここで、qは0～2であり、そして各 R^{12} は同じであっても異なってもよく、ここで、 $(R^{12})_2$ はまた、Cと共に $C_3 \sim 7$ シクロアルキルで表される環を形成し得る、

$R^2 CH_2 C (R^{12})_2 (CH_2)_q$ 、ここで、qは0～2であり、そして各 R^{12} は同じであっても異なってもよく、ここで、 $(R^{12})_2$ はまた、Cと共に $C_3 \sim 7$ シクロアルキルで表される環を形成し得る、

$(R^2)_2 CH (CH_2)_r$ 、ここで、rは0～4であり、そして各 R^2 は同じであっても異なってもよく、そしてここで、 $(R^2)_2$ はまた、CHと共に $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_7 \sim 12$ 二環式アルキル、 $C_{10} \sim 16$ 三環式アルキル、または5員～7員の単環式もしくは二環式の複素環式環で表される環を形成し得、この複素環式環は、飽和または不飽和であり得、そしてN、O、およびSからなる群より選択される1～3個のヘテロ原子を含む、

$R^2 O (CH_2)_p$ 、ここで、pは2～4である、

$(R^2)_2 CF (CH_2)_r$ 、ここで、rは0～4であり、そして各 R^{12} は同じであっても異なってもよく、ここで $(R^{12})_2$ はまた、Cと共に $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_7 \sim 12$ 二環式アルキル、 $C_{10} \sim 16$ 三環式アルキル、または5員～7員の単環式もしくは二環式の複素環式環で表される環を形成し得、この複素環式環は、飽和または不飽和であり得、そしてN、O、およびSからなる群より選択される1～3個のヘテロ原子を含む、

10

20

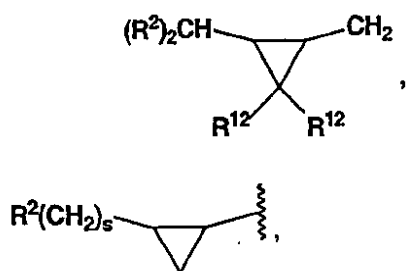
30

40

50

【0019】

【化12】



10

ここで、sは0もしくは1である、または

$R^2CF_2C(R^{12})_2$ であり；

R^2 は、

フェニル、ナフチル、またはビフェニル、これらの各々は、非置換であるかまたは $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、 CF_3 、 OCF_3 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、もしくは SO_2NH_2 のうち1つ以上で置換されている、

5員～7員の単環式複素環式環または9員～10員の二環式複素環式環または非複素環式環、ここで、これらは飽和または不飽和であり得、ここでこの複素環式環は、N、OおよびSからなる群より選択される1～4個のヘテロ原子を含み、そしてここで、この複素環式環または非複素環式環は、非置換であるかまたはハロゲンもしくはヒドロキシで置換されている、

20

$C_1 \sim 7$ アルキル、非置換であるかまたはヒドロキシ、 $COOH$ 、アミノ、アリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 CF_3 、 $N(CH_3)_2$ 、 $-C_1 \sim 3$ アルキルアリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクロアルキルのうち1つ以上で置換されている、

CF_3 、

$C_3 \sim 7$ シクロアルキル、非置換であるかまたはアリールで置換されている、

$C_7 \sim 12$ 二環式アルキル、あるいは

$C_{10} \sim 16$ 三環式アルキルであり；

R^3 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、必要に応じて置換された $C_6 \sim 10$ アリール、必要に応じて置換された $C_6 \sim 10$ アラ ($C_1 \sim 6$) アルキル、必要に応じて置換されたヘテロアリール、トリフルオロメチル、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキル、シアノ、ニトロ、カルボキサミド、 $-CO_2R^x$ 、 $-CH_2OR^x$ または $-OR^x$ であり、ここで R^x は、各々の場合において、独立して水素、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_3 \sim 7$ シクロアルキルのうちの1つであり、ここでアルキル基またはシクロアルキル基は、必要に応じて1つ以上の不飽和を有し得る；

30

R^4 は、水素またはハロゲンであり；

R^{12} は、

水素、フェニル、ナフチル、またはビフェニル、これらの各々は、非置換であるかまたは $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、 CF_3 、 OCF_3 、 $COOH$ 、もしくは $CONH_2$ の1つ以上で置換されている、

40

5員～7員の単環式複素環式環または9員～10員の二環式複素環式環、この複素環式環は、飽和または不飽和であり得、そしてN、OおよびSからなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、

$C_1 \sim 4$ アルキル、非置換であるかまたはヒドロキシ、 $COOH$ 、アミノ、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクロアルキルのうち1つ以上で置換されている、

CF_3 、

$C_3 \sim 7$ シクロアルキル、

$C_7 \sim 12$ 二環式アルキル、あるいは

$C_{10} \sim 16$ 三環式アルキルであり；

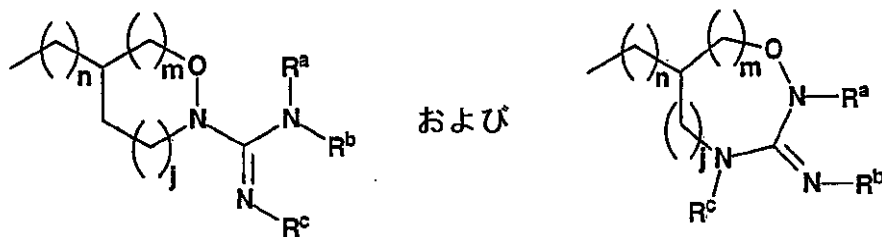
50

R^5 は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、または $C_2 \sim 4$ アルケニルであり；

A は、以下

【0020】

【化13】



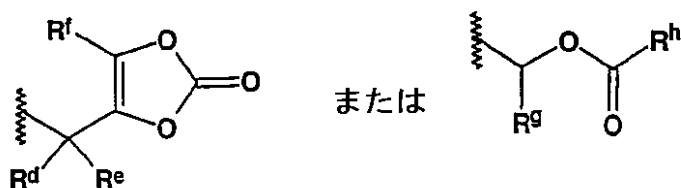
10

のうちの1つであり、ここで：

R^a 、 R^b および R^c は、独立して、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アルコシカルボニルオキシ、シアノ、または $-CO_2R^w$ であり、ここで R^w は、アルキル、シクロアルキル、フェニル、ベンジル、

【0021】

【化14】



20

であり、ここで、 R^d および R^e は、独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニルまたはフェニルであり、 R^f は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニルまたはフェニルであり、 R^g は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニルまたはフェニルであり、そして R^h は、アルキルまたは $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

各 n は、 $0 \sim 4$ 、好ましくは $0 \sim 2$ であり；

各 m は、 $0 \sim 4$ 、好ましくは $0 \sim 2$ であり；そして

各 j は、 $0 \sim 4$ 、好ましくは $0 \sim 2$ であり；

ただし、 n 、 m 、および j が全て0ではない。

30

【0022】

化合物およびその薬学的に受容可能な塩の1つのクラスにおいて、 R^3 が、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、または CF_3 であり；好ましくは、 $C_1 \sim 4$ アルキルであり、そして n が、 $0 \sim 2$ であり； m が、 $0 \sim 2$ であり；そして j が、 $0 \sim 2$ であり、ただし n 、 m 、 j の全てが0ではない。

【0023】

このクラスの1つのサブクラスの化合物およびその薬学的に受容可能な塩において、 R^4 は、水素またはハロゲンである。

【0024】

このサブクラスの1つのグループの化合物およびその薬学的に受容可能な塩において、 W は、 H または R^1 である。

40

【0025】

このグループの1つのサブグループの化合物およびその薬学的に受容可能な塩において、 R^1 は、

R^2 、

$R^2 (CH_2)_t C(R^{12})_2$ 、ここで、 t は $0 \sim 3$ であり、そして各 R^{12} は、同じであっても異なってもよい、

$R^2 C(R^{12})_2 (CH_2)_t$ 、ここで、 t は $0 \sim 3$ であり、そして各 R^{12} は、同じであっても異なってもよく、ここで、 $(R^{12})_2$ はまた、 C と共に $C_3 \sim 7$ シクロアル

50

キルで表わされる環を形成し得る、

$R^2 CH_2 C(R^{1,2})_2 (CH_2)_q$ 、ここで、 q は 0～2 であり、そして各 $R^{1,2}$ は、同じであっても異なってもよく、ここで、 $(R^{1,2})_2$ はまた、C と共に $C_3 \sim 7$ シクロアルキルで表わされる環を形成し得る、

$(R^2) CH (CH_2)_r$ 、ここで、 r は 0～4 であり、そして各 R^2 は、同じであっても異なってもよく、そしてここで、 $(R^2)_2$ はまた、CH と共に $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_7 \sim 12$ 二環式アルキル、 $C_{10} \sim 16$ 三環式アルキル、または 5 員～7 員の単環式もしくは二環式の複素環式環で表される環を形成し得、この複素環式環は、飽和または不飽和であり得、そして N、O、および S からなる群より選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む、

$R^2 CF_2 C(R^{1,2})_2 (CH_2)_q$ 、ここで、 q は 0～2 であり、そして各 $R^{1,2}$ は、同じであっても異なってもよく、ここで、 $(R^{1,2})_2$ はまた、C と共に $C_3 \sim 7$ シクロアルキルで表わされる環を形成し得る、

または

$R^2 O (CH_2)_p$ 、ここで、 p は 2～4 である

であり；

R^2 は、

フェニルまたはナフチル、これらの各々は、非置換であるかまたは $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、 CF_3 、 OCF_3 、もしくは $SO_2 NH_2$ のうち 1 つ以上で置換されている、

5 員～7 員の単環式複素環式環または 9 員～10 員の二環式複素環式環または非複素環式環、これらは飽和または不飽和であり得、ここでこの複素環式環は、N、O および S からなる群より選択される 1～4 個のヘテロ原子を含み、そしてここで、この複素環式環または非複素環式環は、非置換であるかまたはハロゲンもしくはヒドロキシで置換されている、

$C_1 \sim 7$ アルキル、この $C_1 \sim 7$ アルキルは、非置換であるかもしくはヒドロキシ、COOH、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 CF_3 、 $N(CH_3)_2$ 、 $-C_1 \sim 3$ アルキルアリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクロアルキルのうち 1 つ以上で置換されている、

CF_3 、または

$C_3 \sim 7$ シクロアルキル、この $C_3 \sim 7$ シクロアルキルは、非置換であるかまたはアリールで置換されている、

であり；そして

$R^{1,2}$ は、

ハロゲン、または

$C_1 \sim 4$ アルキル、この $C_1 \sim 4$ アルキルは、非置換であるかもしくはヒドロキシ、COOH、アミノ、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルのうちの 1 つ以上で置換されている、

である。

【0026】

化合物のこの亜群のファミリーおよびその薬学的に受容可能な塩において、

R^3 は、H、 CH_3 、または $CH_2 CH_3$ であり；

R^4 は、H または クロロであり；そして

W は、 $PhCH_2 CH_2$ 、 $(CH_3)_3 C-$ 、 $HOOCCH_2$ 、 $CF_3 CH_2$ 、 $(CH_3)_2 N(CH_2)_2$ 、 $PhCH_2 O(CH_2)_2$ 、 $PhCH(CH_3)$ 、 $PhCH_2 CH(COOH)$ 、 $CH_3(CH_2)_5$ 、 $PhCH_2$ 、H、 $CH_3(CH_2)_4$ 、 $CH_3 CH_2 CH(CH_3) CH_2$ 、 $(Ph)_2 CHCH_2$ 、 $PhCH_2 CH(CH_3)$ 、 $PhCH(CH_3) CH_2$ 、 $(CH_3)_2 CH$ 、 $PhCH(OH) CH_2$ 、 $PhC(CH_3)_2 CH_2$ 、 $(Ph)_2 CHCH_2$ 、または

【0027】

【化15】

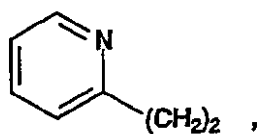
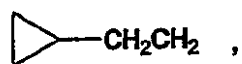
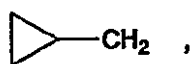
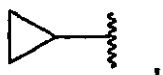
10

20

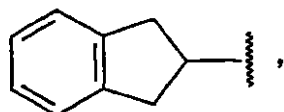
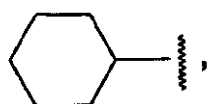
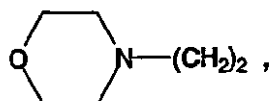
30

40

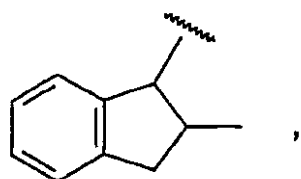
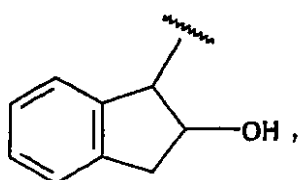
50



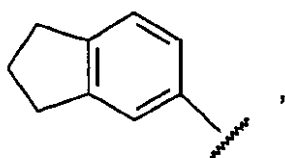
10

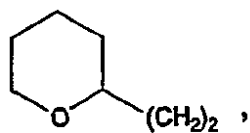
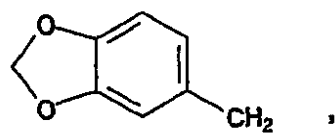
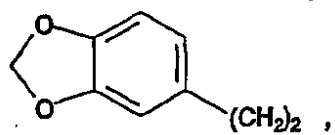


20

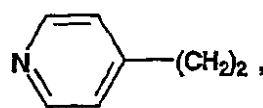
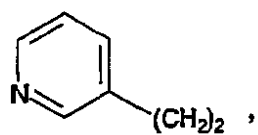


30

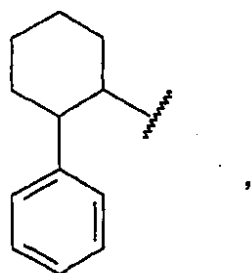
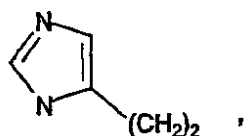




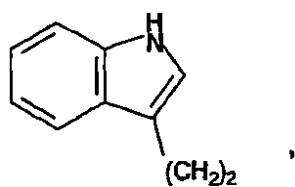
10

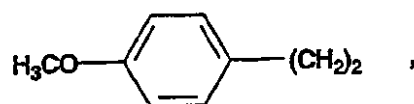
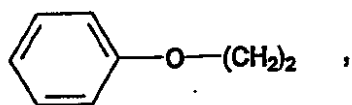
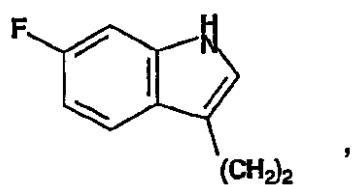


20

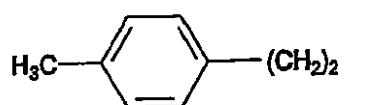
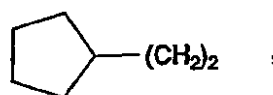


30

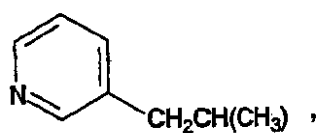
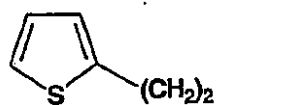




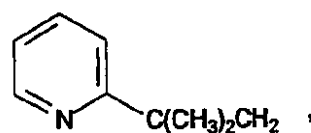
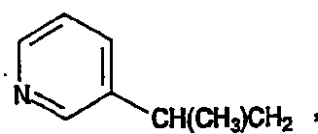
10

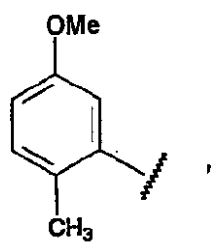
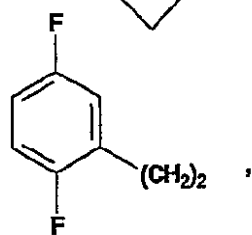
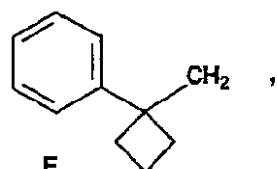
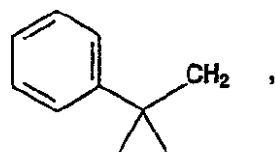
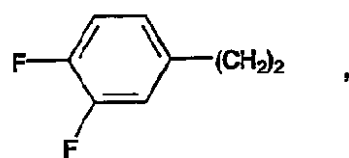
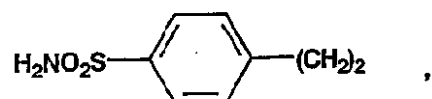
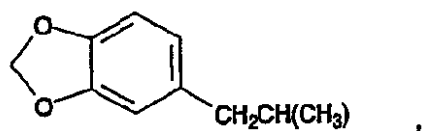
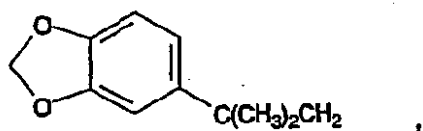
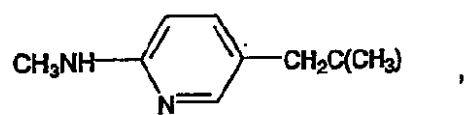


20



30



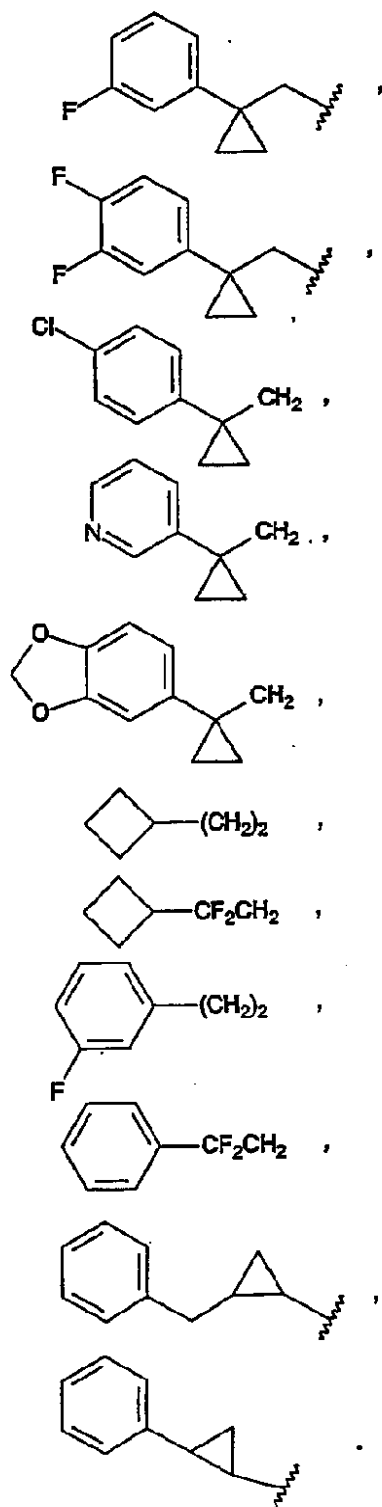


10

20

30

40



10

20

30

40

である。

【0028】

好ましい R^5 基は、ハロゲンである。

【0029】

式 I における R^a 、 R^b および R^c の好ましい値は、水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、シアノ、または $-CO_2 R^w$ であり、ここで、 R^w は、どの場合にも、好ましくは、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_4 \sim 7$ シクロアルキルまたはベンジルオキシカルボニルのうちの 1 つである。 R^a 、 R^b および R^c の適切な値は、水素、メチル、エチル、プロピル、 n -ブチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、シアノ、 $-CO_2 CH_3$ 、 $-CO_2 CH_2 CH_3$ および $-CO_2 CH_2 CH_2 CH_3$ を含む。最も好ましい実施

50

形態において、 R^a 、 R^b および R^c は、各々水素である。

【0030】

また、 R^a 、 R^b および R^c において好ましいのは、 $-CO_2R^w$ 基であり、ここで、 R^w は、

【0031】

【化16】



10

のうちの1つであり、ここで、 $R^d \sim R^h$ は、上のように定義される。 R^a 、 R^b および R^c が $-CO_2R^w$ である場合、 R^w は、これらの部分のうちの1つであり、得られた化合物はプロドラッグであり、このプロドラッグは、所望の処方特徴およびバイオアベイラビリティ特徴を保有する。 R^d 、 R^e および R^g の各々についての好ましい値は水素であり、 R^f はメチルであり、そして R^h について好ましい値は、ベンジルおよび *tert*-ブチルを含む。

【0032】

式 I における n の好ましい値としては、0、1 または 2 が挙げられる。

20

【0033】

m の好ましい値は、0、1 または 2 である。

【0034】

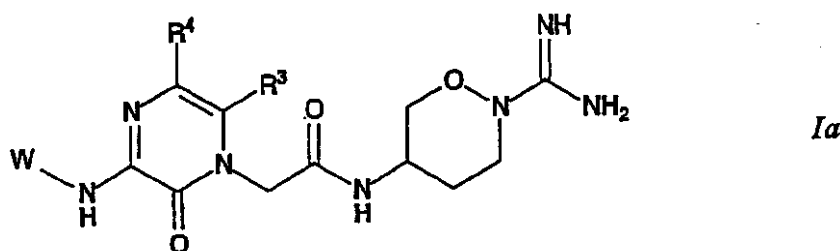
n 、 m および j は全て 0 ではないという条件で、 j の好ましい値は、0、1 または 2 である。

【0035】

特に好ましい化合物は、式 Ia および Ib：

【0036】

【化17】

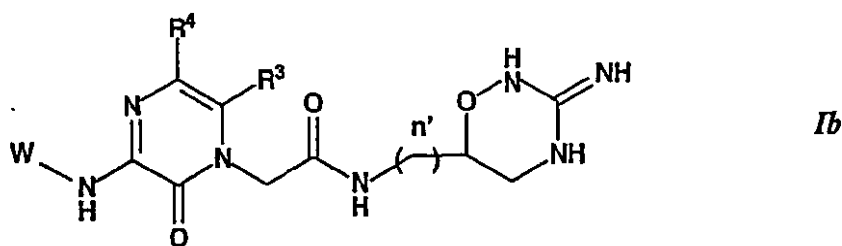


Ia

30

【0037】

【化18】



Ib

40

またはその溶媒和物、水和物または薬学的に受容可能な塩によって示され；ここで、

50

Wは定義される通りであり、そして上の式 I についてと同様に好ましい値を有する；

R³ は、水素、C₁ ~ ₃ アルキル、ハロゲンまたは C₁ ~ ₂ アルコキシであり；

R⁴ は、水素またはハロゲンであり；そして

n' は、0 または 1 である。

【0038】

本発明の範囲内の特定の化合物は、以下を含む：

N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) -2- [6-メチル-2-オキソ-3- (2-p-トリル-エチルアミノ) -2H-ピラジン-1-イル] -アセトアミド；

2- [3- (2, 2-ジフルオロ-2-フェニル-エチルアミノ) -6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル] -N- (3-イミノ- [1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル) -アセトアミド； 10

N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) -2- (6-メチル-2-オキソ-3-フェネチルアミノ-2H-ピラジン-1-イル) -アセトアミド；

N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) -2- (5-クロロ-6-メチル-2-オキソ-3-フェネチルアミノ-2H-ピラジン-1-イル) -アセトアミド；

N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) -2- [3- (2, 2-ジフェニル-エチルアミノ) -6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル] -アセトアミド； 20

N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) -2- [5-クロロ-3- (2, 2-ジフェニル-エチルアミノ) -6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル] -アセトアミド；

N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) -2- {3- [2- (4-メトキシ-フェニル) -エチルアミノ] -6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル} -アセトアミド；

N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) -2- {6-メチル-2-オキソ-3- [(1-フェニル-シクロブチルメチル) -アミノ] -2H-ピラジン-1-イル} -アセトアミド；

N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) -2- [6-メチル-3- (2-ナフタレン-1-イル-エチルアミノ) -2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル] -アセトアミド； 30

N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) -2- [6-メチル-2-オキソ-3- (2-フェニル-ブチルアミノ) -2H-ピラジン-1-イル] -アセトアミド；

2- [3- (2-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル-エチルアミノ) -6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル] -N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) -アセトアミド；

N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) -2- [6-メチル-2-オキソ-3- (2-ピリジン-2-イル-エチルアミノ) -2H-ピラジン-1-イル] -アセトアミド； 40

N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) -2- [6-メチル-2-オキソ-3- (2-o-トリル-エチルアミノ) -2H-ピラジン-1-イル] -アセトアミド；

N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) -2- [6-メチル-2-オキソ-3- (2-m-トリル-エチルアミノ) -2H-ピラジン-1-イル] -アセトアミド；

N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) -2- {6-メチル-2-オキソ-3- [2- (2-トリフルオロメチル-フェニル) -エチルアミノ] -2H-ピラジン-1-イル} -アセトアミド； 50

- N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) -2- {6-メチル-2-オキソ-3- [2- (3-トリフルオロメチル-フェニル) -エチルアミノ] -2H-ピラジン-1-イル] } -アセトアミド;
- N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) -2- {6-メチル-2-オキソ-3- [2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -エチルアミノ] -2H-ピラジン-1-イル] } -アセトアミド;
- N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) -2- {3- [2- (3, 5-ジメチル-フェニル) -エチルアミノ] -6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル] } -アセトアミド;
- N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) -2- [3- (インダン-2-イルアミノ) -6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル] -アセトアミド; 10
- N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) -2- {3- [2- (3, 4-ジフルオロ-フェニル) -エチルアミノ] -6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル] } -アセトアミド;
- N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) -2- [3- (2-インダン-5-イル-エチルアミノ) -6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル] -アセトアミド;
- N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) -2- {3- [2- (2-フルオロ-フェニル) -エチルアミノ] -6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル] } -アセトアミド; 20
- N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) -2- {3- [2- (3, 4-ジメトキシ-フェニル) -エチルアミノ] -6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル] } -アセトアミド;
- N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) -2- {3- [2- (4-フルオロ-フェニル) -エチルアミノ] -6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル] } -アセトアミド;
- N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) -2- {3- [2- (4-エチル-フェニル) -エチルアミノ] -6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル] } -アセトアミド; 30
- N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) -2- [6-メチル-2-オキソ-3- (2-フェニル-プロピルアミノ) -2H-ピラジン-1-イル] -アセトアミド;
- N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) -2- {3- [2- (3, 4-ジメチル-フェニル) -エチルアミノ] -6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル] } -アセトアミド;
- N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) -2- [6-メチル-3- (2-ナフタレン-2-イル-エチルアミノ) -2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル] -アセトアミド;
- N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) -2- [3- (2, 2-ジフェニル-プロピルアミノ) -6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル] -アセトアミド; 40
- N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) -2- {3- [2- (1h-インドール-3-イル) -エチルアミノ] -6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル] } -アセトアミド;
- N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) -2- {6-メチル-3- [2- (4-メチル-ナフタレン-1-イル) -エチルアミノ] -2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル] } -アセトアミド;
- N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) -2- {3- [2, 4-ジフルオロ-フェニル) -エチルアミノ] -6-メチル-2-オキソ-2H-ピラ 50

ジン-1-イル} - アセトアミド ;

N- (2-カルバムイミドイル- [1, 2] オキサジナン-5-イル) - 2- [3- (2, 2-ジフルオロ-2-フェニル-エチルアミノ) - 6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル] - アセトアミド ;

N- (3-イミノ- [1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル) - 2- (6-メチル-2-オキソ-3-フェネチルアミノ-2H-ピラジン-1-イル) - アセトアミド ;

2- (5-クロロ-6-メチル-2-オキソ-3-フェネチルアミノ-2H-ピラジン-1-イル) - N- (3-イミノ- [1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル) - アセトアミド ;

2- [3- (2, 2-ジフェニル-エチルアミノ) - 6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル] - N- (3-イミノ- [1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル) - アセトアミド ;

2- [5-クロロ-3- (2, 2-ジフェニル-エチルアミノ) - 6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル] - N- (3-イミノ- [1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル) - アセトアミド ;

N- (3-イミノ- [1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル) - 2- [6-メチル-2-オキソ-3- (2-p-トリル-エチルアミノ) - 2H-ピラジン-1-イル] - アセトアミド ;

N- (3-イミノ- [1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル) - 2- {3- [2- (4-メトキシ-フェニル) - エチルアミノ] - 6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル} - アセトアミド ;

N- (3-イミノ- [1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル) - 2- {6-メチル-2-オキソ-3- [(1-フェニル-シクロブチルメチル) - アミノ] - 2H-ピラジン-1-イル} - アセトアミド ;

N- (3-イミノ- [1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル) - 2- [6-メチル-3- (2-ナフタレン-1-イル-エチルアミノ) - 2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル] - アセトアミド ;

N- (3-イミノ- [1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル) - 2- [6-メチル-2-オキソ-3- (2-フェニル-ブチルアミノ) - 2H-ピラジン-1-イル] - アセトアミド ;

2- [3- (2-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル-エチルアミノ) - 6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル] - N- (3-イミノ- [1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル) - アセトアミド ;

N- (3-イミノ- [1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル) - 2- [6-メチル-2-オキソ-3- (2-ピリジン-2-イル-エチルアミノ) - 2H-ピラジン-1-イル] - アセトアミド ;

N- (3-イミノ- [1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル) - 2- [6-メチル-2-オキソ-3- (2-o-トリル-エチルアミノ) - 2H-ピラジン-1-イル] - アセトアミド ;

N- (3-イミノ- [1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル) - 2- [6-メチル-2-オキソ-3- (2-m-トリル-エチルアミノ) - 2H-ピラジン-1-イル] - アセトアミド ;

N- (3-イミノ- [1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル) - 2- [6-メチル-2-オキソ-3- [2- (2-トリフルオロメチル-フェニル) - エチルアミノ] - 2H-ピラジン-1-イル] - アセトアミド ;

N- (3-イミノ- [1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル) - 2- {6-メチル-2-オキソ-3- [2- (3-トリフルオロメチル-フェニル) - エチルアミノ] - 2H-ピラジン-1-イル} - アセトアミド ;

N- (3-イミノ- [1, 2, 4] オキサジアジナン-6-イルメチル) - 2- {6-メ

10

20

30

40

50

チル-2-オキソ-3-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチルアミノ]
 -2H-ピラジン-1-イル} -アセトアミド;
 2-{3-[2-(3,5-ジメチル-フェニル)-エチルアミノ]-6-メチル-2-
 オキソ-2H-ピラジン-1-イル}-N-(3-イミノ-[1,2,4]オキサジアジ
 ナン-6-イルメチル)-アセトアミド;
 N-(3-イミノ-[1,2,4]オキサジアジナン-6-イルメチル)-2-[3-(
 インダン-2-イルアミノ)-6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル]-
 アセトアミド;
 2-{3-[2-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-エチルアミノ]-6-メチル-2-
 -オキソ-2H-ピラジン-1-イル}-N-(3-イミノ-[1,2,4]オキサジア 10
 ジナン-6-イルメチル)-アセトアミド;
 N-(3-イミノ-[1,2,4]オキサジアジナン-6-イルメチル)-2-[3-(
 2-インダン-5-イル-エチルアミノ)-6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-
 1-イル}-アセトアミド;
 2-{3-[2-(2-フルオロ-フェニル)-エチルアミノ]-6-メチル-2-オキ
 ソ-2H-ピラジン-1-イル}-N-(3-イミノ-[1,2,4]オキサジアジナン
 -6-イルメチル)-アセトアミド;
 2-{3-[2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-エチルアミノ]-6-メチル-2-
 -オキソ-2H-ピラジン-1-イル}-N-(3-イミノ-[1,2,4]オキサジア 20
 ジナン-6-イルメチル)-アセトアミド;
 2-{3-[2-(4-フルオロ-フェニル)-エチルアミノ]-6-メチル-2-オキ
 ソ-2H-ピラジン-1-イル}-N-(3-イミノ-[1,2,4]オキサジアジナン
 -6-イルメチル)-アセトアミド;
 2-{3-[2-(4-エチル-フェニル)-エチルアミノ]-6-メチル-2-オキソ
 -2H-ピラジン-1-イル}-N-(3-イミノ-[1,2,4]オキサジアジナン-
 6-イルメチル)-アセトアミド;
 N-(3-イミノ-[1,2,4]オキサジアジナン-6-イルメチル)-2-[6-メ
 チル-2-オキソ-3-(2-フェニル-プロピルアミノ)-2H-ピラジン-1-イル
]-アセトアミド;
 2-{3-[2-(3,4-ジメチル-フェニル)-エチルアミノ]-6-メチル-2- 30
 オキソ-2H-ピラジン-1-イル}-N-(3-イミノ-[1,2,4]オキサジアジ
 ナン-6-イルメチル)-アセトアミド;
 N-(3-イミノ-[1,2,4]オキサジアジナン-6-イルメチル)-2-[6-メ
 チル-3-(2-ナフタレン-2-イル-エチルアミノ)-2-オキソ-2H-ピラジン
 -1-イル]-アセトアミド;
 2-[3-(2,2-ジフェニル-プロピルアミノ)-6-メチル-2-オキソ-2H-
 ピラジン-1-イル]-N-(3-イミノ-[1,2,4]オキサジアジナン-6-イル
 メチル)-アセトアミド;
 N-(3-イミノ-[1,2,4]オキサジアジナン-6-イルメチル)-2-{3-[
 2-(1H-インドール-3-イル)-エチルアミノ]-6-メチル-2-オキソ-2H 40
 -ピラジン-1-イル}-アセトアミド;
 N-(3-イミノ-[1,2,4]オキサジアジナン-6-イルメチル)-2-{6-メ
 チル-3-[2-(4-メチル-ナフタレン-1-イル)-エチルアミノ]-2-オキソ
 -2H-ピラジン-1-イル}-アセトアミド;
 2-{3-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-エチルアミノ]-6-メチル-2-
 -オキソ-2H-ピラジン-1-イル}-N-(3-イミノ-[1,2,4]オキサジア
 ジナン-6-イルメチル)-アセトアミド;
 N-(3-イミノ-[1,2,4]オキサジアジナン-6-イルメチル)-2-[6-メ
 チル-2-オキソ-3-(2-p-トリル-エチルアミノ)-2H-ピラジン-1-イル
]-アセトアミド;および

2-〔3-(2, 2-ジフルオロ-2-フェニル-エチルアミノ)-6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル〕-N-(3-イミノ-〔1, 2, 4〕オキサジアジナン-6-イルメチル)-アセトアミド、
ならびにその薬学的に受容可能な塩（例えば、その塩酸塩、酢酸塩およびトリフルオロ酢酸塩）。

【0039】

本発明は、立体異性体ならびに光学異性体（例えば、鏡像異性体ならびに個々の鏡像異性体およびジアステレオマーの混合物）を含むと考えられ、これらは、本発明のシリーズの選択された化合物における構造的な不均一性の結果として生じることがまた理解される。本発明の化合物はまた、多型結晶形態を有し得、全ての多型結晶形態が本発明に含まれる。

10

【0040】

式 I の化合物がまた溶媒和され得る（特に水和され得る）。水和は、化合物または化合物を含む組成物の製造の間に生じ得るか、または水和は、化合物の吸湿性の性質に起因して経時的に生じ得る。

【0041】

式 I の範囲内の特定の化合物は、プロドラッグとして称される誘導体である。表現「プロドラッグ」は、公知の直接的な作用薬物の誘導体を示し、この誘導体は、薬物と比較して、増強された送達特性および治療的価値を有し、そして酵素的プロセスまたは化学的プロセスによって活性な薬物に変換される。有用なプロドラッグは、 R^a 、 R^b および/または R^c が $-CO_2R^w$ であり、 R^w が上で定義されるプロドラッグである。米国特許第 5, 466, 811 号および Saulnier ら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 4: 1985-1990 (1994) を参照のこと。

20

【0042】

任意の成分または式 I において、任意の変数が 1 回より多く生じる場合、各発生に対するその定義は、全ての他の発生においてその定義と独立している。また、置換基および/または変数の組み合わせは、このような組み合わせが安定な化合物を生じる場合のみ許容できる。

【0043】

別の局面において、本発明は、哺乳動物において血栓形成のインビボ画像化に有用である組成物を含み、この組成物は、身体の外側で検出され得る本発明の化合物を含む。本発明の化合物および検出可能な標識（例えば、放射性原子または常磁性原子）を含む組成物が好ましい。

30

【0044】

別の局面において、本発明は、哺乳動物における血栓形成のインビボ画像化に使用される診断組成物を提供し、この組成物は、薬学的に受容可能なキャリアおよび本発明の診断的に有効量の化合物または組成物を含む。

【0045】

別の局面において、本発明は、哺乳動物において血栓形成のインビボ画像化に有用である方法を包含する。

【0046】

好ましい局面に従って、有用な化合物は、 R^1 置換基が放射性ヨウ素原子（例えば、I-125、I-131 または I-123）のような検出可能な標識で置換された化合物である。この局面において、 R^1 は、好ましくは、パラ I-123、パラ I-125 もしくはパラ I-131 置換を有するフェニル、またはメタ I-123、メタ I-125 またはメタ I-131 置換を有するベンジルである。

40

【0047】

検出可能な標識はまた、適切なリガンド (L) が、直接的かまたは二価の連結基 A'' を介して R^1 置換基に結合した放射性キレートまたは常磁性キレートであり得る。あるいは、基-A''-L は、式 I において、基 W を置換する。適切なリガンドは、放射性金属イオンまたは常磁性金属イオンをキレートし得る有機部分を意味する。

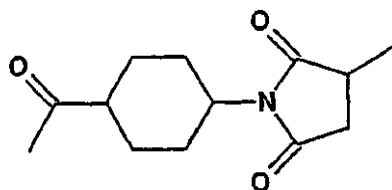
50

【0048】

これらの化合物において、二価の連結基A'は、遊離アミノ基およびキレート化手段と共有結合的に結合し得る基を含む。例えば、A'は、

【0049】

【化19】



10

などであり得る。

【0050】

また、式Iによって示される化合物において、キレート化リガンドLは、放射性原子または常磁性原子のいずれかに共有結合的に結合し得るかまたは非共有結合的に結合し得る基を含む。キレート化手段は、放射性原子または常磁性原子を錯体化するために通例使用される手段を含む。これらは、3～12、好ましくは3～8のメチレンホスホン酸基、メチレンヒドロキサム酸基、カルボキシエチリデン基、または特にカルボキシメチレン基（これらは窒素原子に結合される）を含むキレート化手段を含む。酸性基の1つまたは2つのみが窒素原子に結合する場合、その窒素は、必要に応じて置換されたエチレン基、または窒素もしくは酸素もしくは硫黄原子によって分離された4つまでの別々のエチレン単位によって、このような基を有する別の窒素原子に結合される。キレート化手段として好ましいのは、ジエチレントリミン-N, N, N', N'', N'''-五酢酸(DTPA)である。DTPAは、放射性原子インジウム-111(In-111)、テクネチウム-99m(Tc-99m)、および常磁性原子ガドリニウム(Gd)についてのキレート化手段として当該分野で周知である。Khawら、Science 209:295(1980); Paik C. H. ら、米国特許第4,652,440号(1987); Gries, H. ら、米国特許第4,957,939号(1990)。好ましいキレート化リガンドLは、1-(p-アミノベンジル)-ジエチレントリアミン五酢酸である。スルフヒドリル部分またはアミン部分を含む化合物もまた、キレート化手段として含まれる。任意の組み合わせにおけるこれらの総数は、少なくとも4である。これらのスルフヒドリル部分またはアミン部分は、炭素、窒素、酸素、または硫黄のいずれかであり得る少なくとも2つの原子によってお互いに分離される。Tc-99mについてのキレート化手段として当該分野で周知であるメタロチオネインは、キレート化手段Lとして特に好ましい。

20

30

【0051】

本明細書中で使用される場合、用語「アルキル」は、それ自体でかまたは別の基の一部として、12までの炭素の直鎖および分枝鎖の両方のラジカル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4,4-ジメチルペンチル、オクチル、2,2,4-トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル）をいう。

40

【0052】

本明細書中で使用される場合、用語「アルケニル」は、鎖の長さがそれに限定されない場合、2～20の炭素原子の直鎖または分枝鎖のラジカル（エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニルなどを含むがこれらに限定されない）を意味する。好ましくは、アルケニル鎖は、2～10炭素原子長、より好ましくは2～8炭素原子長、最も好ましくは2～4炭素原子長である。

【0053】

本明細書中で使用される場合、用語「アルキニル」は、鎖の長さがそれに限定されない場合、2～20の炭素原子の直鎖または分枝鎖のラジカルを意味し、ここで、鎖における2つの炭素原子の間に少なくとも1つの三重結合が存在する（アセチレン、1-プロピレン

50

、2-プロピレンなどを含むがこれらに限定されない)。好ましくは、アルキニル鎖は、2～10炭素原子長、より好ましくは2～8炭素原子長、最も好ましくは2～4炭素原子長である。

【0054】

置換基としてアルケニル部分またはアルキニル部分が存在する本明細書中の全ての場合において、不飽和結合（すなわち、ビニレンまたはアセチレン結合）は、好ましくは、窒素、酸素、または硫黄部分に直接結合していない。

【0055】

本明細書中で使用される用語「アルコキシ」は、酸素原子に結合した1～20個の炭素原子の直鎖または分枝鎖の基（鎖の長さはこれに限定されない）を意味し、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、アルコキシ鎖は、1～10個の炭素原子の長さ、より好ましくは1～8個の炭素原子の長さである。

10

【0056】

用語「アリール」は、それ自体または別の基の一部として本明細書中で使用される場合、環式部分中に6～12個の炭素、好ましくは、環式部分中に6～10個の炭素を含む単環式芳香族基または二環式芳香族基をいう（例えば、フェニル、ナフチル、またはテトラヒドロナフチル）。

【0057】

用語「ヘテロアリール」は、本明細書中で使用される場合、5～14個の環原子を有し；環状配列において6、10または14個の π 電子が共有され；そして炭素原子、および1、2または3個の酸素ヘテロ原子、窒素ヘテロ原子もしくは硫黄ヘテロ原子を含む基をいう（ここで、ヘテロアリール基の例は、以下である：チエニル基、ベンゾ[b]チエニル基、ナフト[2,3-b]チエニル基、チアントレニル基、フリル基、ピラニル基、イソベンゾフラニル基、ベンゾオキサゾリル基、クロメニル基、キサントニル基、フェノキサチニル（phenoxathiinyl）基、2H-ピロリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリジニル基、イソインドリル基、3H-インドリル基、インドリル基、インダゾリル基、プリニル基、4H-キノリジニル基、イソキノリル基、キノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、4 α H-カルバゾリル基、カルバゾリル基、 β -カルボリニル基、フェナントリジニル基、アクリジニル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナジニル基、イソチアゾリル基、フェノチアジニル基、イソオキサゾリル基、フラザニル基およびフェノキサジニル基）。

20

30

【0058】

用語「アラルキル」または「アリールアルキル」は、それ自体または別の基の一部として本明細書中で使用される場合、アリール置換基を有する、上記で考察したようなC₁～6アルキル基（例えば、ベンジル、フェニルエチルまたは2-ナフチルメチル）をいう。

【0059】

用語「シクロアルキル」は、それ自体または別の基の一部として本明細書中で使用される場合、3～9個の炭素原子、好ましくは3～7個の炭素原子を含むシクロアルキル基をいう。代表的な例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルおよびシクロノニルである。

40

【0060】

用語「C₇～₁₂二環式アルキル」は、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル（ノルボルニル）、ビスクロ[2.2.2]オクチル、1,1,3-トリメチルビスクロ[2.2.1]ヘプチル（ボルニル）などを含むことが意図される。

【0061】

用語「C₁₀～₁₆三環式アルキル」は、トリシクロ[5,2,1,0^{2,6}]デシル、アダマンチルなどを含むことが意図される。

50

【0062】

用語「ハロゲン」または「ハロ」は、それ自体または別の基の一部として本明細書中で使用される場合、塩素、臭素、フッ素またはヨウ素（塩素が好ましい）をいう。

【0063】

用語「モノアルキルアミン」は、それ自体または別の基の一部として本明細書中で使用される場合、1～6個の炭素原子を有する1つのアルキル基で置換されたアミノ基をいう。

【0064】

用語「ジアルキルアミン」は、それ自体または別の基の一部として本明細書中で使用される場合、各々が1～6個の炭素原子を有する2つのアルキル基で置換されたアミノ基をいう。

10

【0065】

用語「ヒドロキシアシル」は、本明細書中で使用される場合、1以上のヒドロキシル部分で置換された上記のいずれかのアルキル基をいう。

【0066】

用語「カルボキシアシル」は、本明細書中で使用される場合、1以上のカルボン酸部分で置換された上記のいずれかのアルキル基をいう。

【0067】

用語「ヘテロ環」または「ヘテロ環式環」は、記された場合以外は、本明細書中で使用される場合、安定な5～7員の単環式もしくは二環式のヘテロ環式環系、または安定な7～10員の二環式のヘテロ環式環系を示し、これらのいずれかの環は、飽和であっても不飽和であってもよく、そして炭素原子ならびにN、OおよびSからなる群より選択される1～3個のヘテロ原子からなり、ここで、窒素および硫黄のヘテロ原子は、必要に応じて酸化され得、そして窒素ヘテロ原子は、必要に応じて四級化（*quaternize*）され、上で規定された任意のヘテロ環式環がベンゼン環と縮合されている、任意の二環式基を含む。特に有用な環は、1個の酸素もしくは硫黄、1～3個の窒素原子、または1個もしくは2個の窒素原子と組み合わされた1個の酸素もしくは硫黄を含む環である。このヘテロ環式環は、安定な構造の生成を生じる、任意のヘテロ原子または炭素原子で結合し得る。このようなヘテロ環式基の例としては、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロロジニル（*2-oxopyrrolodiny l*）、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、ピロリル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、チアジアゾイル（*thiadiazoy l*）、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フリル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、チエニル、ベンゾチエニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホンおよびオキサジアゾリルが挙げられる。モルホリノは、モルホリニルと同じである。

20

30

【0068】

本明細書中で使用される用語「ヘテロ原子」は、酸素原子（「O」）、硫黄原子（「S」）または窒素原子（「N」）を意味する。ヘテロ原子が窒素である場合、これは、 NR^aR^b 部分を形成し得、ここで、 R^a および R^b は、互いに独立して、水素もしくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキルであるか、またはこれらが結合する窒素と一緒に、飽和もしくは不飽和の5、6または7員の環を形成することが認識される。

40

【0069】

スキーム I、II、III および IV は、式 I の化合物を生成する合成工程を概説する。これらのスキームは、実施例 1 および 2 の化合物の調製を例示するが、これに限定されない。

【0070】

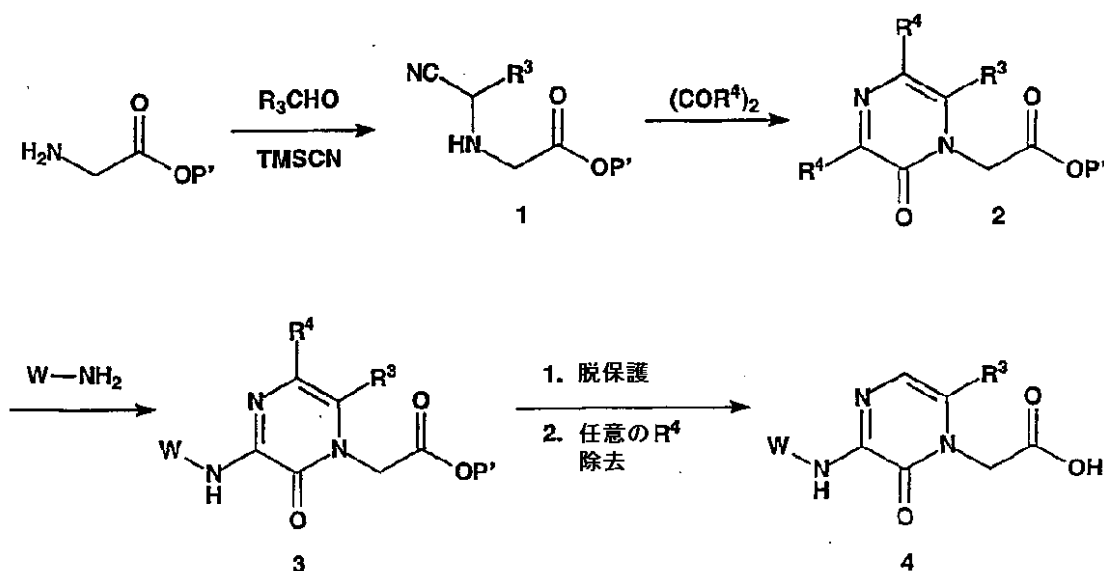
50

スキーム I、II、III および IV において、W、 R^3 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、n、m、および j は、上記に規定されたとおりである； $R^4 = Cl$ または Br ； P' は、エステル保護基（例えば、ベンジル）； P^a および P^c は、アミノ保護基（例えば、ベンジルオキシカルボニル（Cbz）および tert-ブトキシカルボニル（Boc））；そして P^b は、ヒドロキシル保護基（例えば、テトラヒドロピラニル（THP）または 4-メトキシフェニル）である。

【0071】

【化20】

スキーム I



スキーム I において、アミノニトリル 1 を得るために、エステルで保護されたグリシン（例えば、 $P' =$ ベンジルまたはエチル）を、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン）中で、アルデヒド（例えば、アセトアルデヒド）およびシアン化合物（例えば、シアノトリメチルシラン（TMSCN））と縮合する。このアミノニトリルを、適切な溶媒（例えば、1, 2-ジクロロベンゼン）中で塩化オキサリルまたは臭化オキサリルと反応させ、ピラジノン 2 を得る。次いで、ピラジノン 2 の 3-クロロまたは 3-ブロモを、適切な溶媒（例えば、酢酸エチル）中で適切なアミン（例えば、フェネチルアミン、2, 2-ジフェニルエチルアミンまたは 4-メトキシフェネチルアミン）によって置換して、化合物 3 を得る。このエステル 3 を、当該分野で周知の標準的な手順（Greene, T. W.、Wuts, P. G. M.、Protective Groups in Organic Synthesis、第二版、John Wiley and Sons, Inc. New York (1991)）（例えば、適切な溶媒系（例えば、テトラヒドロフラン／メタノール／水）中での塩基（例えば、水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウム）を使用する加水分解）によって、酸 4 に変換する。次いで、5-塩素または 5-臭素（ $R^4 = Cl$ または Br ）を、必要に応じて、適切な溶媒（例えば、水）中での触媒（例えば、炭素担持パラジウムまたはランネーニッケル）を使用する水素化分解によって還元して、4 を得る。あるいは、 $P' =$ ベンジルの場合、ベンジルエステルの脱保護および 5-塩素または 5-臭素の除去を、水素化分解によって同時に達成して、4 を得ることができる。

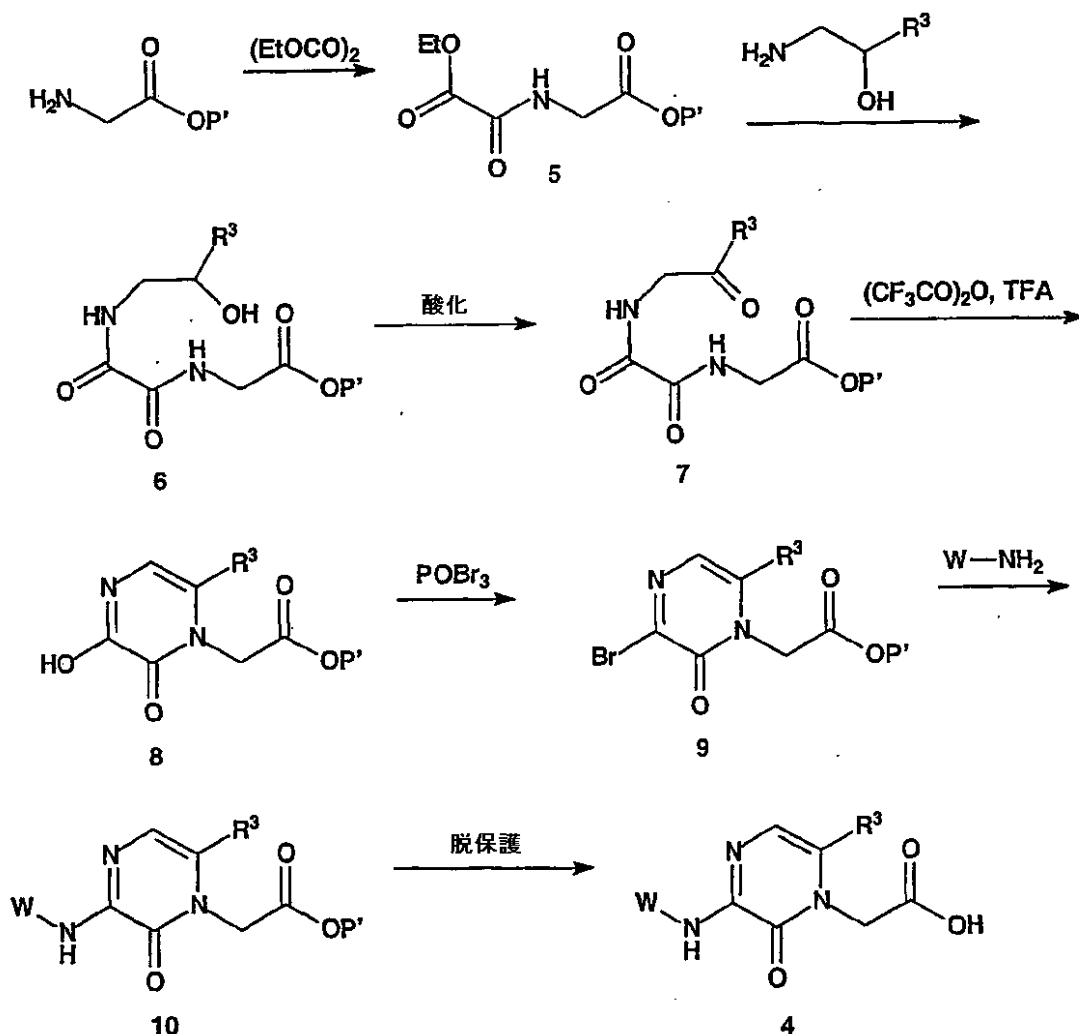
【0072】

このスキームに従う多くの有用な中間体の調製は、1999年6月11日に出願された、同一人に譲渡された米国出願番号 09/330, 128 に記載される。

【0073】

【化21】

スキーム II

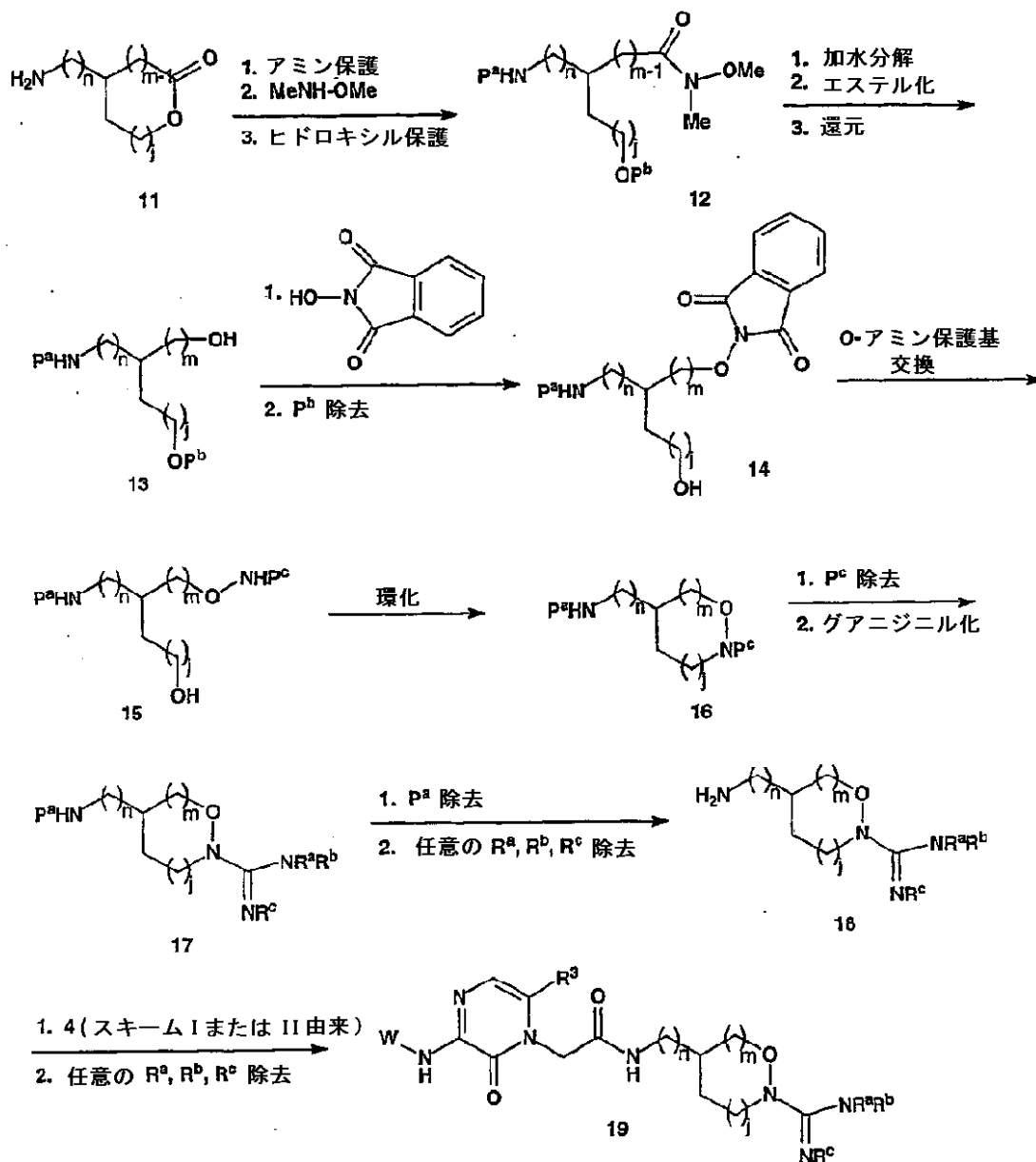


あるいは、ピラジノン骨格を、スキーム I I に示されるように調製し得る。エステルで保護されたグリシン（例えば、 $\text{P}' = \text{エチル}$ または ベンジル ）を、適切な溶媒（例えば、エタノール）中でシュウ酸ジエチルと反応させて、N-（エチルオキサリル）グリシンエステル 5 を得る。適切な溶媒（例えば、エタノール）中での 1-アミノ-2-ヒドロキシアルカン（例えば、1-アミノ-2-プロパノール）との化合物 5 の縮合は、6 を生じる。酸化剤（例えば、塩化ルテニウム（I I I））は、水溶液中で、アルコール 6 をケトン 7 に酸化する。7 の環化は、酸性溶媒（例えば、酢酸）中のトリフルオロ酢酸無水物の存在下で、3-ヒドロキシピラジノン 8 を提供する。この 3-ヒドロキシピラジノン 8 を、適切な溶媒（例えば、クロロホルム）中でのオキシ臭化リンと反応させることによって、3-ブロモピラジノン 9 に変換する。次いで、ピラジノン 9 中の 3-ブロモを、適切な溶媒（例えば、トルエン）中で、適切なアミン（例えば、フェネチルアミンまたは 2, 2-ジフルオロフェネチルアミン）によって、高温で置換することによって、化合物 10 を得る。酸 4 へのエステル 10 のケン化を、当該分野で周知の標準的な手順によって実行する。好ましい条件は、適切な溶媒系（例えば、メタノール／テトラヒドロフラン／水）中での無機塩基（例えば、水酸化リチウムまたは水酸化カリウム）の使用を含む。

【0074】

【化22】

スキーム III



10

20

30

40

50

スキーム IIIにおいて、アミノラクトン11を、当該分野で周知の標準的な反応条件下でベンジルカルバメートとして保護する。保護されたアミノラクトンのアミノ分解を、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタンまたは1, 2-ジクロロエタン）中で、アミン（例えば、N, O-ジメチルヒドロシアン）およびルイス酸（例えば、塩化アルミニウムまたはトリメチルアルミニウム）の存在下でもたらし。得られたヒドロシアミドを、標準的な条件下で、エーテル（例えば、テトラヒドロピラニルエーテル）として保護し得る。

【0075】

標準的な条件下で、ワインレブ (Weinreb) アミド12を、段階的にアルコール13に変換する。この手順は、以下の3つの工程を含み得る：(1) 塩基性アルコール水溶液における、カルボン酸へのアミド12の加水分解、(2) アルキルカルボキシルエステルへの酸のエステル化、および(3) 適切な還元剤（例えば、水素化ホウ素リチウム）を使用する、エステルの還元。あるいは、このアミド12を、適切な還元剤を使用して2工程でアルコール13に還元し得る。例えば、アミド12を、注意深く制御された条件下で、水素化リチウムアルミニウムを用いてアルデヒドに還元し得、これが引き続いてアルコール13に還元される。

【0076】

標準的なミツノブ (Mitsunobu) 条件下で、アルコール 13 を、N-ヒドロキシフタルイミドと反応させる。ヒドロキシル保護基 P^b を除去して、化合物 14 を得ることを、標準的な条件を使用して達成する。例えば、このテトラヒドロピラニルエーテルを、適切な水溶液 (例えば、水およびテトラヒドロフラン) 中での酸 (例えば、酢酸) を用いた処理によって除去し得る。O-アミン保護基の二級 O-アミン 15 への交換を、メチルアミンを用いたフタルイミド 14 の処理、その後の有機溶媒 (例えば、ジクロロメタン) および塩基性の水相からなる二相系中の、放出されたアミンのカルバメート 15 (例えば、tert-ブトキシカルバメート) への保護によって、達成する。

【0077】

標準的なミツノブ条件下で、15 の分子内環化が生じて、環状化合物 16 を得る。好ましい条件は、適切な溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン) 中でのトリアリールホスフィン (例えば、トリフェニルホスフィン) およびアゾジカルボニル試薬 (例えば、アゾジカルボキシル酸ジエチル) の使用を含む。アミノ保護基 P^c の脱保護を、従来の条件を使用して、慣用的に達成する。例えば、tert-ブトキシカルボニル (Boc) を、酸性溶液 (例えば、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸) 中で除去し得る。得られた環状 O-アミンのグアニジニル化を、利用可能な種々のグアニジニル化試薬 (例えば、N, N'-ビス (tert-ブトキシカルボニル) -1H-ピラゾール-1-カルボキシアミジン) を使用して、達成し得る。

10

【0078】

17 中の 1 級アミン保護基 P^a の脱保護を、従来の反応条件を使用して、慣用的に達成する。例えば、ベンジルオキシカルボニル保護基を、溶媒 (例えば、メタノールまたはテトラヒドロフラン) 中で、触媒として炭素担持パラジウムを使用する触媒的水素化によって、除去し得る。あるいは、 R^a 、 R^b および R^c が、tert-ブトキシカルボニル保護基である場合、これらを、必要に応じて、 P^a 保護基 ($P^a = \text{Cbz}$) と同時に除去し得る。強酸 (例えば、酢酸中の臭化水素酸) を使用して、この操作をもたらし得る。

20

【0079】

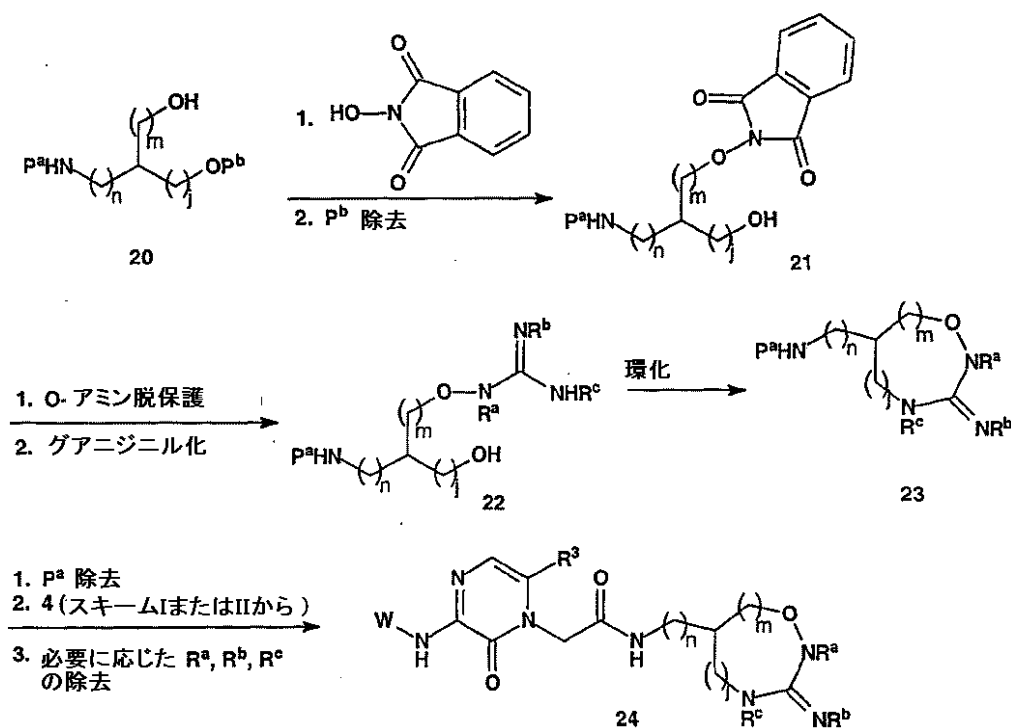
アミン 18 を、極性溶媒 (例えば、N, N-ジメチルホルムアミド) 中の適切なカップリング試薬および塩基 (例えば、それぞれ、カストロ (Castro) 試薬 (BOP) およびジイソプロピルエチルアミン) の存在下で、スキーム I または II 由来のピラジノン酸 4 とカップリングさせる。 R^a 、 R^b および R^c が保護基 (例えば、tert-ブチルオキシカルボニル) である場合、これらの基を、必要に応じて、適切な溶媒 (例えば、ジクロロメタン) 中での酸 (通常は、トリフルオロ酢酸) を用いた処理によって、除去し得る。

30

【0080】

【化23】

スキーム IV



10

20

30

40

50

スキーム I Vにおいて、アルコール 20 は、ミツノブ条件下で N-ヒドロキシフタルイミドと反応させられる。好ましい条件としては、適切な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中の、トリアリールホスフィン（例えば、トリフェニルホスフィン）および、アゾジカルボニル試薬（例えば、ジエチルアゾジカルボキシレート）の使用が挙げられる。化合物 21 を与えるヒドロキシル保護基 P^b の除去は、標準的反応条件を使用することによって達成される。4-メトキシフェニルエーテルの脱保護化のについて好ましい条件としては、アセトニトリルおよび水の溶媒混合物中の硝酸セリウムアンモニウムの使用が挙げられる。

【0081】

フタルイミド保護基の脱ブロックは、適切な溶媒（例えば、エタノール）中の塩基（例えば、メチルアミン）を使用することによって達成される。得られたアルコキシアミンのグアニジニル化 (Guanidinylation) は、種々の利用可能なグアニジニル化試薬（例えば、N, N'-ビス (tert-ブトキシカルボニル) -1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン）を使用することによって達成され得る。22 の分子内環化は、標準的なミツノブ条件下で、化合物 23 を提供する。第一級アミン保護基 P^a (Cbz) の脱保護は、適切な溶媒（例えば、メタノールまたはテトラヒドロフラン）中の触媒として炭素担持パラジウムを使用して触媒による水素付加によって慣用的に達成される。得られたアミン化合物は、極性溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド）中の、適切なカップリング試薬および塩基（例えば、それぞれ、カストロ試薬 (Castro's reagent (BOP)) およびジイソプロピルエチルアミン）の存在下で、酸 4 (スキーム I またはスキーム II から) とカップリングされる。R^a、R^b、および R^c が、保護基（例えば、tert-ブチルオキシカルボニル (Boc)）である場合、これらの基は、必要に応じて、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン）中の、酸（通常は、トリフルオロ酢酸）を用いる処理によって除去される。

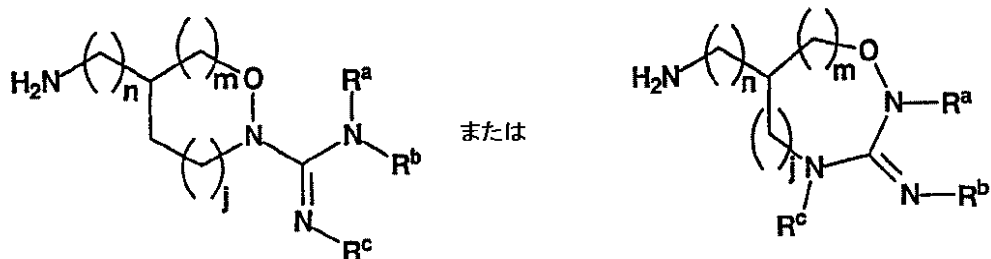
【0082】

本発明はまた、本発明の環状オキシグアニジン化合物を調製するためのプロセスに関連し、このプロセスは、以下を含む：

以下の式の化合物：

【0083】

【化24】



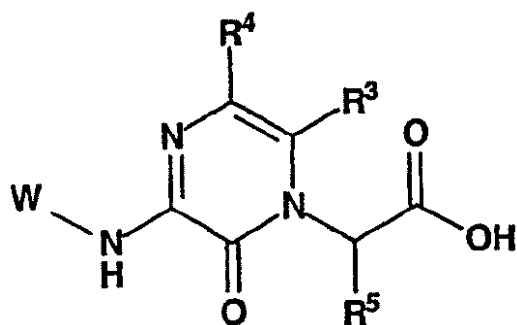
10

またはその塩と

以下の式 I I の化合物：

【0084】

【化25】



II

20

とのカップリングまたは縮合を行う工程であって、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c は、本明細書中で定義される通りであり、また必要に応じて保護され、そして、 n 、 m および j は、本明細書中で定義されたとおりであり、ここで、 W 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は、本明細書中で定義された通りである。一般に、 R^a 基、 R^b 基、および R^c 基のために保護基が使用され得、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c のうちいずれか一つは、水素である。

30

【0085】

式 I の化合物の薬学的に受容可能な塩（水または油に可溶であるか、または分散可能である生成物の形態）は、例えば、無機または有機の酸または塩基から形成される、従来の非毒性の塩または第四級アンモニウム塩を含む。このような酸付加塩の例としては、以下が挙げられる：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩（camphorate）、ショウノウスルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコネート、ドデシルスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタノエート（glucoheptanoate）、グリセロリン酸塩、ヘミスルフェート（hemisulfate）、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素、2ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パモエート（pamoate）、ペクチン酸塩（pectinate）、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシレート、およびウンデカン酸塩。塩基塩としては、以下が挙げられる：アンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩およびカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩およびマグネシウム塩）、有機塩基との塩（例えば、ジシクロヘキシルアミン塩、N-メチル-D-グルカミン、およびアミノ酸（例えば、アルギニン、リジン）との塩など。また、塩基性窒素含有基は、以下のような試薬で四級化され得る：低級ハロゲン化アルキル（例えば、塩化メチル、塩化エチル、塩化プロピル、および塩化

40

50

ブチル、臭化メチル、臭化エチル、臭化プロピル、および臭化ブチル、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、およびヨウ化ブチル）；ジアルキルサルフェート（ジメチルサルフェート、ジエチルサルフェート、ジブチルサルフェート）；ならびにジアミルサルフェート、ハロゲン化した長鎖（例えば、塩化デシル、塩化ラウリル、塩化ミリスチルおよび塩化ステアリル、臭化デシル、臭化ラウリル、臭化ミリスチルおよび臭化ステアリル、ヨウ化デシル、ヨウ化ラウリル、ヨウ化ミリスチルおよびヨウ化ステアリル）、ハロゲン化アルキル（臭化ベンジルおよび臭化ペンチル）など。酸付加塩を形成するための好ましい酸としては、HClおよび酢酸が挙げられる。

【0086】

本発明の化合物は、金属プロテアーゼ、酸性プロテアーゼ、チオールプロテアーゼおよび、セリンプロテアーゼの強力なインヒビターの新規のクラスを表す。本発明の範囲にある化合物によって阻害されるセリンプロテアーゼの例としては、白血球好中球エラスターゼ、気腫の病原に関わるタンパク質分解性酵素；キモトリプシンおよびトリプシン、消化酵素；膵臓エラスターゼ、およびカテプシンG、白血球に関連するキモトリプシン様プロテアーゼ；トロンビンおよび第Xa因子、血液凝固経路のタンパク質分解性酵素が挙げられる。サーモリシン、金属プロテアーゼ、およびペプシン、酸性プロテアーゼの阻害はまた、本発明の化合物の企図される用途である。本発明の化合物は、好ましくは、トリプシン様プロテアーゼを阻害するために使用される。

10

【0087】

これらの最終用途について、本発明の化合物の、酵素阻害特性の効力および他の生物学的パラメーターは、当該分野で周知の標準的な生化学的技術によって容易に確認される。例えば、キモトリプシンおよびトリプシンを阻害する化合物の最終用途は、膵炎の処置の中にある。これらの特異的な最終消費目的のための実際の用量範囲は当然ながら、主治医である診断医によって決定されるように、処置を受ける患者または動物の疾患状態の性質および重篤度に依存する。有用な用量範囲は、効果的な治療効果のためには、約0.01～10mg/kg/日であると期待される。

20

【0088】

トロンビンを阻害する能力によって識別される本発明の化合物は、多くの治療目的のために使用され得る。トロンビンインヒビターのように、本発明の化合物は、トロンビン産生を阻害する。従って、これらの化合物は、トロンビンの産生または作用のいずれかに関与する、異常な静脈または動脈の血栓症によって特徴付けられる状態の処置または予防法に対して有用である。これらの状態は、以下を含むが、これらに限定されない：深部静脈血栓症；敗血症性ショック、ウイルス感染症および癌の間に起こる汎発性血管内凝固症候群；心筋梗塞；発作；冠状動脈バイパス；眼におけるフィブリン形成；股関節置換（hip replacement）；血栓崩壊治療または経皮経管冠動脈形式（PCTA）のいずれかから生じる血栓形成。他の使用としては、採血、血液循環、および血液貯蔵で 사용되는デバイス（例えば、カテーテル、血液透析機器、採血シリンジおよび採血チューブ、ならびに、血液のライン（blood line））の製造において使用される物質に埋め込まれるか、またはその物質に物理的に連結されるかのいずれかである抗凝血剤としての上記のトロンビンインヒビターの使用が挙げられる。本発明の化合物はまた、体外循環血液循環における抗凝血剤として使用され得る。

30

40

【0089】

金属ステントは、再狭窄を低減するが、トロンボゲン形成性であることが示される。ステントのトロンボゲン形成性を低減するための戦略は、ステント表面に対して、トロンビン阻害剤を、被覆するか、埋め込むか、吸着させるか、または共有結合的に結合させることである。本発明の化合物は、この目的に使用され得る。本発明の化合物は、ステント物質に結合され得るか、または、ステント物質として可溶性ポリマーおよび／もしくは生分解性ポリマー中に組み込まれ得、その後にステント物質上に被覆され得る。このようなポリマーは、ポリビニルピロリドン、ポリヒドロキシエチルメタクリルアミド、フェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタミド（aspartamide）フェノー

50

ル、またはパルミトイル残基で置換されたポリエレンオキシドポリリジン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸とグリコール酸とのコポリマー、ポリεカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレートおよびヒドロゲルの、架橋されたか、または両親媒性であるブロックコポリマーを含み得る。欧州出願 7 6 1 . 2 5 1 号、欧州出願 6 0 4 , 0 2 2 号、カナダ特許第 2 , 1 6 4 , 6 8 4 号および P C T 公開出願 W O 9 6 / 1 1 6 6 8、同 W O 9 6 / 3 2 1 4 3 および同 W O 9 6 / 3 8 1 3 6 を参照のこと。

【0090】

宿主細胞型（例えば、平滑筋細胞、内皮細胞および好中球）におけるトロンビンの効果の
によって、本発明の化合物は、成人の呼吸窮迫症候群；炎症応答；創傷治癒；再灌流傷
害；アテローム性動脈硬化症；ならびに損傷（例えば、バルーン血管形成、アテローム切
除術、および動脈ステント配置）後の再狭窄の処置または予防においてさらなる用途を見
出す。

【0091】

本発明の化合物は、腫瘍形成および転移、ならびに神経変性疾患（例えば、アルツハイマ
ー病およびパーキンソン病）の処置において有用であり得る。

【0092】

トロンビンインヒビターとして使用される場合、本発明の化合物は、単回用量または1日
の2～4回の分割用量のレジメンにおいて、約0.1～500mg／体重kgの用量の範囲
にあり、好ましくは、約0.1mg／体重kgと約10mg／体重kgとの間である有効
量で投与され得る。

【0093】

トロンビンのインヒビターとして使用される場合、本発明の化合物は、血液崩壊剤（例え
ば、組織プラスミノゲン活性化因子、ストレプトキナーゼ、およびウロキナーゼ）と併せ
て使用され得る。さらに、本発明の化合物は、他の抗血栓薬物または抗凝固性薬物（例え
ば、フィブリノーゲンアンタゴニストおよびトロンボキサンレセプターアンタゴニストで
あるがこれらに限定されない）と併せて使用され得る。

【0094】

このトロンビンインヒビターはまた、標的化可能な薬物キャリアとして可溶性ポリマーと
カップリングされ得る。このようなポリマーとしては、以下が挙げられ得る：ポリビニル
ピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール
、ポリヒドロキシエチルアスパルタミドフェノール、またはパルミトイル残基で置換され
たポリエチレンオキシドポリリジン。さらに、このトロンビンインヒビターは、例えば
、以下の薬物の制御された放出を達成するのに有用な生分解性ポリマーのクラスにカッ
プリングされ得る：ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸とグリコール酸とのコポリマー
、ポリεカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、
ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレートおよび、ヒドロゲルの、架橋されたかまた
は両親媒性であるブロックコポリマー。

【0095】

ヒト白血球エラスターゼは、炎症部位で多形核白血球によって放出され、そして従って、
多くの疾患状態に寄与する原因である。本発明の化合物は、痛風、慢性関節リウマチおよ
び他の炎症性疾患の処置において、ならびに気腫の処置において有用な抗炎症性効果を有
すると期待される。本発明の化合物の白血球エラスターゼ阻害特性は、以下に記載の方法
によって決定される。カテプシンGはまた、関節炎、痛風および気腫、さらに糸球体腎炎
および肺における感染によって生じる肺外寄生の疾患状態に関係している。これらの最終用
途適用について、式Iの化合物の酵素阻害特性は、当該分野で周知の標準的な生化学的技
術によって容易に確認される。

【0096】

本発明の範囲にある化合物のカテプシンG阻害特性は、以下の方法によって決定される。
部分的に精製したヒトカテプシンGの調製物は、B a u g hら、B i o c h e m i s t r

y 15:836 (1979) の手順によって得られる。白血球顆粒は、白血球エラスターゼおよびカテプシン G (キモトリプシン様活性) の調製のための主要な供給源である。白血球は溶解され、そして顆粒は単離される。この白血球顆粒は、0.20 M 酢酸ナトリウム、pH 4.0 で抽出され、そして抽出物は、0.05 M の NaCl を含有する 0.05 M の Tris 緩衝液 (pH 8.0) に対して一晩、4℃で透析される。タンパク質画分は、透析の間に沈澱し、そして遠心分離によって単離される。この画分は、白血球顆粒のほとんどのキモトリプシン様活性を含んでいる。特異的基質が、各酵素に対して調製され、これは、すなわち、N-Suc-Ala-Ala-Pro-Val-p-ニトロアニリドおよび Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-p-ニトロアニリドである。この後者は、白血球エラスターゼによって加水分解されない。酵素調製物は、0.50 M の NaCl、10% ジメチルスルホキシドおよび 0.0020 M の Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-p-ニトロアニリドを基質として含有する、2.00 mL の 0.10 M Hepes 緩衝液 (pH 7.5) 中でアッセイされる。p-ニトロアニリド基質の加水分解は、405 nm および 25℃でモニターされる。

10

【0097】

好中球エラスターゼインヒビターとしてか、およびカテプシン G インヒビターとしての本発明の化合物の用途について有用な用量の範囲は、主治医である診断医によって決定されるように、疾患状態の性質および重篤度に依存し、0.01~10 mg/体重 kg/日の範囲が、上述した疾患状態について有用である。

【0098】

ウロキナーゼまたはプラスミノゲンアクチベーターを阻害する本発明の化合物は、過度の細胞増殖疾患状態の処置において潜在的に有用である。このような本発明の化合物がまた、良性前立腺肥大および前立腺癌腫の処置において、乾癬の処置において、そして人工妊娠中絶薬として有用であり得る。これらの最終用途適用について、本発明の化合物の、酵素阻害特性の効力および他の生物学的パラメーターは、当該分野で周知の標準的な生化学的技術によって容易に確認される。この用途のための実際の用量範囲は、主治医である診断医によって決定されるように、処置を受ける患者または動物の疾患状態の性質および重篤度に依存する。一般の用量の範囲は、有効な治療効果のために約 0.01~10 mg/日であると期待されている。

20

【0099】

本発明の化合物のためのさらなる使用としては、活性部位の濃度についての市販の試薬酵素の分析が挙げられる。例えば、キモトリプシンは、腭液および排出物中のキモトリプシン活性の臨床評価法における使用のための標準的試薬として提供される。このようなアッセイは、胃腸および膵臓の障害に対して診断的である。膵臓エラスターゼはまた、血漿中の α_1 抗トリプシンの評価法のための試薬として商業的に提供される。血漿 α_1 抗トリプシンは、いくつかの炎症性疾患の経過の間に濃度において上昇し、そして血漿 α_1 抗トリプシン欠損は、肺疾患の発生率の増大に関連する。本発明の化合物は、試薬として提供される市販のエラスターゼの滴定の標準化によってこれらのアッセイの正確さおよび再現性を増大するために使用され得る。米国特許第 4,499,082 号を参照のこと。

30

【0100】

特定のタンパク質の精製過程の特定のタンパク質抽出物中のプロテアーゼ活性は、タンパク質の単離手順の結果を複雑化し、そして危うくし得る多発問題である。このような抽出物中に存在する特定のプロテアーゼ活性は、本発明の化合物による精製工程の間に阻害され得、この化合物は、種々のタンパク質分解性酵素に密に結合する。

40

【0101】

本発明の薬学的組成物は、本発明の化合物の有益な効果を受け得る任意の動物に投与され得る。このような動物の中で最も重要なのは、ヒトであるが、本発明は、そのように限定されることを意図されない。

【0102】

本発明の薬学的組成物は、これらの意図する目的を達成する任意の手段によって投与され

50

得る。例えば、投与は、非経口経路、皮下経路、静脈内経路、筋肉内経路、腹腔内経路、経皮経路、口腔内経路、または眼からの経路によって行われ得る。あるいは、または同時に、投与は経口経路によって行われ得る。この用量は、レシピエントの、年齢、健康状態、および体重、ある場合は、同時におこなわれる処置の種類、処置の頻度、および所望の効果の性質に依存する。

【0103】

薬理的活性化合物に加え、新規の薬学的調製物は、薬学的に使用され得る調製物へのこの活性化合物のプロセッシングを容易にする賦形剤、および助剤を含む適切な薬学的に受容可能なキャリアを含み得る。

【0104】

本発明の薬学的調製物は、それ自体公知である様式で、例えば、従来の、混合、顆粒化、糖衣錠生成、溶解、または凍結乾燥のプロセスによって製造される。従って、経口用途の薬学的調製物は、所望されるかまたは必要とされるならば、錠剤または糖衣錠のコアを得るために、適切な助剤を添加した後に、活性化合物と固形賦形剤を混合すること、必要に応じて得られた混合物を研削すること、および顆粒の混合物をプロセッシングすることによって製造される。

【0105】

適切な賦形剤は、特に、サッカリド（例えば、ラクトース調製物またはスクロース調製物、マンニトール調製物、もしくはソルビトール調製物、セルロース調製物）および／またはリン酸カルシウム（例えば、リン酸三カルシウムまたはリン酸水素カルシウム）のような賦形剤（f i l l e r）、ならびに結合剤（例えば、デンプンペースト（例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、イネデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および／またはポリビニルピロリドンを使用する））である。所望される場合、崩壊剤例えば、上記のデンプンおよびまたは、カルボキシメチルデンプン、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸またはその塩（例えば、アルギン酸ナトリウム）が添加され得る。助剤は、とりわけ、フロー調節剤および潤滑剤（例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸またはその塩（例えば、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸カルシウム）および／またはポリエチレングリコール）である。糖衣錠コアは、適切な被覆（コーティング）が提供され、この被覆は、所望される場合、胃液に対して耐性がある。この目的のために、濃厚なサッカリド溶液が使用され得、これは、必要に応じて、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、および／または二酸化チタン、ラッカー溶液ならびに適切な有機溶媒または溶媒混合物を含み得る。胃液に対して耐性な被覆を生成するために、適切なセルロース調製物の溶液（例えば、アセチルセルロースフラレートまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースフラレート）が使用される。色素物質または顔料が、例えば、同定のためか、または活性化合物用量の組み合わせを特徴付けるために、この錠剤または糖衣被覆に添加され得る。

【0106】

経口で使用され得る他の薬学的調製物としては、ゼラチン製のプッシューフィットカプセル、ならびに軟性の、密閉したゼラチンおよび可塑剤（例えば、グリセロールまたはソルビトール）から作製されるカプセルが挙げられる。プッシューフィットカプセルは、賦形剤（例えば、ラクトース）、結合剤（例えば、デンプン）および／または潤滑剤（タルクまたはステアリン酸マグネシウム）ならびに必要に応じて安定剤と混合される顆粒の形態で活性化合物を含み得る。軟性のカプセルにおいて、この活性化合物は、好ましくは、適切な液体（例えば、脂肪油または液体パラフィン）に、溶解されるか、または懸濁される。さらに、安定剤が、添加され得る。

【0107】

非経口投与のための適切な処方物としては、水溶性形態（例えば、水溶性塩、アルカリ溶液およびシクロデキストリン包含複合体）の活性化合物の水溶液が挙げられる。特に好ましいアルカリ塩は、例えば、T r i s、水酸化コリン（c h o l i n e h y d r o x i

10

20

30

40

50

d e)、B i s-T r i sプロパン、N-メチルグルカミン、またはアルギニンと調製されたアンモニウム塩である。1以上の改変または未改変の、シクロデキストリンが使用され、本発明の化合物の水溶性を安定化し得、そして上昇し得る。この目的について有用なシクロデキストリンは、米国特許第4,727,064号、同第4,764,604号、および同第5,024,998号に開示される。

【0108】

さらに、活性化合物の懸濁液は、適切な油状注射懸濁液として投与され得る。適切な親油性の溶媒またはビヒクルとしては、脂肪油、例えば、ゴマ油、または合成脂肪酸エステル、例えば、エチルオレアートまたはトリグリセリドまたはポリエチレングリコール-400（この化合物は、PEG-400中で可溶性である）が挙げられる。水性の注射懸濁液は、懸濁物の粘度を増加させる物質（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、および／またはデキストラン）を含み得る。必要に応じて、この懸濁液はまた、安定化剤を含み得る。

10

【0109】

式Iの化合物は、交換反応を用いることによって、放射性ヨードで標識され得る。コールドヨードのホットヨードでの交換は、当該分野で周知である。あるいは、放射性ヨード標識化合物は、トリブチルスタンニル中間体を介して対応するブロモ化合物から調製され得る。米国特許第5,122,361号（本明細書において参考として援用されている）を参照のこと。

【0110】

本発明はまた、哺乳動物における血栓のインビボ画像化に有用である組成物を含む。この組成物は、放射性原子と複合体化した式Iの化合物からなる。

20

【0111】

式Iの化合物について、適切な放射性原子としては、Co-57、Cu-67、Ga-67、Ga-68、Ru-97、Tc-99m、In-111、In-113m、Hg-197、Au-198、およびPb-203が挙げられる。いくつかの放射性原子は、放射化学画像化技術における使用のために優れた特性を有する。特に、テクネチウム-99m（Tc-99m）は、その核の特性のおかげで、画像化に理想的な放射性原子である。これは、 γ 放出体であり、そして140 keVの単一光子エネルギー、約6時間の半減期を有し、そしてMo-99/Tc-99発生装置から容易に入手可能である。レニウム186およびレニウム188はまた、画像化を可能にする γ 放射を有する。好ましい組成物は、放射性原子Tc-99mを含む。

30

【0112】

本発明の組成物は、式Iの化合物を、外的な検出に適切な放射性同位体と複合することによって都合よく調製される。 γ 放出体であるインジウム-111mおよびテクネチウム-99mは、放射性原子として好ましい。なぜなら、それらは、 γ カメラで検出可能であり、そしてインビボで都合のよい半減期を有するからである。

【0113】

式Iの化合物は、当該分野で公知の任意の多くの技術によって標識されて、本発明の組成物を提供し得る。例えば、これらの化合物は、ジエチレントリアミンペンタ酢酸（DTPA）またはメタロチオネインのようなキレート化剤（両方とも式Iの化合物に共有結合され得る）によって標識され得る。

40

【0114】

概して、テクネチウム-99mを含有する本発明の組成物は、テクネチウム-99m、ならびに還元剤および水溶性リガンドの水性混合物を形成すること、続いてこの混合物を式Iによって示される本発明の化合物と接触させることによって、調製される。例えば、本発明の画像化組成物は、テクネチウム-99m（酸化状態で）を、還元剤の存在下でのキレート化手段を有する本発明の化合物と反応させることによって作製され、還元状態（I V価またはV価の状態）でテクネチウム-99mの間で安定な複合体を形成する。

【0115】

50

本発明の組成物の1つの実施形態はテクネチウム-99mを用いたDTPAキレート化手段を有する、式Iの化合物を標識化することによって調製される。これは、本発明の化合物の事前に決定した量(5 μ g~0.5mg)を、クエン酸緩衝液およびスズ還元剤を含む水溶液と合わせることで、続いて事前に決定されたレベルの放射能(15mCi)を含む新鮮に溶出された過テクネチウム酸ナトリウムを添加することによって達成され得る。室温で混合物のインキュベーションをさせた後、反応混合物を、滅菌フィルター(0.2~0.22ミクロン)を通じて遮蔽したシリンジにロードし、次いで必要に応じて注射用0.9%生理食塩水中に分散させる。

【0116】

本発明の組成物の別の実施形態は、テクネチウム-99mによるメタロチオネインキレート化手段を有する式Iの化合物を標識化することによって調製される。これは、水性の過テクネチウム酸ナトリウム-99mを水性のグルコヘプトン酸スズと合わせて、2つのグルコヘプトン酸分子とのテクネチウム-99m(還元状態)の可溶性の複合体を形成し、続いて、式Iの化合物(それに結合されたメタロチオネインを有する)とこの溶液とを合わせることで達成され得る。グルコヘプトン複合体から、式Iの化合物のメタロチオネインへのテクネチウム-99mの交換を可能にする時間および条件下でこの混合物をインキュベートした後、本発明のテクネチウム標識組成物を形成する。

10

【0117】

テクネチウム-99mの供給源は、好ましくは水溶性であるべきである。好ましい供給源は、アルカリおよびアルカリ土類金属の過テクネチウム酸(TcO_4^-)である。テクネチウム-99mは、最も好ましくは無菌テクネチウム-99m発生装置から(従来のMo-99/Tc-99m発生装置から)新鮮な過テクネチウム酸ナトリウムの形態で得られる。しかし、生理学的に受容可能なテクネチウム-99mの任意の他の供給源が用いられ得る。

20

【0118】

この方法における使用のための還元剤は、テクネチウム-99mをその酸化状態からI V価もしくはV価の状態に還元するか、またはレニウムをその酸化状態から還元するために、生理的に受容可能である。用いられ得る還元剤は、塩化スズ、フッ化スズ、グルコヘプトン酸スズ、酒石酸スズ、および亜ジチオン酸ナトリウムである。好ましい薬剤は、スズ還元剤、特に塩化スズ、またはグルコヘプトン酸スズである。還元剤の量は、テクネチウム-99mを還元して、式Iの化合物のキレート化手段に対する結合を、この放射性同位体の還元状態で、提供するために必要な量である。例えば、塩化スズ($SnCl_2$)は、還元剤であり、そして1~1,000 μ g/mlの範囲で用いられ得る。特に好ましい濃度は約30~500pg/mLである。

30

【0119】

クエン酸とテクネチウム-99mとの複合によって、安定なテクネチウム-99m-クエン酸複合体が迅速に形成される。式Iの化合物との接触の際、テクネチウム-99mを、そのクエン酸複合体から式Iの化合物のキレート化手段へ実質的に定量的に転移することは迅速にそして温和な条件下で達成される。クエン酸の量(クエン酸ナトリウムとして)は、約0.5mg/mlから、この媒体に溶ける最大量までの範囲であり得る。クエン酸の好ましい量は、15~30 μ g/mlの範囲である。

40

【0120】

キレート化手段を有する式Iの化合物の量は、0.001~約3mg/mL、好ましくは約0.017~約0.15mg/mLの範囲にわたり得る。最終的に、テクネチウム-99mは、過テクネチウム酸の形態で、好ましくは約1~50mCiの量で用いられ得る。本発明の化合物の1mgあたりのmCi量は、好ましくは約30~150である。

【0121】

式Iの化合物と金属イオン移行リガンド複合体との間の反応は好ましくは、式Iの化合物が安定であるpHで水溶液中で実行される。「安定な」とは、その化合物が、可溶性のままであり、そして α トロンビンに対してその阻害活性を保持することを意味する。通常、

50

反応のpHは、約5～9であり、好ましいpHは約6～8である。テクネチウム-99m-クエン酸複合体および式Iの化合物を、好ましくは約20℃～約60℃の温度で、最も好ましくは約20℃～約37℃の温度で、クエン酸複合体から式Iの化合物のキレート化手段への金属イオンの移行を可能にするのに十分な時間、インキュベートする。一般に、これらの条件下で移行反応を完了するには1時間未満で十分である。

【0122】

本発明の代替的組成物としては、In-111で標識された本発明の化合物が挙げられる。

【0123】

本発明はまた、常磁性原子に複合体化された式Iによって提示される化合物からなる、哺乳動物における血栓のインビボ画像化に有用な本発明の化合物の組成物を含む。 10

【0124】

好ましい常磁性原子は、原子番号21～29、42、44および58～70を有する元素の二価イオンまたは三価イオンである。適切なイオンとしては、クロム(III)、マンガニ(II)、鉄(III)、鉄(II)、コバルト(II)、ニッケル(II)、銅(II)、プラセオジウム(III)、ネオジミウム(III)、サマリウム(III)、およびイッテルビウム(III)が挙げられる。それらの非常に強力な磁気モーメントのおかげで、ガドリニウム(III)、テルビウム(III)、ジソプロジウム(III)、ホルミウム(III)、およびエルビウム(III)が好ましい。常磁性原子に特に好ましいのはガドリニウム(III)である。 20

【0125】

本発明の組成物は、式Iの化合物と常磁性原子との組み合わせによって調製され得る。例えば、適切な常磁性原子の金属酸化物または金属塩(例えば、硝酸塩、塩酸塩または硫酸塩)を、水およびアルコール(例えば、メチルアルコール、エチルアルコール、またはイソプロピルアルコール)からなる培地に溶解または懸濁する。この混合物を、同様の水性媒体中の等モル量の式Iの化合物の溶液に添加し、そして攪拌する。この反応が完了するまで、この反応混合物を軽度に加熱し得る。形成された不溶性組成物は、ろ過によって単離することができ、一方、可溶性組成物は、この溶媒のエバポレーションによって単離することができる。キレート手段上の酸性基が本発明の組成物中になお存在する場合、酸性複合体を中性の複合体に転換し、同種の組成物の単離または精製を容易にするために、無機塩基または有機塩基、およびアミノ酸でさえ、添加し得る。有機塩基または塩基性アミノ酸、ならびに無機塩基(例えば、ナトリウム、カリウムまたはリチウムの水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩)は、中和剤として用いられ得る。 30

【0126】

本発明はまた、哺乳動物における血栓のインビボ画像化に有用な診断組成物を含む。この組成物は、薬学的に受容可能なキャリア、および式Iの化合物由来の診断上有効な量の組成物を含む。

【0127】

用量に必要な組成物の「診断上有効な量」は、投与の経路、処置される哺乳動物のタイプ、および考慮される特定の哺乳動物の身体的特徴に依存する。これらの因子およびこの用量を決定する方法とこれらの因子の関係は、医学診断分野における当業者に周知である。また、投与の診断上有効な量および方法は、至適の有効性を得るために仕立てられ得るが、医学分野の当業者が認識する、体重、食餌、現在の投薬および他の因子のような因子に依存する。いずれについても、画像化のための用量は、問題の血栓の部位で画像化剤の存在を検出するために十分でなければならない。代表的に、放射線(X線)画像化には、本発明の薬学的組成物位によって提供される用量が約5～20μCi、好ましくは約10μCiであることが必要である。磁気共鳴画像化には、提供される用量が、常磁性原子と複合体化された式Iの化合物の約、0.001～5ミリモル/kg、好ましくは約0.005～0.5ミリモル/kgであることが必要である。いずれの場合でも、実際の用量は、血栓の位置に依存することが当該分野では公知である。 40 50

【0128】

インビボ使用のための「薬学的に受容可能なキャリア」は、薬学的分野で周知であり、そして例えば、Remington's Pharmaceutical Science, Mark Publishing Co. (A. R. Gennaro編、1985)において記載されている。本発明の薬学的組成物は、注射可能な投与のための滅菌溶液または懸濁液を提供するための薬学的に受容可能なキャリアとともに処方され得る。詳細には、注射可能物は、従来の形態で、液体溶液または懸濁液のいずれかとして、注射前の液体中の溶液もしくは懸濁液に適切な固体形態として、またはエマルジョンとして、調製され得る。適切な賦形剤は、例えば、水、生理食塩水、デキストロース、マンニトール、ラクトース、レシチン、アルブミン、グルタミン酸ナトリウム、塩酸システインなどである。さらに、所望の場合、注射可能な薬学的組成物は、少量の非毒性の補助物質（例えば、湿潤剤、pH緩衝化剤など）を含み得る。所望の場合、吸収強化調製物（例えば、リポソーム）が利用され得る。 10

【0129】

本発明はまた、保存または投与のために調製された診断組成物を包含する。これらは、さらに、防腐剤（保存剤）、安定化剤、および色素を含む。例えば、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸、およびp-ヒドロキシ安息香酸のエステルが、防腐剤として添加され得る。1449のId. さらに、抗酸化剤および懸濁剤が用いられ得る。

【0130】

本発明のインビボ画像化法はまた、血栓の存在、サイズ、後退または増大の検出またはモニタリングのための、従来の画像化技術を上回るいくつかの利点を提供する。詳細には、本発明は、血栓に関連するトロニンに非常に緊密に結合するように、そしてそれによって未結合の画像化剤から生じる循環する放射能または常磁性に起因する「バックグラウンド」を減じるように設計された化合物、組成物および診断組成物を提供する。さらに、本発明の化合物、組成物または診断組成物の冠動脈内注射によるインビボ画像化は、ほぼ瞬時的であると期待される。なぜなら、これらの画像化剤は、即時的に、血栓に結合したトロニンを飽和するからである。 20

【0131】

従って、本発明はまた、哺乳動物における血栓のインビボ画像化のための方法を包含する。この方法は、以下の工程：（1）哺乳動物に、本発明の化合物、組成物、または診断組成物の診断上受容可能な量を投与する工程、および（2）血管中で血栓を検出する工程を包含する。 30

【0132】

用語「インビボ画像化」は本明細書において用いる場合、哺乳動物における血栓の検出の方法、そして哺乳動物における血栓のサイズ、位置、および数、ならびに血栓の溶解または成長のモニタリングの方法に関する。

【0133】

この方法によって、インビボでこの化合物、組成物、または診断組成物を使用する場合、「投与」は、全身を標的とする様式または局所を標的とする様式のいずれかで、非経口的に達成される。全身投与は、この化合物（本発明の診断組成物による組成物）を、都合が良くかつアクセス可能な静脈または動脈に注射することによって達成される。これには、肘前の静脈による投与が挙げられるがこれに限定されない。局所を標的にした投与は、注射部位の遠位に血栓を含むことが疑われる静脈または動脈に近位の流れに、本発明の化合物、組成物または診断組成物を注射することによって達成される。これには、冠動脈血栓を画像化するための冠動脈血管への直接注射、脳血管中の血栓を画像化するための頸動脈への直接注射、または脚の深部静脈血栓を画像化するための足の静脈への直接注射が挙げられるがこれらに限定されない。 40

【0134】

また、血栓の部位への本発明の組成物の送達の様式は、用語「投与」の範囲内であるとみなされる。例えば、式Iによって示される化合物（それに結合したキレート手段を有する 50

）を、哺乳動物に注射し、その後放射性原子を注射し、それによって、放射性原子に複合体化した式 I の化合物を含む組成物を、血栓の部位にインビボで形成し得る。あるいは、放射性原子に複合体化した式 I の化合物を含む組成物を哺乳動物に注射し得る。

【0135】

本発明の方法において使用された化合物、組成物または診断組成物の「診断上有効な量」は、以前にモニターされたように、投与の経路、処置されている哺乳動物のタイプ、および処置下の特定の哺乳動物の身体的特徴に依存する。これらの因子およびこの用量を決定する方法とこれらの因子の関係は、医学診断分野における当業者に周知である。いずれにせよ、インビボ画像化のための用量は、問題の血栓の部位で画像化剤の存在を検出するために十分でなければならない。代表的に、放射線画像化には、本発明の診断組成物によって提供される用量が約 $5 \sim 20 \mu\text{Ci}$ 、好ましくは約 $10 \mu\text{Ci}$ であることが必要である。磁気共鳴画像化には、この診断組成物によって提供される用量が、常磁性原子と複合体化された式 I の化合物の約、 $0.001 \sim 5 \text{ ミリモル/kg}$ 、好ましくは約 $0.005 \sim 0.5 \text{ ミリモル/kg}$ であることが必要である。いずれの場合でも、実際の用量は、血栓の位置に依存することが当該分野では公知である。

10

【0136】

画像化による血栓の検出は、このような血栓で局在化された放射性原子または常磁性原子の存在によって可能になる。

【0137】

本発明の組成物および診断組成物と会合した放射性原子は好ましくは、 γ 放射線（例えば、 γ カメラなど）を検出し得る放射線検出手段を用いて画像化される。代表的に、放射線画像化カメラは、変換媒体（ここで高エネルギーのガンマ線が吸収されて、軌道に戻った際に光子を放射する電子を示す）、空間検出チャンバに配置された光電子検出器（放射された光子の位置を検出するため）、およびチャンバ中で検出された光子を分析するための回路を使用して、画像を生成する。

20

【0138】

本発明の組成物および診断組成物と会合した常磁性原子は、磁気共鳴画像化（MRI）システムにおいて検出される。このようなシステムでは、強力な磁場を用いて、患者の体中の原子の核スピンベクトルを整列させる。磁場は血栓に局在化する常磁性原子の存在によって乱され、そして患者の画像は、核の平衡整列への戻りとして読み取られる。

30

【0139】

以下の実施例は本発明の方法および組成物を代表するが限定はしない。当業者が通常遭遇し、かつ当業者に明白である種々の条件およびパラメーターの他の適切な改変および適合は、本発明の趣旨および範囲内である。

【0140】

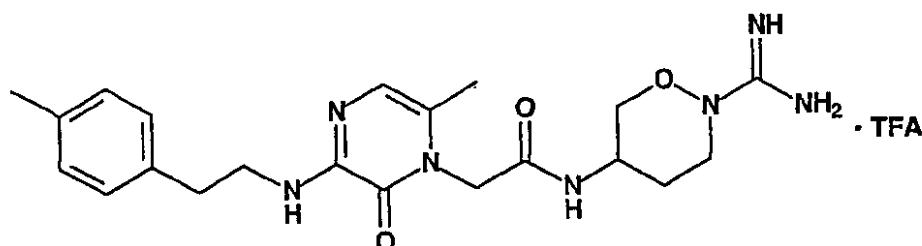
（実施例 1）

N-（2-カルバムイミドイル-[1, 2] オキサジナン-5-イル）-2-[メチル-2-オキソ-3-（2-p-トリルエチル-アミノ）-2H-ピラジン-1-イル]-アセトアミドトリフルオロアセテート

【0141】

【化 26】

40



（1．ベンジル-N-（1-シアノエチル）グリシン塩酸塩）

50

トリメチルシリルシアニド (4.0 mL、30 mmol) を、アルゴン雰囲気下で、ベンジルグリシン遊離塩基 (5.0 g、30 mmol) およびアセトアルデヒド (1.7 mL、30 mmol) を含有するジクロロメタン (15 mL) の攪拌した溶液に慎重に添加した。15 時間後、揮発性成分を減圧下で除き、そして残滓を酢酸エチル (200 mL) に溶解し、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、そして油状物にエバポレートした。この油状物をエーテル (30 mL) およびエタノール (30 mL) に再溶解し、そして 1 M HCl を含有するエーテル (33 mL) を、滴下して添加し、オフホワイトの結晶沈殿物として表題の化合物を得た (6.60 g、100%)。mp: 137~138°C。 ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.31~7.48 (m, 5H)、5.32 (s, 2H)、4.68 (q, 1H, $J=7.0\text{ Hz}$)、4.22 (s, 2H)、1.73 (d, 3H, $J=7.1\text{ Hz}$)。CI MS $m/z=192$ (M+H)。 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ の分析計算値; C、56.49; H、5.95; N、11.00。実測値: C、56.32; H、5.88; N、10.89。

10

【0142】

(2.1-ベンジルオキシカルボニルメチル-3,5-ジクロロ-6-メチルピラジノン)

前述の工程で調製したように、塩化オキサリル (5.3 mL、60 mmol) およびベンジルーN-(1-シアノエチル) グリシンヒドロクロライド (3.82 g、15 mmol) を含有する 1,2-ジクロロベンゼン (30 mL) の攪拌した混合物を、一晚 100°C に加熱した。この溶媒を減圧下でエバポレートし、そして残滓をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して固体を得た。10% 酢酸エチルを含有するヘキサン (100 mL) を添加し、そしてこの固体を収集してオレンジ色の結晶固体として表題の化合物を得た (2.7 g、55%)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.38 (m, 5H)、5.24 (s, 2H)、4.89 (s, 2H)、2.34 (s, 3H)。

20

【0143】

(3-(2-4-トリルエチルアミノ)-5-クロロ-6-メチル-1-(ベンジルオキシカルボニルメチル)ピラジノン)

前述の工程において調製される、1-ベンジルオキシカルボニルメチル-3,5-ジクロロ-6-メチルピラジノン (650 mg、2.00 mmol)、4-メチルフェネチルアミン (380 mg、2.81 mmol)、トリエチルアミン (405 mg、4.01 mmol) および酢酸エチル (20 mL) の溶液を、一晚還流した。室温まで冷却した後、この溶液を、10% のクエン酸で洗浄した ($\times 2$)。水溶液を、ジクロロメタンで逆抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮して、黄色固体として表題化合物を得た (854 mg、100%)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.38-7.32 (m, 5H)、7.12 (s, 4H)、6.09 (s, 1H)、5.21 (s, 2H)、4.79 (s, 2H)、3.65 (dd, 2H, $J=7.0, 13.0\text{ Hz}$)、2.88 (t, 2H, $J=7.1\text{ Hz}$)、2.32 (s, 3H)、2.21 (s, 3H)。

30

【0144】

(4-(3-(2-4-トリルエチルアミノ)-6-メチル-1-(カルボキシメチル)ピラジノン)

40

前述の工程において調製されるように、3-(2-4-トリルエチルアミノ)-5-クロロ-6-メチル-1-(ベンジルオキシカルボニルメチル)ピラジノン (854 mg、2.00 mmol)、水酸化カリウム (452 mg、8.00 mmol)、テトラヒドロフラン (20 mL) 中の 10% パラジウム担持炭素 (254 mg)、メタノール (30 mL) および水 (7 mL) の混合物を、3 日間、水素バルーン下で攪拌した。この混合物を、セライトを通して濾過した。この濾液を、10% の HCl で pH 2~4 に調節し、そして減圧下で約 2 mL まで濃縮した。この溶液から沈殿した白色固体を濾過し、少量の水で洗浄し、そして乾燥して、表題化合物を得た (137 mg、22.7%)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.20 (d, 2H, $J=7.5\text{ Hz}$)、7.10 (d, 2H, $J=7.8\text{ Hz}$)、6.70 (s, 1H)、4.71 (s, 2H)、2.87 (m, 2H)、2.

50

5.0 (m, 2H)、2.26 (s, 3H)、2.15 (s, 3H)。

【0145】

(5. N-(2-オキソ(3-3, 4, 5-トリヒドロフリル))(フェニルメトキシ)カルボキサミド)

α -アミノ- γ -ブチロラクトンヒドロブロミド(6.06 g、33.3 mmol)、重炭酸ナトリウム(14.0 g、167 mmol)、ジクロロメタン(50 mL)、および水(50 mL)の高速攪拌混合物に、室温にて添加漏斗を介して、ジクロロメタン(20 mL)中クロロギ酸ベンジル(7.0 mL、46.6 mmol)の溶液を滴下して加えた。この溶液を一晩攪拌し、次いで濾過した。この濾液を分離し、水層を、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーを行って、白色固体として表題化合物を得た(7.33 g、93.7%)。¹H NMR(CDCl_3) δ 7.41-7.31 (m, 5H)、5.32 (s (br), 1H)、5.14 (s, 2H)、4.49-4.37 (m, 2H)、4.30-4.22 (m, 1H)、2.84-2.76 (m, 1H)、2.29-2.14 (m, 1H)。

【0146】

(6. 4-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-2-[(フェニルメトキシ)カルボニルアミノ]ブタンアミド)

4℃にて、無水ジクロロメタン(200 mL)中の塩化アルミニウム(4.30 g、32.3 mmol)の懸濁液に、約10分間、トリエチルアミン(6.52 g、64.6 mmol)を加えた。添加を終了した後、冷浴を取り除き、そして均一溶液を15分間攪拌した。前述の工程の生成物(5.06 g、21.5 mmol)およびN, O-ジメチルヒドロキシアミンヒドロクロリド(2.52 g、25.8 mmol)を、室温で加えた。5時間の攪拌後、この反応物を、4℃にて水を滴下してクエンチし、攪拌をさらに0.5時間続けた。この混合物を濾過し、その濾液を分離し、そして水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮して、フラッシュクロマトグラフィーを行って、無色油状物として表題化合物を得た(5.93 g、93.0%)。¹H NMR(CDCl_3) δ 7.37-7.32 (m, 5H)、5.83 (d, 1H, J=8.0 Hz)、5.12 (d, 2H, J=4.3 Hz)、4.87 (m, 1H)、3.78 (s, 3H)、3.73-3.65 (m, 2H)、3.22 (s, 3H)、3.11 (t, 1H, J=6.6 Hz)、2.10-2.05 (m, 1H)、1.65-1.55 (m, 1H)。

【0147】

(7. N-メトキシ-N-メチル-4-ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ-2-[(フェニルメトキシ)カルボニルアミノ]ブタンアミド)

前述の工程の生成物(2.43 g、8.21 mmol)、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン(2.07 g、24.6 mmol)およびジクロロメタン(50 mL)中のピリジニウムp-トルエンスルホネート(200 mg、0.796 mmol)の溶液を、室温で一晩攪拌した。水を加え、そして水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、そして濃縮して、黄色油状物として表題化合物を得た(3.00 g、96.2%)。¹H NMR(CDCl_3) δ 7.37-7.30 (m, 5H)、5.76 (t, 1H, J=8.1 Hz)、5.16-5.03 (m, 2H)、4.85-4.81 (m, 1H)、4.58 (s, 1H)、3.89-3.81 (m, 1H)、3.79 (s, 3H)、3.51-3.40 (m, 2H)、3.22 (s, 3H)、2.25-1.50 (m, 9H)。

【0148】

(8. N-[2-ヒドロキシ-1-(2-ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシエチル)エチル]-(フェニルメトキシ)カルボキサミド)

エチルアルコール(60 mL)および水(15 mL)中の前述の工程の生成物(2.86 g、7.53 mmol)を、水酸化カリウム(1.69 g、30.2 mmol)で、室温にて一晩処理した。減圧下でエチルアルコールを除去した後、残渣を、ジクロロメタンで

希釈し、そして10%の塩酸を用いてpH約3まで酸性化した。有機層を分離し、そして水層を、ジクロロメタンで抽出した。真空中で乾燥し、ジクロロメタンを除去した後、黄色油状物を得た(2.36g、93.0%)。アセトン(100mL)中のこの油状物(2.36g、7.00mmol)に、炭酸カリウム(1.94g、14.1mmol)およびヨードメタン(1.30mL、20.9mmol)を加えた。この反応混合物を、60℃にて一晩乾燥し、そして濾過した。この濾液を濃縮し、そして残渣を、ジクロロメタンと水との間に分配した。溶媒を乾燥およびエバポレートすることにより、黄色油状物(2.30g、93.6%)が生成し、これを、テトラヒドロフラン(30mL)で希釈し、そして2.0Mのホウ化水素リチウム(4.0mL、8.0mmol)で2.5時間、室温にて処理した。この反応物を、数滴の水でクエンチした。ブラインおよびジクロロメタンでの後処理、乾燥および溶媒の除去により、黄色油状物として表題化合物を得た(2.00g、94.5%)。¹H NMR(CDC1₃) δ 7.38–7.29(m, 5H)、5.47(m, 1H)、5.10(s, 2H)、4.59–4.52(m, 1H)、3.92–3.65(m, 5H)、3.53–3.46(m, 2H)、2.99–2.94(m, 1H)、1.98–1.49(m, 8H)。

【0149】

(9. N- {1- [(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イルオキシ)メチル]-3-ペルヒドロ-2H-ピラン-2-イル-オキシプロピル} (フェニルメトキシ)カルボキサミド)

前述の工程において調製されるような生成物(2.00g、6.19mmol)、トリフェニルホスフィン(2.23g、8.51mmol)、N-ヒドロキシフタルイミド(1.28、7.85mmol)およびテトラヒドロフラン(100mL)の溶液に、ジエチルアゾジカルボキシレート(1.5mL、9.53mmol)を加えた。室温にて一晩攪拌した後、この反応溶液を濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィーを行って(SiO₂)、黄色油状物として表題化合物を得た(2.84g、98.0%)。¹H NMR(CDC1₃) δ 7.85–7.81(m, 2H)、7.79–7.74(m, 2H)、7.35–7.29(m, 5H)、6.45(s(br), 2H)、5.77–5.75(m, 1H)、5.11–5.09(m, 2H)、4.61–4.58(m, 1H)、4.45–4.40(m, 1H)、4.16–4.08(m, 1H)、4.00–3.78(m, 2H)、3.62–3.46(m, 2H)、2.13–2.07(m, 2H)、1.78–1.47(m, 6H)。

【0150】

(10. N- {1- [(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イルオキシ)メチル]-3-ヒドロキシプロピル} (フェニルメトキシ)カルボキサミド)

酢酸(8mL)中の前述の工程の生成物(290mg、0.620mmol)、テトラヒドロフラン(4mL)および水(2mL)を含む溶液を、55℃にて3時間加熱した。濃縮後、この残渣のフラッシュクロマトグラフィーを行って、白色固体として表題化合物を得た(225mg、94.6%)。¹H NMR(CDC1₃) δ 7.87–7.84(m, 2H)、7.79–7.76(m, 2H)、7.39–7.35(m, 5H)、6.00–5.98(m, 1H)、5.20(d, 1H, J=12.3Hz)、5.11(d, 1H, J=12.3Hz)、4.45(dd, 1H, J=4.0, 9.8Hz)、4.26–4.14(m, 2H)、3.80–3.70(m, 2H)、3.08–3.04(m, 1H)、2.02–1.79(m, 2H)。

【0151】

(11. N-(1- {[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノオキシ]メチル}-3-ヒドロキシプロピル) (フェニルメトキシ)カルボキサミド)

前述の工程において調製されるような生成物(4.10g、10.7mmol)、テトラヒドロフラン(40mL)およびメタノール(40mL)の溶液を、室温にて1.5時間、水(10mL、116mmol)中において、40重量%のメエチルアミンで処理した。この溶媒をエバポレートし、そして白色固体を濾過して、ジエチルエーテルで洗浄した

。この濾液を、黄色油状物になるまで濃縮した。この黄色油状物、重炭酸ナトリウム（1.80 g、21.4 mmol）、ジクロロメタン（40 mL）および水（30 mL）の溶液に、ジクロロメタン（8 mL）中ジ-tert-ブチルジカルボネート（3.00 g、13.7 mmol）溶液を滴下した。室温にて一晩置いた後、有機層を分離し、そして水層をジクロロメタンで抽出した。この有機層を乾燥し、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィーを行って、白色半固体として表題化合物を得た（3.20 g、84.7%，2段階）。¹H NMR（CDCl₃）δ 7.44（s，1H）、7.37–7.30（m，5H）、5.79（d，1H，J=7.7 Hz）、5.13（d，2H，J=3.1 Hz）、4.13–4.06（m，1H）、3.98–3.89（m，2H）、3.70（m，2H）、1.85–1.78（m，1H）、1.70–1.62（m，1H）、1.47（s，9H）。 10

【0152】

（12. tert-ブチル 5-[(フェニルメトキシ)カルボニルアミノ]-1,2-オキサザペルヒドロイン（oxazaperhydroine）-2-カルボキシレート）

前述の工程の生成物（3.20 g、9.04 mmol）、トリフェニルホスフィン（5.21 g、19.9 mmol）およびテトラヒドロフラン（120 mL）の溶液に、4℃で、ジエチルアゾジカルボキシレート（3.2 mL、20.3 mmol）を加えた。4℃～室温まで3時間攪拌した後、この溶媒をエバポレートし、そして残渣にフラッシュクロマトグラフィーを行って、黄色油状物として表題化合物を得た（2.50 g、82.3%）。¹H NMR（CDCl₃）δ 7.40–7.30（m，5H）、5.10（s，3H）、4.16–4.08（m，1H）、3.93（m，1H）、3.75–3.63（m，3H）、2.01–1.91（m，1H）、1.70–1.64（m，1H）、1.49（s，9H）。質量スペクトル（LCMS，ESI）：C₁₇H₂₄N₂O₅ についての計算値：359（M+Na）。実測値：359。 20

【0153】

（13. N-（1,2-オキサザペルヒドロイン-5-イル）（フェニルメトキシ）カルボキサミド）

トリフルオロ酢酸（10 mL）中の前述の工程の生成物（2.30 g、6.85 mmol）およびジクロロメタン（30 mL）の溶液を、室温にて1.5時間攪拌した。真空下で濃縮した後、残渣を、ジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリウムとの間に分配した。有機層を乾燥し、濃縮しそしてフラッシュクロマトグラフィーを行って、白色固体として表題化合物を得た（1.01 g、62.5%）。¹H NMR（CDCl₃）δ 7.37–7.32（m，5H）、5.10（s，2H）、5.05–5.01（m，1H）、4.07（dd，1H，J=3.1，11.4 Hz）、3.84（m，1H）、3.62（dd，1H，J=5.5，11.3 Hz）、3.30–3.22（m，1H）、3.12–3.04（m，1H）、2.05–1.98（m，1H）、1.71–1.64（m，1H）。 30

【0154】

（14. tert-ブチル-2-アザ-3-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]-3-{5-[(フェニルメトキシ)-カルボニルアミノ]（1,2-オキサザペルヒドロイン-2-イル）}プロパー-2-エノエート） 40

N，N-ジメチルホルムアミド（60 mL）中の前述の工程の生成物（1.01 g，4.28 mmol）を、N，N'-ビス（tert-ブトキシカルボニル）-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン（1.60 g、5.16 mmol）と、45℃で一晩反応させた。溶媒をエバポレートして、そして残渣にフラッシュクロマトグラフィーを行って、無色油状物として表題化合物を得た（1.90 g、92.9%）。¹H NMR（CDCl₃）δ 9.19（s（br），1H）、7.62（d，1H，J=2.1 Hz）、7.40–7.30（m，5H）、5.10（s，2H）、5.03（d，1H，J=7.6 Hz）、4.24（dd，1H，J=2.9，11.3 Hz）、3.95（m，1H）、3 50

. 86-3.80 (m, 3H)、2.11-2.01 (m, 1H)、1.81-1.70 (m, 1H)、1.51 (s, 9H)、1.49 (s, 9H)。質量スペクトル (LCMS, ESI) : $C_{23}H_{34}N_4O_7$ についての計算値 : 479 (M+H)。実測値 : 479。

【0155】

(15. 5-アミノ-1, 2-オキサザペルヒドロイン-2-カルボキサミジンヒドロブロミド)

前述の工程の生成物 (1.88 g、3.93 mmol) を、酢酸 (60 mL) 中 30 重量% の臭化水素酸で、室温にて 3.5 時間処理した。この反応溶液を、減圧下で濃縮した後、メタノール、ジクロロメタンおよびヘキサンを含有する溶媒の混合物を加え、そしてこの溶液を再度エバポレートして、褐色固体として表題化合物を得た (1.41 g、100%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.31 (s, 3H)、7.87 (s, 5H)、4.21 (dd, 1H, $J=3.3, 12.0$ Hz)、4.06-3.95 (m, 2H)、3.82-3.76 (m, 1H)、3.56-3.54 (m, 1H)、2.14-2.08 (m, 1H)、1.85-1.80 (m, 1H)。質量スペクトル (LCMS, ESI) : $C_5H_{12}N_4O$ についての計算値 : 145 (M+H)。実測値 : 145。

【0156】

(16. N-(2-{[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]イミノメチル}(1, 2-オキサザペルヒドロイン-5-イル))-2-(6-メチル-3-{[2-(4-メチルフェニル)エチル]アミノ}-2-オキソヒドロピラジニル)アセトアミド) N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中における、前述の工程において調製されるような 5-アミノ-1, 2-オキサザペルヒドロイン-2-カルボキサミジンヒドロブロミド (66 mg、0.22 mmol)、および実施例 1 の工程 4 において調製されるような 3-(2-4-トリルエチルアミノ)-6-メチル-1-(カルボキシメチル)ピラジノン (80 mg、0.27 mmol) の溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (160 mg、1.24 mmol) およびカストロ試薬 (100 mg、0.226 mmol) を 4°C で加えた。この溶液を、4°C ~ 室温まで一晩攪拌した後、ジ-tert-ブチルジカルボネート (90 mg、0.41 mmol) を加えた。6 時間後、この溶液を濃縮し、そして残渣を、ジクロロメタンと 10% のクエン酸との間に分配した ($\times 2$)。この水層を、水酸化カリウムで塩基性にし、そして濃縮した。残渣にジクロロメタンを加え、得られたスラリーを、約 1 時間攪拌し、次いで濾過した。この濾液を濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィーを行って、白色固体として純粋な表題化合物を得た (12 mg、8.6%)。有機層を乾燥し、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィーを行って、表題化合物を生成した (13 mg、9.3%)。 ^1H NMR (CDCl $_3$) δ 7.14 (s, 4H)、6.98 (d, 1H, $J=7.1$ Hz)、6.77 (s, 1H)、5.92 (t, 1H, $J=5.8$ Hz)、4.57 (d, 2H, $J=3.8$ Hz)、4.15-4.09 (m, 2H)、3.86 (m, 2H)、3.78-3.74 (m, 1H)、3.62 (dd, 2H, $J=6.9, 13.2$ Hz)、2.89 (t, 2H, $J=7.1$ Hz)、2.25 (s, 3H)、2.12 (s, 3H)、2.01-1.96 (m, 1H)、1.73-1.67 (m, 1H)、1.47 (s, 9H)。

【0157】

(17. N-(2-カルバムイミドイル-[1, 2]オキサジナン-5-イル)-2-[6-メチル-2-オキソ-3-(2-p-トリルイル-エチルアミノ)-2H-ピラジニ-1-イル]-アセトアミドトリフルオロ酢酸)

トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) およびジクロロメタン (1 mL) 中の、前述の工程の生成物 (12 mg、0.023 mmol) の溶液を、室温にて 1 時間攪拌した。この溶液を濃縮して、表題化合物を得た (13 mg、100%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.56 (d, 1H, $J=7.2$ Hz)、7.94 (s, 4H)、7.10 (m, 4H)、6.67 (s, 1H)、4.62 (s, 2H)、4.08-3.92 (m, 3H)、3.74-3.67 (m, 2H)、3.53-3.48 (m, 2H)、2.82 (t, 2

10

20

30

40

50

H, $J = 7.5 \text{ Hz}$)、 $2.25 (s, 3H)$ 、 $2.08 (s, 3H)$ 、 $1.99 - 1.93 (m, 1H)$ 、 $1.69 - 1.64 (m, 1H)$ 。質量スペクトル (LCMS, ESI) : $C_{21}H_{29}N_7O_3$ についての計算値 : 428 (M+H)。実測値 : 428。

【0158】

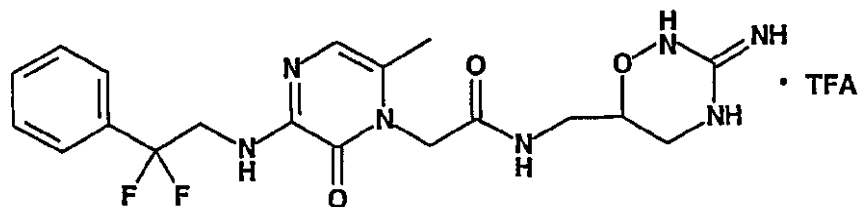
(実施例2)

(2-[3-(2,2-ジフルオロ-2-フェニルエチルアミノ)-6-メチル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル]-N-(3-イミノ-[1,2,4]オキサジアジナン-6-イルメチル)-アセトアミドトリフルオロ酢酸)

【0159】

【化27】

10



(1. エチル N-(エチルオキサリル)グリシネート)

エタノール (75 mL) 中のグリシンエチルエステルヒドロクロリド (25 g、0.179 mmol)、ジエチルオキサレート (53 g、0.358 mmol) およびトリエチルアミン (25 mL、0.179 mmol) の攪拌した混合物を 50℃ まで温めた。20 分後、全ての成分は溶解し、そして 5 時間後、溶媒を減圧下で除去した。残渣塊を、水 (250 mL) とジクロロメタン (250 mL) との間に分配し、そして、水層をジクロロメタンで抽出した (2×60 mL)。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を除去した後、過剰なジエチルオキサレートを、60℃ にて高圧下で除去して、無色油状物として表題化合物を得た (静止状態で凝固させる、36 g、100%)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (s (br), 1H)、4.37 (q, 2H, $J = 7.1 \text{ Hz}$)、4.25 (q, 2H, $J = 7.1 \text{ Hz}$)、4.12 (d, 2H, $J = 5.5 \text{ Hz}$)、1.39 (t, 3H, $J = 7.1 \text{ Hz}$)、1.30 (t, 3H, $J = 7.1 \text{ Hz}$)。

20

30

【0160】

(2. N-(エトキシカルボニルメチル)-N'-(2-ヒドロキシ-1-プロピル)オキサミド)

エタノール (80 mL) 中の、前述の工程において調製されるようなエチル N-(エチルオキサリル)グリシネート (18.5 g、91 mmol) の攪拌溶液に、窒素下で、1-アミノ-2-プロパノール (7.0 mL、91 mmol) を加えた。この反応混合物を、攪拌しながら 2 時間にわたって凝固させた。溶媒を除去した後、残渣を、ジクロロメタン (100 mL) 中に溶解させ、そして回転させた (rotovaped)。このプロセスを、2 回繰り返した。残渣を、高度の減圧下で乾燥して、白色固体として表題化合物を得た (20 g、95%)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (s (br), 1H)、7.82 (s (br), 1H)、4.24 (q, 2H, $J = 7.1 \text{ Hz}$)、4.08 (d, 2H, $J = 5.8 \text{ Hz}$)、3.97 (s (br), 1H)、3.49 (m, 1H)、3.22 (m, 1H)、2.38 (s, 1H)、1.30 (t, 3H, $J = 7.1 \text{ Hz}$)、1.23 (t, 3H, $J = 7.2 \text{ Hz}$)。

40

【0161】

(3. N-(エトキシカルボニルメチル)-N'-(2-オキソ-1-プロピル)オキサミド)

窒素下で 50℃ にて、水 (50 mL) 中の、前述の工程において調製されるような、N-(エトキシカルボニルメチル)-N'-(2-ヒドロキシ-1-プロピル)オキサミド (8.0 g、34.5 mmol) の攪拌溶液に、塩化ルテニウム (III) 水和物 (75 mL

50

g、0.35 mmol)を加えた。この反応フラスコを、加熱バスから取り出し、そして水(40 mL)中臭化ナトリウム溶液(5.2 g、34.5 mmol)を滴下して加えた。この反応混合物を、室温まで冷却し、次いで酢酸エチルおよびブラインで希釈した。水層を、酢酸エチルで抽出し(2×)、次いで塩化ナトリウムで飽和し、再度抽出した(×2)。合わせた酢酸エチル層を、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして活性炭で処理した。溶媒のエバポレーションおよび高度の減圧下での乾燥により、白色固体として表題化合物を得た(7.3 g、92%)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (s (br), 1H)、7.84 (s (br), 1H)、4.24 (q, 2H, $J=7.1$ Hz)、4.19 (d, 2H, $J=5.2$ Hz)、4.10 (d, 2H, $J=5.7$ Hz)、2.24 (s, 3H)、1.30 (t, 3H, $J=7.1$ Hz)。

10

【0162】

(4. 1-(エトキシカルボニルメチル)-3-ヒドロキシ-6-メチルピラジノン) 酢酸(100 mL)中において、前述の工程において調製されるような、N-(エトキシカルボニルメチル)-N'-(2-オキソ-1-プロピル)オキサミド(6.9 g、30 mmol)、トリフルオロ酢酸(2.32 mL、30 mmol)およびトリフルオロ酢酸無水物(4.3 mL、30 mmol)の攪拌溶液を、窒素下で10時間、80℃まで加熱した。さらなるトリフルオロ酢酸(1.5 mL、20 mmol)およびトリフルオロ酢酸無水物(3.0 mL、20 mmol)を加え、この混合物を、80℃でさらに24時間、窒素下で攪拌した。室温まで冷却した後、溶媒を、減圧下で除去した。残渣を、酢酸(13 mL)と共に、15分間60℃にて攪拌し、次いで、酢酸エチルおよびヘキサン(4:1、60 mL)を、温かい混合物に滴下した。この沈殿物を、室温まで冷却し、濾過し、そして高圧下で乾燥して、オフホワイトの固体として表題化合物を得た。(4.9 g、77%)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 11.20 (s (br), 1H)、6.17 (s, 1H)、4.66 (s, 2H)、4.24 (q, 2H, $J=7.1$ Hz)、2.27 (s, 3H)、1.30 (t, 3H, $J=7.1$ Hz)。

20

【0163】

(5. 3-ブロモ-1-(エトキシカルボニルメチル)-6-メチルピラジノン) クロロホルム(15 mL)中において、前述の工程において調製されるような、1-(エトキシカルボニルメチル)-3-ヒドロキシ-6-メチルピラジノン(4.24 g、20 mmol)およびリン酸オキシブロミド(6.3 g、22 mmol)のスラリーを、窒素下で、50℃にて2時間攪拌し、次いで、室温まで一晩冷却した。この反応混合物を、ジクロロメタンおよび氷水で希釈し、水酸化アンモニウムで塩基性にし、そして、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、活性炭で処理し、濾過し、そして濃縮した。この固体を収集し、ヘキサン中15%の酢酸エチルで洗浄し、そして高度の減圧下で乾燥して、橙色固体として表題化合物を得た(5.1 g、93%)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 7.06 (s, 1H)、4.77 (s, 2H)、4.26 (q, 2H, $J=7.1$ Hz)、2.24 (s, 3H)、1.31 (t, 3H, $J=7.1$ Hz)。

30

【0164】

(6. 2,2-ジフルオロ-2-フェニルアセトアミド) 攪拌した2.46 mL(15.5 mmol)のエチルベンゾイルホルメートに、(ジエチルアミノ)三フッ化硫黄(5.0 g、31 mmol)を一部加えた。窒素下で4時間攪拌した後、この反応混合物を、注意深く氷水中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した(×3)。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮して、青琥珀色油状物を得た。この油状物を、無水エタノール(25 mL)中に溶解し、そして圧力フラスコ内で0.5時間、アンモニアガスで飽和させた。次いで、このフラスコを停止して、一晩放置した。溶媒を除去して、黄色固体を得た。この固体を、10 mLの温かい酢酸エチルに溶解し、そして30 mLの加熱ヘキサンを加えることによって、結晶化した。数時間冷却した後、この結晶を、濾過によって収集し、1:4の酢酸エチル:ヘキサンで洗浄し、そして高度の減圧下で乾燥して、黄褐色固体として表題化合物を得た(2.5 g

40

50

、94%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (m, 2H)、7.47 (m, 3H)、6.40 (s (br), 1H)、6.34 (s (br), 1H)。

【0165】

(7. 2, 2-ジフルオロ-2-フェニルエチルアミン)

2, 2-ジフルオロ-2-フェニルアセトアミド (2.4 g、14 mmol) (前述の工程で調製したもの) を、テトラヒドロフラン (30 mL) 中に溶解し、0℃まで冷却した。この攪拌した溶液に、テトラヒドロフラン中の1.0 M ボラン (35 mL、35 mmol) を30分で滴下し、この反応混合物を16時間還流した。室温まで冷却した後、炭酸カリウム (5 g) 水溶液 (20 mL) を、この反応混合物に添加した。この混合物を減圧中で約50 mLまで濃縮して、ジクロロメタンで抽出した (50 mL、3回)。ジクロロメタン層をブラインで洗浄して、Na₂SO₄で乾燥し、減圧中で濃縮した。次いで残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (1:1 酢酸エチル:ヘキサン) で精製して、表題の化合物を淡黄色の油状物 (900 mg、41%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (m, 5H), 3.18 (t, 2H, J = 14.5 Hz), 1.60 (s (br), 2H)。

10

【0166】

(8. 3-(2, 2-ジフルオロ-2-フェニルエチルアミノ)-1-(エトキシカルボニルメチル)-6-メチルピラジノン)

トルエン (30 mL) 中の3-ブロモ-1-(エトキシカルボニルメチル)-6-メチルピラジノン (750 mg、2.75 mmol) (実施例2の工程5で調製したもの) の攪拌懸濁液に、2, 2-ジフルオロ-2-フェニルエチルアミン (900 mg、5.75 mmol) (前述の工程で調製したもの) を添加した。この混合物を2日間窒素下で還流した。この溶液を室温まで冷却させて、酢酸エチル (50 mL) を添加した。希釈反応混合物を10% HClで洗浄 (20 mL、2回) して、水層を酢酸エチルで抽出した (20 mLで3回)。有機層を合わせて、10% クエン酸 (50 mL) で洗浄して、ブラインで洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させた後、固体を回収して、ヘキサン中の15% 酢酸エチルで洗浄して、表題化合物を、オフホワイトの固体 (730 mg、76%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (m, 2H), 7.43 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.14 (s (br), 1H), 4.70 (s, 2H), 4.24 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.09 (td, 2H, J = 14.3, 6.5 Hz), 2.11 (s, 3H), 1.29 (t, 3H, J = 7.1 Hz)。

20

30

【0167】

(9. 1-[ビスベンジルアミノ]-3-(4-メトキシフェノキシ)プロパン-2-オール)

グリシジル 4-メトキシフェニルエーテル (1.10 g、6.10 mmol)、ジベンジルアミン (1.25 g、6.33 mmol) および無水エタノールの溶液 (20 mL) を80℃で2日間加熱した。この溶媒を減圧下で蒸発させて、表題の化合物を透明な油状物として (2.36 g、100%) 得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.35-7.30 (m, 7H), 7.28-7.25 (m, 3H), 6.82-6.76 (m, 4H), 4.10-4.07 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 3H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.53 (d, 2H, J = 13.4 Hz), 2.66 (d, 2H, J = 6.5 Hz)。質量スペクトル (LCMS, ESI) C₂₄H₂₇NO₃ についての計算値: 378 (M+H)。実測値 378。

40

【0168】

(10. N-[2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル] (フェニルメトキシ) カルボキサミド)

1-[ビスベンジルアミノ]-3-(4-メトキシフェノキシ)プロパン-2-オール (1.26 g、3.74 mmol) (前述の工程で調製したもの)、10% パラジウム担持炭素 (125 mg) およびメタノール (120 mL) の混合物を減圧下で脱気して、水素

50

ガスを数回再充填した。一気圧の水素風船の下で室温で一晩攪拌した後、この混合物をセライトを通して濾過して、メタノールで洗浄した。濾液を白色固体（0.78 g、100%）になるまで濃縮した。この固体（0.78 g、3.96 mmol）を、メタノール（20 mL）、ジクロロメタン（20 mL）および水（10 mL）中に溶解した。この溶液に、重炭酸ナトリウム（0.83 g、9.88 mmol）およびクロロ蟻酸ベンジル（0.7 mL、4.66 mmol）を室温で添加した。4時間攪拌した後、この溶液を濃縮して、残渣をジクロロメタンと水の間で分配した。有機層を乾燥（ Na_2SO_4 ）して、濃縮し、そしてシリカゲルでフラッシュクロマトグラフにかけて、表題の化合物を白色固体（1.00 g、80.8%）として得た。¹H NMR（ CDCl_3 ） δ 7.37–7.33（m, 5H）, 6.83（s, 4H）, 5.20（m, 1H）, 5.12（s, 2H）, 4.10（m, 1H）, 3.94–3.88（m, 2H）, 3.77（s, 3H）, 3.53–3.47（m, 1H）, 3.38–3.27（m, 1H）, 2.95（m, 1H）。

【0169】

（11. N-〔2-（1,3-ジオキソイソインドリン-2-イルオキシ）-3-（4-メトキシフェノキシ）プロピル〕-（フェニルメトキシ）カルボキサミド）
 前述の工程の生成物（1.00 g、3.02 mmol）、トリフェニルホスフィン（1.03 g、3.93 mmol）、N-ヒドロキシフタルイミド（0.54 g、3.31 mmol）およびテトラヒドロフラン（100 mL）の溶液に、ジエチルアゾジカルボキシレート（0.62 mL、3.94 mmol）を4℃で添加した。4℃～室温で一晩攪拌した後、この溶液を減圧中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフ（ SiO_2 ）にかけて、表題の化合物を黄色の半固体（1.79 g）として提供した。これは、1,2-ジカルベトキシヒドラジンが混入していた。¹H NMR（ CDCl_3 ） δ 7.85（m, 2H）, 7.78（m, 2H）, 7.41–7.31（m, 5H）, 6.82–6.78（m, 4H）, 6.07（m, 1H）, 5.16（d, 2H, $J=3.2\text{ Hz}$ ）, 4.53（m, 1H）, 4.28–4.25（m, 2H）, 3.76（s, 3H）, 3.74–3.66（m, 2H）。

【0170】

（12. N-〔2-（1,3-ジオキソイソインドリン-2-イルオキシ）-3-ヒドロキシプロピル〕（フェニルメトキシ）-カルボキサミド）
 前述の工程の生成物（53 mg、0.10 mmol）のアセトニトリル（4 mL）および水（1 mL）の4℃の溶液に、硝酸セリウムアンモニウム（150 mg、0.274 mmol）を添加した。4℃、15分の後に、酢酸エチルおよびブラインを添加した。有機層を分離して、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、飽和亜硫酸水素ナトリウムおよび重炭酸ナトリウムで洗浄した。乾燥（ Na_2SO_4 ）して、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフにかけて、表題化合物を黄色の油状物（40 mg、96.7%）として産生した。¹H NMR（ CDCl_3 ） δ 7.88–7.85（m, 2H）, 7.82–7.78（m, 2H）, 7.41–7.30（m, 5H）, 6.08（m, 1H）, 5.16（s, 2H）, 4.28–4.24（m, 1H）, 3.78–3.72（m, 3H）, 3.59–3.46（m, 2H）。

【0171】

（13. tert-ブチル-2-アザ-3-〔（tert-ブトキシ）カルボニルアミノ〕-3-〔（2-ヒドロキシ-1-〔（フェニルメトキシ）カルボニルアミノ〕メチル〕エトキシ）アミノ〕プロパー-2-エノエート）
 メタノール（15 mL）中の前述の工程の生成物（650 mg、1.76 mmol）を水中の40重量%メチルアミン（680 mg、8.77 mmol）で、2時間室温で処理した。溶媒を減圧下で除去した後、残留した茶色の固体を、無水N,N-ジメチルホルムアミド（20 mL）に溶解して、N,N'-ビス（tert-ブトキシカルボニル）-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン（1.09 g、3.52 mmol）と50℃で一晩反応した。この溶液を濃縮して、フラッシュクロマトグラフ（ SiO_2 ）にかけて、表題

化合物を橙色の油状物（776mg、91.6%、2工程）として提供した。¹H NMR (CDCl₃) δ 9.12 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.36–7.33 (m, 5H), 5.60 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.87–3.76 (m, 2H), 3.56 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 1.50 (s, 9H), 1.46 (s, 9H)。

【0172】

(14. tert-ブチル 2-アザ- (4- [(tert-ブチル) オキシカルボニル] -6- { [(フェニルメトキシ) -カルボニルアミノ] メチル} (1, 2, 4-オキサジアザペルヒドロイン-3-イリデン)) アセテート)

前述の工程におけるように調製した生成物（770mg、1.60mmol）、トリフェニルホスフィン（840mg、3.21mmol）およびテトラヒドロフラン（50mL）の溶液に、ジエチルアゾジカルボキシレート（0.500mL、3.18mmol）を4℃で添加した。4℃で20分後に、冷浴を除いて、この溶液を室温で3時間攪拌した。濃縮し、フラッシュクロマトグラフにかけて、表題化合物を黄色の油状物（702mg、94.7%）として与えた。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.35 (s, 5H), 5.33 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 5.10 (s, 2H), 3.99–3.91 (m, 2H), 3.62–3.57 (m, 1H), 3.44 (dd, 1H, J = 9.4, 12.0 Hz), 3.32–3.27 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.47 (s, 9H)。質量スペクトル (LCMS, ESI) C₂₂H₃₂N₄O₇ に対する計算値：487 (M+Na)。実測値：487。

【0173】

(15. tert-ブチル 2- {6- (アミノメチル) -4- [(tert-ブチル) オキシカルボニル] (1, 2, 4-オキサジアザペルヒドロイン-3-イリデン)} -2-アザアセテート)

前述の工程の生成物（702mg、1.51mmol）、10%パラジウム担持炭素（80mg）およびメタノール（30mL）の混合物を、減圧下で脱気して、H₂ ガスを数回再充填した。この混合物を、1気圧のH₂ 風船下、室温で5時間攪拌した。濃縮し、シリカゲルでフラッシュクロマトグラフにかけた後、表題の化合物を、白色の泡状物（205mg、41.1%）として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 5.55 (s, 1H), 3.92–3.88 (m, 1H), 3.59–3.44 (m, 3H), 3.05–2.91 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.47 (s, 9H)。

【0174】

(16. tert-ブチル 2-アザ-2- {6- [(2- {3- [(2, 2-ジフルオロ-2-フェニルエチル) -アミノ] -6-メチル-2-オキソヒドロピラジニル} アセチルアミノ) メチル] -4- [(tert-ブチル) オキシカルボニル] (1, 2, 4-オキサジアザペルヒドロイン-3-イリデン)} -アセテート)

メタノール（20mL）および水（10mL）中の、3- (2, 2-ジフルオロ-2-フェニルエチルアミノ) -1- (エトキシカルボニルメチル) -6-メチルピラジノン（474mg、1.35mmol）（実施例2の工程8で調製したもの）を、水酸化カリウム（226mg、4.04mmol）で、一晩処理した。この混合物を10% HClで、pH試験紙が酸性になるまで酸性化し、次いで濃縮した。この残渣をジクロロメタンとブラインとの間で分配した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮して、白色固体を与えた。N, N-ジメチルホルムアミド（10mL）中のこの白色固体に、tert-ブチル 2- {6- (アミノメチル) -4- [(tert-ブチル) オキシカルボニル] (1, 2, 4-オキサジアザペルヒドロイン-3-イリデン)} -2-アザアセテート（562mg、1.70mmol）（前述の工程で調製したもの）、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（800mg、6.20mmol）およびCastro試薬（822mg、1.86mmol）を添加した。室温で一晩攪拌した後、この反応溶液を濃縮して、この残渣をジクロロメタンおよび10%クエン酸との間で分配した（2回）。有機相を合わせて、乾燥 (Na₂SO₄) して、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフ (SiO₂) にか

けて、表題化合物を黄色の油状物（920mg、100%）として提供した。¹H NMR（CDCl₃）δ 9.41（s（br），1H），8.01（s，1H），7.53－7.50（m，2H），7.43－7.37（m，3H），7.15（m，1H），6.68（s，1H），6.26（t，1H，J=6.4Hz），4.67（dd，2H，J=15.8，28.4Hz），4.07－3.98（m，3H），3.89（dd，1H，J=3.3，12.2Hz），3.61－3.59（m，1H），3.58－3.36（m，2H），2.15（s，3H），1.51（s，9H），1.45（s，9H）。

【0175】

（17. 2－[3－（2，2－ジフルオロ－2－フェニルエチルアミノ）－6－メチル－2－オキソ－2H－ピラジン－1－イル]－N－（3－イミノ－[1，2，4]オキサジナナン－6－イルメチル）－アセトアミド トリフルオロアセテート） 10

前述の工程の生成物（920mg、1.45mmol）のトリフルオロ酢酸（3mL）およびジクロロメタン（9mL）中の溶液を、室温で一晩攪拌して、濃縮した。この残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（SiO₂）で精製し、凍結乾燥して、表題化合物をオフホワイトの粉末（570mg、90.4%）として提供した。¹H NMR（DMSO-d₆）δ 10.77（s，1H），7.92（s，1H），7.73（s，1H），6.67（s，3H），6.63（s，3H），6.23（s，1H），5.77（s，1H），3.75（s，2H），3.24－3.12（m，3H），2.68（d，1H，J=11.2Hz），2.26（t，1H，J=10.7Hz），1.62（s，2H），1.19（s，3H）。質量スペクトル（LCMS，ESI）C₁₉H₂₃F₂N₇O₃ 20
3 についての計算値：436（M+H）。実測値：436。

【0176】

（実施例3）

（錠剤調製）

それぞれ25.0、50.0および100.0mgの以下の活性化合物を含む錠剤を、以下に例証するように調製する：

- N－（2－カルバミドイル－[1，2]オキサジナナン－5－イル）－2－[6－メチル－2－オキソ－3－（2－p－トリルエチルアミノ）－2H－ピラジン－1－イル]－アセトアミド トリフルオロアセテート；および
- 2－[3－（2，2－ジフルオロ－2－フェニルエチルアミノ）－6－メチル－2－オキソ－2H－ピラジン－1－イル]－N－（3－イミノ－[1，2，4]オキサジナナン－6－イルメチル）－アセトアミド トリフルオロアセテート。 30

【0177】

（25～100mgの活性化合物を含む、投与のための錠剤）

量-mg

活性化合物	25.0	50.0	100.00
微結晶性セルロース	37.25	100.0	200.0
改変食用コーンスターチ	37.25	4.25	8.5
ステアリン酸マグネシウム	0.50	0.75	1.5。

【0178】

活性化合物、セルロースおよびコーンスターチの一部の全てを、混合し、10%コーンスターチペーストに顆粒化する。得られた顆粒を篩にかけて、乾燥し、そしてコーンスターチの残りおよびステアリン酸マグネシウムと混合する。次いで、得られた顆粒を、錠剤に圧縮して、これらは、錠剤あたりそれぞれ25.0、50.0および100.0mgの活性成分を含む。 40

【0179】

（実施例4）

（静脈注射用液の調製）

上記の活性化合物の静脈内投与形態を、以下のように調製する：

活性化合物 0.5－10.0mg 50

クエン酸ナトリウム 5－50 mg
 クエン酸 1－15 mg
 塩化ナトリウム 1－8 mg
 注射用水（米国薬局方） 1 ml になるまで適量。

【0180】

上記量を用いて、活性化合物を、室温で事前に調製した注射用水中の塩化ナトリウム、クエン酸およびクエン酸ナトリウムの溶液に溶解する（米国薬局方、United States Pharmacopeia/National Formulary for 1995（United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Maryland（1994）により出版）の 1636 頁を参照のこと）。 10

【0181】

（実施例 5）

（精製酵素のインビトロ阻害）

試薬：全ての緩衝塩を、Sigma Chemical Company（St. Louis, MO）から入手し、これらは、入手可能な最も高い純度であった。酵素基質（N－ベンゾイル－Phe－Val－Arg－p－ニトロアニリド（Sigma B7632）、N－ベンゾイル－Ile－Glu－Gly－Arg－p－ニトロアニリド塩酸塩（Sigma B2291）、N－p－トリシル－Gly－Pro－Lys－p－ニトロアニリド（Sigma T6140）、N－スクシニル－Ala－Ala－Pro－Phe－p－ニトロアニリド（Sigma S7388）および N－CBZ－Val－Gly－Arg－p－ニトロアニリド（Sigma C7271））を Sigma から入手した。N－スクシニル－Ala－Ala－Pro－Arg－p－ニトロアニリド（BACHEM L－1720）および N－スクシニル－Ala－Ala－Pro－Val－p－ニトロアニリド（BACHEM L－1770）を BACHEM（King of Prussia, PA）から入手した。 20

【0182】

ヒト α －トロンビン、ヒト第 Xa 因子およびヒトプラスミンを、Enzyme Research Laboratories（South Bend, Indiana）から入手した。ウシ α －キモトリプシン（Sigma C4129）、ウシトリプシン（Sigma T8642）およびヒト腎臓細胞ウロキナーゼ（Sigma U5004）を、Sigma から入手した。ヒト白血球エラスターゼを、Elastin Products（Pacific, MO）から入手した。 30

【0183】

K_i 決定：全てのアッセイは、試験化合物の、酵素に触媒されるペプチド p－ニトロアニリド基質の加水分解を阻害する能力に基づく。典型的な K_i 決定において、基質は、DMSO 中で調製され、アッセイ緩衝液（50 mM HEPES、200 mM NaCl を含む、pH 7.5）中に希釈される。各基質の最終濃度を、以下に挙げる。一般に基質濃度は、実験で決定される K_m 値より、低い。試験化合物を、DMSO 中で 1.0 mg/ml の溶液として調製する。希釈物を、200 倍の濃度範囲を含む、8 つの最終濃度を生じるよう DMSO 中に調製する。酵素溶液を、以下に挙げる濃度で、アッセイ緩衝液中に調製する。 40

【0184】

典型的な K_i 決定において、96 ウェルの各ウェル中に 280 mL の基質溶液、10 mL の試験化合物溶液を、ピペットで入れて、このプレートを、Molecular Devices プレートリーダー中で 15 分間を超えて、37℃の温度で熱平衡化させた。反応を、酵素の 10 mL のアリコートを追加することで開始して、405 nm での吸光度の増大を、15 分間記録する。全体の基質の加水分解の 10% 未満に対応するデータを、計算に用いた。試験化合物を含まないサンプルに対する速度の割合（時間の関数としての吸光度における変化の割合）を、試験化合物を含むサンプルの速度で除算して、試験化合物の 50

濃度の関数としてプロットする。データを、直線回帰に合わせて、直線の傾きの値を計算した。傾きの逆数が、実験で決定される K_i 値である。

【0185】

トロンビン：トロンビン活性を、基質 N-スクシニル-Ala-Ala-Pro-Arg-p-ニトロアニリドを加水分解する能力として評価した。基質溶液を 32 mM の濃度 ($32 \text{ mM} \ll K_m = 180 \text{ mM}$) でアッセイ緩衝液中に調製した。最終的な DMSO 濃度は 4.3% であった。精製したヒト α -トロンビンをアッセイ緩衝液中に 15 nM の濃度になるよう希釈した。最終的な試薬濃度は：[トロンビン] = 0.5 nM、[基質 N-スクシニル-Ala-Ala-Pro-Arg-p-ニトロアニリド] = 32 mM であった。

10

【0186】

第 X 因子 [FXa]：FXa 活性を、N-ベンゾイル-Ile-Glu-Gly-Arg-p-ニトロアニリド塩酸塩を加水分解する能力として評価した。基質溶液を、51 mM の濃度 ($51 \ll K_m = 1.3 \text{ mM}$) でアッセイ緩衝液中に調製した。最終的な DMSO 濃度は 4.3% であった。精製した活性化ヒト第 X 因子をアッセイ緩衝液中に 300 nM の濃度になるよう希釈した。最終的な試薬濃度は：[FXa] = 10 nM、[N-ベンゾイル-Ile-Glu-Gly-Arg-p-ニトロアニリド塩酸塩] = 51 mM であった。

【0187】

プラスミン：プラスミン活性を、N-p-トシル-Gly-Pro-Lys-p-ニトロアニリドを加水分解する能力として評価した。基質溶液を、37 mM の濃度 ($37 \text{ mM} \ll K_m = 243 \text{ mM}$) でアッセイ緩衝液中に調製した。最終的な DMSO 濃度は 4.3% であった。精製したヒトプラスミンをアッセイ緩衝液中に 240 nM の濃度になるよう希釈した。最終的な試薬濃度は：[プラスミン] = 8 nM、[N-p-トシル-Gly-Pro-Lys-p-ニトロアニリド] = 37 mM であった。

20

【0188】

キモトリプシン：キモトリプシン活性を、N-スクシニル-Ala-Ala-Pro-Phe-p-ニトロアニリドを加水分解する能力として評価した。基質溶液を、14 mM の濃度 ($14 \text{ mM} \ll K_m = 62 \text{ mM}$) でアッセイ緩衝液中に調製した。最終的な DMSO 濃度は 4.3% であった。精製したウシキモトリプシンをアッセイ緩衝液中に 81 nM の濃度になるよう希釈した。最終的な試薬濃度は：[キモトリプシン] = 2.7 nM、[N-スクシニル-Ala-Ala-Pro-Phe-p-ニトロアニリド] = 14 mM であった。

30

【0189】

トリプシン：トリプシン活性を、N-ベンゾイル-Phe-Val-Arg-p-ニトロアニリドを加水分解する能力として評価した。基質溶液を、13 mM の濃度 ($13 \text{ mM} \ll K_m = 291 \text{ mM}$) でアッセイ緩衝液中に調製した。最終的な DMSO 濃度は 4.3% であった。精製したウシトリプシンをアッセイ緩衝液中に 120 nM の濃度になるよう希釈した。最終的な試薬濃度は：[トリプシン] = 4 nM、[N-ベンゾイル-Phe-Val-Arg-p-ニトロアニリド] = 13 mM であった。

40

【0190】

エラスターゼ：エラスターゼ活性を、N-スクシニル-Ala-Ala-Pro-Val-p-ニトロアニリドを加水分解する能力として評価した。基質溶液を、19 mM の濃度 ($19 \text{ mM} \ll K_m = 89 \text{ mM}$) でアッセイ緩衝液中に調製した。最終的な DMSO 濃度は 4.3% であった。精製したウシ白血球エラスターゼをアッセイ緩衝液中に 750 nM の濃度になるよう希釈した。最終的な試薬濃度は：[エラスターゼ] = 25 nM、[N-スクシニル-Ala-Ala-Pro-Val-p-ニトロアニリド] = 19 mM であった。

【0191】

ウロキナーゼ：ウロキナーゼ活性を、N-CBZ-Val-Gly-Arg-p-ニトロ

50

アニリドを加水分解する能力として評価した。基質溶液を、100 mMの濃度（100 mM $< K_m = 1.2$ mM）でアッセイ緩衝液中に調製した。最終的なDMSO濃度は4.3%であった。精製したヒト腎臓ウロキナーゼをアッセイ緩衝液中に1.2 mMの濃度になるよう希釈した。最終的な試薬濃度は：[ウロキナーゼ] = 40 nM、[N-CBZ-Val-Gly-Arg-p-ニトロアニリド] = 100 mMであった。

【0192】

実施例1および2の化合物の結果を、以下の表に示す。

【0193】

【表1】

表1

トロンビンアッセイ, K_i (nM)		
化合物 (Eg. No.)	1	2
K_i	0.6-1.3	5.0

この結果は、本発明の化合物が強力かつ高度に選択的な、トロンビンのインヒビターであることを示す。

【0194】

ここで本発明を十分に記載してきたが、本発明が、本発明またはその任意の実施形態の範囲に影響することなく、状況、処方物および他のパラメータの広くかつ等価な範囲内で実施され得ることは、当業者に理解される。本明細書で列挙される全ての特許および刊行物は、その全体において、本明細書中で参考として十分に援用される。

10

20

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(9) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
24 January 2002 (24.01.2002)

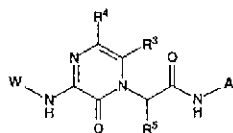
PCT

(10) International Publication Number
WO 02/06248 A2

- (51) International Patent Classification: C07D 241/40 (74) Agents: COVERT, John, M. et al.; Slone, Kessler, Goldstein & Fox P.L.L.C., Suite 600, 1100 New York Avenue, N.W., Washington, DC 20005-3924 (U.S.).
- (21) International Application Number: PCT/US91/22302
- (22) International Filing Date: 17 July 2001 (17.07.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/218,709 (17 July 2000 (17.07.2000)) US
- (71) Applicant: 3-DIMENSIONAL PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; Englewood Corporate Center, Suite 104, 665 Stockton Drive, Exton, PA 19341 (U.S.).
- (72) Inventors: WANG, Aihua, 1723 Foxwood Drive, Jamison, PA 18929 (U.S.); TOMCZUK, Bruce, E., 333 Sonnet Lane, Collegeville, PA 19426 (U.S.); LU, Tianbao, 606 Monticello Lane, Kennett Square, PA 19348 (U.S.); SOLL, Richard, M., 324 Glen Avenue, Lawrenceville, GA 30046 (U.S.); SPIRLINO, John, C., 109 Kaiser Drive, Downingtown, PA 19335 (U.S.); BONE, Roger, Francis, 797 Garfield Avenue, Bridgewater, NJ 08807 (U.S.).
- (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, FI, GB, GR, GU, HK, HN, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NI, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, SM, ST, SV, TC, TD, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (*regional*): AR (PO patent) (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW); Eurasian patent (AM, AZ, BY, EG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European patent (AL, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR); OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GN, GA, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published: without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: CYCLIC OXYGUANIDINE PYRAZINONES AS PROTEASE INHIBITORS

WO 02/06248 A2



(I)

(57) Abstract: Cyclic oxyguanidine pyrazinone compounds are described, including compounds of the Formula (I), wherein R⁴, R⁵, R³, W, and A are as set forth in the specification, as well as hydrates, solvates or pharmaceutically acceptable salts thereof. The compounds of the invention are potent inhibitors of protease, especially trypsin-like serine proteases, such as chymotrypsin, trypsin, thrombin, plasmin and factor Xa. Certain of the compounds exhibit antithrombotic activity via direct, selective inhibition of thrombin. Compositions for inhibiting loss of blood platelets, inhibiting formation of blood platelet aggregates, inhibiting formation of fibrin, inhibiting thrombus formation, and inhibiting embolus formation are described. Other uses of compounds of the invention are as anticoagulants either embedded in or physically linked to materials used in the manufacture of devices used in blood collection, blood circulation, and blood storage, such as catheters, blood dialysis machines, blood collection syringes and tubes, blood lines and stents. Additionally, the compounds can be detectably labeled and employed labeled and employed for *in vivo* imaging of thrombi.

Cyclic Oxyguanidine Pyrazinones as Protease Inhibitors***Background of the Invention******Field of the Invention***

5 The present invention relates to novel compounds that function as proteolytic enzyme inhibitors, and particularly to a new class of thrombin inhibitors.

Related Art

Proteases are enzymes that cleave proteins at single, specific peptide bonds. Proteases can be classified into four generic classes: serine, thiol or cysteinyl, acid or aspartyl, and metalloproteases (Cuypers *et al.*, *J. Biol. Chem.* 257:7086 (1982)). Proteases are essential to a variety of biological activities, such as digestion, formation and dissolution of blood clots, reproduction and the immune reaction to foreign cells and organisms. Aberrant proteolysis is associated with a number of disease states in man and other mammals. The human neutrophil proteases, elastase and cathepsin G, have been implicated as contributing to disease states marked by tissue destruction. These disease states include emphysema, rheumatoid arthritis, 10 corneal ulcers and glomerular nephritis. (Barret, in *Enzyme Inhibitors as Drugs*, Sandler, ed., University Park Press, Baltimore, (1980)). Additional proteases such as plasmin, C-1 esterase, C-3 convertase, urokinase, plasminogen activator, acrosin, and kallikreins play key roles in normal biological functions of mammals. In many instances, it is beneficial to disrupt the function of one or more proteolytic enzymes in the course of therapeutically treating a mammal.

Serine proteases include such enzymes as elastase (human leukocyte), cathepsin G, plasmin, C-1 esterase, C-3 convertase, urokinase, plasminogen activator, acrosin, chymotrypsin, trypsin, thrombin, factor Xa and kallikreins.

25 Human leukocyte elastase is released by polymorphonuclear leukocytes at sites of inflammation and thus is a contributing cause for a number of disease states. Cathepsin G is another human neutrophil serine protease. Compounds with the

ability to inhibit the activity of these enzymes are expected to have an anti-inflammatory effect useful in the treatment of gout, rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases, and in the treatment of emphysema. Chymotrypsin and trypsin are digestive enzymes. Inhibitors of these enzymes are useful in treating pancreatitis. Inhibitors of urokinase and plasminogen activator are useful in treating excessive cell growth disease states, such as benign prostatic hypertrophy, prostatic carcinoma and psoriasis.

The serine protease thrombin occupies a central role in hemostasis and thrombosis, and as a multifactorial protein, induces a number of effects on platelets, endothelial cells, smooth muscle cells, leukocytes, the heart, and neurons. Activation of the coagulation cascade through either the intrinsic pathway (contact activation) or the extrinsic pathway (activation by exposure of plasma to a non-endothelial surface, damage to vessel walls or tissue factor release) leads to a series of biochemical events that converge on thrombin. Thrombin cleaves fibrinogen ultimately leading to a hemostatic plug (clot formation), potently activates platelets through a unique proteolytic cleavage of the cell surface thrombin receptor (Coughlin, *Seminars in Hematology* 31(4):270-277 (1994)), and autoamplifies its own production through a feedback mechanism. Thus, inhibitors of thrombin function have therapeutic potential in a host of cardiovascular and non-cardiovascular diseases.

Factor Xa is another serine protease in the coagulation pathway. Factor Xa associates with factor Va and calcium on a phospholipid membrane thereby forming a prothrombinase complex. This prothrombinase complex then converts prothrombin to thrombin (Claeson, *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 5:411-436 (1994); Harker, *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 5 (Suppl 1):S47-S58 (1994)). Inhibitors of factor Xa are thought to offer an advantage over agents that directly inhibit thrombin since direct thrombin inhibitors still permit significant new thrombin generation (Lefkowitz and Topol, *Circulation* 90(3):1522-1536 (1994); Harker, *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 5 (Suppl 1):S47-S58 (1994)).

In vivo diagnostic imaging methods for intravascular thrombi have been previously reported. These imaging methods use compounds that are detectably

labeled with radioactive or paramagnetic atoms. For example, platelets labeled with the gamma emitter, In-111, can be employed as an imaging agent for detecting thrombi (Thakur, M. L. *et al.*, *Thromb Res.* 9:345 (1976); Powers *et al.*, *Neurology* 32:938 (1982)). The thrombolytic enzyme streptokinase labeled with Tc-99m has been proposed as an imaging agent (Wong, U.S. Patent No. 4,418,052 (1983)). The fibrin-binding domains of *Staphylococcus aureus* derived protein A labeled with the gamma emitters, I-125 and I-131, have been proposed as imaging agents (Pang, U.S. Patent No. 5,011,686 (1991)). Monoclonal antibodies having specificity for fibrin (in contrast to fibrinogen) and labeled with Tc-99m have been proposed as imaging agents (Bergot *et al.*, U.S. Patent No. 5,024,829 (1991); Dean *et al.*, U.S. Pat. No. 4,980,148 (1990)). The use of the paramagnetic contrasting agent, gadolinium diethylenetriaminepentaacetic acid in magnetic resonance imaging of patients treated by thrombolysis for acute myocardial infarction has been reported (De Roos, A. *et al.*, *Int. J. Card. Imaging* 7:133 (1991)). Radiolabeled and paramagnetically labeled alpha-ketoamide derivatives have also been proposed as thrombus imaging agents (Abelman *et al.*, U.S. Patent No. 5,656,600).

A need continues to exist for non-peptidic compounds that are potent and selective protease inhibitors, and which possess greater bioavailability and fewer side-effects than currently available protease inhibitors. Accordingly, new classes of potent protease inhibitors, characterized by potent inhibitory capacity and low mammalian toxicity, are potentially valuable therapeutic agents for a variety of conditions, including treatment of a number of mammalian proteolytic disease states.

Summary of the Invention

The present invention is directed to novel cyclic oxyguanidine pyrazinones having Formula I (below). Also provided are processes for preparing compounds of Formula I, and pharmaceutical compositions comprising a compound of Formula I and one or more pharmaceutically acceptable carriers or diluents. The novel compounds of the present invention are potent inhibitors of proteases, especially trypsin-like serine proteases, such as chymotrypsin, trypsin, thrombin, plasmin and

WO 02/06248

PCT/US01/22302

-4-

factor Xa. Certain of the compounds exhibit antithrombotic activity via direct, selective inhibition of thrombin, or are intermediates useful for forming compounds having antithrombotic activity. Also provided are methods of inhibiting or treating aberrant proteolysis in a mammal and methods of treating thrombosis, ischemia, stroke, restenosis or inflammation in a mammal by administering an effective amount of a compound of Formula I.

The invention includes a composition for inhibiting loss of blood platelets, inhibiting formation of blood platelet aggregates, inhibiting formation of fibrin, inhibiting thrombus formation, and inhibiting embolus formation in a mammal, comprising a compound of the invention in a pharmaceutically acceptable carrier. These compositions may optionally include anticoagulants, antiplatelet agents, and thrombolytic agents. The compositions can be added to blood, blood products, or mammalian organs in order to effect the desired inhibitions.

Also provided are methods of inhibiting or treating aberrant proteolysis in a mammal, and methods for treating myocardial infarction; unstable angina; stroke; restenosis; deep vein thrombosis; disseminated intravascular coagulation caused by trauma, sepsis or tumor metastasis; hemodialysis; cardiopulmonary bypass surgery; adult respiratory distress syndrome; endotoxic shock; rheumatoid arthritis; ulcerative colitis; induration; metastasis; hypercoagulability during chemotherapy; Alzheimer's disease; Down's syndrome; fibrin formation in the eye; and wound healing. Other uses of compounds of the invention are as anticoagulants either embedded in or physically linked to materials used in the manufacture of devices used in blood collection, blood circulation, and blood storage, such as catheters, blood dialysis machines, blood collection syringes and tubes, blood lines and stents.

The invention also includes a method for reducing the thrombogenicity of a surface in a mammal by attaching to the surface, either covalently or noncovalently, a compound of the invention.

In another aspect, the present invention includes compositions which are useful for *in vivo* imaging of thrombi in a mammal, comprising a compound of the present invention which is capable of being detected outside the body. Preferred are

WO 02/06248

PCT/US01/22302

-5-

compositions comprising a compound of the present invention and a detectable label, such as a radioactive or paramagnetic atom.

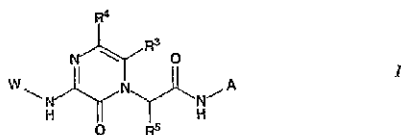
In another aspect, the present invention provides diagnostic compositions which are useful for *in vivo* imaging of thrombi in a mammal, comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a diagnostically effective amount of a compound or composition of the present invention.

In another aspect, the present invention includes methods which are useful for *in vivo* imaging of thrombi in a mammal.

In another aspect, the present invention includes processes for preparing an oxoguanidine compound of the invention.

Detailed Description of the Preferred Embodiments

Compounds of the present invention include compounds of Formula I:



or a solvate, hydrate or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

W is hydrogen, R¹, R¹OCO, R¹CO, R¹(CH₂)_sNHCO, or (R¹)₂CH(CH₂)_sNHCO, wherein s is 0-4;

R¹ is

R²,

R²(CH₂)_tC(R¹²)₂, where t is 0-3, and each R¹² can be the same or different,

(R²)(OR¹³)CH(CH₂)_p, where p is 1-4,

(R²)₂(OR¹³)C(CH₂)_p, where p is 1-4,

WO 02/06248

PCT/US01/22302

-6-

$R^2C(R^{12})_2(CH_2)_t$, wherein t is 0-3, and each R^{12} can be the same or different, wherein $(R^{12})_2$ can also form a ring with C represented by C_{3-7} cycloalkyl,

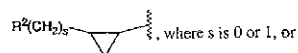
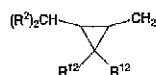
$R^2CF_2C(R^{12})_2(CH_2)_q$, wherein q is 0-2, and each R^{12} can be the same or different, wherein $(R^{12})_2$ can also form a ring with C represented by C_{3-7} cycloalkyl,

$R^2CH_2C(R^{12})_2(CH_2)_q$, wherein q is 0-2, and each R^{12} can be the same or different, wherein $(R^{12})_2$ can also form a ring with C represented by C_{3-7} cycloalkyl,

$(R^2)_2CH(CH_2)_r$, where r is 0-4 and each R^2 can be the same or different, and wherein $(R^2)_2$ can also form a ring with CH represented by C_{3-7} cycloalkyl, C_{7-12} bicyclic alkyl, C_{10-16} tricyclic alkyl, or a 5- to 7-membered mono- or bicyclic heterocyclic ring which can be saturated or unsaturated, and which contains from one to three heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S,

$R^2O(CH_2)_p$, wherein p is 2-4,

$(R^2)_2CF(CH_2)_r$, wherein r is 0-4 and each R^{12} can be the same or different, wherein $(R^{12})_2$ can also form a ring with C represented by C_{3-7} cycloalkyl, C_{7-12} bicyclic alkyl, C_{10-16} tricyclic alkyl, or a 5- to 7-membered mono- or bicyclic heterocyclic ring which can be saturated or unsaturated, and which contains from one to three heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S,



$R^2CH_2C(R^{12})_2$

WO 02/06248

PCT/US01/22302

-7-

R² is

phenyl, naphthyl, or biphenyl, each of which is unsubstituted or substituted with one or more of C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, halogen, hydroxy, CF₃, OCF₃, COOH, CONH₂, or SO₂NH₂,

5 a 5- to 7-membered mono- or a 9- to 10-membered bicyclic heterocyclic ring or non-heterocyclic ring which can be saturated or unsaturated, wherein the heterocyclic ring contains from one to four heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S, and wherein the heterocyclic or non-heterocyclic ring is unsubstituted or substituted with halogen or hydroxy,

10 C₁₋₇ alkyl, unsubstituted or substituted with one or more of hydroxy, COOH, amino, aryl, C₃₋₇ cycloalkyl, CF₃, N(CH₃)₂, -C₁₋₃ alkylaryl, heteroaryl, or heterocycloalkyl,

CF₃,

15 C₃₋₇ cycloalkyl, unsubstituted or substituted with aryl,

C₇₋₁₂ bicyclic alkyl, orC₁₀₋₁₆ tricyclic alkyl;R³ is

20 hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, optionally substituted C₆₋₁₀ aryl, optionally substituted C₆₋₁₀ ar(C₁₋₆)alkyl, optionally substituted heteroaryl, trifluoromethyl, halogen, C₁₋₆ hydroxyalkyl, cyano, nitro, carboxamido, -CO₂R³, -CH₂OR³ or -OR³,

where R³, in each instance, is independently one of hydrogen, C₁₋₆

25 alkyl or C₃₋₇ cycloalkyl wherein said alkyl or cycloalkyl groups may optionally have one or more unsaturations;

R⁴ is

hydrogen or halogen;

R¹² is

hydrogen,

WO 02/06248

PCT/US01/22302

-8-

phenyl, naphthyl, or biphenyl, each of which is unsubstituted or substituted with one or more of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halogen, hydroxy, CF_3 , OCF_3 , $COOH$, or $CONH_2$,

a 5- to 7-membered mono- or a 9- to 10-membered bicyclic heterocyclic ring which can be saturated or unsaturated, and which contains from one to four heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S,

C_{1-4} alkyl, unsubstituted or substituted with one or more of hydroxy, $COOH$, amino, aryl, heteroaryl, or heterocycloalkyl,

CF_3 ,

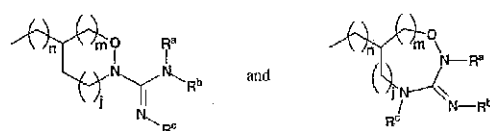
C_{3-7} cycloalkyl,

C_{7-12} bicyclic alkyl, or

C_{10-16} tricyclic alkyl;

R^5 is hydrogen, C_{1-4} alkyl, or C_{2-4} alkenyl;

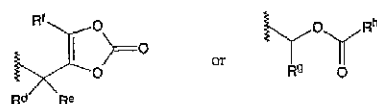
A is one of



wherein:

R^a , R^b and R^c are independently hydrogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, aryloxy, aralkoxy, alkoxycarbonyloxy, cyano or $-CO_2R^d$, where

R^d is alkyl, cycloalkyl, phenyl, benzyl,



where R^g and R^h are independently hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl or phenyl, R^f is hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl or

WO 02/06248

PCT/US01/22302

-9-

phenyl, R^6 is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl or phenyl, and
 R^6 is aralkyl or C_{1-4} alkyl;

each n is from zero to 4, preferably zero to 2;

each m is from zero to 4, preferably zero to 2; and

5 each j is zero to 4, preferably zero to 2;

provided that n , m and j are not all zero.

In one class of compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof, R^3
 is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, or CF_3 ; preferably C_{1-4} alkyl, and n is from
 zero to 2; m is from zero to 2; and j is from zero to 2, provided that n , m and j are not
 10 all zero.

In a subclass of this class of compounds and pharmaceutically acceptable
 salts thereof, R^4 is hydrogen or halogen.

In a group of this subclass of compounds and pharmaceutically acceptable
 salts thereof, W is H or R^1 .

15 In a subgroup of this group of compounds and pharmaceutically acceptable
 salts thereof, R^1 is

R^2 ,

$R^2(CH_2)_tC(R^{12})_2$, where t is 0-3, and each R^{12} can be the same or different,

$R^2C(R^{12})_2(CH_2)_t$, wherein t is 0-3, and each R^{12} can be the same or different,

20 wherein $(R^{12})_2$ can also form a ring with C represented by C_{3-7}
 cycloalkyl,

$R^2CH_2C(R^{12})_2(CH_2)_q$, wherein q is 0-2, and each R^{12} can be the same or
 different, wherein $(R^{12})_2$ can also form a ring with C represented by
 C_{3-7} cycloalkyl,

25 $(R^2)_rCH(CH_2)_n$, where r is 0-4 and each R^2 can be the same or different, and
 wherein $(R^2)_2$ can also form a ring with CH represented by C_{3-7}
 cycloalkyl, C_{7-12} bicyclic alkyl, C_{10-16} tricyclic alkyl, or a 5- to 7-
 membered mono- or bicyclic heterocyclic ring which can be saturated
 or unsaturated, and which contains from one to three heteroatoms
 30 selected from the group consisting of N, O and S,

WO 02/06248

PCT/US01/22302

-10-

$R^2CF_2C(R^{12})_q(CH_2)_q$, wherein q is 0-2, and each R^{12} can be the same or different, wherein $(R^{12})_2$ can also form a ring with C represented by C_{3-7} cycloalkyl, or

$R^2O(CH_2)_p$, wherein p is 2-4;

5 R^2 is phenyl or naphthyl, each of which is unsubstituted or substituted with one or more of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halogen, hydroxy, CF_3 , OCF_3 , or SO_2NH_2 ,
a 5- to 7-membered mono- or a 9- to 10-membered bicyclic heterocyclic ring
10 or non-heterocyclic ring which can be saturated or unsaturated, wherein the heterocyclic ring contains from one to four heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S, and wherein the heterocyclic or non-heterocyclic ring is unsubstituted or substituted with halogen or hydroxy,
15 C_{1-7} alkyl, unsubstituted or substituted with one or more of hydroxy, $COOH$, C_{3-7} cycloalkyl, CF_3 , $N(CH_3)_2$, $-C_{1-3}$ alkylaryl, heteroaryl, or heterocycloalkyl,

CF_3 , or

C_{3-7} cycloalkyl, unsubstituted or substituted with aryl; and

20 R^{12} is hydrogen, or
 C_{1-4} alkyl, unsubstituted or substituted with one or more of hydroxy, $COOH$, amino, aryl, heteroaryl, or heterocycloalkyl.

In a family of this subgroup of compounds and pharmaceutically acceptable
25 salts thereof,

R^3 is H, CH_3 , or CH_2CH_3 ;

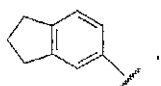
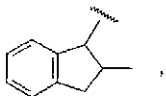
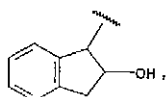
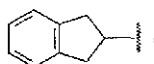
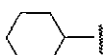
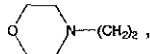
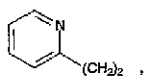
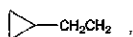
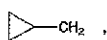
R^4 is H or chloro; and

W is $PhCH_2CH_2$, $(CH_2)_3C-$, $HOOCCH_2$, CF_3CH_2 , $(CH_2)_2N(CH_2)_2$, $PhCH_2O(CH_2)_2$,
 $PhCH(CH_3)$, $PhCH_2CH(COOH)$, $CH_3(CH_2)_5$, $PhCH_2$, H, $CH_3(CH_2)_4$,
30 $CH_3CH_2CH(CH_2)CH_2$, $(Ph)_2CHCH_2$, $PhCH_2CH(CH_3)$, $PhCH(CH_3)Cl$,
 $(CH_2)_5CH$, $PhCH(OH)CH_2$, $PhC(CH_3)_2CH_2$, $(Ph)_2CHCH_2$, or

WO 02/06248

PCT/US01/22302

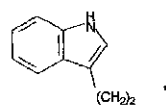
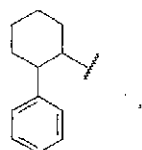
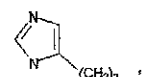
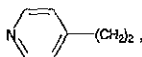
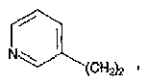
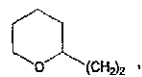
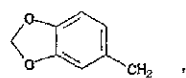
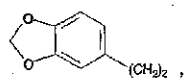
-11-



WO 02/06248

PCT/US01/22302

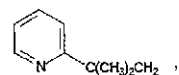
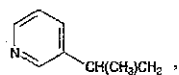
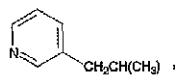
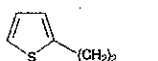
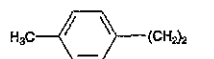
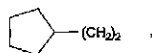
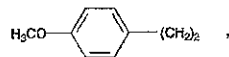
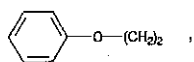
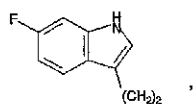
-12-



WO 02/06248

PCT/US01/22302

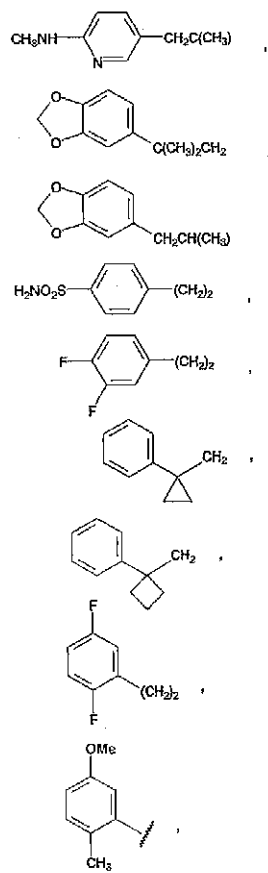
-13-

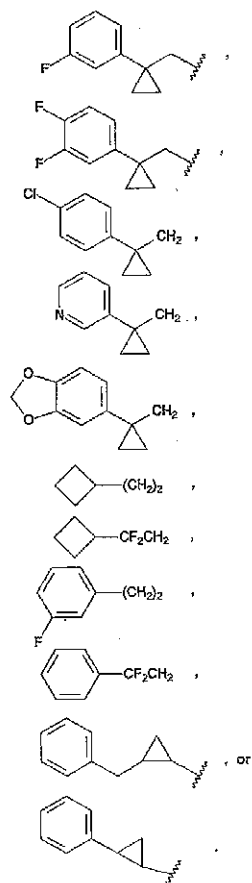


WO 02/06248

PCT/US01/22302

-14-





WO 02/06248

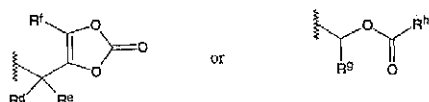
PCT/US01/22302

-16-

A preferred R^2 group is hydrogen.

Preferred values of R^1 , R^3 and R^5 in Formula *I* are hydrogen, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, cyano or $-CO_2R^w$, where R^w , in each instance, is preferably one of C_{1-4} alkyl, C_{4-7} cycloalkyl or benzyloxycarbonyl. Suitable values of R^1 , R^3 and R^5 include hydrogen, methyl, ethyl, propyl, *n*-butyl, hydroxy, methoxy, ethoxy, cyano, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$ and $-CO_2CH_2CH_2CH_3$. In the most preferred embodiments, R^1 , R^3 and R^5 are each hydrogen.

Also preferred at R^1 , R^3 and R^5 is the group $-CO_2R^w$, where R^w is one of



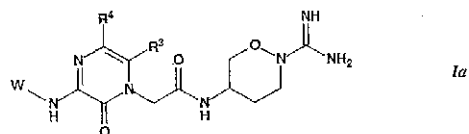
where R^a , R^b are defined as above. When R^1 , R^3 and R^5 are $-CO_2R^w$, where R^w is one of these moieties, the resulting compounds are prodrugs that possess desirable formulation and bioavailability characteristics. A preferred value for each of R^1 , R^3 and R^5 is hydrogen, R^1 is methyl, and preferred values for R^b include benzyl and *tert*-butyl.

Preferred values of n in Formula *I* include zero, 1 or 2.

Preferred values of m are zero, 1 or 2.

Preferred values of j are zero, 1 or 2, provided that n , m and j are not all zero.

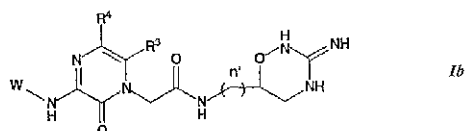
Especially preferred compounds are represented by Formulae *Ia* and *Ib*:



WO 02/06248

PCT/US01/22302

-17-



or a solvate, hydrate or pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

W is as defined, and has the preferred values, as for Formula I, above;

R³ is hydrogen, C₁₋₃ alkyl, halogen or C₁₋₂ alkoxy;

R⁴ is hydrogen or halogen; and

n' is 0 or 1.

Specific compounds within the scope of the invention include the following:

N-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-(2-*p*-tolylethylamino)-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;

2-[3-(2,2-difluoro-2-phenylethylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-*N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-acetamide;

N-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-(6-methyl-2-oxo-3-phenethylamino-2*H*-pyrazin-1-yl)-acetamide;

N-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-(5-chloro-6-methyl-2-oxo-3-phenethylamino-2*H*-pyrazin-1-yl)-acetamide;

N-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[3-(2,2-diphenylethylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;

N-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[5-chloro-3-(2,2-diphenylethylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;

N-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[3-(2-(4-methoxy-phenyl)ethylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;

N-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-[(1-phenylcyclobutylmethyl)-amino]-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;

N-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[6-methyl-3-(2-naphthalen-1-ylethylamino)-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;

- N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-(2-phenyl-ethylamino)-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;
- 2-[3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-ethylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-*N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-acetamide;
- 5 *N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-(2-pyridin-2-yl-ethylamino)-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;
- N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-(2-*o*-tolyl-ethylamino)-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;
- N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-(2-*m*-tolyl-ethylamino)-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;
- 10 *N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ethylamino]-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;
- N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-[2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethylamino]-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;
- 15 *N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ethylamino]-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;
- N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[3-[2-(3,5-dimethyl-phenyl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;
- N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[3-(indan-2-ylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;
- 20 *N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[3-[2-(3,4-difluoro-phenyl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;
- N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[3-(2-inden-5-yl-ethylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;
- 25 *N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[3-[2-(2-fluoro-phenyl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;
- N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[3-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;
- N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[3-[2-(4-fluoro-phenyl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;
- 30

- N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-{3-[2-(4-ethyl-phenyl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;
- N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-(2-phenyl-propylamino)-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;
- 5 *N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-{3-[2-(3,4-dimethyl-phenyl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;
- N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[6-methyl-3-(2-naphthalen-2-yl-ethylamino)-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;
- 10 *N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-{3-(2,2-diphenyl-propylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;
- N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-{3-[2-(1*H*-indol-3-yl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;
- N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-{6-methyl-3-[2-(4-methyl-naphthalen-1-yl)-ethylamino]-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;
- 15 *N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-{3-[2-(2,4-difluoro-phenyl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;
- N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[3-(2,2-difluoro-2-phenyl-ethylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;
- 20 *N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-(6-methyl-2-oxo-3-phenethylamino-2*H*-pyrazin-1-yl)-acetamide;
- 2-(5-chloro-6-methyl-2-oxo-3-phenethylamino-2*H*-pyrazin-1-yl)-*N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-acetamide;
- 2-[3-(2,2-diphenyl-ethylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-*N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-acetamide;
- 25 2-[5-chloro-3-(2,2-diphenyl-ethylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-*N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-acetamide;
- N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-(2-*p*-tolyl-ethylamino)-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;
- 30 *N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-[3-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;

WO 02/06248

PCT/US01/22302

-20-

N-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-{6-methyl-2-oxo-3-[(1-phenyl-cyclobutylmethyl)-amino]-2*H*-pyrazin-1-yl}-acetamide;

N-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-[6-methyl-3-(2-naphthalen-1-yl-ethylamino)-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;

5 *N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-(2-phenyl-butylamino)-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;

2-[3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-ethylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-

N-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-acetamide;

10 *N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-(2-pyridin-2-yl-ethylamino)-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;

N-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-(2-*o*-tolyl-ethylamino)-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;

N-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-(2-*m*-tolyl-ethylamino)-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;

15 *N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-(2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ethylamino)-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;

N-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-(2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethylamino)-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;

20 *N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-(2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ethylamino)-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;

2-[3-(2-(3,5-dimethyl-phenyl)-ethylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-*N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-acetamide;

N-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-[3-(indan-2-ylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;

25 2-[3-(2-(3,4-difluoro-phenyl)-ethylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-*N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-acetamide;

N-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-[3-(2-indan-5-yl-ethylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;

2-[3-(2-(2-fluoro-phenyl)-ethylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-*N*-

30 (3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-acetamide;

2-{3-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl}-*N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-acetamide;

2-{3-[2-(4-fluoro-phenyl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl}-*N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-acetamide;

5 2-{3-[2-(4-ethyl-phenyl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl}-*N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-acetamide;

N-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-(2-phenyl-propylamino)-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;

10 2-{3-[2-(3,4-dimethyl-phenyl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl}-*N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-acetamide;

N-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-[6-methyl-3-(2-naphthalen-2-yl-ethylamino)-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;

2-{3-[2-(2-diphenyl-propylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-*N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-acetamide;

15 *N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-{3-[2-(1*H*-indol-3-yl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl}-acetamide;

N-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-{6-methyl-3-[2-(4-methyl-naphthalen-1-yl)-ethylamino]-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl}-acetamide;

20 2-{3-[2-(2,4-difluoro-phenyl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl}-*N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-acetamide;

N-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-(2-*p*-tolyl-ethylamino)-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide; and

2-{3-[2-(2,2-difluoro-2-phenyl-ethylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-*N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-acetamide,

25 as well as pharmaceutically acceptable salts thereof, for example the hydrochloride, acetate and trifluoroacetate salts thereof.

It is also to be understood that the present invention is considered to include stereoisomers as well as optical isomers, e.g. mixtures of enantiomers as well as individual enantiomers and diastereomers, which arise as a consequence of structural asymmetry in selected compounds of the present series. The compounds of the

30

present invention may also have polymorphic crystalline forms, with all polymorphic crystalline forms being included in the present invention.

The compounds of Formula I may also be solvated, especially hydrated. Hydration may occur during manufacturing of the compounds or compositions comprising the compounds, or the hydration may occur over time due to the hygroscopic nature of the compounds.

Certain compounds within the scope of Formula I are derivatives referred to as prodrugs. The expression "prodrug" denotes a derivative of a known direct acting drug, which derivative has enhanced delivery characteristics and therapeutic value as compared to the drug, and is transformed into the active drug by an enzymatic or chemical process. Useful prodrugs are those where R^a , R^b and/or R^c are $-\text{CO}_2R^w$, where R^w is defined above. See, U.S. Patent No. 5,466,811 and Saulnier *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 4:1985-1990 (1994).

When any variable occurs more than one time in any constituent or in Formula I, its definition on each occurrence is independent of its definition at every other occurrence. Also, combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds.

In another aspect, the present invention includes compositions which are useful for *in vivo* imaging of thrombi in a mammal, comprising a compound of the present invention which is capable of being detected outside the body. Preferred are compositions comprising a compound of the present invention and a detectable label, such as a radioactive or paramagnetic atom.

In another aspect, the present invention provides diagnostic compositions which are used for *in vivo* imaging of thrombi in a mammal, comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a diagnostically effective amount of a compound or composition of the present invention.

In another aspect, the present invention includes methods which are useful for *in vivo* imaging of thrombi in a mammal.

According to a preferred aspect, useful compounds are those wherein the R^1 substituent is substituted with a detectable label, such as a radioactive iodine atom, such as I-125, I-131 or I-123. In this aspect, R^1 is preferably phenyl, having a para

WO 02/06248

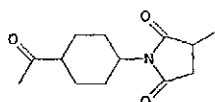
PCT/US01/22302

-23-

I-123, para I-125 or para I-131 substitution, or benzyl, having a meta I-123, meta I-125 or meta I-131 substitution.

The detectable label can also be a radioactive or paramagnetic chelate in which a suitable ligand (L) is attached to an R¹ substituent, either directly or via a divalent linking group Aⁿ. Alternatively, the group -Aⁿ-L substitutes for the groups W in Formula I. By suitable ligand is meant an organic moiety that is capable of chelating a radioactive or paramagnetic metal ion.

In these compounds, the divalent linking group Aⁿ includes groups that are capable of covalently bonding with a free amino group and the chelating means. For example, Aⁿ may be -C(=S)-, -C(=O)-, -C(=NH)-(CH₂)₆-C(=NH)-, -C(=O)-(CH₂)₆-C(=O)-,



and the like.

Also, in the compounds represented by Formula I, the chelating ligand, L, includes groups capable of covalently bonding to or noncovalently binding to either a radioactive or paramagnetic atom. The chelating means including those which are customarily used for complexing radioactive or paramagnetic atoms. These include chelating means containing 3 to 12, preferably 3 to 8, methylene phosphonic acid groups, methylene carboxylic acid groups, carboxymethylene groups, or especially carboxymethylene groups, which are bonded to a nitrogen atom. If only one or two of the acid groups are bonded to a nitrogen atom, then that nitrogen is bonded to another nitrogen atom having such groups by an optionally substituted ethylene groups or by up to four separated ethylene units separated by a nitrogen or oxygen or sulfur atom. Preferred as a completing means is diethylenetriamine-N,N,N',N'',N''-pentaacetic acid (DTPA). DTPA is well known in the art as a chelating means for the radioactive atom indium-111 (In-111), technetium-99m (Tc-99m), and the paramagnetic atom gadolinium (Gd). Khaw, *et al.*, *Science* 209:295

(1980); Paik C. H. *et al.*, U.S. Pat. No. 4,652,440 (1987); Gries, H. *et al.*, U.S. Pat. No. 4,957,939 (1990). An preferred chelating ligand, L, is 1-(*p*-aminobenzyl)-diethylenetriaminepentaacetic acid. Also included as chelating means are compounds which contain sulfhydryl or amine moieties, the total of which in any combination is at least four. These sulfhydryl or amine moieties are separated from each other by at least two atoms which can be either carbon, nitrogen, oxygen, or sulfur. Especially preferred for chelating means, L, is metallothionein which is well known in the art as a chelating means for Tc-99m.

The term "alkyl" as employed herein by itself or as part of another group refers to both straight and branched chain radicals of up to 12 carbons, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, *t*-butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, isohexyl, heptyl, 4,4-dimethylpentyl, octyl, 2,2,4-trimethylpentyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl.

The term "alkenyl" is used herein to mean a straight or branched chain radical of 2-20 carbon atoms, unless the chain length is limited thereto, including, but not limited to, ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, and the like. Preferably, the alkenyl chain is 2 to 10 carbon atoms in length, more preferably, 2 to 8 carbon atoms in length most preferably from 2 to 4 carbon atoms in length.

The term "alkynyl" is used herein to mean a straight or branched chain radical of 2-20 carbon atoms, unless the chain length is limited thereto, wherein there is at least one triple bond between two of the carbon atoms in the chain, including, but not limited to, acetylene, 1-propylene, 2-propylene, and the like. Preferably, the alkynyl chain is 2 to 10 carbon atoms in length, more preferably, 2 to 8 carbon atoms in length, most preferably from 2 to 4 carbon atoms in length.

In all instances herein where there is an alkenyl or alkynyl moiety as a substituent group, the unsaturated linkage, i.e., the vinylene or acetylene linkage is preferably not directly attached to a nitrogen, oxygen or sulfur moiety.

The term "alkoxy" is used herein to mean a straight or branched chain radical of 1 to 20 carbon atoms, unless the chain length is limited thereto, bonded to an oxygen atom, including, but not limited to, methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, isopropoxy,

and the like. Preferably the alkoxy chain is 1 to 10 carbon atoms in length, more preferably 1 to 8 carbon atoms in length.

The term "aryl" as employed herein by itself or as part of another group refers to monocyclic or bicyclic aromatic groups containing from 6 to 12 carbons in the ring portion, preferably 6-10 carbons in the ring portion, such as phenyl, naphthyl or tetrahydronaphthyl.

The term "heteroaryl" as employed herein refers to groups having 5 to 14 ring atoms; 6, 10 or 14 π electrons shared in a cyclic array; and containing carbon atoms and 1, 2 or 3 oxygen, nitrogen or sulfur heteroatoms (where examples of heteroaryl groups are: thienyl, benzo[b]thienyl, naphtho[2,3-b]thienyl, thianthrenyl, furyl, pyranyl, isobenzofuranyl, benzoxazolyl, chromenyl, xanthenyl, phenoxathiinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolizynyl, isoindolyl, 3H-indolyl, indolyl, indazolyl, purinyl, 4H-quinolizynyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinazolinyl, cinnolinyl, pteridinyl, 4 α H-carbazolyl, carbazolyl, β -carbolinyl, phenanthridinyl, acridinyl, perimidinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, isothiazolyl, phenothiazinyl, isoxazolyl, furazanyl and phenoxazinyl groups).

The term "aralkyl" or "arylalkyl" as employed herein by itself or as part of another group refers to C_{1-6} alkyl groups as discussed above having an aryl substituent, such as benzyl, phenylethyl or 2-naphthylmethyl.

The term "cycloalkyl" as employed herein by itself or as part of another group refers to cycloalkyl groups containing 3 to 9 carbon atoms, preferably 3 to 7 carbon atoms. Typical examples are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl and cyclononyl.

The term " C_{7-12} bicyclic alkyl" is intended to include bicyclo[2.2.1]heptyl (norbornyl), bicyclo[2.2.2]octyl, 1,1,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptyl (bornyl), and the like.

The term " $C_{10,16}$ tricyclic alkyl" is intended to include tricyclo[5, 2, 1, 0^{2,6}]decyl, adamantyl, and the like.

The term "halogen" or "halo" as employed herein by itself or as part of another group refers to chlorine, bromine, fluorine or iodine with chlorine being preferred.

5 The term "monoalkylamine" as employed herein by itself or as part of another group refers to an amino group which is substituted with one alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms.

The term "dialkylamine" as employed herein by itself or as part of another group refers to an amino group which is substituted with two alkyl groups, each having from 1 to 6 carbon atoms.

10 The term "hydroxyalkyl" as employed herein refers to any of the above alkyl groups substituted by one or more hydroxyl moieties.

The term "carboxyalkyl" as employed herein refers to any of the above alkyl groups substituted by one or more carboxylic acid moieties.

15 The term "heterocycle" or "heterocyclic ring", as used herein except where noted, represents a stable 5- to 7-membered mono- or bicyclic or stable 7- to 10-membered bicyclic heterocyclic ring system any ring of which may be saturated or unsaturated, and which consists of carbon atoms and from one to three heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S, and wherein the nitrogen and sulfur heteroatoms may optionally be oxidized, and the nitrogen heteroatom may optionally be quaternized, and including any bicyclic group in which any of the above-defined heterocyclic rings is fused to a benzene ring. Especially useful are rings containing one oxygen or sulfur, one to three nitrogen atoms, or one oxygen or sulfur combined with one or two nitrogen atoms. The heterocyclic ring may be attached at any heteroatom or carbon atom which results in the creation of a stable structure.

25 Examples of such heterocyclic groups include piperidinyl, piperazinyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolidinyl, 2-oxoazepinyl, azepinyl, pyrrolyl, 4-piperidinyl, pyrrolidinyl, pyrazolyl, pyrazolidinyl, imidazolyl, imidazolidinyl, imidazolidinyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, isoxazolyl, isoxazolidinyl, morpholinyl, thiazolyl, thiazolidinyl, isothiazolyl, quinolizinyl, isothiazolidinyl, indolyl, quinolizinyl, isoquinolizinyl, benzimidazolyl, thiadiazolyl, benzopyranyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, furyl,

30

tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, thienyl, benzothienyl, thiamorpholinyl, thiamorpholinyl sulfoxide, thiamorpholinyl sulfone, and oxadiazolyl. Morpholino is the same as morpholinyl.

The term "heteroatom" is used herein to mean an oxygen atom ("O"), a sulfur atom ("S") or a nitrogen atom ("N"). It will be recognized that when the heteroatom is nitrogen, it may form an NR^aR^b moiety, wherein R^a and R^b are, independently from one another, hydrogen or C_1 to C_8 alkyl, or together with the nitrogen to which they are bound, form a saturated or unsaturated 5-, 6-, or 7-membered ring.

Schemes I, II, III, and IV outline the synthetic steps to produce compounds of Formula I. The schemes illustrate but are not limited to the preparation of the compounds of Examples 1 and 2.

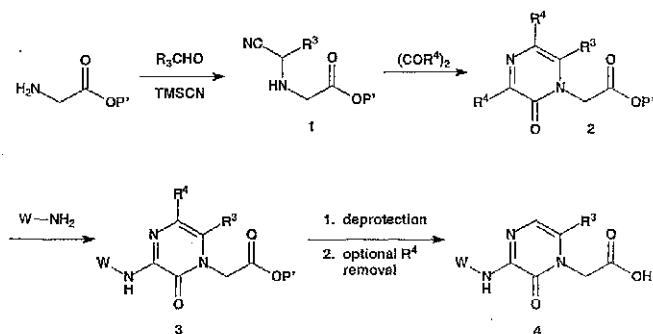
In Schemes I, II, III, and IV, W, R^3 , R^4 , R^b , R^c , n, m, and j are as defined above; $\text{R}^4 = \text{Cl}$ or Br ; P^1 is an ester protecting group, such as benzyl; P^a and P^c are amino protecting groups, such as benzyloxycarbonyl (Cbz) and *tert*-butoxycarbonyl (Boc); and P^b is a hydroxyl protecting group, such as tetrahydropyranyl (THP), or 4-methoxyphenyl.

WO 02/06248

PCT/US01/22302

-28-

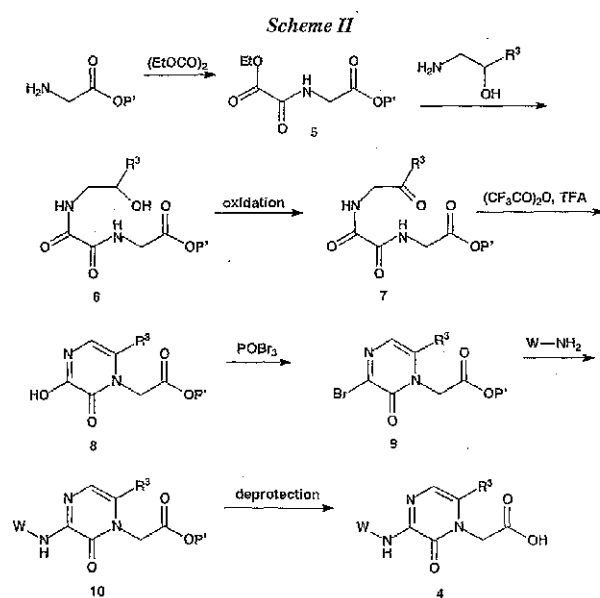
Scheme I



In Scheme I, an ester protected glycine, such as $\text{P}' = \text{benzyl}$ or ethyl , is condensed with an aldehyde, such as acetaldehyde, and a cyanide, such as cyanotrimethylsilane (TMSCN), in a suitable solvent, such as dichloromethane to afford the aminonitrile 1. The aminonitrile is reacted with oxalyl chloride or oxalyl bromide in an appropriate solvent, such as 1,2-dichlorobenzene, to give the pyrazinone 2. The 3-chloro or 3-bromo of pyrazinone 2 is then displaced by an appropriate amine, such as phenethylamine, 2,2-diphenylethylamine or 4-methoxyphenethylamine, in an appropriate solvent, such as ethyl acetate, to give compound 3. The ester 3 is converted to acid 4 by standard procedures well known in the art (Greene, T. W., Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd edition, John Wiley and Sons, Inc. New York (1991)), such as hydrolysis using a base, such as lithium hydroxide or sodium hydroxide, in a suitable solvent system, such as tetrahydrofuran/methanol/water. The 5-chlorine or bromine ($\text{R}^4 = \text{Cl}$ or Br) is then optionally reduced by hydrogenolysis using a catalyst, such as palladium on carbon or Raney nickel, in an appropriate solvent, such as water to afford 4. Alternatively, in the case of $\text{P}' = \text{benzyl}$, deprotection of the benzyl ester and removal

of the 5-chlorine or bromine can be achieved simultaneously by hydrogenolysis to give 4.

Preparation of a number of useful intermediates according to this scheme is described in commonly assigned U.S. Application No. 09/330,128, filed June 11, 1999.



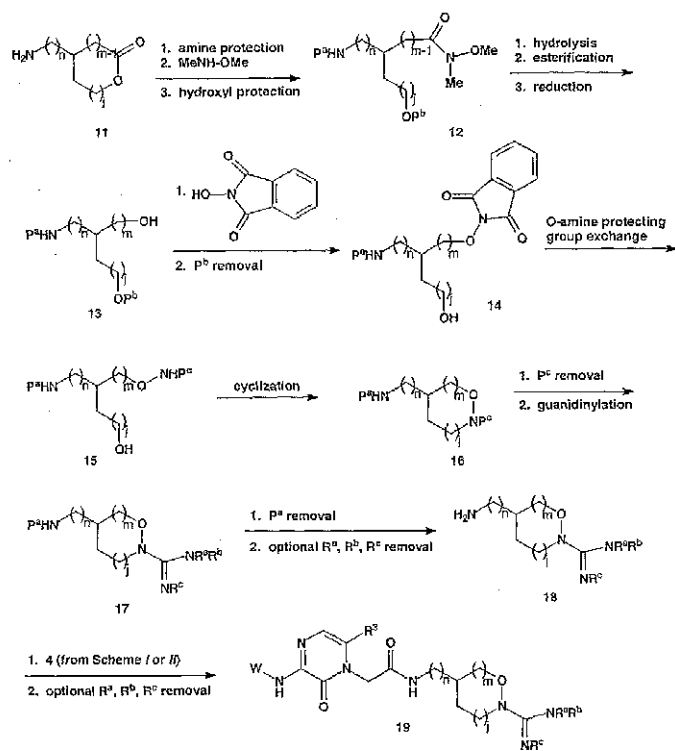
Alternatively, the pyrazinone scaffold could be prepared as shown in Scheme II. An ester protected glycine, such as P' = ethyl, or benzyl, is reacted with diethyl oxalate in a suitable solvent, such as ethanol, to give *N*-(ethyloxalyl)glycinate 5. Condensation of compound 5 with 1-amino-2-hydroxyalkane, such as 5 1-amino-2-propanol, in an appropriate solvent, such as ethanol, occurs to give 6. An oxidizing agent, such as ruthenium (III) chloride, oxidizes alcohol 6 to ketone 7 in an aqueous solution. Cyclization of 7 provides 3-hydroxypyrazinone 8 in the presence of trifluoroacetic anhydride in an acidic solvent, such as acetic acid. The 3-hydroxypyrazinone 8 is converted to 3-bromopyrazinone 9 by reacting with 10 phosphorous oxybromide in a suitable solvent, such as chloroform. The 3-bromo in pyrazinone 9 is then displaced by an appropriate amine, such as phenethylamine or 2,2-difluorophenethylamine, in an appropriate solvent, such as toluene, at high temperature to give compound 10. Saponification of ester 10 to acid 4 is carried out 15 by a standard procedure well known in the art. The preferred conditions include using an inorganic base, for example, lithium hydroxide or potassium hydroxide, in a suitable solvent system, such as methanol/tetrahydrofuran/water.

WO 02/06248

PCT/US01/22302

-31-

Scheme III



In Scheme III, aminolactone 11 is protected as benzylcarbamate under standard reaction conditions well known in the art. Aminolysis of the protected aminolactone effects in the presence of an amine, such as *N,O*-dimethylhydroxylamine, and a Lewis acid, such as aluminum chloride or trimethylaluminum, in a suitable solvent such as dichloromethane or 1,2-dichloroethane. The resulting hydroxy amide may be protected as an ether, for example, tetrahydropyranyl ether, under standard conditions.

Under standard conditions Weinreb amide 12 is converted to alcohol 13 stepwise. The sequence may include three steps: (1) hydrolysis of the amide 12 to a carboxylic acid in a basic alcoholic aqueous solution, (2) esterification of the acid to an alkyl carboxylic ester, and (3) reduction of the ester using an appropriate reducing agent, such as lithium borohydride. Alternatively, the amide 12 may be reduced to alcohol 13 in two steps employing suitable reducing agents. For example, amide 12 may be reduced with lithium aluminum hydride under carefully controlled conditions to an aldehyde, which is subsequently reduced to alcohol 13.

Under a standard Mitsunobu condition, alcohol 13 is reacted with *N*-hydroxyphthalimide. Removal of the hydroxyl protecting group P^b to give compound 14 is accomplished by using a standard condition. For example, the tetrahydropyranyl ether may be removed by treatment with an acid, such as acetic acid, in a suitable aqueous solution, such as water and tetrahydrofuran. Exchanging of O-amine protecting group to secondary O-amine 15 is achieved by treatment of the phthalimide 14 with methylamine followed by protection of the released amine to carbamate 15, such as *tert*-butoxycarbamate, in a biphasic system composed of an organic solvent, such as dichloromethane, and a basic aqueous phase.

Under the standard Mitsunobu condition, intramolecular cyclization of 15 occurs to give cyclic compound 16. Preferred conditions include using a triarylphosphine, such as triphenylphosphine, and an azodicarbonyl reagent, such as diethyl azodicarboxylate, in a suitable solvent, such as tetrahydrofuran. Deprotection of the amino protecting group P^c is routinely accomplished using the conventional conditions. For example, *tert*-butoxycarbonyl (Boc) may be removed in acidic

solutions, such as trifluoroacetic acid in dichloromethane. Guanidinylation of the resulting cyclic O-amine may be achieved employing a variety of guanidynylating reagents available, such as *N,N'*-bis(*tert*-butoxycarbonyl)-1*H*-pyrazole-1-carboxamidine.

5 Deprotection of the primary amine blocking group P^a in 17 is routinely accomplished using conventional reaction conditions. For example, benzyloxycarbonyl protecting group may be removed by catalytic hydrogenation using palladium on carbon as a catalyst in a solvent, such as methanol or tetrahydrofuran. Alternatively, when R^a, R^b, and R^c are *tert*-butoxycarbonyl
10 protecting groups, they can be optionally removed at the same time with the P^a protecting group (P^a = Cbz). Strong acids, such as hydrobromic acid in acetic acid, may be used to effect this operation.

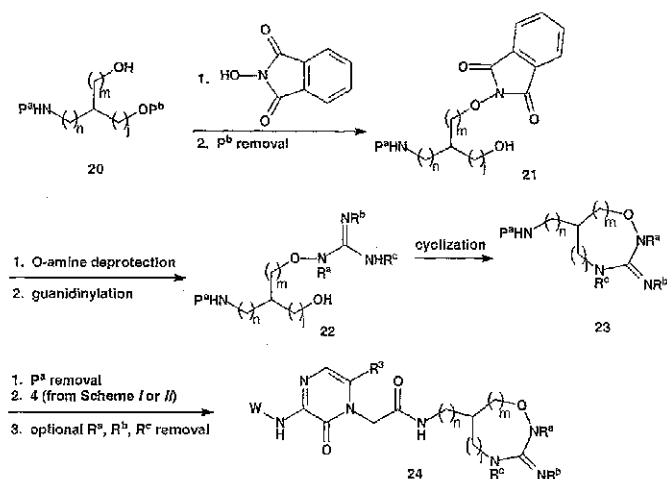
Amine 18 is coupled with pyrazinone acid 4 from Scheme I or II in the presence of a suitable coupling reagent and a base, such as Castro's reagent (BOP)
15 and diisopropylethylamine, respectively, in a polar solvent, such as *N,N*-dimethylformamide. When R^a, R^b, and R^c are protecting groups, for example, *tert*-butoxycarbonyl, these groups can be optionally removed by treatment with an acid, usually trifluoroacetic acid, in a suitable solvent, such as dichloromethane.

WO 02/06248

PCT/US01/22302

-34-

Scheme IV



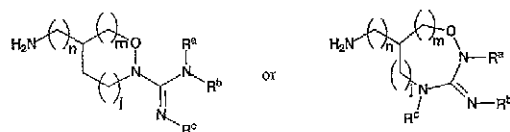
In Scheme IV, alcohol 20 is reacted with *N*-hydroxyphthalimide under Mitsunobu conditions. Preferred conditions include using a triarylphosphine, such as triphenylphosphine, and an azodicarbonyl reagent, such as diethyl azodicarboxylate, in a suitable solvent, such as tetrahydrofuran. Removal of the hydroxyl protecting group P^b to give compound 21 is accomplished by using standard reaction conditions. The preferred condition for deprotection of 4-methoxyphenyl ether involves using ammonium cerium nitrate in a solvent mixture of acetonitrile and water.

Unblocking of the phthalimide protecting group is accomplished by employing a base, such as methylamine, in a suitable solvent, such as ethanol. Guanidinylation of the resulting alkoxyamine may be achieved by using a variety of guanidinating reagents available, such as

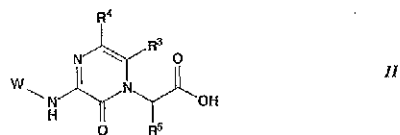
N,N'-bis(*tert*-butoxycarbonyl)-1*H*-pyrazole-1-carboxamide. Intramolecular cyclization of 22 provides compound 23 under the standard Mitsunobu condition. Deprotection of the primary amine protecting group P^a (Cbz) is routinely accomplished by catalytic hydrogenation using palladium on carbon as a catalyst in a suitable solvent, such as methanol or tetrahydrofuran. The resulting amine compound is coupled with acid 4 (from Scheme I or II) in the presence of a suitable coupling reagent and a base, such as Castro's reagent (BOP) and diisopropylethylamine, respectively, in a polar solvent, such as *N,N*-dimethylformamide. When R^a, R^b, and R^c are protecting groups, for example, *tert*-butoxycarbonyl (Boc), these groups can be optionally removed by treatment with an acid, usually trifluoroacetic acid, in a suitable solvent, such as dichloromethane.

The invention also relates to a process for preparing a cyclic oxyguanidine compound of the invention, comprising:

coupling or condensing a compound of formula:



or a salt thereof, where R^a, R^b and R^c are as defined herein or optionally protected, and n, m and j are as defined herein, with a compound of Formula II:



where W, R³, R⁴, and R⁵ are as defined herein. In general, protecting groups for the R^a, R^b, and R^c groups may be employed where any one of R^a, R^b, and R^c are hydrogen.

The pharmaceutically-acceptable salts of the compounds of Formula I (in the form of water- or oil-soluble or dispersible products) include the conventional non-toxic salts or the quaternary ammonium salts which are formed, e.g., from inorganic or organic acids or bases. Examples of such acid addition salts include acetate, adipate, alginate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate, bisulfate, butyrate, citrate, camphorate, camphorsulfonate, cyclopentanecarboxylate, digluconate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, fumarate, glucoheptanoate, glycerophosphate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, lactate, maleate, methanesulfonate, 2-naphthalenesulfonate, nicotinate, nitrate, oxalate, pantoate, pectinate, persulfate, 3-phenylpropionate, picrate, pivalate, propionate, succinate, sulfate, tartrate, thiocyanate, tosylate, and undecanoate. Base salts include ammonium salts, alkali metal salts such as sodium and potassium salts, alkaline earth metal salts such as calcium and magnesium salts, salts with organic bases such as dicyclohexylamine salts, *N*-methyl-D-glucamine, and salts with amino acids such as arginine, lysine, and so forth. Also, the basic nitrogen-containing groups may be quaternized with such agents as lower alkyl halides, such as methyl, ethyl, propyl, and butyl chloride, bromides and iodides; dialkyl sulfates like dimethyl, diethyl, dibutyl; and diamyl sulfates, long chain halides such as decyl, lauryl, myristyl and stearyl chlorides, bromides and iodides, aralkyl halides like benzyl and phenethyl bromides and others. Preferred acids for forming acid addition salts include HCl and acetic acid.

The compounds of the present invention represent a novel class of potent inhibitors of metallo, acid, thiol and serine proteases. Examples of the serine proteases inhibited by compounds within the scope of the invention include leukocyte neutrophil elastase, a proteolytic enzyme implicated in the pathogenesis of emphysema; chymotrypsin and trypsin, digestive enzymes; pancreatic elastase, and cathepsin G, a chymotrypsin-like protease also associated with leukocytes; thrombin and factor Xa, proteolytic enzymes in the blood coagulation pathway. Inhibition of

thermolysin, a metalloprotease, and pepsin, an acid protease, are also contemplated uses of compounds of the present invention. The compounds of the present invention are preferably employed to inhibit trypsin-like proteases.

5 For their end-use application, the potency and other biochemical parameters of the enzyme-inhibiting characteristics of the compounds of the present invention is readily ascertained by standard biochemical techniques well known in the art. For example, an end use application of the compounds that inhibit chymotrypsin and trypsin is in the treatment of pancreatitis. Actual dose ranges for their specific end-use application will, of course, depend upon the nature and severity of the disease
10 state of the patient or animal to be treated, as determined by the attending diagnostician. It is expected that a useful dose range will be about 0.01 to 10 mg per kg per day for an effective therapeutic effect.

Compounds of the present invention that are distinguished by their ability to inhibit thrombin may be employed for a number of therapeutic purposes. As
15 thrombin inhibitors, compounds of the present invention inhibit thrombin production. Therefore, these compounds are useful for the treatment or prophylaxis of states characterized by abnormal venous or arterial thrombosis involving either thrombin production or action. These states include, but are not limited to, deep vein thrombosis; disseminated intravascular coagulopathy which occurs during septic
20 shock, viral infections and cancer; myocardial infarction; stroke; coronary artery bypass; fibrin formation in the eye; hip replacement; and thrombus formation resulting from either thrombolytic therapy or percutaneous transluminal coronary angioplasty (PCTA). Other uses include the use of said thrombin inhibitors as anticoagulants either embedded in or physically linked to materials used in the
25 manufacture of devices used in blood collection, blood circulation, and blood storage, such as catheters, blood dialysis machines, blood collection syringes and tubes, and blood lines. The compounds of the present invention may also be used as an anticoagulant in extracorporeal blood circuits.

Metal stents have been shown to reduce restenosis, but are thrombogenic. A
30 strategy for reducing the thrombogenicity of stents is to coat, embed, adsorb or covalently attach a thrombin-inhibiting agent to the stent surface. The compounds

of the present invention can be employed for this purpose. Compounds of the invention can be attached to, or embedded within soluble and/or biodegradable polymers as and thereafter coated onto stent materials. Such polymers can include polyvinylpyrrolidone, polyhydroxy-propylmethacrylamide-phenol, polyhydroxyethyl
5 -aspartamide-phenol, or polyethyleneoxide-polylysine substituted with palmitoyl residues, polylactic acid, polyglycolic acid, copolymers of polylactic and polyglycolic acid, polyepsilon caprolactone, polyhydroxy butyric acid, polyorthoesters, polyacetals, polydihydropyrans, polycyanoacrylates and cross linked or amphipathic block copolymers of hydrogels. See European Application 761,251, European
10 Application 604,022, Canadian Patent 2,164,684 and PCT Published Applications WO 96/11668, WO 96/32143 and WO 96/38136.

By virtue of the effects of thrombin on a host of cell types, such as smooth muscle cells, endothelial cells and neutrophils, the compounds of the present invention find additional use in the treatment or prophylaxis of adult respiratory
15 distress syndrome; inflammatory responses; wound healing; reperfusion damage; atherosclerosis; and restenosis following an injury such as balloon angioplasty, atherectomy, and arterial stent placement.

The compounds of the present invention may be useful in treating neoplasia and metastasis as well as neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease
20 and Parkinson's disease.

When employed as thrombin inhibitors, the compounds of the present invention may be administered in an effective amount within the dosage range of about 0.1 to about 500 mg/kg, preferably between 0.1 to 10 mg/kg body weight, on a regimen in single or 2-4 divided daily doses.

25 When employed as inhibitors of thrombin, the compounds of the present invention may be used in combination with thrombolytic agents such as tissue plasminogen activator, streptokinase, and urokinase. Additionally, the compounds of the present invention may be used in combination with other antithrombotic or anticoagulant drugs such as, but not limited to, fibrinogen antagonists and
30 thromboxane receptor antagonists.

The thrombin inhibitors may also be coupled with soluble polymers as targetable drug carriers. Such polymers can include polyvinylpyrrolidone, pyran copolymer, polyhydroxy-propylmethacrylamide-phenol, polyhydroxyethyl-aspartamide-phenol, or polyethyleneoxide-polylysine substituted with palmitoyl residues. Furthermore, the thrombin inhibitors may be coupled to a class of biodegradable polymers useful in achieving controlled release of a drug, for example, polylactic acid, polyglycolic acid, copolymers of polylactic and polyglycolic acid, polyepsilon caprolactone, polyhydroxy butyric acid, polyorthoesters, polyacetals, polydihydropyrans, polycyanoacrylates and cross linked or amphipathic block copolymers of hydrogels.

Human leucocyte elastase is released by polymorphonuclear leukocytes at sites of inflammation and thus is a contributing cause for a number of disease states. Compounds of the present invention are expected to have an anti-inflammatory effect useful in the treatment of gout, rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases, and in the treatment of emphysema. The leucocyte elastase inhibitory properties of compounds of the present invention are determined by the method described below. Cathepsin G has also been implicated in the disease states of arthritis, gout and emphysema, and in addition, glomerulonephritis and lung infestations caused by infections in the lung. In their end-use application the enzyme inhibitory properties of the compounds of Formula I is readily ascertained by standard biochemical techniques that are well-known in the art.

The Cathepsin G inhibitory properties of compounds within the scope of the present invention are determined by the following method. A preparation of partially purified human Cathepsin G is obtained by the procedure of Baugh *et al.*, *Biochemistry* 15:836 (1979). Leukocyte granules are a major source for the preparation of leukocyte elastase and cathepsin G (chymotrypsin-like activity). Leukocytes are lysed and granules are isolated. The leukocyte granules are extracted with 0.20 M sodium acetate, pH 4.0, and extracts are dialyzed against 0.05 M Tris buffer, pH 8.0 containing 0.05 M NaCl overnight at 4°C. A protein fraction precipitates during dialysis and is isolated by centrifugation. This fraction contains most of the chymotrypsin-like activity of leukocyte granules. Specific substrates are

prepared for each enzyme, namely N-Suc-Ala-Ala-Pro-Val-p-nitroanilide and Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-p-nitroanilide. The latter is not hydrolyzed by leukocyte elastase. Enzyme preparations are assayed in 2.00 mL of 0.10 M Hepes buffer, pH 7.5, containing 0.50 M NaCl, 10% dimethylsulfoxide and 0.0020 M Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-p-nitroanilide as a substrate. Hydrolysis of the p-nitroanilide substrate is monitored at 405 nm and at 25°C.

Useful dose range for the application of compounds of the present invention as neutrophil elastase inhibitors and as Cathepsin G inhibitors depend upon the nature and severity of the disease state, as determined by the attending diagnostician, with a range of 0.01 to 10 mg/kg body weight, per day, being useful for the aforementioned disease states.

Compounds of the present invention that inhibit urokinase or plasminogen activator are potentially useful in treating excessive cell growth disease state. As such compounds of the present invention may also be useful in the treatment of benign prostatic hypertrophy and prostatic carcinoma, the treatment of psoriasis, and as abortifacients. For their end-use application, the potency and other biochemical parameters of the enzyme inhibiting characteristics of compounds of the present invention are readily ascertained by standard biochemical techniques well known in the art. Actual dose ranges for this application will depend upon the nature and severity of the disease state of the patient or animal to be treated as determined by the attending diagnostician. It is to be expected that a general dose range will be about 0.01 to 10 mg per kg per day for an effective therapeutic effect.

Additional uses for compounds of the present invention include analysis of commercial reagent enzymes for active site concentration. For example, chymotrypsin is supplied as a standard reagent for use in clinical quantitation of chymotrypsin activity in pancreatic juices and feces. Such assays are diagnostic for gastrointestinal and pancreatic disorders. Pancreatic elastase is also supplied commercially as a reagent for quantitation of α_1 -antitrypsin in plasma. Plasma α_1 -antitrypsin increases in concentration during the course of several inflammatory diseases, and α_1 -antitrypsin deficiencies are associated with increased incidence of lung disease. Compounds of the present invention can be used to enhance the

accuracy and reproducibility of these assays by titrametric standardization of the commercial elastase supplied as a reagent. See, U.S. Patent No. 4,499,082.

Protease activity in certain protein extracts during purification of particular proteins is a recurring problem which can complicate and compromise the results of protein isolation procedures. Certain proteases present in such extracts can be inhibited during purification steps by compounds of the present invention, which bind tightly to various proteolytic enzymes.

The pharmaceutical compositions of the invention can be administered to any animal that can experience the beneficial effects of the compounds of the invention. Foremost among such animals are humans, although the invention is not intended to be so limited.

The pharmaceutical compositions of the present invention can be administered by any means that achieve their intended purpose. For example, administration can be by parenteral, subcutaneous, intravenous, intramuscular, intraperitoneal, transdermal, buccal, or ocular routes. Alternatively, or concurrently, administration can be by the oral route. The dosage administered will be dependent upon the age, health, and weight of the recipient, kind of concurrent treatment, if any, frequency of treatment, and the nature of the effect desired.

In addition to the pharmacologically active compounds, the new pharmaceutical preparations can contain suitable pharmaceutically acceptable carriers comprising excipients and auxiliaries that facilitate processing of the active compounds into preparations that can be used pharmaceutically.

The pharmaceutical preparations of the present invention are manufactured in a manner that is, itself, known, for example, by means of conventional mixing, granulating, dragee-making, dissolving, or lyophilizing processes. Thus, pharmaceutical preparations for oral use can be obtained by combining the active compounds with solid excipients, optionally grinding the resulting mixture and processing the mixture of granules, after adding suitable auxiliaries, if desired or necessary, to obtain tablets or dragee cores.

Suitable excipients are, in particular, fillers such as saccharides, for example, lactose or sucrose, mannitol or sorbitol, cellulose preparations and/or calcium

phosphates, for example, tricalcium phosphate or calcium hydrogen phosphate, as well as binders, such as, starch paste, using, for example, maize starch, wheat starch, rice starch, potato starch, gelatin, tragacanth, methyl cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, and/or polyvinyl pyrrolidone. If desired, disintegrating agents can be added, such as, the above-mentioned starches and also carboxymethyl-starch, cross-linked polyvinyl pyrrolidone, agar, or alginic acid or a salt thereof, such as, sodium alginate. Auxiliaries are, above all, flow-regulating agents and lubricants, for example, silica, talc, stearic acid or salts thereof, such as, magnesium stearate or calcium stearate, and/or polyethylene glycol. Dragee cores are provided with suitable coatings that, if desired, are resistant to gastric juices. For this purpose, concentrated saccharide solutions can be used, which may optionally contain gum arabic, talc, polyvinyl pyrrolidone, polyethylene glycol, and/or titanium dioxide, lacquer solutions and suitable organic solvents or solvent mixtures. In order to produce coatings resistant to gastric juices, solutions of suitable cellulose preparations, such as, acetylcellulose phthalate or hydroxypropylmethyl-cellulose phthalate, are used. Dye stuffs or pigments can be added to the tablets or dragee coatings, for example, for identification or in order to characterize combinations of active compound doses.

Other pharmaceutical preparations which can be used orally include push-fit capsules made of gelatin, as well as soft, sealed capsules made of gelatin and a plasticizer, such as, glycerol or sorbitol. The push-fit capsules can contain the active compounds in the form of granules that may be mixed with fillers such as lactose, binders such as starches, and/or lubricants such as talc or magnesium stearate and, optionally, stabilizers. In soft capsules, the active compounds are preferably dissolved or suspended in suitable liquids, such as, fatty oils or liquid paraffin. In addition, stabilizers may be added.

Suitable formulations for parenteral administration include aqueous solutions of the active compounds in water-soluble form, for example, water-soluble salts, alkaline solutions and cyclodextrin inclusion complexes. Especially preferred alkaline salts are ammonium salts prepared, for example, with Tris, choline hydroxide, Bis-Tris propane, N-methylglucamine, or arginine. One or more modified

or unmodified cyclodextrins can be employed to stabilize and increase the water solubility of compounds of the present invention. Useful cyclodextrins for this purpose are disclosed in U.S. Patent Nos. 4,727,064, 4,764,604, and 5,024,998.

In addition, suspensions of the active compounds as appropriate oily injection suspensions can be administered. Suitable lipophilic solvents or vehicles include fatty oils, for example, sesame oil, or synthetic fatty acid esters, for example, ethyl oleate or triglycerides or polyethylene glycol-400 (the compounds are soluble in PEG-400). Aqueous injection suspensions can contain substances that increase the viscosity of the suspension, for example, sodium carboxymethyl cellulose, sorbitol, and/or dextran. Optionally, the suspension may also contain stabilizers.

Compounds of Formula I can be labeled with radioactive iodine by using an exchange reaction. Exchange of hot iodine for cold iodine is well known in the art. Alternatively, a radio iodine labeled compound can be prepared from the corresponding bromo compound via a tributylstannyl intermediate. See, U.S. Patent No. 5,122,361, herein incorporated by reference.

The present invention also includes compositions which are useful for *in vivo* imaging of thrombi in a mammal, wherein the compositions are comprised of a compound of Formula I complexed with a radioactive atom.

For the compounds of Formula I, suitable radioactive atoms include Co-57, Cu-67, Ga-67, Ga-68, Ru-97, Tc-99m, In-111, In-113m, Hg-197, Au-198, and Pb-203. Some radioactive atoms have superior properties for use in radiochemical imaging techniques. In particular, technetium-99m (Tc-99m) is an ideal radioactive atom for imaging because of its nuclear properties. It is a gamma emitter and has a single photon energy of 140 keV, a half-life of about 6 hours, and it is readily available from a Mo-99/Tc-99 generator. Rhenium-186 and -188 also have gamma emission which allows it to be imaged. Preferred compositions contain the radioactive atom, Tc-99m.

Compositions of the present invention are conveniently prepared by complexing a compound of Formula I with radioisotopes which are suitable for detection externally. The gamma emitters, indium-111m and technetium-99m, are

preferred as radioactive atoms because they are detectable with a gamma camera and have favorable half-lives *in vivo*.

The compounds of Formula I can be labeled by any of the many techniques known in the art to provide a composition of the present invention. For example, these compounds can be labeled through a chelating agent such as diethylene-
5 triaminepentaacetic acid (DTPA) or metallothionein, both of which can be covalently attached to the compound of Formula I.

In general, the compositions of the present invention containing technetium-99m are prepared by forming an aqueous mixture of technetium-99m and a reducing agent and a water-soluble ligand, and then contacting the mixture with a compound
10 of the present invention represented by Formula I. For example, the imaging compounds of this invention are made by reacting technetium-99m (in an oxidized state) with the compounds of the present invention having a chelating means in the presence of a reducing agent to form a stable complex between technetium-99m in
15 a reduced state (IV or V valence state).

One embodiment of the composition of the present invention is prepared by labeling a compound of Formula I having a DTPA chelating means with technetium-99m. This may be accomplished by combining a predetermined amount (as 5 μ g to 0.5 mg) of compound of the present invention with an aqueous solution containing
20 citrate buffer and stannous reducing agent, then adding freshly eluted sodium pertechnetate containing a predetermined level of radioactivity (as 15 mCi). After allowing an incubation of the mixture at room temperature, the reaction mixture is loaded into a shielded syringe through a sterile filter (0.2-0.22 micron), then is dispensed into 0.9% saline for injection, if desired.

Another embodiment of the compositions of the present invention is prepared by labeling a compound of Formula I having a metallothionein chelating means with
25 technetium-99m. This may be accomplished by combining aqueous sodium pertechnetate-99m with aqueous stannous glucoheptonate to form a soluble complex of technetium-99m (in reduced state) with two glucoheptonate molecules, then
30 combining this solution with a compound of the Formula I having a metallothionein attached thereto. After incubating the mixture for a period of time and under

conditions which allow for an exchange of the technetium-99m from the glucoheptonate complex to the metallothionein of the compound of Formula I, the technetium-labeled composition of the present invention is formed.

The source of technetium-99m should preferably be water soluble. Preferred sources are alkali and alkaline earth metal pertechnetate (TcO_4^-). Technetium-99m is most preferably obtained in the form of fresh sodium pertechnetate from a sterile technetium-99m generator (as from a conventional Mo-99/Tc-99m generator). However, any other source of physiologically acceptable technetium-99m may be used.

Reducing agents for use in the method are physiologically acceptable for reducing technetium-99m from its oxidized state to the IV or V valence state or for reducing thonium from its oxidized state. Reducing agents which can be used are stannous chloride, stannous fluoride, stannous glucoheptonate, stannous tartarate, and sodium dithionite. The preferred agents are stannous reducing agents, especially stannous chloride or stannous glucoheptonate. The amount of reducing agent is that amount necessary to reduce the technetium-99m to provide for the binding to the chelating means of a compound of Formula I in this radioisotope's reduced state. For example, stannous chloride (SnCl_2) is the reducing agent and can be used in range from 1-1,000 $\mu\text{g/mL}$. Especially preferred concentrations are about 30-500 $\mu\text{g/mL}$.

Citric acid complexes with technetium-99m quickly to form a stable technetium-99m-citrate complex. Upon contact with a compound of Formula I, substantially quantitative transfer of technetium-99m from its citrate complex to the chelating means of the compound of Formula I is achieved rapidly and under mild conditions. The amount of citric acid (as sodium citrate) can range from about 0.5 mg/ml up to the amount maximally soluble in the medium. Preferred amounts of citric acid range from 15 to 30 $\mu\text{g/ml}$.

The amount of compound of Formula I having a chelating means can range from 0.001 to about 3 mg/mL, preferably about 0.017 to about 0.15 mg/mL. Finally, technetium-99m in the form of pertechnetate can be used in amounts of preferably

about 1-50 mCi. The amount of mCi per mg of compound of the present invention is preferably about 30-150.

The reaction between the compound of Formula I and the metal ion-transfer ligand complex is preferably carried out in a aqueous solution at a pH at which the compound of Formula I is stable. By "stable", it is meant that the compound remains soluble and retains its inhibitory activity against α -thrombin. Normally, the pH for the reaction will be from about 5 to 9, the preferred pH being above 6-8. The technetium-99m-citrate complex and a compound of Formula I are incubated, preferably at a temperature from about 20°C to about 60°C, most preferably from about 20°C to about 37°C, for a sufficient amount of time to allow transfer of the metal ion from the citrate complex to the chelating means of the compound of Formula I. Generally, less than one hour is sufficient to complete the transfer reaction under these conditions.

Alternative compositions of the present invention include an In-111 labeled compound of the present invention.

The present invention also includes compositions of the compounds of the present invention which are useful for *in vivo* imaging of thrombi in a mammal, comprised of a compound represented by Formula I complexed to a paramagnetic atom.

Preferred paramagnetic atoms are divalent or trivalent ions of elements with an atomic number of 21 to 29, 42, 44 and 58 to 70. Suitable ions include chromium(III), manganese(II), iron(III), iron(II), cobalt(II), nickel(II), copper(II), praseodymium(III), neodymium(III), samarium(III) and ytterbium(III). Because of their very strong magnetic moments, gadolinium(III), terbium(III), dysprosium(III), holmium(III), and erbium(III) are preferred. Especially preferred for the paramagnetic atom is gadolinium(III).

The compositions of the present invention may be prepared by combining a compound of Formula I with a paramagnetic atom. For example, the metal oxide or a metal salt (for example, nitrate, chloride or sulfate) of a suitable paramagnetic atom is dissolved or suspended in a medium comprised of water and an alcohol, such as methyl, ethyl or isopropyl alcohol. This mixture is added to a solution of an

equimolar amount of the compound of Formula I in a similar aqueous medium and stirred. The reaction mixture may be heated moderately until the reaction is completed. Insoluble compositions formed may be isolated by filtering, while soluble compositions may be isolated by evaporation of the solvent. If acid groups on the chelating means are still present in the composition of the present invention, inorganic or organic bases, and even amino acids, may be added to convert the acidic complex into a neutral complex to facilitate isolation or purification of homogenous composition. Organic bases or basic amino acids may be used as neutralizing agents, as well as inorganic bases such as hydroxides, carbonates or bicarbonates of sodium, potassium or lithium.

The present invention also include diagnostic compositions which are useful for *in vivo* imaging of thrombi in a mammal, comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a diagnostically effective amount of compositions derived from the compounds of Formula I.

The "diagnostically effective amount" of the composition required as a dose will depend on the route of administration, the type of mammal being treated, and the physical characteristics of the specific mammal under consideration. These factors and their relationship to determining this dose are well known to skilled practitioners in the medical diagnostic arts. Also, the diagnostically effective amount and method of administration can be tailored to achieve optimal efficacy but will depend on such factors as weight, diet, concurrent medication and other factors which those skilled in the medical arts will recognize. In any regard, the dose for imaging should be sufficient for detecting the presence of the imaging agent at the site of a thrombus in question. Typically, radiologic imaging will require that the dose provided by the pharmaceutical composition of the present invention be about 5 to 20 μCi , preferably about 10 μCi . Magnetic resonance imaging will require that the dose provided be about 0.001 to 5 mmole/kg, preferably about 0.005 to 0.5 mmole/kg of a compound of Formula I complexed with paramagnetic atom. In either case, it is known in the art that the actual dose will depend on the location of the thrombus.

"Pharmaceutically acceptable carriers" for *in vivo* use are well known in the pharmaceutical art, and are described, for example, in Remington's Pharmaceutical

Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985). The pharmaceutical compositions of the present invention may be formulated with a pharmaceutically acceptable carrier to provide sterile solutions or suspensions for injectable administration. In particular, injectables can be prepared in conventional forms, either as liquid solutions or suspensions, solid forms suitable for solution or suspensions in liquid prior to injection, or as emulsions. Suitable excipients are, for example, water, saline, dextrose, mannitol, lactose, lecithin, albumin, sodium glutamate, cysteine hydrochloride, or the like. In addition, if desired, the injectable pharmaceutical compositions may contain minor amounts of nontoxic auxiliary substances, such as wetting agents, pH buffering agents, and the like. If desired, absorption enhancing preparations (e.g., liposomes) may be utilized.

The present invention also encompasses diagnostic compositions prepared for storage or administration. These would additionally contain preservatives, stabilizers and dyes. For example, sodium benzoate, sorbic acid and esters of p-hydroxybenzoic acid may be added as preservatives. *Id.* at 1449. In addition, antioxidants and suspending agents may be used.

The *in vivo* imaging methods of the present invention also offer several advantages over previous imaging techniques for the detection or monitoring of the presence, size, regression or increase of a thrombus. In particular, the present invention provides compounds, compositions and diagnostic compositions have been designed to bind extremely tightly to the thrombin associated with a thrombus and thereby reduce "background" due to circulating radioactivity or paramagnetism arising from unbound imaging agent. Furthermore, *in vivo* imaging by intracoronary injection of the compounds, compositions or diagnostic compositions of the present invention, is expected to be almost instantaneous since these imaging agents would saturate the thrombin bound to the thrombus immediately.

Accordingly, the present invention also includes methods for *in vivo* imaging of a thrombus in a mammal, comprising the steps of: (1) administering to a mammal a diagnostically acceptable amount of a compound, composition, or diagnostic composition of the present invention and (2) detecting a thrombus in a blood vessel.

The term "*in vivo* imaging" as used herein relates to methods of the detection of a thrombus in a mammal, as well as the monitoring of the size, location and number of thrombi in a mammal, as well as dissolution or growth of the thrombus.

5 In employing the compounds, compositions or diagnostic compositions *in vivo* by this method, "administering" is accomplished parenterally, in either a systemic or local targeted manner. Systemic administration is accomplished by injecting the compounds, compositions or diagnostic compositions of the present invention into a convenient and accessible vein or artery. This includes but is not limited to administration by the antecubital vein. Local targeted administration is
10 accomplished by injecting the compounds, compositions or diagnostic compositions of the present invention proximal in flow to a vein or artery suspected to contain thrombi distal to the injection site. This includes but is not limited to direct injection into the coronary arterial vasculature to image coronary thrombi, into the carotid artery to image thrombi in the cerebral vasculature, or into a pedal vein to image deep
15 vein thrombosis of the leg.

Also, the manner of delivery of a composition of the present invention to the site of a thrombus is considered within the scope of the term "administering". For example, a compound represented by Formula I having a chelating means attached thereto may be injected into the mammal, followed at a later time by the radioactive
20 atom thereby forming *in vivo* at the site of the thrombus the composition comprising the compound of Formula I complexed to radioactive atom. Alternatively, a composition comprising the compound of Formula I complexed to radioactive atom may be injected into the mammal.

The "diagnostically effective amount" of the compounds, compositions or
25 diagnostic compositions used in the methods of the present invention will, as previously mentioned, depend on the route of administration, the type of mammal being treated, and the physical characteristics of the specific mammal under treatment. These factors and their relationship to determining this dose are well known to skilled practitioners in the medical diagnostic arts. In any regard, the dose
30 for *in vivo* imaging should be sufficient for detecting the presence of the imaging agent at the site of a thrombus in question. Typically, radiologic imaging will require

that the dose provided by the diagnostic composition of the present invention be about 5 to 20 μCi , preferably about 10 μCi . Magnetic resonance imaging will require that the dose provided by the diagnostic composition be about 0.001 to 5 mmole/kg, preferably about 0.005 to 0.5 mmole/kg of a compound of Formula I complexed with paramagnetic atom. In either case, it is known in the art that the actual dose will depend on the location of the thrombus.

The detecting of a thrombus by imaging is made possible by the presence of radioactive or paramagnetic atoms localized at such thrombus.

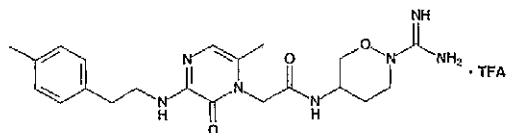
The radioactive atoms associated with the compositions and diagnostic compositions of the present invention are preferably imaged using a radiation detection means capable of detecting gamma radiation, such as a gamma camera or the like. Typically, radiation imaging cameras employ a conversion medium (wherein the high energy gamma ray is absorbed, displacing an electron which emits a photon upon its return to the orbital state), photoelectric detectors arranged in a spatial detection chamber (to determine the position of the emitted photons), and circuitry to analyze the photons detected in the chamber and produce an image.

The paramagnetic atoms associated with the compositions and diagnostic compositions of the present invention are detected in magnetic resonance imaging (MRI) systems. In such systems, a strong magnetic field is used to align the nuclear spin vectors of the atoms in a patient's body. The field is disturbed by the presence of paramagnetic atoms localized at a thrombus and an image of the patient is read as the nuclei return to their equilibrium alignments.

The following examples are illustrative, but not limiting, of the method and compositions of the present invention. Other suitable modifications and adaptations of the variety of conditions and parameters normally encountered and obvious to those skilled in the art are within the spirit and scope of the invention.

Example 1

N-(2-Carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-(6-methyl-2-oxo-3-(2-*p*-tolylethyl-amino)-2*H*-pyrazin-1-yl)-acetamide trifluoroacetate



5 **1. Benzyl-N-(1-cyanoethyl)glycine hydrochloride**

Trimethylsilyl cyanide (4.0 mL, 30 mmol) was added cautiously to a stirred solution of benzyl glycine free base (5.0 g, 30 mmol) and acetaldehyde (1.7 mL, 30 mmol) in dichloromethane (15 mL) under argon atmosphere. After 15 hours, the volatile components were removed *in vacuo*, and the residue was dissolved in ethyl acetate (200 mL), washed with brine (100 mL), dried (Na₂SO₄) and evaporated to an oil. The oil was redissolved in ether (30 mL) and ethanol (30 mL), and 1 M HCl in ether (33 mL) was added dropwise to give the title compound as an off-white crystalline precipitate (6.60 g, 100%). mp: 137-138 °C. ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.31-7.48 (m, 5 H), 5.32 (s, 2 H), 4.68 (q, 1 H, J = 7.0 Hz), 4.22 (s, 2 H), 1.73 (d, 3 H, J = 7.1 Hz). CI MS *m/z* = 192 (M + H). Anal. Calcd. for C₁₂H₁₄N₂O₂·HCl: C, 56.49; H, 5.95; N, 11.00. Found: C, 56.32; H, 5.88; N, 10.89.

10

15

2. **1-Benzylloxycarbonylmethyl-3,5-dichloro-6-methylpyrazinone**

A stirred mixture of oxalyl chloride (5.3 mL, 60 mmol) and benzyl-N-(1-cyanoethyl)glycine hydrochloride (3.82 g, 15 mmol), as prepared in the preceding step, in 1,2-dichlorobenzene (30 mL) was heated to 100 °C overnight. The solvent was evaporated *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography to give a solid. 10% Ethyl acetate in hexane (100 mL) was added and the solid was collected to give the title compound as an orange crystalline solid

20

(2.7 g, 55%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.38 (m, 5 H), 5.24 (s, 2 H), 4.89 (s, 2 H), 2.34 (s, 3 H).

3. *3-(2-4-Tolyethylamino)-5-chloro-6-methyl-1-(benzyloxycarbonylmethyl)pyrazinone*

5 A solution of 1-benzyloxycarbonylmethyl-3,5-dichloro-6-methylpyrazinone (656 mg, 2.00 mmol), as prepared in the preceding step, 4-methylphenethylamine (380 mg, 2.81 mmol), triethylamine (405 mg, 4.01 mmol), and ethyl acetate (20 mL) was refluxed overnight. After cooling to room temperature, the solution was washed with 10% citric acid (x 2). The aqueous solutions were back extracted with dichloromethane. The combined organic layers were dried (Na₂SO₄) and concentrated to give the title compound as a yellow solid (854 mg, 100%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.38-7.32 (m, 5 H), 7.12 (s, 4 H), 6.09 (s, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 4.79 (s, 2 H), 3.65 (dd, 2 H, J = 7.0, 13.0 Hz), 2.88 (t, 2 H, J = 7.1 Hz), 2.32 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H).

15 4. *3-(2-4-Tolyethylamino)-6-methyl-1-(carboxymethyl)pyrazinone*

A mixture of 3-(2-4-tolyethylamino)-5-chloro-6-methyl-1-(benzyloxycarbonylmethyl)pyrazinone (854 mg, 2.00 mmol), as prepared in the preceding step, potassium hydroxide (452 mg, 8.00 mmol), 10% palladium on carbon (254 mg) in tetrahydrofuran (20 mL), methanol (30 mL), and water (7 mL) was stirred under hydrogen balloon for three days. The mixture was filtered through Celite. The filtrate was adjusted to pH 2-4 with 10% HCl and concentrated to about 2 mL under reduced pressure. The white solid which precipitated from the solution was filtered, washed with a small amount of water, and dried to give the title compound (137 mg, 22.7%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.20 (d, 2 H, J = 7.5 Hz), 7.10 (d, 2 H, J = 7.8 Hz), 6.70 (s, 1 H), 4.71 (s, 2 H), 2.87 (m, 2 H), 2.50 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H).

5. *N*-(2-Oxo(3-3,4,5-trihydrofuryl))(phenylmethoxy)carboxamide

To a rapidly stirred mixture of α -amino- γ -butyrolactone hydrobromide (6.06 g, 33.3 mmol), sodium bicarbonate (14.0 g, 167 mmol), dichloromethane (50 mL), and water (50 mL) was added a solution of benzyl chloroformate (7.0 mL, 46.6 mmol) in dichloromethane (20 mL) dropwise via an additional funnel at room temperature. The solution was stirred overnight and then filtered. The filtrate was separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane. The combined organic layers were dried (Na_2SO_4), concentrated, and flash chromatographed to provide the title compound as a white solid (7.33 g, 93.7%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.41-7.31 (m, 5 H), 5.32 (s(br), 1 H), 5.14 (s, 2 H), 4.49-4.37 (m, 2 H) 4.30-4.22 (m, 1 H), 2.84-2.76 (m, 1 H), 2.29-2.14 (m, 1 H).

6. *4-Hydroxy-N-methoxy-N-methyl-2-[phenylmethoxy]carbonylamino]butanamide*

To a suspension of aluminum chloride (4.30 g, 32.3 mmol) in anhydrous dichloromethane (200 mL) at 4°C was added triethylamine (6.52 g, 64.6 mmol) in about 10 minutes. After completion of the addition, the cooling bath was removed and the homogeneous solution was stirred for 15 minutes. The product (5.06 g, 21.5 mmol) of the preceding step and N,O-dimethyl hydroxyamine hydrochloride (2.52 g, 25.8 mmol) were added at room temperature. After stirring for 5 hours, the reaction was quenched with water dropwise at 4°C and stirring was continued for another 0.5 hours. The mixture was filtered, the filtrate was separated, and the aqueous layer was extracted with dichloromethane. The combined organic phases were washed with water, dried (Na_2SO_4), concentrated, and flash chromatographed to give the title compound as a clear oil (5.93 g, 93.0%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.37-7.32 (m, 5 H), 5.83 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 5.12 (d, 2 H, $J = 4.3$ Hz), 4.87 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.73-3.65 (m, 2 H), 3.22 (s, 3 H), 3.11 (t, 1 H, $J = 6.6$ Hz), 2.10-2.05 (m, 1 H), 1.65-1.55 (m, 1 H).

7. *N-methoxy-N-methyl-4-perhydro-2H-pyran-2-yloxy-2-[(phenylmethoxy)carbonylamino]butanamide*

A solution of the product (2.43 g, 8.21 mmol) of the preceding step, 3,4-dihydro-2H-pyran (2.07 g, 24.6 mmol), and pyridinium *p*-toluenesulfonate (200 mg, 0.796 mmol) in dichloromethane (50 mL) was stirred at room temperature overnight. Water was added and the aqueous layer was extracted with dichloromethane. The combined organic phases were dried (Na₂SO₄) and concentrated to give the title compound as a yellow oil (3.00 g, 96.2%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.37-7.30 (m, 5 H), 5.76 (t, 1 H, J = 8.1 Hz), 5.16-5.03 (m, 2 H), 4.85-4.81 (m, 1 H), 4.58 (s, 1 H), 3.89-3.81 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.51-3.40 (m, 2 H), 3.22 (s, 3 H), 2.25-1.50 (m, 9 H).

8. *N-[2-Hydroxy-1-(2-perhydro-2H-pyran-2-yloxyethyl)ethyl]-(phenylmethoxy)carboxamide*

The product (2.86 g, 7.53 mmol) of the preceding step in ethyl alcohol (60 mL) and water (15 mL) was treated with potassium hydroxide (1.69 g, 30.2 mmol) at room temperature overnight. After removal of ethyl alcohol under reduced pressure, the residue was diluted with dichloromethane and acidified to pH ~ 3 with 10% hydrochloric acid. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane. A yellow oil (2.36 g, 93.0%) was obtained after drying and removal of dichloromethane *in vacuo*. To this oil (2.36 g, 7.00 mmol) in acetone (100 mL) was added potassium carbonate (1.94 g, 14.1 mmol) and iodomethane (1.30 mL, 20.9 mmol). The reaction mixture was heated at 60°C overnight and filtered. The filtrate was concentrated and the residue was partitioned between dichloromethane and water. Drying and evaporation of solvent produced a yellow oil (2.30 g, 93.6%), which was diluted with tetrahydrofuran (30 mL) and treated with 2.0 M lithium borohydride (4.0 mL, 8.0 mmol) for 2.5 hours at room temperature. The reaction was quenched with a few drops of water. Brine and dichloromethane work-up, drying and removal of solvents yielded the title compound as a yellow oil (2.00 g, 94.5%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.38-7.29 (m, 5 H), 5.47 (m, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 4.59-4.52 (m, 1 H), 3.92-3.65 (m, 5 H), 3.53-3.46 (m, 2 H), 2.99-2.94 (m, 1 H), 1.98-1.49 (m, 8 H).

9. *N*-{1-[(1,3-Dioxoisindolin-2-yloxy)methyl]-3-perhydro-2H-pyran-2-yloxypropyl}(phenylmethoxy)carboxamide

To a solution of the product (2.00 g, 6.19 mmol), as prepared in the preceding step, triphenylphosphine (2.23 g, 8.51 mmol), *N*-hydroxyphthalimide (1.28 g, 7.85 mmol) and tetrahydrofuran (100 mL) was added diethyl azodicarboxylate (1.5 mL, 9.53 mmol). After stirring at room temperature overnight, the reaction solution was concentrated and flash chromatographed (SiO₂) to give the title compound as a yellow oil (2.84 g, 98.0%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.85-7.81 (m, 2 H), 7.79-7.74 (m, 2 H), 7.35-7.29 (m, 5 H), 6.45 (s(br), 2 H), 5.77-5.75 (m, 1 H), 5.11-5.09 (m, 2 H), 4.61-4.58 (m, 1 H), 4.45-4.40 (m, 1 H), 4.16-4.08 (m, 1 H), 4.00-3.78 (m, 2 H), 3.62-3.46 (m, 2 H), 2.13-2.07 (m, 2 H), 1.78-1.47 (m, 6 H).

10. *N*-{1-[(1,3-Dioxoisindolin-2-yloxy)methyl]-3-hydroxypropyl}(phenylmethoxy)carboxamide

A solution containing the product of the preceding step (290 mg, 0.620 mmol) in acetic acid (8 mL), tetrahydrofuran (4 mL) and water (2 mL) was heated at 55 °C for 3 hours. After concentration, flash chromatography of the residue provided the title compound as a white solid (225 mg, 94.6%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.87-7.84 (m, 2 H), 7.79-7.76 (m, 2 H), 7.39-7.35 (m, 5 H), 6.00-5.98 (m, 1 H), 5.20 (d, 1 H, *J* = 12.3 Hz), 5.11 (d, 1 H, *J* = 12.3 Hz), 4.45 (dd, 1 H, *J* = 4.0, 9.8 Hz), 4.26-4.14 (m, 2 H), 3.80-3.70 (m, 2 H), 3.08-3.04 (m, 1 H), 2.02-1.79 (m, 2 H).

11. *N*-(1-[(*tert*-Butoxy)carbonylaminoxy)methyl]-3-hydroxypropyl)(phenylmethoxy)carboxamide

A solution of the product (4.10 g, 10.7 mmol), as prepared in the preceding step, tetrahydrofuran (40 mL), and methanol (40 mL) was treated with 40 wt.% methylamine in water (10 mL, 116 mmol) at room temperature for 1.5 hours. The solvents were evaporated, and a white solid was filtered and washed with diethyl ether. The filtrate was concentrated to a yellow oil. To a solution of the yellow oil, sodium bicarbonate (1.80 g, 21.4 mmol), dichloromethane (40 mL) and water (30 mL) was added dropwise a solution of di-*tert*-butyldicarbonate (3.00 g, 13.7 mmol) in dichloromethane (8 mL). After overnight at room temperature, the organic phase

was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane. The organic layer was dried, concentrated, and flash chromatographed to provide the title compound as a white semi-solid (3.20 g, 84.7%, 2 steps). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.44 (s, 1 H), 7.37-7.30 (m, 5 H), 5.79 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 5.13 (d, 2 H, J = 3.1 Hz), 4.13-4.06 (m, 1 H), 3.98-3.89 (m, 2 H), 3.70 (m, 2 H), 1.85-1.78 (m, 1 H), 1.70-1.62 (m, 1 H), 1.47 (s, 9 H).

12. *tert-Butyl 5-[(phenylmethoxy)carbonylamino]-1,2-oxazaperhydroine-2-carboxylate*

To a solution of the product (3.20 g, 9.04 mmol) of the preceding step, triphenylphosphine (5.21 g, 19.9 mmol) and tetrahydrofuran (120 mL) was added diethyl azodicarboxylate (3.2 mL, 20.3 mmol) at 4 °C. After stirring at 4 °C to room temperature for 3 hours, the solvent was evaporated and the residue was flash chromatographed to give the title compound as a yellow oil (2.50 g, 82.3%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.40-7.30 (m, 5 H), 5.10 (s, 3 H), 4.16-4.08 (m, 1 H), 3.93 (m, 1 H), 3.75-3.63 (m, 3 H), 2.01-1.91 (m, 1 H), 1.70-1.64 (m, 1 H), 1.49 (s, 9 H). Mass spectrum (LCMS, ESI) calcd. for C₁₇H₂₄N₂O₅; 359 (M + Na). Found: 359.

13. *N-(1,2-Oxazaperhydroin-5-yl)(phenylmethoxy)carboxamide*

A solution of the product (2.30 g, 6.85 mmol) of the preceding step in trifluoroacetic acid (10 mL) and dichloromethane (30 mL) was stirred at room temperature for 1.5 hours. After concentration *in vacuo*, the residue was partitioned between dichloromethane and saturated sodium bicarbonate. The organic phase was dried, concentrated, and flash chromatographed to give the title compound as a white solid (1.01 g, 62.5%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.37-7.32 (m, 5 H), 5.10 (s, 2 H), 5.05-5.01 (m, 1 H), 4.07 (dd, 1 H, J = 3.1, 11.4 Hz), 3.84 (m, 1 H), 3.62 (dd, 1 H, J = 5.5, 11.3 Hz), 3.30-3.22 (m, 1 H), 3.12-3.04 (m, 1 H), 2.05-1.98 (m, 1 H), 1.71-1.64 (m, 1 H).

14. *tert*-Butyl-2-aza-3-[(*tert*-butoxy)carbonylamino]-3-[5-[(phenylmethoxy)carbonylamino](1,2-oxazaperhydroin-2-yl)]prop-2-enoate

The product (1.01 g, 4.28 mmol) of the preceding step in *N,N*-dimethylformamide (60 mL) was reacted with *N,N*-bis(*tert*-butoxycarbonyl)-1*H*-pyrazole-1-carboxamidine (1.60 g, 5.16 mmol) at 45 °C overnight. The solvent was evaporated and the residue was flash chromatographed to yield the title compound as a clear oil (1.90 g, 92.9%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.19 (s(br), 1 H), 7.62 (d, 1 H, *J* = 2.1 Hz), 7.40-7.30 (m, 5 H), 5.10 (s, 2 H), 5.03 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 4.24 (dd, 1 H, *J* = 2.9, 11.3 Hz), 3.95 (m, 1 H), 3.86-3.80 (m, 3 H), 2.11-2.01 (m, 1 H), 1.81-1.70 (m, 1 H), 1.51 (s, 9 H), 1.49 (s, 9 H). Mass spectrum (LCMS, ESI) calcd. for C₂₃H₃₄N₄O₇: 479 (M + H). Found: 479.

15. *5*-Amino-1,2-oxazaperhydroine-2-carboxamidine hydrobromide

The product (1.88 g, 3.93 mmol) of the preceding step was treated with 30 wt.% hydrobromic acid in acetic acid (60 mL) at room temperature for 3.5 hours. After the reaction solution was concentrated under reduced pressure, a mixture of solvents including methanol, dichloromethane and hexane was added, and the solution was evaporated again to provide the title compound as a brown solid (1.41 g, 100%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.31 (s, 3 H), 7.87 (s, 5 H), 4.21 (dd, 1 H, *J* = 3.3, 12.0 Hz), 4.06-3.95 (m, 2 H), 3.82-3.76 (m, 1 H), 3.56-3.54 (m, 1 H), 2.14-2.08 (m, 1 H), 1.85-1.80 (m, 1 H). Mass spectrum (LCMS, ESI) calcd. for C₉H₁₂N₄O: 145 (M + H). Found: 145.

16. *N*-(2-[(*tert*-butoxy)carbonylamino]iminomethyl)(1,2-oxazaperhydroin-5-yl)-2-(6-methyl-3-[[2-(4-methylphenyl)ethyl]amino]-2-oxohydro-pyrazinyl)acetamide

To a solution of *5*-amino-1,2-oxazaperhydroine-2-carboxamidine hydrobromide (66 mg, 0.22 mmol), as prepared in the preceding step, and 3-(2,4-tolylethylamino)-6-methyl-1-(carboxymethyl)pyrazinone (80 mg, 0.27 mmol), as prepared in step 4 of Example 1, in *N,N*-dimethylformamide (5 mL) was added *N,N*-diisopropylethylamine (160 mg, 1.24 mmol) and Castro's reagent (100 mg, 0.226 mmol) at 4 °C. After the solution was stirred at 4 °C to room temperature

WO 02/06248

PCT/US01/22302

-58-

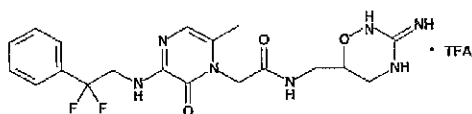
overnight, di-*tert*-butyldicarbonate (90 mg, 0.41 mmol) was added. After 6 hours, the solution was concentrated and the residue was partitioned between dichloromethane and 10% citric acid (x 2). The aqueous layer was basified with potassium hydroxide and concentrated. To the residue was added dichloromethane, the resulting slurry was stirred for about one hour and then filtered. The filtrate was concentrated and flash chromatographed to give the pure title compound as a white solid (12 mg, 8.6%). The organic layer was dried, concentrated, and flash chromatographed to produce the title compound (13 mg, 9.3%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.14 (s, 4 H), 6.98 (d, 1 H, J = 7.1 Hz), 6.77 (s, 1 H), 5.92 (t, 1 H, J = 5.8 Hz), 4.57 (d, 2 H, J = 3.8 Hz), 4.15-4.09 (m, 2 H), 3.86 (m, 2 H), 3.78-3.74 (m, 1 H), 3.62 (dd, 2 H, J = 6.9, 13.2 Hz), 2.89 (t, 2 H, J = 7.1 Hz), 2.25 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 2.01-1.96 (m, 1 H), 1.73-1.67 (m, 1 H), 1.47 (s, 9 H).

17. *N*-(2-Carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-(2-*p*-tolylethylamino)-2H-pyrazin-1-yl]-acetamide trifluoroacetate

A solution of the product (12 mg, 0.023 mmol) of the preceding step in trifluoroacetic acid (0.5 mL) and dichloromethane (1 mL) was stirred at room temperature for 1 hours. The solution was concentrated to provide the title compound (13 mg, 100%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.56 (d, 1 H, J = 7.2 Hz), 7.94 (s, 4 H), 7.10 (m, 4 H), 6.67 (s, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.08-3.92 (m, 3 H), 3.74-3.67 (m, 2 H), 3.53-3.48 (m, 2 H), 2.82 (t, 2 H, J = 7.5 Hz), 2.25 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.99-1.93 (m, 1 H), 1.69-1.64 (m, 1 H). Mass spectrum (LCMS, ESI) calcd. for C₂₁H₂₉N₇O₃: 428 (M + H). Found: 428.

Example 2

2-[3-(2,2-Difluoro-2-phenylethylamino)-6-methyl-2-oxo-2H-pyrazin-1-yl]-N-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-acetamide trifluoroacetate



5 1. Ethyl N-(ethyloxalyl)glycinate

A stirred mixture of glycine ethyl ester hydrochloride (25 g, 0.179 mmol), diethyl oxalate (53 g, 0.358 mmol) and triethylamine (25 mL, 0.179 mmol) in ethanol (75 mL) was warmed up to 50°C. After 20 minutes, all components dissolved and after 5 hours the solvent was removed under vacuum. The residual mass was partitioned between water (250 mL) and dichloromethane (250 mL), and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (2 x 60 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After removal of solvent, the excess diethyl oxalate was removed under high vacuum at 60°C to give the title compound as a colorless oil (solidified upon standing, 36 g, 100%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (s(br), 1 H), 4.37 (q, 2 H, J = 7.1 Hz), 4.25 (q, 2 H, J = 7.1 Hz), 4.12 (d, 2 H, J = 5.5 Hz), 1.39 (t, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.30 (t, 3 H, J = 7.1 Hz).

10

15

2. N-(Ethoxycarbonylmethyl)-N'-(2-hydroxy-1-propyl)oxamide

To a stirred solution of ethyl N-(ethyloxalyl)glycinate (18.5 g, 91 mmol), as prepared in the preceding step, in ethanol (80 mL) was added 1-amino-2-propanol (7.0 mL, 91 mmol) under nitrogen. The reaction mixture solidified over a period of 2 hours with stirring. After removal of solvent, the residue was dissolved in dichloromethane (100 mL) and rotovaped. The process was repeated twice. The residue was dried under high vacuum to give the title compound as a white solid (20 g, 95%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s (br), 1 H), 7.82 (s(br), 1 H), 4.24 (q,

20

2 H, $J = 7.1$ Hz), 4.08 (d, 2 H, $J = 5.8$ Hz), 3.97 (s(br), 1 H), 3.49 (m, 1 H), 3.22 (m, 1 H), 2.38 (s, 1 H), 1.30 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz), 1.23 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz).

3. *N*-(Ethoxycarbonylmethyl)-*N'*-(2-oxo-1-propyl)oxamide

To a stirred solution of *N*-(ethoxycarbonylmethyl)-*N'*-(2-hydroxy-1-propyl)oxamide (8.0 g, 34.5 mmol), as prepared in the preceding step, in water (50 mL) under nitrogen at 50 °C was added ruthenium (III) chloride hydrate (75 mg, 0.35 mmol). The reaction flask was removed from the heating bath, and a solution of sodium bromate (5.2 g, 34.5 mmol) in water (40 mL) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, and then diluted with ethyl acetate and brine. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x), then saturated with sodium chloride and extracted again (x 2). The combined ethyl acetate layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and treated with activated carbon. Evaporation of the solvent and drying under high vacuum provided the title compound as a white solid (7.3 g, 92%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (s(br), 1 H), 7.84 (s(br), 1 H), 4.24 (q, 2 H, $J = 7.1$ Hz), 4.19 (d, 2 H, $J = 5.2$ Hz), 4.10 (d, 2 H, $J = 5.7$ Hz), 2.24 (s, 3 H), 1.30 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz).

4. *N*-(Ethoxycarbonylmethyl)-3-hydroxy-6-methylpyrazinone

To a stirred solution of *N*-(ethoxycarbonylmethyl)-*N'*-(2-oxo-1-propyl)oxamide (6.9 g, 30 mmol), as prepared in the preceding step, trifluoroacetic acid (2.32 mL, 30 mmol) and trifluoroacetic anhydride (4.3 mL, 30 mmol) in acetic acid (100 mL) was heated to 80 °C under nitrogen for 10 hours. Additional trifluoroacetic acid (1.5 mL, 20 mmol) and trifluoroacetic anhydride (3.0 mL, 20 mmol) were added, the mixture was stirred at 80 °C for additional 24 hours under nitrogen. After cooling to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was stirred with acetic acid (13 mL) for 15 minutes at 60 °C, then ethyl acetate and hexane (4:1, 60 mL) were added dropwise to the warm mixture. The precipitates were allowed to cool to room temperature, filtered, and dried under high vacuum to give the title compound as an off-white solid (4.9 g, 77%). ^1H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 11.20 (s(br), 1 H), 6.17 (s, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 4.24 (q, 2 H, J = 7.1 Hz), 2.27 (s, 3 H), 1.30 (t, 3 H, J = 7.1 Hz).

5. *3-Bromo-1-(ethoxycarbonylmethyl)-6-methylpyrazinone*

A slurry of 1-(ethoxycarbonylmethyl)-3-hydroxy-6-methylpyrazinone (4.24 g, 20 mmol), as prepared in the preceding step, and phosphorous oxybromide (6.3 g, 22 mmol) in chloroform (15 mL) was stirred at 50 °C under nitrogen for 2 hours, then allowed to cool to room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with dichloromethane and ice-water, basified with ammonium hydroxide, and extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, treated with activated carbon, filtered and concentrated. The solid was collected, washed with 15% ethyl acetate in hexane, and dried under high vacuum to give the title compound as an orange colored solid (5.1 g, 93%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.06 (s, 1 H), 4.77 (s, 2 H), 4.26 (q, 2 H, J = 7.1 Hz), 2.24 (s, 3 H), 1.31 (t, 3 H, J = 7.1 Hz).

6. *2,2-Difluoro-2-phenylacetamide*

To a stirred 2.46 mL (15.5 mmol) of ethyl benzoylformate was added (diethylamino)sulfur trifluoride (5.0 g, 31 mmol) in one portion. After stirring for 4 hours under nitrogen, the reaction mixture was carefully poured into ice-water, extracted with dichloromethane (x 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated to give a pale amber oil. The oil was dissolved in anhydrous ethanol (25 mL) and saturated with gaseous ammonia for 0.5 hours in a pressure flask. The flask was then stopped and allowed to stand overnight. The solvent was removed to give a yellow solid that was crystallized by dissolving in 10 mL of warm ethyl acetate, and adding 30 mL of hot hexane. After cooling for several hours, the crystals were collected by filtration, washed with 1:4 ethyl acetate:hexane, and dried under high vacuum to give the title compound as a tan solid (2.5 g, 94%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (m, 2 H), 7.47 (m, 3 H), 6.40 (s(br), 1 H), 6.34 (s(br), 1 H).

7. *2,2-Difluoro-2-phenylethylamine*

2,2-Difluoro-2-phenylacetamide (2.4 g, 14 mmol), as prepared in the preceding step, was dissolved in tetrahydrofuran (30 mL) and cooled to 0 °C. To this stirred solution was added 1.0 M borane in tetrahydrofuran (35 mL, 35 mmol) dropwise in 30 minutes, and the reaction mixture was refluxed for 16 hours. After cooling to room temperature, a solution of potassium carbonate (5 g) in water (20 mL) was added to the reaction mixture. The mixture was concentrated *in vacuo* to about 50 mL and extracted with dichloromethane (3 x 50 mL). The dichloromethane layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was then purified by flash column chromatography (1:1 ethyl acetate : hexane) to give the title compound as a pale yellow oil (900 mg, 41%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (m, 5 H), 3.18 (t, 2 H, J = 14.5 Hz), 1.60 (s(br), 2 H).

8. *3-(2,2-Difluoro-2-phenylethylamino)-1-(ethoxycarbonylmethyl)-6-methylpyrazinone*

To a stirred suspension of 3-bromo-1-(ethoxycarbonylmethyl)-6-methylpyrazinone (750 mg, 2.75 mmol), as prepared in step 5 of Example 2, in toluene (30 mL) was added 2,2-difluoro-2-phenylethylamine (900 mg, 5.75 mmol), as prepared in the preceding step. The mixture was refluxed for two days under nitrogen. The solution was allowed to cool to room temperature, and ethyl acetate (50 mL) was added. The diluted reaction mixture was washed with 10% HCl (2 x 20 mL) and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with 10% citric acid (50 mL), brine, and dried over Na₂SO₄. After evaporating the solvent, the solid was collected and washed with 15% ethyl acetate in hexane to give the title compound as an off-white solid (730 mg, 76%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (m, 2 H), 7.43 (m, 3 H), 6.67 (s, 1 H), 6.14 (s(br), 1 H), 4.70 (s, 2 H), 4.24 (q, 2 H, J = 7.1 Hz), 4.09 (td, 2 H, J = 14.3, 6.5 Hz), 2.11 (s, 3 H), 1.29 (t, 3 H, J = 7.1 Hz).

9. *1-[[Bis(benzylamino)-3-(4-methoxyphenoxy)propan-2-yl*

A solution of glycidyl 4-methoxyphenyl ether (1.10 g, 6.10 mmol), dibenzylamine (1.25 g, 6.33 mmol), and anhydrous ethyl alcohol (20 mL) was heated at 80 °C for 2 days. The solvent was evaporated under reduced pressure to give the title compound as a clear oil (2.36 g, 100%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.35-7.30 (m, 7 H), 7.28-7.25 (m, 3 H), 6.82-6.76 (m, 4 H), 4.10-4.07 (m, 1 H), 3.83-3.81 (m, 3 H), 3.78-3.76 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.53 (d, 2 H, J = 13.4 Hz), 2.66 (d, 2 H, J = 6.5 Hz). Mass spectrum (LCMS, ESI) calcd. for C₂₄H₂₇NO₂; 378 (M + H). Found: 378.

10. *N-[2-Hydroxy-3-(4-methoxyphenoxy)propyl](phenylmethoxy)carboxamide*

A mixture of 1-[[bis(benzylamino)-3-(4-methoxyphenoxy)propan-2-yl (1.26 g, 3.74 mmol), as prepared in the preceding step, 10% palladium on carbon (125 mg) and methanol (120 mL) was degassed under reduced pressure and refilled with H₂ gas several times. After stirring under 1 atm H₂ balloon at room temperature overnight, the mixture was filtered through Celite and washed with methanol. The filtrate was concentrated to a white solid (0.78 g, 100%). This solid (0.78 g, 3.96 mmol) was dissolved in methanol (20 mL), dichloromethane (20 mL), and water (10 mL). To this solution were added sodium bicarbonate (0.83 g, 9.88 mmol) and benzyl chloroformate (0.7 mL, 4.66 mmol) at room temperature. After stirring for 4 hours, the solution was concentrated and the residue was partitioned between dichloromethane and water. The organic layer was dried (Na₂SO₄), concentrated, and flash chromatographed on silica gel to give the title compound as a white solid (1.00 g, 80.8%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.37-7.33 (m, 5 H), 6.83 (s, 4 H), 5.20 (m, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 4.10 (m, 1 H), 3.94-3.88 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.53-3.47 (m, 1 H), 3.38-3.27 (m, 1 H), 2.95 (m, 1 H).

11. *N*-[2-(1,3-Dioxoisindolin-2-yloxy)-3-(4-methoxyphenoxy)propyl]-(phenylmethoxy)carboxamide

To a solution of the product (1.00 g, 3.02 mmol) of the preceding step, triphenylphosphine (1.03 g, 3.93 mmol), *N*-hydroxyphthalimide (0.54 g, 3.31 mmol), and tetrahydrofuran (100 mL) was added diethyl azodicarboxylate (0.62 mL, 3.94 mmol) at 4 °C. After stirred at 4 °C to room temperature overnight, the solution was concentrated *in vacuo* and flash chromatographed (SiO₂) to provide the title compound, which was contaminated with 1,2-dicarbethoxyhydrazine, as a yellow semi-solid (1.79 g). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.85 (m, 2 H), 7.78 (m, 2 H), 7.41-7.31 (m, 5 H), 6.82-6.78 (m, 4 H), 6.07 (m, 1 H), 5.16 (d, 2 H, *J* = 3.2 Hz), 4.53 (m, 1 H), 4.28-4.25 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.74-3.66 (m, 2 H).

12. *N*-[2-(1,3-Dioxoisindolin-2-yloxy)-3-hydroxypropyl]-(phenylmethoxy)carboxamide

To a solution of the product (53 mg, 0.10 mmol) of the preceding step in acetonitrile (4 mL) and water (1 mL) at 4 °C was added ammonium cerium nitrate (150 mg, 0.274 mmol). After 15 minutes at 4 °C, ethyl acetate and brine were added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with saturated sodium hydrogensulfite and sodium bicarbonate. Drying (Na₂SO₄), concentration, and flash chromatography produced the title compound as a yellow oil (40 mg, 96.7%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.88-7.85 (m, 2 H), 7.82-7.78 (m, 2 H), 7.41-7.30 (m, 5 H), 6.08 (m, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 4.28-4.24 (m, 1 H), 3.78-3.72 (m, 3 H), 3.59-3.46 (m, 2 H).

13. *tert*-Butyl-2-aza-3-[(*tert*-butoxy)carbonylamino]-3-[(2-hydroxy-1-[(phenylmethoxy)carbonylamino]methyl)ethoxy]amino]prop-2-enoate

The product (650 mg, 1.76 mmol) of the preceding step in methanol (15 mL) was treated with 40 wt.% methylamine in water (680 mg, 8.77 mmol) for 2 hours at room temperature. After removal of the solvents under reduced pressure, the remaining brown solid was dissolved in anhydrous *N,N*-dimethylformamide (20 mL) and reacted with *N,N'*-bis(*tert*-butoxycarbonyl)-1*H*-pyrazole-1-carboxamide (1.09 g, 3.52 mmol) at 50 °C overnight. The solution was concentrated and flash

chromatographed (SiO₂) to provide the title compound as an orange oil (776 mg, 91.6%, 2 steps). ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.12 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.36-7.33 (m, 5 H), 5.60 (m, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 4.19 (m, 1 H), 3.87-3.76 (m, 2 H), 3.56 (t, 2 H, J = 5.9 Hz), 1.50 (s, 9 H), 1.46 (s, 9 H).

5 14. *tert-Butyl 2-aza-2-(4-[(tert-butyl)oxycarbonyl]-6-[(phenylmethoxy)-carbonylamino]methyl)(1,2,4-oxadiazaperhydroin-3-ylidene)acetate*

To a solution of the product (770 mg, 1.60 mmol), as prepared in the preceding step, triphenylphosphine (840 mg, 3.21 mmol), and tetrahydrofuran (50 mL) was added diethyl azodicarboxylate (0.500 mL, 3.18 mmol) at 4°C. After 20
10 minutes at 4°C, the cooling bath was removed and the solution was stirred at room temperature for 3 hours. Concentration and flash chromatography yielded the title compound as a yellow oil (702 mg, 94.7%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.10 (s, 1 H), 7.35 (s, 5 H), 5.33 (t, 1 H, J = 5.8 Hz), 5.10 (s, 2 H), 3.99-3.91 (m, 2 H), 3.62-3.57 (m, 1 H), 3.44 (dd, 1 H, J = 9.4, 12.0 Hz), 3.32-3.27 (m, 1 H), 1.51 (s, 9 H), 1.47 (s, 9 H).
15 Mass spectrum (LCMS, ESI) calcd. for C₂₂H₂₇N₄O₇; 487 (M + Na). Found: 487.

15 15. *tert-Butyl 2-(6-(aminomethyl)-4-[(tert-butyl)oxycarbonyl](1,2,4-oxadiazaperhydroin-3-ylidene))-2-oxoacetate*

The mixture of the product (702 mg, 1.51 mmol) of the preceding step, 10% palladium on carbon (80 mg), and methanol (30 mL) was degassed under reduced
20 pressure and refilled with H₂ gas several times. The mixture was stirred under 1 atm H₂ balloon at room temperature for 5 hours. After concentration and flash chromatography on silica gel, the title compound was obtained as white foam (205 mg, 41.1%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.55 (s, 1 H), 3.92-3.88 (m, 1 H), 3.59-3.44 (m, 3 H), 3.05-2.91 (m, 1 H), 1.51 (s, 9 H), 1.47 (s, 9 H).

16. *tert*-Butyl 2-aza-2-[(2-{3-[(2,2-difluoro-2-phenylethyl)-amino]-6-methyl-2-oxohydropyrazinyl}acetylamino)methyl]-4-[(*tert*-butyl)oxycarbonyl](1,2,4-oxadiazaperhydroin-3-ylidene))acetate

3-(2,2-Difluoro-2-phenylethylamino)-1-(ethoxycarbonylmethyl)-6-methylpyrazinone (474 mg, 1.35 mmol), as prepared in step 8 of Example 2, in methanol (20 mL) and water (10 mL) was treated with potassium hydroxide (226 mg, 4.04 mmol) overnight. The mixture was acidified with 10% HCl until acidic to pH paper and then concentrated. The residue was partitioned between dichloromethane and brine. The organic phase was dried (Na_2SO_4) and concentrated to give a white solid. To the white solid in *N,N*-dimethylformamide (10 mL) was added *tert*-butyl 2-[(6-(aminomethyl)-4-[(*tert*-butyl)oxycarbonyl](1,2,4-oxadiazaperhydroin-3-ylidene))-2-azaacetate (562 mg, 1.70 mmol), as prepared in the preceding step, *N,N*-diisopropylethylamine (800 mg, 6.20 mmol) and Castro's reagent (822 mg, 1.86 mmol). After stirring at room temperature overnight, the reaction solution was concentrated and the residue was partitioned between dichloromethane and 10% citric acid (x 2). The combined organic phases were dried (Na_2SO_4), concentrated, and flash chromatographed (SiO_2) to provide the title compound as a yellow oil (920 mg, 100%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.41 (s(br), 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.53-7.50 (m, 2 H), 7.43-7.37 (m, 3 H), 7.15 (m, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 6.26 (t, 1 H, $J = 6.4$ Hz), 4.67 (dd, 2 H, $J = 15.8, 28.4$ Hz), 4.07-3.98 (m, 3 H), 3.89 (dd, 1 H, $J = 3.3, 12.2$ Hz), 3.61-3.59 (m, 1 H), 3.58-3.36 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1.51 (s, 9 H), 1.45 (s, 9 H).

17. 2-[3-(2,2-Difluoro-2-phenylethylamino)-6-methyl-2-oxo-2H-pyrazin-1-yl]-*N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-acetamide trifluoroacetate

A solution of the product of the preceding step (920 mg, 1.45 mmol) in trifluoroacetic acid (3 mL) and dichloromethane (9 mL) was stirred at room temperature overnight and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2) and lyophilized to provide the title compound as a off-white powder (570 mg, 90.4%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10.77 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 6.67 (s, 3 H), 6.63 (s, 3 H), 6.23 (s, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 3.75 (s, 2 H), 3.24-3.12 (m, 3 H), 2.68 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz), 2.26 (t, 1 H, $J = 10.7$ Hz), 1.62 (s, 2

WO 02/06248

PCT/US01/22302

-67-

H), 1.19 (s, 3 H). Mass spectrum (LCMS, ESI) calcd. for $C_{19}H_{22}F_2N_7O_3$; 436 (M + H). Found: 436.

Example 3

Tablet Preparation

5 Tablets containing 25.0, 50.0, and 100.0 mg, respectively, of the following active compounds are prepared as illustrated below:

- a. *N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-(2-*p*-tolylethylamino)-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide trifluoroacetate; and
- b. 2-[3-(2,2-difluoro-2-phenylethylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-*N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-acetamide trifluoroacetate.
- 10

TABLET FOR DOSES CONTAINING FROM
25-100 MG OF THE ACTIVE COMPOUND

		<u>Amount-mg</u>		
		25.0	50.0	100.00
15	Active Compound	25.0	50.0	100.00
	Microcrystalline cellulose	37.25	100.0	200.0
	Modified food corn starch	37.25	4.25	8.5
	Magnesium stearate	0.50	0.75	1.5

All of the active compound, cellulose, and a portion of the corn starch are mixed and granulated to 10% corn starch paste. The resulting granulation is sieved, dried and blended with the remainder of the corn starch and the magnesium stearate.

20 The resulting granulation is then compressed into tablets containing 25.0, 50.0, and 100.0 mg, respectively, of active ingredient per tablet.

*Example 4**Intravenous Solution Preparation*

An intravenous dosage form of the above-indicated active compounds is prepared as follows:

5	Active Compound	0.5-10.0 mg
	Sodium Citrate	5-50 mg
	Citric Acid	1-15 mg
	Sodium Chloride	1-8 mg
	Water for Injection (USP)	q.s. to 1 ml

- 10 Utilizing the above quantities, the active compound is dissolved at room temperature in a previously prepared solution of sodium chloride, citric acid, and sodium citrate in Water for Injection (USP, see page 1636 of United States Pharmacopeia/National Formulary for 1995, published by United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Maryland (1994).

*Example 5**In vitro Inhibition of Purified Enzymes*

Reagents: All buffer salts were obtained from Sigma Chemical Company (St. Louis, MO), and were of the highest purity available. The enzyme substrates, N-benzoyl-Phe-Val-Arg-p-nitroanilide (Sigma B7632), N-benzoyl-Ile-Glu-Gly-Arg-p-nitroanilide hydrochloride (Sigma B2291), N-p-Tosyl-Gly-Pro-Lys-p-nitroanilide (Sigma T6140), N-succinyl-Ala-Ala-Pro-Phe-p-nitroanilide (Sigma S7388) and N-CBZ-Val-Gly-Arg-p-nitroanilide (Sigma C7271) were obtained from Sigma. N-succinyl-Ala-Ala-Pro-Arg-p-nitroanilide (BACHEM L-1720) and N-succinyl-Ala-Ala-Pro-Val-p-nitroanilide (BACHEM L-1770) were obtained from BACHEM (King of Prussia, PA).

Human α -thrombin, human factor Xa and human plasmin were obtained from Enzyme Research Laboratories (South Bend, Indiana). Bovine α -chymotrypsin (Sigma C4129), bovine trypsin (Sigma T8642) and human kidney cell urokinase (Sigma U5004) were obtained from Sigma. Human leukocyte elastase was obtained from Elastin Products (Pacific, MO).

K_i Determinations: All assays are based on the ability of the test compound to inhibit the enzyme catalyzed hydrolysis of a peptide p-nitroanilide substrate. In a typical K_i determination, substrate is prepared in DMSO, and diluted into an assay buffer consisting of 50 mM HEPES, 200 mM NaCl, pH 7.5. The final concentrations for each of the substrates is listed below. In general, substrate concentrations are lower than the experimentally determined value for K_m. Test compounds are prepared as a 1.0 mg/ml solution in DMSO. Dilutions are prepared in DMSO yielding 8 final concentrations encompassing a 200 fold concentration range. Enzyme solutions are prepared at the concentrations listed below in assay buffer.

In a typical K_i determination, into each well of a 96 well plate is pipetted 280 μ L of substrate solution, 10 μ L of test compound solution, and the plate allowed to thermally equilibrate at 37 °C in a Molecular Devices plate reader for > 15 minutes. Reactions were initiated by the addition of a 10 μ L aliquot of enzyme and the absorbance increase at 405 nm is recorded for 15 minutes. Data corresponding to

WO 02/06248

PCT/US01/22302

-70-

less than 10% of the total substrate hydrolysis were used in the calculations. The ratio of the velocity (rate of change in absorbance as a function of time) for a sample containing no test compound is divided by the velocity of a sample containing test compound, and is plotted as a function of test compound concentration. The data are fit to a linear regression, and the value of the slope of the line calculated. The inverse of the slope is the experimentally determined K_i value.

Thrombin: Thrombin activity was assessed as the ability to hydrolyze the substrate N-succinyl-Ala-Ala-Pro-Arg-p-nitroanilide. Substrate solutions were prepared at a concentration of 32 mM ($32 \text{ mM} \ll K_m = 180 \text{ mM}$) in assay buffer. Final DMSO concentration was 4.3%. Purified human α -thrombin was diluted into assay buffer to a concentration of 15 nM. Final reagent concentrations were: [thrombin] = 0.5 nM, [substrate N-succinyl-Ala-Ala-Pro-Arg-p-nitroanilide] = 32 mM.

Factor X [FXa]: FXa activity was assessed as the ability to hydrolyze the substrate N-benzoyl-Ile-Glu-Gly-Arg-p-nitroanilide hydrochloride. Substrate solutions were prepared at a concentration of 51 mM ($51 \ll K_m = 1.3 \text{ mM}$) in assay buffer. Final DMSO concentration was 4.3%. Purified activated human Factor X was diluted into assay buffer to a concentration of 300 nM. Final reagent concentrations were: [FXa] = 10 nM, [N-benzoyl-Ile-Glu-Gly-Arg-p-nitroanilide hydrochloride] = 51 mM.

Plasmin: Plasmin activity was assessed as the ability to hydrolyze the N-p-Tosyl-Gly-Pro-Lys-p-nitroanilide. Substrate solutions were prepared at a concentration of 37 mM ($37 \text{ mM} \ll K_m = 243 \text{ mM}$) in assay buffer. Final DMSO concentration was 4.3%. Purified human plasmin was diluted into assay buffer to a concentration of 240 nM. Final reagent concentrations were: [Plasmin] = 8 nM, [N-p-Tosyl-Gly-Pro-Lys-p-nitroanilide] = 37 mM.

Chymotrypsin: Chymotrypsin activity was assessed as the ability to hydrolyze N-succinyl-Ala-Ala-Pro-Phe-p-nitroanilide. Substrate solutions were prepared at a concentration of 14 mM ($14 \text{ mM} \ll K_m = 62 \text{ mM}$) in assay buffer. Final DMSO concentration was 4.3%. Purified bovine chymotrypsin was diluted into assay buffer to a concentration of 81 nM. Final reagent concentrations were: [Chymotrypsin] = 2.7 nM, [N-succinyl-Ala-Ala-Pro-Phe-p-nitroanilide] = 14 mM.

Trypsin: Trypsin activity was assessed as the ability to hydrolyze N-benzoyl-Phe-Val-Arg-p-nitroanilide. Substrate solutions were prepared at a concentration of 13 mM ($13 \text{ mM} \ll K_m = 291 \text{ mM}$) in assay buffer. Final DMSO concentration was 4.3%. Purified bovine trypsin was diluted into assay buffer to a concentration of 120 nM. Final reagent concentrations were: [Trypsin] = 4 nM, [N-benzoyl-Phe-Val-Arg-p-nitroanilide] = 13 mM.

Elastase: Elastase activity was assessed as the ability to hydrolyze N-succinyl-Ala-Ala-Pro-Val-p-nitroanilide. Substrate solutions were prepared at a concentration of 19 mM ($19 \text{ mM} \ll K_m = 89 \text{ mM}$) in assay buffer. Final DMSO concentration was 4.3%. Purified human leukocyte elastase was diluted into assay buffer to a concentration of 750 nM. Final reagent concentrations were: [Elastase] = 25 nM, [N-succinyl-Ala-Ala-Pro-Val-p-nitroanilide] = 19 mM.

Urokinase: Urokinase activity was assessed as the ability to hydrolyze N-CBZ-Val-Gly-Arg-p-nitroanilide. Substrate solutions were prepared at a concentration of 100 mM ($100 \text{ mM} < K_m = 1.2 \text{ mM}$) in assay buffer. Final DMSO concentration was 4.3%. Purified human kidney urokinase was diluted into assay buffer to a concentration of 1.2 mM. Final reagent concentrations were: [Urokinase] = 40 nM, and [N-CBZ-Val-Gly-Arg-p-nitroanilide] = 100 mM.

The results of the compound of Examples 1 and 2 are shown in the following table.

Table 1

Compound (Ex. No.)	Thrombin Assay, K_i (nM)	
	1	2
K_i	0.6-1.3	5.0

The results indicate that the compounds of the present invention are potent and highly selective inhibitors of thrombin.

Having now fully described this invention, it will be understood to those of ordinary skill in the art that the same can be performed within a wide and equivalent

WO 02/06248

PCT/US01/22302

-72-

range of conditions, formulations, and other parameters without affecting the scope of the invention or any embodiment thereof. All patents and publications cited herein are fully incorporated by reference herein in their entirety.

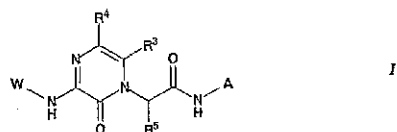
WO 02/06248

PCT/US01/22302

-73-

What Is Claimed Is:

1. A compound of Formula I:



or a solvate, hydrate or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

- 5 W is hydrogen, R¹, R¹OCO, R¹CO, R¹(CH₂)_sNHCO, or (R¹)₂CH(CH₂)_sNHCO,
wherein s is 0-4;
R¹ is
R²,
R²(CH₂)_tC(R¹²)₂, where t is 0-3, and each R¹² can be the same or different,
10 (R²)(OR¹²)CH(CH₂)_p, where p is 1-4,
(R²)₂(OR¹²)C(CH₂)_p, where p is 1-4,
R²C(R¹²)₂(CH₂)_t, wherein t is 0-3, and each R¹² can be the same or different,
wherein (R¹²)₂ can also form a ring with C represented by C₃₋₇
cycloalkyl,
15 R²CF₂C(R¹²)₂(CH₂)_q, wherein q is 0-2, and each R¹² can be the same or
different, wherein (R¹²)₂ can also form a ring with C represented by
C₃₋₇cycloalkyl,
R²CH₂C(R¹²)₂(CH₂)_q, wherein q is 0-2, and each R¹² can be the same or
different, wherein (R¹²)₂ can also form a ring with C represented by
20 C₃₋₇ cycloalkyl,
(R²)₂CH(CH₂)_r, where r is 0-4 and each R² can be the same or different, and
wherein (R²)₂ can also form a ring with CH represented by C₃₋₇
cycloalkyl, C₇₋₁₂ bicyclic alkyl, C₁₀₋₁₆ tricyclic alkyl, or a 5- to 7-

WO 02/06248

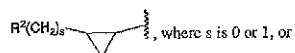
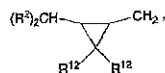
PCT/US01/22302

-74-

membered mono- or bicyclic heterocyclic ring which can be saturated or unsaturated, and which contains from one to three heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S,

$R^3O(CH_2)_p$, wherein p is 2-4,

$(R^3)_2CF(CH_2)_r$, wherein r is 0-4 and each R^3 can be the same different, wherein $(R^3)_2$ can also form a ring with C represented by C_{3-7} cycloalkyl, C_{7-12} bicyclic alkyl, C_{10-16} tricyclic alkyl, or a 5- to 7-membered mono- or bicyclic heterocyclic ring which can be saturated or unsaturated, and which contains from one to three heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S,



$R^2CF_2C(R^1)_2$,

R^2 is

phenyl, naphthyl, or biphenyl, each of which is unsubstituted or substituted with one or more of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halogen, hydroxy, CF_3 , OCF_3 , $COOH$, $CONH_2$, or SO_2NH_2 ,

a 5- to 7-membered mono- or a 9- to 10-membered bicyclic heterocyclic ring or non-heterocyclic ring which can be saturated or unsaturated, wherein the heterocyclic ring contains from one to four heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S, and wherein the heterocyclic or non-heterocyclic ring is unsubstituted or substituted with halogen or hydroxy,

C_{1-7} alkyl, unsubstituted or substituted with one or more of hydroxy, $COOH$, amino, aryl, C_{1-7} cycloalkyl, CF_3 , $N(CH_3)_2$, $-C_{1-3}$ alkylaryl, heteroaryl, or heterocycloalkyl,

CF_3 ,

C_{1-7} cycloalkyl, unsubstituted or substituted with aryl,

WO 02/06248

PCT/US01/22302

-75-

C₇₋₁₂ bicyclic alkyl, orC₁₀₋₁₆ tricyclic alkyl;R³ is

hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, optionally substituted C₆₋₁₀ aryl, optionally substituted C₆₋₁₀ ar(C₁₋₆)alkyl, optionally substituted heteroaryl, trifluoromethyl, halogen, C₁₋₆ hydroxyalkyl, cyano, nitro, carboxamido, -CO₂R⁴, -CH₂OR⁴ or -OR⁴,

where R⁴, in each instance, is independently one of hydrogen, C₁₋₆

alkyl or C₃₋₇ cycloalkyl wherein said alkyl or cycloalkyl groups may optionally have one or more unsaturations;

R⁴ is

hydrogen or halogen;

R¹² is

hydrogen,

phenyl, naphthyl, or biphenyl, each of which is unsubstituted or substituted with one or more of C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, halogen, hydroxy, CF₃, OCF₃, COOH, or CONH₂,

a 5- to 7-membered mono- or a 9- to 10-membered bicyclic heterocyclic ring which can be saturated or unsaturated, and which contains from one to four heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S,

C₁₋₄ alkyl, unsubstituted or substituted with one or more of hydroxy, COOH, amino, aryl, heteroaryl, or heterocycloalkyl,

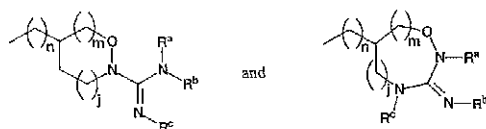
CF₃,C₃₋₇ cycloalkyl,C₇₋₁₂ bicyclic alkyl, orC₁₀₋₁₆ tricyclic alkyl;R⁵ is hydrogen, C₁₋₄ alkyl, or C₂₋₄ alkenyl;

A is one of

WO 02/06248

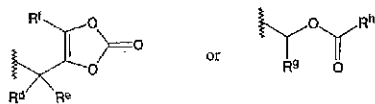
PCT/US01/22302

-76-



R^a , R^b and R^c are independently hydrogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, aryloxy, aralkoxy, alkoxy carbonyloxy, cyano or $-\text{CO}_2R^w$, where R^w is alkyl, cycloalkyl, phenyl, benzyl,

5



where R^d and R^e are independently hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl or phenyl, R^f is hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl or phenyl, R^g is hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl or phenyl, and R^h is aralkyl or C_{1-6} alkyl;

10 each n is from zero to 4, preferably zero to 2;
each m is from zero to 4, preferably zero to 2; and
each j is from zero to 4, preferably zero to 2;
provided that n , m and j are not all zero.

2. A compound of claim 1, wherein
15 R^3 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl or CF_3 ;
 m is from zero to 2;
 n is from zero to 2; and
 j is from zero to 2, provided that n , m and j are not all zero.

3. A compound of claim 2, wherein R^3 is C_{1-4} alkyl.

20 4. A compound of claim 2, wherein R^4 is hydrogen or halogen.

WO 02/06248

PCT/US01/22302

-77-

5. A compound of claim 4, wherein W is H or R¹.
6. A compound of claim 5, wherein
 R¹ is
 R²,
 5 R²(CH₂)_tC(R¹²)₂, wherein t is 0-3 and each R¹² can be the same or different,
 R²C(R¹²)₂(CH₂)_t, wherein t is 0-3, each R¹² can be the same or different and
 wherein (R¹²)₂ can also form a 3- to 7-membered cycloalkyl ring with
 the C to which they are attached,
 10 R²CH₂C(R¹²)₂(CH₂)_q, wherein q is 0-2, and each R¹² is the same or different,
 and wherein (R¹²)₂, together with the C to which they are attached,
 can also form a 3- to 7-membered cycloalkyl ring,
 (R²)CH(CH₂)_r, wherein r is 0-4, R² can be the same or different and wherein
 (R²)₂ can also form, together with the C to which they are attached,
 15 a C₃₋₇ cycloalkyl, C₈₋₁₂ bicycloalkyl, C₁₀₋₁₆ tricycloalkyl or 5- to 7-
 membered saturated or unsaturated mono or bicyclic heterocycle
 having from one to three heteroatoms selected from N, O or S,
 R²CF₃C(R¹²)₂(CH₂)_q, wherein q is 0-2, and each R¹² is the same or different,
 and wherein (R¹²)₂, together with the C to which they are attached,
 can also form a 3- to 7-membered cycloalkyl ring, or
 20 R²O(CH₂)_p, wherein p is 2-4;
 R² is
 phenyl or naphthyl, each of which is optionally substituted with one or more
 of C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, halogen, hydroxy CF₃, OCF₃, or SO₂NH₂,
 a 5- to 7-membered monocyclic or 9- to 10-membered bicyclic, saturated or
 25 unsaturated, ring having from zero to 4 heteroatoms selected from N,
 O and S, and wherein said ring is optionally substituted with halogen
 or hydroxy.

WO 02/06248

PCT/US01/22302

-78-

C₁₋₇ alkyl optionally substituted with one or more of hydroxy, COOH, C₃₋₇ cycloalkyl, CF₃, N(CH₂)₂, -C₁₋₂ alkaryl, heteroaryl, or heterocycloalkyl,

CF₃, or

5 C₃₋₇ cycloalkyl, optionally substituted with aryl; and

R¹² is

hydrogen, or

C₁₋₄ alkyl, optionally substituted with one or more of hydroxy, COOH, amino, aryl, heteroaryl, or heterocycloalkyl.

10 7. A compound of claim 6, wherein

R³ is hydrogen, CH₃ or CH₂CH₃;

R⁴ is hydrogen or chloro; and

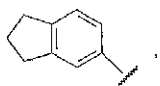
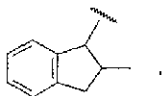
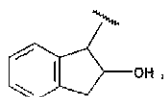
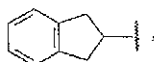
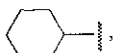
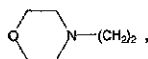
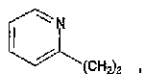
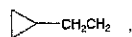
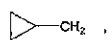
W is PhCH₂CH₂ (CH₂)₂C, HOOCCH₂, CF₃CH₂, (CH₃)₂N(CH₂)₂, PhCH₂O(CH₂)₂, PhCH(CH₃), PhCH₂CH(COOH), CH₃(CH₂)₃, PhCH₂, H, CH₃(CH₂)₄, CH₃CH₂CH(CH₃)CH₂, (Ph)₂CHCH₂, PhCH₂CH(CH₃), PhCH(CH₃)CH₂, (CH₃)₂CH, PhCH(OH)CH₂, PhC(CH₃)₂CH₂, (Ph)₂CHCH₂, or W is

15

WO 02/06248

PCT/US01/22302

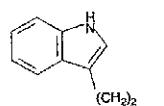
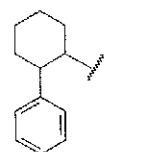
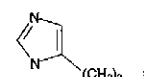
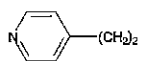
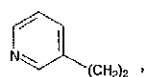
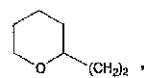
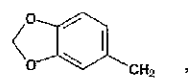
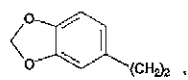
-79-



WO 02/06248

PCT/US01/22302

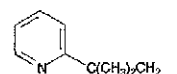
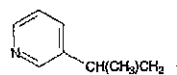
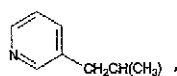
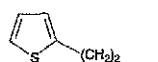
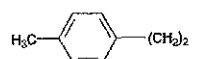
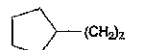
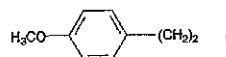
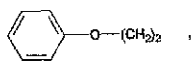
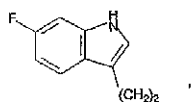
-80-



WO 02/06248

PCT/US01/22302

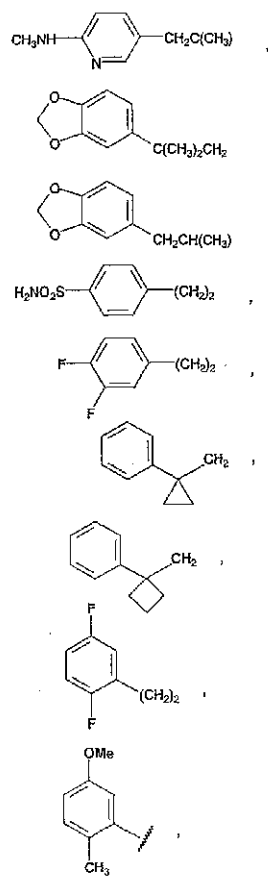
-81-



WO 02/06248

PCT/US01/22302

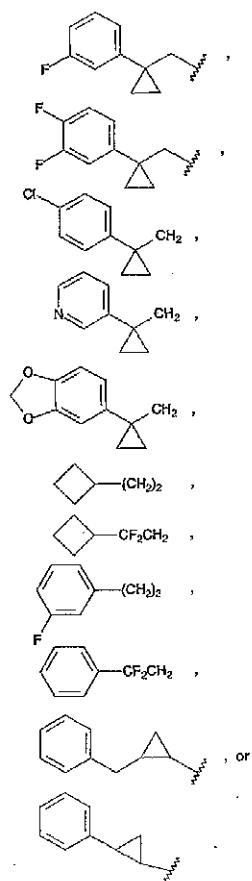
-82-



WO 02/06248

PCT/US01/22302

-83-



WO 02/06248

PCT/US01/22302

-84-

8. A compound of claim 1, wherein R^2 is hydrogen.

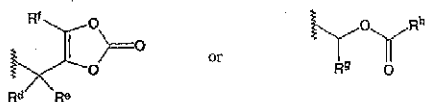
9. A compound of claim 1, wherein R^2 , R^b and R^c are independently one of hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, cyano, or $-CO_2R^*$ where R^* , in each instance, is C_{1-4} alkyl, C_4 , cycloalkyl or benzoyloxycarbonyl.

5 10. A compound of claim 9, wherein R^2 , R^b and R^c are independently one of hydrogen, methyl, ethyl, propyl, n-butyl, hydroxy, methoxy, ethoxy, cyano, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$ or $-CO_2CH_2CH_2CH_3$.

11. A compound of claim 10, wherein R^2 , R^b and R^c are each hydrogen.

12. A compound of claim 9, wherein R^2 , R^b and R^c are independently one of

10



where R^d - R^b are defined as in claim 1.

13. A compound of claim 12, wherein

R^d , R^e and R^f are each hydrogen;

R^f is methyl; and

15

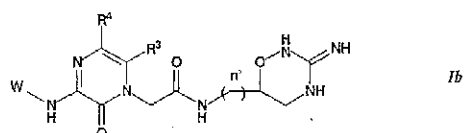
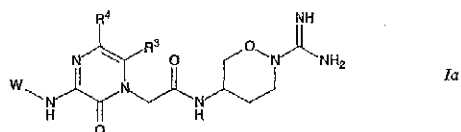
R^b is benzyl or *tert*-butyl.

WO 02/06248

PCT/US01/22302

-85-

14. A compound of claim 1, having one of Formulae Ia or Ib:



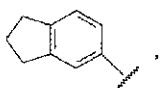
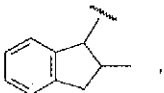
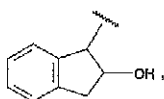
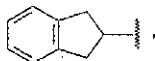
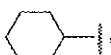
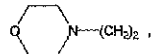
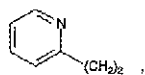
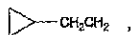
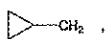
or a solvate, hydrate or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

- 5 W is as defined as in claim 1;
 R³ is hydrogen, C₁₋₃ alkyl, halogen or C₁₋₂ alkoxy;
 R⁴ is hydrogen or halogen; and
 n' is 0 or 1.
- 10 15. A compound of claim 14, wherein
 W is PhCH₂CH₂, (CH₃)₃C, HOOCCH₂, CF₃CH₂, (CH₃)₂N(CH₂)₂, PhCH₂O(CH₂)₂,
 PhCH(CH₃), PhCH₂CH(COOH), CH₃(CH₂)₅, PhCH₂, H, CH₃(CH₂)₆,
 CH₃CH₂CH(CH₃)CH₂, (Ph)₂CHCH₂, PhCH₂CH(CH₃), PhCH(CH₃)CH₂,
 (CH₃)₂CH, PhCH(OH)CH₂, PhC(CH₃)₂CH₂, (Ph)₂CHCH₂, or W is

WO 02/06248

PCT/US01/22302

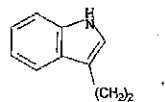
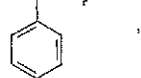
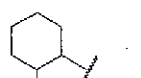
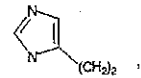
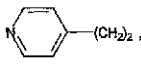
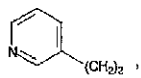
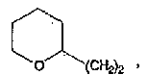
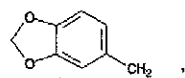
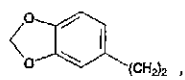
-86-



WO 02/06248

PCT/US01/22302

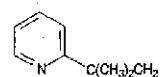
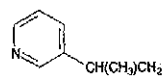
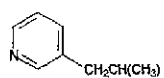
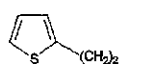
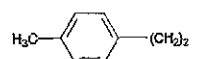
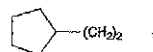
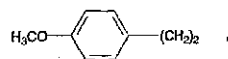
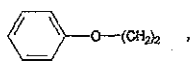
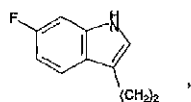
-87-



WO 02/06248

PCT/US01/22302

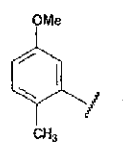
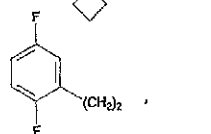
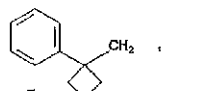
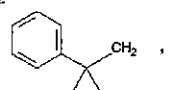
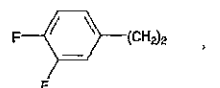
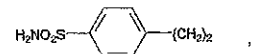
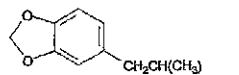
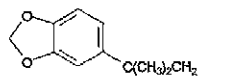
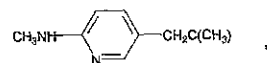
-88-



WO 02/06248

PCT/US01/22302

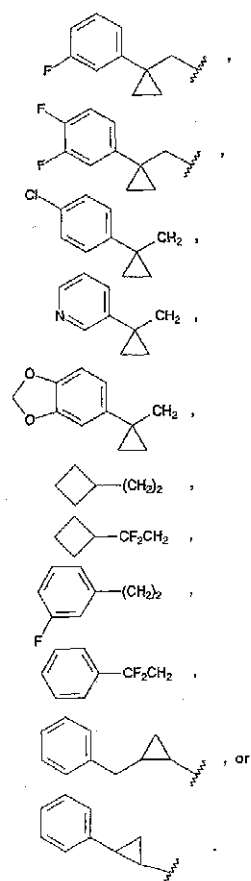
-89-



WO 02/06248

PCT/US01/22302

-90-



16. A compound of claim 1, which is one of:
- N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-(2-*p*-tolyl-ethylamino)-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;
- 2-[3-(2,2-difluoro-2-phenyl-ethylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-*N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-acetamide;
- 5 *N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-(6-methyl-2-oxo-3-phenethylamino-2*H*-pyrazin-1-yl)-acetamide;
- N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-(5-chloro-6-methyl-2-oxo-3-phenethylamino-2*H*-pyrazin-1-yl)-acetamide;
- 10 *N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[3-(2,2-diphenyl-ethylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;
- N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[5-chloro-3-(2,2-diphenyl-ethylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;
- N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[3-(2-(4-methoxy-phenyl)-ethylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;
- 15 *N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-(6-methyl-2-oxo-3-[(1-phenyl-cyclobutylmethyl)-amino]-2*H*-pyrazin-1-yl)-acetamide;
- N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[6-methyl-3-(2-naphthalen-1-yl-ethylamino)-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;
- 20 *N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-(2-phenyl-butylamino)-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;
- 2-[3-(2-benzof[1,3]dioxol-5-yl-ethylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-*N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-acetamide;
- N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-(2-pyridin-2-yl-ethylamino)-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;
- 25 *N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-(2-*o*-tolyl-ethylamino)-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;
- N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-(2-*m*-tolyl-ethylamino)-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;
- 30 *N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-(2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ethylamino)-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;

N-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-{6-methyl-2-oxo-3-[2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethylamino]-2*H*-pyrazin-1-yl}-acetamide;

N-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-{6-methyl-2-oxo-3-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ethylamino]-2*H*-pyrazin-1-yl}-acetamide;

5 *N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-{3-[2-(3,5-dimethyl-phenyl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl}-acetamide;

N-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[3-(indan-2-ylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;

10 *N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-{3-[2-(3,4-difluoro-phenyl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl}-acetamide;

N-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-{3-(2-indan-5-yl-ethylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl}-acetamide;

N-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-{3-[2-(2-fluoro-phenyl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl}-acetamide;

15 *N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-{3-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl}-acetamide;

N-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-{3-[2-(4-fluoro-phenyl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl}-acetamide;

20 *N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-{3-[2-(4-ethyl-phenyl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl}-acetamide;

N-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-(2-phenyl-propylamino)-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;

N-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-{3-[2-(3,4-dimethyl-phenyl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl}-acetamide;

25 *N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[6-methyl-3-(2-naphthalen-2-yl-ethylamino)-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;

N-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-[3-(2,2-diphenyl-propylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;

30 *N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-{3-[2-(1*H*-indol-3-yl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl}-acetamide;

N-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-{6-methyl-3-[2-(4-methyl-naphthalen-1-yl)-ethylamino]-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl}-acetamide;

N-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-{3-[2-(2,4-difluoro-phenyl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl}-acetamide;

5 *N*-(2-carbamimidoyl-[1,2]oxazinan-5-yl)-2-{3-(2,2-difluoro-2-phenyl-ethylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl}-acetamide;

N-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-(6-methyl-2-oxo-3-phenethylamino-2*H*-pyrazin-1-yl)-acetamide;

10 2-(5-chloro-6-methyl-2-oxo-3-phenethylamino-2*H*-pyrazin-1-yl)-*N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-acetamide;

2-[3-(2,2-diphenyl-ethylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-*N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-acetamide;

2-[5-chloro-3-(2,2-diphenyl-ethylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-*N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-acetamide;

15 *N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-(2-*p*-tolyl-ethylamino)-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;

N-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-{3-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl}-acetamide;

20 *N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-{6-methyl-2-oxo-3-[(1-phenyl-cyclobutylmethyl)-amino]-2*H*-pyrazin-1-yl}-acetamide;

N-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-[6-methyl-3-(2-naphthalen-1-yl-ethylamino)-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;

N-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-(2-phenyl-butylamino)-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;

25 2-[3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-ethylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-*N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-acetamide;

N-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-(2-pyridin-2-yl-ethylamino)-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;

30 *N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-(2-*o*-tolyl-ethylamino)-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;

N-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-(6-methyl-2-oxo-3-(2-*m*-tolyl-ethylamino)-2*H*-pyrazin-1-yl)-acetamide;

N-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-(6-methyl-2-oxo-3-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ethylamino]-2*H*-pyrazin-1-yl)-acetamide;

5 *N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-(6-methyl-2-oxo-3-[2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethylamino]-2*H*-pyrazin-1-yl)-acetamide;

N-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-(6-methyl-2-oxo-3-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ethylamino]-2*H*-pyrazin-1-yl)-acetamide;

10 2-(3-[2-(3,5-dimethyl-phenyl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl)-*N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-acetamide;

N-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-[3-(indan-2-ylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;

2-(3-[2-(3,4-difluoro-phenyl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl)-*N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-acetamide;

15 *N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-[3-(2-indan-5-yl-ethylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;

2-(3-[2-(2-fluoro-phenyl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl)-*N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-acetamide;

2-(3-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl)-*N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-acetamide;

20 2-(3-[2-(4-fluoro-phenyl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl)-*N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-acetamide;

2-(3-[2-(4-ethyl-phenyl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl)-*N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-acetamide;

25 *N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-(6-methyl-2-oxo-3-(2-phenyl-propylamino)-2*H*-pyrazin-1-yl)-acetamide;

2-(3-[2-(3,4-dimethyl-phenyl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl)-*N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-acetamide;

30 *N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-(6-methyl-3-(2-naphthalen-2-yl-ethylamino)-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl)-acetamide;

WO 02/06248

PCT/US01/22302

-95-

2-[3-(2,2-diphenyl-propylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-*N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-acetamide;

N-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-[3-[2-(1*H*-indol-3-yl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;

5 *N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-[6-methyl-3-[2-(4-methylnaphthalen-1-yl)-ethylamino]-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide;

2-[3-[2-(2,4-difluoro-phenyl)-ethylamino]-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-*N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-acetamide;

10 *N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-2-[6-methyl-2-oxo-3-(2-*p*-tolylethylamino)-2*H*-pyrazin-1-yl]-acetamide; and

2-[3-(2,2-difluoro-2-phenyl-ethylamino)-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl]-*N*-(3-imino-[1,2,4]oxadiazinan-6-ylmethyl)-acetamide, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

17. A compound of claim 1, wherein R¹ comprises a radioactive atom.

15 18. A compound of claim 17, wherein said radioactive atom is a radioactive iodine atom selected from I-125, I-131 and I-123.

19. A pharmaceutical composition, comprising a compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

20 20. A pharmaceutical composition, comprising a compound of claim 14 and a pharmaceutically acceptable carrier.

21. A pharmaceutical composition, comprising a compound of claim 16 and a pharmaceutically acceptable carrier.

22. A method of inhibiting a protease, comprising contacting the protease with a compound of claim 1.

23. A method according to claim 22, wherein said protease is leukocyte neutrophil elastase, chymotrypsin, trypsin, pancreatic elastase, cathepsin G, thrombin, factor Xa, thermolysin, or pepsin.
24. A method according to claim 22, wherein said protease is thrombin.
- 5 25. A method of reducing the thrombogenicity of a surface, comprising coating, embedding, adsorbing or covalently attaching a compound of claim 1 to said surface.
26. A method of treating aberrant proteolysis in a mammal, comprising administering a compound of claim 1 to the mammal.
- 10 27. A method of treating thrombosis associated with ischemia, viral infections, stroke, cancer, restenosis, myocardial infarction, disseminated intramuscular coagulopathy which occurs during septic shock, unstable angina, disseminated intramuscular coagulation caused by trauma, coronary artery bypass, hip replacement, thrombolytic therapy, sepsis, hemodialysis, adult respiratory distress syndrome, rheumatoid arthritis, ulcerative colitis, induration, metastasis,
- 15 hypercoagulability during chemotherapy, Alzheimer's disease, Down's syndrome, fibrin formation in the eye, wound healing, or inflammation in a mammal, comprising administering a compound of claim 1 to the mammal.
28. A method of reducing blood coagulation in a mammal, comprising administering a compound of claim 1 to the mammal.
- 20 29. A method of detecting thrombin in a mammal, comprising:
(a) administering a compound of claim 17 to the mammal; and
(b) detecting said compound bound to said thrombin.
30. A method according to claim 25, wherein said surface is a stent.

WO 02/06248

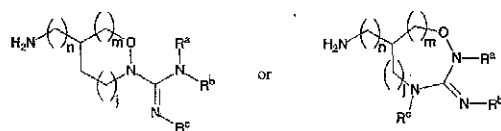
PCT/US01/22302

-97-

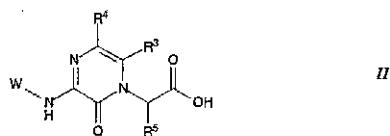
31. A pharmaceutical dosage form comprising from about 0.1 to about 500 milligrams of a compound of claim 1.

32. A dosage form according to claim 31 adapted for parenteral or oral administration.

5 33. A process for preparing a compound of claim 1, comprising:
condensing or coupling a compound of formula:



or a salt thereof, with a compound of Formula II:



10 where W, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, n, m and j are as defined in claim 1.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
24 January 2002 (24.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/06248 A3(51) International Patent Classification: C07D 413/12,
413/14, A61K 31/497, A61P 7/02(74) Agents: COVERT, John, M. et al., Sterne, Kessler, Gold-
stein & Fox P.L.L.C., Suite 600, 1100 New York Avenue,
N.W., Washington, DC 20005-3014 (US)

(21) International Application Number: PCT/US01/22302

(81) Designated States (anonymously): AE, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GU, GM,
HN, HR, HU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) International Filing Date: 17 July 2001 (17.07.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60218,709 17 July 2000 (17.07.2000) US

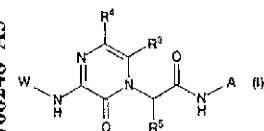
(71) Applicant: 3-DIMENSIONAL PHARMACEUTI-
CALS, INC. (US/US); Eagleview Corporate Center, Suite
104, 665 Stockton Drive, Exton, PA 19341 (US).(84) Designated States (regionally): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AU, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), GAPP patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
4 April 2002For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guide-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: CYCLIC OXYGUANIDINE PYRAZINONES AS PROTEASE INHIBITORS



(57) Abstract: Cyclic oxyguanidine pyrazinone compounds are described, including compounds of the Formula (I); wherein R¹, R⁴, R⁵, W, and A are as set forth in the specification, as well as hydrates, solvates or pharmaceutically acceptable salts thereof. The compounds of the invention are potent inhibitors of protease, especially trypsin-like serine proteases, such as chymotrypsin, trypsin, thrombin, plasmin and factor Xa. Certain of the compounds exhibit antithrombotic activity via direct, selective inhibition of thrombin. Compositions for inhibiting loss of blood platelets, inhibiting formation of blood platelet aggregates, inhibiting formation of fibrin, inhibiting thrombus formation, and inhibiting embolus formation are described. Other uses of compounds of the invention are as anticoagulants either uncombined or physically linked to materials used in the manufacture of devices used in blood collection, blood circulation, and blood storage, such as catheters, blood dialysis machines, blood collection syringes and tubes, blood lines and stents. Additionally, the compounds can be detectably labeled and employed labeled and employed for *in vivo* imaging of thrombi.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PC1/US 01/22302
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D413/12 C07D413/14 A61K31/497 A61P7/02		
According to International Patent Classification (IPC) Class to both national classes, other than IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum 3 consecutive keywords (with/without symbols) classified by class, class, or symbol. IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum, in most important to the stated I.P.C. class, documents are included in the fields searched		
Electronic data base (retrieved during the international search) (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Category of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 11267 A (DORSEY BRUCE D; LYLE TERRY A (US); MERCK & CO INC (US); SANDERSON) 11 March 1999 (1999-03-11) claims	1-32
A	WO 99 59591 A (STANTON MATTHEW G; BALANI SURESH K (US); MERCK & CO INC (US); SAND) 25 November 1999 (1999-11-25) claims	1-32
A	WO 97 40024 A (VARSOLONA RICHARD J; DORSEY BRUCE D (US); LYLE TERRY A (US); MERCK) 30 October 1997 (1997-10-30) claims 1-41	1-32
-/-		
☒ Further documents are taken into the form of an annex. ☒ Other items, members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" document which may throw doubts on priority, claiming, or which is cited to establish the state of the art of the invention "C" document referred to in an abstract, used, or cited in other means "D" document published prior to the international filing date but not taken into prior art consideration		
"1" document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the applicant's invention "2" document of particular relevance, the claimed invention would be obvious to a person skilled in the art, or would be considered to be an obvious step when the document is taken alone "3" document of particular relevance in the claimed invention, the claimed invention would be obvious to a person skilled in the art, or would be considered to be an obvious step when the document is taken alone with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "4" document number of the same patent family		
Date of the search report on the international patent report 14 December 2001		Date of the international patent report 14/01/2002
Name and mailing address of the SA: European Patent Office (EPO) - 1205 Strassburg 2 NL - 2280 HV The Hague Tel. (431) 700 5000 Fax (431) 700 5001 Fax (431) 700 5001		Authorized officer Hass, C

Form PCT/IS 01/01, November 1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PC1/US 01/22302

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Details of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevance to claim No.
A	WD 99 61442 A (NAYLOR OLSEN ADEL M; MERCK & CO INC (US); SANDERSON PHILIP E (US)) 2 December 1999 (1999-12-02) claims ---	1-32
A	EP 0 936 216 A (NIPPON KAYAKU KK) 18 August 1999 (1999-08-18) table 3, compounds no. 56 and 57; table 7, compound no. 14 claims 1, 19, 20, 24 ---	1-33
A	P. E. J. SANDERSON ET AL: "Efficacious, Orally Bioavailable Thrombin ..." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 41, no. 23, 1998, pages 4466-74, XP002185749 page 4469, table 1 ---	1, 22-24
A	GB 2 343 180 A (MERCK & CO INC) 3 May 2000 (2000-05-03) claim 8 -----	1, 33

International Application No. PCT/US 01/22302

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 22-28, 30 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Although claim 29 is directed to a diagnostic method practised on the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PC1/US 01/22302

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family members	Publication date
WO 9911267	A	11-03-1999	
		AU 9376798 A	22-03-1999
		EP 1017393 A1	12-07-2000
		JP 2001514227 T	11-09-2001
		WO 9911267 A1	11-03-1999
		US 6011038 A	04-01-2000
WO 9959591	A	25-11-1999	
		AU 3993699 A	06-12-1999
		EP 1079835 A1	07-03-2001
		WO 9959591 A1	25-11-1999
		US 6147078 A	14-11-2000
WO 9740024	A	30-10-1997	
		AU 714985 B2	13-01-2000
		AU 2679997 A	12-11-1997
		BB 102948 A	30-11-1999
		BR 9708859 A	03-08-1999
		CZ 9803408 A3	17-02-1999
		EE 9800353 A	15-04-1999
		EP 0900207 A1	10-03-1999
		HR 970211 A1	30-06-1998
		JP 3140790 B2	05-03-2001
		JP 2000508334 T	04-07-2000
		NO 984928 A	22-12-1998
		PL 329441 A1	29-03-1999
		SK 145398 A3	07-05-1999
		TR 9802133 T2	21-09-2000
		WO 9740024 A1	30-10-1997
		US 5866357 A	02-02-1999
WO 9961442	A	02-12-1999	
		AU 4096999 A	13-12-1999
		EP 1082324 A1	14-03-2001
		WO 9961442 A1	02-12-1999
		US 6093717 A	25-07-2000
EP 0936216	A	18-08-1999	
		AU 723234 B2	24-08-2000
		AU 4135697 A	26-03-1998
		BR 9712000 A	24-08-1999
		EP 0936216 A1	18-08-1999
		US 6271238 B1	07-08-2001
		CN 1229405 A	22-09-1999
		WO 9809949 A1	12-03-1998
BB 2343180	A	03-05-2000	NONE

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 7/02	A 6 1 K 49/02	C
A 6 1 P 43/00	A 6 1 L 33/00	T

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 ワン, アイホア
 アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 8 9 2 9, ジャミソン, フォックスウッド ドライブ 1 7 2 3

(72)発明者 トムクザック, ブルース イー.
 アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 9 4 2 6, カレッジビル, ソネット レーン 3 3 3

(72)発明者 ル, ティアンバオ
 アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 9 3 4 8, ケネット スクエア, モンティセロ レーン 6 0 6

(72)発明者 ソル, リチャード エム.
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 6 4 8, ローレンスビル, グレン アベニュー 3 2 4

(72)発明者 スパーリノ, ジョン シー.
 アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 9 3 3 5, ダウニンタウン, カイサー ドライブ 1 0 9

(72)発明者 ボーン, ロジャー フランシス
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 0 7, ブリッジウォーター, ガーフィールド アベニュー 7 9 7

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC54 DD34 EE01
 4C081 AC08 BA05 CE03
 4C085 HH03 KA29 KB18 KB56 LL01
 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC72 GA07 GA09 MA01 MA04 MA52
 MA55 NA14 ZA54 ZC20