

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5923110号
(P5923110)

(45) 発行日 平成28年5月24日 (2016. 5. 24)

(24) 登録日 平成28年4月22日 (2016. 4. 22)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 205/04 (2006. 01)

C O 7 D 205/04 C S P

C O 7 D 207/16 (2006. 01)

C O 7 D 207/16

C O 7 D 211/60 (2006. 01)

C O 7 D 211/60

C O 7 D 401/06 (2006. 01)

C O 7 D 401/06

C O 7 D 401/12 (2006. 01)

C O 7 D 401/12

請求項の数 37 (全 106 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-544981 (P2013-544981)
 (86) (22) 出願日 平成23年12月21日 (2011. 12. 21)
 (65) 公表番号 特表2014-500280 (P2014-500280A)
 (43) 公表日 平成26年1月9日 (2014. 1. 9)
 (86) 国際出願番号 PCT/CA2011/001398
 (87) 国際公開番号 W02012/083436
 (87) 国際公開日 平成24年6月28日 (2012. 6. 28)
 審査請求日 平成26年12月11日 (2014. 12. 11)
 (31) 優先権主張番号 61/425, 597
 (32) 優先日 平成22年12月21日 (2010. 12. 21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 509116956
 ザ メディスンズ カンパニー (ライブ
 チヒ) ゲーエムベーハー
 ドイツ連邦共和国 ライプチヒ ドイチェ
 ブラッツ 5デー
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊
 (74) 代理人 100142929
 弁理士 井上 隆一

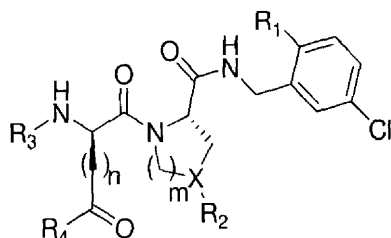
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トリプシン様セリンプロテアーゼ阻害剤、その調製、ならびに凝固因子 I I a および X a の選択的阻害剤としての使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式



(式中：

n が、1 以上 2 以下の整数であり；

m が、0 以上 2 以下の整数であり；

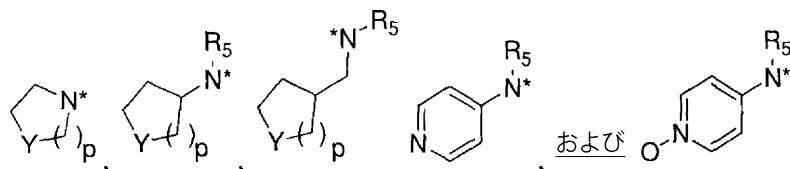
X が、C H および N からなる群より選択され；

R₁ が、- C H₂ N H₂ および

からなる群より選択され；

R₂ が、- H、- O H、- N H₂ およびアセチルからなる群より選択され；

R₄ が、 - OH、

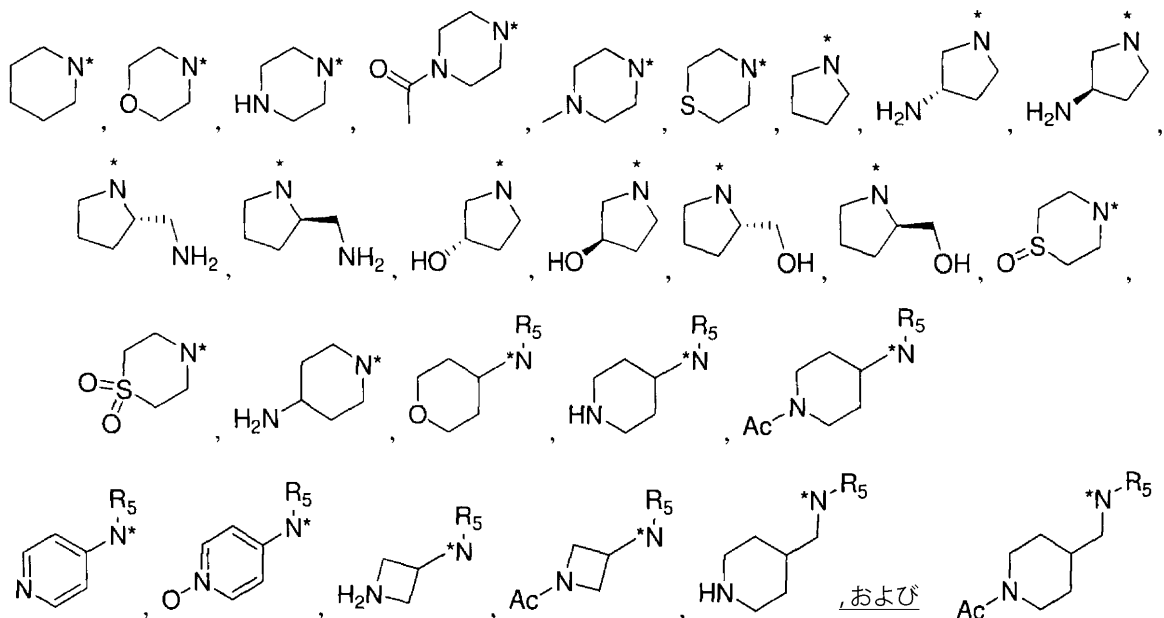


10

【請求項 2】

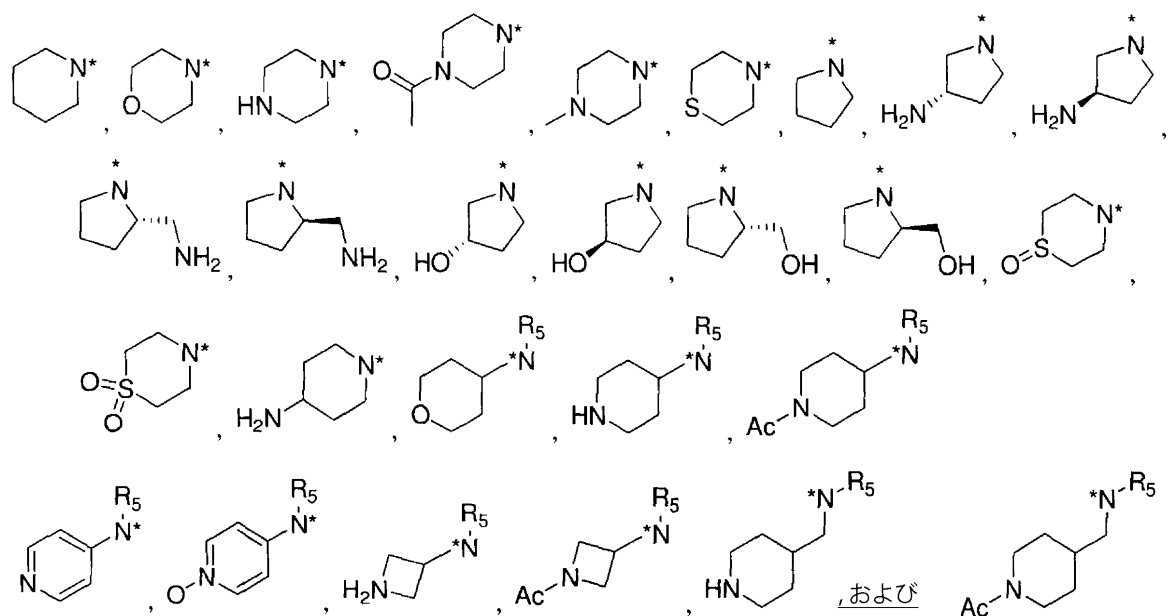
【請求項 3】

20



【請求項 4】

40



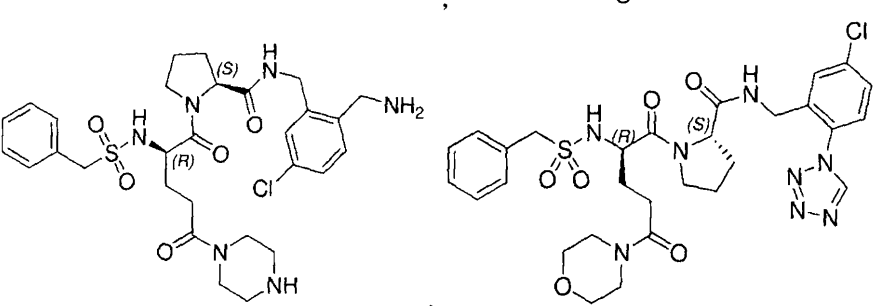
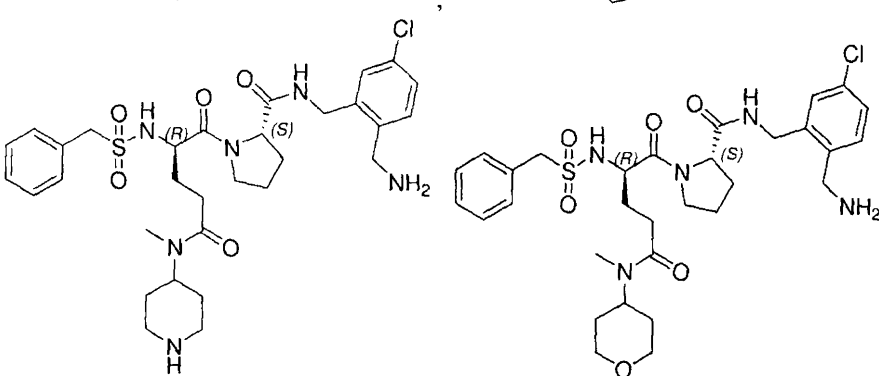
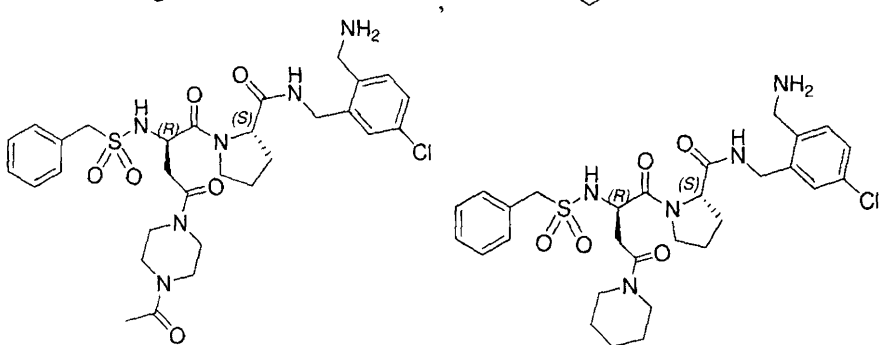
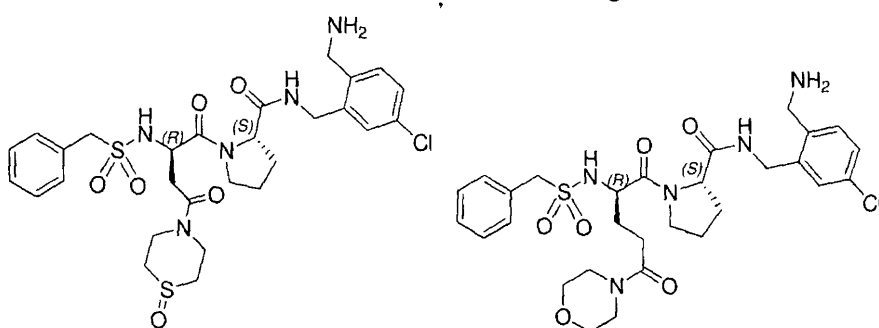
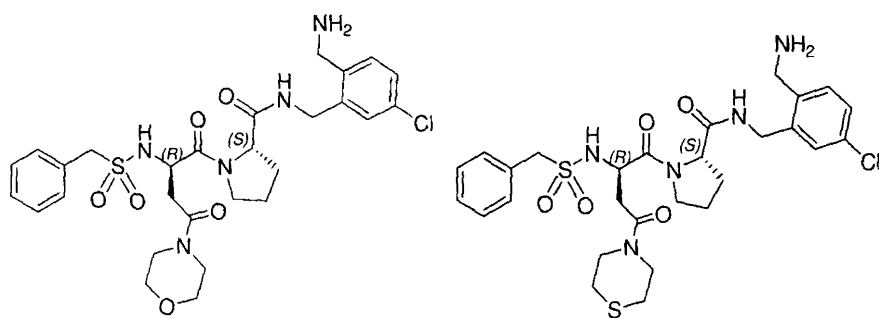
10

からなる群より選択され、R₅が、-Hまたはメチルである、請求項1記載の化合物。

【請求項5】

以下

20

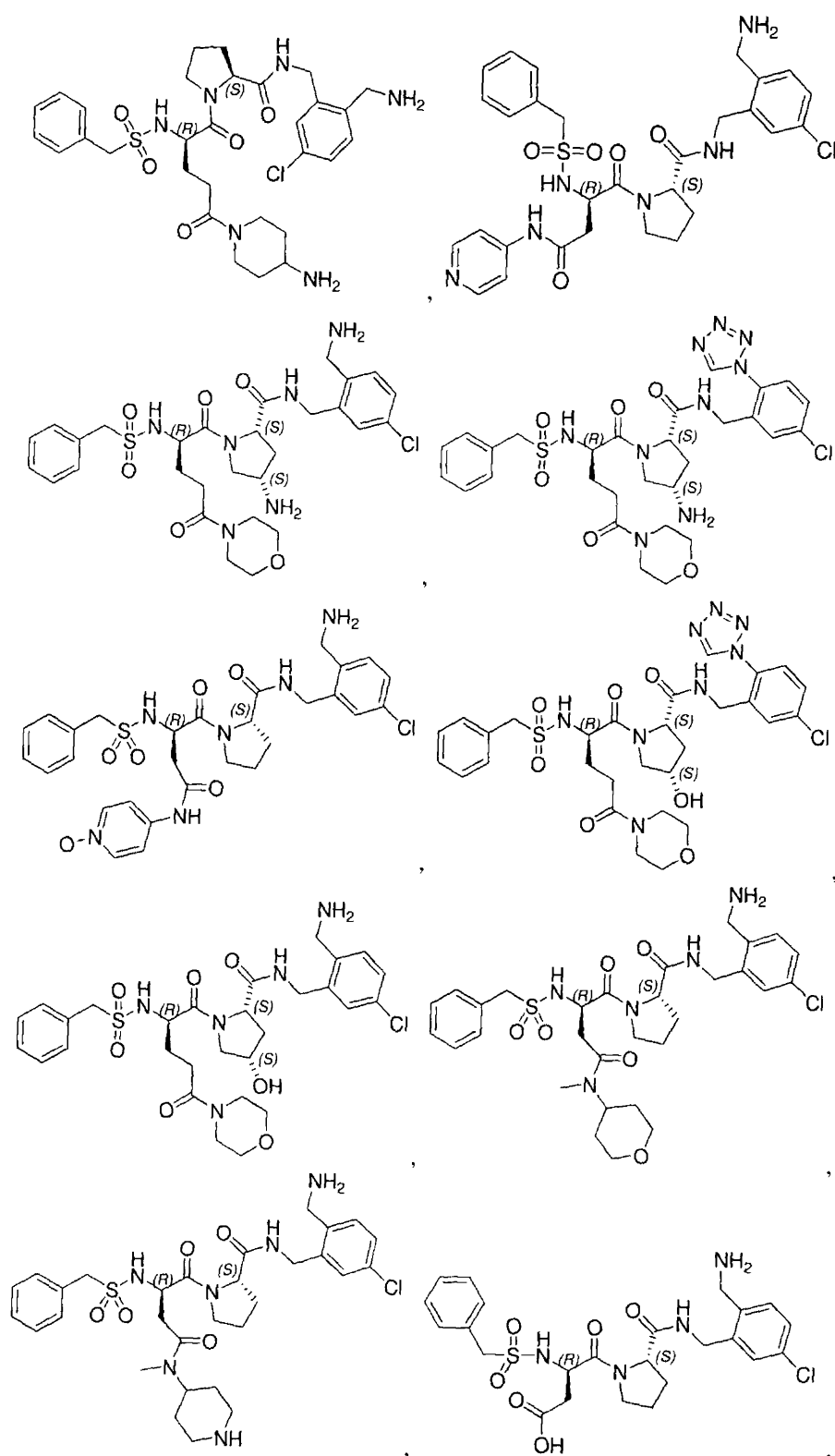


10

20

30

40

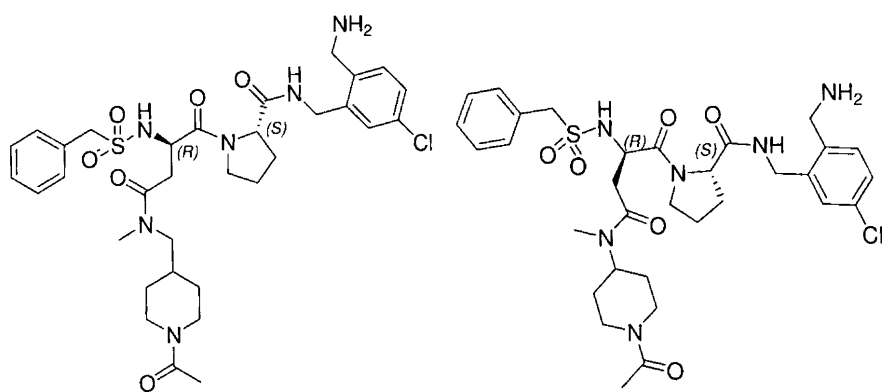


10

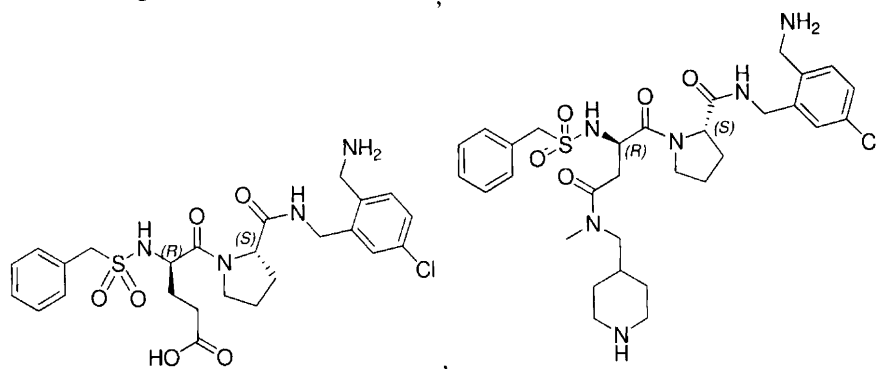
20

30

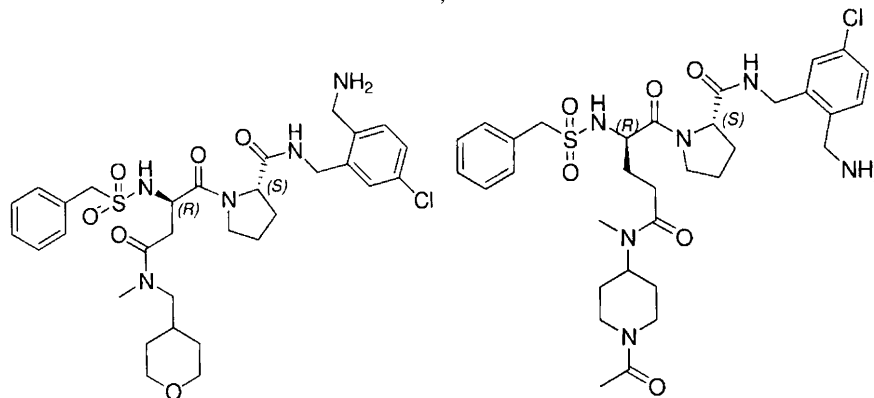
40



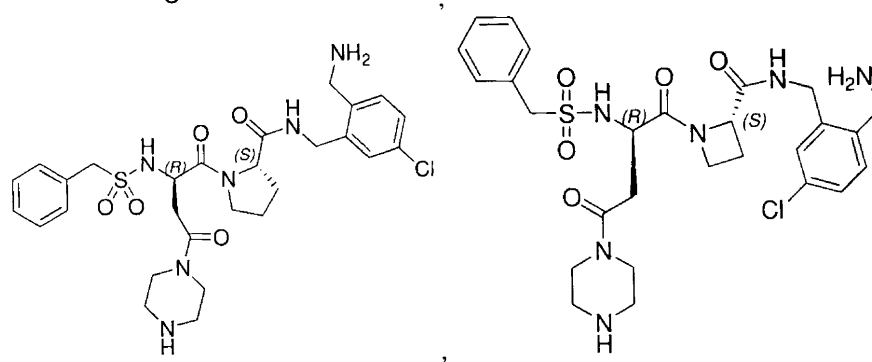
10



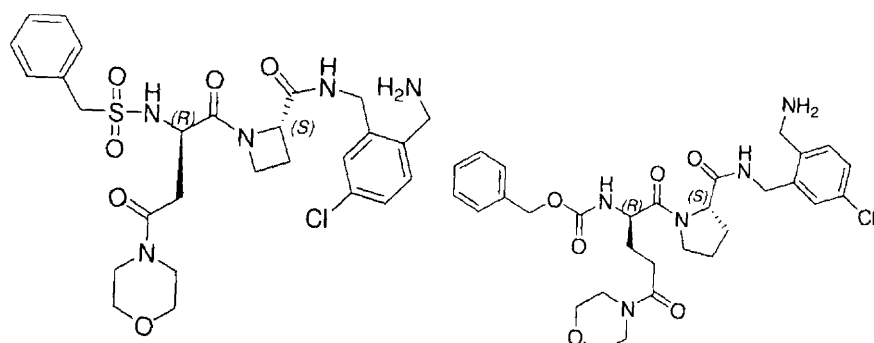
20



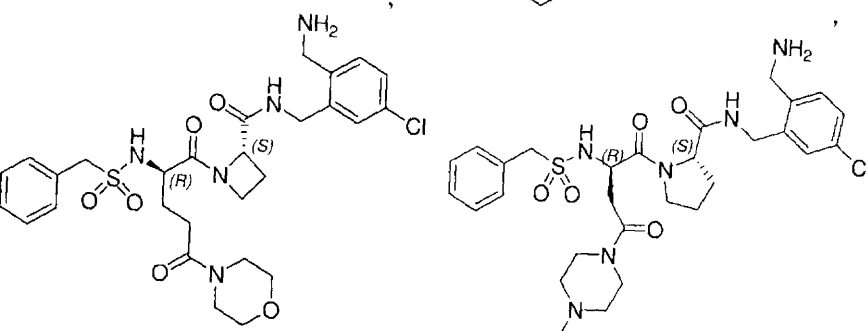
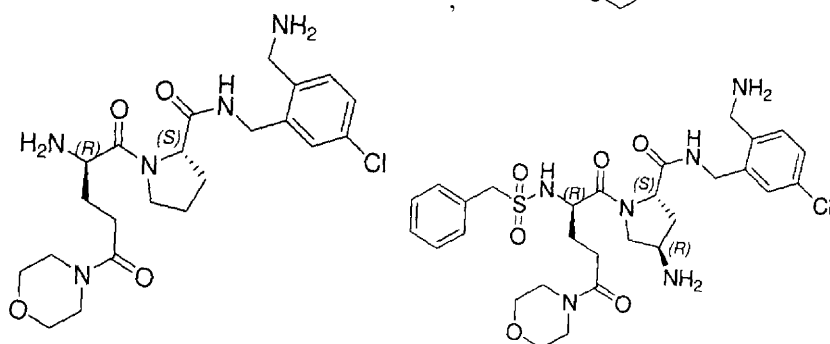
30



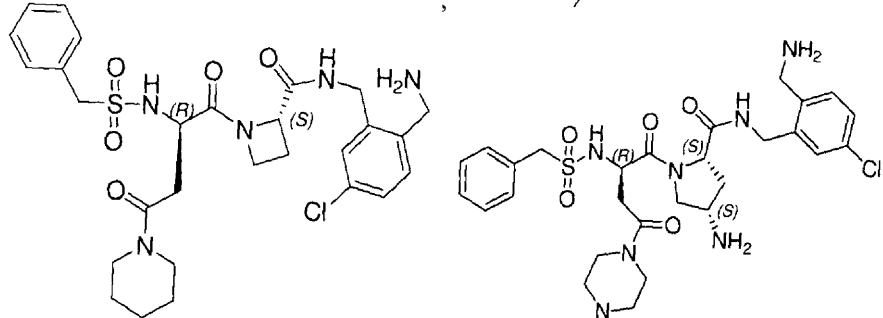
40



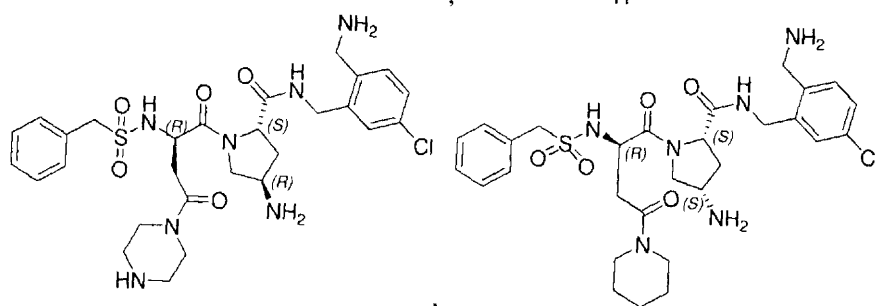
10



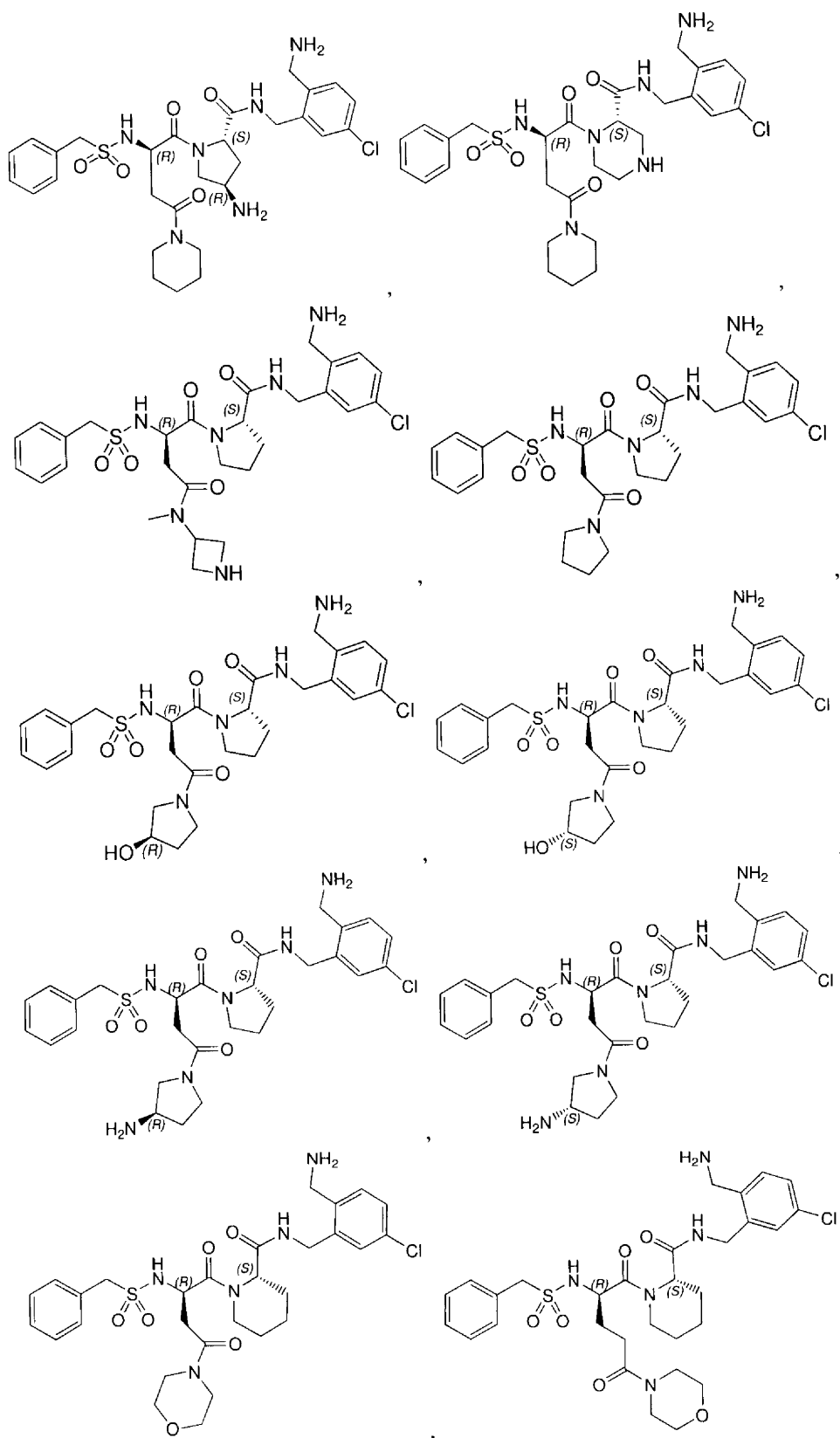
20

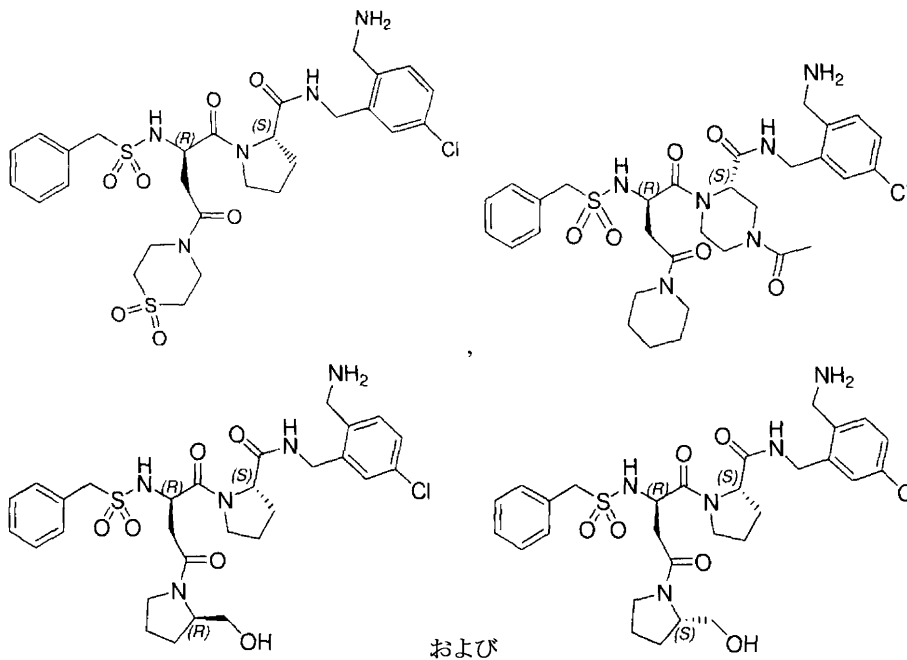


30



40





10

からなる群より選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

20

請求項 1 ～ 5 のいずれか一項記載の化合物の 1 種または複数種を含み、1 種または複数種の薬学的に許容される担体または賦形剤をさらに含む、薬学的組成物。

【請求項 7】

患者における抗凝固が適応となる病態を治療するための薬学的組成物であって、有効量の請求項 1 ～ 5 のいずれか一項記載の化合物の 1 種または複数種を含む、薬学的組成物。

【請求項 8】

患者の心血管疾患、血栓症状態または血栓塞栓イベントの治療または予防のための薬学的組成物であって、有効量の請求項 1 ～ 5 のいずれか一項記載の化合物の 1 種または複数種を含む、薬学的組成物。

【請求項 9】

30

再かん流を確立するため、または患者の血液循環の再開を遅延させるための薬学的組成物であって、有効量の請求項 1 ～ 5 のいずれか一項記載の化合物の 1 種または複数種を含む、薬学的組成物。

【請求項 10】

前記患者が、臓器移植または心臓外科手術を受けている、請求項 9 記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

前記患者が、心肺バイパスによる外科手術を受けている、請求項 9 記載の薬学的組成物。

【請求項 12】

40

患者におけるヒトロニンビンおよび Xa 因子を選択的に二重阻害するための薬学的組成物であって、有効量の請求項 1 ～ 5 のいずれか一項記載の化合物の 1 種または複数種を含む、薬学的組成物。

【請求項 13】

抗凝固が適応となる病態の治療のための医薬の製造における、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 14】

血栓症の予防のための医薬の製造における、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 15】

50

心血管疾患または血栓塞栓イベントの治療または予防のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 16】

心血管疾患または臓器移植もしくは心臓外科手術中の血栓塞栓イベントの予防のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 17】

心血管疾患または心肺バイパスによる外科手術中の血栓塞栓イベントの予防のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 18】

トロンビンおよび Xa 因子の二重阻害のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 19】

患者に挿入される侵襲的装置の表面を被覆するための組成物の製造における、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 20】

患者または体外血液におけるトロンビンおよび Xa 因子を選択的に二重阻害するための薬学的組成物であって、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の化合物の 1 種または複数種を含む、薬学的組成物。

【請求項 21】

患者の心血管疾患または血栓塞栓イベントを治療または予防するために使用される、請求項 20 記載の薬学的組成物。

【請求項 22】

患者のトロンビン誘導性炎症を治療または予防するために使用される、請求項 20 記載の薬学的組成物。

【請求項 23】

前記炎症が、成人呼吸窮迫症候群、敗血症性ショック、敗血症および再かん流障害からなる群より選択される疾病によって引き起こされる、請求項 22 記載の薬学的組成物。

【請求項 24】

血餅結合トロンビンによって引き起こされる患者における血栓付着を阻害するために使用される、請求項 20 記載の薬学的組成物。

【請求項 25】

患者の血小板依存性血栓症を阻害するために使用される、請求項 20 記載の薬学的組成物。

【請求項 26】

患者の播種性血管内凝固を治療または予防するために使用される、請求項 20 記載の薬学的組成物。

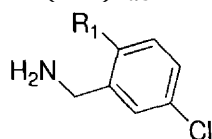
【請求項 27】

前記患者がヒトである、請求項 7 ~ 12 および 20 ~ 26 のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 28】

以下の工程を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の化合物を調製するための方法：

(a) 構造



(式中、R₁ が、 -CH₂NHP¹ および



10

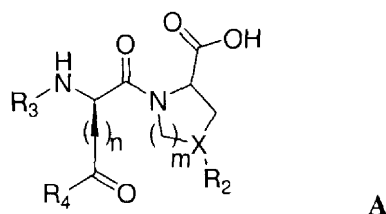
20

30

40

50

からなる群より選択され、 P^1 が、アミノ保護基である)の化合物の、式 A



(式中:

n が、1 以上 2 以下の整数であり;

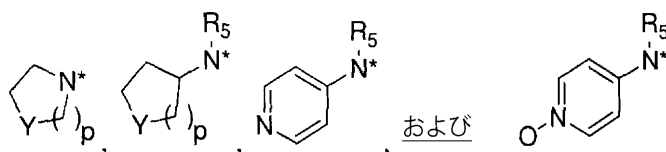
m が、0 以上 2 以下の整数であり;

X が、 CH および N からなる群より選択され;

R_2 は、 X が CH である場合、 $-H$ 、 $-OH$ および $-NHP^2$ からなる群より選択され、 X が N である場合、 $-P^2$ およびアセチルからなる群より選択され;

R_3 が、 $-H$ 、ベンジルオキシカルボニルおよびベンジルスルホニルからなる群より選択され;

R_4 が、 $-OP^3$ 、



からなる群より選択され、式中、 p が、1 以上 2 以下の整数であり、 Y が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、メチレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(NHP^2)-$ および $-N(R_6)-$ からなる群より選択され、 R_5 が、 $-H$ および $(C_1 \sim C_3)$ アルキルからなる群より選択され、 R_6 が、 $-P^2$ 、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキルおよび $(C_1 \sim C_3)$ アシルからなる群より選択され;

各 P^2 が、独立して、アミノ保護基であり;

P^3 が、カルボキシル保護基である)の酸から誘導される活性カルボン酸によるアシル化; ならびに

(b) アミノ保護基 P^1 および P^2 の開裂またはアミノ保護基 P^1 および P^2 ならびにカルボキシル保護基 P^3 の開裂;

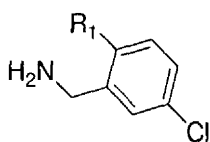
前記アミノ保護基は、ベンジルオキシカルボニル (CBz)、 t -ブトキシカルボニル (Boc)、 t -ブチルジメチルシリル (TBDMS)、9-フルオレニルメチル-オキシカルボニル (Fmoc)、6-ニトロベラトリルオキシカルボニル (Nvoc)、ニトロピペロニル、ピレニルメトキシカルボニル、ベンジル、ニトロベンジル、ジメトキシベンジル、または 5-プロモ-7-ニトロインドリニルであり; および

前記カルボキシル保護基は、メチル、エチル、ベンジル、TBDMS、2,2,2-トリクロロエチル、2-(トリメチルシリル)エチル、(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル、フェニルもしくはニトロフェニルエステルであるか、または前記カルボキシル保護基は、カルボキシと結合してエチル、メチルまたはフェニルチオエステルを形成する。

【請求項 29】

以下の工程を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の化合物を調製するための方法:

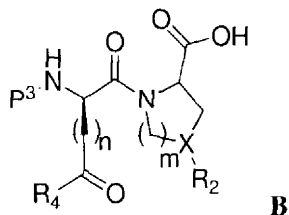
(a) 構造



(式中、 R_1 が、 $-CH_2NHP^1$ および



からなる群より選択され、 P^1 が、アミノ保護基である) の化合物の、式 B



10

(式中 :

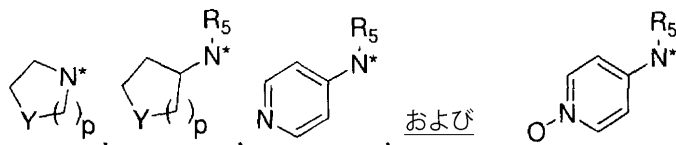
n が、1 以上 2 以下の整数であり ;

m が、0 以上 2 以下の整数であり ;

X が、 CH および N からなる群より選択され ;

R_2 は、 X が CH である場合、 $-H$ 、 $-OH$ および $-NHP^2$ からなる群より選択され、 X が N である場合、 $-P^2$ およびアセチルからなる群より選択され ;

R_4 が、 $-OP^4$ 、



20

からなる群より選択され、式中、 p が、1 以上 2 以下の整数であり、 Y が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、メチレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(NHP^2)-$ および $-N(R_6)-$ からなる群より選択され、 R_5 が、 $-H$ および $(C_1 \sim C_3)$ アルキルからなる群より選択され、 R_6 が、 $-P^2$ 、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキルおよび $(C_1 \sim C_3)$ アシルからなる群より選択され ;

各 P^2 が、独立して、アミノ保護基であり ;

P^3 が、 P^1 が存在する場合、 P^1 、 P^2 が存在する場合、 P^2 、および P^4 が存在する場合、 P^4 の存在下で開裂され得るアミノ保護基であり ;

P^4 が、カルボキシル保護基である) の酸から誘導される活性カルボン酸によるアシル化 ;

30

(b) アミノ保護基 P^3 の開裂 ;

(c) 得られた脱保護アミノ基とベンジルスルホニルハロゲン化物との反応 ; ならびに

(d) アミノ保護基 P^1 および P^2 ならびにカルボキシル保護基 P^4 の開裂 ;

前記アミノ保護基は、ベンジロキシカルボニル (CBz)、 t -ブトキシカルボニル (Boc)、 t -ブチルジメチルシリル (TBDMS)、9-フルオレニルメチル-オキシカルボニル (Fmoc)、6-ニトロベラトリルオキシカルボニル (Nvoc)、ニトロピペロニル、ピレニルメトキシカルボニル、ベンジル、ニトロベンジル、ジメトキシベンジル、または 5-ブロモ-7-ニトロインドリニルであり ; および

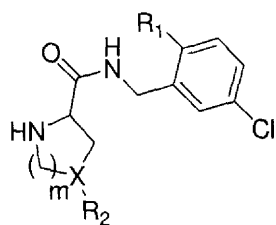
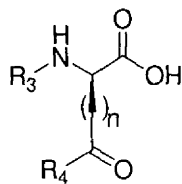
前記カルボキシル保護基は、メチル、エチル、ベンジル、TBDMS、2,2,2-トリクロロエチル、2-(トリメチルシリル)エチル、(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル、フェニルもしくはニトロフェニルエステルであるか、または前記カルボキシル保護基は、カルボキシと結合してエチル、メチルまたはフェニルチオエステルを形成する。

40

【請求項 30】

以下の工程を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の化合物を調製するための方法 :

(a) 式 E の酸から誘導される活性カルボン酸による、式 D のアミン

**D****E**

(式中：

n が、1 以上 2 以下の整数であり；

m が、0 以上 2 以下の整数であり；

X が、 CH および N からなる群より選択され；

R_1 が、 $-CH_2NH P^1$ および



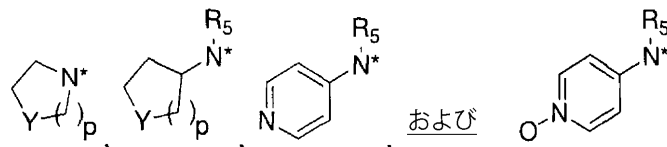
からなる群より選択され、 P^1 が、アミノ保護基であり；

R_2 は、 X が CH である場合、 $-H$ 、 $-OH$ および $-NH P^2$ からなる群より選択され、 X が N である場合、 $-P^2$ およびアセチルからなる群より選択され；

R_3 が、ベンジルオキシカルボニルおよびベンジルスルホニルからなる群より選択され；

；

R_4 が、 $-OP^3$ 、



からなる群より選択され、式中、 p が、1 以上 2 以下の整数であり、 Y が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、メチレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(NH P^2)-$ および $-N(R_6)-$ からなる群より選択され、 R_5 が、 $-H$ および $(C_1 \sim C_3)$ アルキルからなる群より選択され、 R_6 が、 $-P^2$ 、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキルおよび $(C_1 \sim C_3)$ アシルからなる群より選択され；

各 P^2 が、独立して、アミノ保護基であり；

P^3 が、カルボキシル保護基である)のアシル化；ならびに

(b) 保護基 P^1 、 P^2 および P^3 の開裂；

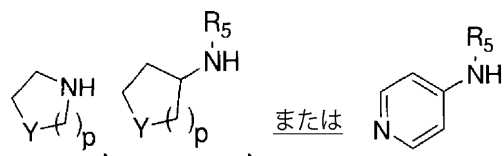
前記アミノ保護基は、ベンジルオキシカルボニル (CBz)、 t -ブトキシカルボニル (Boc)、 t -ブチルジメチルシリル (TBDMS)、9-フルオレニルメチル-オキシカルボニル (Fmoc)、6-ニトロベラトリルオキシカルボニル (Nvoc)、ニトロピペロニル、ピレニルメトキシカルボニル、ベンジル、ニトロベンジル、ジメトキシベンジル、または 5-プロモ-7-ニトロインドリニルであり；および

前記カルボキシル保護基は、メチル、エチル、ベンジル、TBDMS、2,2,2-トリクロロエチル、2-(トリメチルシリル)エチル、(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル、フェニルもしくはニトロフェニルエステルであるか、または前記カルボキシル保護基は、カルボキシと結合してエチル、メチルまたはフェニルチオエステルを形成する。

【請求項 31】

以下の工程を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の化合物を調製するための方法：

(a) 一般式



10

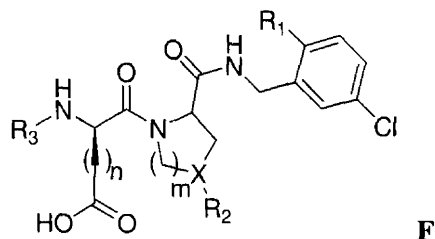
20

30

40

50

(式中、 p が、1 以上 2 以下の整数であり、 Y が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、メチレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(NHP^2)-$ および $-N(R_6)-$ からなる群より選択され、 R_5 が、 $-H$ および $(C_1 \sim C_3)$ アルキル からなる群より選択され、 R_6 が、 $-P^2$ 、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル および $(C_1 \sim C_3)$ アシル からなる群より選択される) のアミンの、構造 F



10

(式中：

n が、1 以上 2 以下の整数であり；

m が、0 以上 2 以下の整数であり；

X が、 CH および N からなる群より選択され；

R_1 が、 $-CH_2NHP^1$ および



20

からなる群より選択され、式中、 P^1 が、アミノ保護基であり；

R_2 は、 X が CH である場合、 $-H$ 、 $-OH$ および $-NHP^2$ からなる群より選択され、 X が N である場合、 $-P^2$ および アセチル からなる群より選択され；

R_3 が、ベンジルオキシカルボニル および ベンジルスルホニル からなる群より選択され；

各 P^2 が、独立して、アミノ保護基である) から誘導される活性カルボン酸によるアシル化；ならびに

(b) アミノ保護基 P^1 および P^2 の開裂；

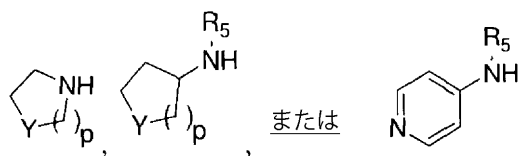
前記アミノ保護基は、ベンジルオキシカルボニル (CBz)、 t -ブトキシカルボニル (Boc)、 t -ブチルジメチルシリル (TBDMS)、9-フルオレニルメチル-オキシカルボニル (Fmoc)、6-ニトロベラトリルオキシカルボニル (Nvoc)、ニトロピペロニル、ピレニルメトキシカルボニル、ベンジル、ニトロベンジル、ジメトキシベンジル、または 5-プロモ-7-ニトロインドリニルである。

30

【請求項 32】

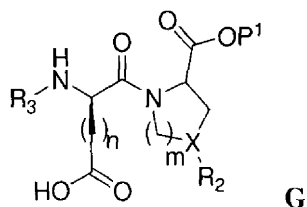
前記式 A の一般化合物が、

(a) 一般式



40

(式中、 p が、1 以上 2 以下の整数であり、 Y が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、メチレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(NHP^2)-$ および $-N(R_6)-$ からなる群より選択され、 R_5 が、 $-H$ および $(C_1 \sim C_3)$ アルキル からなる群より選択され、 R_6 が、 $-P^2$ 、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル および $(C_1 \sim C_3)$ アシル からなる群より選択される) のアミンの、構造 G



(式中 :

n が、1 以上 2 以下の整数であり ;

m が、0 以上 2 以下の整数であり ;

X が、 CH および N からなる群より選択され ;

R_2 は、 X が CH である場合、 $-H$ 、 $-OH$ および $-NHP^2$ からなる群より選択され、 X が N である場合、 $-P^2$ およびアセチルからなる群より選択され ;

R_3 が、ベンジルオキシカルボニルおよびベンジルスルホニルからなる群より選択され ;

P^1 が、カルボキシル保護基であり ;

各 P^2 が、独立して、アミノ保護基である) から誘導される活性カルボン酸によるアシル化 ; ならびに

(b) 保護基 P^1 の開裂

の工程によってさらに調製され、

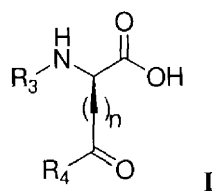
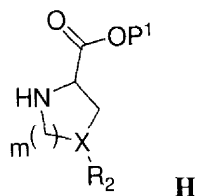
前記アミノ保護基は、ベンジルオキシカルボニル (CBz)、 t -ブトキシカルボニル (Boc)、 t -ブチルジメチルシリル (TBDMS)、9-フルオレニルメチル-オキシカルボニル (Fmoc)、6-ニトロベラトリルオキシカルボニル (Nvoc)、ニトロピペロニル、ピレニルメトキシカルボニル、ベンジル、ニトロベンジル、ジメトキシベンジル、または5-プロモ-7-ニトロインドリニルであり ; および

前記カルボキシル保護基は、メチル、エチル、ベンジル、TBDMS、2,2,2-トリクロロエチル、2-(トリメチルシリル)エチル、(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル、フェニルもしくはニトロフェニルエステルであるか、または前記カルボキシル保護基は、カルボキシと結合してエチル、メチルまたはフェニルチオエステルを形成する、請求項 28 記載の方法。

【請求項 33】

前記式 A の一般化合物が、

(a) 式 I の酸から誘導される活性カルボン酸による、式 H のアミン



(式中 :

n が、1 以上 2 以下の整数であり ;

m が、0 以上 2 以下の整数であり ;

X が、 CH および N からなる群より選択され ;

P^1 が、カルボキシル保護基であり ;

R_2 は、 X が CH である場合、 $-H$ 、 $-OH$ および $-NHP^2$ からなる群より選択され、 X が N である場合、 $-P^2$ およびアセチルからなる群より選択され ;

R_3 が、ベンジルオキシカルボニルおよびベンジルスルホニルからなる群より選択され ;

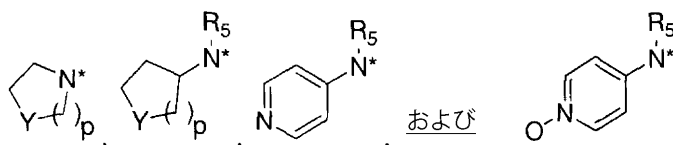
R_4 が、 $-OP^3$ 、

10

20

30

40



からなる群より選択され、式中、 p が、1以上2以下の整数であり、 Y が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、メチレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(NHP^2)-$ および $-N(R_6)-$ からなる群より選択され、 R_5 が、 $-H$ および $(C_1 \sim C_3)$ アルキルからなる群より選択され、 R_6 が、 $-P^2$ 、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキルおよび $(C_1 \sim C_3)$ アシルからなる群より選択され；

各 P^2 が、独立して、アミノ保護基であり；

P^3 が、カルボキシル保護基である)のアシル化；ならびに

(b) 保護基 P^1 の開裂

の工程によってさらに調製され、

前記アミノ保護基は、ベンジルオキシカルボニル(CBz)、 t -ブトキシカルボニル(Bo c)、 t -ブチルジメチルシリル(TBDMS)、9-フルオレニルメチル-オキシカルボニル(Fmoc)、6-ニトロベラトリルオキシカルボニル(Nvoc)、ニトロピペロニル、ピレニルメトキシカルボニル、ベンジル、ニトロベンジル、ジメトキシベンジル、または5-プロモ-7-ニトロインドリニルであり；および

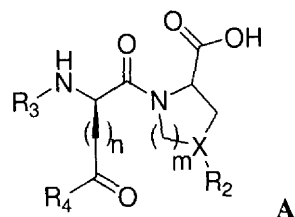
前記カルボキシル保護基は、メチル、エチル、ベンジル、TBDMS、2,2,2-トリクロロエチル、2-(トリメチルシリル)エチル、(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル、フェニルもしくはニトロフェニルエステルであるか、または前記カルボキシル保護基は、カルボキシと結合してエチル、メチルまたはフェニルチオエステルを形成する、請求項28記載の方法。

【請求項34】

アミノ保護基 P^1 が、 $tert$ -ブトキシカルボニル基である、請求項28～32のいずれか一項記載の方法。

【請求項35】

下記式



(式中：

n が、1以上2以下の整数であり；

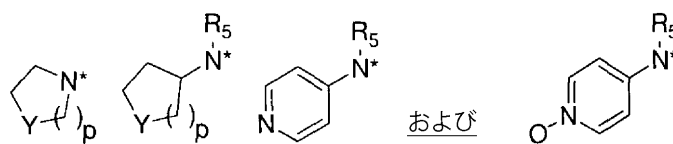
m が、0以上2以下の整数であり；

X が、 CH および N からなる群より選択され；

R_2 は、 X が CH である場合、 $-H$ 、 $-OH$ および $-NHP^2$ からなる群より選択され、 X が N である場合、 $-P^2$ およびアセチルからなる群より選択され；

R_3 が、 $-P^2$ 、ベンジルオキシカルボニルおよびベンジルスルホニルからなる群より選択され；

R_4 が、



からなる群より選択され、式中、 p が、1以上2以下の整数であり、 Y が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、メチレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(NHP^2)-$ および $-N(R_6)-$ からなる群より選択され、 R_5 が、 $-H$ および $(C_1 \sim C_3)$ アル

キルからなる群より選択され、 R_6 が、 $-P^2$ 、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキルおよび $(C_1 \sim C_3)$ アシルからなる群より選択され；および

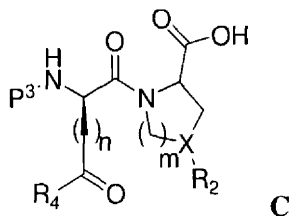
各 P^2 が、独立して、アミノ保護基であり；

該アミノ保護基は、ベンジルオキシカルボニル (CBz)、 t -ブトキシカルボニル (Boc)、 t -ブチルジメチルシリル (TBDMS)、9-フルオレニルメチル-オキシカルボニル (Fmoc)、6-ニトロベラトリルオキシカルボニル (Nvoc)、ニトロピペロニル、ピレニルメトキシカルボニル、ベンジル、ニトロベンジル、ジメトキシベンジル、または5-プロモ-7-ニトロインドリニルである)

を有する化合物。

【請求項 36】

下記式



(式中：

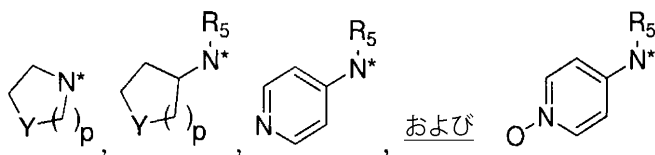
n が、1 以上 2 以下の整数であり；

m が、0 以上 2 以下の整数であり；

X が、 CH および N からなる群より選択され；

R_2 は、 X が CH である場合、 $-H$ 、 $-OH$ および $-NHP^2$ からなる群より選択され、 X が N である場合、 $-P^2$ およびアセチルからなる群より選択され；

R_4 が、



からなる群より選択され、式中、 p が、1 以上 2 以下の整数であり、 Y が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、メチレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(NHP^2)-$ および $-N(R_6)-$ からなる群より選択され、 R_5 が、 $-H$ および $(C_1 \sim C_3)$ アルキルからなる群より選択され、 R_6 が、 $-P^2$ 、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキルおよび $(C_1 \sim C_3)$ アシルからなる群より選択され；

各 P^2 が、独立して、アミノ保護基であり；

P^3 が、 P^2 が存在する場合、各 P^2 の存在下で開裂され得るアミノ保護基であり、

該アミノ保護基は、ベンジルオキシカルボニル (CBz)、 t -ブトキシカルボニル (Boc)、 t -ブチルジメチルシリル (TBDMS)、9-フルオレニルメチル-オキシカルボニル (Fmoc)、6-ニトロベラトリルオキシカルボニル (Nvoc)、ニトロピペロニル、ピレニルメトキシカルボニル、ベンジル、ニトロベンジル、ジメトキシベンジル、または5-プロモ-7-ニトロインドリニルである)

を有する化合物。

【請求項 37】

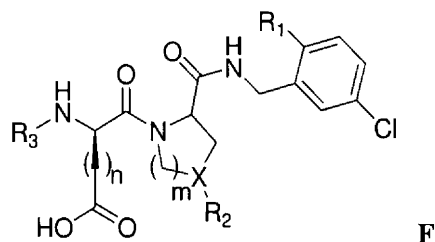
下記式

10

20

30

40



(式中 :

n が、 1 以上 2 以下の整数であり ;

m が、 0 以上 2 以下の整数であり ;

X が、 CH および N からなる群より選択され ;

R_1 が、 $-CH_2NH-P^1$ および



からなる群より選択され、式中、 P^1 が、アミノ保護基であり ;

R_2 は、 X が CH である場合、 $-H$ 、 $-OH$ および $-NH-P^2$ からなる群より選択され、 X が N である場合、 $-P^2$ およびアセチルからなる群より選択され ;

R_3 が、 $-P^2$ 、ベンジルオキシカルボニルおよびベンジルスルホニルからなる群より選択され ;

各 P^2 が、独立して、アミノ保護基であり、

該アミノ保護基は、ベンジルオキシカルボニル (CBz)、 t -ブトキシカルボニル (Boc)、 t -ブチルジメチルシリル (TBDMS)、9-フルオレニルメチル-オキシカルボニル (Fmoc)、6-ニトロベラトリルオキシカルボニル (Nvoc)、ニトロピペロニル、ピレニルメトキシカルボニル、ベンジル、ニトロベンジル、ジメトキシベンジル、または 5-プロモ-7-ニトロインドリニルである)

を有する化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、全体が参照により本明細書に組み入れられる、2010年12月21日に出願された米国仮特許出願第61 / 425,597号の恩典を主張するものである。

【0002】

発明の分野

本発明は、有機化学、セリンプロテアーゼ (特に、トロンピンおよびXa因子)、血栓症および止血の分野、ならびに血液凝固の治療的調節に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

トロンピンおよびXa因子は、血液凝固の重要な酵素である。Xa因子 (FXa) は、内因性のテナーゼ複合体 (IXa因子 / VIIIa因子) または外因性のテナーゼ複合体 (組織因子 / FVIIa) のいずれかによって、その前駆体、X因子から活性化される。Xa因子は、プロトロンピンをトロンピンへと活性化し、これは、FXaが、Va因子、カルシウムおよびリン脂質からなるプロトロンビナーゼ複合体に組み込まれると、400,000倍促進される反応である。トロンピンは、フィブリノゲンからフィブリンへの転化を触媒し、血小板を活性化し、これらはいずれも血栓の形成につながる。トロンピンは、凝固系の内部および外部の両方でさらなる機能を果たす。VIII、V、およびXI因子を活性化することによって、トロンピンが、自身の生成を増幅する一方、トロンピンによるプロテインCの活性化は、凝固の下方制御に役立つ。トロンピンによるXIII因子ならびにトロンピン活性化線溶阻害因子 (TAFI

10

20

30

40

50

）の活性化は、線溶系に影響を与え、血栓の安定化に役立ち、トロンビンのいくつかの細胞機能および炎症性機能が、主に、プロテアーゼ活性化受容体への結合を介して媒介される。

【0004】

トロンビンおよびXa因子はいずれも、抗凝固療法の有効な標的である。臨床用途における抗凝固薬の大半は、抗トロンビンもしくは抗FXa活性、または両方を有する。直接のトロンビン阻害は、フィブリン形成、V、VIII、XIおよびXIII因子のトロンビンに媒介される活性化、ならびにトロンビンに誘導される血小板活性化および血小板凝集を軽減する。

【0005】

Xa因子は、一連の凝固反応においてその位置がトロンビンの上流にあるため、抗血栓治療の魅力的な標的になった。1つのXa因子分子の活性化により、トロンビンの1000個の分子が生成されるということは、低いレベルのトロンビンが一次止血およびトロンビンの他の機能を確保するのに有効なままで、少量のXa因子阻害剤が、全身的に高いレベルの抗血栓剤濃度を必要とせずにトロンビン生成を効果的に阻止することができることを示唆している。選択的なXa因子阻害は、一次止血のマーカーにほとんどまたは全く抗血栓作用を与えないことが、多くの動物試験において示されている(Leadley et al., Curr. Top. Med. Chem. 1, 151 - 159, 2001)。

【0006】

ヘパリンは、トロンビンおよびXa因子を含む凝固カスケードにおける複数の酵素を標的にする。ヘパリンは、60年超にわたって抗血栓治療の中心であったが、その使用には、多くの欠点が付随している。ヘパリンが制限される原因は、阻害のその間接的な抗トロンビン(AT)依存性形態ならびに血漿タンパク質および細胞への非特異的結合である。低分子量ヘパリン(抗Xaおよび抗トロンビン活性)ならびに硫酸化五糖類(選択的抗Xa剤)の欠如は、同じ非特異的結合親和性を示さず、ある臨床状況では未分画ヘパリンに取って代わった。しかしながら、血餅結合(clot-associated)トロンビンおよびプロトロンビナーゼは、血栓成長およびトロンビン生成に寄与する(Orfeo et al., J Biol. Chem. 283, 9776 - 9786, 2008およびBrufatto et al., J. Thromb. Haemost. 1, 1258 - 1263, 2003)が、ヘパリン、LMWH、および五糖類のようなAT依存性抗凝固剤から保護される(Weitz et al., J Clin. Invest. 86, 385 - 391, 1990)ことが実証されている。

【0007】

トロンビンおよびXa因子を同時に標的にする小分子直接阻害剤は、AT依存性抗凝固剤より効果的にトロンビン生成およびトロンビン活性を減衰させる可能性を有する。トロンビンおよびXa因子の二重阻害の考えは、血栓症のインビトロおよび動物モデルにおける低用量の直接トロンビン阻害剤および直接Xa因子阻害剤を組み合わせることの相乗的な抗血栓作用を実証しているGould et al. (J Thromb. Haemost. 4, 834 - 841; 2010)の知見によっても裏付けられる。出血時間が単独の各薬物の相加作用と比較して増加しなかったため、著者らは、複数の凝固酵素の直接阻害により、改良された有効性対安全性比率が得られることを示唆している。未分画ヘパリン、LMWH、五糖、および直接の選択的Xa因子阻害剤を比較するインビトロでの試験の結果は、多剤が、表面で誘起される血栓形成を防ぐのに、ある単一の標的剤より有効な抗凝固剤であるという考えをさらに裏付けるものである(Montalescot and Walenga, Clin. Appl. Thromb. Hemost. 15, 183 - 196, 2009)。

【0008】

ここ10年間の間に、ますます多くの小分子、選択的Xa因子およびトロンビン阻害剤が、発表され、いくつかの総説論文において要約されている。

【0009】

Xa因子の活性部位のいくつかの合成阻害剤が、開示されている。経口阻害剤および非経口用の阻害剤の2つの種類の阻害剤が、区別されるべきである。2008年に発売された、(FXaに対する)Kiが0.4nMであるXarelto(リバロキサパン)(Perzborn et al., J Thromb Haemost 3: 514 - 21, 2005)、および(FXaに対する)Kiが0.08nMであるApixaban(国際公開公報第03026652号パンフレット; 2003年4月; Apixaban, an oral, direct and highly

10

20

30

40

50

selective factor Xa inhibitor : In vitro, antithrombotic and antihemostatic studies, Wong et al., J. Thromb. Haemostasis, 6, 820 - 829, 2008において主張されている BMS 652247) が、臨床用途または臨床開発における経口抗凝固剤の例である。

【 0 0 1 0 】

同様に、2006年に市場から回収された、2nMのKiを有するExanta (キシメラガトラン ; Eriksson et al., J. Thromb. Haemost. 1, 2490 - 2496, 2003)、および国際公開公報第9837075号パンフレット ; Baetz and Spinler, Pharmacotherapy, 28, 1354 - 1373, 2008) において最初に主張されている、0.41nMのKiを有するPradaxa (ダビガトラン) などのトロンビンの活性部位 (IIa因子) の合成阻害剤、いわゆる直接トロンビン阻害剤 (DTI) が開示されている。

10

【 0 0 1 1 】

アルガトロバンは、27 ~ 39nMのKiを有する、アルギニンベースの小分子DTIである (Berry et al., Br. J. Pharmacol. 113, 1209 - 14, 1994)。開発中の非経口DTIの例は、メラガトラン (非連続 ; Kiが1.3nM)、フロバガトラン (Paion)、またはNU172 (Nuvelo) (Gross and Weitz, Clin Pharmacol Therapeut 86, 139 - 146, 2009 ; Weitz, Thromb. Haemost. 103, 62 - 70, 2010) である。

【 0 0 1 2 】

同様に、オタミキサバン (Guertin et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 12, 1671 - 1674, 2002) および選択的ペプチド模倣FXa阻害剤 (Doenneke et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 17, 3322 - 3329, 2007) などの異なる開発段階の選択的直接FXa阻害剤がある。

20

【 0 0 1 3 】

Stuerzebecherらは、セリンプロテアーゼに様々な作用を与える一連のN末端スルホニル化ベンズアミジンペプチド模倣薬を記載している。この種類に含まれるのは、抗凝固剤および抗血栓剤として有用なXa因子阻害剤 (米国特許第6,841,701号明細書) ; 腫瘍抑制因子として有用なウロキナーゼ阻害剤 (米国特許出願公開第2005 / 0176993号明細書、米国特許第6,624,169号明細書) ; 抗凝固剤および抗血栓剤として有用な、血漿カリクレイン (PK)、XIa因子およびXIIa因子の阻害剤 (米国特許出願公開第2006 / 0148901号明細書) ; ならびに腫瘍抑制因子として有用なマトリプターゼ阻害剤 (米国特許出願公開第2007 / 0055065号明細書) である。これらの阻害剤の臨床用途は、報告されていない。

【 0 0 1 4 】

30

全てのこれらのDTIおよびFXa阻害剤の共通の特徴は、トロンビンまたはFXaのいずれか1つのみの酵素に対する阻害の明白な特異性である。未分画ヘパリン (UFH) が、トロンビンおよびFXaを同程度に阻害するのに対し、多くのFXa阻害剤、特に、硫酸化グリコサミノグリカン、臨床的に使用されるArixtra (フォンダパリヌクス)、Fragmin (ダルテパリン) またはダナパロイドなどの低分子量ヘパリン (LMWH) と比較した際の鎖長の減少に基づいて、FXaの阻害に対してより高い選択性を示す (Eikelboom and Weitz, Circulation, 121, 1523 - 1532, 2010)。解毒剤認識部分を有する修飾されたフォンダパリヌクスであるイドラバイオタパリヌクスも、間接的FXa阻害剤の例である。LMWH、フォンダパリヌクスおよび単一選択的 (mono-selective) トロンビンまたはFXa阻害剤と対照的に、UFHは、トロンビンおよびFXaだけでなく、XIa因子、およびより少ない程度に、XIIa因子も間接的に阻害し、このため、接触活性化経路を調節するのに有効である。「これは、心臓バイパス経路における凝固を防ぐためにLMWHを使用するこれまでの試みが、有望でなかった理由および心臓カテーテルの血栓のリスクが、UFHよりフォンダパリヌクスを用いた場合により高い理由をある程度説明し得る」 (Hirsh et al., Circulation 116, 552 - 560, 2007)。

40

【 0 0 1 5 】

明白な単一特異性 (monospecificity) を有する阻害剤と対照的に、二重阻害剤の考えは、凝固の天然阻害剤、すなわち、トロンビンおよびFXaの両方を阻害し、かつ両方の酵素に対して等しい活性を有するヘパリンとの魅力的な類似性を有する。ヘパリンの欠点または副作用のいずれも、その複数の阻害形態によって生じなかった。さらに、接触相プロ

50

テアーゼの阻害にも関与するその複数標的活性は、出血作用をもたらさずに異種表面との血液接触の状況において有利であり得る。新たに開発された単一選択的合成FXaおよびトロンビン阻害剤が、ヘパリンの好ましい作用および治療的特性を再現する能力は、疑問視されている (Fareed et al., Semin. Thromb. Hemost. 34, 58 - 73, 2008)。主な無作為化試験において、これまでの選択的剤は、虚血エンドポイントに関してUFHまたはLMWHに勝る優位性を示しておらず、これは、UFHまたはLMWHのような、複数の作用部位を有する化合物が、急性冠症候群 (ACS) の患者のより良好な虚血転帰をもたらすことを示唆する (Cohen, Am. J. Med. 123, 103 - 110, 2010)。組織因子/VIIa因子阻害剤rNAPc2および選択的間接的FXa阻害剤フォンダパリヌクスのような選択的剤は、PCIを受けるACS患者における不十分な抗血栓活性を示した (Chan et al., J. Thromb. Thrombolysis 28, 366 - 380, 2009)。UFHと比較した、フォンダパリヌクスによるカテーテル血栓症の発生の増加は、心肺バイパス (CPB) 手術においてさらに関連性の高い現象である、接触を介した活性化を防ぐのに、さらなるトロンビン阻害が必要とされることを示唆している。

【0016】

UFH、LMWH、フォンダパリヌクスおよびオタミキサパンを比較するインビトロでの試験のデータは、UFHおよびエノキサパリンを含む多剤が、表面で誘起される血栓形成を防ぐのにある単一の標的の剤より有効な抗凝固剤であるという考えを裏付けるものである (Montalescot and Walenga, Clin. Appl. Thromb. Hemost. 15, 183 - 196, 2009)。トロンビンおよびFXaの二重阻害は、トロンビン生成およびトロンビン活性を効果的に抑制する可能性を有する。トロンビンおよびFXaの同時の阻害による相乗的な抗血栓作用は、インビトロおよび動物モデルにおいても実証されており、2~3の抗Xa/抗トロンビン活性の比率が、有効性および出血に関して最適であることが分かった (Gould et al., J. Thromb. Haemost. 4, 834 - 841, 2006)。

【0017】

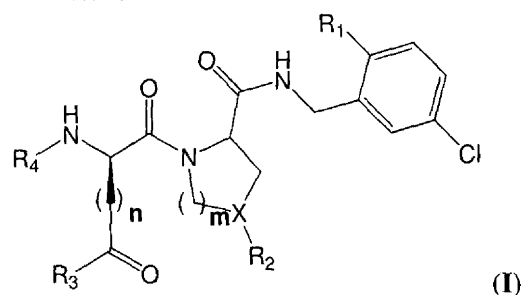
0.1のFXa/トロンビン比を特徴とするタノギトラン (Linz et al., 国際公開公報第2004/000818号パンフレット; Ries et al., 国際公開公報第2004/000310号パンフレット)、0.02未満の比率を有するRWJ445167 (Tianbao et al., 米国特許第7,402,586号明細書; Maryanoff et al., Chem. Biol. Drug Des. 68:29 - 36, 2006)、一連のオキサゾロピリジンベースの二重阻害剤 (Deng et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 15, 4411 - 4416, 2005)、および一連のキノキサリノンベースの二重阻害剤 (Ries et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 13, 2297 - 2302, 2003) が、文献に開示されている二重トロンビン/FXa阻害剤である。LMWHベースの2つの製品、すなわち、M118 (Momenta; Kishimoto et al., Thromb. Haemost. 102, 900 - 906, 2009) およびEP217609 (Endotis Pharma; Petitou, et al., Thromb. Haemost. 102, 804 - 810, 2009) もあり、その両方は、トロンビンおよびFXaに対する等しい効力を有し、それらの作用が解毒剤によって制御可能であるという特有の特徴を共有している。

【発明の概要】

【0018】

発明の簡単な説明

一般式I



(式中、X、 $R_1 \sim R_4$ 、n、およびmが、以下に定義されるとおりである) の化合物またはその薬学的に許容される塩が、トロンビンおよびXa因子の有効かつ選択的な二重阻害剤であ

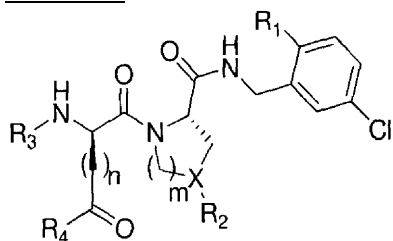
ることが分かった。したがって、本発明は、式Iの化合物、式Iの化合物の調製方法、および式Iの化合物を含む薬学的組成物を提供する。本発明は、式Iの化合物の投与による、患者におけるトロンビンおよびXa因子を阻害する方法、血液凝固カスケードの治療的調節のための方法、特に、患者の血栓症の治療のための方法も提供する。

【0019】

本発明は、患者におけるトロンビンおよびXa因子を阻害するための医薬、凝固カスケードの治療的調節のための医薬の製造にこれらの化合物を使用するための方法をさらに提供する。本発明の組成物で治療され得る対象としては、血栓症および血栓塞栓症に罹患している患者、急性冠症候群、心房細動、深部静脈血栓症および肺塞栓症、急性播種性血管内凝固、およびヘパリン起因性血小板減少症（HIT）に罹患している患者などの、再かん流の確立または血液循環の閉塞の遅延を必要とする状況にある患者、ならびに経皮冠動脈インターベンション、心臓手術のための心肺バイパス、体外生命維持（extracorporeal life support）のための体外式膜型人工肺循環、インターベンションによる心臓治療（interventional cardiology）（血管形成術およびステント移植）、および血液ろ過を必要とする患者が挙げられるが、それに限定されるわけではない。

[本発明1001]

下記式



（式中：

n が、1以上2以下の整数であり；

m が、0以上2以下の整数であり；

X が、CHまたはNからなる群より選択され；

R_1 が、 $-CH_2NH_2$ および

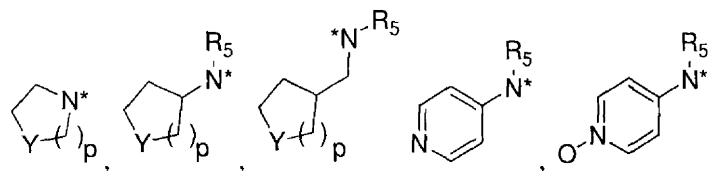


からなる群より選択され；

R_2 が、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ およびアセチルからなる群より選択され；

R_3 が、 $-H$ 、ベンジルオキシカルボニルおよびベンジルスルホニルからなる群より選択され；

R_4 が、 $-OH$ 、



からなる群より選択され、式中、 p が、0以上2以下の整数であり、 Y が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、メチレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(NH_2)-$ 、 $-CH(CH_2-OH)-$ 、 $-CH(CH_2-NH_2)-$ または $-N(R_6)-$ からなる群より選択され、 R_5 が、 $-H$ または単純（ $C_1 \sim C_3$ ）アルキルからなる群より選択され、 R_6 が、 $-H$ ；単純（ $C_1 \sim C_3$ ）アルキルまたは単純（ $C_1 \sim C_3$ ）アシルからなる群より選択される）を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩。

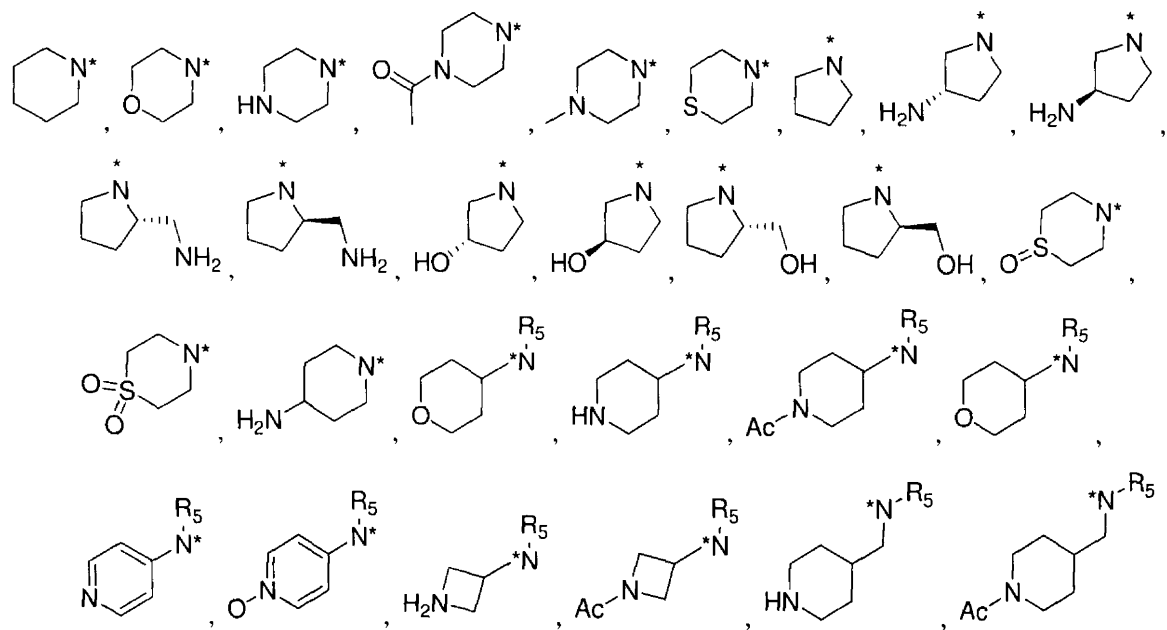
[本発明1002]

R_3 が、ベンジルオキシカルボニルおよびベンジルスルホニルからなる群より選択される

、本発明1001の化合物。

[本発明1003]

R_4 が、



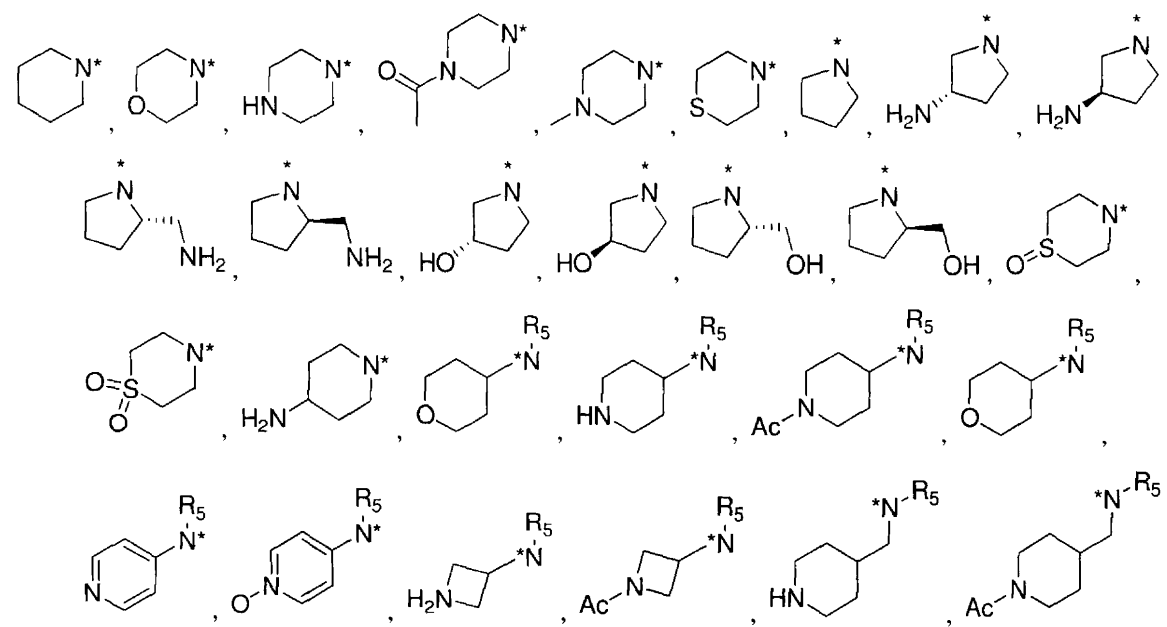
10

20

の群より選択され、 R_5 が、-Hまたはメチルである、本発明1001の化合物。

[本発明1004]

R_1 が、-CH₂NH₂であり、 n が、1または2であり、 R_4 が、



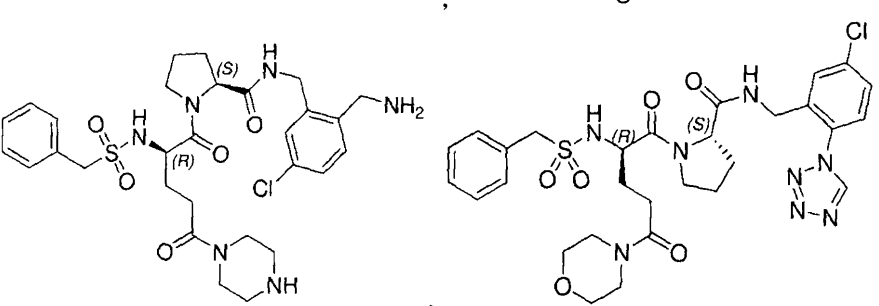
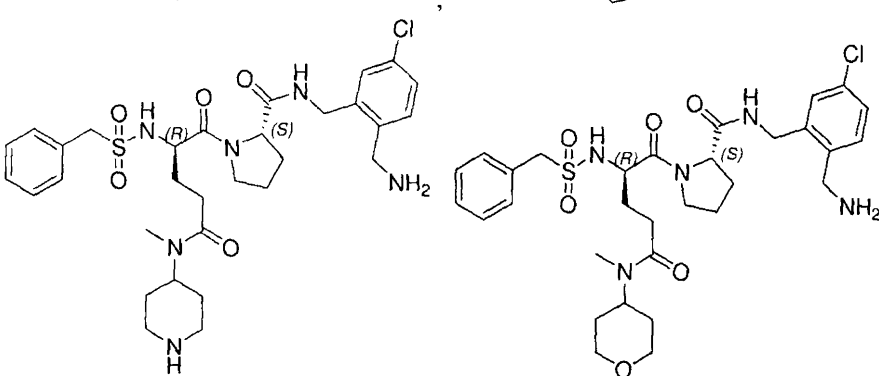
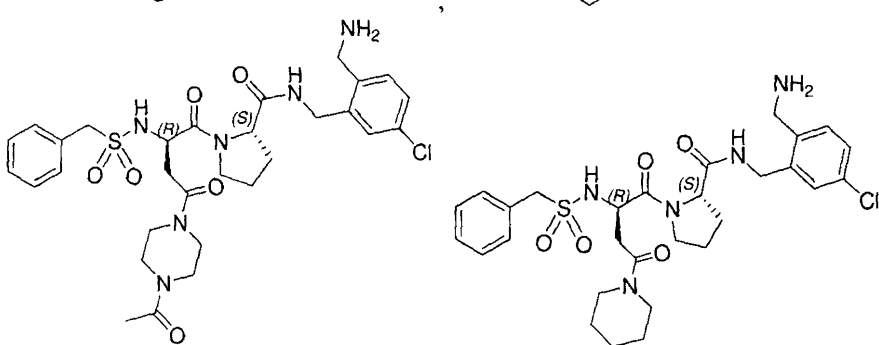
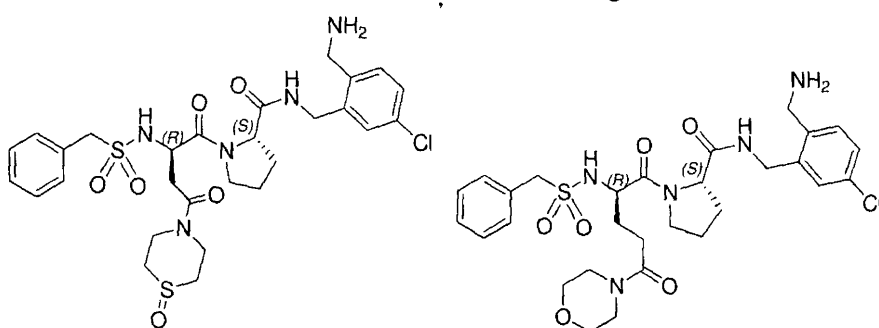
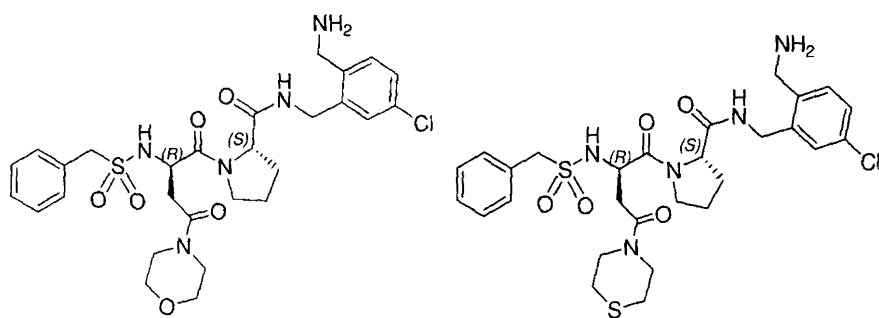
30

40

の群より選択され、 R_5 が、-Hまたはメチルである、本発明1001の化合物。

[本発明1005]

以下

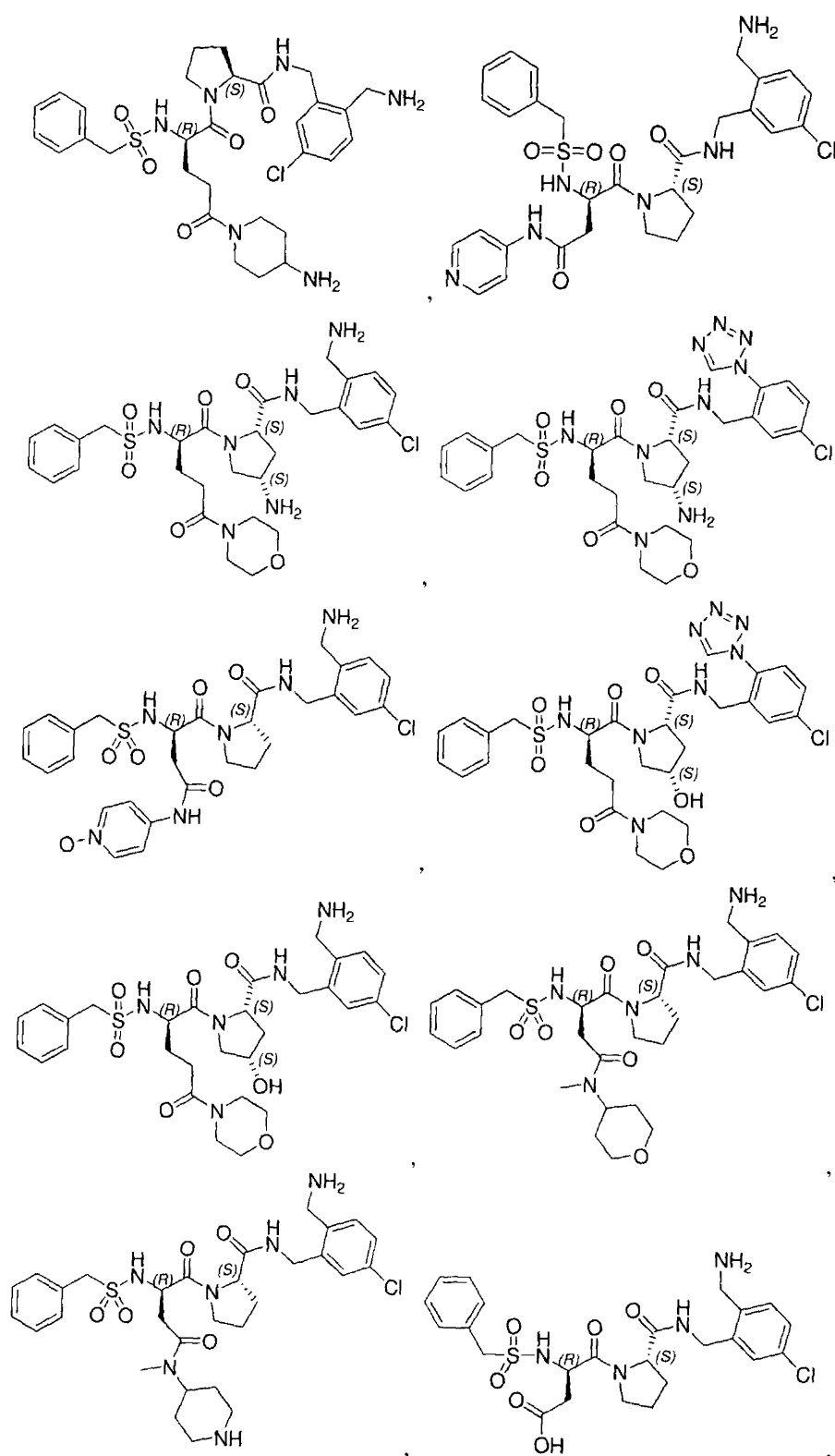


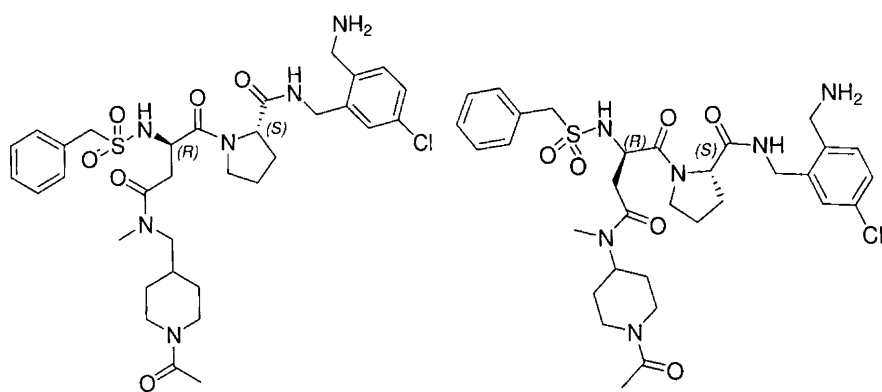
10

20

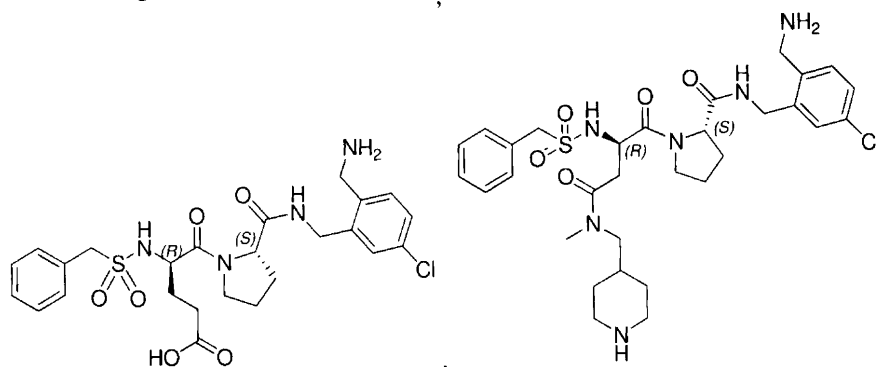
30

40

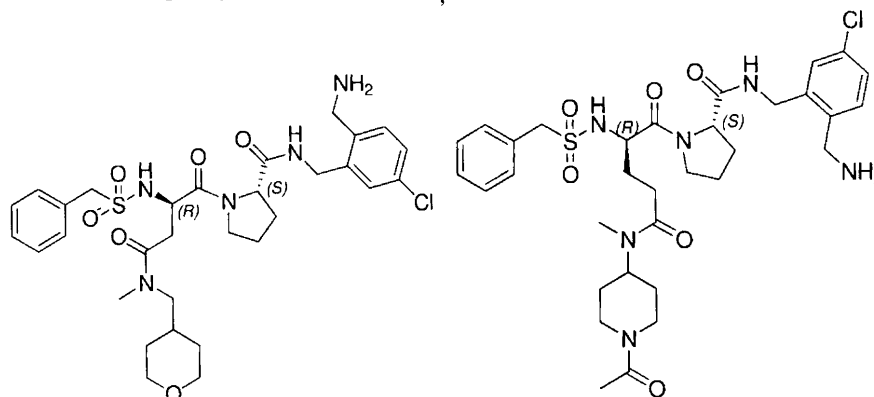




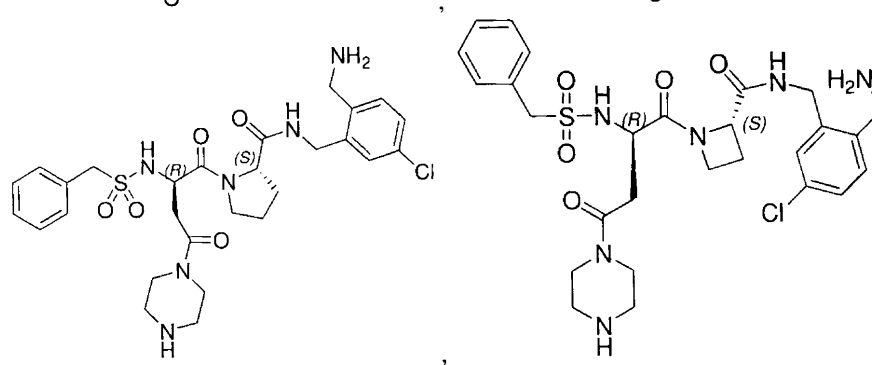
10



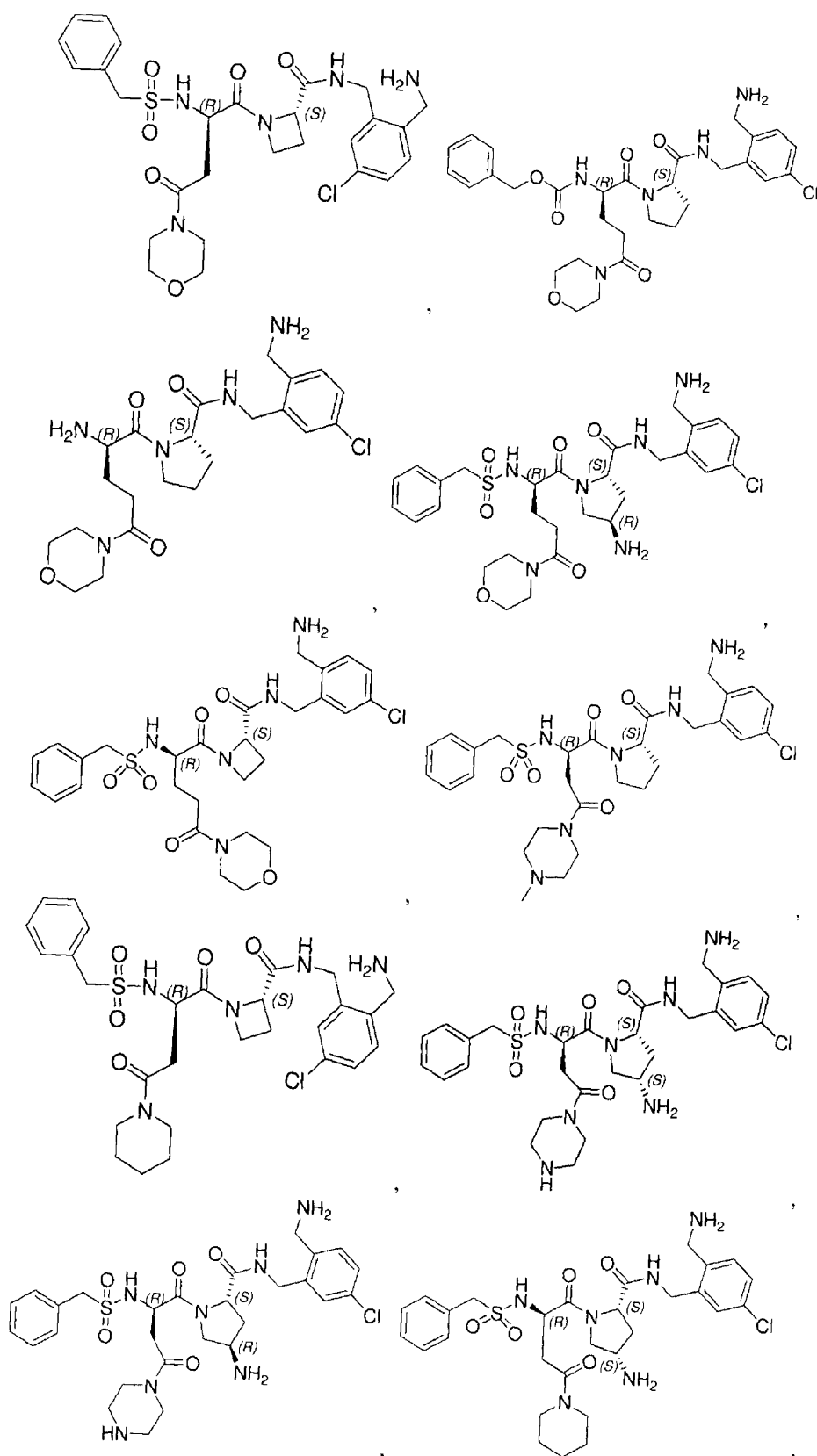
20

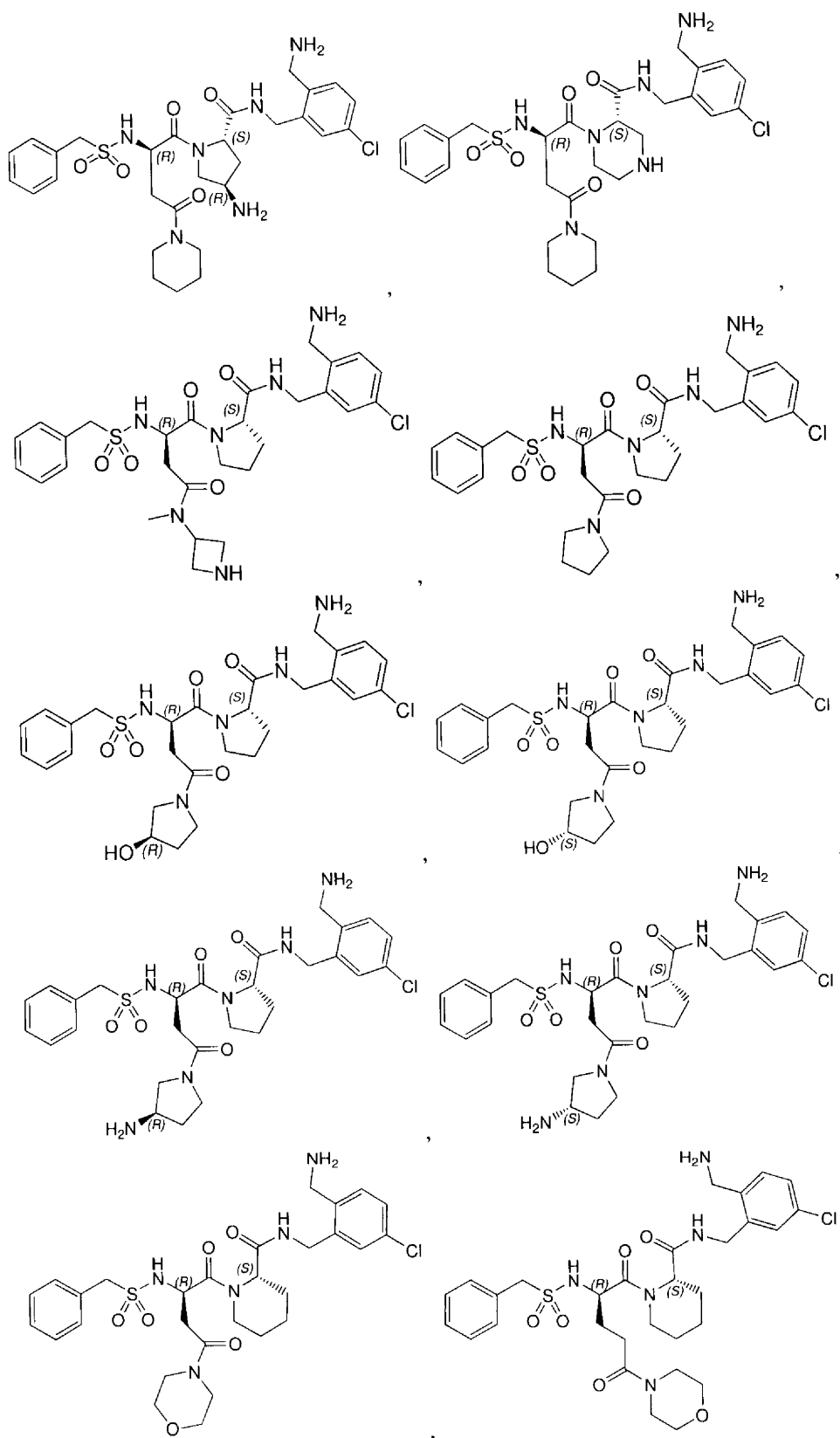


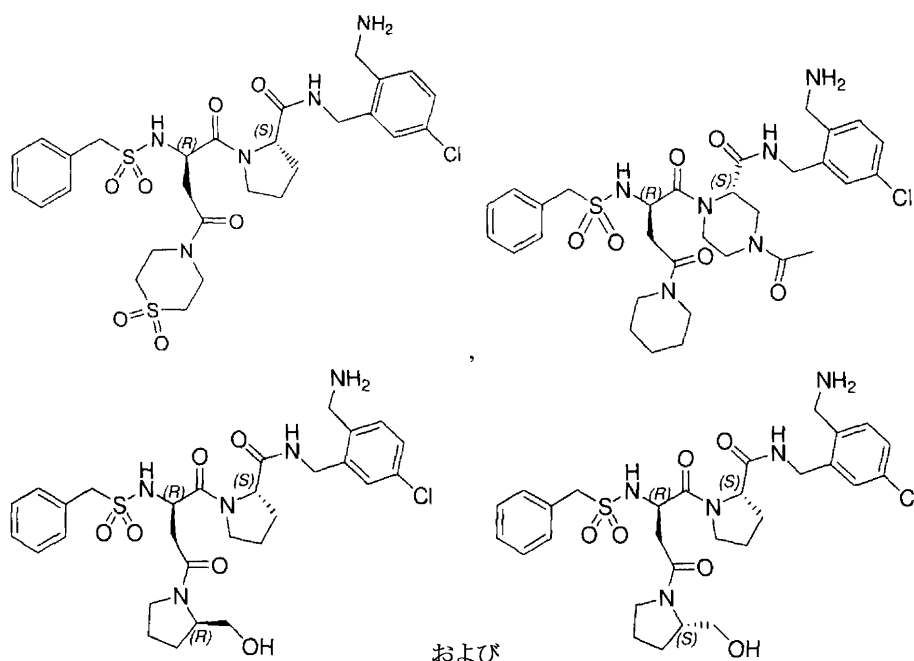
30



40







10

の群より選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1006]

20

本発明1001～1005のいずれかの化合物の1種または複数種を含み、1種または複数種の薬学的に許容される担体または賦形剤をさらに含む、薬学的組成物。

[本発明1007]

抗凝固が適応となる病態の治療のための方法であって、それを必要とする患者に、有効量の本発明1001～1005のいずれかの化合物の1種または複数種を投与する工程を含む、方法。

[本発明1008]

患者の心血管疾患、血栓症状態または血栓塞栓イベントの治療または予防のための方法であって、有効量の本発明1001～1005のいずれかの化合物の1種または複数種を該患者に投与する工程を含む、方法。

30

[本発明1009]

再かん流を確立するため、または患者の血液循環の再閉塞を遅延させるための方法であって、有効量の本発明1001～1005のいずれかの化合物の1種または複数種を該患者に投与する工程を含む、方法。

[本発明1010]

前記患者が、臓器移植または心臓外科手術を受けている、本発明1009の方法。

[本発明1011]

前記患者が、心肺バイパスによる外科手術を受けている、本発明1009の方法。

[本発明1012]

患者におけるヒトロンビンおよびXa因子を選択的に二重阻害するための方法であって、有効量の本発明1001～1005のいずれかの化合物の1種または複数種を該患者に投与する工程を含む、方法。

40

[本発明1013]

抗凝固が適応となる病態の治療のための医薬の製造における、本発明1001～1005のいずれかの化合物の使用。

[本発明1014]

血栓症の予防のための医薬の製造における、本発明1001～1011のいずれかの化合物の使用。

[本発明1015]

心血管疾患または血栓塞栓イベントの治療または予防のための医薬の製造における、本

50

発明1001～1005のいずれかの化合物の使用。

[本発明1016]

心血管疾患または臓器移植もしくは心臓外科手術中の血栓塞栓イベントの予防のための医薬の製造における、本発明1001～1005のいずれかの化合物の使用。

[本発明1017]

心血管疾患または心肺バイパスによる外科手術中の血栓塞栓イベントの予防のための医薬の製造における、本発明1001～1005のいずれかの化合物の使用。

[本発明1018]

トロンビンおよびXa因子の二重阻害のための医薬の製造における、本発明1001～1005のいずれかの化合物の使用。

[本発明1019]

患者に挿入される侵襲的装置の表面を被覆するための組成物の製造における、本発明1001～1005のいずれかの化合物の使用。

[本発明1020]

患者または体外血液におけるトロンビンおよびXa因子を選択的に二重阻害する方法であって、該患者または該体外血液を、本発明1001～1005のいずれかの化合物の1種または複数種で処置する工程を含む、方法。

[本発明1021]

患者の心血管疾患または血栓塞栓イベントを治療または予防するために使用される、本発明1020の方法。

[本発明1022]

患者のトロンビン誘導性炎症を治療または予防するために使用される、本発明1020の方法。

[本発明1023]

前記炎症が、成人呼吸窮迫症候群、敗血症性ショック、敗血症および再かん流障害からなる群より選択される疾病によって引き起こされる、本発明1022の方法。

[本発明1024]

血餅結合トロンビンによって引き起こされる患者における血栓付着を阻害するために使用される、本発明1020の方法。

[本発明1025]

患者の血小板依存性血栓症を阻害するために使用される、本発明1020の方法。

[本発明1026]

患者の播種性血管内凝固を治療または予防するために使用される、本発明1020の方法。

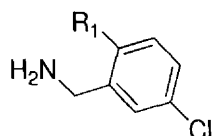
[本発明1027]

前記患者がヒトである、本発明1007～1012または1019～1026のいずれかの方法。

[本発明1028]

以下の工程を含む、本発明1001～1005のいずれかの化合物を調製する方法：

(a) 構造



(式中、R₁が、 $-\text{CH}_2\text{NHP}^1$ および



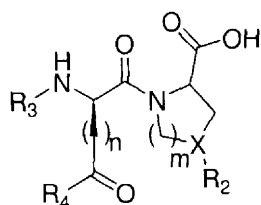
からなる群より選択され、P¹が、アミノ保護基である)の化合物の、式A

10

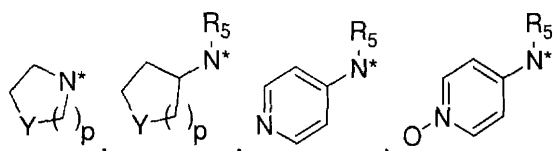
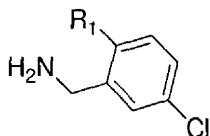
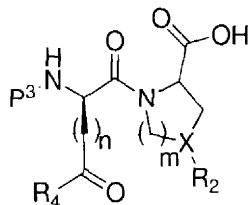
20

30

40

**A**

(式中：

nが、1以上2以下の整数であり；mが、0以上2以下の整数であり；Xが、CHまたはNからなる群より選択され；R₂は、XがCHである場合、-H、-OHおよび-NHP²からなる群より選択され、XがNである場合、-P²またはアセチルからなる群より選択され；R₃が、-H、ベンジルオキシカルボニルおよびベンジルスルホニルからなる群より選択され；R₄が、-OP³、からなる群より選択され、式中、pが、1以上2以下の整数であり、Yが、-O-、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、メチレン、-CH(OH)-、-CH(NHP²)-または-N(R₆)-からなる群より選択され、R₅が、-Hまたは単純(C₁~C₃)アルキルからなる群より選択され、R₆が、-P²、単純(C₁~C₃)アルキルまたは単純(C₁~C₃)アシルからなる群より選択され；各P²が、独立して、アミノ保護基であり；P³が、カルボキシル保護基である)の酸から誘導される活性カルボン酸によるアシル化；ならびに(b)アミノ保護基P¹およびP²の開裂またはアミノ保護基P¹およびP²ならびにカルボキシル保護基P³の開裂。[本発明1029]以下の工程を含む、本発明1001~1005のいずれかの化合物を調製するための方法：(a)構造(式中、R₁が、-CH₂NHP¹およびからなる群より選択され、P¹が、アミノ保護基である)の化合物の、式B**B**

(式中：

nが、1以上2以下の整数であり；

10

20

30

40

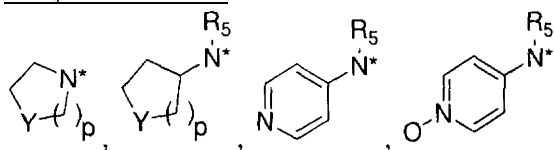
50

m が、0以上2以下の整数であり；

X が、CHまたはNからなる群より選択され；

R_2 は、 X がCHである場合、 $-H$ 、 $-OH$ および $-NHP^2$ からなる群より選択され、 X がNである場合、 $-P^2$ またはアセチルからなる群より選択され；

R_4 が、 $-OP^4$ 、



からなる群より選択され、式中、 p が、1以上2以下の整数であり、 Y が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、メチレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(NHP^2)-$ または $-N(R_6)-$ からなる群より選択され、 R_5 が、 $-H$ または単純($C_1 \sim C_3$)アルキルからなる群より選択され、 R_6 が、 $-P^2$ 、単純($C_1 \sim C_3$)アルキルまたは単純($C_1 \sim C_3$)アシルからなる群より選択され；

各 P^2 が、独立して、アミノ保護基であり；

P^3 が、 P^1 、 P^2 および P^4 の存在下で開裂され得るアミノ保護基であり；

P^4 が、カルボキシル保護基である)の酸から誘導される活性カルボン酸によるアシル化；

(b) アミノ保護基 P^3 の開裂；

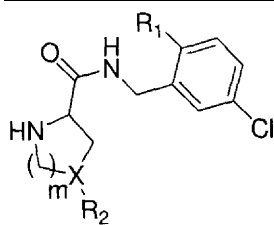
(c) 得られた脱保護アミノ基とベンジルスルホニルハロゲン化物との反応；ならびに

(d) アミノ保護基 P^1 および P^2 ならびにカルボキシル保護基 P^4 の開裂。

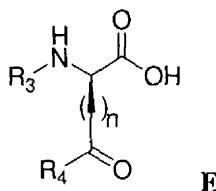
[本発明1030]

以下の工程を含む、本発明1001～1005のいずれかの化合物を調製するための方法：

(a) 式Eの酸から誘導される活性カルボン酸による、式Dのアミン



D



E

(式中：

n が、1以上2以下の整数であり；

m が、0以上2以下の整数であり；

X が、CHまたはNからなる群より選択され；

R_1 が、 $-CH_2NHP^1$ および

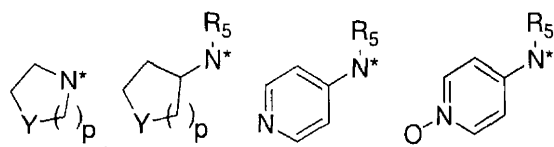


からなる群より選択され、 P^1 が、アミノ保護基であり；

R_2 は、 X がCHである場合、 $-H$ 、 $-OH$ および $-NHP^2$ からなる群より選択され、 X がNである場合、 $-P^2$ またはアセチルからなる群より選択され；

R_3 が、ベンジルオキシカルボニルおよびベンジルスルホニルからなる群より選択され；

R_4 が、 $-OP^3$ 、



からなる群より選択され、式中、 p が、1以上2以下の整数であり、 Y が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、メチレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(NHP^2)-$ または $-N(R_6)-$ から

なる群より選択され、 R_5 が、-Hまたは単純($C_1 \sim C_3$)アルキルからなる群より選択され、 R_6 が、- P^2 、単純($C_1 \sim C_3$)アルキルまたは単純($C_1 \sim C_3$)アシルからなる群より選択され；

各 P^2 が、独立して、アミノ保護基であり；

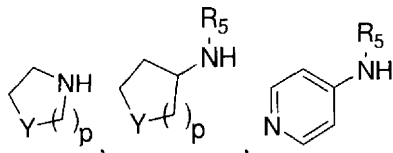
P^3 が、カルボキシル保護基である)のアシル化；ならびに

(b) 保護基 P^1 、 P^2 および P^3 の開裂。

[本発明1031]

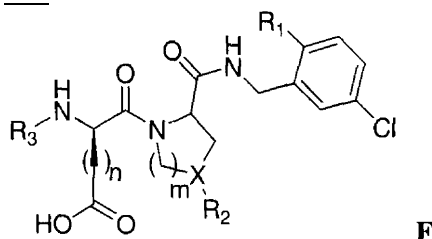
以下の工程を含む、本発明1001～1005のいずれかの化合物を調製するための方法：

(a) 一般式



10

(式中、 p が、1以上2以下の整数であり、 Y が、-O-、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、メチレン、-CH(OH)-、-CH(NHP²)-または-N(R_6)-からなる群より選択され、 R_5 が、-Hまたは単純($C_1 \sim C_3$)アルキルからなる群より選択され、 R_6 が、- P^2 、単純($C_1 \sim C_3$)アルキルまたは単純($C_1 \sim C_3$)アシルからなる群より選択される)のアミンの、構造F



20

(式中：

n が、1以上2以下の整数であり；

m が、0以上2以下の整数であり；

X が、CHまたはNからなる群より選択され；

R_1 が、-CH₂NHP¹および



30

からなる群より選択され、式中、 P^1 が、アミノ保護基であり；

R_2 は、 X がCHである場合、-H、-OHおよび-NHP²からなる群より選択され、 X がNである場合、- P^2 またはアセチルからなる群より選択され；

R_3 が、ベンジルオキシカルボニルおよびベンジルスルホニルからなる群より選択され；

各 P^2 が、独立して、アミノ保護基である)から誘導される活性カルボン酸によるアシル化；ならびに

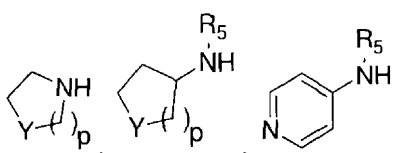
40

(b) アミノ保護基 P^1 および P^2 の開裂。

[本発明1032]

前記式Aの一般化合物が、

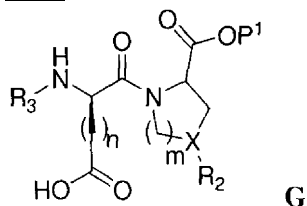
(a) 一般式



(式中、 p が、1以上2以下の整数であり、 Y が、-O-、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、

50

メチレン、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}(\text{NHP}^2)-$ または $-\text{N}(\text{R}_6)-$ からなる群より選択され、 R_5 が、 $-\text{H}$ または単純($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$)アルキルからなる群より選択され、 R_6 が、 $-\text{P}^2$ 、単純($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$)アルキルまたは単純($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$)アシルからなる群より選択される)のアミンの、構造 G



10

(式中：

n が、1以上2以下の整数であり；

m が、0以上2以下の整数であり；

X が、 CH または N からなる群より選択され；

R_2 は、 X が CH である場合、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ および $-\text{NHP}^2$ からなる群より選択され、 X が N である場合、 $-\text{P}^2$ またはアセチルからなる群より選択され；

R_3 が、ベンジルオキシカルボニルおよびベンジルスルホニルからなる群より選択され；

P^1 が、カルボキシル保護基であり；

各 P^2 が、独立して、アミノ保護基である)から誘導される活性カルボン酸によるアシル化；ならびに

20

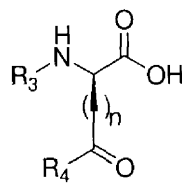
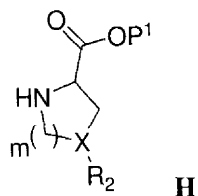
(b) 保護基 P^1 の開裂

の工程によってさらに調製される、本発明1028の方法。

[本発明1033]

前記式Aの一般化合物が、

(a) 式Iの酸から誘導される活性カルボン酸による、式Hのアミン



30

(式中：

n が、1以上2以下の整数であり；

m が、0以上2以下の整数であり；

X が、 CH または N からなる群より選択され；

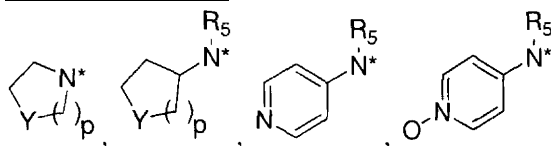
P^1 が、カルボキシル保護基であり；

R_2 は、 X が CH である場合、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ および $-\text{NHP}^2$ からなる群より選択され、 X が N である場合、 $-\text{P}^2$ またはアセチルからなる群より選択され；

R_3 が、ベンジルオキシカルボニルおよびベンジルスルホニルからなる群より選択され；

R_4 が、 $-\text{OP}^3$ 、

40



からなる群より選択され、式中、 p が、1以上2以下の整数であり、 Y が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、メチレン、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}(\text{NHP}^2)-$ または $-\text{N}(\text{R}_6)-$ からなる群より選択され、 R_5 が、 $-\text{H}$ または単純($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$)アルキルからなる群より選択され、 R_6 が、 $-\text{P}^2$ 、単純($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$)アルキルまたは単純($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$)アシルからなる群より選択され；

各 P^2 が、独立して、アミノ保護基であり；

50

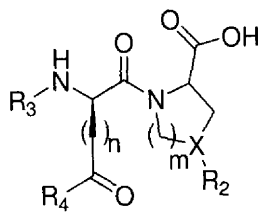
P^3 が、カルボキシル保護基である)のアシル化;ならびに
(b)保護基 P^1 の開裂
の工程によってさらに調製される、本発明1028の方法。

[本発明1034]

アミノ保護基 P^1 が、tert-ブトキシカルボニル基である、本発明1028~1032のいずれかの方法。

[本発明1035]

下記式



A

(式中:

n が、1以上2以下の整数であり;

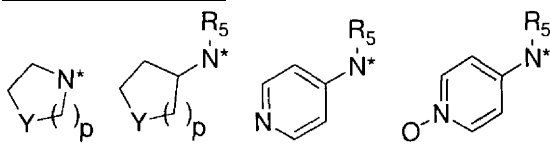
m が、0以上2以下の整数であり;

X が、CHまたはNからなる群より選択され;

R_2 は、 X がCHである場合、-H、-OHおよび-NHP²からなる群より選択され、 X がNである場合、-P²またはアセチルからなる群より選択され;

R_3 が、-P²、ベンジルオキシカルボニルおよびベンジルスルホニルからなる群より選択され;

R_4 が、-OP³、



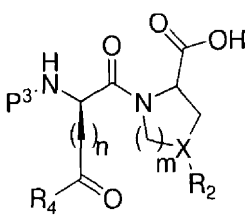
からなる群より選択され、式中、 p が、1以上2以下の整数であり、 Y が、-O-、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、メチレン、-CH(OH)-、-CH(NHP²)-または-N(R₆)-からなる群より選択され、 R_5 が、-Hまたは単純(C₁~C₃)アルキルからなる群より選択され、 R_6 が、-P²、単純(C₁~C₃)アルキルまたは単純(C₁~C₃)アシルからなる群より選択され;

各P²が、独立して、アミノ保護基であり;

P^3 が、カルボキシル保護基である)
を有する化合物。

[本発明1036]

下記式



C

(式中:

n が、1以上2以下の整数であり;

m が、0以上2以下の整数であり;

X が、CHまたはNからなる群より選択され;

R_2 は、 X がCHである場合、-H、-OHおよび-NHP²からなる群より選択され、 X がNである場合、-P²またはアセチルからなる群より選択され;

R_4 が、-OP⁴、

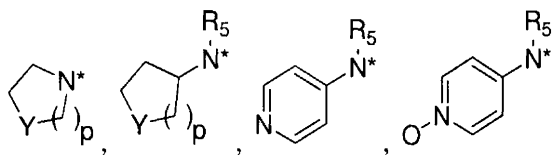
10

20

30

40

50



からなる群より選択され、式中、pが、1以上2以下の整数であり、Yが、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、メチレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(NHP^2)-$ または $-N(R_6)-$ からなる群より選択され、R₅が、 $-H$ または単純($C_1 \sim C_3$)アルキルからなる群より選択され、R₆が、 $-P^2$ 、単純($C_1 \sim C_3$)アルキルまたは単純($C_1 \sim C_3$)アシルからなる群より選択され；

10

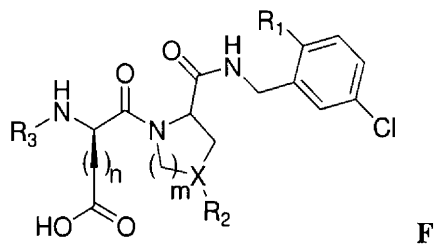
各P²が、独立して、アミノ保護基であり；

P⁴が、カルボキシル保護基であり；

P³が、各P²の存在下で開裂され得るアミノ保護基である）を有する化合物。

[本発明1037]

下記式



20

(式中：

nが、1以上2以下の整数であり；

mが、0以上2以下の整数であり；

Xが、CHまたはNからなる群より選択され；

R₁が、 $-CH_2NHP^1$ および



30

からなる群より選択され、式中、P¹が、アミノ保護基であり；

R₂は、XがCHである場合、 $-H$ 、 $-OH$ および $-NHP^2$ からなる群より選択され、XがNである場合、 $-P^2$ またはアセチルからなる群より選択され；

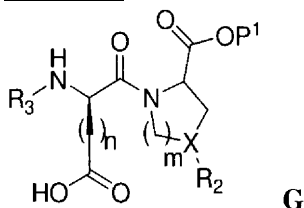
R₃が、 $-P^2$ 、ベンジルオキシカルボニルおよびベンジルスルホニルからなる群より選択され；

各P²が、独立して、アミノ保護基である）

を有する化合物。

[本発明1038]

下記式



40

(式中：

nが、1以上2以下の整数であり；

mが、0以上2以下の整数であり；

Xが、CHまたはNからなる群より選択され；

50

R_2 は、XがCHである場合、-H、-OHおよび-NHP²からなる群より選択され、XがNである場合、-P²またはアセチルからなる群より選択され；

R_3 が、-P²、ベンジルオキシカルボニルおよびベンジルスルホニルからなる群より選択され；

P¹ が、カルボキシル保護基であり；

各P² が、独立して、アミノ保護基である）

を有する化合物。

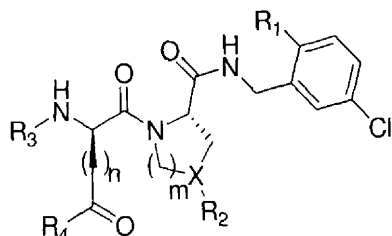
【発明を実施するための形態】

【0020】

発明の詳細な説明

10

本発明は、下記式（I）



（式中：

n が、1以上2以下の整数であり；

20

m が、0以上2以下の整数であり；

Xが、CHまたはNからなる群より選択され；

R_1 が、-CH₂NH₂および



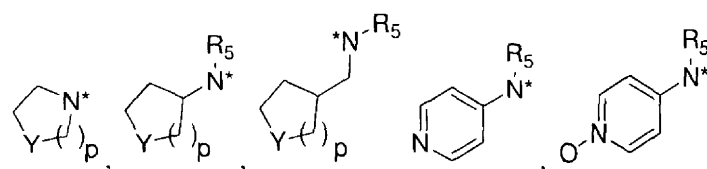
からなる群より選択され；

R_2 が、-H、-OH、-NH₂およびアセチルからなる群より選択され；

R_3 が、-H、ベンジルオキシカルボニルおよびベンジルスルホニルからなる群より選択され；

30

R_4 が、-OH、



からなる群より選択され、式中、 p が、0以上2以下の整数であり、Yが、-O-、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、メチレン、-CH(OH)-、-CH(NH₂)-、-CH(CH₂-OH)-、-CH(CH₂-NH₂)-または-N(R₆)-からなる群より選択され、 R_5 が、-Hまたは単純（C₁~C₃）アルキルからなる群より選択され、 R_6 が、-H；単純（C₁~C₃）アルキルまたは単純（C₁~C₃）アシルからなる群より選択される）

40

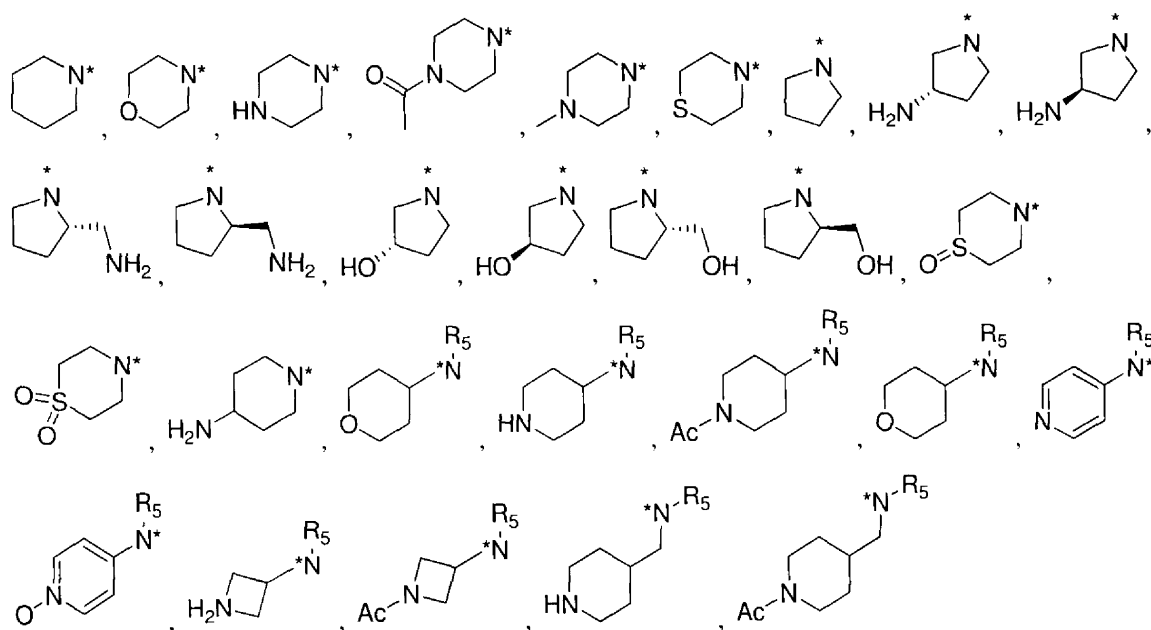
を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0021】

好ましい態様において、 R_3 が、ベンジルオキシカルボニルおよびベンジルスルホニルからなる群より選択される。

【0022】

別の好ましい態様において、 R_4 が、



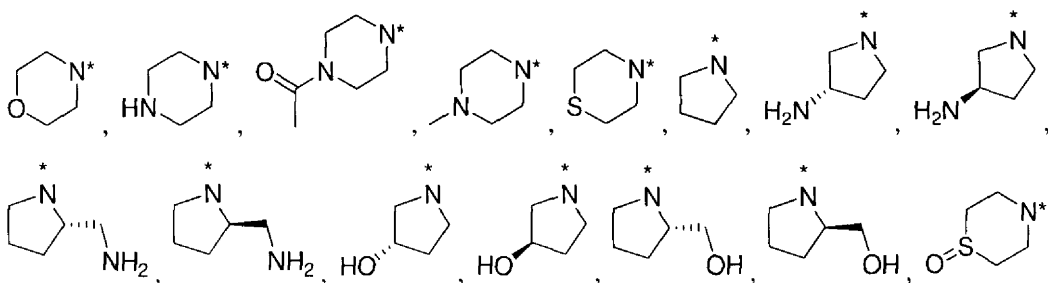
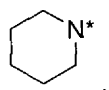
10

の群より選択され、 R_5 が、-Hまたはメチルである。

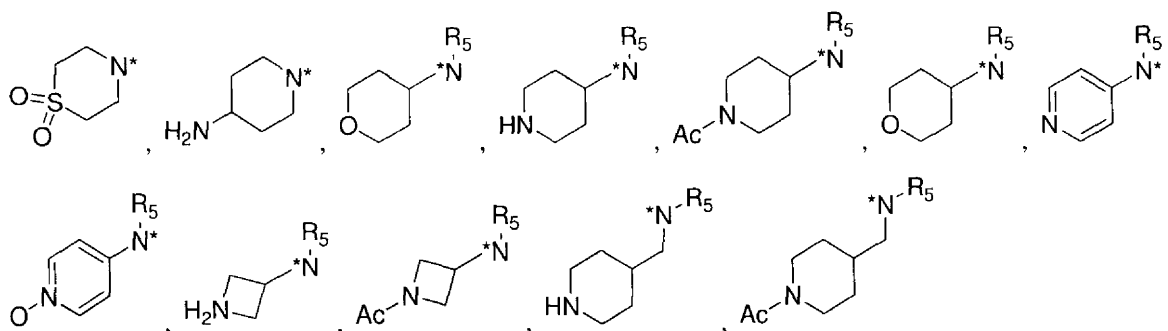
【0023】

別の好ましい態様において、 R_1 が、 $-CH_2NH_2$ であり、 R_4 が、

20



30

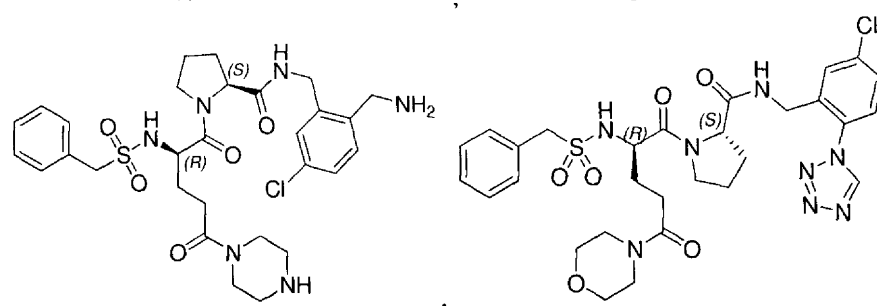
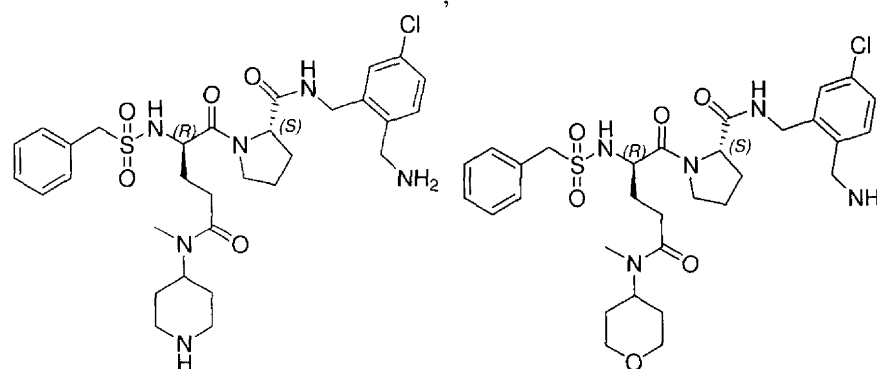
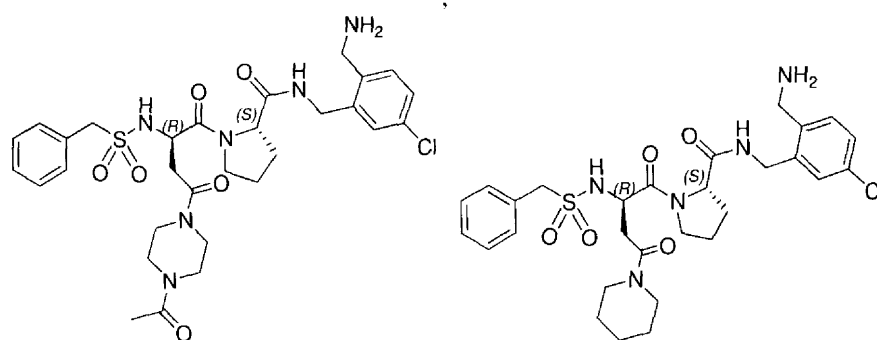
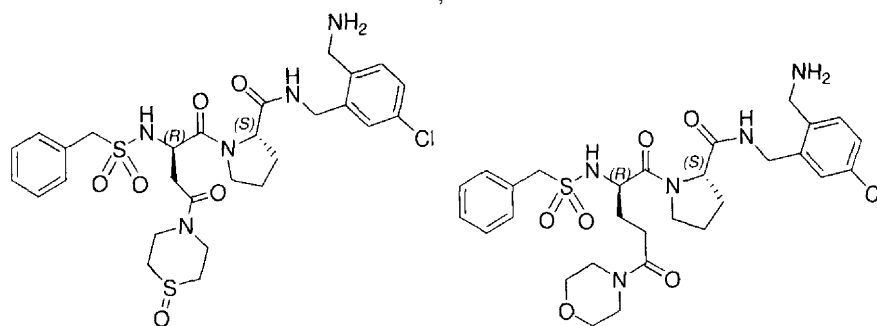
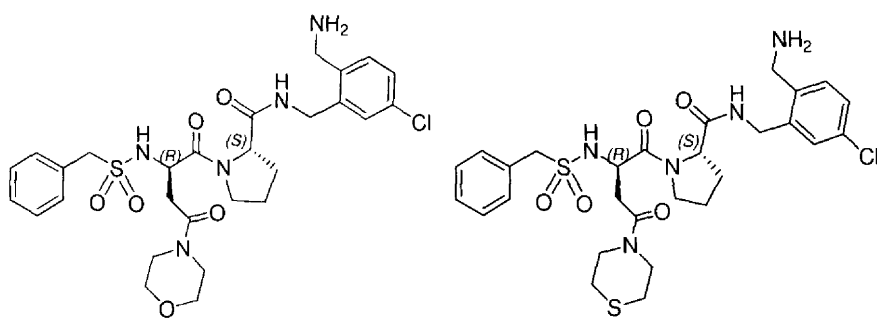


40

の群より選択され、 R_5 が、-Hまたはメチルである。

【0024】

本発明の化合物の代表例が、以下に示される。

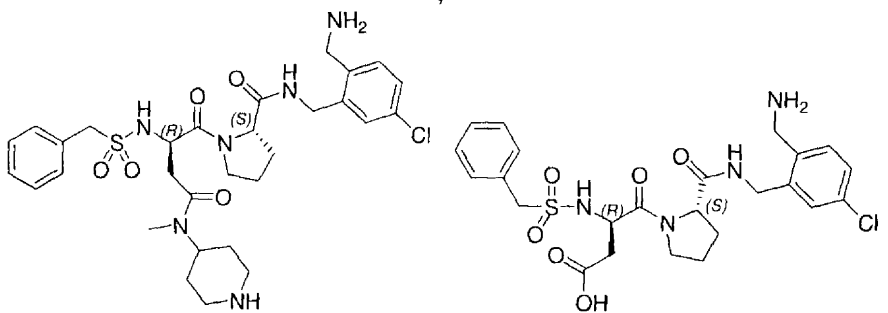
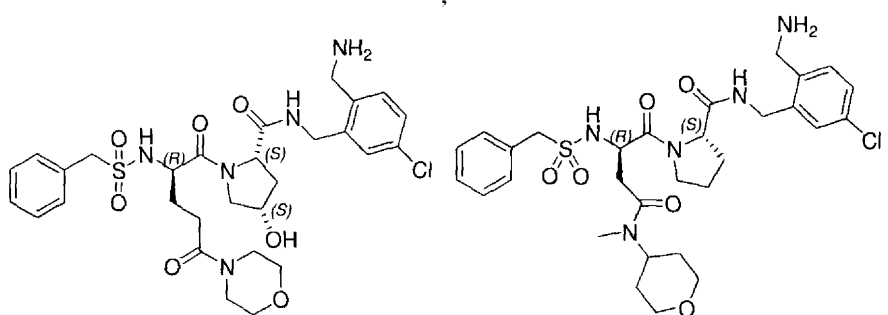
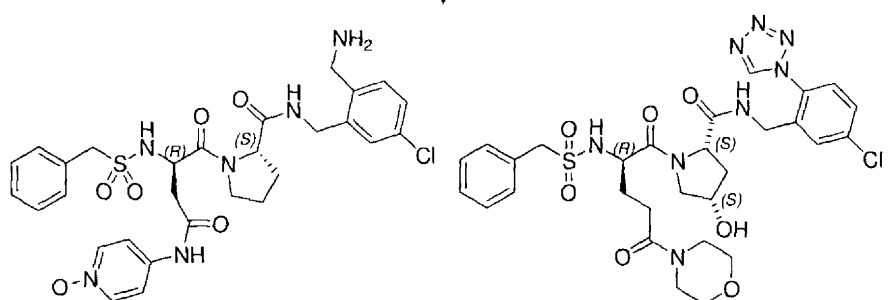
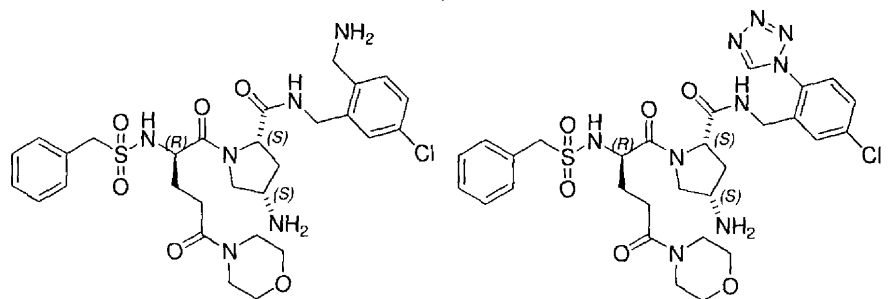
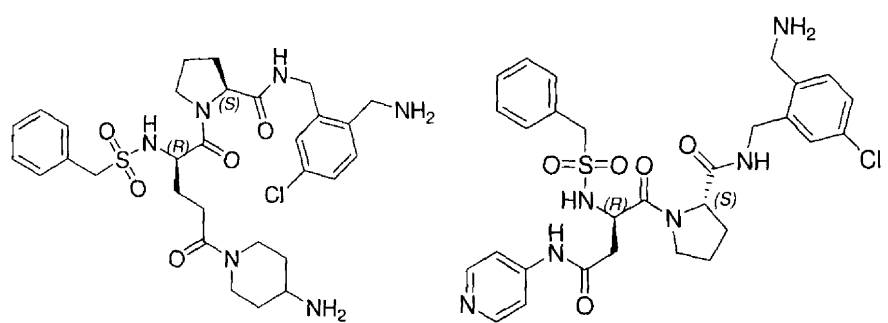


10

20

30

40

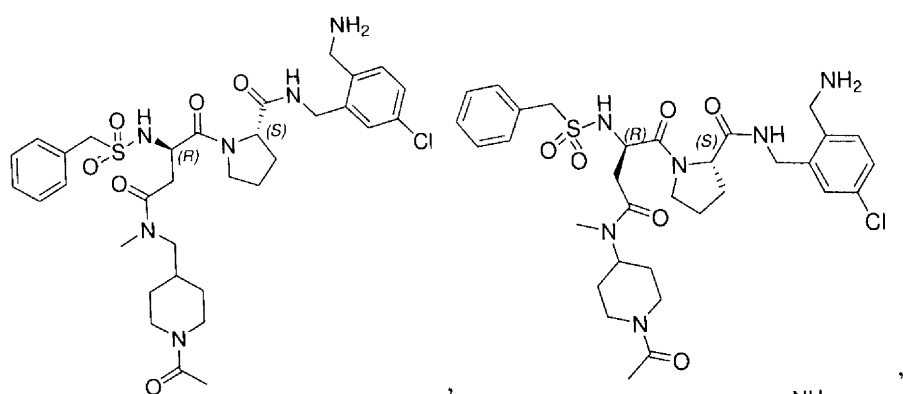


10

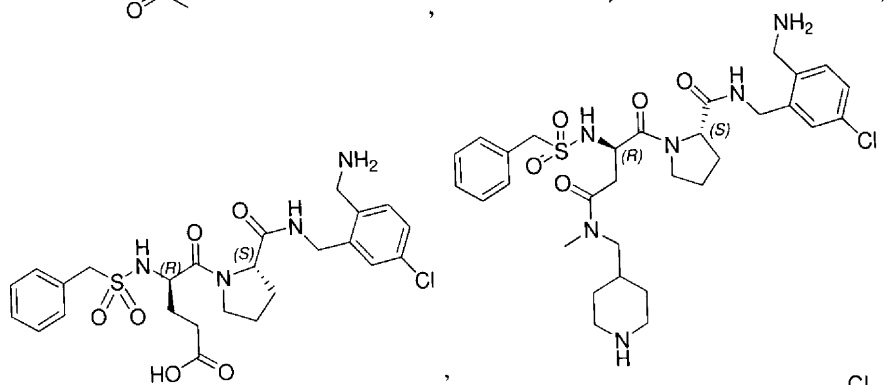
20

30

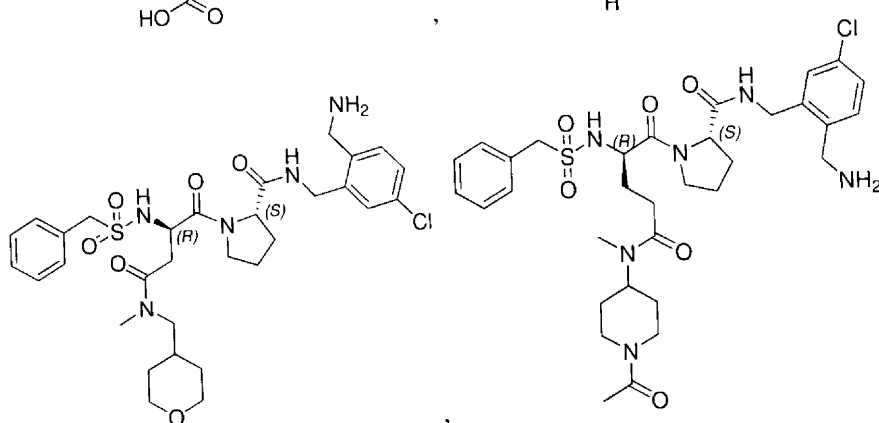
40



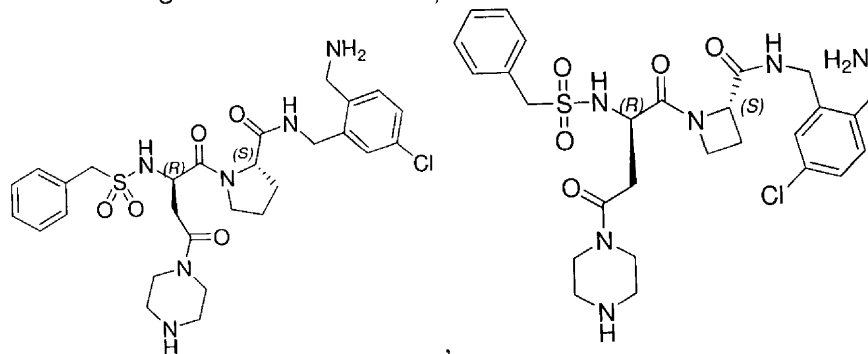
10

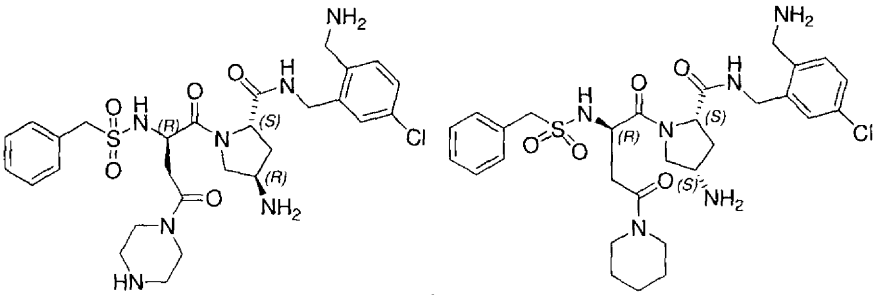
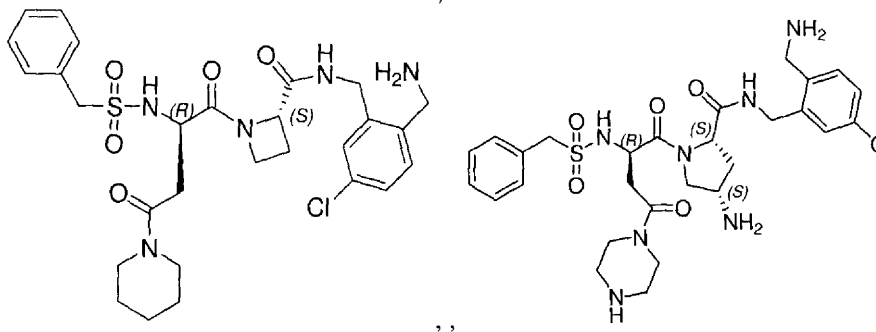
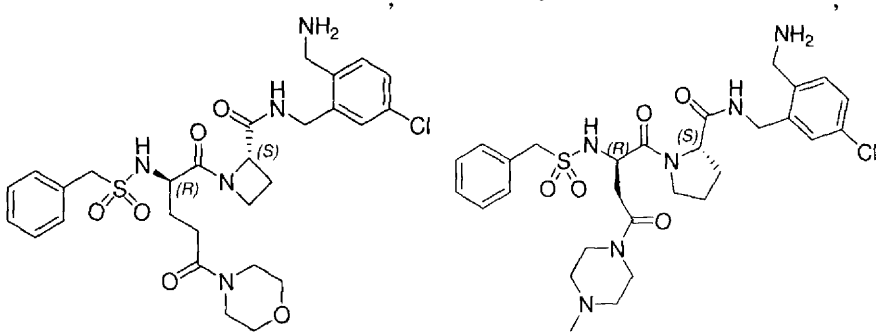
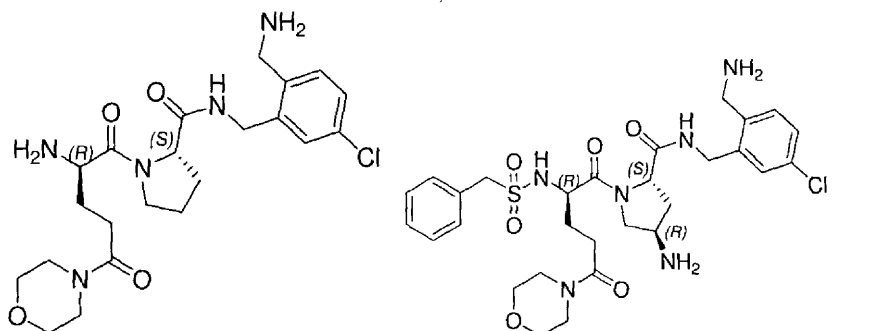
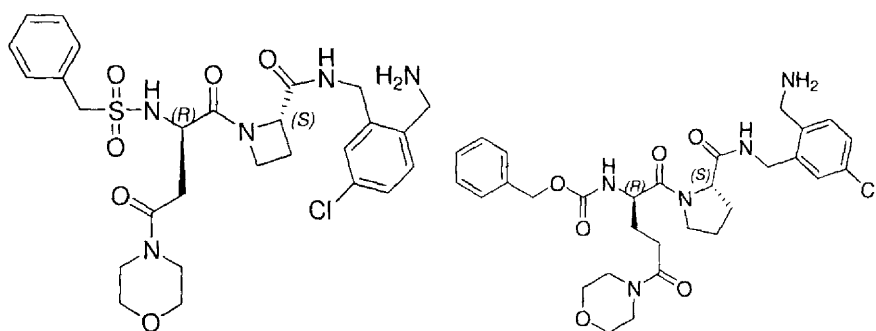


20



30



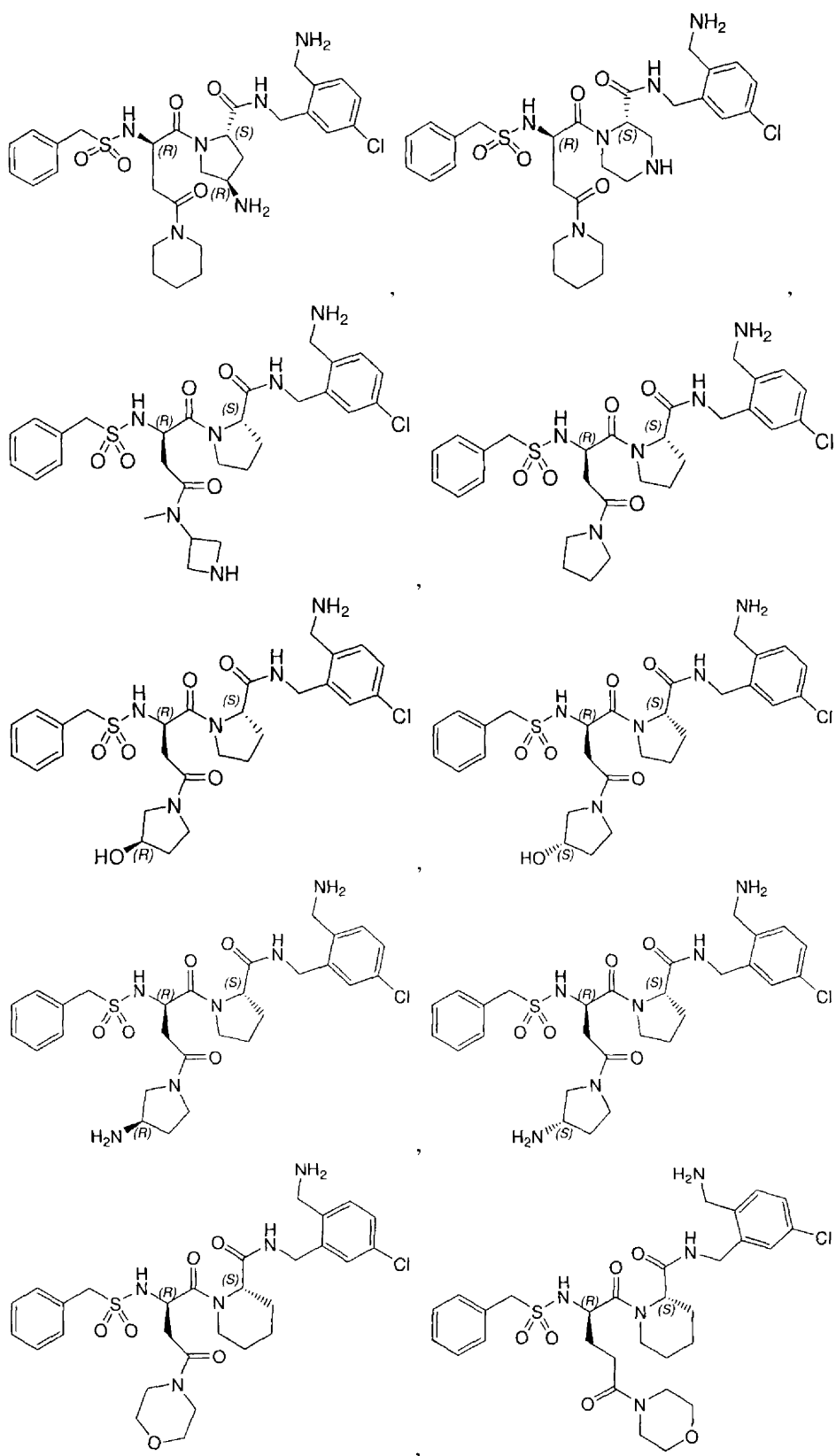


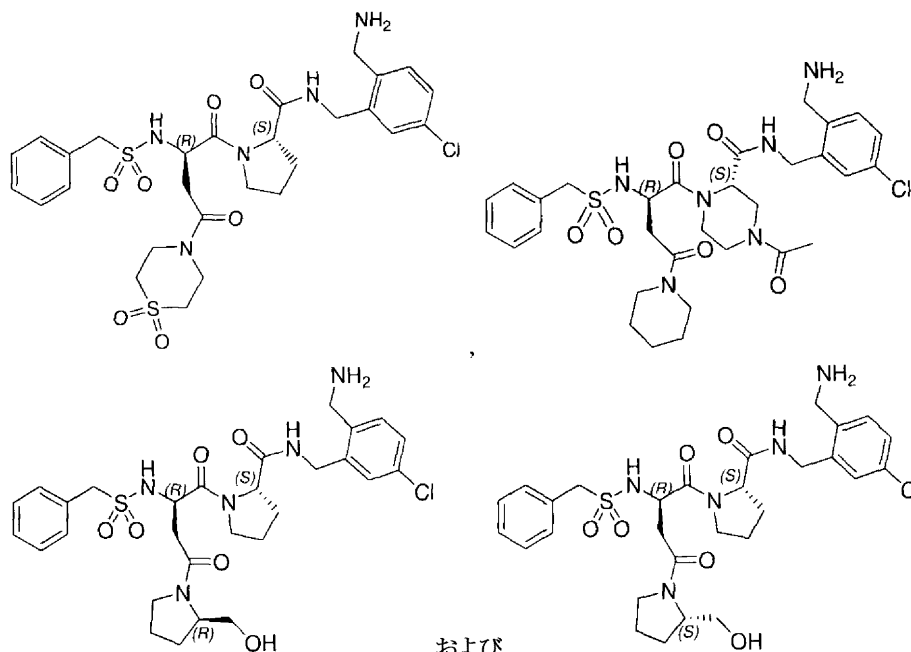
10

20

30

40





10

またはその薬学的に許容される塩。

【0025】

本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、好ましくは、薬学的塩の形成に有用であることが公知である任意の酸の添加によって形成される。塩の形成に好ましい酸としては、HCl、HBr、硫酸、リン酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、およびp-トルエンスルホン酸が挙げられる。

20

【0026】

本発明は、本発明の1種または複数種の化合物を、1種または複数種の薬学的に許容される担体または賦形剤と組み合わせて含む薬学的組成物も提供する。このような賦形剤としては、充填剤、結合剤、潤滑剤、保存料、水、緩衝液、および崩壊剤が挙げられるが、それに限定されるわけではない。これらの組成物は、固体もしくは液体の形態、経口投与用に複合された形態、または非経口投与に適した溶液もしくは懸濁液の形態であってもよい。特に、緩衝生理食塩溶液中へと再構成するのに適した粉状または凍結乾燥組成物のよう

30

【0027】

薬学的に許容される担体および賦形剤は、対象に投与されるのに適した本発明の化合物の製剤を生成するのに使用され得る化合物、溶液、物質または材料である。特に、本発明の担体および賦形剤は、一般に、安全で、非毒性で、生物学的にも他の面でも望ましくないことはなく、薬学的に好ましい特性を示すことができ、かつ動物への使用ならびにヒトへの薬学的使用に許容される担体および賦形剤を含む薬学的組成物を調製するのに有用なものである。好適な薬学的に許容される担体および賦形剤は、当技術分野において周知であり、臨床的状況が許す場合に当業者によって決定され得る。当業者は、希釈剤が、担体および賦形剤という用語の範囲内に含まれることを理解するであろう。好適な担体および賦形剤の例としては、生理食塩水、緩衝生理食塩水、デキストロース、水、グリセロール、エタノール、プロピレングリコール、ポリソルベート80 (Tween - 80 (商標))、ポリ(エチレン)グリコール300および400 (PEG 300および400)、PEG化ヒマシ油 (例えばCremophor EL)、ポロキサマー407および188、シクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体 (HPCD ((2-ヒドロキシプロピル)-シクロデキストリン) および (2-ヒドロキシエチル)-シクロデキストリンを含む; 例えば、米国特許出願公開第20060194717号明細書を参照)、親水性および疎水性担体、ならびにそれらの組合せが挙げられる。疎水性担体としては、例えば、脂肪乳剤、脂質、PEG化リン脂質、ポリマーマトリクス、生体適合性ポリマー、脂肪球 (liposphere)、ベシクル、粒子、およびリポソームが挙げられる。

40

50

【0028】

製剤に含まれる賦形剤は、例えば、薬物の性質、および投与形態に応じて異なる目的を有する。一般に使用される賦形剤の例としては：安定剤、可溶化剤および界面活性剤、緩衝液、酸化防止剤および保存料、等張化剤、増量剤、平滑剤、乳化剤、懸濁化剤または粘性剤、不活性希釈剤、充填剤、崩壊剤、結合剤、湿潤剤、平滑剤、抗菌剤、キレート剤、甘味料、芳香剤、着香料、着色剤、投与助剤、およびそれらの組合せが挙げられるが、それに限定されるわけではない。組成物は、コーンスターチまたはゼラチン、ラクトース、スクロース、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、リン酸二カルシウム、塩化ナトリウム、アルギン酸、クロスカルメロスナトリウム、およびデンプングリコール酸ナトリウムなどの、一般的な担体および賦形剤を含有し得る。使用される特定の担体、希釈剤または賦形剤は、活性成分が適用される手段および目的に応じて決まるであろう。薬学的に許容される賦形剤には、組成物を血液と適合させる等張化剤も含まれる。等張化剤は、注射製剤において特に望ましい。

10

【0029】

一般式Iの化合物は、好適な所定の保護基を用いたアミドおよびスルホンアミド結合の逐次形成によって調製することができる。「保護基」という用語は、以下の特性を示す化学基を指す：1) 特定の官能基と反応して、保護が必要な予想される反応に対して安定な保護された基質が得られ；2) 保護された基質から選択的に除去されて、所望の官能基が得られ；3) このような予想される反応中に存在するかまたは生成される他の官能基と適合する試薬によって良好な収量で除去可能である。好適な保護基の例が、Wuts and Greene (2007) *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed. (John Wiley & Sons, Inc., New York) に見られる。好ましいアミノ保護基としては、ベンジルオキシカルボニル (CBz)、t-ブトキシカルボニル (Boc)、t-ブチルジメチルシリル (TBDMS)、9-フルオレニルメチル-オキシカルボニル (Fmoc)、6-ニトロベラトリルオキシカルボニル (nitroveratryloxycarbonyl) (Nvoc)、ニトロピペロニル、ピレニルメトキシカルボニル (pyrenylmethoxycarbonyl)、ベンジル、ニトロベンジル、ジメトキシベンジル、5-プロモ-7-ニトロインドリニルなどが挙げられるが、それに限定されるわけではない。好ましいヒドロキシル保護基としては、アセチル、ベンゾイル、ベンジル、テトラヒドロピラニル、TBDMS、メトキシまたはエトキシメチルエーテルなどが挙げられる。好ましいカルボキシル保護基としては、メチル、エチル、ベンジル、TBDMS、2,2,2-トリクロロエチル、2-(トリメチルシリル)エチル、(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル、フェニルおよびニトロフェニルエステル、エチル、メチルおよびフェニルチオエステルなどが挙げられるが、それに限定されるわけではない。

20

30

【0030】

本発明の化合物は、いくつかの方法で調製され得る。好ましい合成手法には、予め合成された成分間のアミドおよびスルホンアミド結合の形成が含まれる。

【0031】

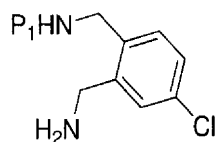
本明細書において使用される際、所与の酸から誘導される「活性カルボン酸」という表現は、ペプチド合成の技術分野において周知であるように、非限定的に、活性エステル、混合無水物、およびハロゲン化アシルを含む、アミンに対して反応性のカルボン酸の誘導体を指す。好適な例としては、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、O-アシル化イソ尿素、ペンタクロロ-およびペンタフルオロ-フェニルエステル、塩化アシル、ならびに立体障害の高い酸および炭酸モノエステルと混合された混合無水物が挙げられるが、それに限定されるわけではない。さらなる好適な例は、アシルオキシホスホニウム塩である。好ましい活性カルボン酸は、クロロギ酸イソブチル、またはN-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステルとの反応によって得られる混合無水物である。これらの活性カルボン酸誘導体は、純粋な形態で使用されてもよく、または当業者に周知の方法を用いて反応混合物中で一時的に生成されてもよい。

40

【0032】

構造

50



(式中、 P^1 が、アミノ保護基である)の化合物が、先行技術において公知であり、例えば、Nelson et al., J. Org. Chem. 69, 3620 - 3627, 2004およびSelnik et al., 国際公開公報第02/50056号パンフレット、2002に記載される方法によって得ることができる。構造

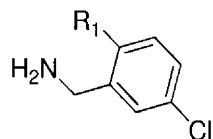


10

の化合物が、先行技術において同様に公知であり、Young et al., J. Med. Chem. 47, 2995 - 3008, 2004に記載される方法によって得ることができる。

【0033】

本発明の一態様において、本発明の化合物は、構造

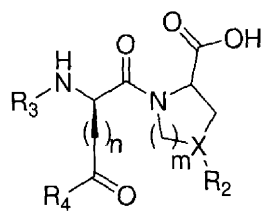


20

(式中、 R_1 が、 $-CH_2NHP^1$ および



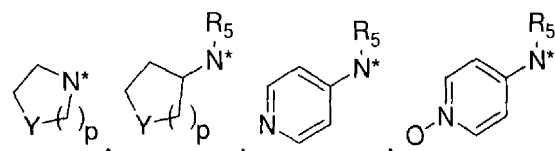
からなる群より選択され、 P^1 が、アミノ保護基である)の化合物の、式A



(A)

30

(式中、 n が、1以上2以下の整数であり； m が、0以上2以下の整数であり； X が、CHまたはNからなる群より選択され； R_2 は、 X がCHである場合、 $-H$ 、 $-OH$ および $-NHP^2$ からなる群より選択され、 X がNである場合、 $-P^2$ またはアセチルからなる群より選択され； R_3 が、 $-H$ 、ベンジルオキシカルボニルおよびベンジルスルホニルからなる群より選択され； R_4 が、 $-OP^3$ 、



40

からなる群より選択され、式中、 p が、1以上2以下の整数であり、 Y が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、メチレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(NHP^2)-$ または $-N(R_6)-$ からなる群より選択され、 R_5 が、 $-H$ または単純($C_1 \sim C_3$)アルキルからなる群より選択され、 R_6 が、 $-P^2$ 、単純($C_1 \sim C_3$)アルキルまたは単純($C_1 \sim C_3$)アシルからなる群より選択され；各 P^2 が、独立して、アミノ保護基であり； P^3 が、カルボキシル保護基である)の酸から誘導される活性カルボン酸によるアシル化によって調製されてもよい。アミノ保護基 P^1 および P^2 のその後の開裂またはアミノ保護基 P^1 および P^2 ならびにカルボキシル保護基 P^3

50

のその後の開裂により、本発明の化合物が得られる。

【0034】

P¹およびP²基の1つまたは全てが、同じアミノ保護基であるか、または同じ条件下で除去される保護基である場合、最終的な脱保護は、単一の工程で行われ得る。例えば、P¹およびP²が全て、tert - ブトキシカルボニル保護基である場合、それらは全て、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸またはジオキサン中の塩酸などの強酸による処理によって、単一のタンパク質分解工程において除去され得る。同様に、P¹が、tert - ブトキシカルボニル基であり、P²基の1つまたは全てが、ベンジルオキシカルボニル基である場合、それらは全て、酢酸中の臭化水素酸などの強酸による処理によって、単一の合成工程において除去され得る。対照的に、保護基の除去は、2つの別個の工程において行うことができる。したがって、P¹が、tert - ブトキシカルボニル保護基であり、P²基の1つまたは全てが、9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル基である場合、P²の除去は、ピペリジン単独またはジメチルホルムアミド中などの強塩基性試薬を用いて行われてもよく、その後の工程において、P¹の除去は、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸またはジオキサン中の塩酸などの強酸による処理によって行われ得る。

10

【0035】

同様に、P³は、P¹および / またはP²と合わせて除去されてもよく、またはP³は、別個の工程において除去されてもよい。例えば、P³が、tert - ブチル保護基であり、P¹が、tert - ブトキシカルボニル基である場合、それらは全て、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸またはジオキサン中の塩酸などの強酸による処理によって除去され得る。対照的に、P³は、P¹および / またはP²の除去と別個の工程において除去され得る。したがって、P³が、メチル基であり、P¹が、tert - ブトキシカルボニル基である場合、P³は、ジオキサン / 水中の水酸化リチウムなどの強い求核試薬による処理によって除去されてもよく、P¹は、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸またはジオキサン中の塩酸などの強酸による処理によって、別個の工程において除去されてもよい。

20

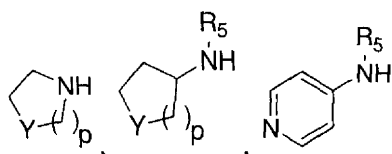
【0036】

本発明の化合物の最終精製は、好ましくは、分取逆相クロマトグラフィー、結晶化および / または再結晶化によって行われる。特に、本発明の化合物の好適に結晶性の塩の選択は、当技術分野において通常であるように、本発明の化合物の大規模な最終精製のための好ましい方法であり得る。

30

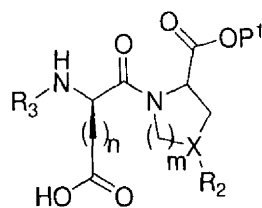
【0037】

本発明の一態様において、一般式Aの化合物は、一般式



(式中、pが、1以上2以下の整数であり、Yが、- O -、- S -、- S(=O) -、- SO₂ -、メチレン、- CH(OH) -、- CH(NHP²) - または - N(R₆) - からなる群より選択され、R₅が、- Hまたは単純(C₁~C₃)アルキルからなる群より選択され、R₆が、- P²；単純(C₁~C₃)アルキルまたは単純(C₁~C₃)アシルからなる群より選択される)のアミンの、構造G

40



(G)

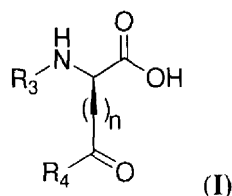
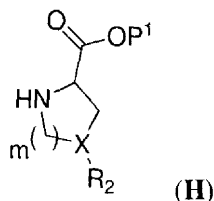
(式中、nが、1以上2以下の整数であり；mが、0以上2以下の整数であり；Xが、CHまたはNからなる群より選択され；R₂は、XがCHである場合、- H、- OHおよび - NHP²からなる群より

50

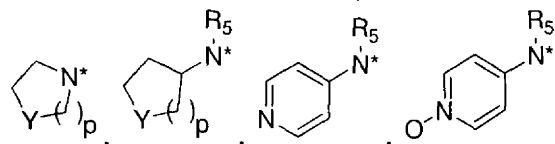
り選択され、XがNである場合、-P²またはアセチルからなる群より選択され；R₃が、ベンジルオキシカルボニルおよびベンジルスルホニルからなる群より選択され；P¹が、カルボキシル保護基であり；各P²が、独立して、アミノ保護基である）から誘導される活性カルボン酸によるアシル化によって、さらに調製することができる。保護基P¹のその後の開裂により；一般式Aの化合物が得られる。一連の脱保護工程が、例えば、段落[00034]に記載されている。

【0038】

本発明のさらなる態様において、一般式Aの化合物は、式Iの酸から誘導される活性カルボン酸による、式Hのアミン



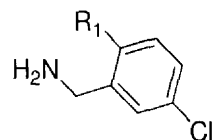
（式中、nが、1以上2以下の整数であり；mが、0以上2以下の整数であり；Xが、CHまたはNからなる群より選択され；P¹が、カルボキシル保護基であり；R₂は、XがCHである場合、-H、-OHおよび-NHP²からなる群より選択され、XがNである場合、-P²またはアセチルからなる群より選択され；R₃が、ベンジルオキシカルボニルおよびベンジルスルホニルからなる群より選択され；R₄が、-OP³、



からなる群より選択され、式中、pが、1以上2以下の整数であり、Yが、-O-、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、メチレン、-CH(OH)-、-CH(NHP²)-または-N(R₆)-からなる群より選択され、R₅が、-Hまたは単純(C₁~C₃)アルキルからなる群より選択され、R₆が、-P²、単純(C₁~C₃)アルキルまたは単純(C₁~C₃)アシルからなる群より選択され；各P²が、独立して、アミノ保護基であり；P³が、カルボキシル保護基である）のアシル化によって、さらに調製することができる。保護基P¹のその後の開裂により、一般式Aの化合物が得られる。一連の脱保護工程が、段落[00034]に記載されている。

【0039】

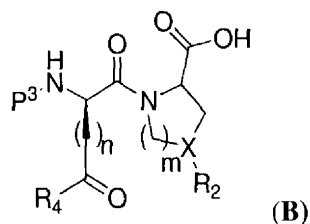
本発明のさらなる態様において、本発明の化合物は、構造



（式中、R₁が、-CH₂NHP¹および

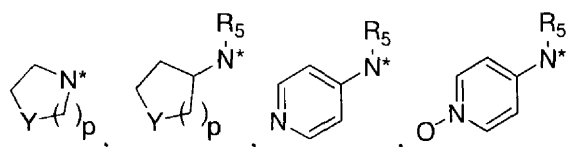


からなる群より選択され、P¹が、アミノ保護基である）の化合物の、式B



（式中、nが、1以上2以下の整数であり；mが、0以上2以下の整数であり；Xが、CHまたはNからなる群より選択され；R₂は、XがCHである場合、-H、-OHおよび-NHP²からなる群より

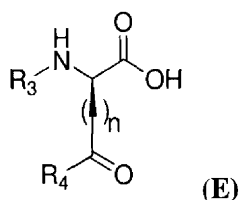
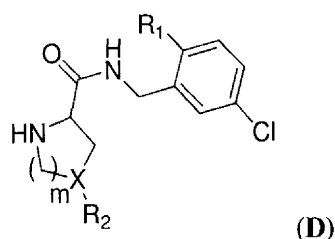
り選択され、XがNである場合、 $-P^2$ またはアセチルからなる群より選択され； R_4 が、 $-OP^4$ 、



からなる群より選択され、式中、pが、1以上2以下の整数であり、Yが、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、メチレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(NHP^2)-$ または $-N(R_6)-$ からなる群より選択され、 R_5 が、 $-H$ または単純($C_1 \sim C_3$)アルキルからなる群より選択され、 R_6 が、 $-P^2$ 、単純($C_1 \sim C_3$)アルキルまたは単純($C_1 \sim C_3$)アシルからなる群より選択され；各 P^2 が、独立して、アミノ保護基であり； P^3 が、 P^1 、 P^2 および P^4 の存在下で開裂され得るアミノ保護基であり； P^4 が、カルボキシル保護基である)の酸から誘導される活性カルボン酸によるアシル化によって調製されてもよい。アミノ保護基 P^3 は；その後開裂され、得られる脱保護アミノ基が、アミノ保護基 P^1 および P^2 ならびにカルボキシル保護基 P^4 の開裂の前に、ベンジルスルホニルハロゲン化物で処理される。一連の脱保護工程が、例えば、段落[00034]に記載されている。

【0040】

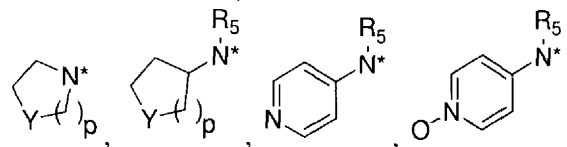
本発明のさらなる態様において、本発明の化合物は、式Eの酸から誘導される活性カルボン酸による、式Dのアミン



(式中、nが、1以上2以下の整数であり；mが、0以上2以下の整数であり；Xが、CHまたはNからなる群より選択され； R_1 が、 $-CH_2NHP^1$ および



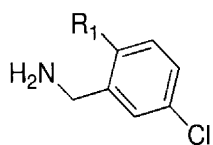
からなる群より選択され、 P^1 が、アミノ保護基であり； R_2 は、XがCHである場合、 $-H$ 、 $-OH$ および $-NHP^2$ からなる群より選択され、XがNである場合、 $-P^2$ またはアセチルからなる群より選択され； R_3 が、ベンジロキシカルボニルおよびベンジルスルホニルからなる群より選択され； R_4 が、 $-OP^3$ 、



からなる群より選択され、式中、pが、1以上2以下の整数であり、Yが、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、メチレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(NHP^2)-$ または $-N(R_6)-$ からなる群より選択され、 R_5 が、 $-H$ または単純($C_1 \sim C_3$)アルキルからなる群より選択され、 R_6 が、 $-P^2$ 、単純($C_1 \sim C_3$)アルキルまたは単純($C_1 \sim C_3$)アシルからなる群より選択され；各 P^2 が、独立して、アミノ保護基であり； P^3 が、カルボキシル保護基である)のアシル化によって調製されてもよい。保護基 P^1 、 P^2 および P^3 のその後の開裂により、本発明の化合物が得られる。一連の脱保護工程が、段落[00034]に記載されている。

【0041】

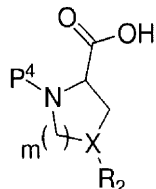
一般式Dの化合物は、構造



(式中、 R_1 が、 $-\text{CH}_2\text{NHP}^1$ および



からなる群より選択され、 P^1 が、アミノ保護基である)の化合物の、構造



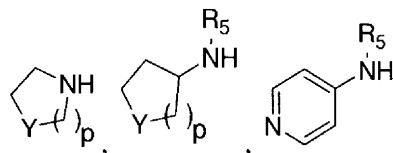
10

(式中、 m が、0以上2以下の整数であり、 X が、 CH または N からなる群より選択され、 R_2 は、 X が CH である場合、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ および $-\text{NHP}^2$ からなる群より選択され、 X が N である場合、 $-\text{P}^2$ またはアセチルからなる群より選択され、各 P^2 および P^4 がそれぞれ、アミノ保護基であり、それによって、 P^4 が、 P^2 の存在下で選択的に除去され得る)の化合物から誘導される活性カルボン酸によるアシル化のアシル化；および保護基 P^4 のその後の開裂によってさらに得ることができる。

20

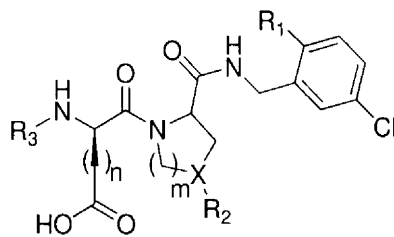
【0042】

本発明のさらなる態様において、本発明の化合物は、一般式



(式中、 p が、1以上2以下の整数であり、 Y が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、メチレン、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}(\text{NHP}^2)-$ または $-\text{N}(\text{R}_6)-$ からなる群より選択され、 R_5 が、 $-\text{H}$ または単純($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$)アルキルからなる群より選択され、 R_6 が、 $-\text{P}^2$ 、単純($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$)アルキルまたは単純($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$)アシルからなる群より選択される)のアミンの、構造F

30



(F)

40

(式中、 n が、1以上2以下の整数であり； m が、0以上2以下の整数であり； X が、 CH または N からなる群より選択され； R_1 が、 $-\text{CH}_2\text{NHP}^1$ および



からなる群より選択され、式中、 P^1 が、アミノ保護基であり； R_2 は、 X が CH である場合、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ および $-\text{NHP}^2$ からなる群より選択され、 X が N である場合、 $-\text{P}^2$ またはアセチルからなる群より選択され； R_3 が、ベンジルオキシカルボニルおよびベンジルスルホニルからなる群より選択され；各 P^2 が、独立して、アミノ保護基である)から誘導される活性カルボン酸によるアシル化によって調製されてもよい。アミノ保護基 P^1 および P^2 のその後の

50

開裂により、本発明の化合物が得られる。一連の脱保護工程が、段落 [00034] に記載されている。

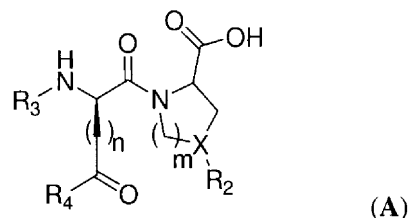
【 0 0 4 3 】

一般式Fの化合物は、段落 [00033] ~ [00042] に記載されるプロセスのいずれかによって調製することができ、ここで、 R_4 が、 OP^3 であり、 P^3 が、全ての他の保護基の存在下で除去され得るカルボキシル保護基である。 P^3 のその後の除去により、一般式Fの化合物が得られる。

【 0 0 4 4 】

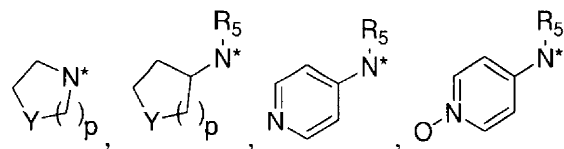
本発明の化合物をもたらす段落 [00033] ~ [00043] に記載されるプロセスに使用される主な中間体は、それ自体が、本発明の態様である。これには、一般式A

10



(式中、 n が、1以上2以下の整数であり； m が、0以上2以下の整数であり； X が、CHまたはNからなる群より選択され； R_2 は、 X がCHである場合、 $-H$ 、 $-OH$ および $-NHP^2$ からなる群より選択され、 X がNである場合、 $-P^2$ またはアセチルからなる群より選択され； R_3 が、 $-P^2$ 、ベンジルオキシカルボニルおよびベンジルスルホニルからなる群より選択され； R_4 が、 $-OP^3$ 、

20

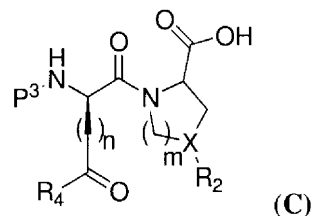


からなる群より選択され、式中、 p が、1以上2以下の整数であり、 Y が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、メチレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(NHP^2)-$ または $-N(R_6)-$ からなる群より選択され、 R_5 が、 $-H$ または単純($C_1 \sim C_3$)アルキルからなる群より選択され、 R_6 が、 $-P^2$ 、単純($C_1 \sim C_3$)アルキルまたは単純($C_1 \sim C_3$)アシルからなる群より選択され；各 P^2 が、独立して、アミノ保護基であり； P^3 が、カルボキシル保護基である)を有する化合物が含まれる。

30

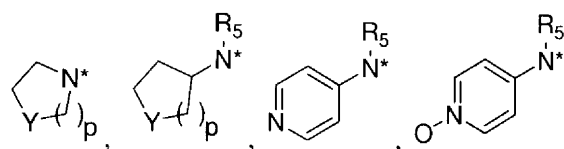
【 0 0 4 5 】

同様に、一般式C



(式中、 n が、1以上2以下の整数であり； m が、0以上2以下の整数であり； X が、CHまたはNからなる群より選択され； R_2 は、 X がCHである場合、 $-H$ 、 $-OH$ および $-NHP^2$ からなる群より選択され、 X がNである場合、 $-P^2$ またはアセチルからなる群より選択され； R_4 が、 $-OP^4$ 、

40



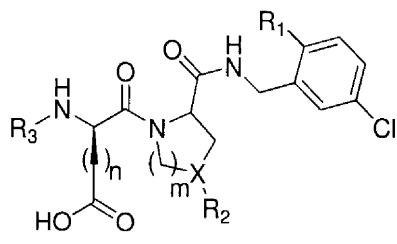
からなる群より選択され、式中、 p が、1以上2以下の整数であり、 Y が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、メチレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(NHP^2)-$ または $-N(R_6)-$ からなる群より選択され、 R_5 が、 $-H$ または単純($C_1 \sim C_3$)アルキルからなる群より選択され

50

、 R_6 が、 $-P^2$ 、単純($C_1 \sim C_3$)アルキルまたは単純($C_1 \sim C_3$)アシルからなる群より選択され；各 P^2 が、独立して、アミノ保護基であり； P^4 が、カルボキシル保護基であり； P^3 が、各 P^2 の存在下で開裂され得るアミノ保護基である)を有する化合物も、本発明の態様として含まれる。

【0046】

同様に、一般式F



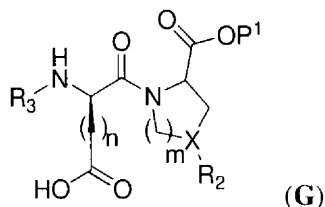
(式中、 n が、1以上2以下の整数であり； m が、0以上2以下の整数であり； X が、CHまたはNからなる群より選択され； R_1 が、 $-CH_2NHP^1$ および



からなる群より選択され、式中、 P^1 が、アミノ保護基であり； R_2 は、 X がCHである場合、 $-H$ 、 $-OH$ および $-NHP^2$ からなる群より選択され、 X がNである場合、 $-P^2$ またはアセチルからなる群より選択され； R_3 が、 $-P^2$ 、ベンジルオキシカルボニルおよびベンジルスルホンニルからなる群より選択され；各 P^2 が、独立して、アミノ保護基である)を有する化合物も、本発明の態様として含まれる。

【0047】

同様に、下記式G



(式中、 n が、1以上2以下の整数であり； m が、0以上2以下の整数であり； X が、CHまたはNからなる群より選択され； R_2 は、 X がCHである場合、 $-H$ 、 $-OH$ および $-NHP^2$ からなる群より選択され、 X がNである場合、 $-P^2$ またはアセチルからなる群より選択され； R_3 が、 $-P^2$ 、ベンジルオキシカルボニルおよびベンジルスルホンニルからなる群より選択され； P^1 が、カルボキシル保護基であり；各 P^2 が、独立して、アミノ保護基である)を有する化合物も、本発明の態様として含まれる。

【0048】

本発明の化合物、非限定的に、例示のセクション中の化合物の調製に使用される中間体の代表例が記載される。これらの中間体は、それ自体が、本発明の化合物である。

【0049】

本発明は、患者の心血管疾患、血栓疾患または血栓塞栓イベントの治療または予防のための方法であって、それを必要とする患者に、有効量の式Iの少なくとも1種の化合物を投与する工程を含む方法も提供する。

【0050】

本発明の化合物は、血液凝固カスケードの治療的調節に有用である。本明細書において使用される際、「治療的調節」には、抗凝固、およびインビロ安定化または生来の止血活性の促進が適応となる病態が含まれる。特に、化合物は、患者の心血管疾患、血栓症状または血栓塞栓イベントの治療または予防に有用である。これらの患者において、再かん流を確立するか、または患者の血液循環の閉塞を遅延させる必要性があり、これは、本発

10

20

30

40

50

明の化合物の投与によって行われ得る。このような治療を必要とする患者には、手術、特に臓器移植および心臓外科手術を受ける患者、ならびに止血の後天性または先天性障害を抱える患者が含まれる。

【0051】

本発明の組成物で治療され得る対象としては、急性冠症候群、心房細動、深部静脈血栓症および肺塞栓症、急性播種性血管内凝固、およびヘパリン起因性血小板減少症（HIT）に罹患した患者、ならびに経皮冠動脈インターベンション、心臓手術のための心肺バイパス、体外生命維持のための体外式膜型人工肺循環、インターベンションによる心臓治療（血管形成術およびステント移植）、および血液ろ過を必要とする患者が挙げられるが、それに限定されるわけではない。

10

【0052】

他の好ましい態様において、本発明の化合物は、炎症が成人呼吸窮迫症候群、敗血症性ショック、敗血症および再かん流傷害からなる群より選択される疾病によって引き起こされる状況を含め、患者のトロンビン誘導性炎症を治療または予防するのに使用することができ；本発明の化合物は、血餅結合トロンビンによって引き起こされる患者の血栓付着を阻害するのに使用することができ；本発明の化合物は、患者の血小板依存性血栓症を阻害するのに使用することができ；本発明の化合物は、患者の播種性血管内凝固を治療または予防するのに使用することができる。

【0053】

好ましくは、1種または複数種の化合物は、上述される薬学的組成物の形態で投与される。好適な用量が、具体的な化合物、投与経路、治療される病態、および患者の止血状態によって変わるであろうことを、当業者は理解するであろう。一般に、1mg～500mgの範囲の1日用量が有効であろう。有効な投与レベルは、当業者の能力の十分範囲内にある通常の用量決定試験によって決定することができる。投与は、（例えば、静脈ラインを介して）連続であってもよく、または単位用量が、インビボ有効濃度を維持するのに必要なだけ、1日1回または複数回投与され得る。好ましくは、投与は、血液凝固カスケードの治療的調節が必要とされる期間中、0.01～10 μg/mlの範囲の平均血中濃度を維持するように調整される。

20

【0054】

本発明は、それを必要とする患者におけるヒトトロンビンおよびXa因子を二重阻害するための方法であって、有効量の式Iの1種または複数種の化合物を該患者に投与する工程を含む方法をさらに提供する。有効な用量は、上述されるように決定される。

30

【0055】

本発明は、血液凝固カスケードの治療的調節、ヒトトロンビンおよびXa因子の二重阻害のための医薬の製造における式Iの化合物の使用も提供する。

【0056】

本発明の別の態様において、本発明の化合物は、患者に挿入される侵襲的装置の表面を被覆するための組成物の製造に使用され得る。好ましい態様において、侵襲的装置は、血液に接触する侵襲的装置である。このような装置の例は、プロテアーゼ、ステント、シャント、カテーテルまたは局所薬物送達装置である。本明細書において使用される際、侵襲的装置は、ヒトまたは動物患者に埋め込み可能な任意の好適な医療機器であり得る。このような埋め込み型装置の例としては、自己拡張型ステント、バルーン拡張型ステント、ステントグラフト、グラフト（例えば、大動脈グラフト）、心臓代用弁、脳脊髄液シャント、ペースメーカー電極、カテーテル、心内膜リード、吻合装置およびコネクタ、ねじなどの整形外科用インプラント、脊椎インプラント、ならびに電気刺激装置が挙げられるが、それに限定されるわけではない。装置の基本構造は、実質的にあらゆる設計のものであり得る。装置は、非限定的に、ステンレス鋼、チタン、タンタル、ニッケル-チタン合金、白金-イリジウム合金、金、マグネシウム、またはそれらの組合せなどの、金属材料または合金で作製され得る。生体吸収性または生体安定性ポリマーを含むポリマーから作製される装置も、本発明の態様とともに使用され得る。

40

50

【 0 0 5 7 】

好ましい態様において、本発明の化合物で治療される患者はヒトである。

【 0 0 5 8 】

以下の実施例は、例として示され、本発明を詳細に例示し、説明することが意図される。本発明の範囲は、示される実施例に限定されない。

【 実施例 】

【 0 0 5 9 】

実施例1：二重トロンビン / Xa因子阻害剤の合成

分析方法

【 0 0 6 0 】

A.1.1 分析HPLC 1

可変項目	パラメータ
装置	Shimadzu LC-10A システム
カラム	Phenomenex Luna C ₁₈ 100 Å, 5 μm カラム, 4.6 × 250 mm
移動相	A: TFA, 水中 0.1%(v/v); B: TFA, メタノール中 0.1 %(v/v)
方法	1分当たり1 % の B の直線勾配
流量	1.0 mL/分
検出波長	UV 220 nm
カラム温度	25°C
注入量	30 μl

【 0 0 6 1 】

A.1.2 分析HPLC 2

可変項目	パラメータ
装置	Agilent 1100 シリーズ LC/MSD
カラム	Phenomenex Onyx monolithic C ₁₈ カラム, 2.0 × 50 mm
移動相	A: ギ酸, 水中 0.1%(v/v); B: ギ酸, メタノール中 0.1 %(v/v)
方法	1分当たり15または13.3 % の B の直線勾配
流量	0.6 mL/分
検出波長	UV 220 nm
カラム温度	25°C
注入量	20 μl

【 0 0 6 2 】

A.1.3 分取HPLC

可変項目	パラメータ
装置	Shimadzu LC-8A システム
カラム	Phenomenex Luna C ₈ (2) 100 Å, 5 μm カラム, 30 × 250 mm
移動相	A: TFA, H ₂ O 中 0.1%(v/v); B: TFA, メタノール中 0.09%(v/v)
方法	120分で45 % の B の直線勾配
流量	20.0 mL/分
検出波長	UV 220 nm
カラム温度	30°C

【 0 0 6 3 】

A.1.4 質量分析

質量スペクトルを、Esquire HCT ESI - MS (Bruker Daltonics) またはAgilentシングル四重極型ESI - MSで記録した。

【 0 0 6 4 】

略語

10

20

30

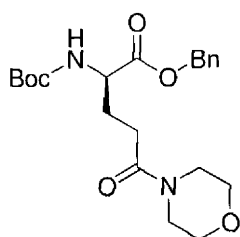
40

Ac	アセチル	
Amb(2-AMe[Boc]-5-Cl)	(2-アミノメチル-4-クロロベンジル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル	
Amb(2-AMe-5-Cl)	4-クロロ-1,2-ベンゼンジメタンアミン	
Asp	アスパラギン酸	
Aze	アゼチジン-2-カルボン酸	
Bn	ベンジル	
Boc	tert.-ブチルオキシカルボニル	
Bzls	ベンジルスルホニル	10
CAS	ケミカル・アブストラクト・サービス登録番号	
Cbz	ベンジルオキシカルボニル	
DCM	ジクロロメタン	
DIEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
EDCxHCl	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩	
EtOH	エタノール	
Fmoc	フルオレニルメチルオキシカルボニル	20
Glu	グルタミン酸	
HBTU	O-ベンゾトリアゾール-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
HOBT	ヒドロキシベンゾトリアゾール	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
Hyp	4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸	
iPrOH	2-プロパノール	
mCPBA	3-クロロペルオキシ安息香酸	
Me	メチル	30
MeOH	メタノール	
MS	質量分析	
NMM	N-メチルモルホリン	
Pro	プロリン	
PyBop	ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート	
sat.	飽和	
tBu	tert-ブチル	
TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	40
THF	テトラヒドロフラン	
TLC	薄層クロマトグラフィー	

【 0 0 6 5 】

1. 前駆体の合成：

1.1 Boc - D - Glu (モルホリノ) - OBn



乾燥DMF (60mL) 中のBoc - D - Glu - OBn (3.4g、10.0mmol) およびモルホリン (0.9mL、10.0mmol) の溶液に、HBTU (4.2g、11.0mmol) およびDIEA (4.3mL、25.0mmol) を0 で加えた。混合物を、0 で15分間および室温で2.0時間撹拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、残渣を、酢酸エチルに溶解させ、続いて、5%のKHSO₄水溶液、飽和NaHCO₃水溶液、および塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を真空下で蒸発させた。

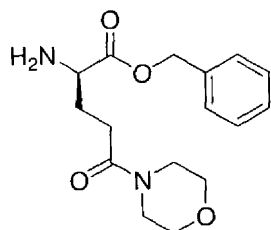
10

収量：4.4g (>100%、白色粉末)

HPLC：76.7%のB HPLC 1；MS計算値：406.5、実測値407.1 (M+H)⁺

【0066】

1.2 H - D - Glu (モルホリノ) - OBn × TFA



20

DCM (10mL) 中の化合物1.1 (4.1g、10.0mmol) の溶液に、TFA (10mL) を加えた。混合物を室温で1.0時間撹拌した。溶媒を真空下で蒸発させたところ、粗表題化合物が得られた。

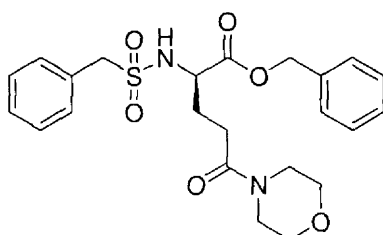
収量：4.0g (98%、油)

HPLC：44.7%のB HPLC 1；MS計算値：306.2、実測値307.0 (M+H)⁺

【0067】

1.3 Bzls - D - Glu (モルホリノ) - OBn

30



DCM (50mL) 中の化合物1.2 (3.0g、7.1mmol) の溶液に、Bzls - クロリド (2.0g、10.7mmol) およびTEA (3.0mL、21.4mmol) を0 で加え、混合物を3時間撹拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、残渣を、酢酸エチルに溶解させ、5%のKHSO₄水溶液、飽和NaHCO₃水溶液および塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮乾固させたところ、表題化合物が得られた。

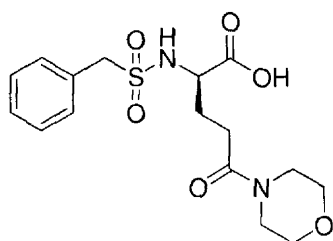
40

収量：3.0g (92%、油)。

HPLC：73.4%のB HPLC 1；MS計算値：460.5、実測値461.0 (M+H)⁺

【0068】

1.4 Bzls - D - Glu (モルホリノ) - OH



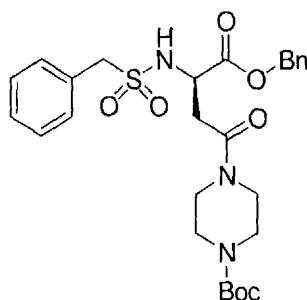
エタノール (30mL) 中の化合物1.3 (3.0g、6.5mmol) の溶液に、窒素下で室温で10%の Pd/C (30mg) を加えた。窒素を水素によって置換し、混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を、窒素でフラッシュし、セライトを通してろ過し、溶媒を真空下で蒸発させたところ、粗表題化合物が得られた。

収量：2.3g (95%、固体)。

HPLC：64.3%のB HPLC 1；MS計算値：370.4、実測値370.9 (M+H)⁺

【0069】

1.5 BzIs - D - Asp (1 - Boc - ピペラジン - 4 - イル) - OBn



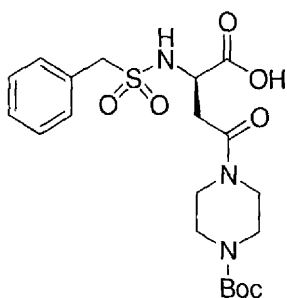
1.24 (0.62g、1.65mmol)、Boc - ピペラジンおよびカップリング試薬としてのPyBopを用いて、化合物1.1について記載される手順にしたがって、表題化合物を調製した。

収量：1.4g (88%、白色発泡体)

HPLC：77.0%のB HPLC 1；MS計算値：545.2、実測値544.0 (M-H)⁻

【0070】

1.6 BzIs - D - Asp (1 - Boc - ピペラジン - 4 - イル) - OH



ジオキサン (5mL) 中のベンジルエステル1.5 (1.42g、2.6mmol) と1MのLiOH水溶液 (5mL) との混合物を、室温で4時間攪拌した。5mLの1NのHClの添加によって反応を停止し、溶媒を真空下で蒸発させ、残渣を、酢酸エチルに溶解させ、続いて、5%のKHSO₄水溶液、および塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を真空下で蒸発させたところ、表題化合物が得られた。

収量：1.1g (90%、白色発泡体)

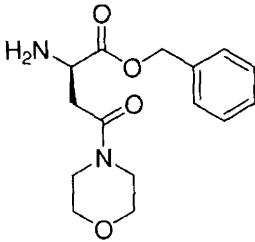
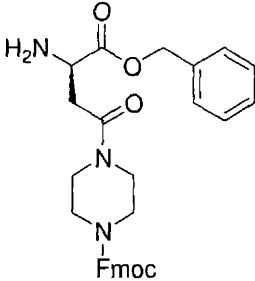
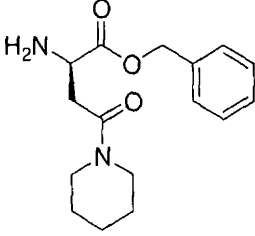
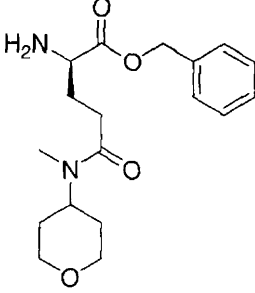
HPLC：63.9%のB HPLC 1；MS計算値：455.2、実測値453.9 (M-H)⁻

【0071】

化合物1.1について記載される手順にしたがって、表1に列挙される化合物を調製し、化合物1.2または1.4について記載される手順にしたがって、中間体の脱保護を行った：

【0072】

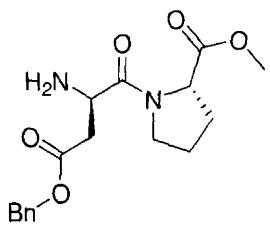
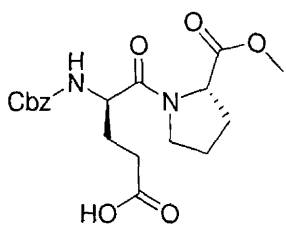
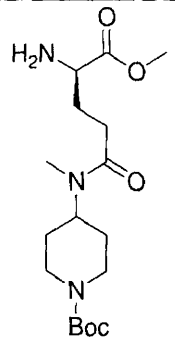
(表1)

番号	構造	前駆体	MS 計算値/ 実測値	HPLC % B
1.7		a) Boc-D-Asp-OBn b) モルホリン 1.2について行われる 脱保護と同様に 行われる脱保護	292.1/293.2 (M+H) ⁺	30.9 HPLC 2
1.8		a) Boc-D-Asp-OBn b) Fmoc-ピペラジン 1.2と同様に行われる脱保護	513.2/514.3 (M+H) ⁺	86.9 HPLC 2
1.9		a) Boc-D-Asp-OBn b) ピペリジン 1.2と同様に行われる脱保護	290.2/291.1 (M+H) ⁺	48.5 HPLC 2
1.10		a) Boc-D-Glu-OBn b) CAS 220641-87-2 1.2と同様に行われる脱保護	334.2/335.1 (M+H) ⁺	26.8 HPLC 1

10

20

30

番号	構造	前駆体	MS 計算値/ 実測値	HPLC % B
1.11		a) Boc-D-Asp(OBn)-OH b) H-Pro-OMe 1.2と同様に行われる脱保護	334.2/335.1 (M+H) ⁺	28.6 HPLC 1
1.12		a) Cbz-D-Glu(OtBu)-OH b) H-Pro-OMe 1.2と同様に行われる脱保護	392.2/415.0 (M+Na) ⁺	68.4 HPLC 1
1.13		a) Cbz-D-Glu-OMe b) 1-Boc-4-メチル- アミノピペリジン 1.4と同様に行われる脱保護	357.2/358.1 (M+Na) ⁺	45.7 HPLC 1

【 0 0 7 3 】

化合物1.3について記載される手順にしたがって、表2に列挙される化合物を調製し、化合物1.2、1.4または1.6について記載される手順にしたがって、中間体の脱保護を行った

:

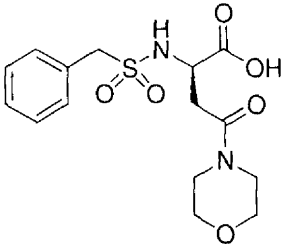
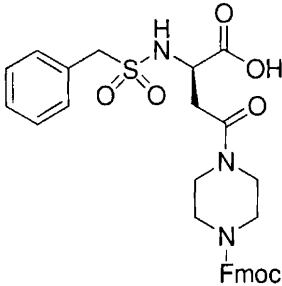
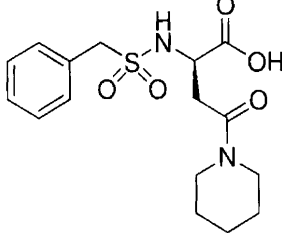
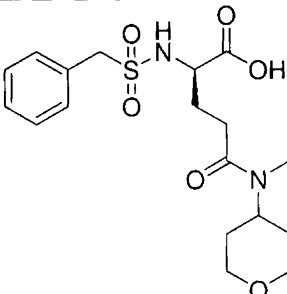
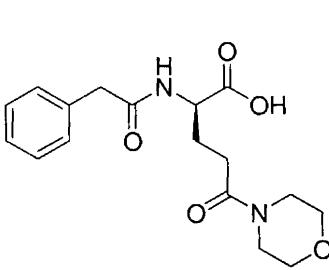
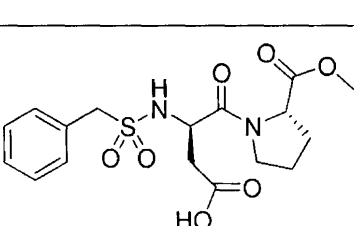
【 0 0 7 4 】

(表 2)

10

20

30

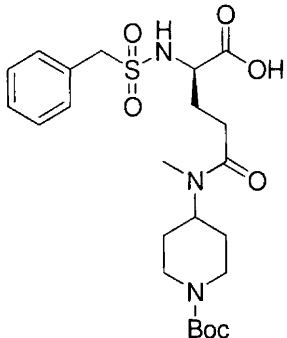
番号	構造	前駆体	MS 計算値/ 実測値	HPLC % B
1.14		a) 1.7 b) Bzls-クロリド 1.4と同様に 行われる脱保護	356.1/357.1 (M+H) ⁺	56.0 HPLC 2
1.15		a) 1.8 b) Bzls-クロリド 1.4と同様に 行われる脱保護	577.2/578.2 (M+H) ⁺	100.0 HPLC 2
1.16		a) 1.9 b) Bzls-クロリド 1.4と同様に 行われる脱保護	354.1/355.0 (M+H) ⁺	74.1 HPLC 2
1.17		a) 1.10 b) Bzls-クロリド 1.6と同様に 行われる脱保護	398.2/397.0 (M-H) ⁻	64.1 HPLC 1
1.18		a) 1.2 b) 塩化フェナセチル 溶媒として1:1の エタノール/酢酸を 用いて1.4と同様に 行われる脱保護	334.2/335.0 (M+H) ⁺	63.3 HPLC 1
1.19		a) H-D-Asp(OBn)-L- Pro-OMe b) Bzls-クロリド 1.4と同様に 行われる脱保護	398.1/399.0 (M+H) ⁺	50.8 HPLC 1

10

20

30

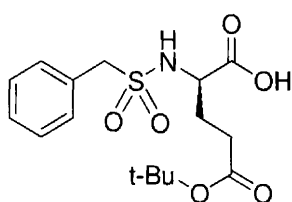
40

番号	構造	前駆体	MS 計算値/ 実測値	HPLC % B
1.20		a) 1.13 b) Bzls-クロリド 1.6と同様に 行われる脱保護	497.2/496.1 (M-H) ⁻	71.0 HPLC 1

10

【 0 0 7 5 】

1.21 Bzls - D - Glu (OtBu) - OH



20

H - D - Glu (OtBu) - OH × H₂O (1.0g、4.5mmol) と、1MのNaOH水溶液 (4.5mL、4.5mmol) と、ジオキサン (30mL) と、水 (15mL) との混合物に、Bzls - クロリド (4.9g、25.8mmol) の溶液を、30回に分けて、24時間にわたって加えた。1MのNaOH水溶液の添加によってpHを8～9に維持した。TLCによって出発材料がもはや検出されなくなるまで撹拌を続けた。溶媒を真空下で蒸発させ、残渣を、酢酸エチルと5%のKHSO₄水溶液とに分液した。有機層を、5%のKHSO₄水溶液および塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で蒸発させたところ、表題化合物が得られた。

収量：1.6g (100%、白色固体)。

HPLC：66.5%のB HPLC 1；MS計算値：357.1、実測値355.8 (M - H)⁻

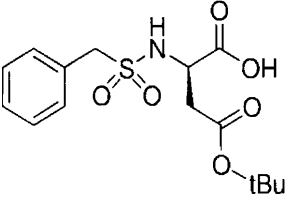
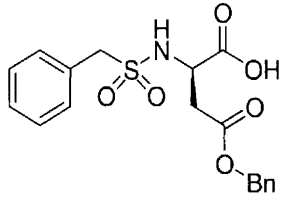
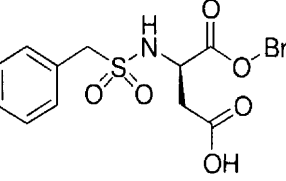
【 0 0 7 6 】

30

化合物1.21について記載される手順にしたがって、表3に列挙される化合物を調製した。

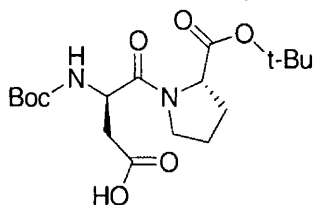
【 0 0 7 7 】

(表3)

番号	構造	前駆体	MS 計算値/ 実測値	HPLC % B
1.22		a) H-D-Asp(OtBu)-OH b) Bzls-クロリド	343.1/342.0 (M-H) ⁻	34.4 HPLC 2
1.23		a) H-D-Asp(OBn)-OH b) Bzls-クロリド	377.1/375.9 (M-H) ⁻	60.1 HPLC 1
1.24		a) H-D-Asp(OBn) b) Bzls-クロリド	377.1/377.8 (M+H) ⁺	55.2 HPLC 1

【 0 0 7 8 】

1.25 Boc - D - Asp - L - Pro - OtBu



EtOH (15mL) 中の、Boc - D - Asp (OBn) - OH (2.0g、6.2mmol) と、L - Pro - OtBu (1.3g、6.2mmol) と、HOBt (125mg、0.9mmol) との混合物に、DIEA (2.4mL、13.6mmol) を加えた。混合物を、溶解が完了するまで攪拌し、氷浴中で冷却した。EDC×HCl (1.4g、7.4mmol) を加え、混合物を室温で6.0時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、100mLの酢酸エチルおよび50mLの5%のNaH₂PO₄中に取り込んだ。有機層を回収し、50mLの5%のNaH₂PO₄および2×50mLの飽和NaHCO₃で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。SiO₂クロマトグラフィー (DCM中1%のTEA) による精製の後、MeOHを溶媒として用いて、化合物1.4について記載される手順にしたがって、得られた中間体の脱保護を行ったところ、表題化合物が得られた。

収量：1.82g (72%、白色発泡体)

HPLC：93.3%のB HPLC 2；MS計算値：386.2、実測値385.0 (M-H)⁻

【 0 0 7 9 】

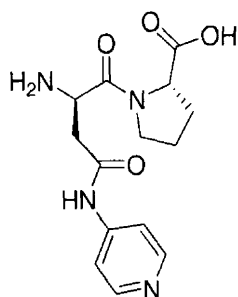
1.26 H - D - Asp (4 - アミノ - ピリジン) - L - Pro - OH

10

20

30

40



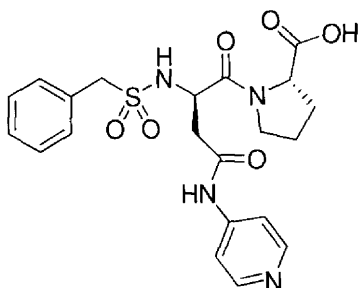
THF (40mL) 中の化合物1.25 (908mg、2.4mmol) の溶液に、TEA (360 μ l、2.6mmol) を加えた。-10 (浴温度) で、クロロギ酸イソブチル (307 μ l、2.4mmol) を滴下して加えた。混合物を -10 で1時間攪拌した。4 - アミノピリジン (221mg、2.4mmol) を一度に加えた。混合物を自然に室温にし、合計6時間攪拌した。揮発物を真空下で除去した。混合物を、100mLの酢酸エチル、続いて、50mLの飽和NaHCO₃に溶解させた。Na₂CO₃を用いて、pHを9に調整した。有機層を分離し、水層を3 \times 50mLの4 : 1のCHCl₃ : iPrOHで抽出した。組み合わされた有機物を、Na₂SO₄上で乾燥させ、1 : 1のSiO₂ : セライトのパッドを通してろ過し、真空下で濃縮した。化合物1.2について記載される手順にしたがって、得られた中間体を脱保護したところ、表題化合物が得られ、これを次の工程に直接使用した。

収量 : 該当なし (使用済み粗物質 (used crude)、シロップ)。

HPLC : 34.6% のB HPLC 2 ; MS計算値 : 306.1、実測値307.0 (M + H) ⁺

【 0 0 8 0 】

1.27 Bzls - D - Asp (4 - アミノ - ピリジン) - L - Pro - OH



粗中間体1.26を精製せずに用いて、化合物1.21に記載される手順にしたがって、化合物1.27を調製した。得られた粗中間体を、次の工程に直接使用した。

収量 : 該当なし (使用済み粗物質、ガム)。

HPLC : 37.4% のB HPLC 2 ; MS計算値 : 460.1、実測値461.2 (M + H) ⁺

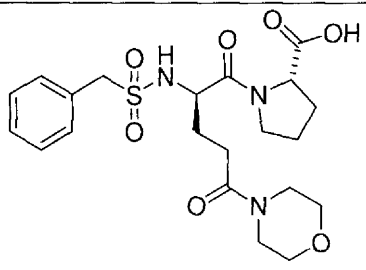
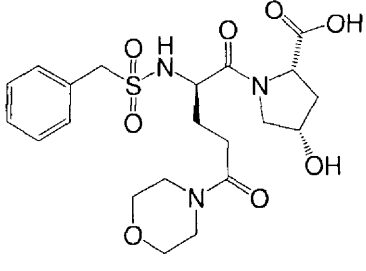
【 0 0 8 1 】

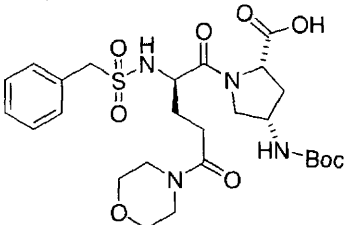
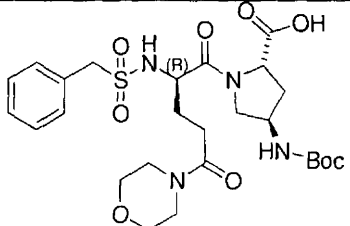
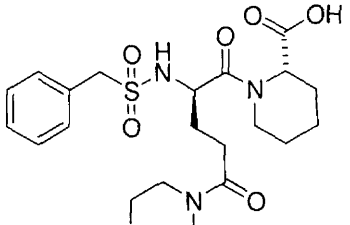
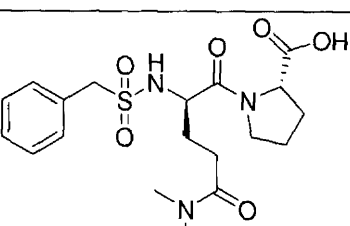
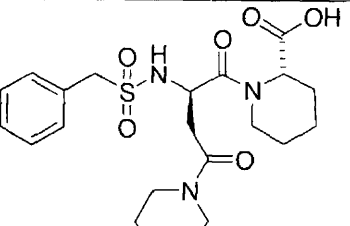
化合物1.1について記載される手順にしたがって、表4に列挙される化合物を調製し、化合物1.2、1.4または1.6について記載される手順にしたがって、中間体の脱保護を行った

:

【 0 0 8 2 】

(表4)

番号	構造	前駆体	MS 計算値/ 実測値	HPLC % B
1.28		a) 1.4 b) H-L-Pro-OMe 1.6と同様に 行われる脱保護	467.2/468.0 (M+H) ⁺	68.7 HPLC 1
1.29		a) 1.4 b) H-cis-Hyp-OMe x HCl 1.6と同様に 行われる脱保護	483.2/481.9 (M-H) ⁻	60.5 HPLC 1

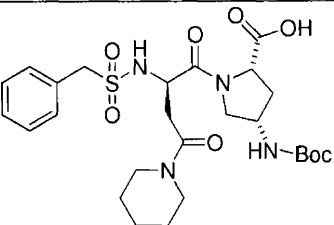
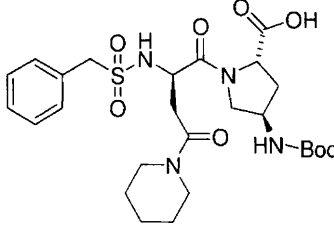
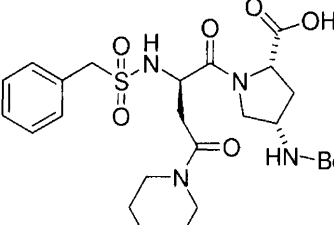
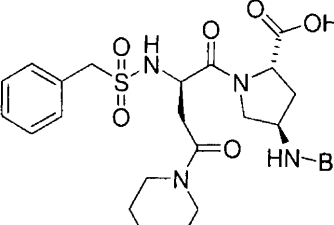
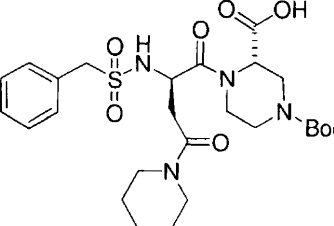
番号	構造	前駆体	MS 計算値/ 実測値	HPLC % B
1.30		a) 1.4 b) CAS 168263-82-9 1.6と同様に 行われる脱保護	582.2/581.1 (M-H) ⁻	68.2 HPLC 1
1.31		a) 1.4 b) CAS 473806-21-2 1.6と同様に 行われる脱保護	582.2/583.2 (M+H) ⁺	64.8 HPLC 1
1.32		a) 1.4 b) CAS 18650-39-0 1.6と同様に 行われる脱保護	481.2/482.2 (M+H) ⁺	74.0 HPLC 2
1.33		a) 1.20 b) H-L-Pro-OMe 1.6と同様に 行われる脱保護	594.3/617.1 (M+Na) ⁺	69.88 HPLC 1
1.34		a) 1.14 b) CAS 18650-39-0 1.6と同様に 行われる脱保護	467.2/468.1 (M+H) ⁺	73.1 HPLC 2

10

20

30

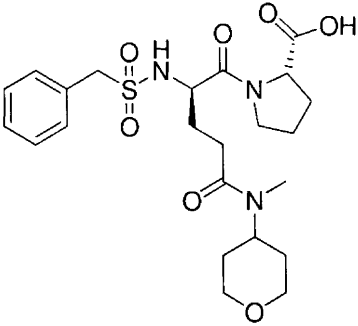
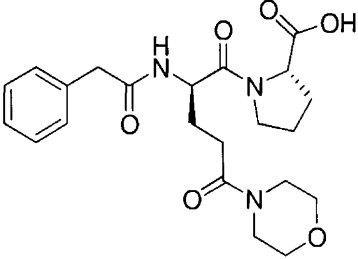
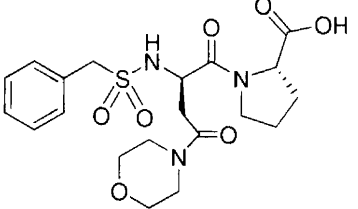
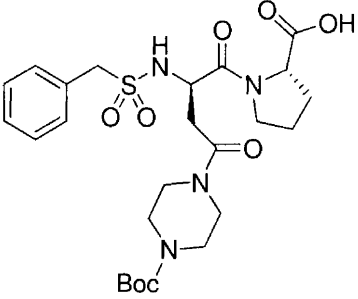
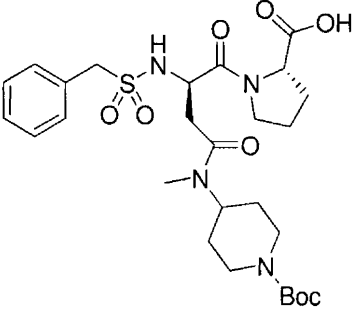
40

番号	構造	前駆体	MS 計算値/ 実測値	HPLC % B
1.35		a) 1.16 b) CAS 168263-82-9 1.6と同様に 行われる脱保護	566.2/567.1 (M+H) ⁺	90.7 HPLC 2
1.36		a) 1.16 b) CAS 473806-21-2 1.6と同様に 行われる脱保護	566.2/567.1 (M+H) ⁺	92.9 HPLC 2
1.37		a) 1.6 b) CAS 168263-82-9 1.6と同様に 行われる脱保護	667.3/668.1 (M+H) ⁺	74.9 % B HPLC 1
1.38		a) 1.6 b) CAS 473806-21-2 1.6と同様に 行われる脱保護	667.3/668.1 (M+H) ⁺	74.9 % B HPLC 18
1.39		a) 1.16 b) CAS 314741-39-4 1.6と同様に 行われる脱保護	566.2/567.1 (M+H) ⁺	91.0 HPLC 2

10

20

30

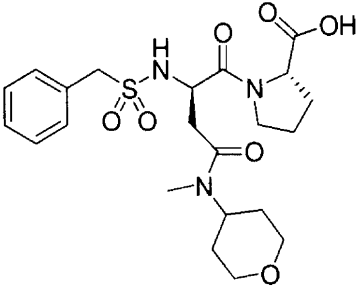
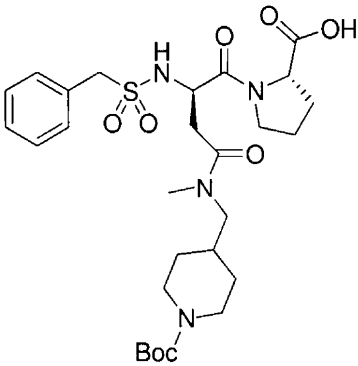
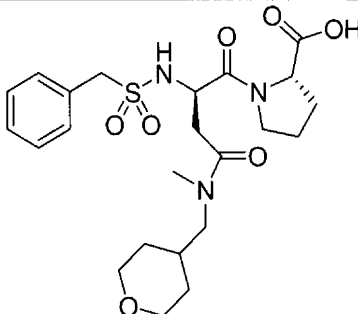
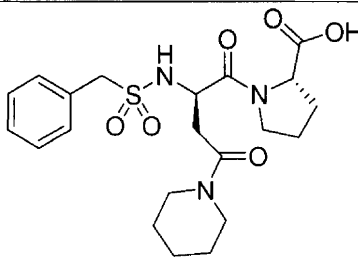
番号	構造	前駆体	MS 計算値/ 実測値	HPLC % B
1.40		a) 1.17 b) H-L-Pro-OtBu 1.2と同様に 行われる脱保護	495.2/496.1 (M+H) ⁺	52.6 HPLC 1
1.41		a) 1.18 b) H-L-Pro-OtBu 1.2と同様に 行われる脱保護	431.2/429.9 (M-H) ⁻	61.2 HPLC 1
1.42		a) 1.14 b) H-L-Pro-OtBu 1.2と同様に 行われる脱保護	453.2/452.4 (M-H) ⁻	51.0 HPLC 1
1.43		a) 1.19 b) Boc-ピペラジン 1.6と同様に 行われる脱保護	552.2/551.1 (M-H) ⁻	55.7 HPLC 1
1.44		a) 1.19 b) Boc-4- メチルアミノ-ピペリジン 1.6と同様に 行われる脱保護	580.3/579.1 (M-H) ⁻	55.2 HPLC 1

10

20

30

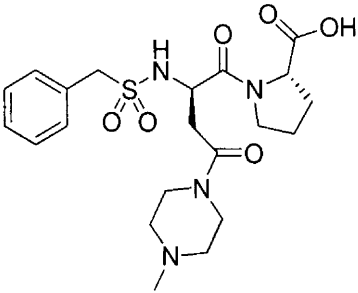
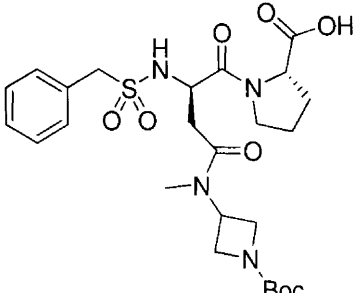
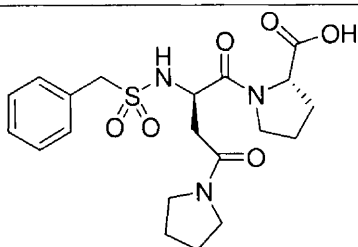
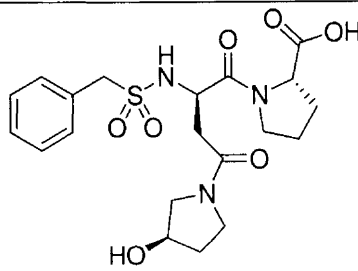
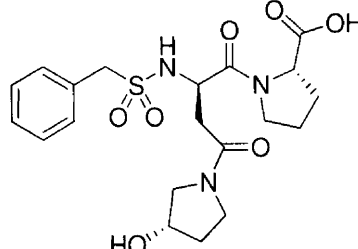
40

番号	構造	前駆体	MS 計算値/ 実測値	HPLC % B
1.45		a) 1.19 b) CAS 220641-87-2 1.6と同様に 行われる脱保護	481.2/482.1 (M+H) ⁺	52.8 HPLC 1
1.46		a) 1.19 b) CAS 138022-02-3 1.6と同様に 行われる脱保護	594.3/595.3 (M+H) ⁺	92.8 HPLC 2
1.47		a) 1.19 b) CAS 439081-52-4 1.6と同様に 行われる脱保護	495.2/496.3 (M+H) ⁺	74.6 HPLC 2
1.48		a) 1.19 b) ピペリジン 1.6と同様に 行われる脱保護	451.2/452.2 (M+H) ⁺	78.4 HPLC 2

10

20

30

番号	構造	前駆体	MS 計算値/ 実測値	HPLC % B
1.49		a) 1.19 b) 1-メチル-ピペラジン 1.6と同様に 行われる脱保護	466.2/467.3 (M+H) ⁺	53.2 HPLC 1
1.50		a) 1.19 b) CAS 454703-20-9 1.6と同様に 行われる脱保護	552.2/551.2 (M-H) ⁻	46.3 HPLC 1
1.51		a) 1.19 b) ピロリジン 1.6と同様に 行われる脱保護	437.2/435.9 (M-H) ⁻	50.2 HPLC 1
1.52		a) 1.19 b) (R)-3-ピロリジノール 1.6と同様に 行われる脱保護	453.2/454.13 (M+H) ⁺	46.4 HPLC 1
1.53		a) 1.19 b) (S)-3-ピロリジノール 1.6と同様に 行われる脱保護	453.2/454.0 (M+H) ⁺	46,3 HPLC 1

10

20

30

40

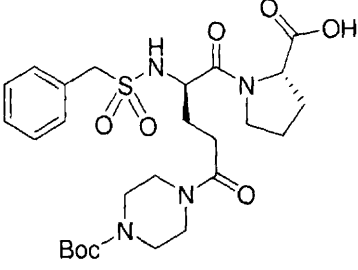
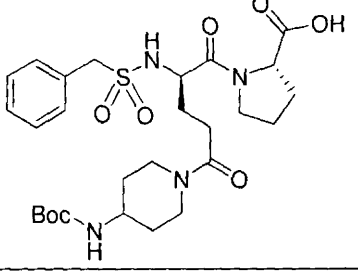
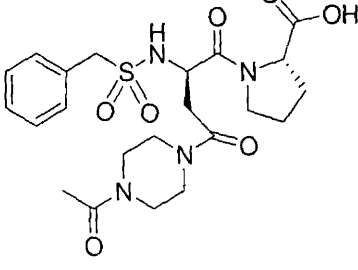
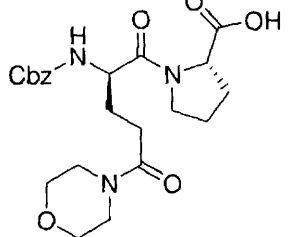
番号	構造	前駆体	MS 計算値/ 実測値	HPLC % B
1.54		a) 1.19 b) (R)-3-(Boc-アミノ)ピロリジン 1.6と同様に 行われる脱保護	552.2/551.0 (M-H) ⁻	65.0 HPLC 1
1.55		a) 1.19 b) (S)-3-(Boc-アミノ)ピロリジン 1.6と同様に 行われる脱保護	552.2/551.0 (M-H) ⁻	64.7 HPLC 1
1.56		a) 1.21 b) H-L-Pro-OMe 1.6と同様に 行われる脱保護	454.2/455.1 (M+H) ⁺	67.9 HPLC 1
1.57		1.56の副生成物	398.1/399.0 (M+H) ⁺	59.2 HPLC 1
1.58		a) 1.21 b) H-L-Pro-OMe 1.2と同様に 行われる脱保護	468.2/491.1 (M+Na) ⁺	71.8 HPLC 1
1.59		a) 1.23 b) H-L-Pro-OtBu 1.4と同様に 行われる脱保護 (室温の代わりに60℃)	440.2/439.3 (M-H) ⁻	71.1 HPLC 1

10

20

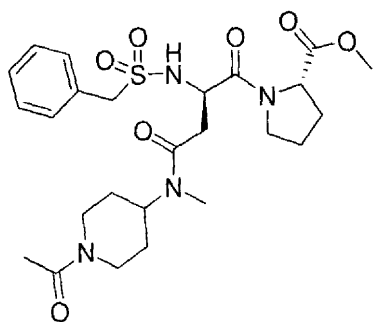
30

40

番号	構造	前駆体	MS 計算値/ 実測値	HPLC % B
1.60		a) 1.58 b) H-L-Pro-OMe 1.6と同様に行われる 脱保護	566.2/567.0 (M+H) ⁺	64.6 HPLC 1
1.61		a) 1.58 b) 4-N-Boc- アミノピペリジン 1.6と同様に行われる 脱保護	580.3/579.1 (M-H) ⁻	60.2 HPLC 1
1.62		a) 1.59 b) アセチル-ピペラジン 1.2と同様に行われる 脱保護	494.2/492.9 (M-H) ⁻	51.8 HPLC 1
1.63		a) 1.12 b) モルホリン 1.6と同様に行われる 脱保護	447.2/470.1 (M+Na) ⁺	54.8 HPLC 1

【 0 0 8 3 】

1.64 Bzls - D - Asp (N - [1 - Ac - ピペリジン - 4 - イル] - N - [メチル] アミド) - L
- Pro - OMe



1.44のメチルエステル前駆体を、1.2にしたがって脱保護した。DCM (50mL) 中の得られた中間体 (470mg、0.8mmol) の溶液に、TEA (0.6mL、4.5mmol) および無水酢酸 (181mg、1.7mmol) を加えた。混合物を室温で3.0時間撹拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、残渣を、酢酸エチルに溶解させ、続いて、5%のKHSO₄水溶液、飽和NaHCO₃水溶液、および塩水で

10

20

30

40

50

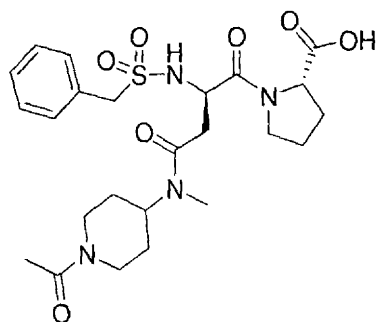
洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、溶媒を真空下で蒸発させたところ、表題化合物が得られた。

収量：413mg（100%、油）

HPLC：51.7%のB HPLC 1；MS計算値：536.2、実測値537.2（M+H）⁺

【0084】

1.65 Bzls-D-Asp（N-（1-Ac-ピペリジン-4-イル）-N-アミノメチル）-L-Pro-OH



10

化合物1.6について記載される手順にしたがって、化合物1.64（780mg、1.5mmol）を表題化合物へと転化した。

収量：135mg（18%、油）

HPLC：51.7%のB HPLC 1；MS計算値：522.2、実測値523.2（M+H）⁺

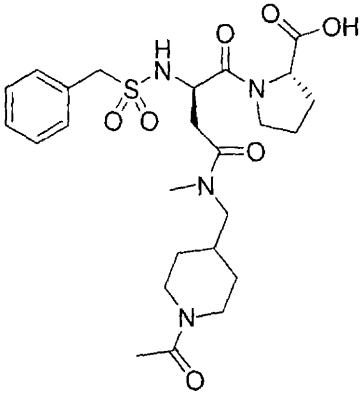
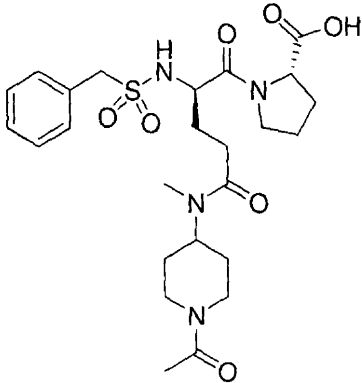
【0085】

化合物1.64について記載される手順にしたがって、表5に列挙される化合物を調製した後、化合物1.6について記載される手順にしたがって脱保護した：

【0086】

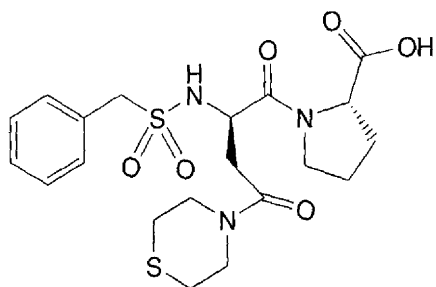
（表5）

20

番号	構造	前駆体	MS 計算値/ 実測値	HPLC % B
1.66		a) 1.46のメチルエステル 前駆体 b) 塩化アセチル	536.2/537.1 (M+H) ⁺	72.0 HPLC 2
1.67		a) 1.33のメチルエステル 前駆体 b) 無水酢酸	536.2/537.2 (M+H) ⁺	50.0 HPLC 1

【 0 0 8 7 】

1.68 BzIs - D - Asp (チオモルホリン) - L - Pro - OtBu



PyBopをカップリング試薬として用いて化合物1.1について記載される手順にしたがって、化合物1.59 (442mg、1.0mmol) およびチオモルホリンをカップリングし、化合物1.2について記載される手順にしたがって、得られた中間体を表題化合物へと転化した。

収量：465mg (99%、油)

HPLC：58.4%のB HPLC 1；MS計算値：469.1、実測値467.9 (M - H)⁻

【 0 0 8 8 】

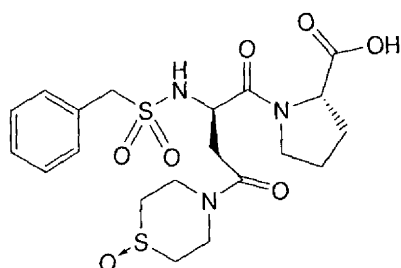
1.69 BzIs - D - Asp (1 - オキシド - チオモルホリン - 4 - イル) - L - Pro - OtBu

10

20

30

40



EtOH (5mL) 中の1.68 (205mg、0.4mmol) のtert - ブチルエステル前駆体の溶液に、NaI O₄ (111mg、0.5mmol) を0 で加えた。混合物を、0 で1時間、次に室温で一晩攪拌した。混合物を150mLの酢酸エチルおよび80mLの水に溶解させた。有機層を分離し、3×50mLの水および2×50mLの飽和塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。化合物1.2について記載される手順にしたがって、得られた中間体を表題化合物へと転化した。

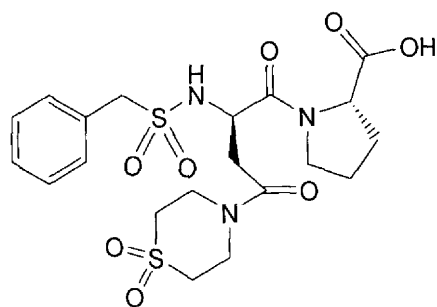
10

収量：150mg (77%、油)

HPLC：50.4%のB HPLC 1；MS計算値：485.1、実測値483.9 (M - H)⁻

【0089】

1.70 BzIs - D - Asp (1,1 - ジオキシド - チオモルホリン - 4 - イル) - L - Pro - OtBu



20

DCM (5mL) 中の1.68 (208mg、0.4mmol) のtert - ブチルエステル前駆体の溶液に、75%のmCPBA (191mg、0.8mmol) を室温で加え、混合物を4日間攪拌した。混合物を、50mLのDCMおよび50mLの水に溶解させた。有機層を分離し、2×50mLのNaHSO₃、3×50mLの飽和NaHCO₃および2×50mLの塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。化合物1.2について記載される手順にしたがって、得られた中間体を表題化合物へと転化した。

30

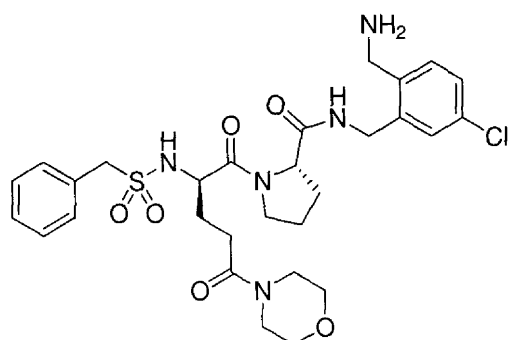
収量：52mg (26%、固体)

HPLC：57.1%のB HPLC 1；MS計算値：501.1、実測値499.9 (M - H)⁻

【0090】

2. 阻害剤の合成

2.1 BzIs - D - Glu (モルホリン) - L - Pro - Amb (2 - AMe - 5 - Cl) × 1TFA



40

化合物1.1について記載される手順にしたがって、化合物1.28 (193mg、0.41mmol) および(2 - アミノメチル - 4 - クロロベンジル) - カルバミン酸tert - ブチルエステル (CAS 439116 - 15 - 1) をカップリングした。化合物1.2について記載される手順にしたがって、得られた中間体を脱保護し、分取逆相HPLCによって精製したところ、表題化合物が得られた。

50

収量：170mg (56%、白色固体)

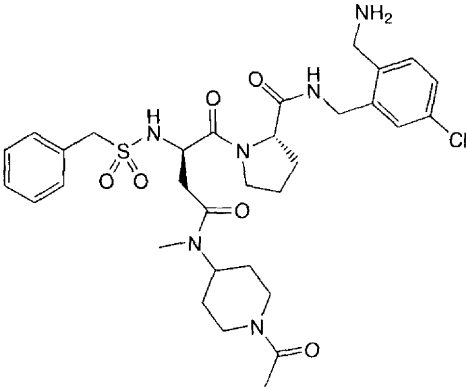
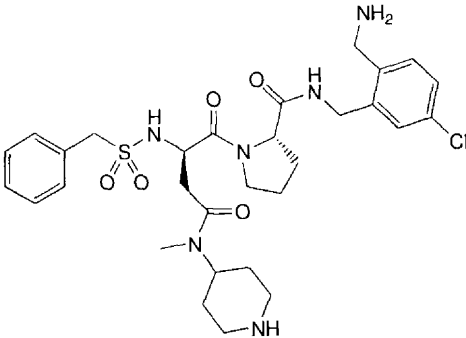
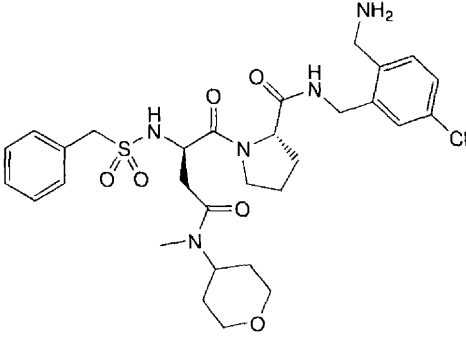
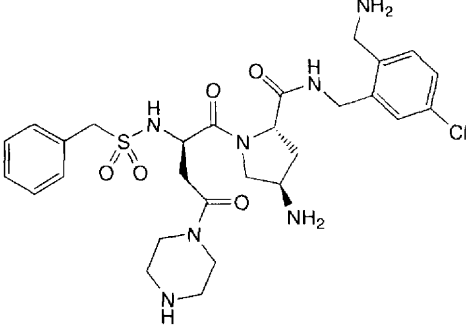
HPLC：52.2%のB HPLC 1；MS計算値：619.2、実測値620.3 (M+H)⁺

【0091】

化合物2.1について記載される手順にしたがって、表6に列挙される化合物を調製した：

【0092】

(表6)

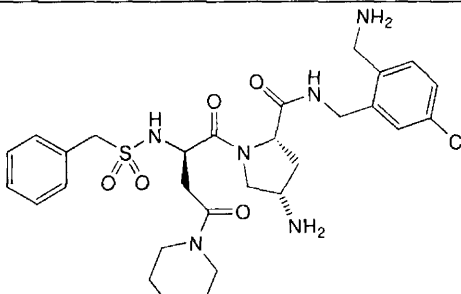
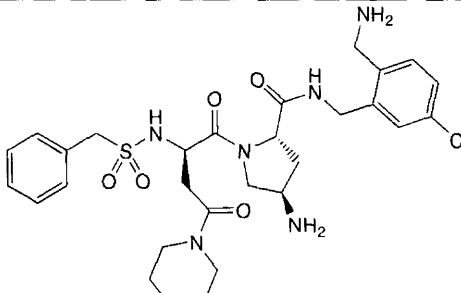
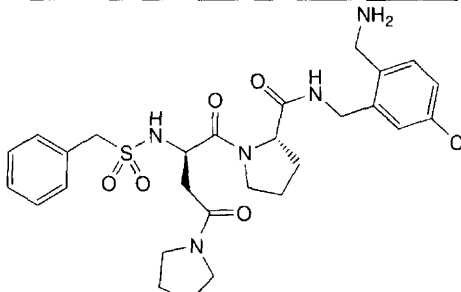
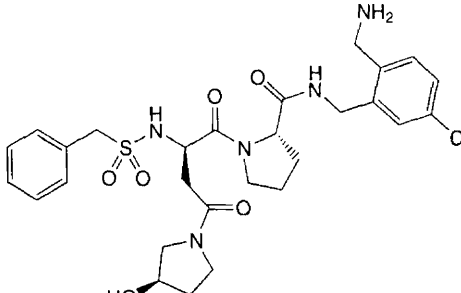
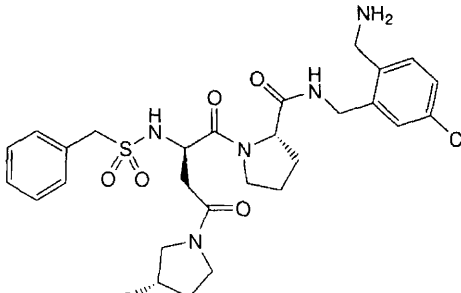
番号	構造	前駆体	MS 計算値/ 実測値	HPLC % B
2.2		a) 1.65	674.3/675.3 (M+H) ⁺	56.6 HPLC 1
2.3		a) 1.44	632.3/633.2 (M+H) ⁺	49.0 HPLC 1
2.4		a) 1.45	633.2/634.2 (M+H) ⁺	54.8 HPLC 1
2.5		a) 1.38	619.2/620.2 (M+H) ⁺	38.3 HPLC 1

10

20

30

40

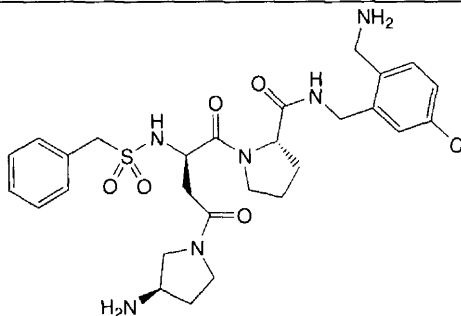
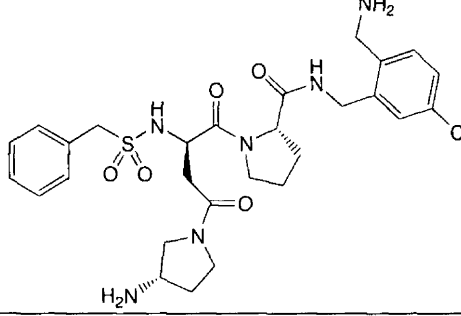
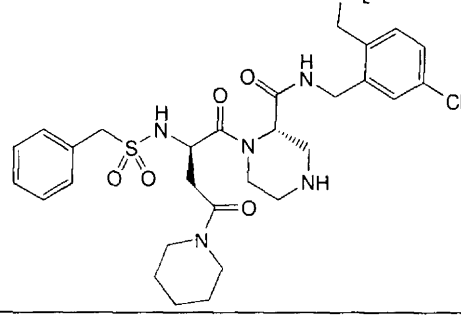
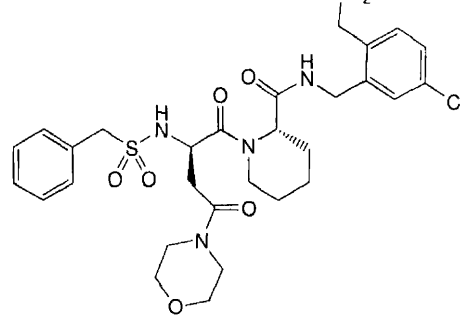
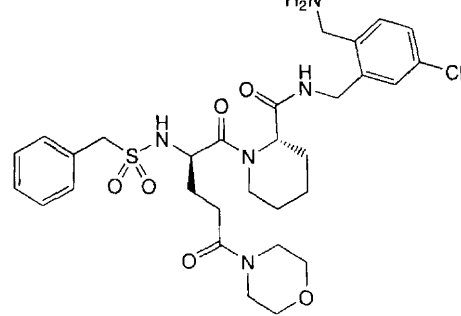
番号	構造	前駆体	MS 計算値/ 実測値	HPLC % B
2.6		a) 1.35	618.2/619.0 (M+H) ⁺	60.8 HPLC 2
2.7		a) 1.36	618.2/619.0 (M+H) ⁺	61.7 HPLC 2
2.8		a) 1.51	589.2/590.0 (M+H) ⁺	57.7 HPLC 1
2.9		a) 1.52	605.2/606.1 (M+H) ⁺	55.1 HPLC 1
2.10		a) 1.53	605.2/606.1 (M+H) ⁺	54.9 HPLC 1

10

20

30

40

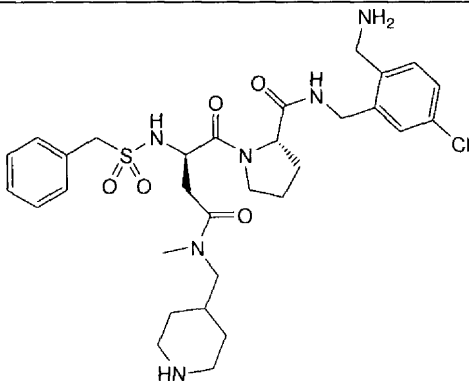
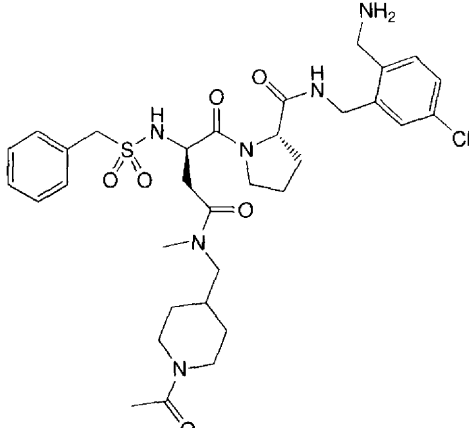
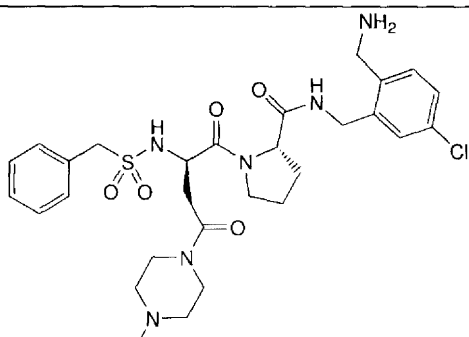
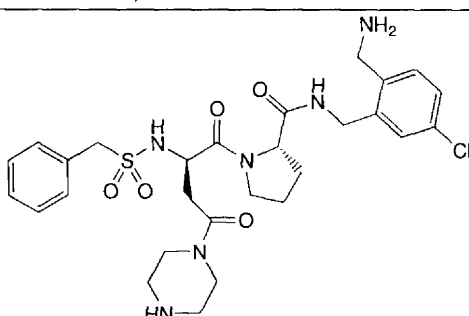
番号	構造	前駆体	MS 計算値/ 実測値	HPLC % B
2.11		a) 1.54	604.2/605.1 (M+H) ⁺	48.6 HPLC 1
2.12		a) 1.55	604.2/605.1 (M+H) ⁺	48.0 HPLC 1
2.13		a) 1.39	618.2/619.0 (M+H) ⁺	67.2 HPLC 2
2.14		a) 1.34	619.2/620.2 (M+H) ⁺	72.4 HPLC 2
2.15		a) 1.32	633.2/634.0 (M+H) ⁺	70.7 HPLC 2

10

20

30

40

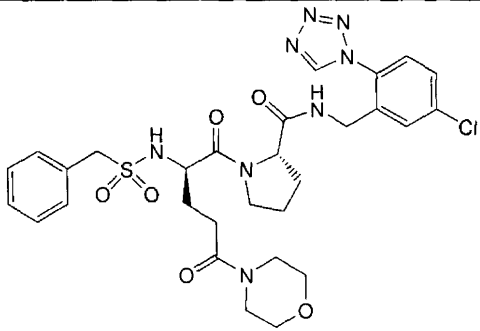
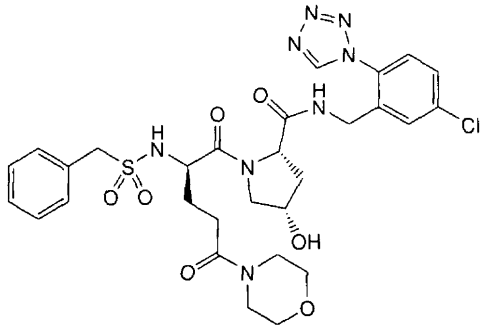
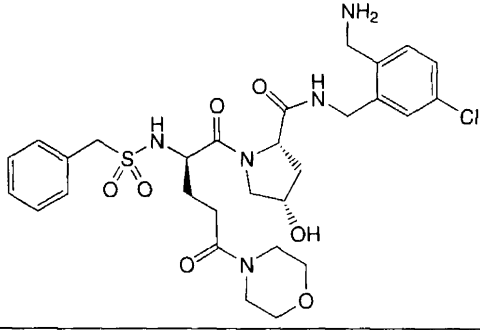
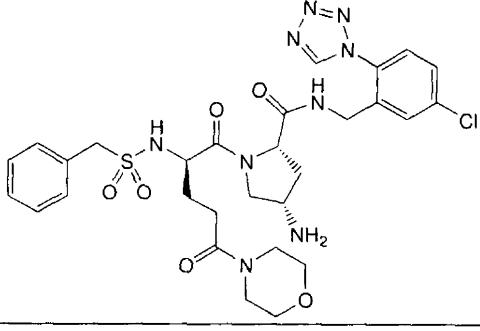
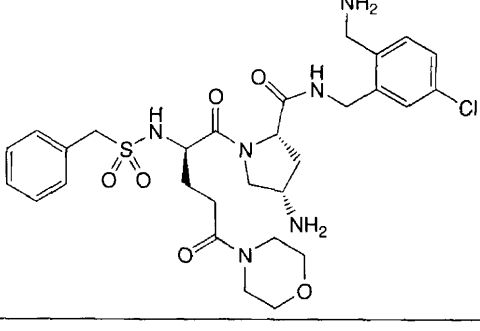
番号	構造	前駆体	MS 計算値/ 実測値	HPLC % B
2.16		a) 1.46	646.3/647.2 (M+H) ⁺	60.0 HPLC 2
2.17		a) 1.66	688.3/688.9 (M+H) ⁺	77.4 HPLC 2
2.18		a) 1.49	618.2/619.1 (M+H) ⁺	50.1 HPLC 1
2.19		a) 1.43	604.2/605.2 (M+H) ⁺	49.6 HPLC 1

10

20

30

40

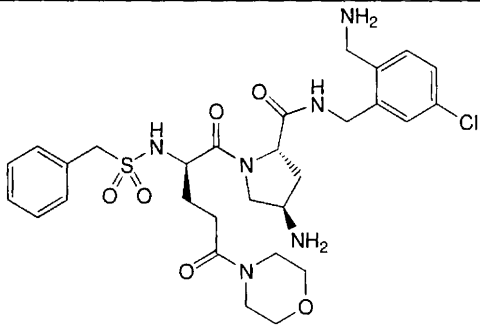
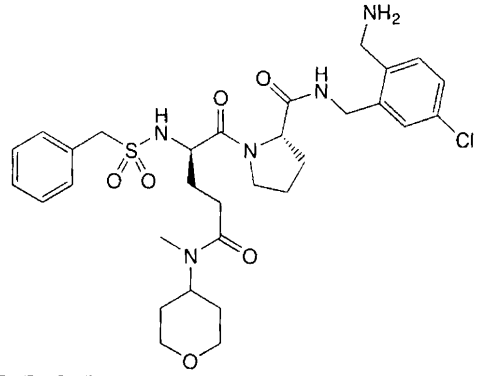
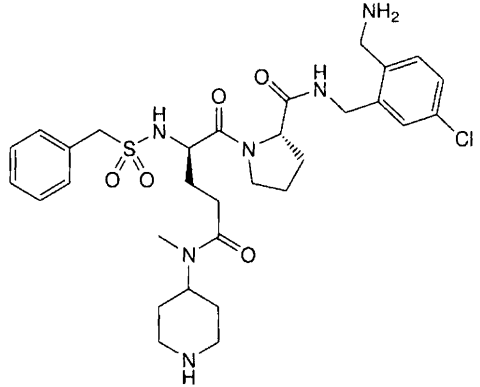
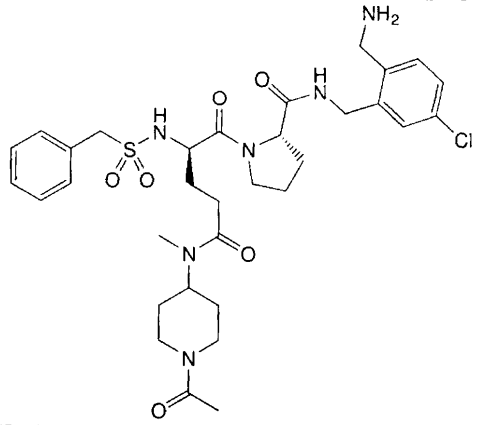
番号	構造	前駆体	MS 計算値/ 実測値	HPLC % B
2.20		a) 1.28 b) CAS 439116-15-1 の代わりに CAS 449756-95-0	658.2/659.1 (M+H) ⁺	61.2 HPLC 1
2.21		a) 1.29 b) CAS 439116-15-1 の代わりに CAS 449756- 95-0	674.2/675.3 (M+H) ⁺	58.2 HPLC 1
2.22		a) 1.29	635.2/636.2 (M+H) ⁺	51.0 HPLC 1
2.23		a) 1.30 b) CAS 439116-15-1 の代わりに CAS 449756- 95-0	673.2/674.2 (M+H) ⁺	52.9 HPLC 1
2.24		a) 1.30	634.2/635.2 (M+H) ⁺	43.9 HPLC 1

10

20

30

40

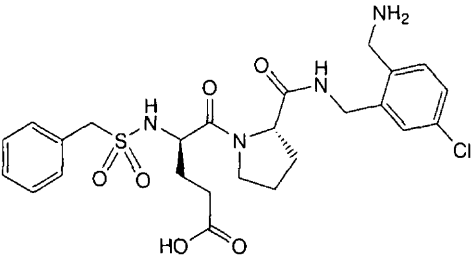
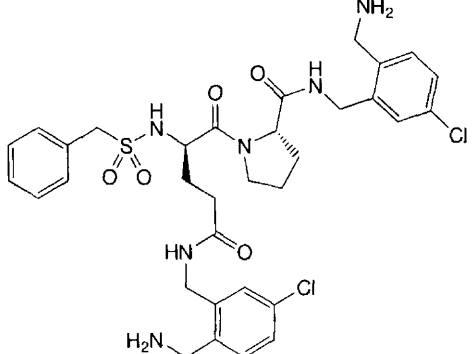
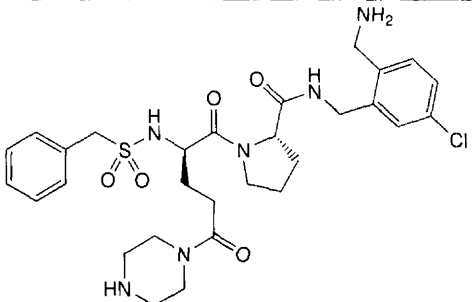
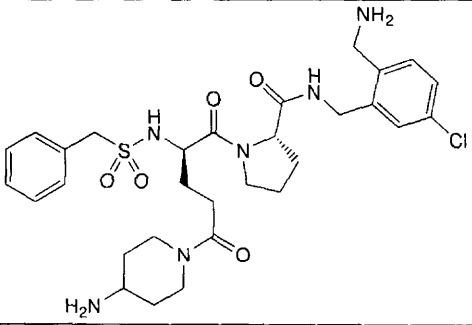
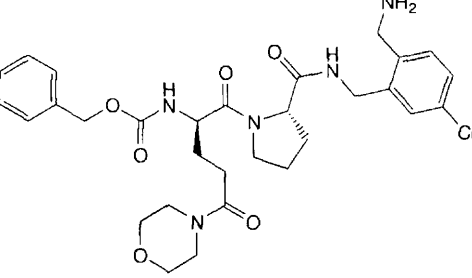
番号	構造	前駆体	MS 計算値/ 実測値	HPLC % B
2.25		a) 1.31	634.2/635.1 (M+H) ⁺	45.7 HPLC 1
2.26		a) 1.40	647.3/648.3 (M+H) ⁺	56.4 HPLC 1
2.27		a) 1.33	646.2/647.3 (M+H) ⁺	47.2 HPLC 1
2.28		a) 1.67	688.3/689.2 (M+H) ⁺	55.0 HPLC 1

10

20

30

40

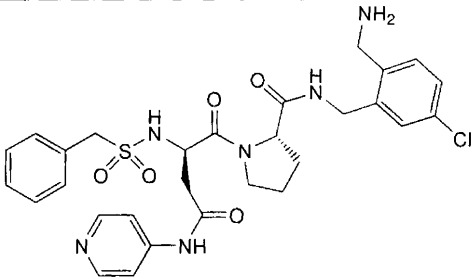
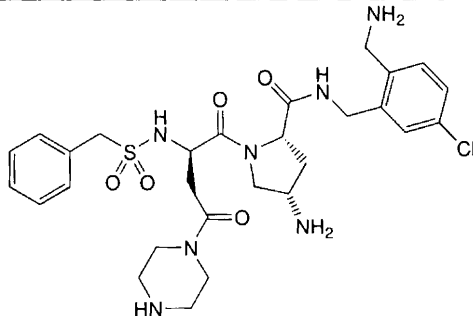
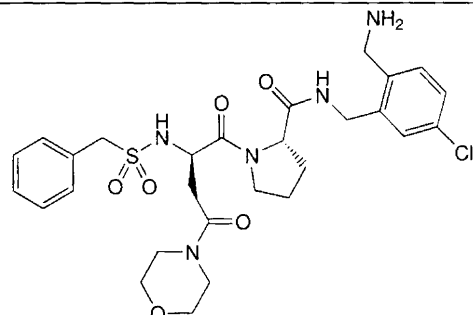
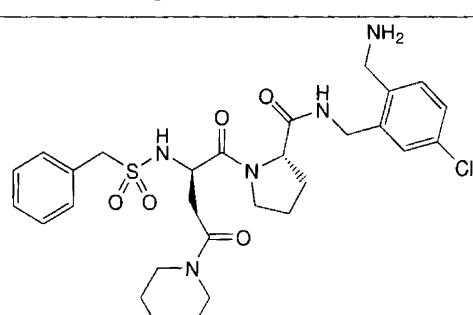
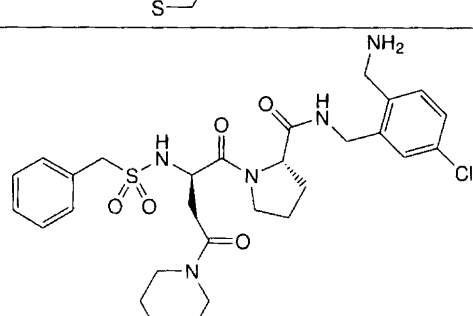
番号	構造	前駆体	MS 計算値/ 実測値	HPLC % B
2.29		a) 1.56	550.2/551.1 (M+H) ⁺	44.1 HPLC 1
2.30		a) 1.57 b) 2当量のCAS 439116-15-1	702.2/703.2 (M+H) ⁺	57.2 HPLC 1
2.31		a) 1.60	618.2/619.0 (M+H) ⁺	46.3 HPLC 1
2.32		a) 1.61	632.3/633.1 (M+H) ⁺	46.9 HPLC 1
2.33		a) 1.63	599.3/600.2 (M+H) ⁺	59.4 HPLC 1

10

20

30

40

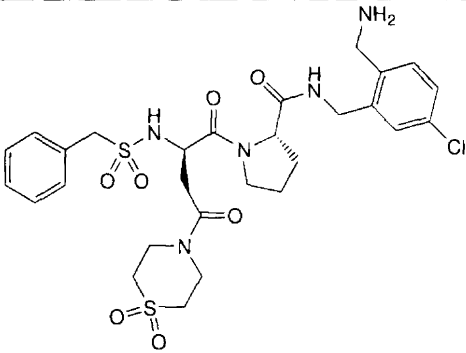
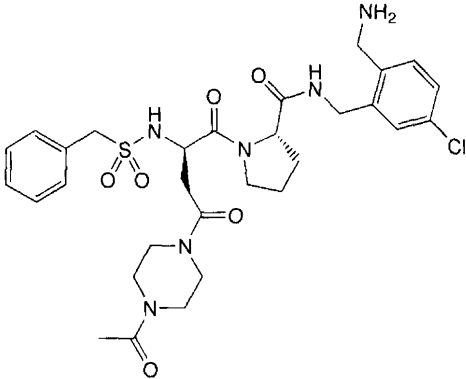
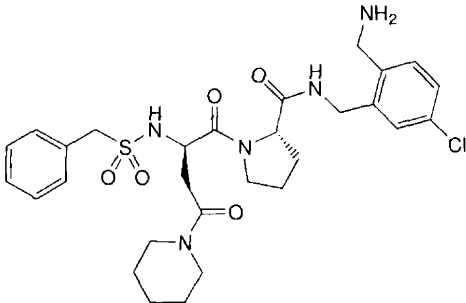
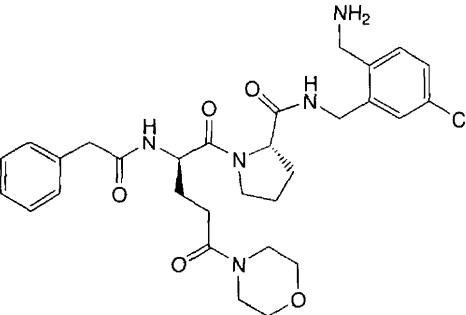
番号	構造	前駆体	MS 計算値/ 実測値	HPLC % B
2.34		a) 1.27	612.2/614.2 (M+H) ⁺	91.4 HPLC 2
2.35		a) 1.37	619.2/620.2 (M+H) ⁺	75.0 HPLC 1
2.36		a) 1.42	605.2/606.2 (M+H) ⁺	68.9 HPLC 1
2.37		a) 1.68	621.2/622.1 (M+H) ⁺	60.9 HPLC 1
2.38		a) 1.69	637.2/638.1 (M+H) ⁺	57.9 HPLC 1

10

20

30

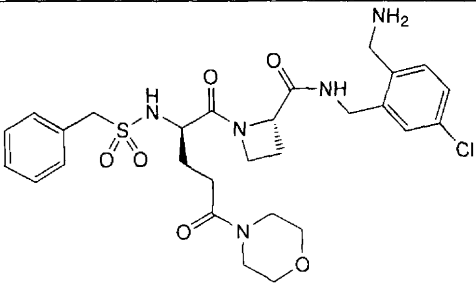
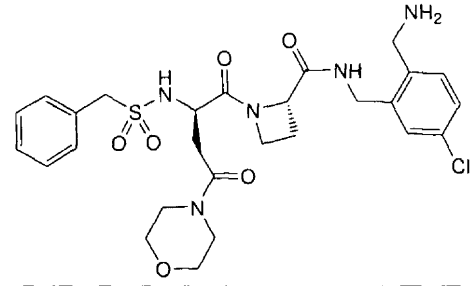
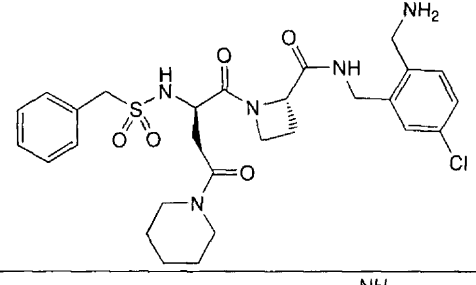
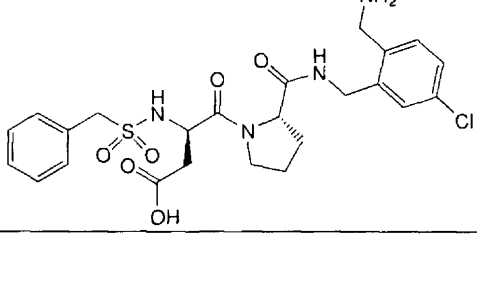
40

番号	構造	前駆体	MS 計算値/ 実測値	HPLC % B
2.39		a) 1.70	653.2/654.1 (M+H) ⁺	55.4 HPLC 1
2.40		a) 1.62	646.2/647.2 (M+H) ⁺	54.1 HPLC 1
2.41		a) 1.48	603.2/604.2 (M+H) ⁺	59.4 HPLC 1
2.42		a) 1.41	583.3/584.3 (M+H) ⁺	54.9 HPLC 1

10

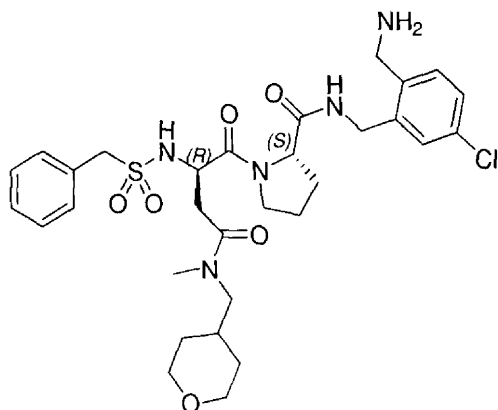
20

30

番号	構造	前駆体	MS 計算値/ 実測値	HPLC % B
2.43		a) 1.4 b) CAS 439116-15-1 の代わりに CAS:439118- 00-0	605.2/606.1 (M+H) ⁺	62.6 HPLC 2
2.44		a) 1.14 b) CAS 439116-15-1 の代わりに CAS:439118- 00-0	591.2/592.0 (M+H) ⁺	63.7 HPLC 2
2.45		a) 1.16 b) CAS 439116-15-1 の代わりに CAS:439118- 00-0	589.2/590.2 (M+H) ⁺	72.4 HPLC 2
2.46		a) 1.22 b) CAS 439116-15-1 の代わりに CAS 439117-44-9	536.2/537.1 (M+H) ⁺	67.7 HPLC 2

【 0 0 9 3 】

2.47 BzIs - D - Asp ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - N - メチルメタンアミン) - L - Pro - Amb (2 - AMe - 5 - Cl) × 2TFA



化合物1.1について記載される手順にしたがって、化合物1.47 (256mg、0.52mmol) および (2 - アミノメチル - 4 - クロロベンジル) - カルバミン酸tert - ブチルエステル (CAS 439116 - 15 - 1) をカップリングした。得られた中間体 (0.49mmol) を、ジオキサン中の6 mLの4MのHClに溶解させ、室温で17時間撹拌した。次に、混合物を真空下で濃縮し、分取

10

20

30

40

50

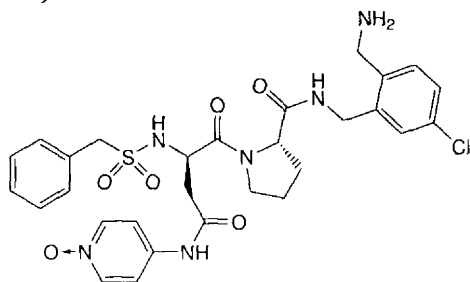
逆相HPLCによって精製したところ、表題化合物が得られた。

収量：223mg（57%、白色固体）

HPLC：78.0%のB HPLC 2；MS計算値：647.2、実測値648.1（M+H）⁺

【0094】

2.48 Bzls-D-Asp（1-オキシド-4-アミノ-ピリジン）-L-Pro-Amb（2-AMe-5-Cl）



10

DCM（10mL）中の2.342.34（121mg、0.17mmol）のBoc保護前駆体の溶液に、75%のmCPBA（44mg、0.19mmol）を室温に加え、混合物を4時間撹拌した。さらなる75%のmCPBA（165mg、0.72mmol）を、4時間ごとに3回に分けて加えた。混合物を、50mLのDCMおよび50mLの水に溶解させた。有機層を分離し、2×50mLのNaHSO₃、3×50mLの飽和NaHCO₃および2×塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。化合物1.2について記載される手順にしたがって、得られた中間体を脱保護し、分取逆相HPLCによって精製したところ、表

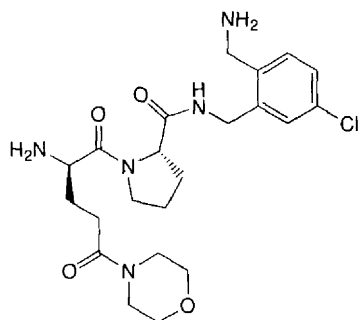
20

収量：2mg（2%、白色固体）

HPLC：67.9%のB HPLC 2；MS計算値：628.2、実測値629.2（M+H）⁺

【0095】

2.49 H-D-Glu（モルホリノ）-L-Pro-Amb（2-AMe-5-Cl）×2TFA



30

2mLのHBr/HOAc（32%）を、化合物2.33（81mg、0.1mmol）に加えた。混合物を室温で4時間撹拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、残りの固体を、2mLのMeOHに溶解させた。50mLのエーテルを加え、沈殿物を回収した。粗生成物を、分取逆相HPLCによって精製したところ、表題化合物が得られた。

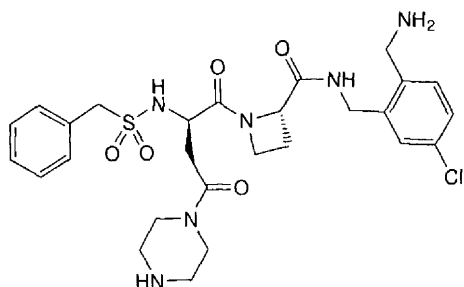
収量：33mg（42%、白色固体）

HPLC：35.3%のB HPLC 1；MS計算値：465.2、実測値466.1（M+H）⁺

40

【0096】

2.50 Bzls-D-Asp（ピペラジニル）-L-Aze-Amb（2-AMe-5-Cl）×2TFA



50

化合物1.1について記載される手順にしたがって、化合物1.15 (126mg、0.22mmol) および [[2 - [[(2S) - 2 - アゼチジニル - カルボニル] アミノ] メチル] - 4 - クロロフェニル] メチル] - カルバミン酸 - 1,1 - ジメチルエチルエステル (CAS : 439118 - 00 - 0) をカップリングした。乾燥DMF (2mL) 中の得られた中間体の溶液に、ピペリジン (0.2 mL) を加え、混合物を室温で3.5時間撹拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、残渣を、2.0mL のDCMに溶解させた。TFA (2.0mL) を加え、混合物を室温で1時間撹拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、粗生成物を、分取逆相HPLCによって精製したところ、表題化合物が得られた。

収量 : 34mg (19%、白色固体)

HPLC : 56.5% のB HPLC 2 ; MS計算値 : 590.2、実測値589.0 (M - H) ⁺

10

【 0 0 9 7 】

実施例2 : ヒトIIa因子 (h FIIa) およびヒトXa因子 (h FXa) についての阻害定数の決定

個々の精製酵素に対する阻害作用を、既に関示されている方法 (Stuerzebecher et al., J. Med. Chem., 40, 3091 - 3099 (1997)) と同様に決定した。ヒトIIa因子およびヒトXa因子の阻害を決定するための反応を、25 °C で以下の混合物中で行った :

200 μl のTBS (0.05Mのトリスヒドロキシメチルアミノメタン ; 0.154MのNaCl、2%のエタノール、pH8.0)

25 μl の基質 (H₂Oに溶解され、IIa因子については2mM、1mMおよび0.5mMのMes - d - Cha - Gly - Arg - pNA (DSM nutritional products, Pentapharm divisionからのPefachrome tPA) およびXa因子についてはMeOCO - d - Cha - Gly - Arg - pNA (DSM nutritional products, Pentapharm divisionからのPefachrome FXa))

20

2 μl の、水中の試験化合物の溶液

50 μl の、酵素の溶液 (0.154MのNaCl + 0.1% のBSA m / v中0.05 ~ 0.1NIH U / mLのEnzyme Research Laboratories製のヒトIIa - トロンビン ; 0.154MのNaCl + 0.1% のBSA m / v中2.5 ~ 5mIU / mLのEnzyme Research Laboratories製のヒトXa因子)

【 0 0 9 8 】

p - ニトロアニリン (p - NA、タンパク質分解活性の発色性生成物) の放出を、405nmにおける吸収度の変化によって決定した。GraFit (Erithacus製のバージョン4) を用いて競合阻害についての反応速度式にしたがってパラメータを当てはめることによって、平衡速度を用いて、阻害剤 / 酵素解離定数 (K_i 値) を計算した。結果を、表7にK_i 値 (ナノモル) として報告し、これは、少なくとも3つの決定値の平均である。

30

【 0 0 9 9 】

これらのデータは、本発明の化合物が、トロンビンおよびXa因子の両方の非常に強力な阻害剤であることを明らかに示す。解離定数は、ナノモル範囲内にあり、一般に50nM未満である。

【 0 1 0 0 】

実施例3 : 基準酵素についての阻害定数の決定

ヒト活性化プロテインC (h aPC) : 2.2nMのEnzyme Research Laboratories製のヒト活性化プロテインCならびに基質としての2mM、1mM、および0.5mMのH - D - Lys (Cbo) - Pro - Arg - pNA (DSM nutritional products, Pentapharm divisionからのPefachrome PCa) を用いて、実施例2に記載される方法によって、ヒトaPCの阻害を決定し ; 結果を、表7にK_i 値 (ナノモル) として報告する。

40

【 0 1 0 1 】

ヒト尿カリクレイン (h uKK) : 7.5nMのLee Biosolutions製のヒト尿カリクレインならびに基質としての1mM、0.5mM、および0.25mMのH - D - Val - Leu - Arg - pNA (Chromogenix製のS - 2266) を用いて、実施例2に記載される方法によって、ヒトuKKの阻害を決定し ; 結果を、表7にK_i 値 (ナノモル) として報告する。

【 0 1 0 2 】

ヒト補体成分1の小成分「s」 (h C1s) : 29nMのCalbiochem製の天然のヒト活性化C1s補体成分ならびに基質としての8mM、6mM、および4mMのH - D - Val - Ser - Arg - pNA (Chromog

50

enix製のS - 2314)を用いて、[実施例2に記載される方法によって、ヒトC1sの阻害を決定し；結果を、表7にKi値(ナノモル)として報告する。

【0103】

ヒト補体成分1の小成分「r」(h C1r)：100nMのCalbiochem製の天然のヒト活性化C1r補体成分ならびに基質としての16mM、12mM、および8mMのVal - Ser - Arg - pNA (Chromogenix製のS - 2314)を用いて、実施例2に記載される方法によって、ヒトC1rの阻害を決定し；結果を、表7にKi値(ナノモル)として報告する。

【0104】

ヒトウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子(h u - PA)：100単位/mlのMEDAC GmbH製のu - pa「Urokinase HS medac」ならびに基質としての2mM；1mM、0.5mMの基質としてのH - Glu - Gly - Arg - pNA (Bachem製のL - 1455)を用いて、実施例2に記載される方法によって、ヒトuPAの阻害を決定し；結果を、表7にKi値(ナノモル)として報告する。

【0105】

ヒト組織型プラスミノゲン活性化因子(h t - PA)：200U/mlのBoehringer Ingelheim製の組み換えヒト組織型プラスミノゲン活性化因子(Actilyse(登録商標))ならびに基質としての4mM、2mM、および1mMのMes - d - Cha - Gly - Arg - pNA (DSM nutritional products, Pentapharm divisionからのPefachrome tPA)を用いて、実施例2に記載される方法によって、ヒトt - PAの阻害を決定し；結果を、表7にKi値(ナノモル)として報告する。

【0106】

ヒトプラスミン(hプラスミン)：1.7mU/mlのCalbiochem製の活性化ヒトプラスミンならびに基質としての4mM、2mM、および1mMのトシル - Gly - Pro - Lys - pNA (Roche Applied Science製のChromozym PL)を用いて、実施例2に記載される方法によって、ヒトプラスミンの阻害を決定し；結果を、表7にKi値(ナノモル)として報告する。

【0107】

ヒト血漿カリクレイン(h PK)：62ng/mlのEnzyme Research Laboratories製の活性化ヒト血漿カリクレインならびに基質としての3mM、1.5mM、および1mMのH - D - Pro - Phe - Arg - pNA (Chromogenix製のS2302)を用いて、実施例2に記載される方法によって、ヒトPKの阻害を決定し；結果を、表7にKi値(ナノモル)として報告する。

【0108】

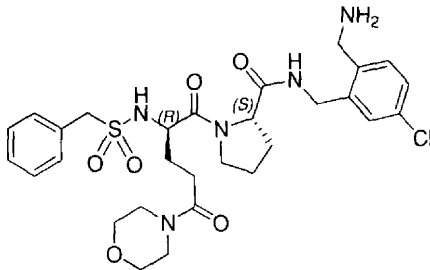
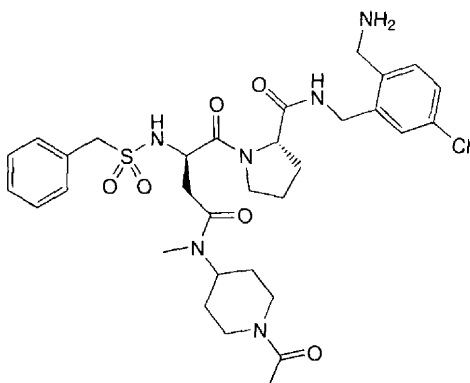
解離定数を、段落[0101]に記載されるように計算した。本発明の例示的な化合物についての結果を表7に示す。

【0109】

表7に示されるこれらのデータは、トロンビンおよびXa因子に対する本発明の化合物の解離定数が、凝固カスケードに関与する他の基準プロテアーゼに対する解離定数より少なくとも1桁低いことを示す。実際には、トロンビンおよびXa因子に対する阻害活性は、一般に、任意の他の比較プロテアーゼに対する阻害活性より100倍高く、化合物2.1、2.6、2.8、2.13、2.24、2.36、2.41および2.45などのいくつかの場合、他の比較プロテアーゼのいずれかに対する阻害活性よりトロンビンおよびXa因子に対する阻害活性の方が少なくとも1000倍高い。

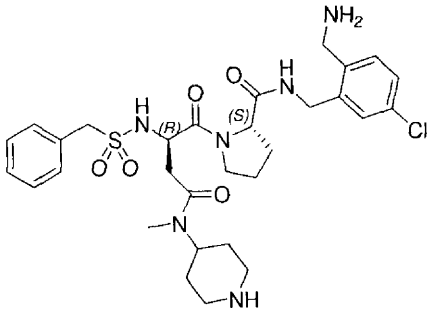
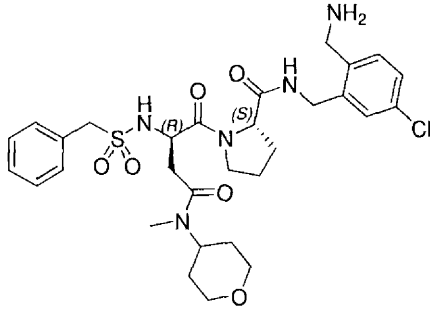
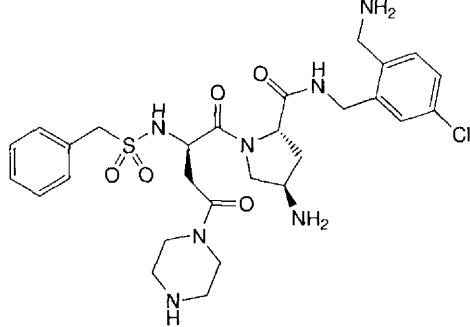
【0110】

(表7) トロンビン、Xa因子および主な基準プロテアーゼに対する例示的な化合物の解離定数 (K_i)

化合物	構造	アッセイされる酵素	K _i (nM)
2.1		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h CIs h Clr h uKK	0.43 1.1 > 100,000 > 28,000 1,860 > 20,000 > 40,000 > 80,000 > 200,000 > 60,000
2.2		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h CIs h Clr h uKK	3.1 23 > 90,000 > 10,000 4,460 > 100,000 > 50,000 > 100,000 > 50,000 > 10,000

10

20

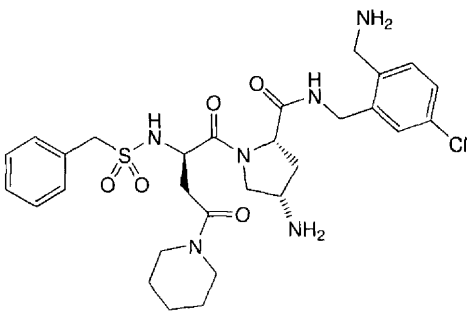
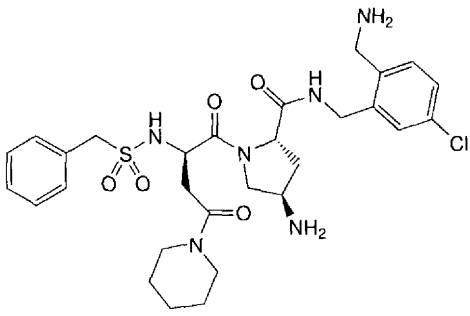
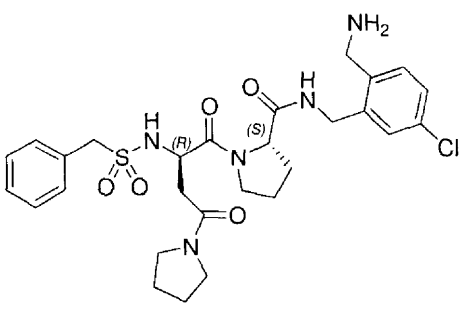
化合物	構造	アッセイされる酵素	K _i (nM)
2.3		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	3 23 > 10,000 > 100,000 5,314 > 50,000 > 100,000 > 20,000 > 100,000 > 50,000
2.4		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	0.56 1.3 > 10,000 > 20,000 262 > 100,000 > 40,000 > 25,000 > 10,000 > 50,000
2.5		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	18 2.8 > 20,000 > 10,000 639 9,270 > 100,000 > 20,000 > 100,000 > 100,000

10

20

30

40

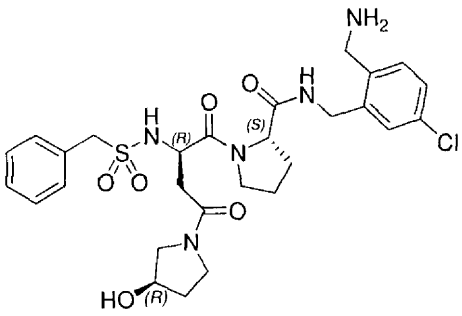
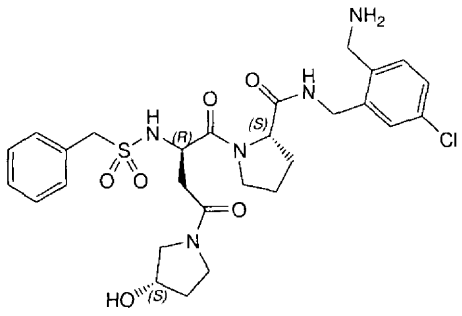
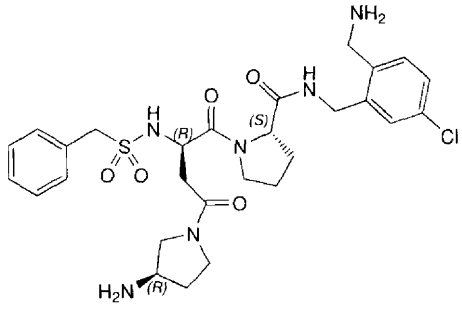
化合物	構造	アッセイされる酵素	K _i (nM)
2.6		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h CIs h C1r h uKK	0.18 0.049 > 100,000 8,745 335 5,050 > 30,000 > 20,000 > 20,000 > 50,000
2.7		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h CIs h C1r h uKK	0.57 0.18 > 50,000 11,860 322 15,275 > 50,000 > 30,000 > 20,000 > 50,000
2.8		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h CIs h C1r h uKK	0.21 0.13 > 40,000 > 20,000 337 > 10,000 > 80,000 > 50,000 > 100,000 > 100,000

10

20

30

40

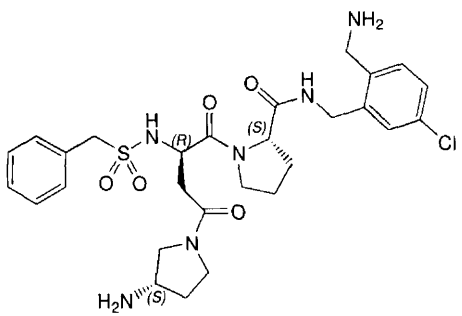
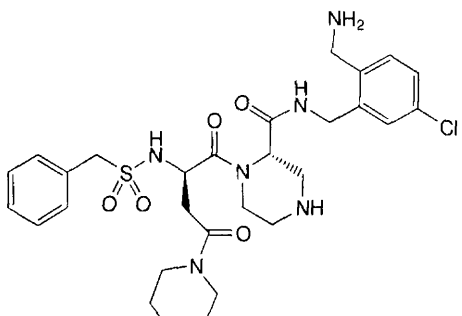
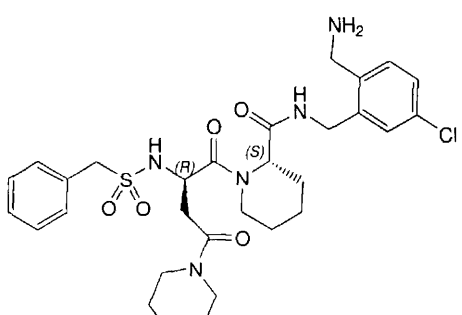
化合物	構造	アッセイされる酵素	K _i (nM)
2.9		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	1.2 2.5 > 25,000 > 10,000 930 > 20,000 > 100,000 > 50,000 > 50,000 > 200,000
2.10		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	0.9 1.1 > 20,000 > 10,000 830 > 10,000 > 100,000 > 20,000 > 20,000 > 100,000
2.11		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	5.9 14 > 50,000 > 100,000 3,352 > 100,000 > 20,000 > 100,000 > 50,000 > 50,000

10

20

30

40

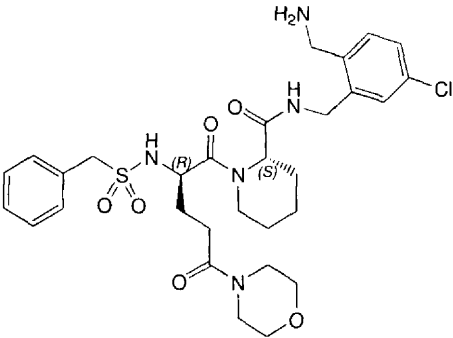
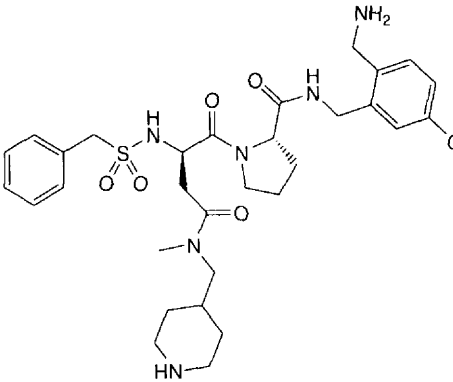
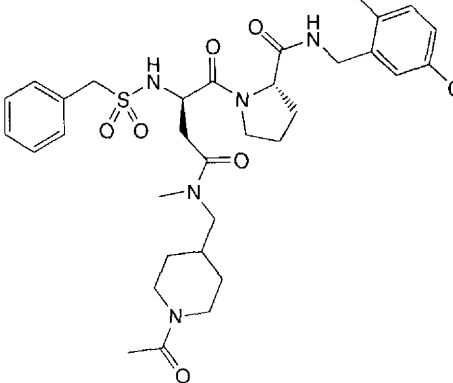
化合物	構造	アッセイされる酵素	K _i (nM)
2.12		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	2.9 14 > 25,000 > 25,000 1,690 > 100,000 > 50,000 > 30,000 > 100,000 > 20,000
2.13		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	5.1 1.4 > 30,000 > 100,000 8,560 > 40,000 > 100,000 > 60,000 > 30,000 > 20,000
2.14		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	0.3 8.3 > 20,000 > 50,000 4,530 > 50,000 > 50,000 > 50,000 > 50,000 > 20,000

10

20

30

40

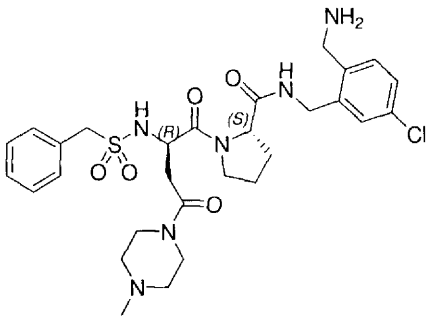
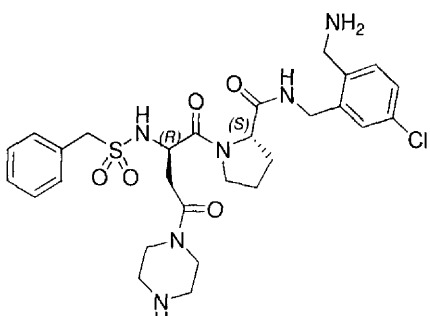
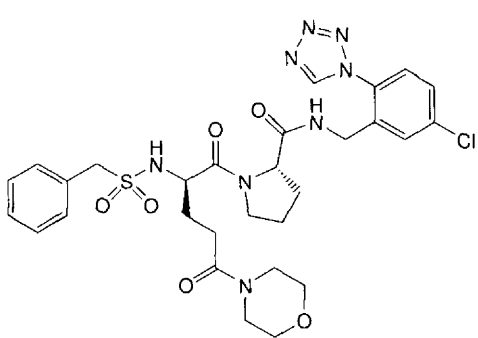
化合物	構造	アッセイされる酵素	K _i (nM)
2.15		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	0.7 9.4 > 10,000 > 5,000 7,200 > 10,000 > 50,000 > 50,000 > 20,000 > 10,000
2.16		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	0.30 1.5 > 100,000 > 5,000 417 > 50,000 > 100,000 > 50,000 > 10,000 > 50,000
2.17		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	0.2 3.7 > 40,000 > 5,000 417 > 100,000 > 40,000 > 100,000 > 10,000 > 20,000

10

20

30

40

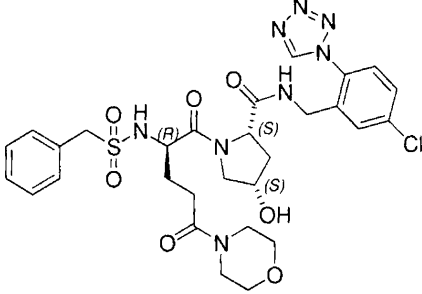
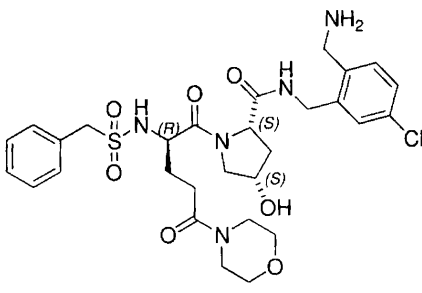
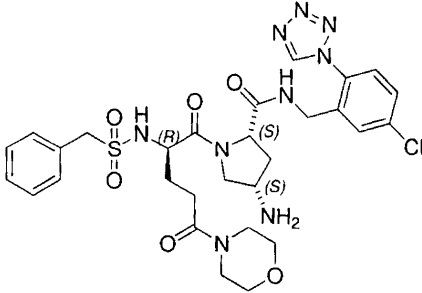
化合物	構造	アッセイされる酵素	K _i (nM)
2.18		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	1.5 7.9 > 100,000 > 10,000 170 > 50,000 > 100,000 > 50,000 > 25,000 > 20,000
2.19		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	2.4 1.5 > 30,000 > 4,600 1,024 > 5,000 > 15,000 > 100,000 > 50,000 > 5,000
2.20		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	3.1 3.8 > 30,000 7,270 740 > 15,000 > 100,000 > 75,000 > 30,000 > 50,000

10

20

30

40

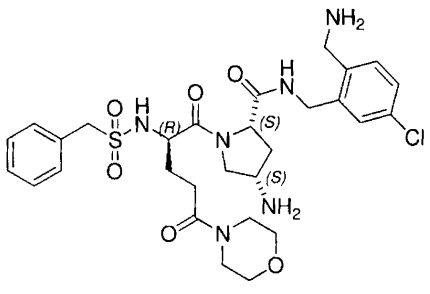
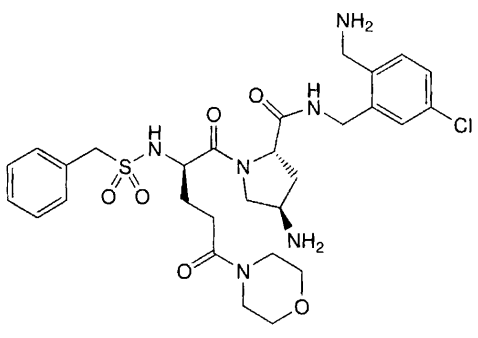
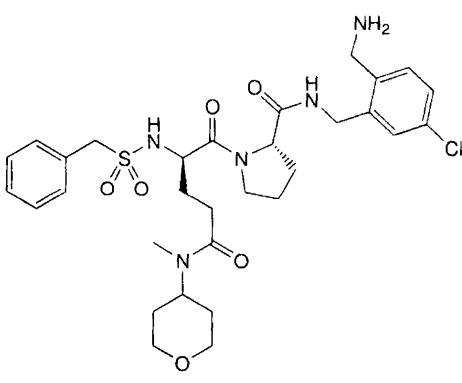
化合物	構造	アッセイされる酵素	K _i (nM)
2.21		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	159 5.3 > 50,000 10,800 1,200 > 20,000 > 100,000 > 50,000 > 100,000 > 100,000
2.22		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	85 0.68 > 25,000 > 100,000 2,690 > 100,000 > 100,000 > 50,000 > 100,000 > 100,000
2.23		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	6.7 0.32 6,700 1,990 390 4,800 > 100,000 > 70,000 > 40,000 > 50,000

10

20

30

40

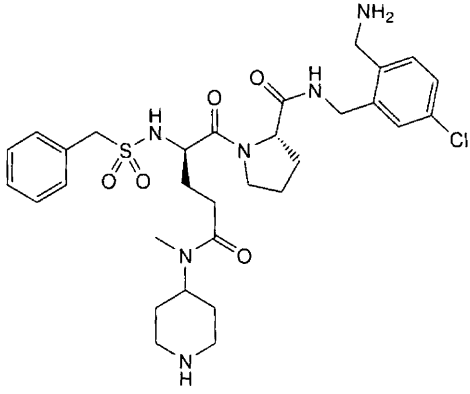
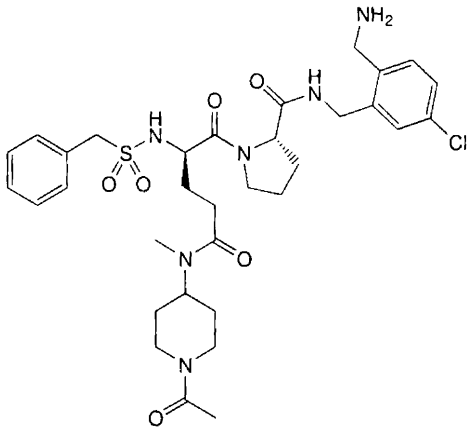
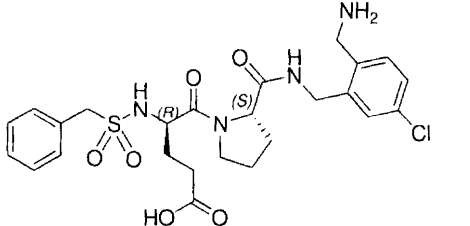
化合物	構造	アッセイされる酵素	K _i (nM)
2.24		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	1.28 0.19 > 200,000 > 15,000 1,207 > 15,000 > 100,000 > 60,000 > 50,000 > 50,000
2.25		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	4.7 1.1 > 100,000 > 10,000 2,584 > 50,000 > 30,000 > 100,000 > 20,000 > 50,000
2.26		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	1.0 6.9 > 50,000 > 30,000 2,550 > 100,000 > 100,000 > 10,000 > 100,000 > 50,000

10

20

30

40

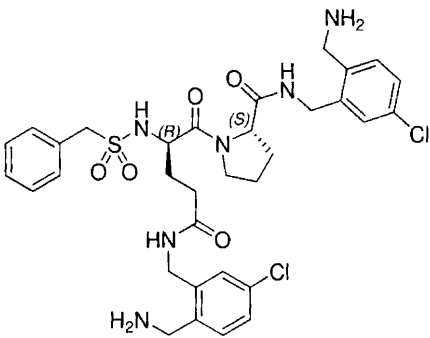
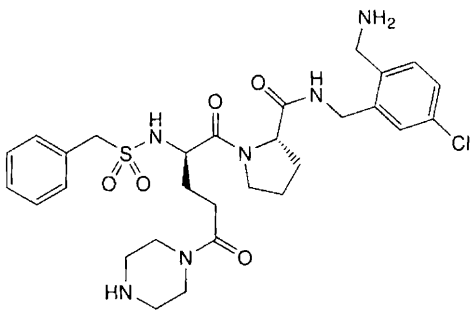
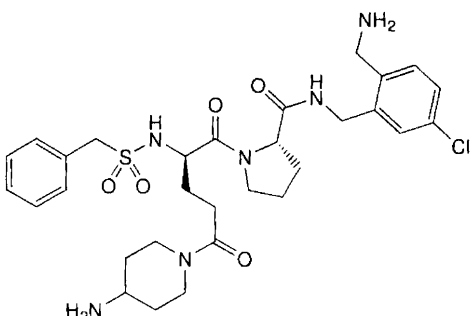
化合物	構造	アッセイされる酵素	K _i (nM)
2.27		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	0.8 18 > 50,000 > 10,000 1,650 > 100,000 > 100,000 > 100,000 > 100,000 > 100,000
2.28		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	0.57 36 > 50,000 5,565 5,000 > 100,000 > 20,000 > 20,000 > 100,000 > 100,000
2.29		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	3.3 93 > 25,000 > 15,000 > 20,000 > 20,000 > 100,000 > 100,000 > 50,000 > 10,000

10

20

30

40

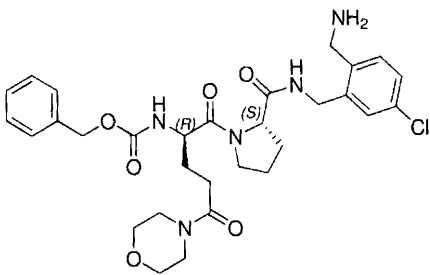
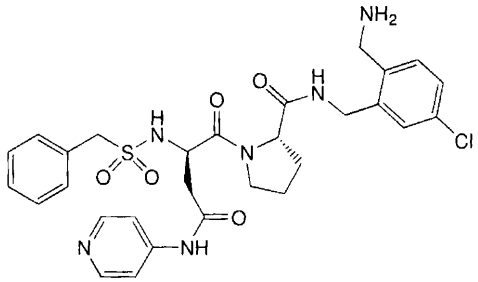
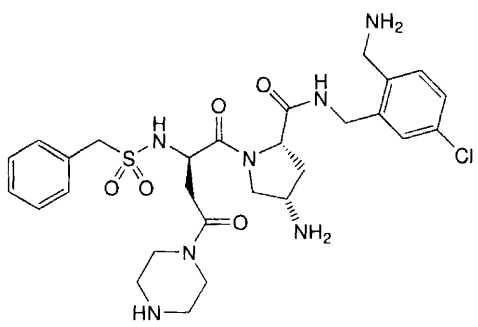
化合物	構造	アッセイされる酵素	K _i (nM)
2.30		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	0.99 8.6 > 25,000 > 5,000 432 > 20,000 > 40,000 > 80,000 > 30,000 > 20,000
2.31		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	0.48 21 > 100,000 > 10,000 4,000 > 20,000 > 100,000 > 100,000 > 100,000 > 100,000
2.32		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	0.15 33 > 100,000 > 20,000 3,060 > 50,000 > 100,000 > 100,000 > 100,000 > 10,000

10

20

30

40

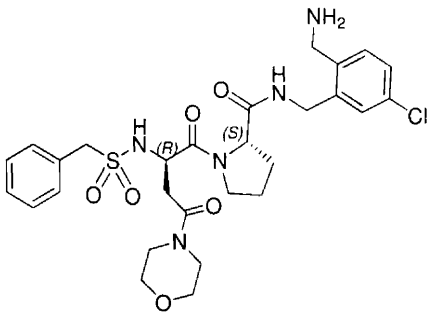
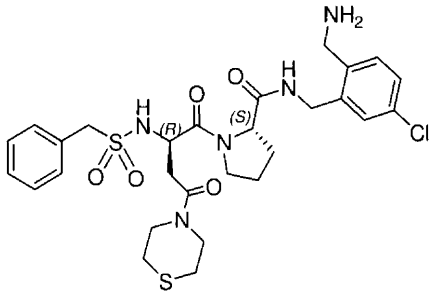
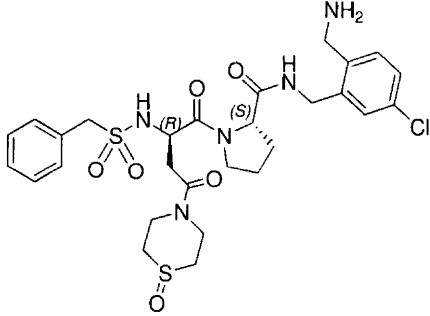
化合物	構造	アッセイされる酵素	K _i (nM)
2.33		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	1.4 8.8 > 30,000 > 20,000 6,061 > 20,000 > 50,000 > 50,000 > 100,000 > 40,000
2.34		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	1.7 21 > 100,000 > 20,000 1,760 > 100,000 > 100,000 > 100,000 > 100,000 > 100,000
2.35		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	4.4 0.79 > 100,000 > 3,000 351 1,000 > 20,000 > 15,000 > 100,000 > 50,000

10

20

30

40

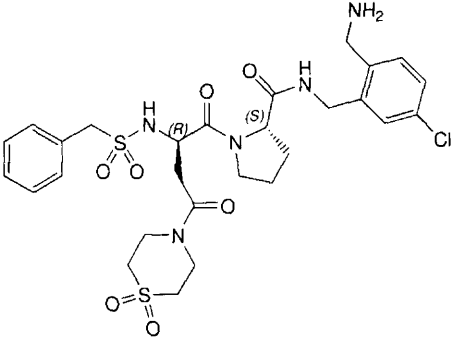
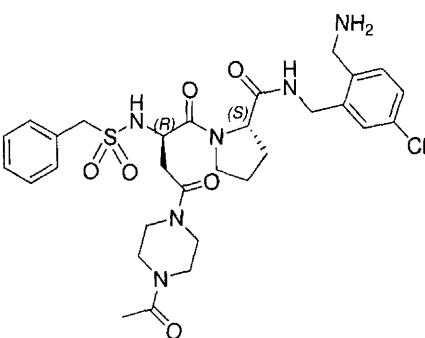
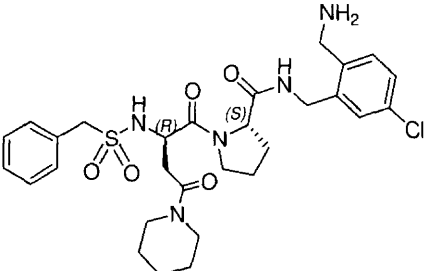
化合物	構造	アッセイされる酵素	K _i (nM)
2.36		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	0.34 0.38 > 100,000 > 12,000 565 18,000 > 40,000 > 80,000 > 100,000 > 30,000
2.37		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	0.49 0.54 > 40,000 6,000 413 19,000 > 20,000 > 80,000 > 200,000 不検出
2.38		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	7.8 5.5 > 50,000 15,000 614 > 20,000 > 60,000 > 80,000 > 200,000 不検出

10

20

30

40

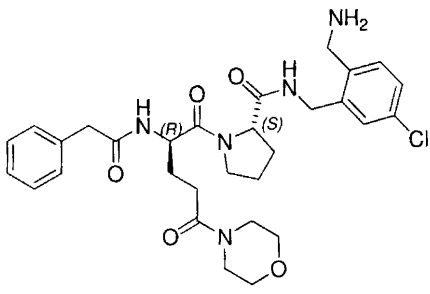
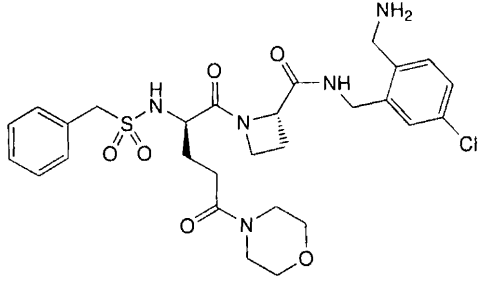
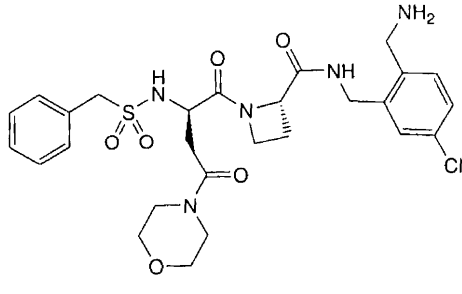
化合物	構造	アッセイされる酵素	K _i (nM)
2.39		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	18.6 15.4 >500 不検出 不検出 不検出 不検出 不検出 不検出 不検出
2.40		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	6.3 2.4 > 100,000 9,000 478 > 20,000 > 50,000 > 80,000 > 50,000 不検出
2.41		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	0.11 0.12 > 100,000 8,000 605 > 15,000 > 50,000 > 80,000 > 50,000 > 40,000

10

20

30

40

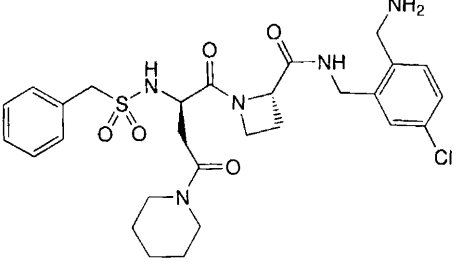
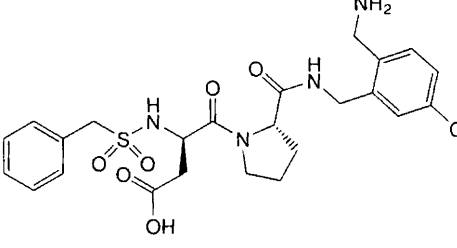
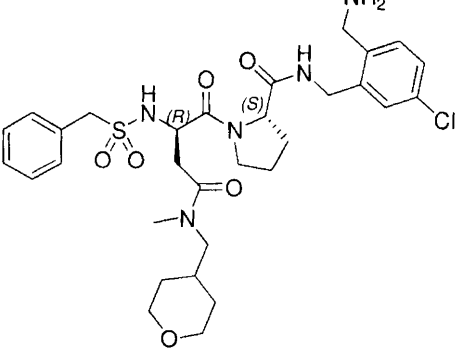
化合物	構造	アッセイされる酵素	K _i (nM)
2.42		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h CIs h Clr h uKK	88 965 > 10,000 > 50,000 > 50,000 > 50,000 > 100,000 > 100,000 > 20,000 > 20,000
2.43		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h CIs h Clr h uKK	9.7 1.7 > 100,000 > 40,000 5,807 > 80,000 > 20,000 > 80,000 > 30,000 > 10,000
2.44		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h CIs h Clr h uKK	4.0 0.87 > 100,000 > 10,000 1,830 > 35,000 > 50,000 > 100,000 > 100,000 > 20,000

10

20

30

40

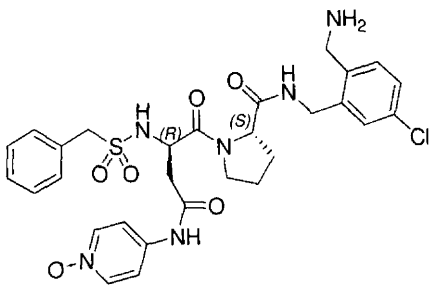
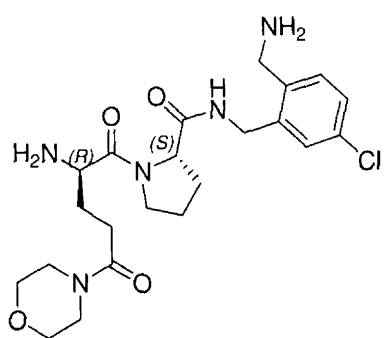
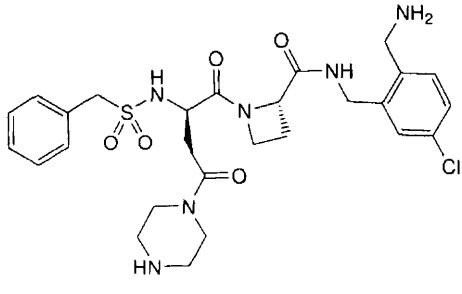
化合物	構造	アッセイされる酵素	K _i (nM)
2.45		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	0.72 0.22 > 100,000 > 20,000 1,860 > 20,000 > 20,000 > 100,000 > 30,000 > 10,000
2.46		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	12.2 1,324 > 40,000 > 10,000 > 50,000 > 50,000 > 50,000 > 50,000 > 100,000 > 20,000
2.47		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	0.32 2.0 > 100,000 > 15,000 304 > 50,000 > 100,000 > 100,000 > 10,000 > 20,000

10

20

30

40

化合物	構造	アッセイされる酵素	K _i (nM)
2.48		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	2.5 17 > 10,000 500 800 26,800 > 100,000 > 20,000 > 100,000 > 100,000
2.49		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	8.0 134 > 10,000 > 100,000 > 10,000 > 100,000 > 100,000 > 100,000 > 10,000 > 100,000
2.50		h FIIa h FXa h aPC h プラスミン h PK h t-PA h u-PA h C1s h C1r h uKK	14 5.2 > 100,000 > 15,000 3,341 > 20,000 > 25,000 > 100,000 > 100,000 > 100,000

【 0 1 1 1 】

本明細書に記載される実施例および態様は、あくまでも例示を目的とするものであり、それを鑑みて様々な変更または変形が、当業者に示唆され、本出願の趣旨および範囲ならびに添付の特許請求の範囲内に含まれるべきであることが理解される。

【 0 1 1 2 】

非限定的に、刊行物、特許、特許出願、書籍、説明書、記事、論文、要約、およびポスターを含む全ての文献、ならびに本明細書に引用される他の資料は、その全体が参照により本明細書に明示的に組み入れられる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/541	(2006.01)	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/4025	(2006.01)	A 6 1 K 31/4025	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4523	(2006.01)	A 6 1 K 31/4523	
A 6 1 P 7/02	(2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

- (74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
- (74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
- (74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
- (74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
- (74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘
- (74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
- (72)発明者 ヘロルド ピーター
スイス連邦 ミュヘンシュタイン ツェルグヴェグ 3 2
- (72)発明者 ジェラコヴィック ステパン
ドイツ連邦共和国 フライブルク メルツハウザーシュトラッセ 3
- (72)発明者 ダギッシュ モハメッド
ドイツ連邦共和国 ライプチヒ モーツァルトシュトラッセ 6
- (72)発明者 レイヒェルト クラウディア
ドイツ連邦共和国 ライプチヒ スコンバッハシュトラッセ 5 4
- (72)発明者 シュルツェ アレクサンダー
ドイツ連邦共和国 バート・リーベンヴェルダ スクロバッカーシュトラッセ 3
- (72)発明者 シュウエイニツ アンドレア
ドイツ連邦共和国 イェーナ モーレンシュトラッセ 4 3
- (72)発明者 ラドウィグ フリードリッヒ アレクサンダー
ドイツ連邦共和国 ライプチヒ アルンドシュトラッセ 2 5 シー
- (72)発明者 ファー アデル ラファイ
カナダ ケベック州 カークランド サットン クレセント 2 3
- (72)発明者 カン ティン
カナダ ケベック州 タウン オブ マウント ロイヤル ハノーバー ロード 2 1 7 0

審査官 榎本 佳予子

- (56)参考文献 国際公開第1994/017817(WO, A1)
国際公開第2008/056207(WO, A1)
国際公開第1997/049722(WO, A1)
特開平07-138298(JP, A)
国際公開第1981/003329(WO, A1)
特表平09-509937(JP, A)
国際公開第2002/059065(WO, A1)
特開平07-109298(JP, A)
国際公開第2007/031343(WO, A1)
JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 2009年12月10日, V53, P559-572
JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 2006年, V49, P5339-5351
JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 1984年, V27, P106-115
Int. J. Peptide Protein Res., 1989年, V34, P104-110
CHIRALITY, 1997年, V9, P650-655
JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY, 2001年, V905, P329-335
CA abstracts, 2006年, AN 2006:662575, RN:917926-33-1
Chem. Pharm. Bull., 1974年, V22, P1061-1066
Chem. Pharm. Bull., 1982年, V30, P344-348
Acta Chemica Scandinavica B, 1979年, V33, P685-689
JOURNAL OF PEPTIDE SCIENCE, 2005年, V11, P175-186
HELVETICA CHIMICA ACTA, 1982年, V65, P775-781
Chem. Pharm. Bull., 1991年, V39, P2699-2701
Liebigs. Ann., 1997年, P1871-1876

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 205/04
C07D 207/16
C07D 211/60
C07D 401/06
C07D 401/12
C07D 403/12
C07D 405/12
A61K 31/4025
A61K 31/4439
A61K 31/4523
A61K 31/454
A61K 31/496
A61K 31/5377
A61K 31/541
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)