

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5504259号  
(P5504259)

(45) 発行日 平成26年5月28日(2014.5.28)

(24) 登録日 平成26年3月20日(2014.3.20)

(51) Int.Cl.	F 1
C07D 401/14	(2006.01) C07D 401/14 C S P
C07D 403/04	(2006.01) C07D 403/04
C07D 487/04	(2006.01) C07D 487/04 1 3 6
C07D 487/14	(2006.01) C07D 487/04 1 3 8
A61K 31/415	(2006.01) C07D 403/14

請求項の数 17 (全 286 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-510610 (P2011-510610)
(86) (22) 出願日	平成21年5月18日 (2009.5.18)
(65) 公表番号	特表2011-520967 (P2011-520967A)
(43) 公表日	平成23年7月21日 (2011.7.21)
(86) 國際出願番号	PCT/US2009/044291
(87) 國際公開番号	W02009/143039
(87) 國際公開日	平成21年11月26日 (2009.11.26)
審査請求日	平成24年4月10日 (2012.4.10)
(31) 優先権主張番号	61/054,310
(32) 優先日	平成20年5月19日 (2008.5.19)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者 596129215  
メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション  
Merck Sharp & Dohme Corp.  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O 7065-0907 ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 U. S. A.  
(74) 代理人 100146318  
弁理士 岩瀬 吉和

最終頁に続く

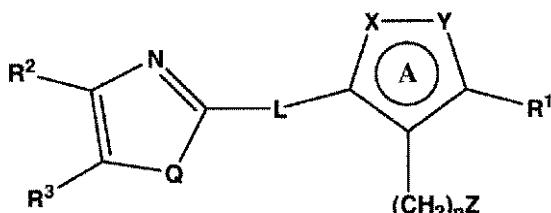
(54) 【発明の名称】 第IXA因子阻害剤としての複素環式化合物

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式Iの化合物、または医薬的に許容され得るその塩：

## 【化259】



式I

10

(式中、

環原子XおよびYを示されているように有する環Aは、ヘテロアリール環であり；

Xは、NまたはNRであり；

Yは、NまたはNRであり；

Lは、共有結合、-C(=O)N(R)-、-N(R)-C(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>NR-および-N(R)S(=O)<sub>2</sub>-から成る群から選択され；

Qは、NRであり；

20

各 R は、独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または - ( C R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> ) <sub>n</sub> W であり、ここで、W は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、- C ( = O ) N R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> 、C ( = O ) O R <sup>4</sup> 、- O R <sup>4</sup> 、- N R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> から成る群から選択され；

R <sup>1</sup> は、下記から成る群から独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で任意に置換されている、フェニルである：シアノ、ハロ、アルキル、アルケニル、- アルキル - アリール、アミノアルキル、- アルキル - N R <sup>5</sup> C ( = O ) O R <sup>4</sup> 、- アルキル - S ( = O ) <sub>2</sub> - アリール、- アリール - S ( = O ) <sub>2</sub> - アルキル、- N R <sup>5</sup> - C ( = O ) - アルキル、- N R <sup>5</sup> S ( = O ) <sub>2</sub> - アリール、- アルキル - N R <sup>5</sup> S ( = O ) <sub>2</sub> - アルキル、- アルキル - N R <sup>5</sup> C ( = O ) N R <sup>5</sup> - アルキル、- アルキル - N R <sup>5</sup> C ( = O ) N R <sup>5</sup> - アリール、- アルキル - ヘテロアリール、- アルキル - ヘテロシクリル、- N R <sup>5</sup> C ( = O ) N R <sup>6</sup> アリール、- アルキル - N R <sup>5</sup> C ( = O ) アルキル、- アルキル - N R <sup>5</sup> C ( = O ) アリール、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、- N R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> 、- S R <sup>4</sup> 、および - C ( O ) N R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> ( ここで、該フェニルが、隣接する炭素原子上に置換基を有する場合、該置換基は、任意に、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5 ~ 6 員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、またはヘテロアリールを形成してもよく、該 R <sup>1</sup> フェニル上の、該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル置換基が、それぞれ、隣接する炭素原子上に置換基を有する場合、該置換基は、任意に、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5 ~ 6 員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、またはヘテロアリール環を形成してよい ) ；

R <sup>2</sup> および R <sup>3</sup> は、それらが結合していることが示されている炭素原子と一緒にになって、6 員アリールを形成し、該 6 員アリールがフェニルであり、該フェニルが隣接する炭素原子上に置換基を有し、該置換基が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5 員ヘテロシクリルを形成するか、または該 6 員アリールがフェニルであり、該フェニルが、下記から成る群から独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で任意に置換されている：ハロ、アルキル、アミノアルキル、- C R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> N R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> 、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、- C ( O ) N R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> 、および - C ( O ) O R <sup>4</sup> ；

n は、0 ~ 2 であり；

Z は、H、ハロゲン、アルキル、- O R <sup>4</sup> 、- N R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> 、- N R <sup>5</sup> C ( O ) R <sup>6</sup> 、- N R <sup>5</sup> C ( O ) O R <sup>6</sup> 、- N R <sup>5</sup> C ( O ) N R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> 、- N R <sup>5</sup> S ( O ) <sub>2</sub> R <sup>6</sup> 、- N R <sup>5</sup> S ( O ) <sub>2</sub> N ( R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> から成る群から選択され；

各 R <sup>4</sup> は、独立して、H、アルキル、- C ( = O ) - ヘテロシクリル、- C ( = O ) N H アルキル、および - C ( = O ) N ( アルキル ) <sub>2</sub> から成る群から選択され；

各 R <sup>5</sup> および R <sup>6</sup> は、独立して、H、アルキル、- C ( = O ) アルキル、および - C ( = O ) O アルキルから成る群から選択される)。

#### 【請求項 2】

X が N であり、Y が N R である、請求項 1 に記載の化合物または医薬的に許容され得るその塩。

#### 【請求項 3】

X が N R であり、Y が N である、請求項 1 に記載の化合物または医薬的に許容され得るその塩。

#### 【請求項 4】

環 A がピラゾリルある、請求項 1 に記載の化合物または医薬的に許容され得るその塩。

#### 【請求項 5】

L が共有結合である、請求項 1 に記載の化合物または医薬的に許容され得るその塩。

#### 【請求項 6】

n が 0 である、請求項 1 に記載の化合物または医薬的に許容され得るその塩。

10

20

30

40

50

## 【請求項 7】

n が 1 である、請求項 1 に記載の化合物または医薬的に許容され得るその塩。

## 【請求項 8】

Z が - OR<sup>4</sup> である、請求項 1 に記載の化合物または医薬的に許容され得るその塩。

## 【請求項 9】

Y が、NH、N(メチル)、N(エチル)、N(ベンジル)、およびN(4-メトキシベンジル)から成る群から選択される、請求項 2 に記載の化合物または医薬的に許容され得るその塩。

## 【請求項 10】

X が、NH、N(メチル)、N(エチル)、N(ベンジル)、およびN(4-メトキシベンジル)から成る群から選択される、請求項 3 に記載の化合物または医薬的に許容され得るその塩。 10

## 【請求項 11】

Z が、OH、メトキシ、エトキシ、4-メトキシベンジルオキシ、ベンジルオキシ、-OC(=O)-N(アルキル)<sub>2</sub>、-OC(=O)-アルキル、および-OC(=O)-ヘテロシクリルから成る群から選択される、請求項 8 に記載の化合物または医薬的に許容され得るその塩。

## 【請求項 12】

R が、H、CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-フェニル、-CH<sub>2</sub>-(2-フルオロフェニル)、-CH<sub>2</sub>-(2-メトキシフェニル)、-CH<sub>2</sub>-(4-メトキシフェニル)、および-CH<sub>2</sub>-フェニル-フェニル、および-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>から成る群から選択される、請求項 1 に記載の化合物または医薬的に許容され得るその塩。 20

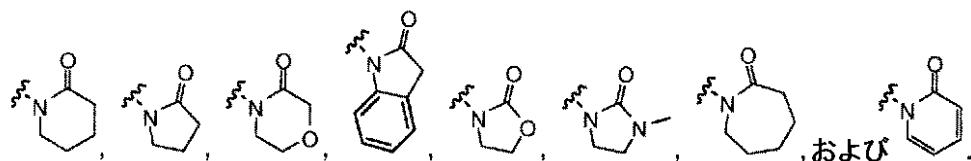
## 【請求項 13】

R<sup>1</sup> フェニルが、下記から成る群から独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で任意に置換されている、請求項 1 に記載の化合物または医薬的に許容され得るその塩：シアノ、プロモ、クロロ、メトキシ、-NH<sub>2</sub>、-NH-C(=O)-OCH<sub>3</sub>、-NHS(=O)<sub>2</sub>、-フェニル、-CH=CH<sub>2</sub>、-C(H)(CH<sub>3</sub>)(OH)、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHC(=O)OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>-フェニル、-CH<sub>2</sub>NHS(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NH-C(=O)NH(エチル)、-NHC(=O)NH(フェニル)、-CH<sub>2</sub>NHC(=O)NH(フェニル)、トリアゾリル、-(1,2,3-トリアゾリル)、-CH<sub>2</sub>-(1,2,3-トリアゾリル)、-CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NHC(=O)-フェニル、2-メトキシピリジル-、ピリミジニル、-ピリジル-C(=O)NHCH<sub>3</sub>、-ピリジル-C(=O)NH<sub>2</sub>、-ピリジル-CN、ジメトキシピリジル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、ピリジル、-CH<sub>2</sub>-ピペリジン、フェニル、ベンジル、シクロプロビル、-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-ピペラジニル、メチル、エチル、n-ペンチル、n-ブチル、n-プロピル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、3-エチルフェニル、3-メチルフェニル-、2-メトキシフェニル-、3-メトキシフェニル-、4-メトキシフェニル-、(3-アミノメチル)フェニル-、3-トリフルオロメチルフェニル-、3,5-ジメチルフェニル-、4-メチルフェニル-、3-クロロフェニル-、4-クロロフェニル-、2-シアノフェニル-、3-シアノフェニル-、4-シアノフェニル、2-(C(=O)NH<sub>2</sub>)フェニル-、3-(C(=O)NH<sub>2</sub>)フェニル-、4-(C(=O)NH<sub>2</sub>)フェニル-、3-メチルスルホニルフェニル-、4-メチルスルホニルフェニル-、3-トリフルオロメトキシフェニル-、4-トリフルオロメトキシフェニル-、2-クロロフェニル-、3,5-ジクロロフェニル-、3,5-ジメトキシフェニル-、3,4-ジヒドロキシフェニル-、-フェニル-(4-(S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>))、-フェニル-(4-(S(O)<sub>2</sub>NHC<sub>3</sub>))、-フェニル-(4-(S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))、-フェニル-(4-(S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>))<sub>2</sub>)、-フェニル-(4-(C=O)NHCH<sub>3</sub>)、-フェニル-(4-(C=O)N( 40

50

$\text{C H}_3)_2$ ）、 $-\text{CH}_2-$ ピラゾリル、 $-\text{CH}_2-$ モルホリニル、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-$ ピペラジニル- $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-$ ピペラジニル-メチル、 $-\text{フェニル}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{フェニル}$ 、 $\text{N}-\text{ピペリドン}$ 、 $\text{N}-\text{ピロリドン}$ 、

【化261】



10

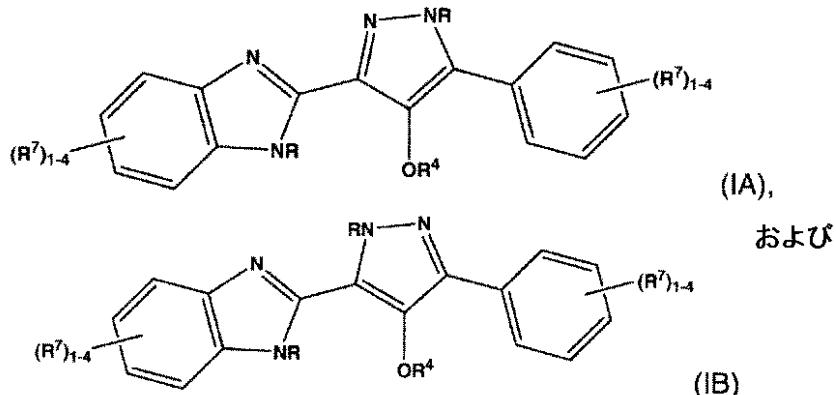
【請求項14】

前記 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ により形成されるフェニルが、下記から成る群から選択される1~4個の置換基で任意に置換されている、請求項1に記載の化合物または医薬的に許容され得るその塩：メチル、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ および $-\text{C}(\text{O})\text{OCCH}_3$ 。

【請求項15】

式Iの化合物が、下記から成る群から選択される請求項1に記載の化合物、または医薬的に許容され得るその塩：

【化267】



20

30

(式中、各 $\text{R}^7$ は、独立して、下記から成る群から選択される：水素、ハロ、アルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、 $-\text{アルキル}-\text{O}-$ ヒドロキシアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{=NOR}^5)\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、および $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{アルキル}-\text{NR}^5\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{アルキル}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{アリール}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{NR}^5\text{S}(=\text{O})_2-\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{NR}^5\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5-\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{ヘテロアリール}$ 、

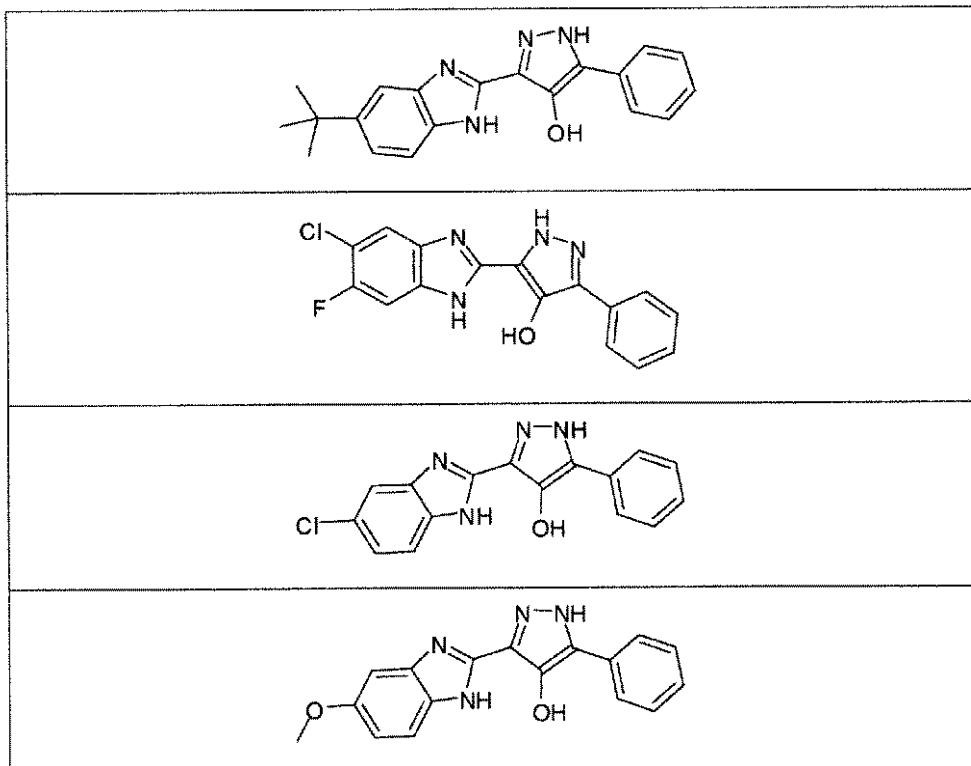
50

- アルキル - ヘテロシクリル、- アルキル -  $\text{N R}^5 \text{C} (= \text{O})$  アルキル、- アルキル -  $\text{N R}^5 \text{C} (= \text{O})$  アリール、アルコキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-  $\text{N R}^5 \text{R}^6$ 、-  $\text{S R}^4$ 、および -  $\text{C} (\text{O}) \text{N R}^5 \text{R}^6$ 。)

## 【請求項 16】

下記から成る群から選択される請求項 1 に記載の化合物、または医薬的に許容され得るその塩：

## 【化 269】

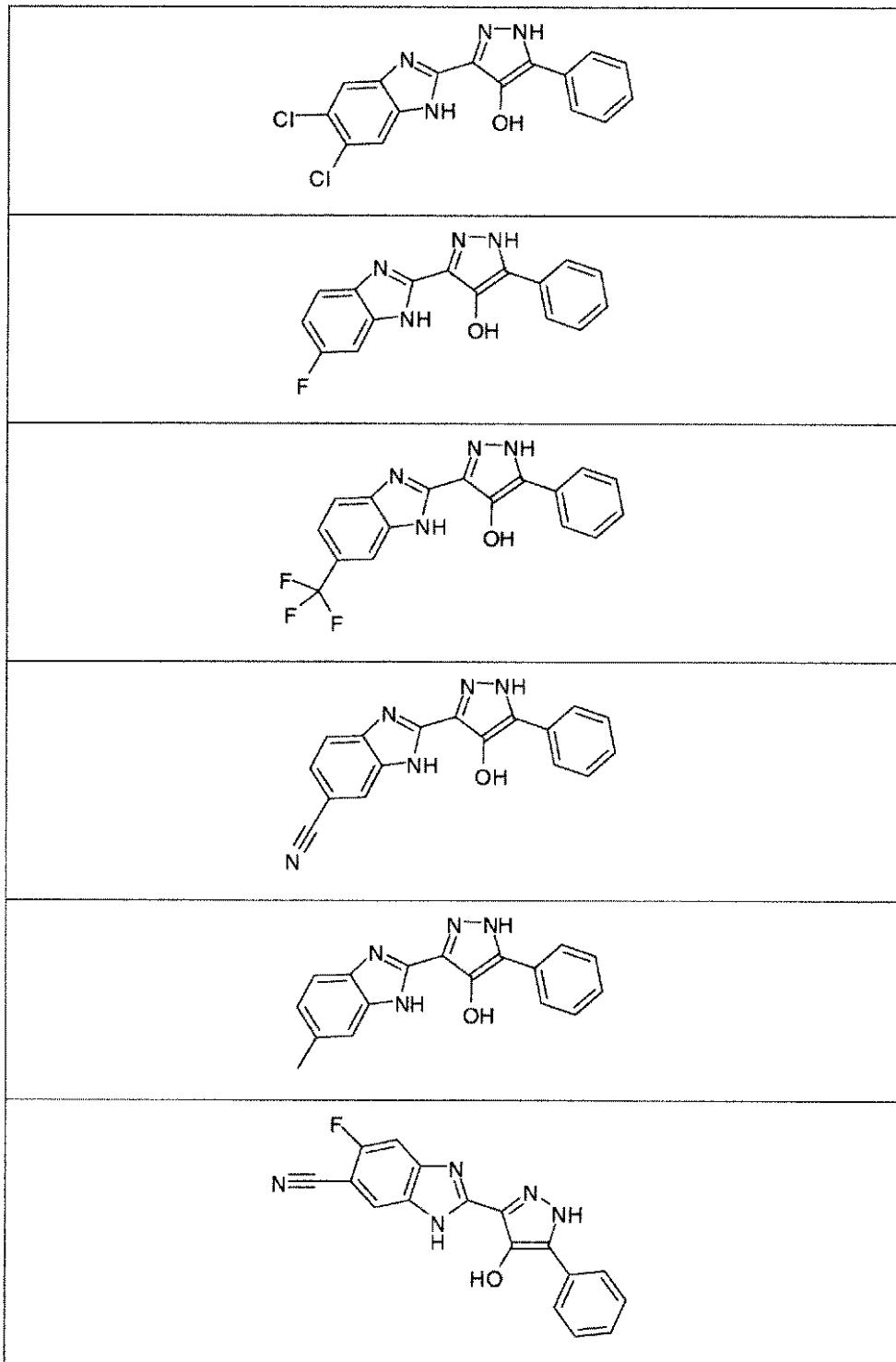


10

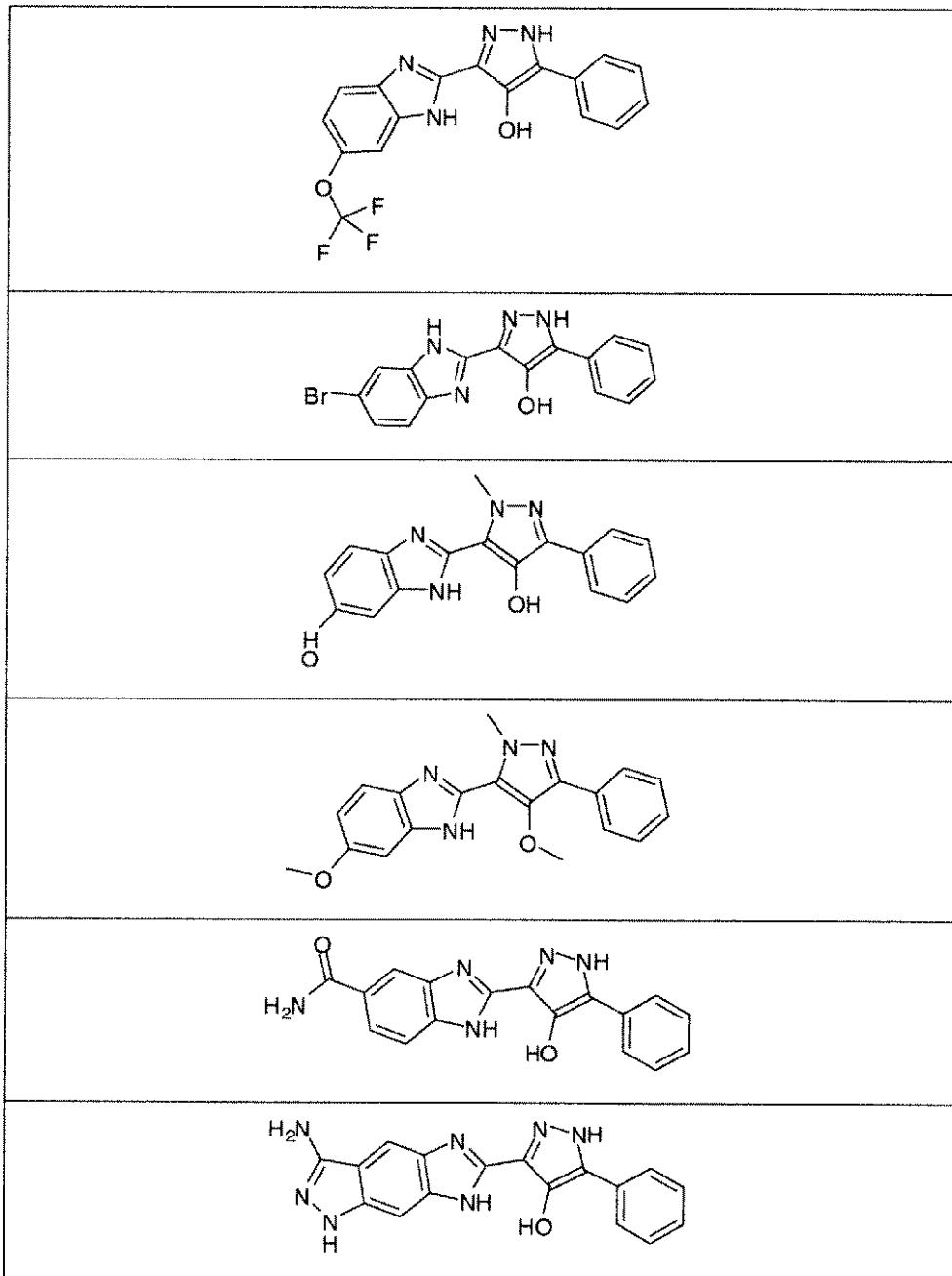
20

30

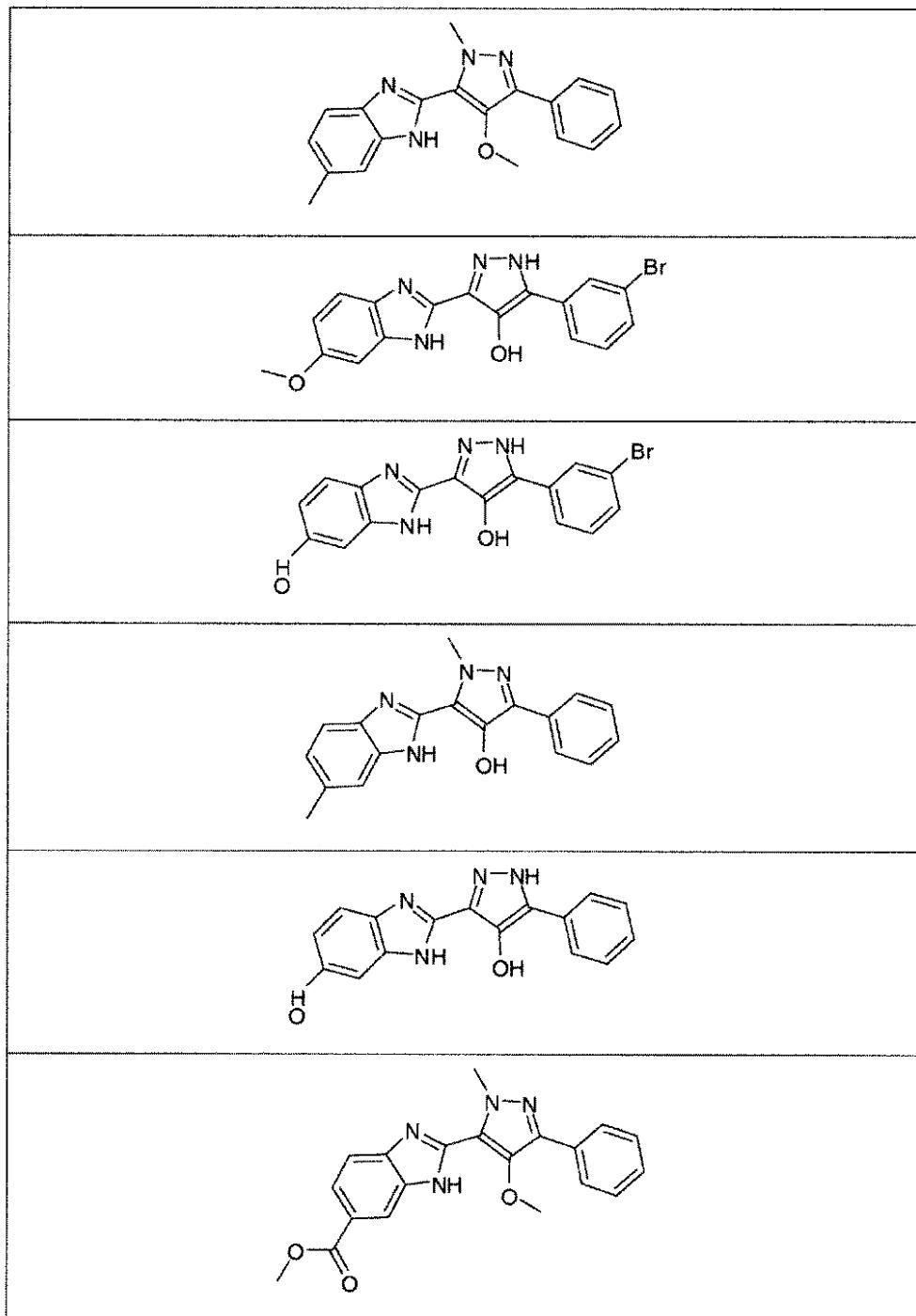
【化 270】



【化 271】



【化 272】

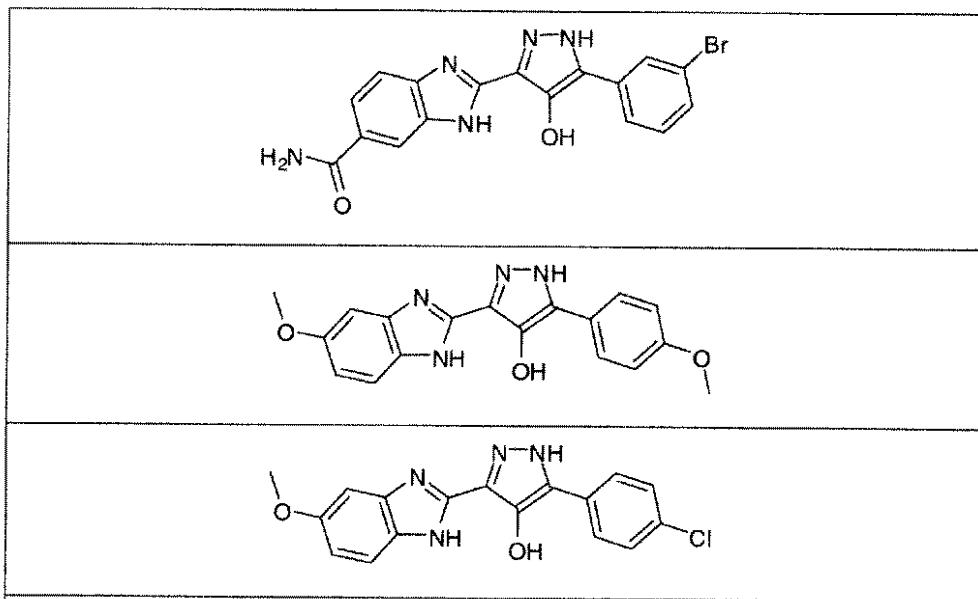


10

20

30

【化 273】



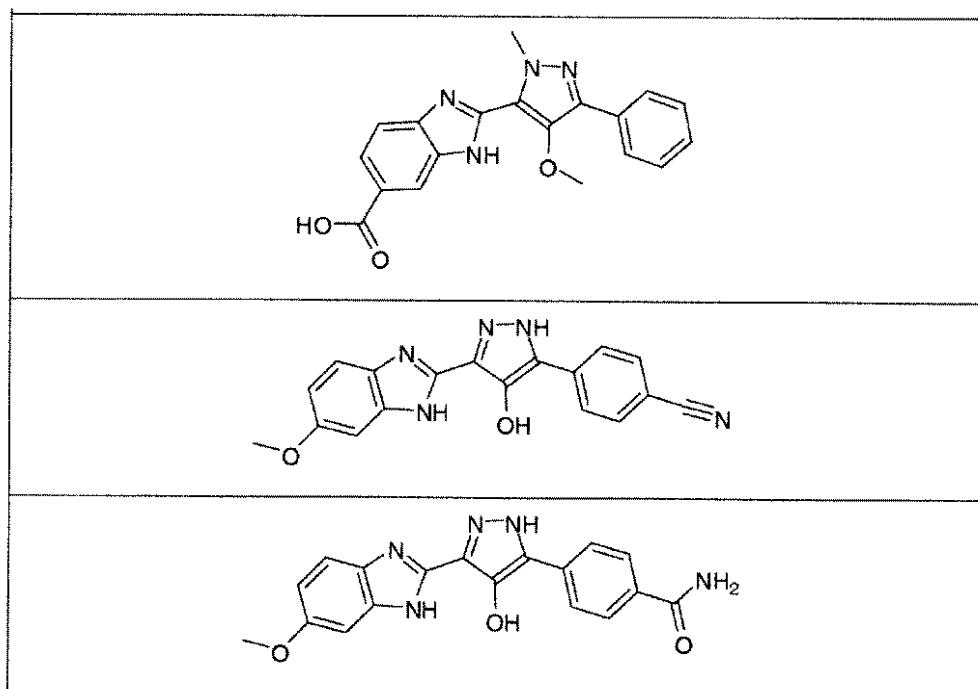
10

20

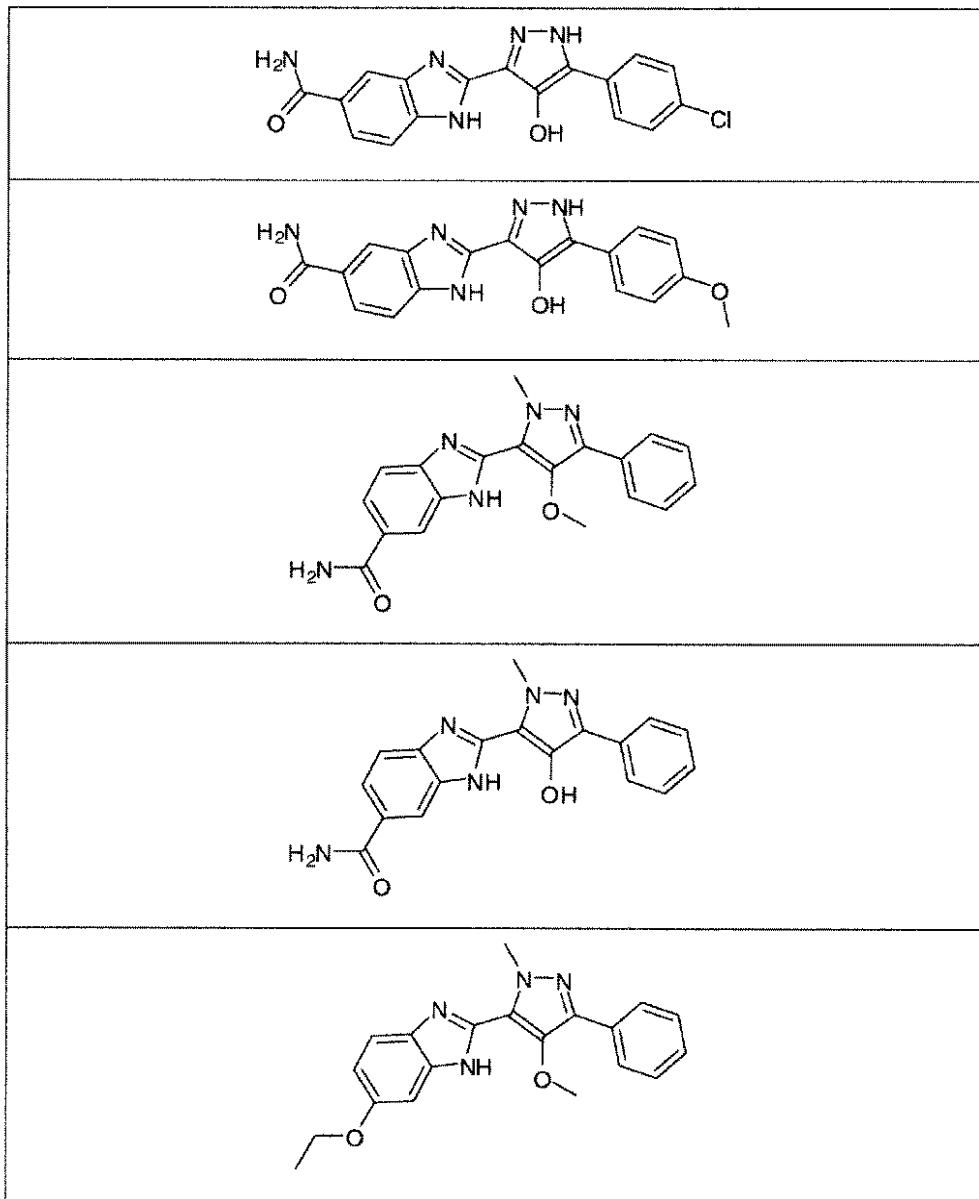
30

【化 274】

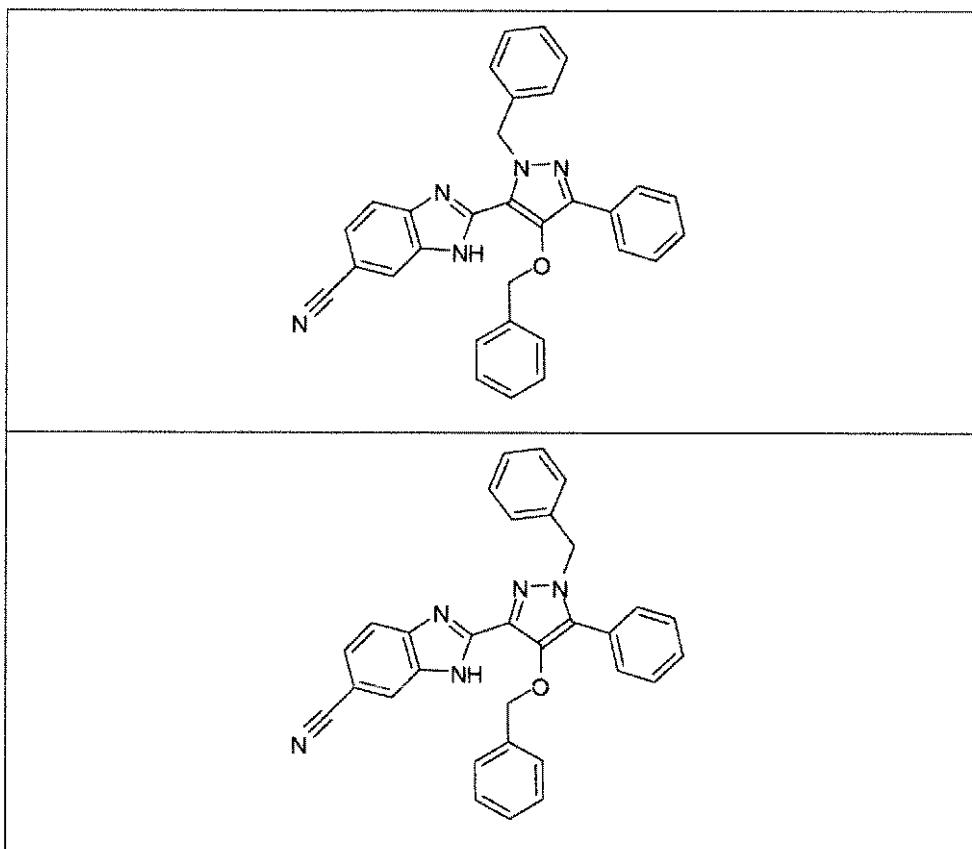
10



【化 275】

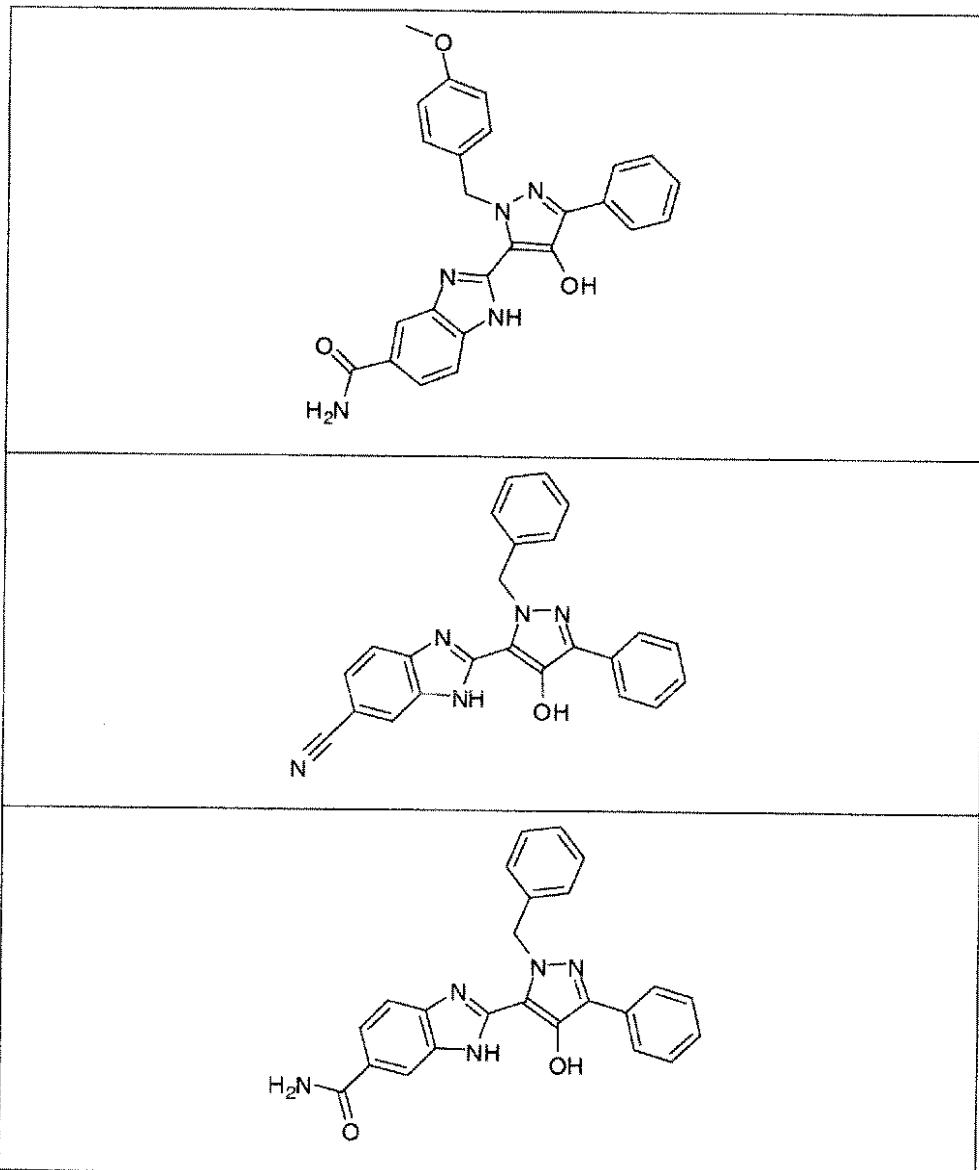


【化 276】

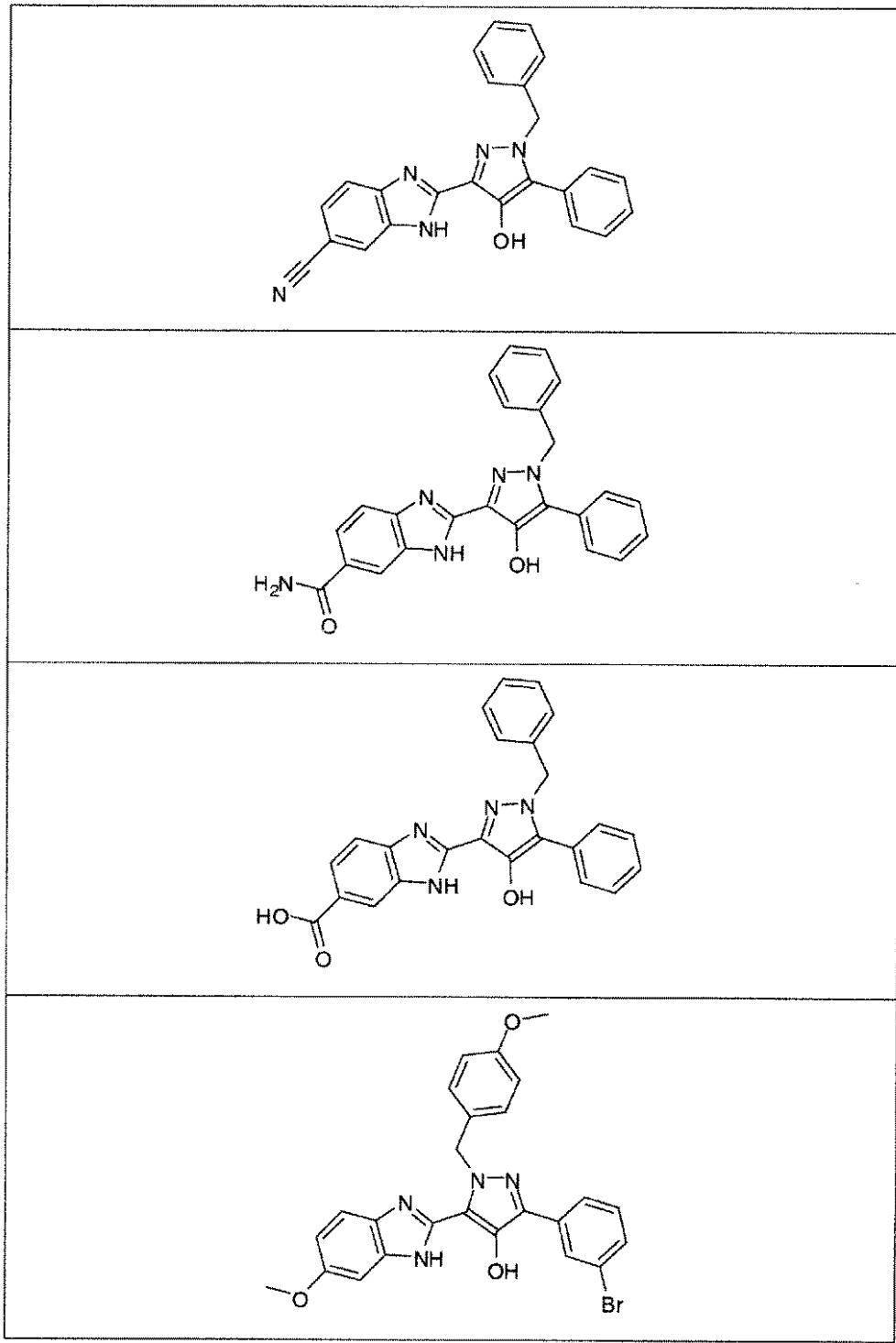


30

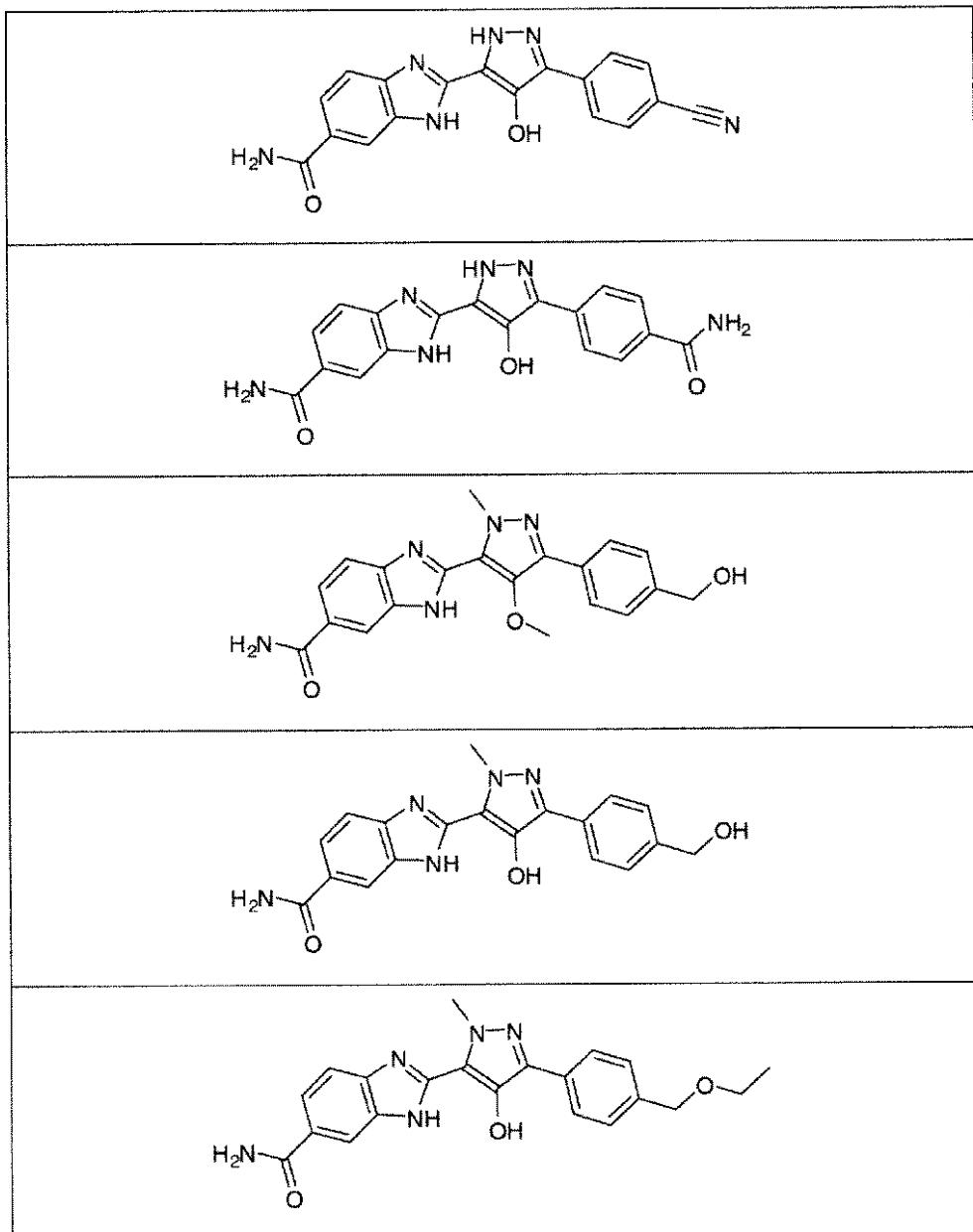
【化 277】



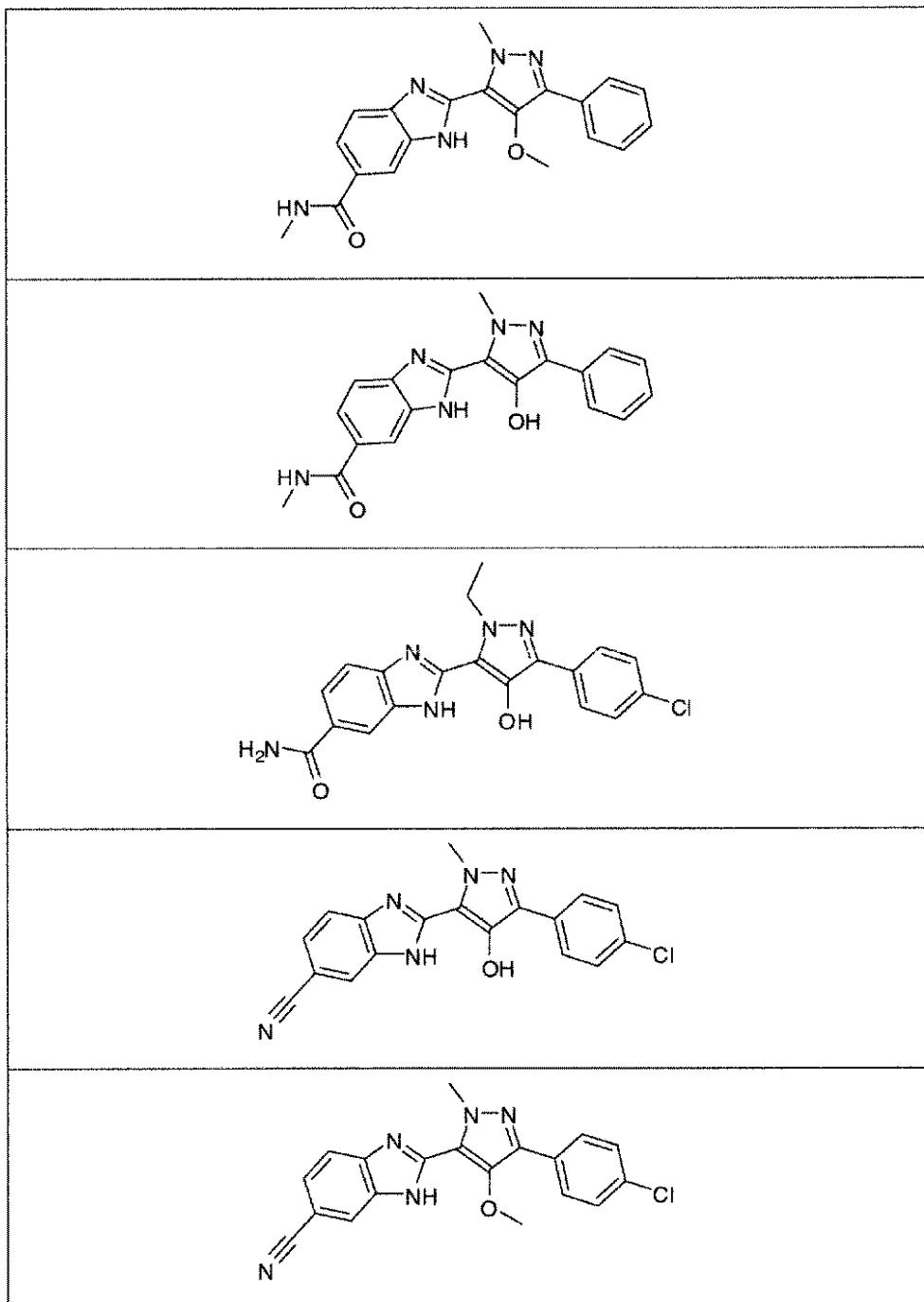
【化 278】



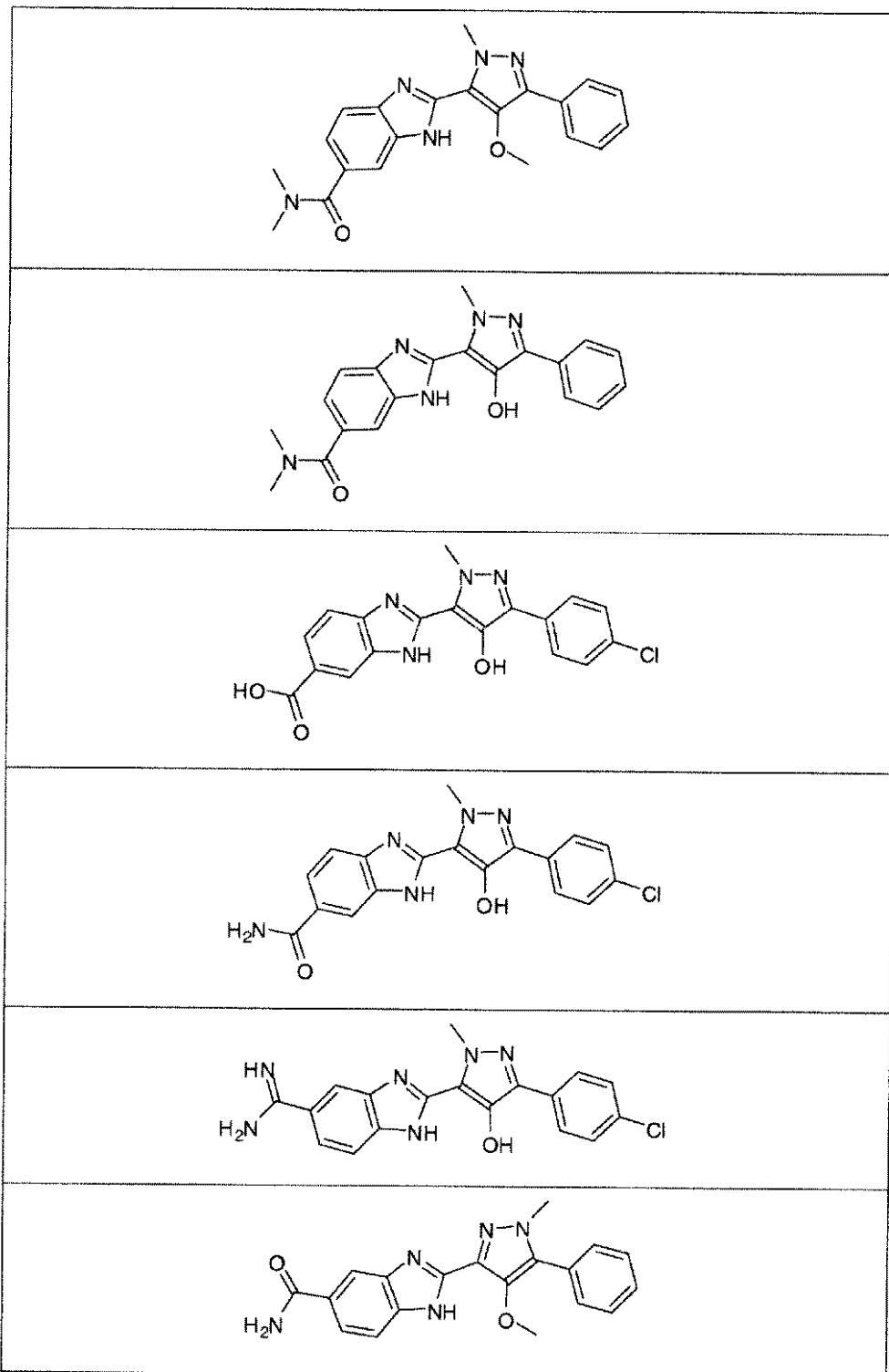
【化 279】



【化 280】



【化 281】



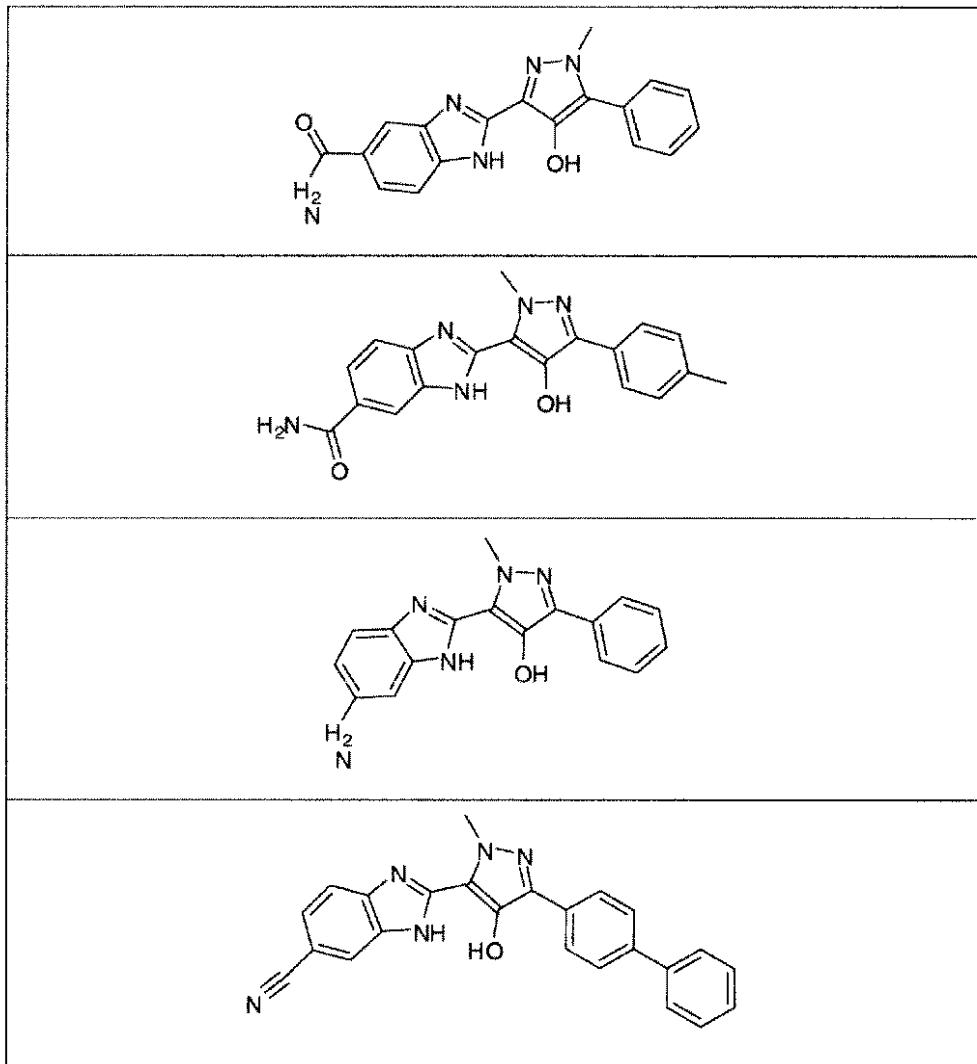
10

20

30

40

【化 282】

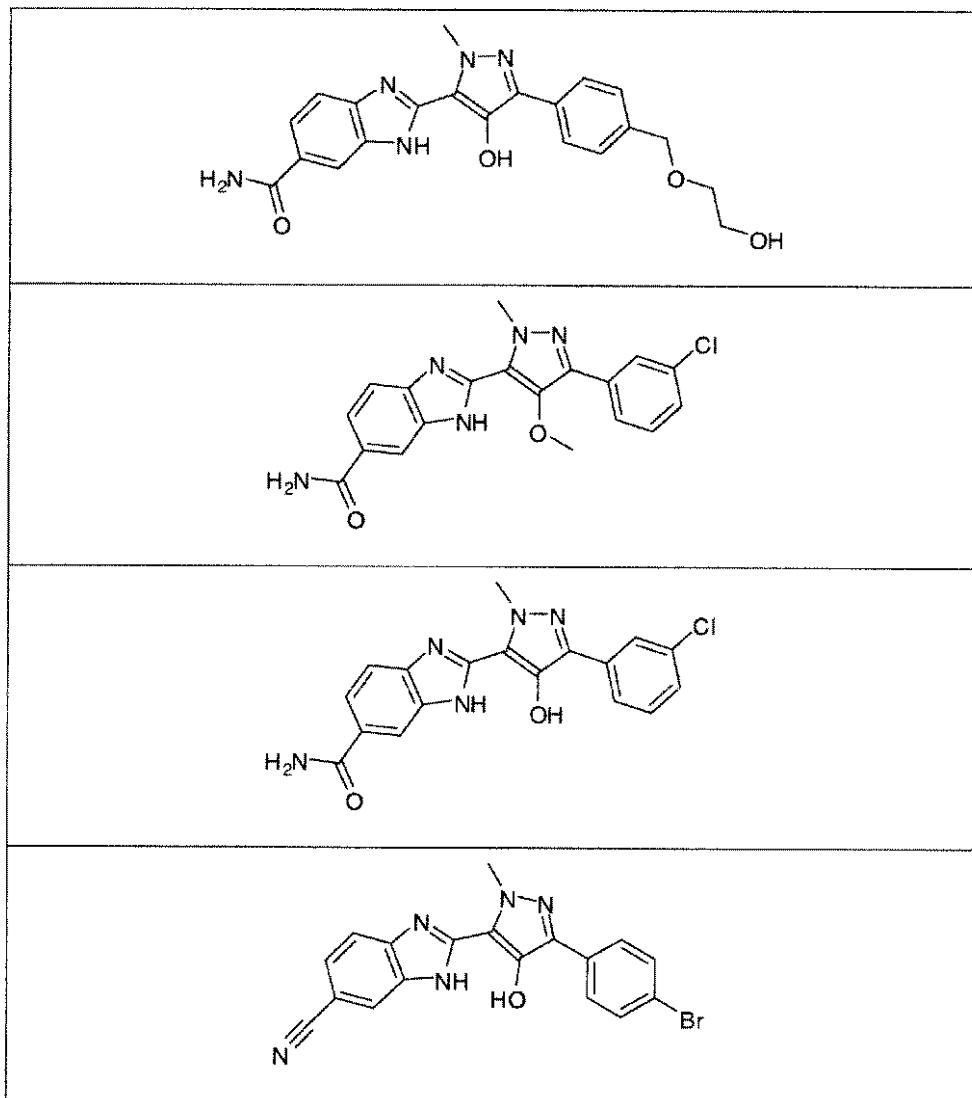


10

20

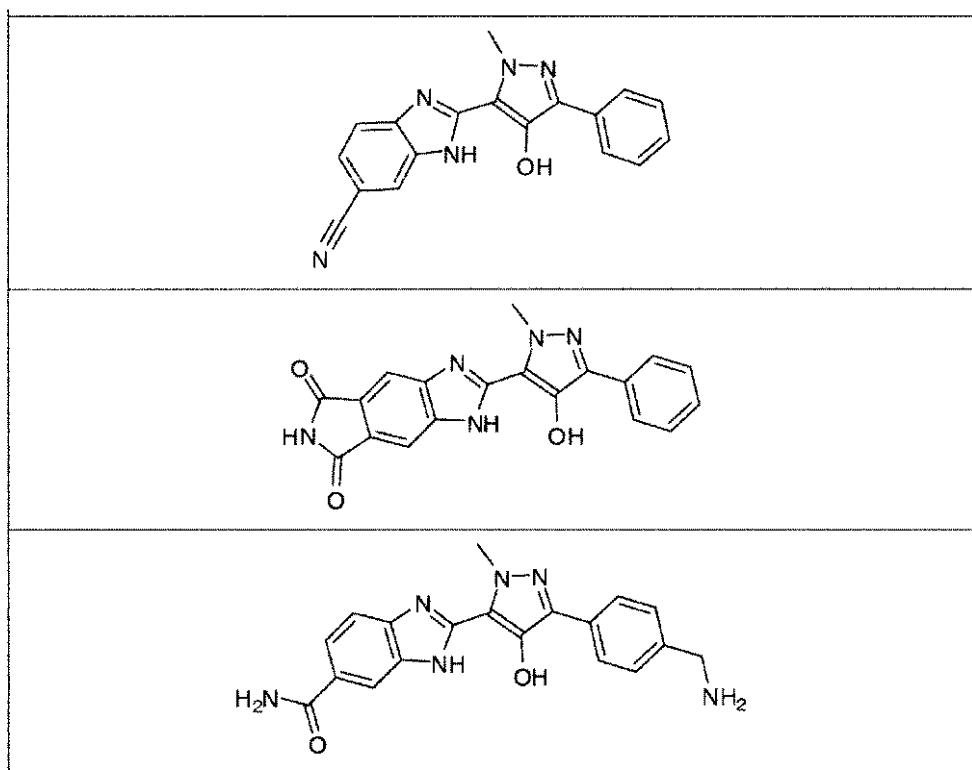
30

【化 2 8 3】



【化 2 8 4】

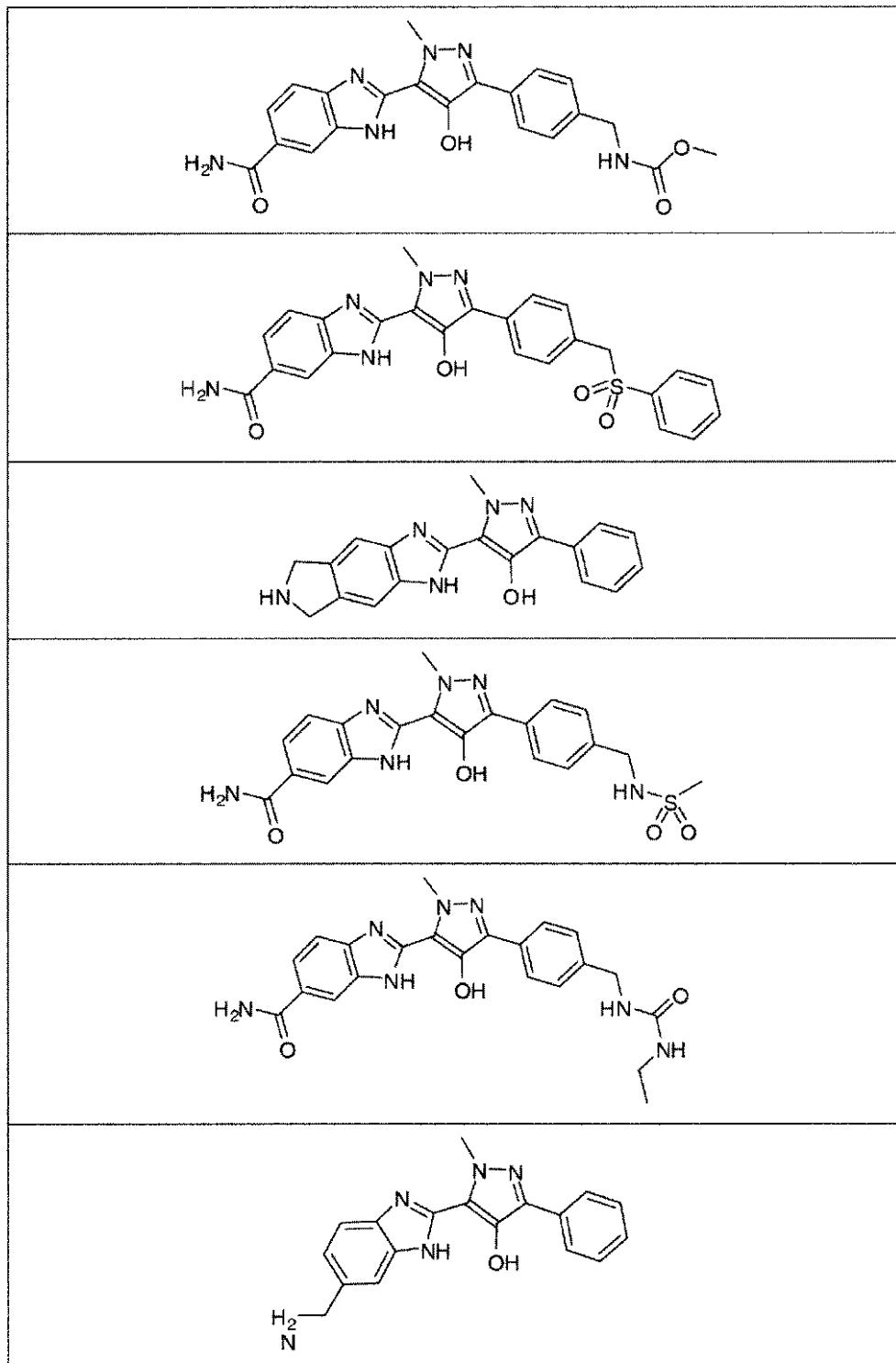
10



20

30

【化 285】



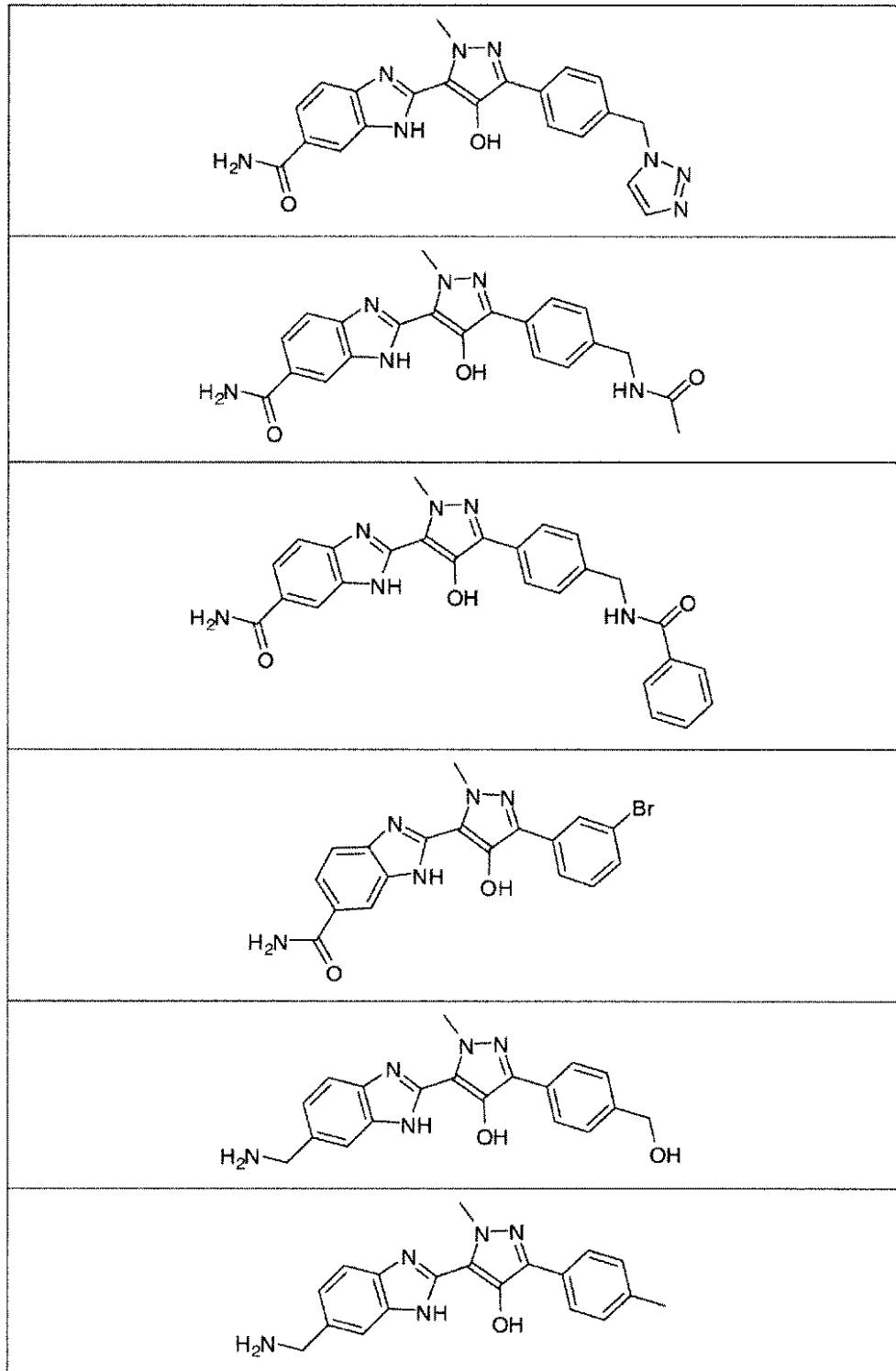
10

20

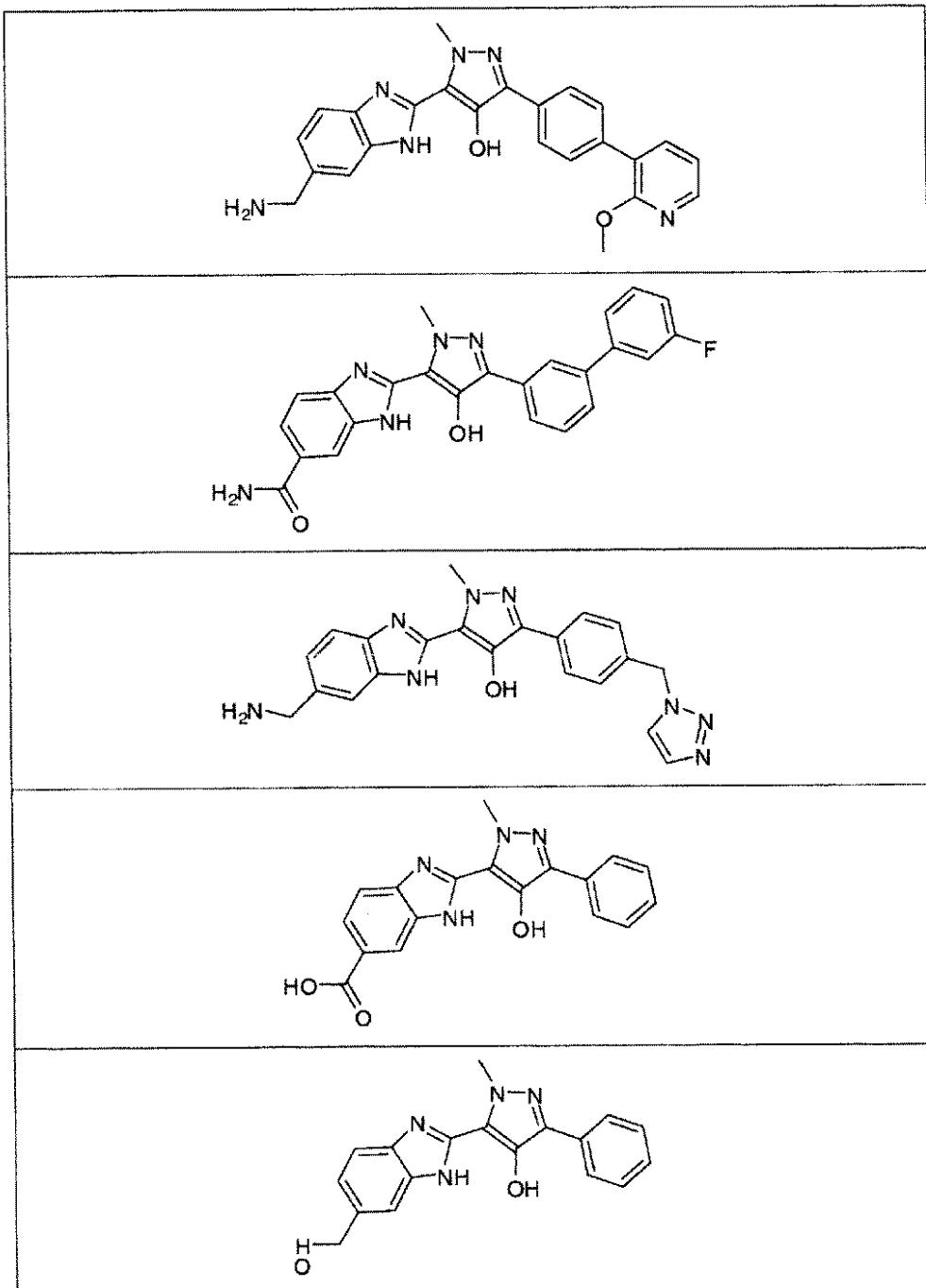
30

40

【化 286】



【化 287】

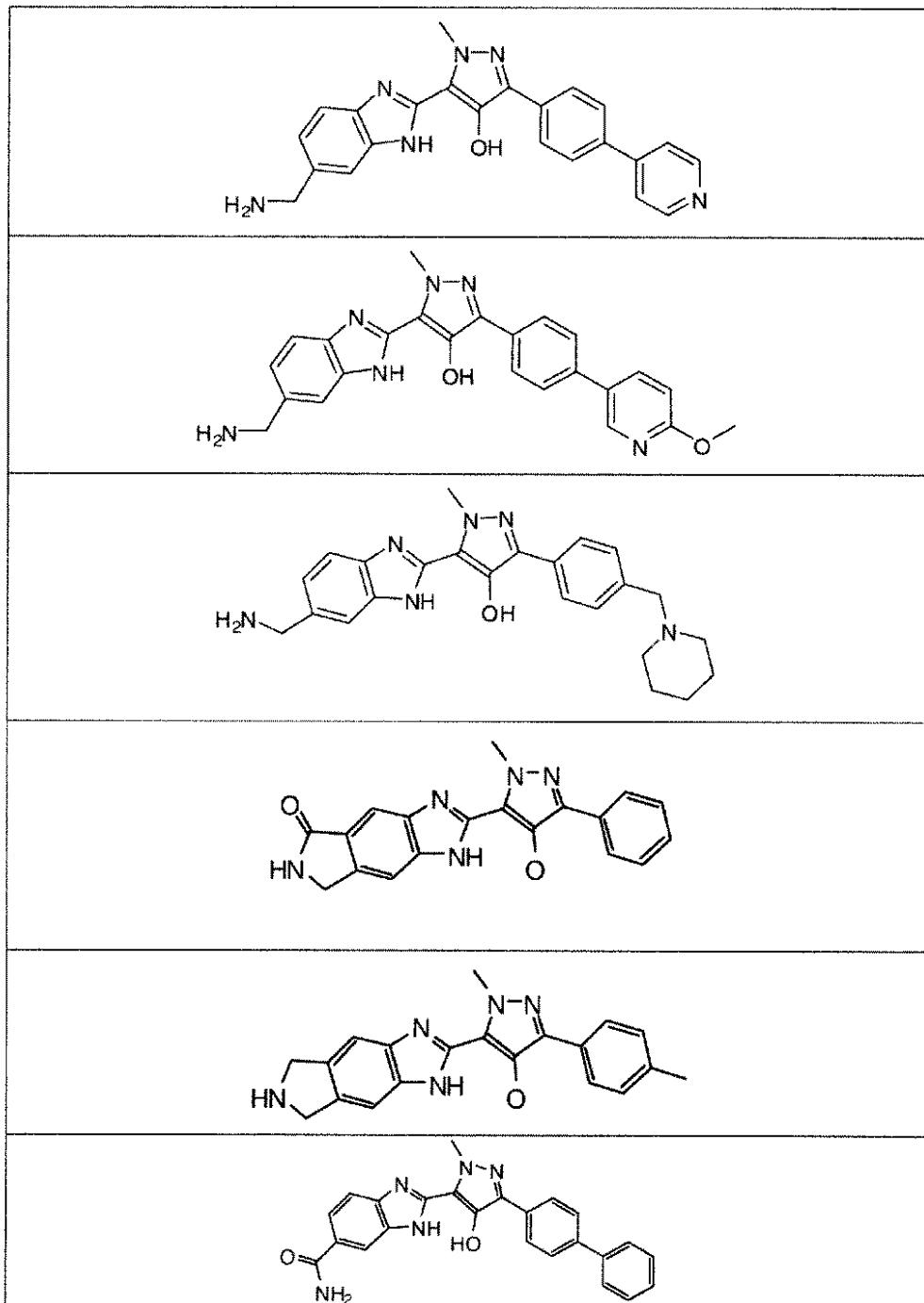


10

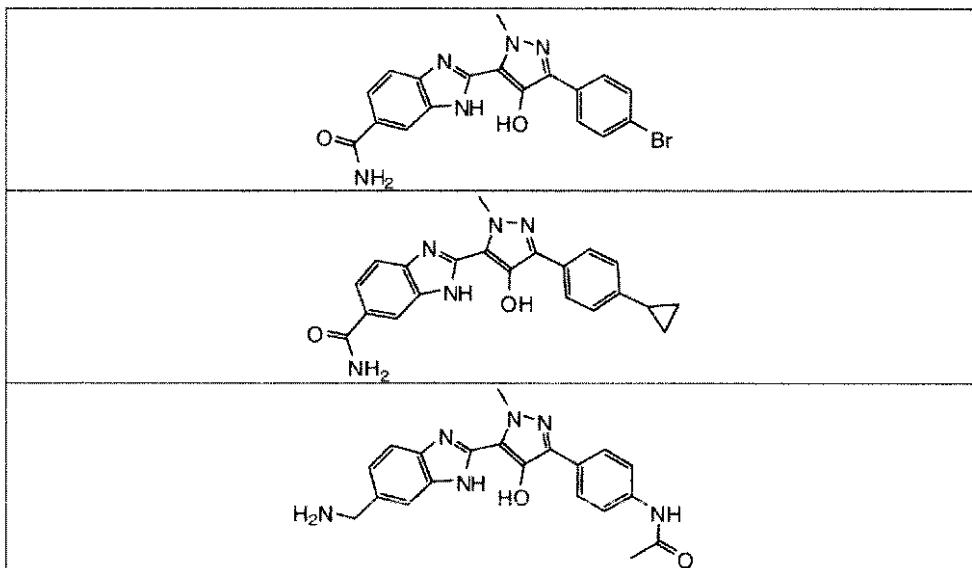
20

30

【化 2 8 8】



【化 2 8 9】



10

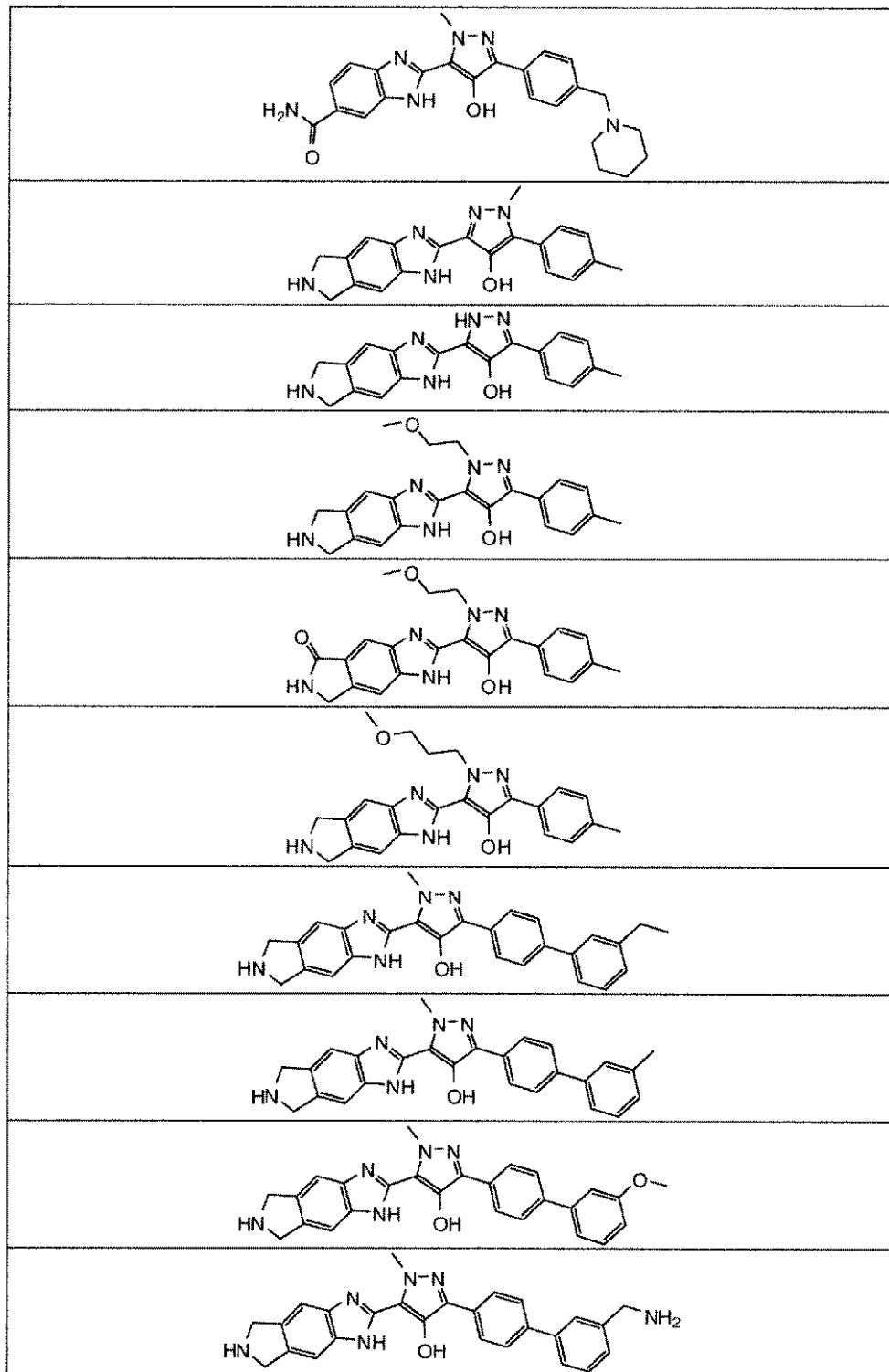
20

30

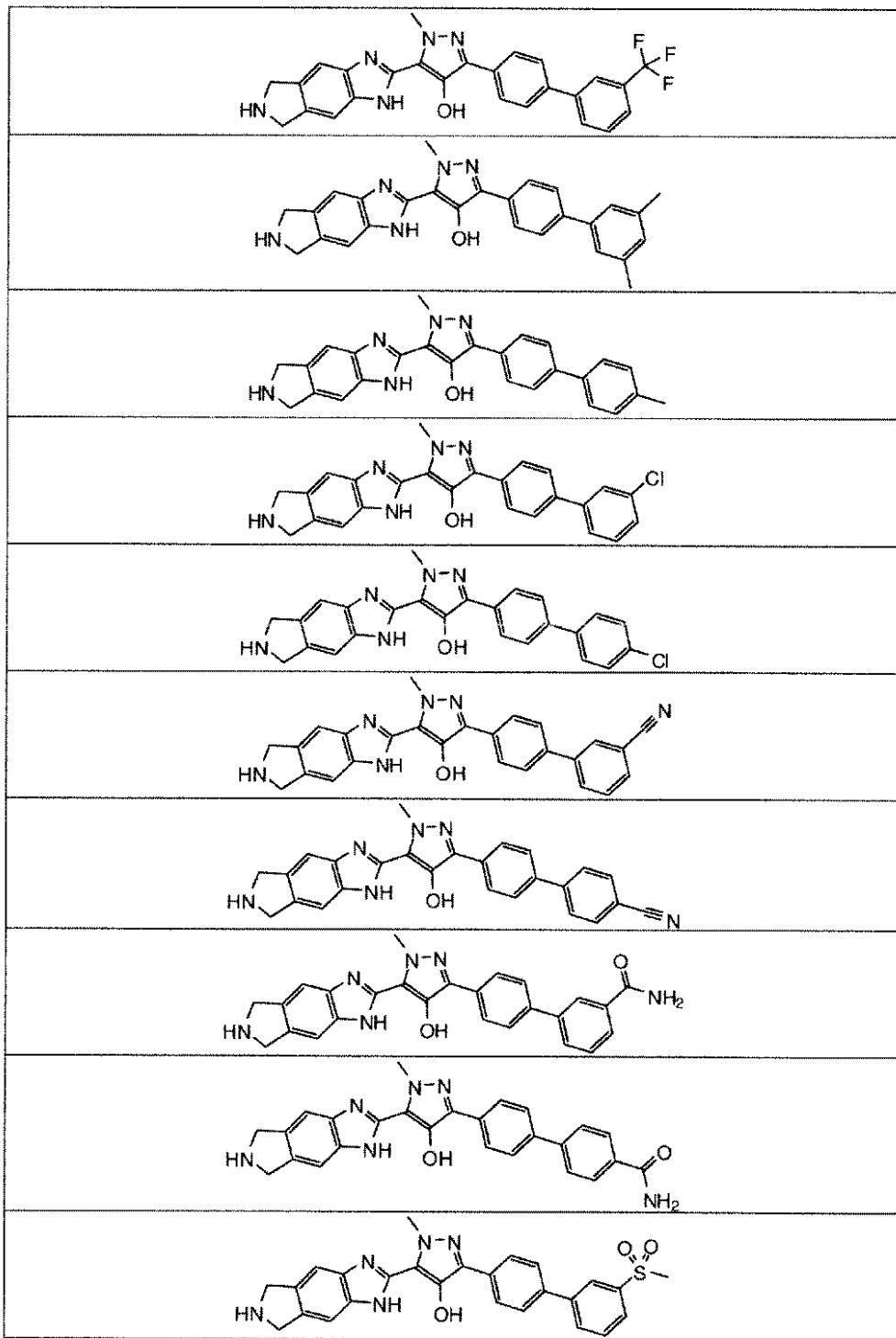


40

【化 290】



【化 291】



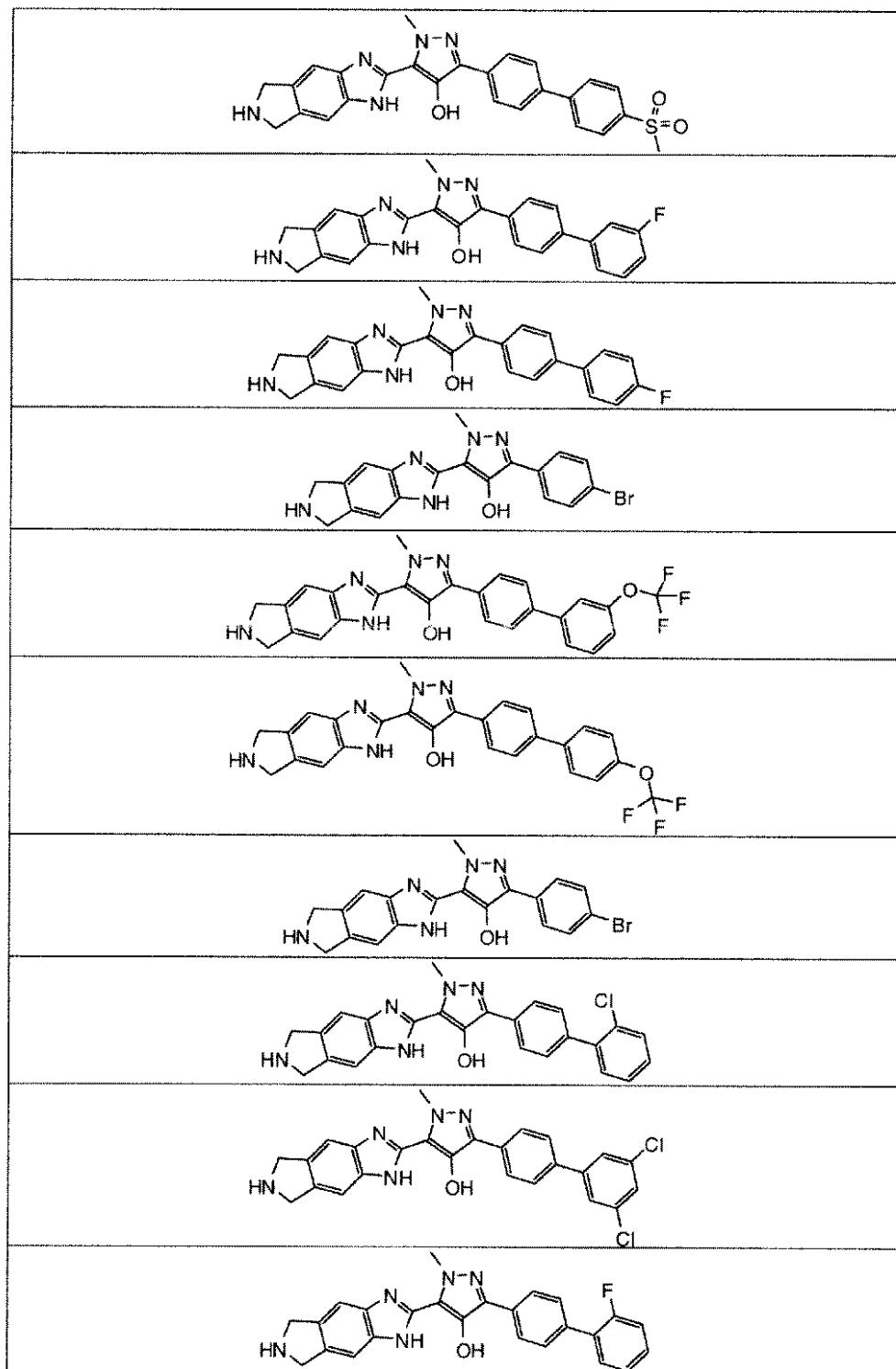
10

20

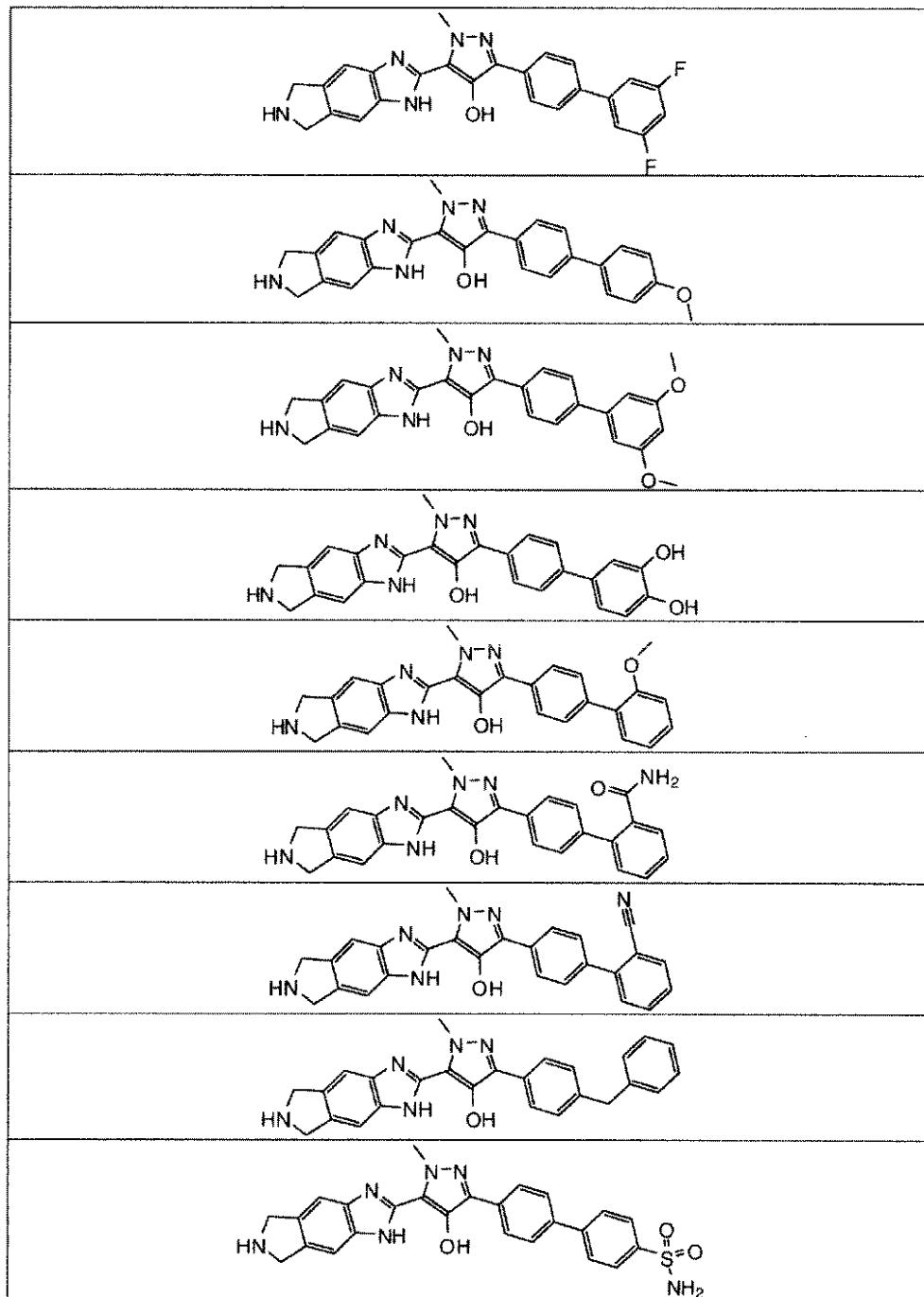
30

40

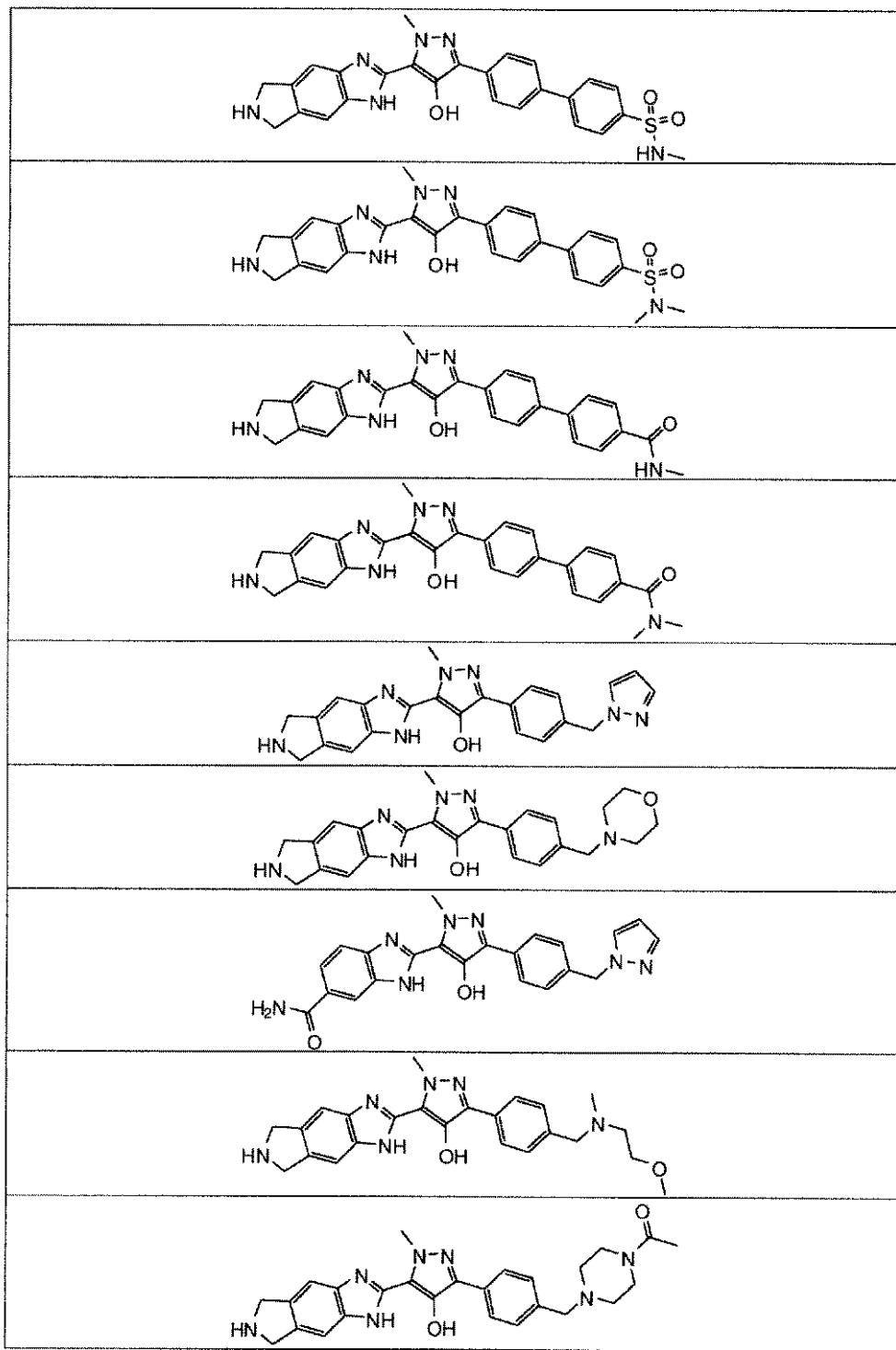
【化 292】



【化 293】



【化 294】



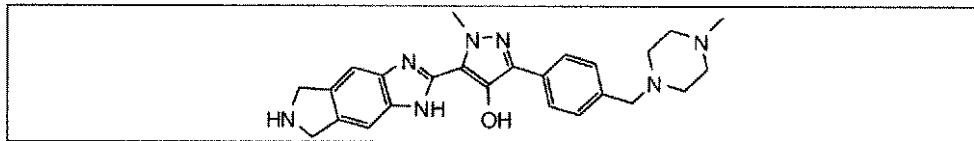
10

20

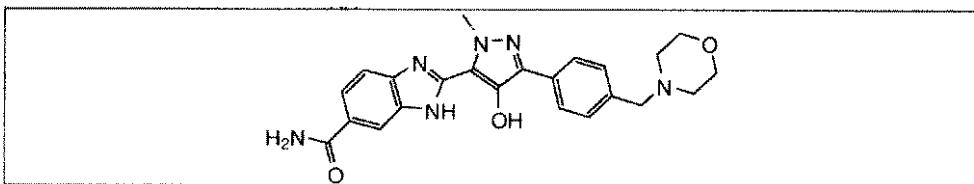
30

40

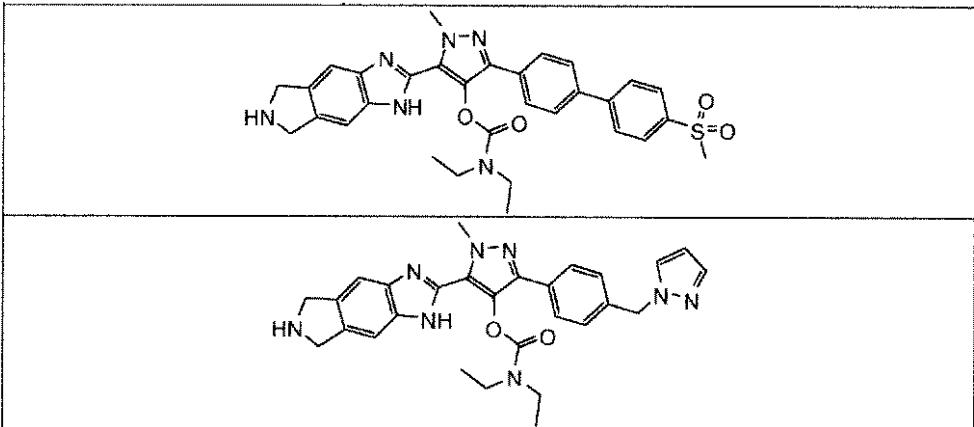
【化 295】



10



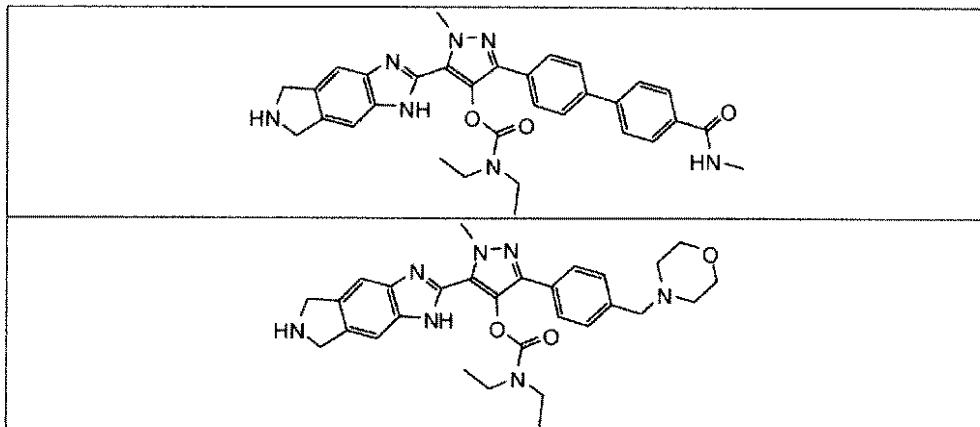
20



30

40

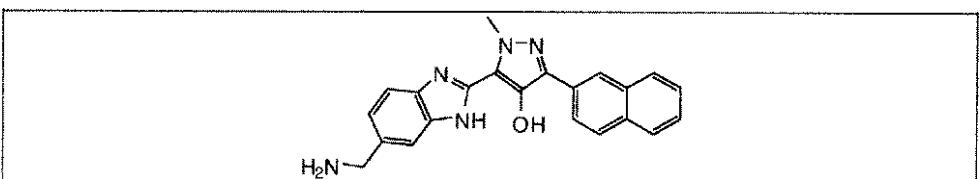
【化 296】



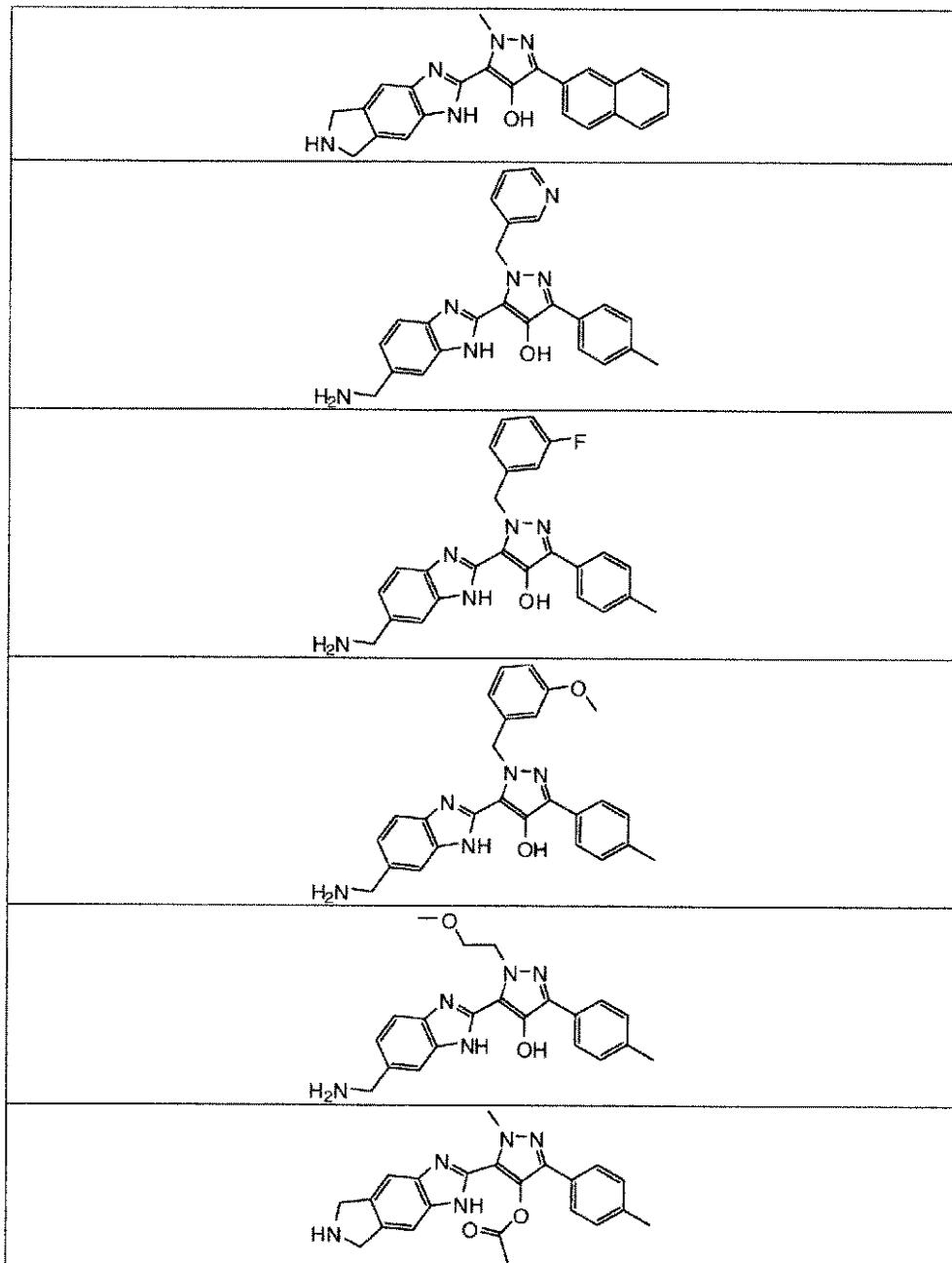
10

20

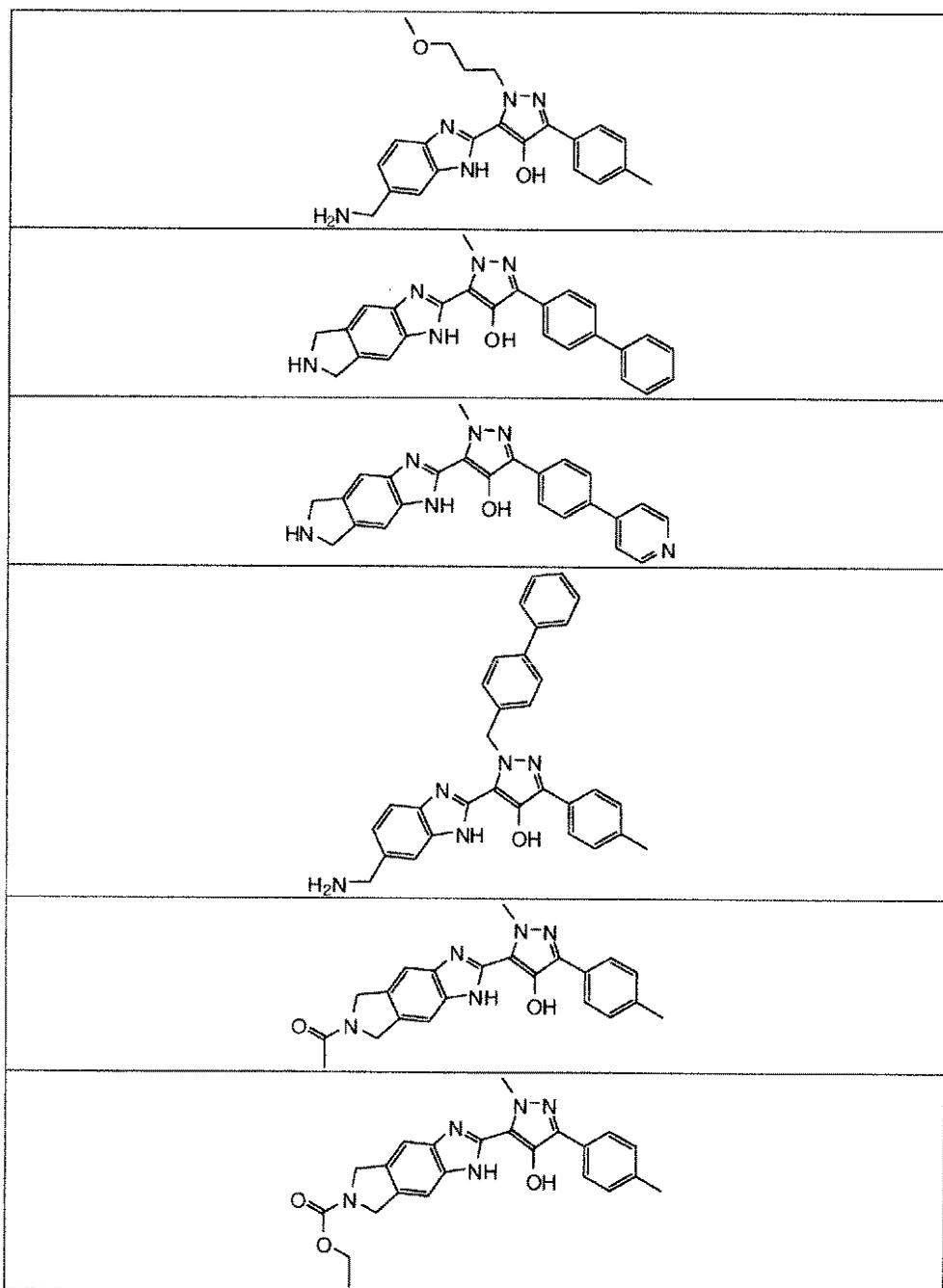
30



【化 297】



【化 298】

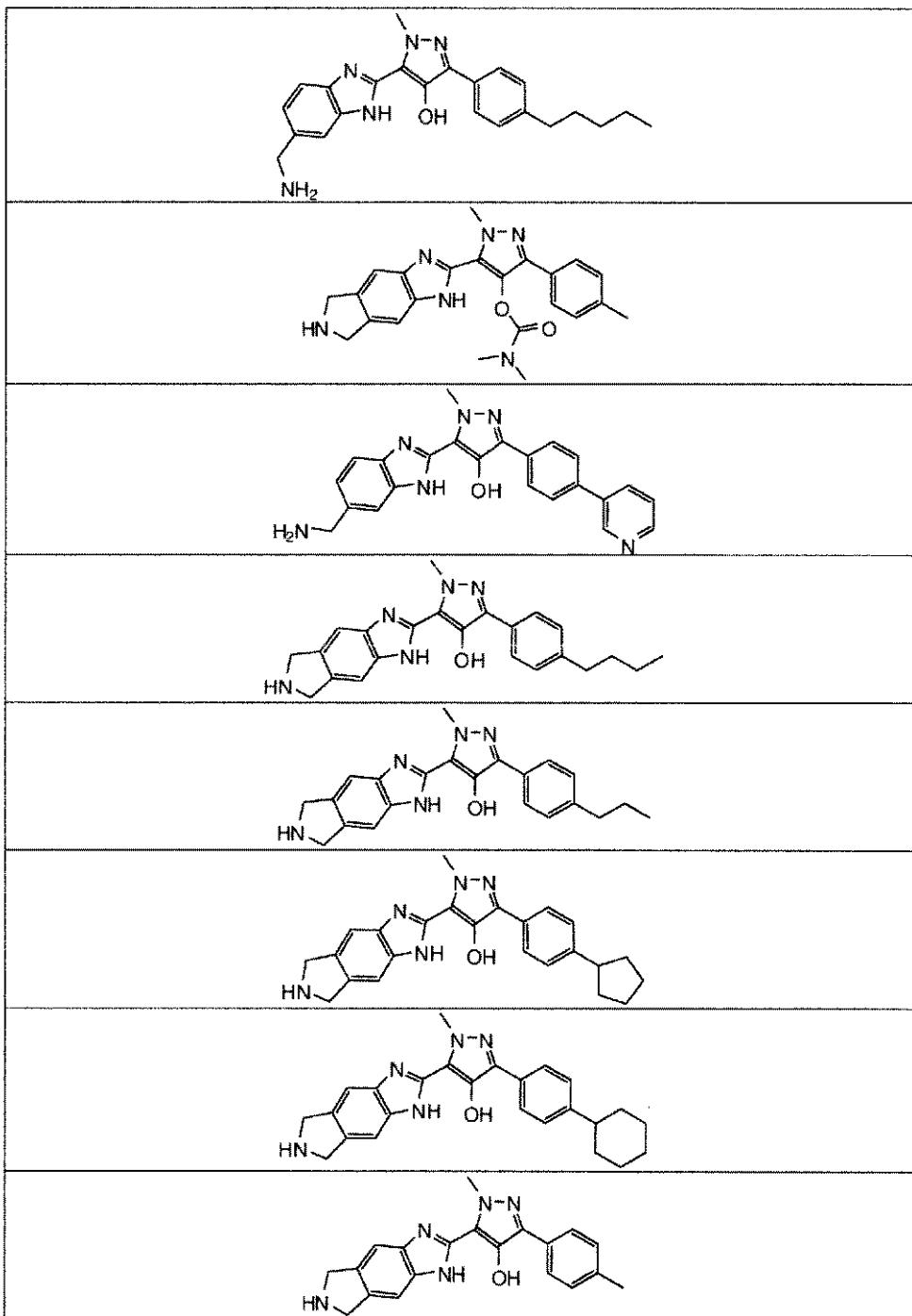


10

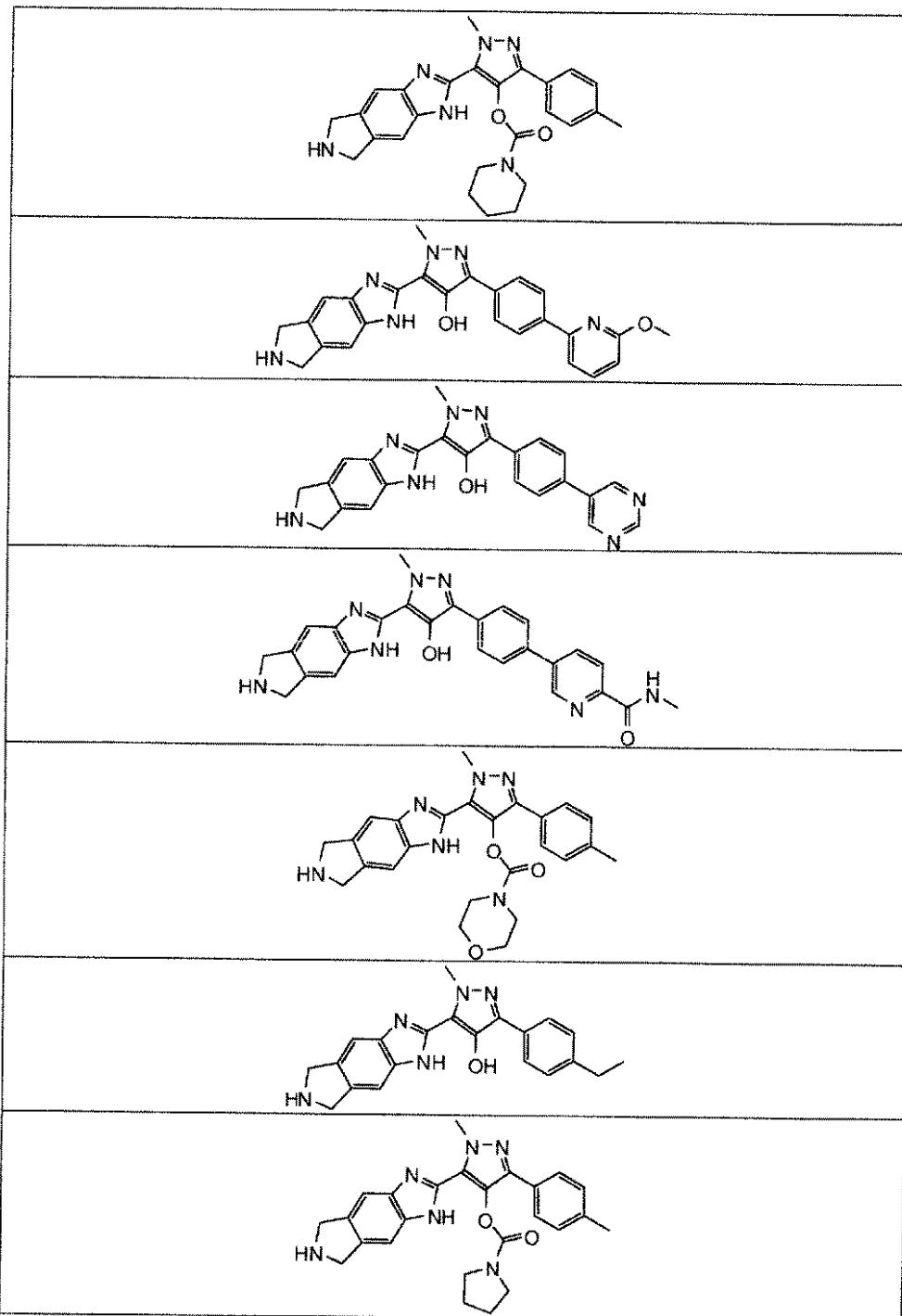
20

30

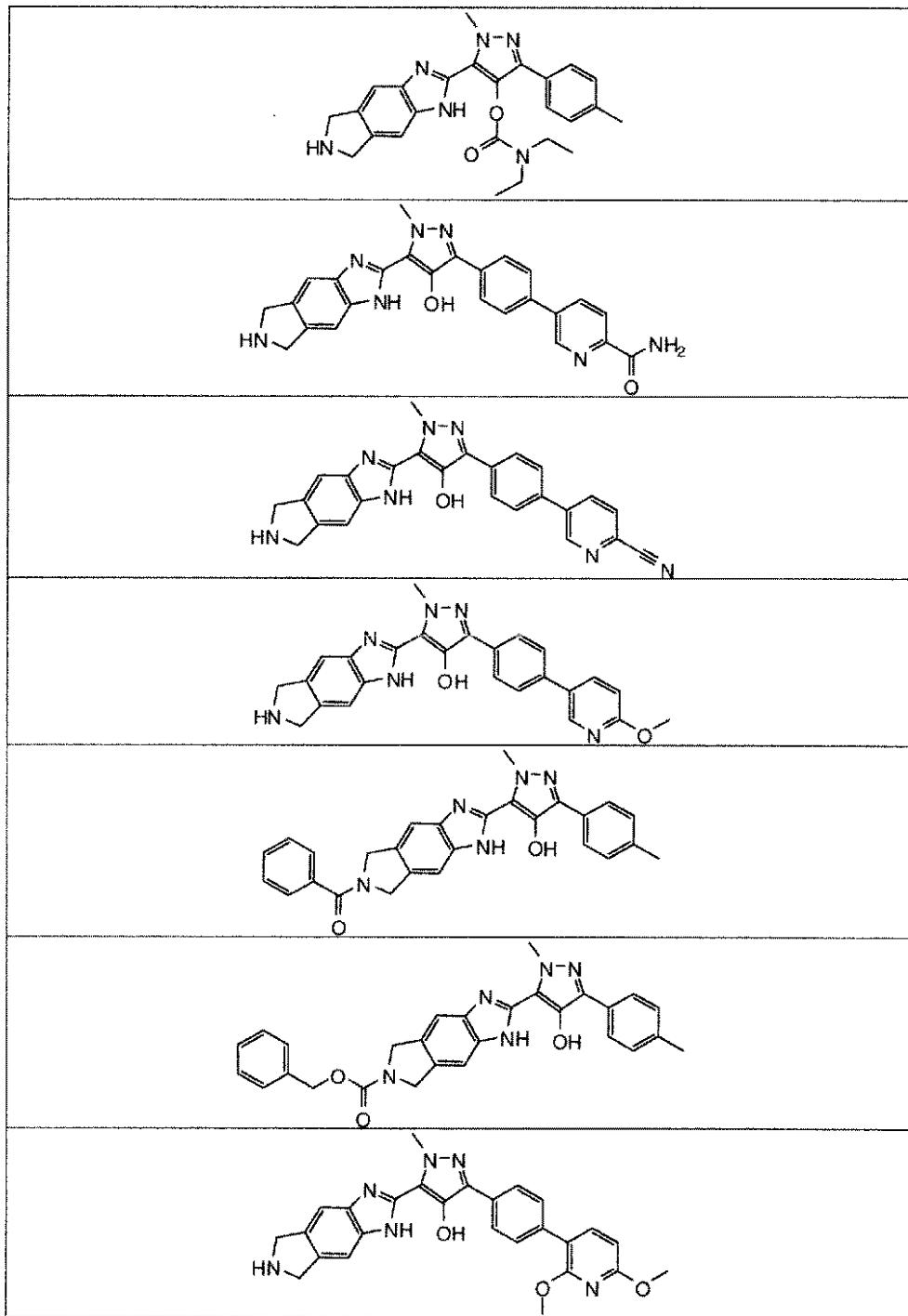
【化 299】



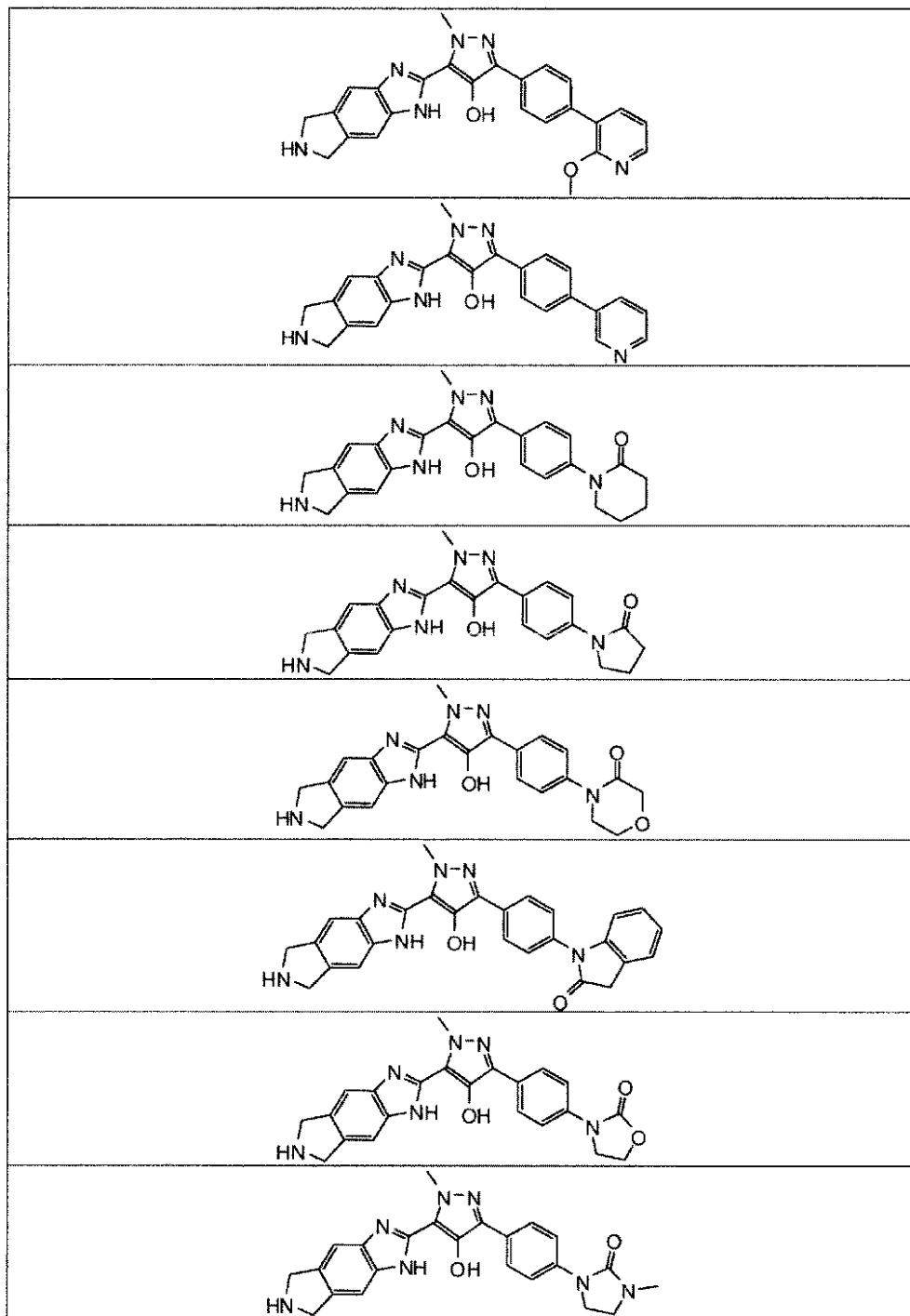
【化 300】



【化 301】



【化 302】



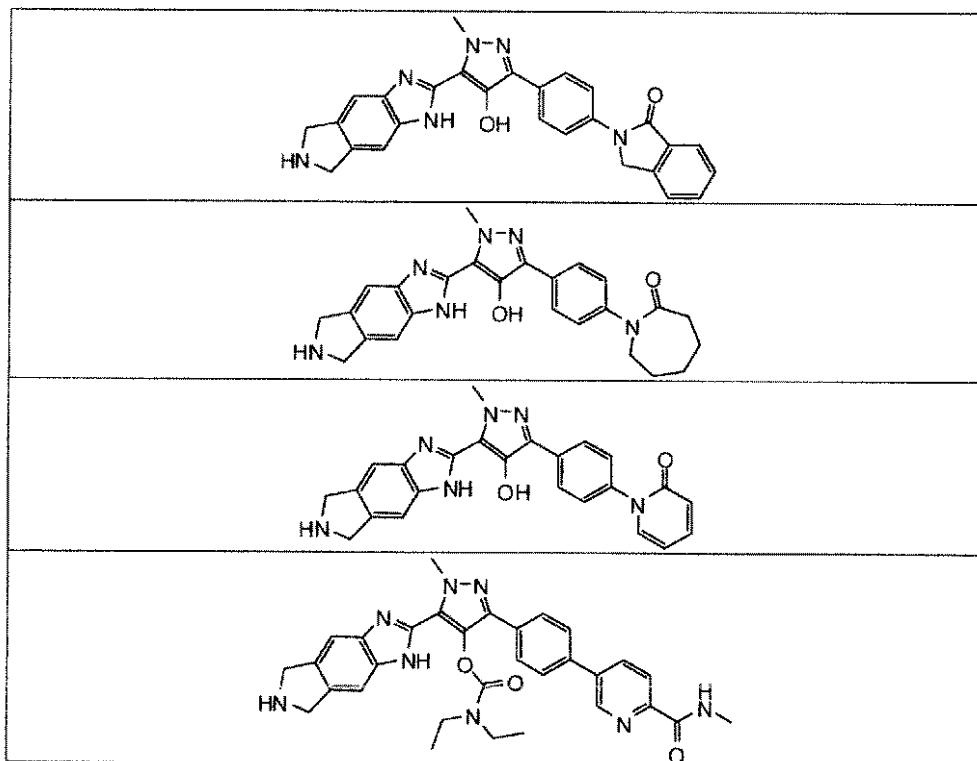
10

20

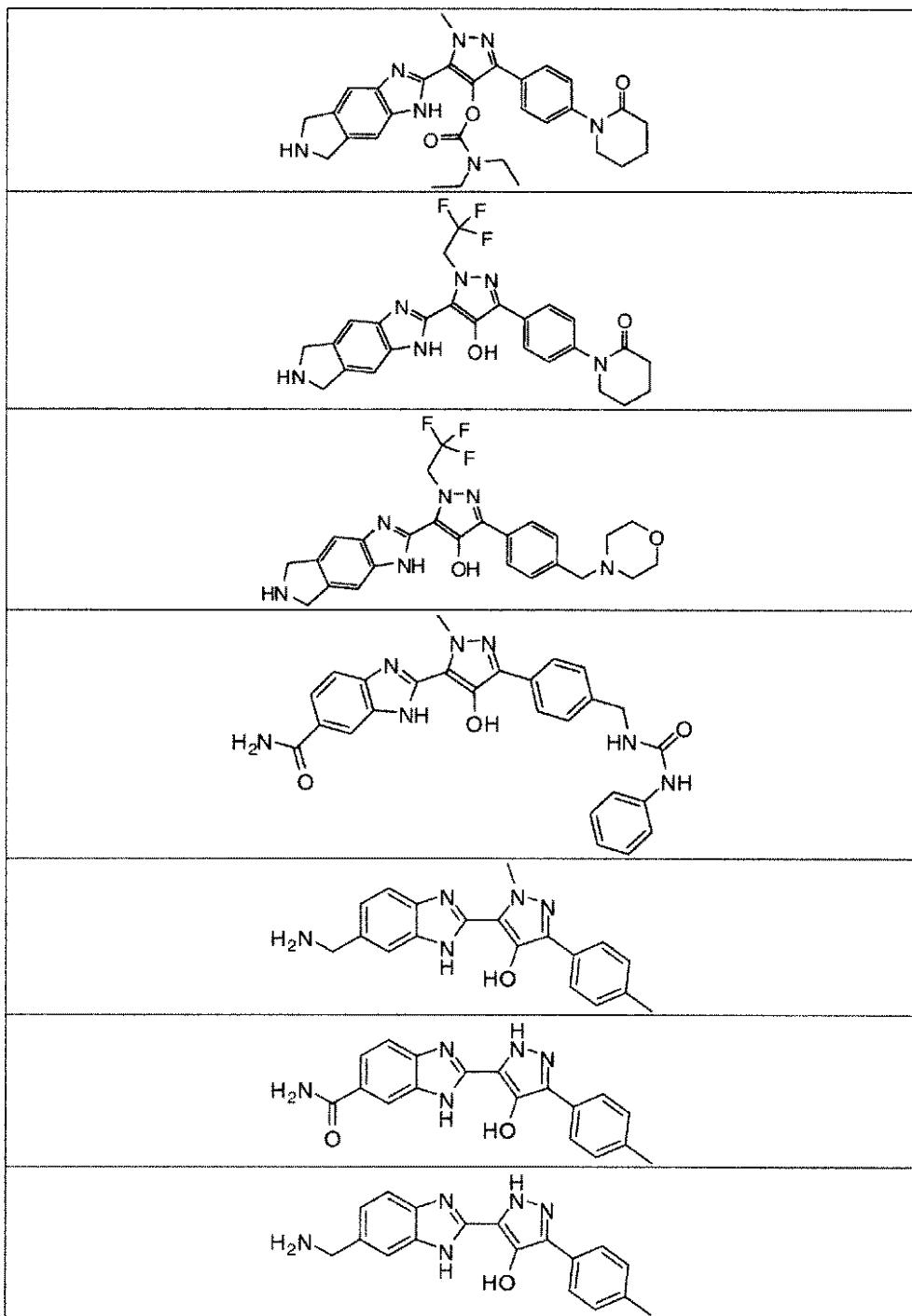
30

40

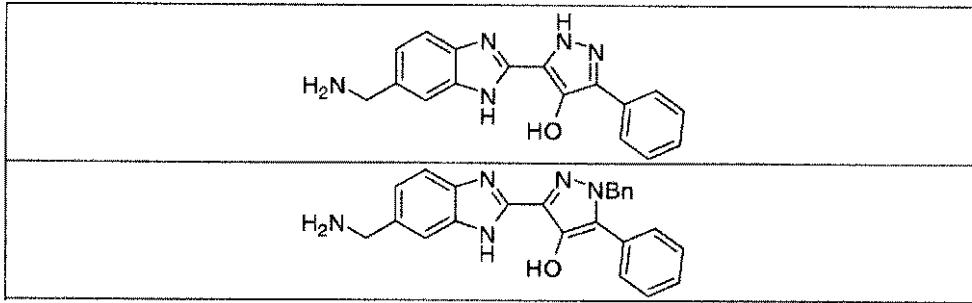
【化 3 0 3】



【化 304】

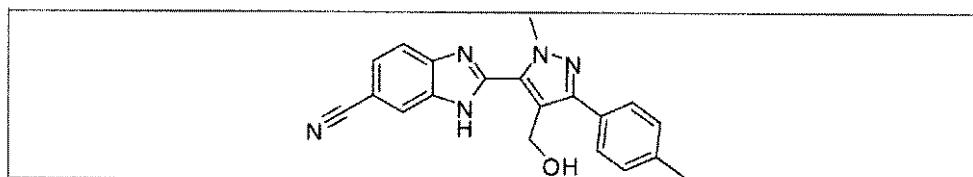


【化 3 0 5】



10

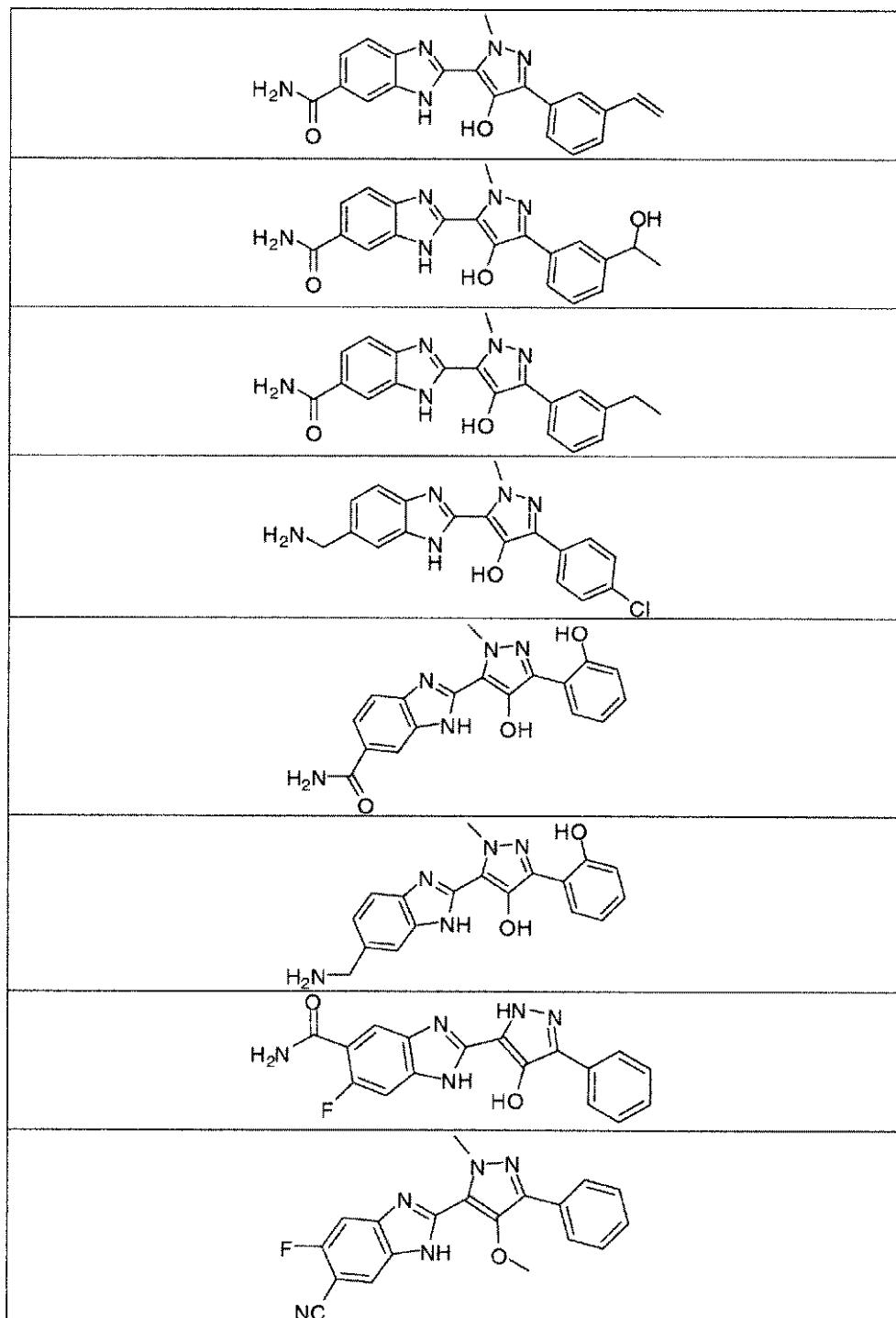
20



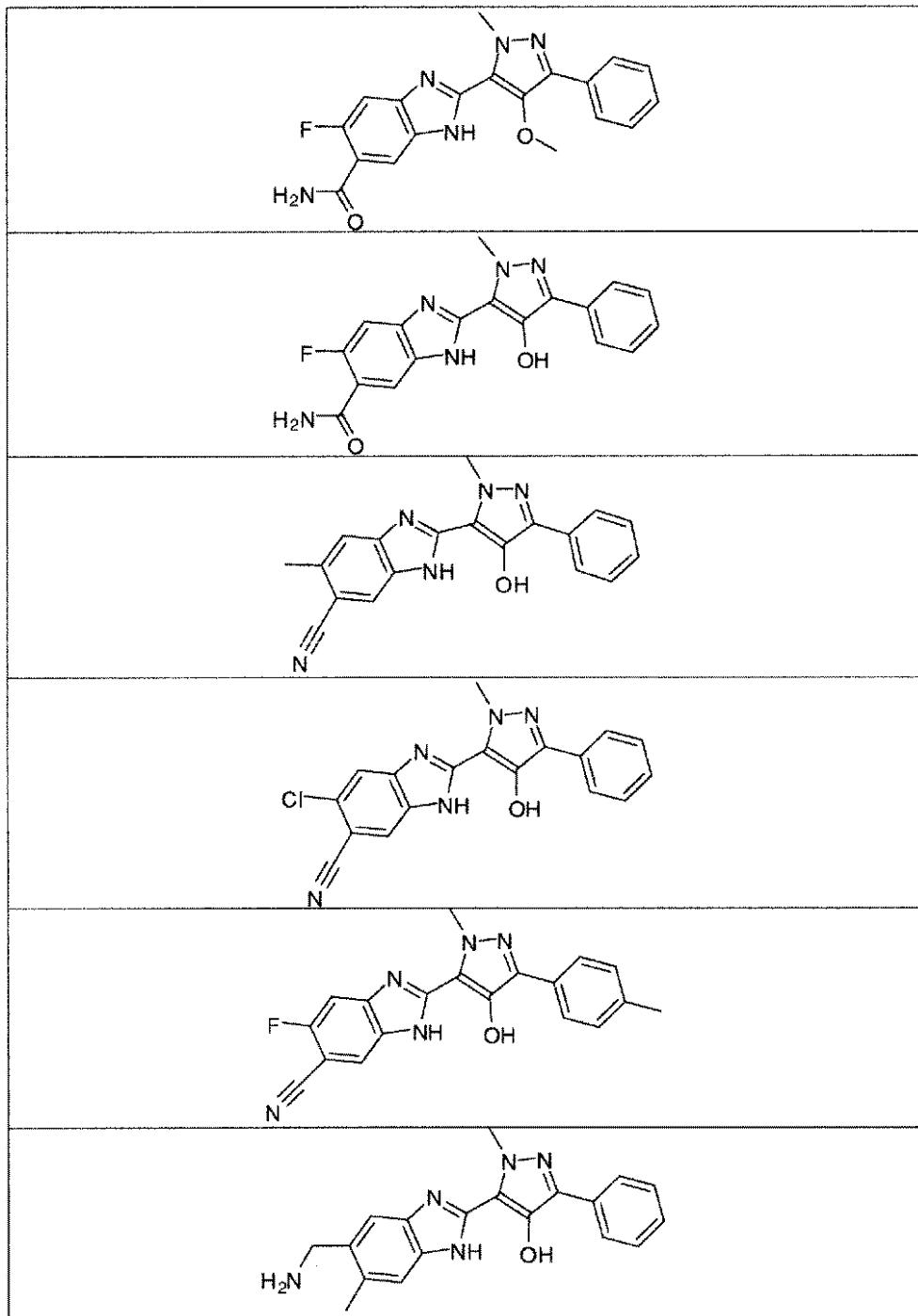
30

40

【化 3 0 6】



【化 3 0 7】



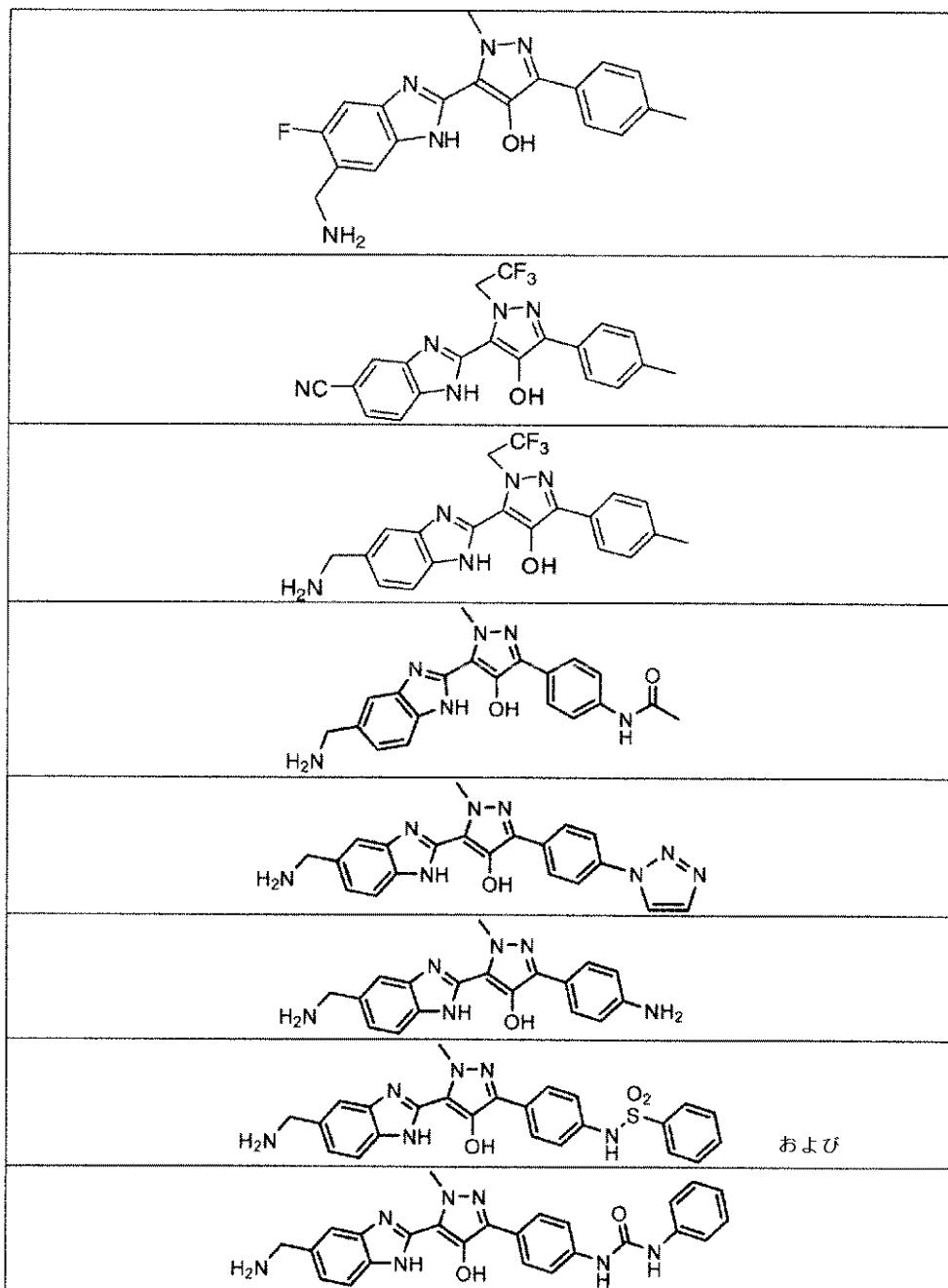
10

20

30

40

## 【化 3 0 8】

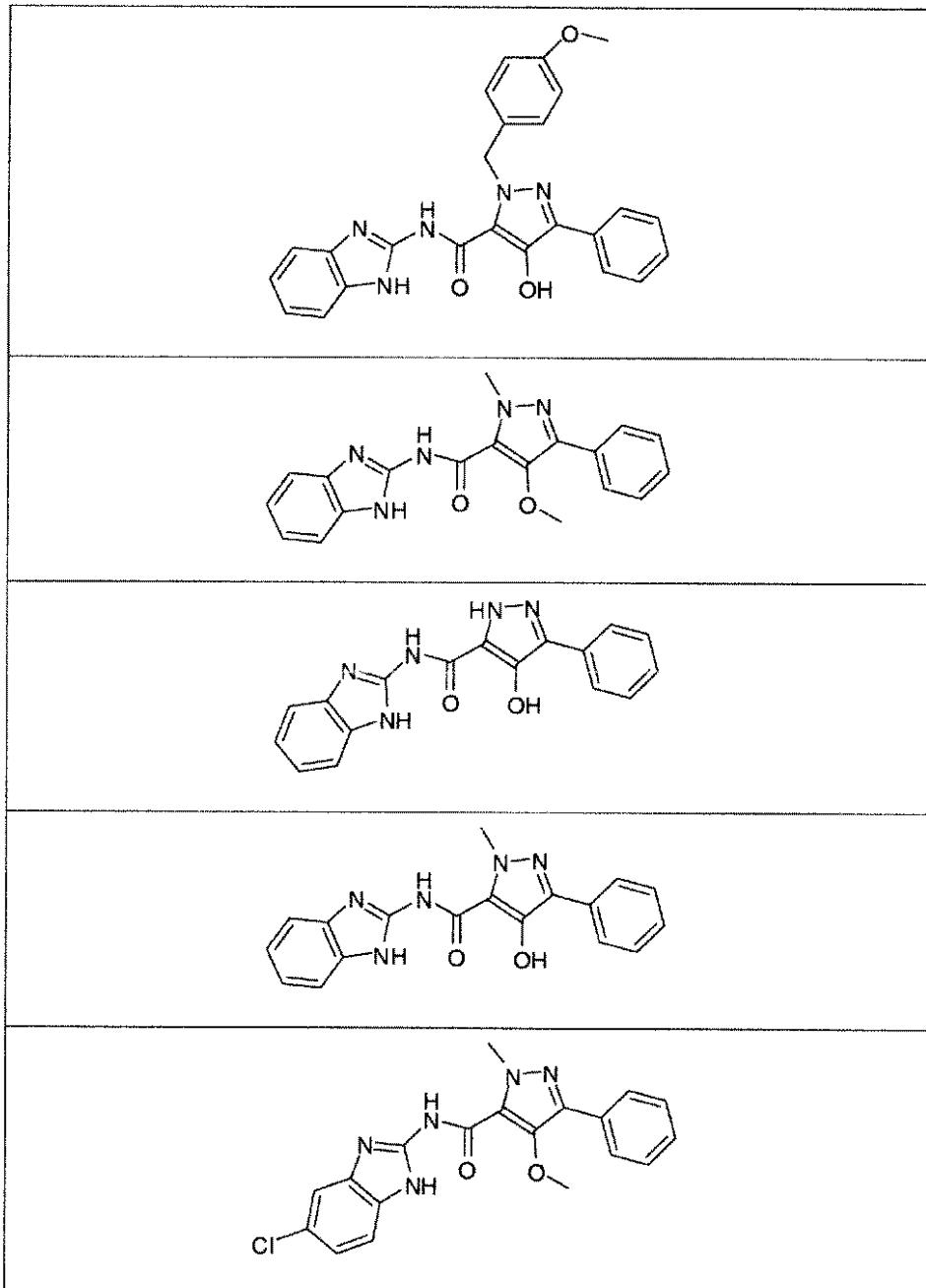


(式中、B<sub>n</sub> = ベンジルである)。

## 【請求項 17】

下記の化合物から成る群から選択される化合物、または医薬的に許容され得るその塩である、請求項1に記載の化合物：

【化 316】

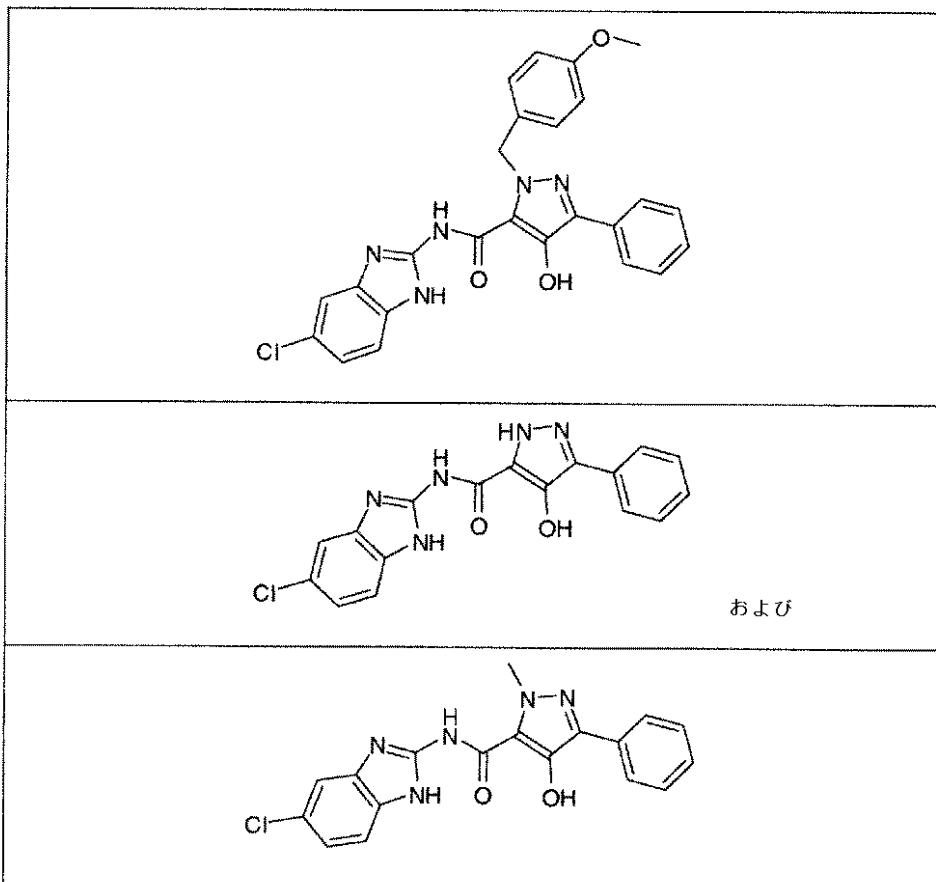


10

20

30

【化 3 1 7】



10

20

30

。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 発明の分野

本発明は、セリンプロテアーゼ阻害剤、調節剤またはモジュレーター、特に、凝固カスケードおよび/または接触活性化系、例えば、トロンビン、第XⅠa因子、第Xa因子、第IXa因子、第VIIa因子および/または血漿カリクレインの、セリンプロテアーゼ酵素として有用な、複素環式化合物に関する。本発明は、特に、選択的第IXa因子阻害剤である化合物、該化合物を含む医薬組成物、ならびに種々の血栓塞栓性障害、例えば、急性冠動脈症候群、心房細動、心筋梗塞、およびアテローム性動脈硬化症を処置するためには該化合物および組成物を使用する処置法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

40

50

### 発明の背景

第IXa因子は、血液凝固の調節に関与している血漿セリンプロテアーゼである。血液凝固は、生体ホメオスタシスの調節の必要かつ重要な部分であるが、異常血液凝固は有害作用も有しうる。例えば、血栓症は、心臓の血管または腔内における血餅の形成または存在である。そのような血餅が血管に留まって、循環をさえぎり、心臓発作または脳卒中を誘発しうる。血栓塞栓性障害は、工業世界における死亡および障害の最大原因である。

#### 【0003】

血液凝固は、3つの明確な段階を含む：開始、準備および伝播<sup>1</sup>、<sup>2</sup>、<sup>3</sup>。開始は、組織因子（TF）の、活性化第VII因子（循環凝固因子）への結合を含む。血液は、一般に、血管外細胞において発現される膜内外タンパク質であるTFに暴露されない。血管損傷が、TF所持細胞を血液に暴露させ、凝固過程を開始させる<sup>1</sup>。

10

#### 【0004】

TF/VIIa複合体が、第IX因子および第X因子を活性化させる<sup>1</sup>、<sup>4</sup>。第IXa因子は、血漿中で比較的不安定であり、活性化血小板へ拡散する。一方、第Xa因子は、血漿中で不安定であり、TF経路抑制因子およびアンチトロンビンIIIによって急速に阻害される<sup>1</sup>、<sup>5</sup>、<sup>6</sup>。第Xa因子は、TF所持細胞の表面で第Va因子に結合する<sup>1</sup>、<sup>7</sup>。次に、Xa/Va複合体は、少量だが充分な量のトロンビンを産生して、血小板活性化を生じる<sup>1</sup>、<sup>8</sup>、<sup>9</sup>。

20

#### 【0005】

トロンビンは、準備段階において、血小板および凝固因子を活性化する<sup>1</sup>、<sup>2</sup>。トロンビンは、血小板プロテアーゼ・活性化受容体（PAR1およびPAR4）に結合し、開裂して、血小板活性化および血小板顆粒からの第V因子の放出を触媒するシグナリングカスケードを誘発する。トロンビンは、第V、VIIIfおよびXI因子も活性化する<sup>1</sup>。

#### 【0006】

トロンビン産生が血小板の表面で最大化されるのは、伝播段階の間である。準備され、活性化された血小板が、IXa/VIIIf「テナー」複合体に結合する。付加的IXaが、血小板表面のXa/Va因子によって産生される<sup>1</sup>、<sup>10</sup>。Vaに物理的近接しているIXa/VIIIf複合体は、第X因子を、活性化のために、血小板表面に補充する。血小板表面上のXa/Va複合体は、TF経路抑制因子およびアンチトロンビンIIIから保護される<sup>1</sup>、<sup>11</sup>、<sup>12</sup>。

30

#### 【0007】

酵素学研究は、IXa/VIIIfによる第X因子の活性化が、第VIIIf因子/TFによる活性化より、約50倍効率的であることを示している<sup>1</sup>、<sup>13</sup>。血小板Xa/Va複合体は、トロンビンの「バースト」を生じ、安定なフィブリン・血小板凝塊を生じる<sup>1</sup>。

#### 【0008】

細胞に基づく凝固モデルは、凝塊形成におけるIXa/VIIIf複合体の重要性を強調している。従って、第IXa因子は、抗凝固療法の優れた標的である<sup>1</sup>。血栓塞栓性障害の処置または予防のために、第IXa因子の有効な阻害剤が必要とされている。

#### 【0009】

非特許文献1は、ヒドロキシピラゾールに基づく第IXa因子阻害剤を開示している。

40

### 参考文献

#### 【0010】

## 【数1】

1. Howard, EL, Becker KC, Rusconi, CP, Becker RC. Factor IXa Inhibitors as Novel Anticoagulents. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27: 722–727.
2. Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR. Platelets and thrombin generation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 1381–1389. 10
3. Ahmad SS, London FS, Walsh PN. The assembly of the factor X-activating complex on activated human platelets. *J Thromb Haemost.* 2003; 1: 48–59.
4. Komiya Y, Pedersen AH, Kisiel W. Proteolytic activation of human factors IX and X by recombinant human factor VIIa: effects of calcium, phospholipids, and tissue factor. *Biochemistry.* 1990; 29: 9418–9425.
5. Broze GJ, Warren LA, Novotny WF, Higuchi DA, Girard JJ, Miletich PJ. The lipoprotein-associated coagulation inhibitor that inhibits the factor VII-tissue factor complex also inhibits factor Xa: insight into its possible mechanism of action. *Blood.* 1988; 71: 335–343. 20
6. Rapaport SI. The extrinsic pathway inhibitor: a regulator of tissue factor-dependent blood coagulation. *Thromb Haemost.* 1991; 66: 6–15.
7. Monkovic DD, Tracy PB. Activation of human factor V by factor Xa and thrombin. *Biochemistry.* 1990; 29: 1118–1128. 30
8. Hoffman M, Monroe DM, Oliver JA, Roberts HR. Factors IXa and Xa play distinct roles in tissue factor-dependent initiation of coagulation. *Blood.* 1995; 86: 1794–1801.
9. Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR. Transmission of a procoagulant signal from tissue factor-bearing cells to platelets. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1996; 7: 459–464. 40

## 【0011】

## 【数2】

10. Walsh PN, Sinha D, Koshy A, Seaman FS, Bradford H. Functional characterization of platelet-bound factor Xla: retention of factor Xla activity on the platelet surface. *Blood*. 1986; 68: 225–230.
11. Franssen J, Salemink I, Willems GM, Wun TC, Hemker HC, Lindhout T. Prothrombinase is protected from inactivation by tissue factor pathway inhibitor: competition between prothrombin and inhibitor. *Biochem J*. 1997; 323: 33–37. 10
12. Rezaie AR. Prothrombin protects factor Xa in the prothrombinase complex from inhibition by the heparin-antithrombin complex. *Blood*. 2001; 97: 2308–2313.
13. Lawson JH, Mann KG. Cooperative activation of human factor IX by the human extrinsic pathway of blood coagulation. *J Biol Chem*. 1991; 266: 11317–11327. 20

## 【先行技術文献】

## 【非特許文献】

## 【0012】

【非特許文献1】Vijaykumarら、Biorganic & Medicinal Chemistry Letters (2006)、16(10)、2796-2799

## 【発明の概要】

## 【課題を解決するための手段】

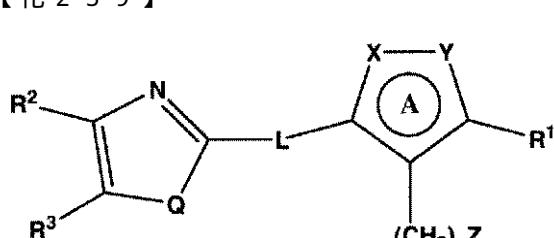
## 【0013】

30

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目1)  
式(I)の化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステル：

## 【化259】



式I

## (式中、

環原子XおよびYを示されているように有する環Aは、ヘテロアリール環であり；

Xは、NまたはNRであり；

Yは、N、NR、OまたはSであり；

Lは、共有結合、-C(=O)N(R)-、-N(R)-C(=O)-、-S(=O)-

NR-および-N(R)S(=O)2-から成る群から選択され；

Qは、NR、SまたはOであり；

40

50

各 R は、独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または - (C R<sup>5</sup> R<sup>6</sup>)<sub>n</sub> W であり、ここで、W は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、- C (=O) N R<sup>5</sup> R<sup>6</sup>、C (=O) O R<sup>4</sup>、- O R<sup>4</sup>、- N R<sup>5</sup> R<sup>6</sup> から成る群から選択され；

R<sup>1</sup> は、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、およびヘテロアリールから成る群から選択され、ここで、上記シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリールまたはヘテロアリール環のそれぞれが、隣接する炭素原子上に置換基を有する場合、上記置換基は、任意に、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5～6員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、またはヘテロアリールを形成してもよく；

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、それぞれ独立して、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルキル、およびアリールオキシから成る群から選択され、ここで、上記シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、ヘテロアリール、またはアリールオキシの「アリール」部分のそれぞれが、隣接する炭素原子上に置換基を有する場合、上記置換基は、任意に、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5～6員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、またはヘテロアリールを形成してもよく；または

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、それらが結合していることが示されている炭素原子と一緒にになって、5～6員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリールまたはヘテロアリール環を形成し、ここで、上記シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリールまたはヘテロアリール環のそれぞれが、隣接する炭素原子上に置換基を有する場合、上記置換基は、任意に、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5～6員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、またはヘテロアリール環を形成してもよく；

n は、0～2 であり；

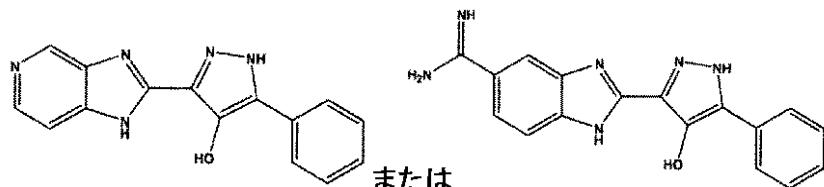
Z は、H、ハロゲン、アルキル、- O R<sup>4</sup>、- N R<sup>5</sup> R<sup>6</sup>、- N R<sup>5</sup> C (O) R<sup>6</sup>、- N R<sup>5</sup> C (O) O R<sup>6</sup>、- N R<sup>5</sup> C (O) N R<sup>5</sup> R<sup>6</sup>、- N R<sup>5</sup> S (O)<sub>2</sub> R<sup>6</sup>、- N R<sup>5</sup> S (O)<sub>2</sub> N (R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> から成る群から選択され；

各 R<sup>4</sup> は、独立して、H、アルキル、- C (=O) - ヘテロシクリル、- C (=O) N H アルキル、および - C (=O) N (アルキル) , から成る群から選択され；

各 R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、独立して、H、アルキル、- C (=O) アルキル、および - C (=O) O アルキルから成る群から選択され；

但し、式 I の化合物は、

【化 260】



でないものとする)。

(項目 2)

X が N であり、Y が N R である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

X が N R であり、Y が N である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4)

環 A がピラゾリルある、項目 1 に記載の化合物。

10

20

30

40

50

(項目 5 )

Q が N R である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 6 )

Q が O である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 7 )

L が 共有結合である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 8 )

n が 0 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 9 )

n が 1 である、項目 1 に記載の化合物。

10

(項目 10 )

Z が、 - O R <sup>4</sup> 、 - N R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> 、 - N R <sup>5</sup> C ( O ) R <sup>6</sup> 、 - N R <sup>5</sup> C ( O ) O R <sup>6</sup> 、 - N R <sup>5</sup> C ( O ) N R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> 、 - N R <sup>5</sup> S ( O ) <sub>2</sub> R <sup>6</sup> 、 および - N R <sup>5</sup> S ( O ) <sub>2</sub> N ( R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> から成る群から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 11 )

Z が - O R <sup>4</sup> である、項目 1 0 に記載の化合物。

(項目 12 )

Y が、 N H 、 N ( メチル ) 、 N ( エチル ) 、 N ( ベンジル ) 、 および N ( 4 - メトキシベンジル ) から成る群から選択される、項目 2 に記載の化合物。

20

(項目 13 )

X が、 N H 、 N ( メチル ) 、 N ( エチル ) 、 N ( ベンジル ) 、 および N ( 4 - メトキシベンジル ) から成る群から選択される、項目 3 に記載の化合物。

(項目 14 )

Z が、 O H 、 メトキシ、 エトキシ、 4 - メトキシベンジルオキシ、 ベンジルオキシ、 - O C ( = O ) - N ( アルキル ) <sub>2</sub> 、 - O C ( = O ) - アルキル、 および - O C ( = O ) - ヘテロシクリルから成る群から選択される、項目 1 1 に記載の化合物。

30

(項目 15 )

R が、 H 、 C H <sub>3</sub> 、 - C H <sub>2</sub> C H <sub>3</sub> 、 - C H <sub>2</sub> - C F <sub>3</sub> 、 - C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> O C H <sub>3</sub> 、 - C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> O C H <sub>3</sub> 、 - C H <sub>2</sub> - フェニル、 - C H <sub>2</sub> - ( 2 - フルオロフェニル ) 、 - C H <sub>2</sub> - ( 2 - メトキシフェニル ) 、 - C H <sub>2</sub> - ( 4 - メトキシフェニル ) 、 および - C H <sub>2</sub> - フェニル - フェニル、 および - C H <sub>2</sub> C F <sub>3</sub> から成る群から選択される、項目 1 に記載の化合物。

30

(項目 16 )

R <sup>1</sup> が アリール である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 17 )

R <sup>1</sup> アリール が フェニル であり、 上記 フェニル が、 下記 から成る群から独立して選択される 1 ~ 4 個の 置換基 で 任意に 置換 されている、 項目 1 6 に記載の 化合物： シアノ、 ハロ、 アルキル、 アルケニル、 - アルキル - アリール、 アミノアルキル、 - アルキル - N R <sup>5</sup> C ( = O ) O R <sup>4</sup> 、 - アルキル - S ( = O ) <sub>2</sub> - アリール、 - アリール - S ( = O ) <sub>2</sub> - アルキル、 - N R <sup>5</sup> - C ( = O ) - アルキル、 - N R <sup>5</sup> S ( = O ) <sub>2</sub> - アリール、 - アルキル - N R <sup>5</sup> S ( = O ) <sub>2</sub> - アルキル、 - アルキル - N R <sup>5</sup> C ( = O ) N R <sup>5</sup> - アルキル、 - アルキル - N R <sup>5</sup> C ( = O ) N R <sup>5</sup> - アリール、 - アルキル - ヘテロアリール、 - アルキル - ヘテロシクリル、 - N R <sup>5</sup> C ( = O ) N R <sup>6</sup> アリール、 - アルキル - N R <sup>5</sup> C ( = O ) アルキル、 - アルキル - N R <sup>5</sup> C ( = O ) アリール、 ヒドロキシアルキル、 アルコキシアルキル、 ハロアルキル、 アルコキシ、 ハロアルコキシ、 アリール、 ヘテロアリール、 シクロアルキル、 ヘテロシクリル ( heterocyclyl ) 、 - N R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> 、 - S R <sup>4</sup> 、 および - C ( O ) N R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> ( ここで、 上記 R <sup>1</sup> フェニル の、 上記 アリール の、 ヘテロアリール の、 シクロアルキル の および ヘテロシクリル ( heterocyclyl ) 置換基 が、 それぞれ、隣接する炭素原子上に置換基を有する場合、 上記置換基は、 任意に、 それらが結合している炭素原子と一緒になって、 5 ~ 6 員 シクロアルキル、 シクロアルケニ

40

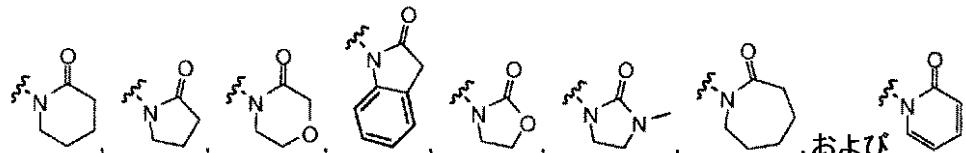
50

ル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、またはヘテロアリール環を形成してよい)。

(項目 18)

R<sup>1</sup> フェニルが、下記から成る群から独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で任意に置換されている、項目 14 に記載の化合物：シアノ、プロモ、クロロ、メトキシ、-NH<sub>2</sub>、-NH-C(=O)-OCH<sub>3</sub>、-NHS(=O)<sub>2</sub>-フェニル、-CH=CH<sub>2</sub>、-C(H)(CH<sub>3</sub>)(OH)、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHC(=O)OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>-フェニル、-CH<sub>2</sub>NHS(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NHC(=O)NH(エチル)、-NH-C(=O)NH(フェニル)、-CH<sub>2</sub>NHC(=O)NH(フェニル)、トリアゾリル-、-(1,2,3-トリアゾリル)、-CH<sub>2</sub>-(1,2,3-トリアゾリル)、-CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NHC(=O)-フェニル、2-メトキシピリジル-、ピリミジニル、-ピリジル-C(=O)NHCH<sub>3</sub>、-ピリジル-C(=O)NH<sub>2</sub>、-ピリジル-CN、ジメトキシピリジル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、ピリジル、-CH<sub>2</sub>-ピペリジン、フェニル、ベンジル、シクロプロピル、-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-ピペラジニル、メチル、エチル、n-ペンチル、n-ブチル、n-プロピル、シクロペンチル(cyclopentyl)、シクロヘキシリル、3-エチルフェニル、3-メチルフェニル-、2-メトキシフェニル-、3-メトキシフェニル-、4-メトキシフェニル-、(3-アミノメチル)フェニル-、3-トリフルオロメチルフェニル-、3,5-ジメチルフェニル-、4-メチルフェニル-、3-クロロフェニル-、4-クロロフェニル-、2-シアノフェニル-、3-シアノフェニル-、4-シアノフェニル、2-(C(=O)NH<sub>2</sub>)フェニル-、3-(C(=O)NH<sub>2</sub>)フェニル-、4-(C(=O)NH<sub>2</sub>)フェニル-、3-メチルスルホニルフェニル-、4-メチルスルホニルフェニル-、3-トリフルオロメトキシフェニル-、2-クロロフェニル-、3,5-ジクロロフェニル-、3,5-ジメトキシフェニル-、3,4-ジヒドロキシフェニル-、-フェニル-(4-(S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>))、-フェニル-(4-(S(=O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>))、-フェニル-(4-(S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))、-フェニル-(4-(S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>))、-フェニル-(4-(C=O)NHCH<sub>3</sub>)、-フェニル-(4-(C=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、-CH<sub>2</sub>-ピラゾリル、-CH<sub>2</sub>-モルホリニル、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-ピペラジニル-C(=O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-ピペラジニル-メチル、-フェニル-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>フェニル、N-ピペリドン、N-ピロリドン、

【化 261】



40

(項目 19)

R<sup>1</sup> がヘテロアリールである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 20)

R<sup>1</sup> ヘテロアリールがピリジルであり、上記ピリジルが、下記から成る群から独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で任意に置換されている、項目 19 に記載の化合物：シアノ、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、-SR<sup>4</sup>、および-アルキルアリール。

(項目 21)

R<sup>1</sup> ピリジルが、下記から成る群から独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で任意に置換

50

されている、項目 20 に記載の化合物：シアノ、プロモ、クロロ、メトキシ、フェニル、  
 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、および $-CH_2OCH_2CH_3$ 。

(項目 22)

$R^2$  および  $R^3$  が、それらが結合していることが示されている炭素原子と一緒にになって、6員アリールを形成し、上記 6 員アリールが隣接する炭素原子上に置換基を有する場合、上記置換基は、任意に、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5～6員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、またはヘテロアリール環を形成してもよい、項目 1 に記載の化合物。

(項目 23)

6員アリールがフェニルであり、上記フェニルが隣接する炭素原子上に置換基を有し、上記置換基が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5員ヘテロシクリルを形成する、項目 22 に記載の化合物。

10

(項目 24)

6員アリールがフェニルであり、上記フェニルが、下記から成る群から独立して選択される 1～4 個の置換基で任意に置換されている、項目 22 に記載の化合物：ハロ、アルキル、アミノアルキル、 $-CR^5R^6NR^5R^6$ 、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-C(=NR^5)N(R^6)$ 、および $-C(O)OR^4$ 。

(項目 25)

フェニルが、下記から成る群から選択される 1～4 個の置換基で任意に置換されている、項目 24 に記載の化合物：メチル、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2NH_2$ 、クロロ、フルオロ、プロモ、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$  および $-C(O)OCH_3$ 。

20

(項目 26)

$R^2$  および  $R^3$  が、それらが結合していることが示されている炭素原子と一緒にになって、6員ヘテロアリールを形成し、上記 6 員ヘテロアリールが隣接する炭素原子上に置換基を有する場合、上記置換基が、任意に、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5～6員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリールまたはヘテロアリール環を形成してもよい、項目 1 に記載の化合物。

30

(項目 27)

6員ヘテロアリールがピリジルであり、上記ピリジルが、下記から成る群から独立して選択される 1～4 個の置換基で任意に置換されている、項目 26 に記載の化合物：ハロ、アルキル、アミノアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-C(=NR^5)N(R^6)$ 、および $-C(O)OR^4$ 。

(項目 28)

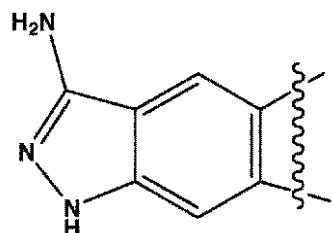
ピリジルが、下記から成る群から選択される 1～4 個の置換基で任意に置換されている、項目 27 に記載の化合物：メチル、 $-C(CH_3)_3$ 、クロロ、フルオロ、プロモ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$  および $-C(O)OCH_3$ 。

40

(項目 29)

$R^2$  および  $R^3$  が、それらが結合していることが示されている炭素原子と一緒にになって、下記の基である、項目 1 に記載の化合物：

## 【化 262】

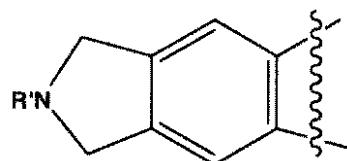


(項目 30)

10

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が、それらが結合していることが示されている炭素原子と一緒にになって、下記の基である、項目 1 に記載の化合物：

## 【化 263】



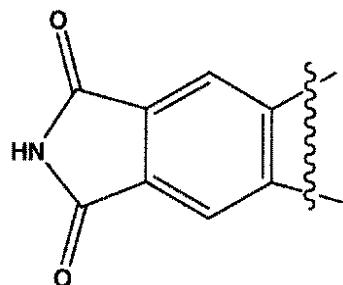
(式中、R' は、H、アルキル、-C(=O)-アルキル、-C(=O)Oアルキル、-C(=O)アルキル-アリール、および-C(=O)アリールから成る群から選択される)。

20

(項目 31)

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が、それらが結合していることが示されている炭素原子と一緒にになって、下記の基である、項目 1 に記載の化合物：

## 【化 264】



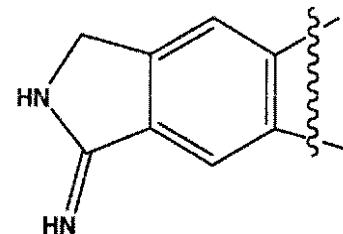
30

(項目 32)

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が、それらが結合していることが示されている炭素原子と一緒にになって、下記の基である、項目 1 に記載の化合物：

## 【化 265】

40

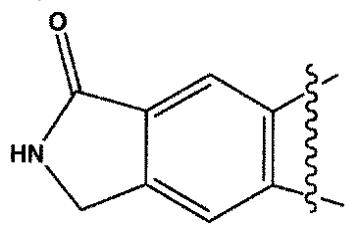


(項目 33)

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が、それらが結合していることが示されている炭素原子と一緒にになって、下記の基である、項目 1 に記載の化合物：

50

## 【化266】



## (項目34)

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> の一方がアリールであり、他方がHである、項目1に記載の化合物。

10

## (項目35)

R<sup>2</sup> または R<sup>3</sup> アリールが、ハロで任意に置換されたフェニルである、項目34に記載の化合物。

## (項目36)

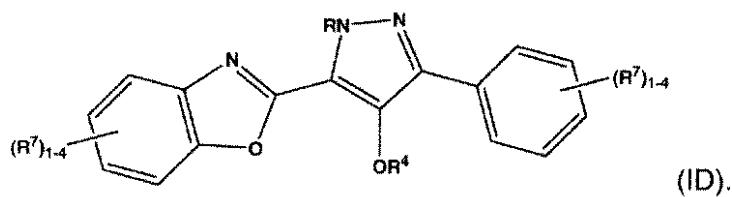
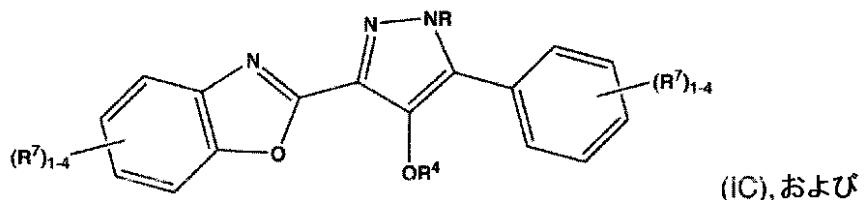
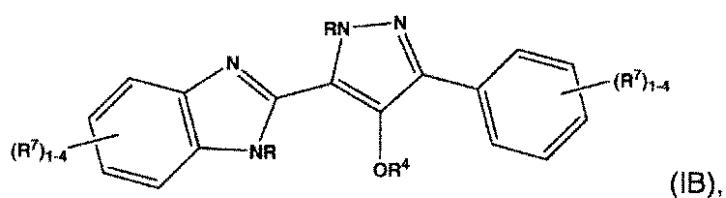
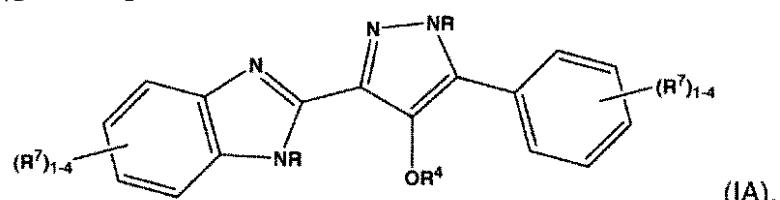
R<sup>2</sup> または R<sup>3</sup> アリールが、クロロで任意に置換されたフェニルである、項目35に記載の化合物。

## (項目37)

式Iの化合物が、下記から成る群から選択される化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステルである、項目1に記載の化合物：

## 【化267】

20



30

40

(式中、各 R<sup>7</sup> は、独立して、下記から成る群から選択される：水素、ハロ、アルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、-アルキル-O-ヒドロキシアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(=NOR<sup>5</sup>)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>5</sup>)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> および -C(O)OR<sup>4</sup>、-アルキル-NR<sup>5</sup>C(=O)OR<sup>4</sup>、-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-アリール、-アルキル-NR<sup>5</sup>S(=O)<sub>2</sub>-アルキル、-アルキル-NR<sup>5</sup>C(=O)NR<sup>5</sup>-アルキル、-アルキル-ヘテロアリール、-アルキル-ヘテロシクリル、-アルキル-NR<sup>5</sup>C(=

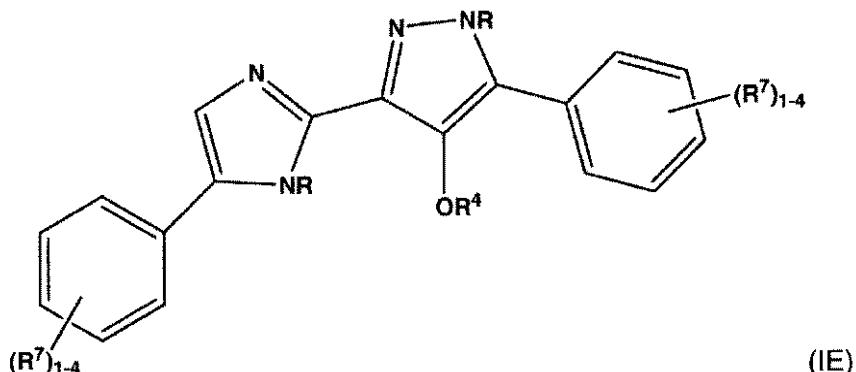
50

O ) アルキル、 - アルキル - N R<sup>5</sup> C (= O) アリール、アルコキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル (h e t e r o c y c l y l ) 、 - N R<sup>5</sup> R<sup>6</sup>、 - S R<sup>4</sup>、および - C (O) N R<sup>5</sup> R<sup>6</sup>。 )

(項目 38)

式 I の化合物が、式 (I E) の化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステルで表わされる、項目 1 に記載の化合物：

【化 268】

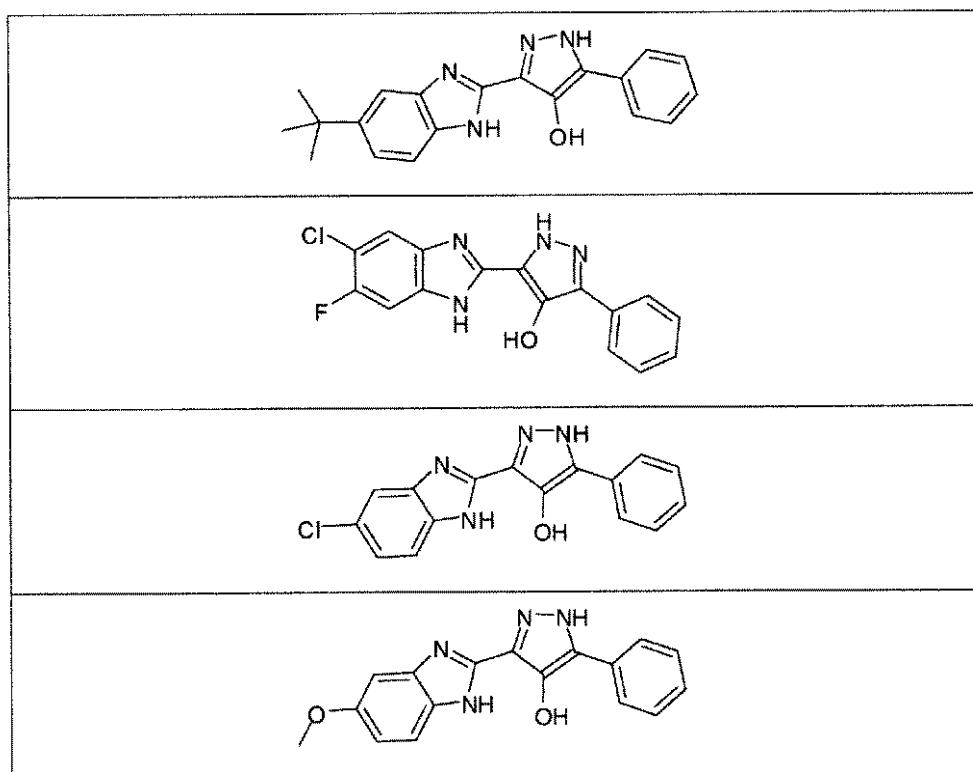


(式中、各 R<sup>7</sup> は、独立して、下記から成る群から選択される：水素、ハロ、アルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、 - C (O) N R<sup>5</sup> R<sup>6</sup>、および - C (O) O R<sup>4</sup> )。

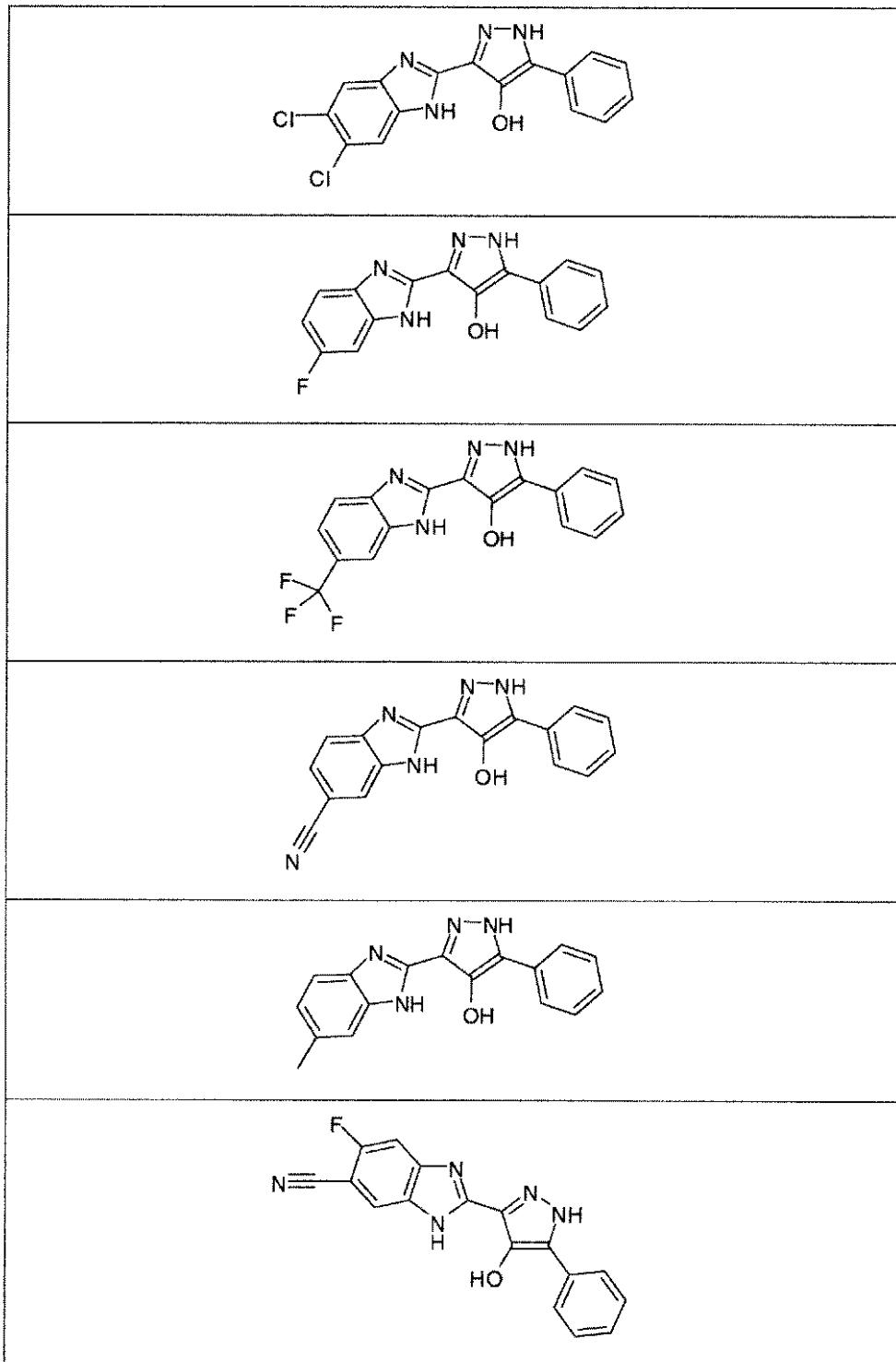
(項目 39)

下記から成る群から選択される化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物またはエステルである、項目 1 に記載の化合物：

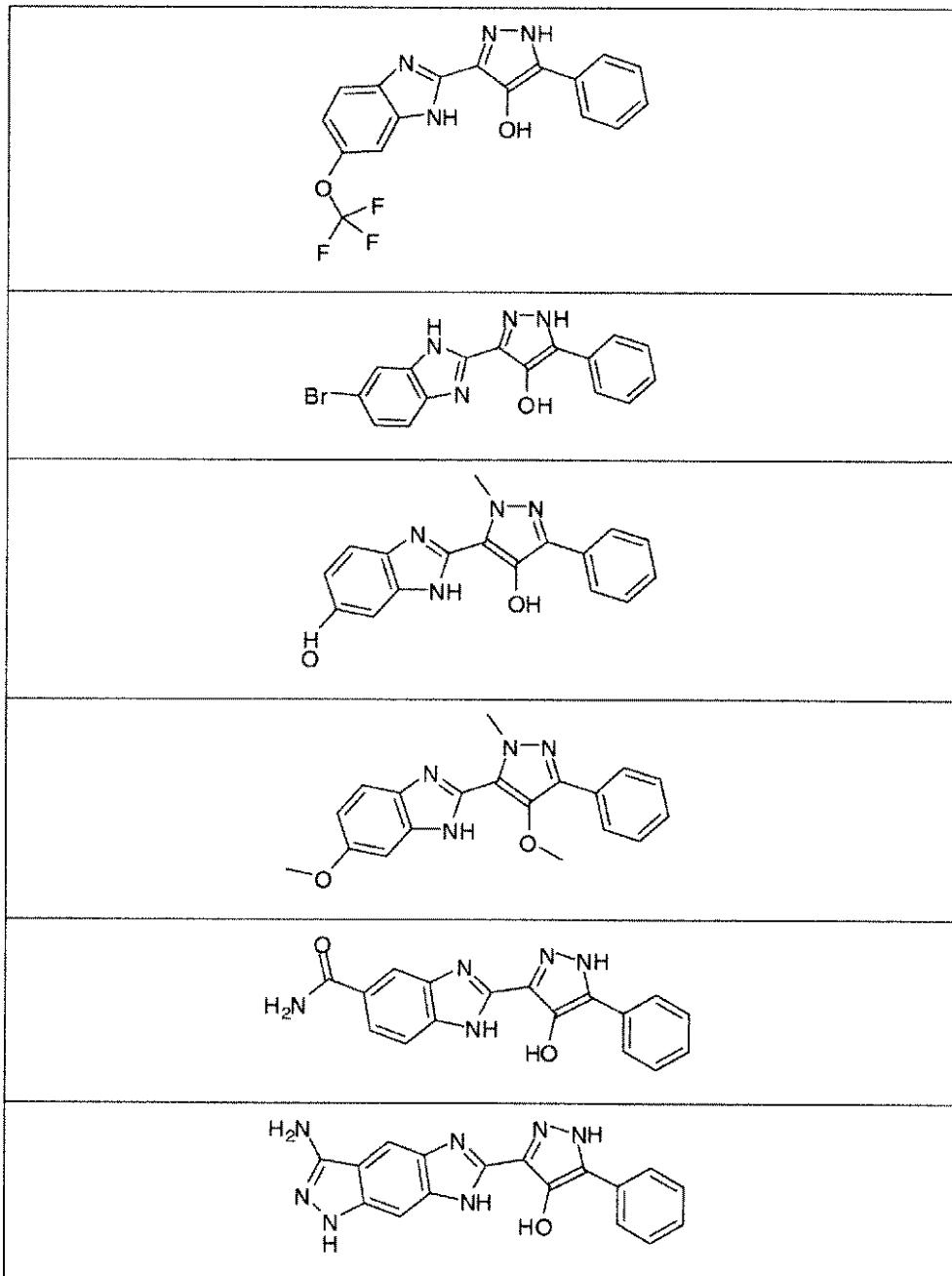
【化 269】



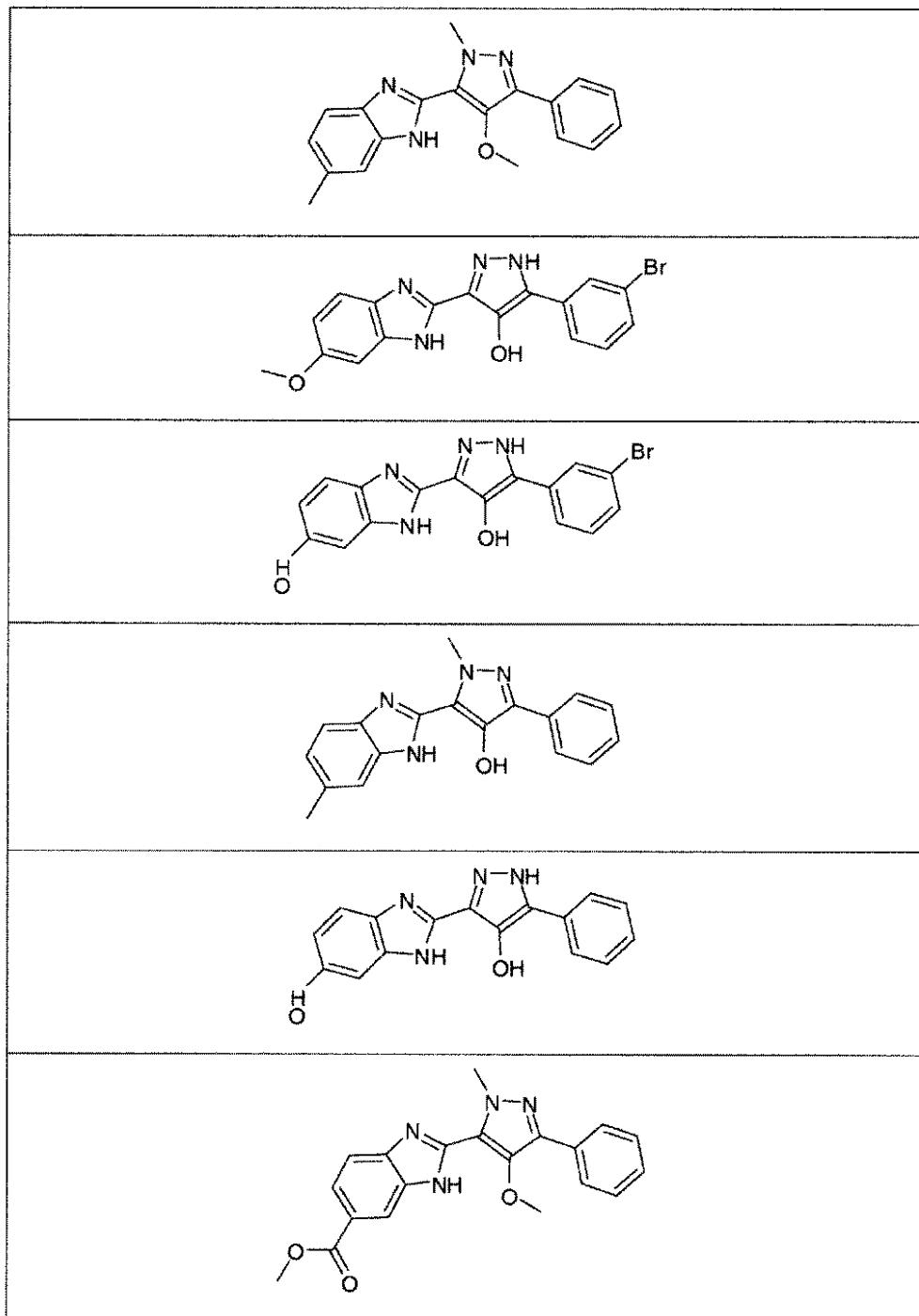
【化 270】



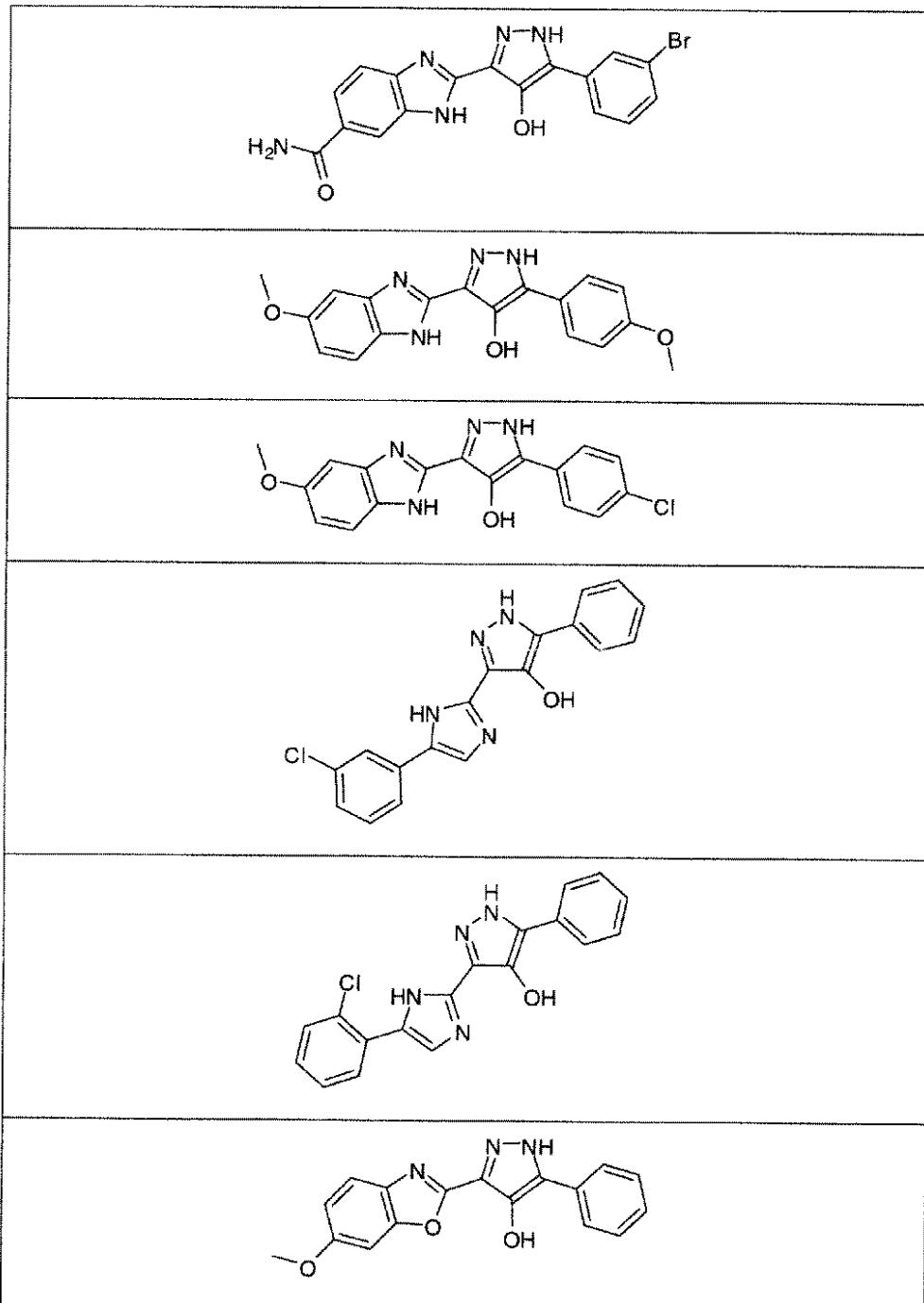
【化 271】



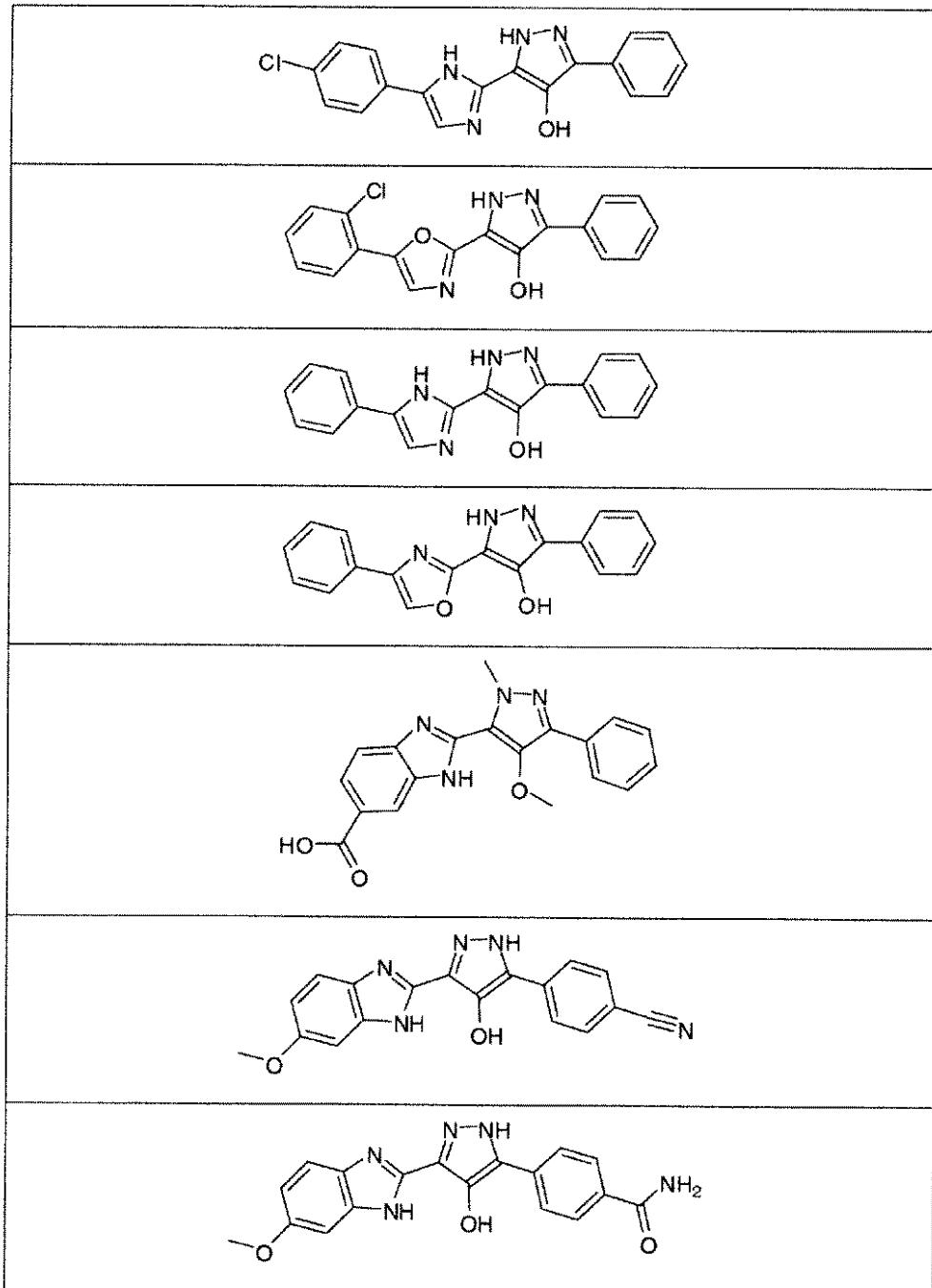
【化 272】



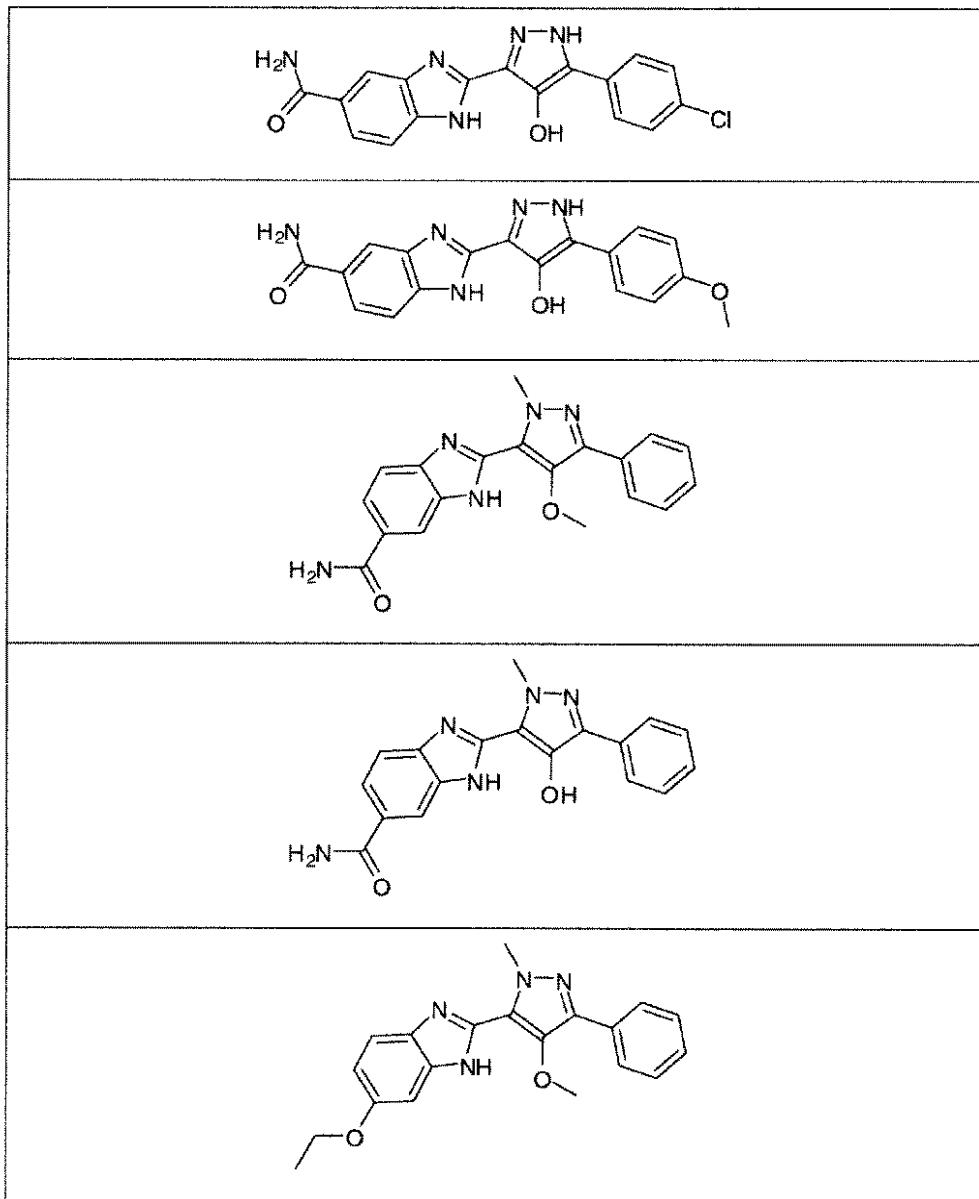
【化 273】



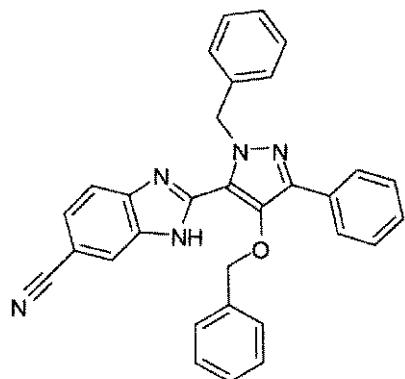
【化 274】



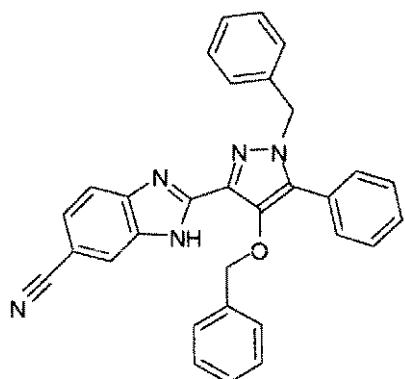
【化 275】



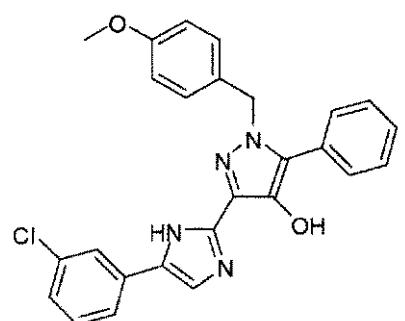
【化 276】



10

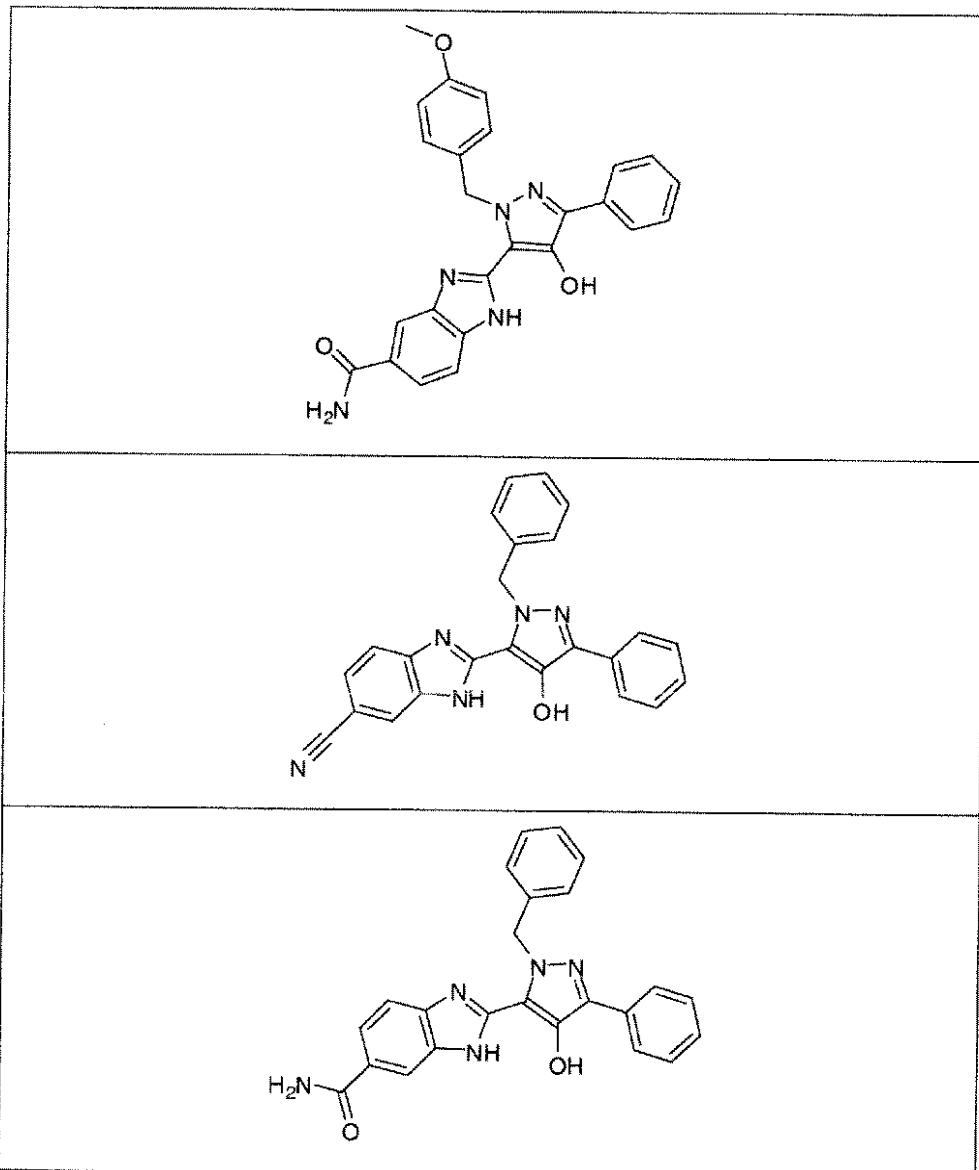


20

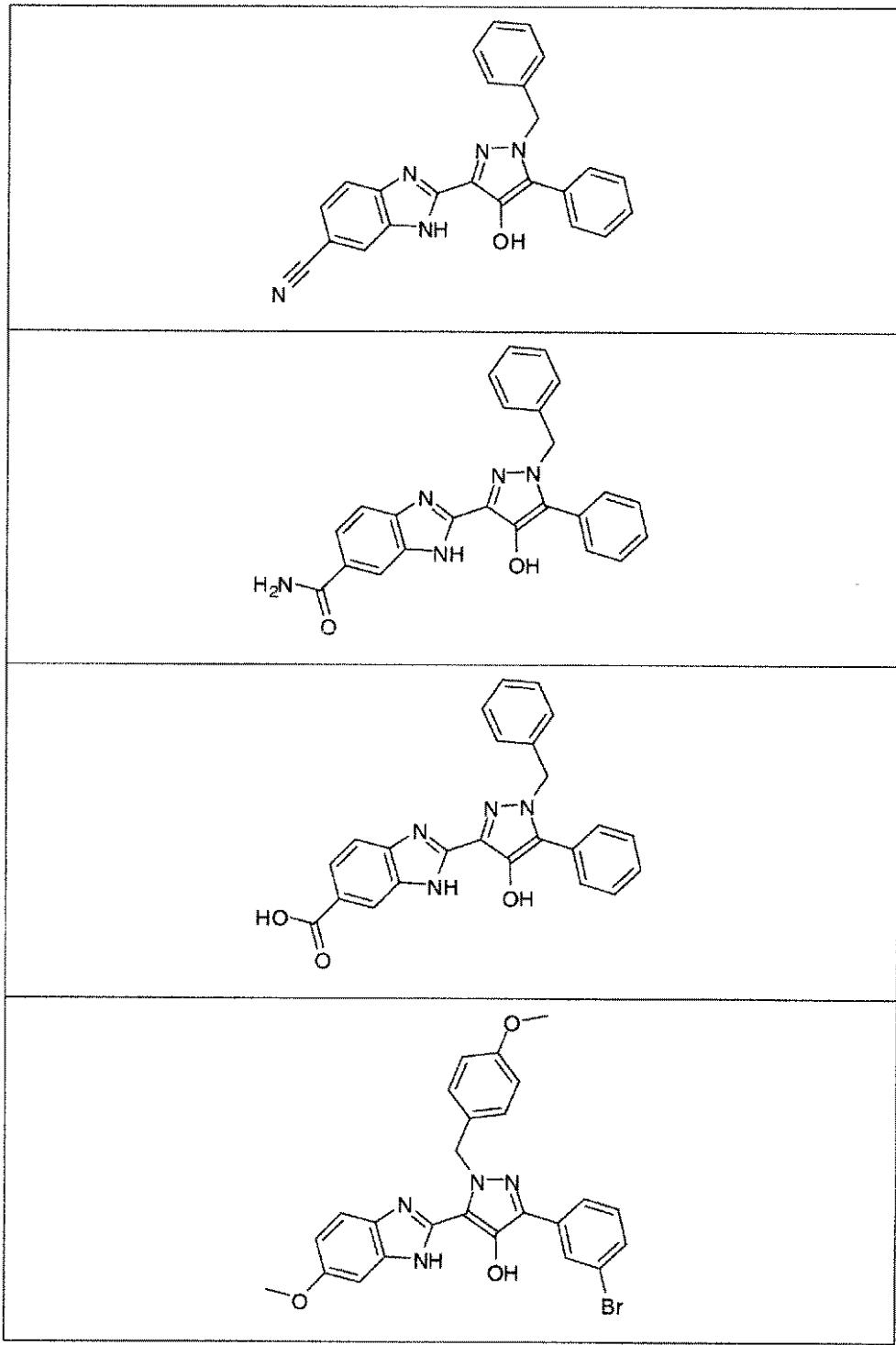


30

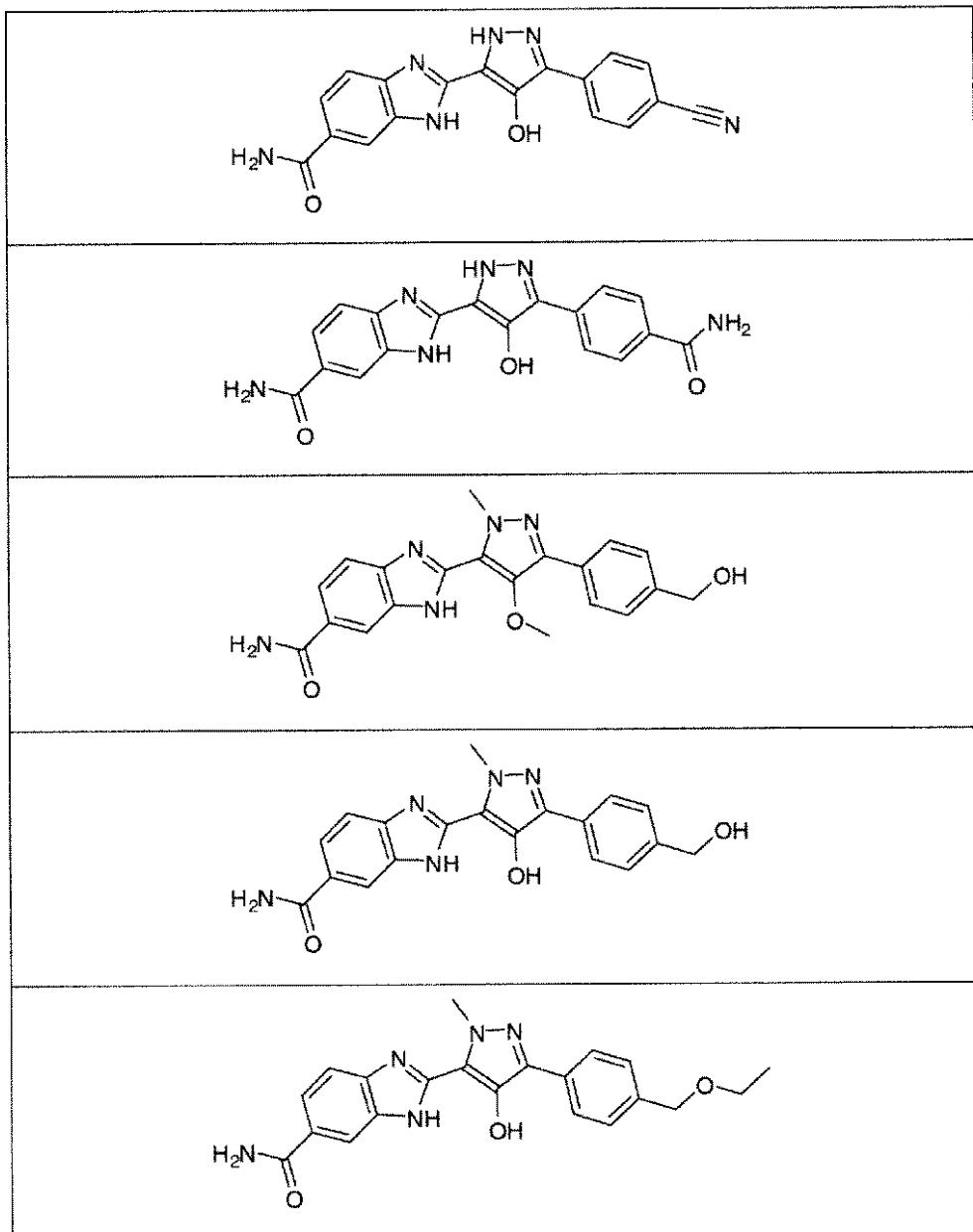
【化 277】



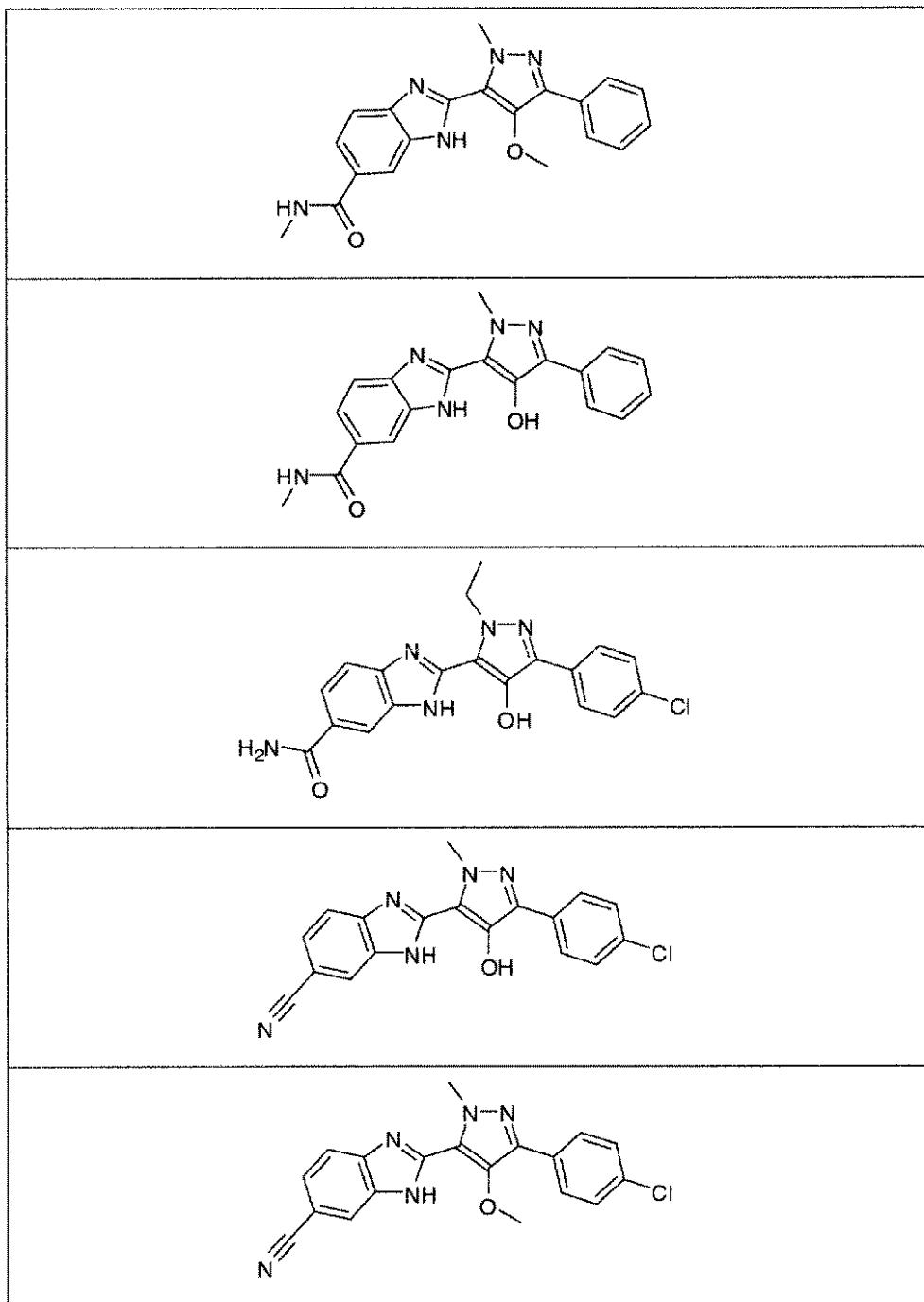
【化 278】



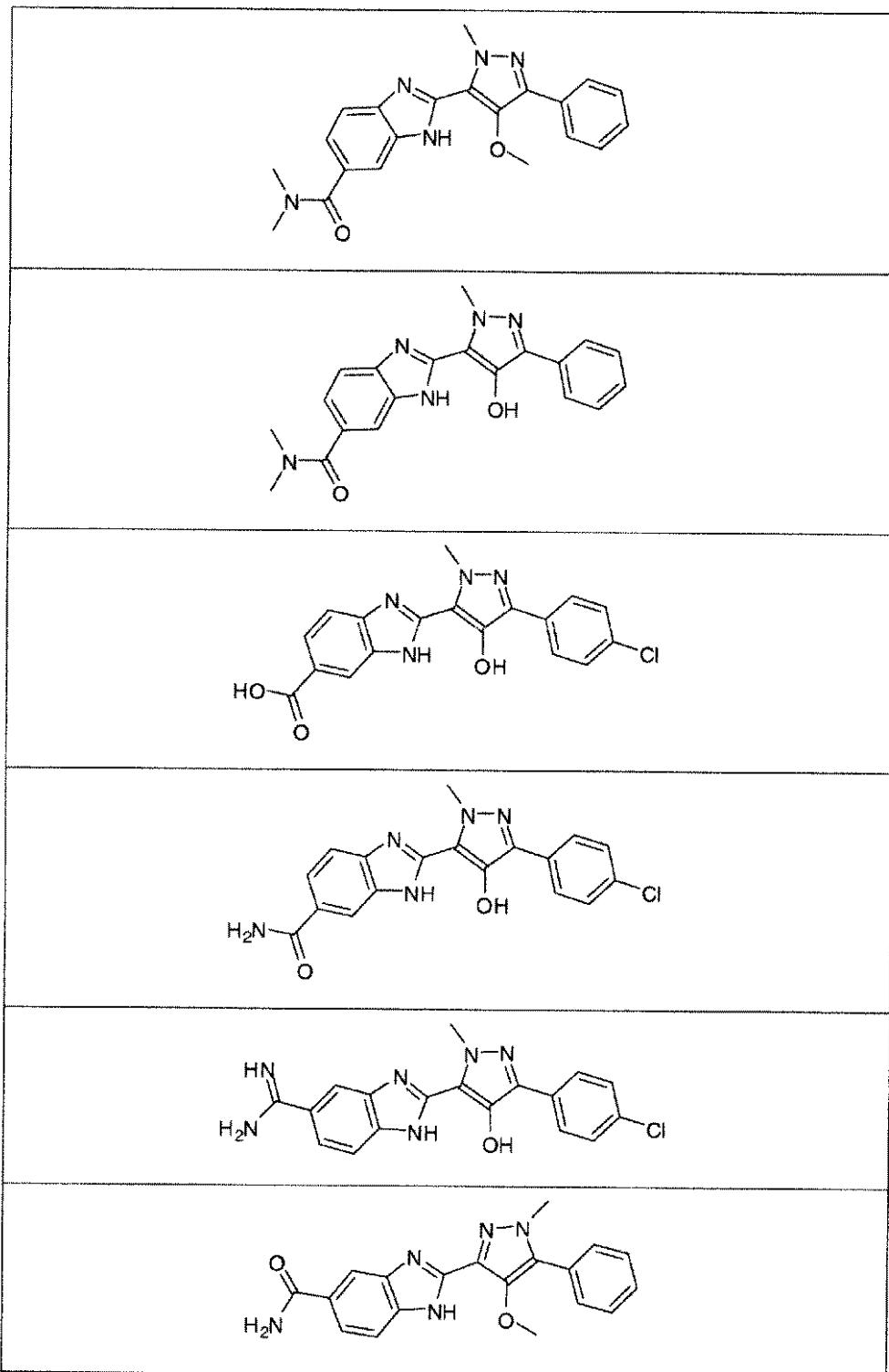
【化 279】



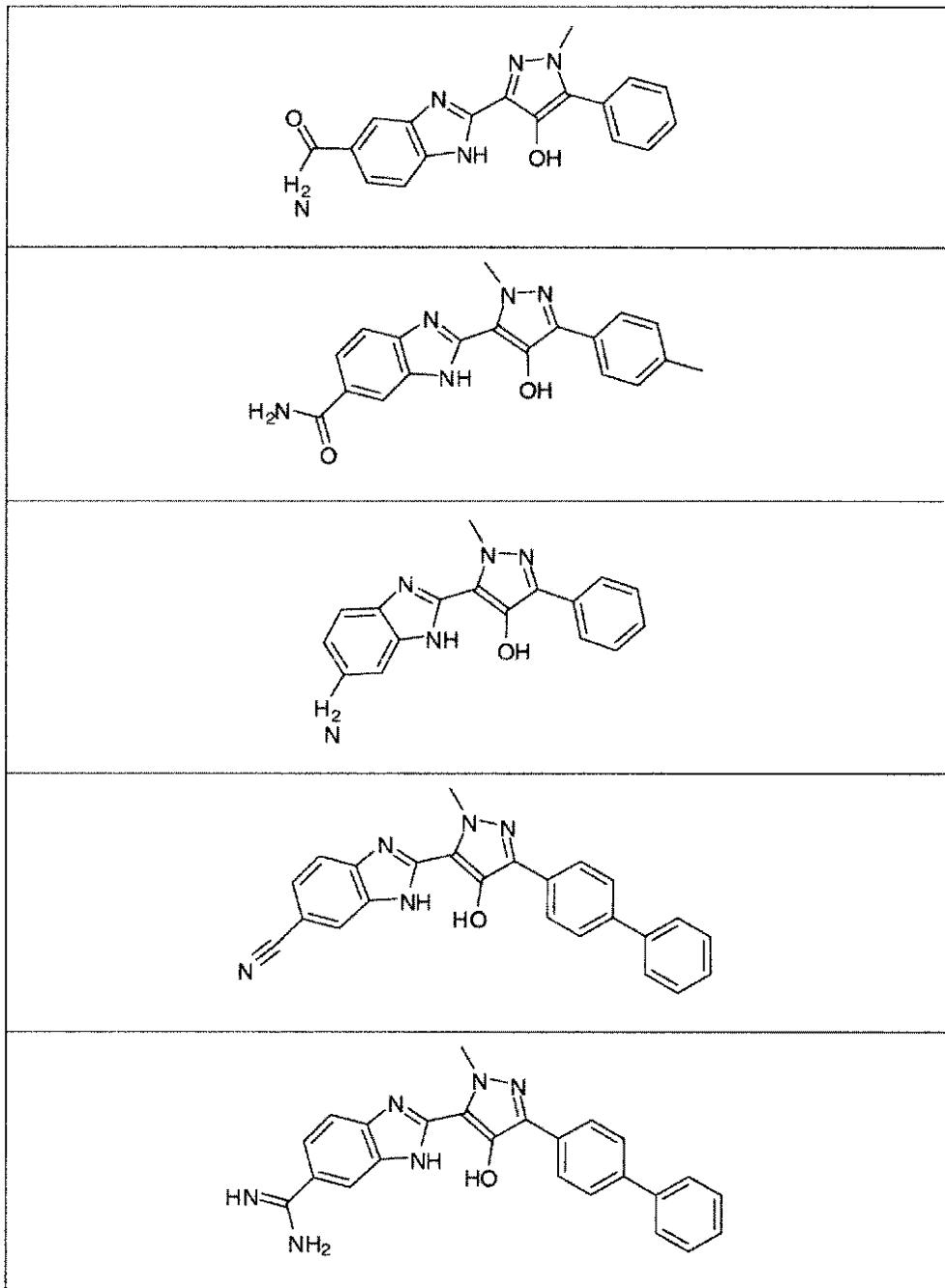
【化 280】



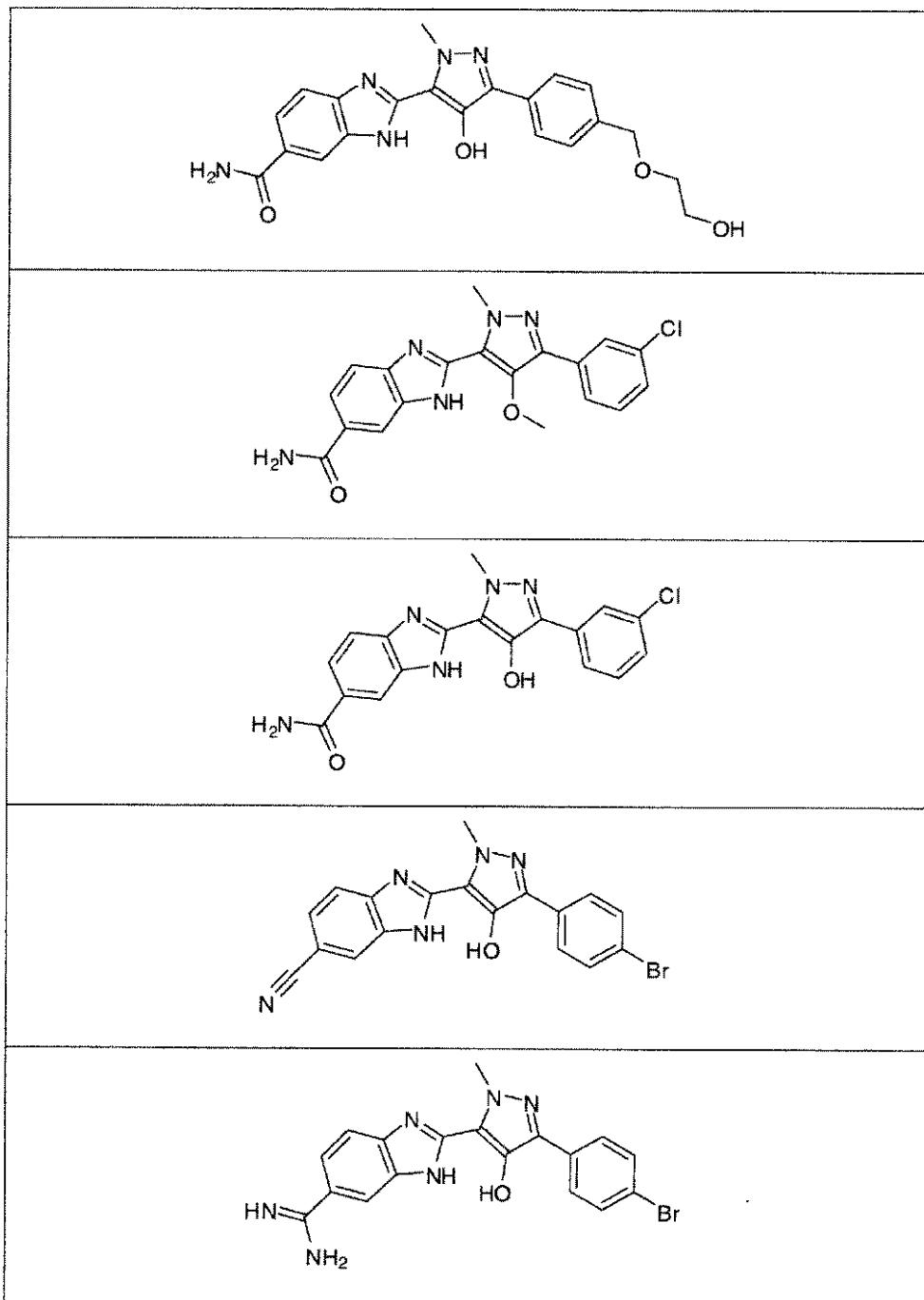
【化 281】



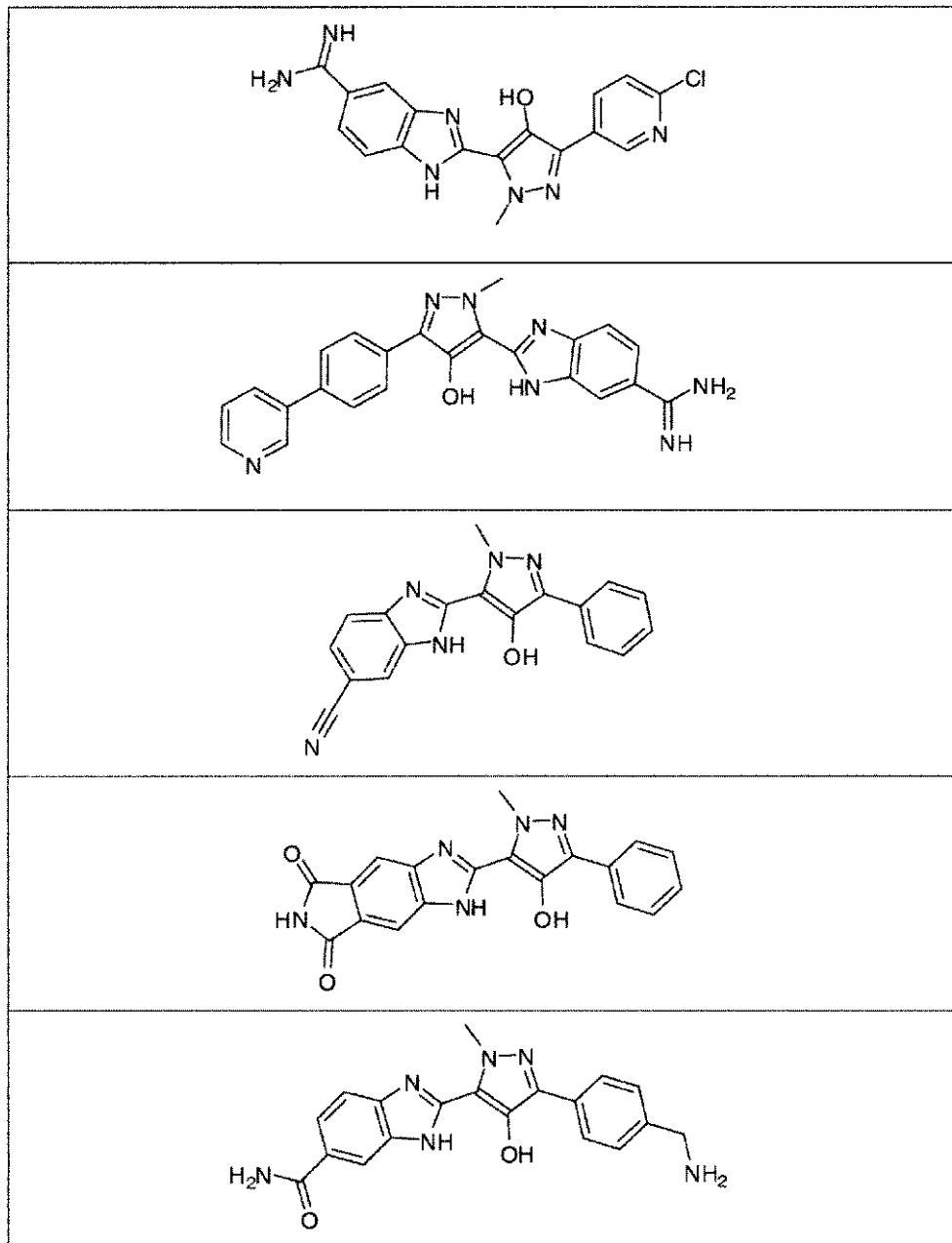
【化 282】



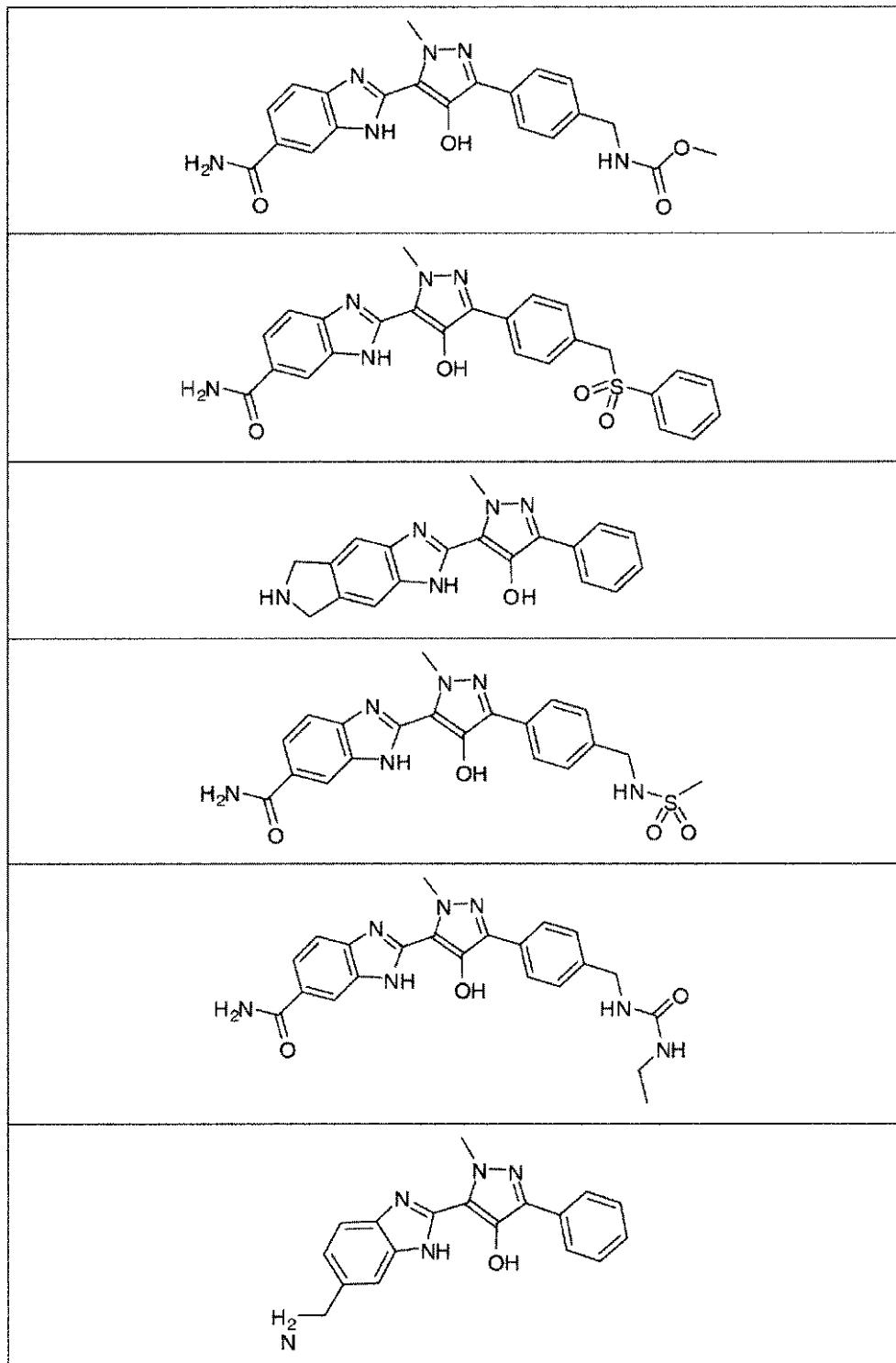
【化 2 8 3】



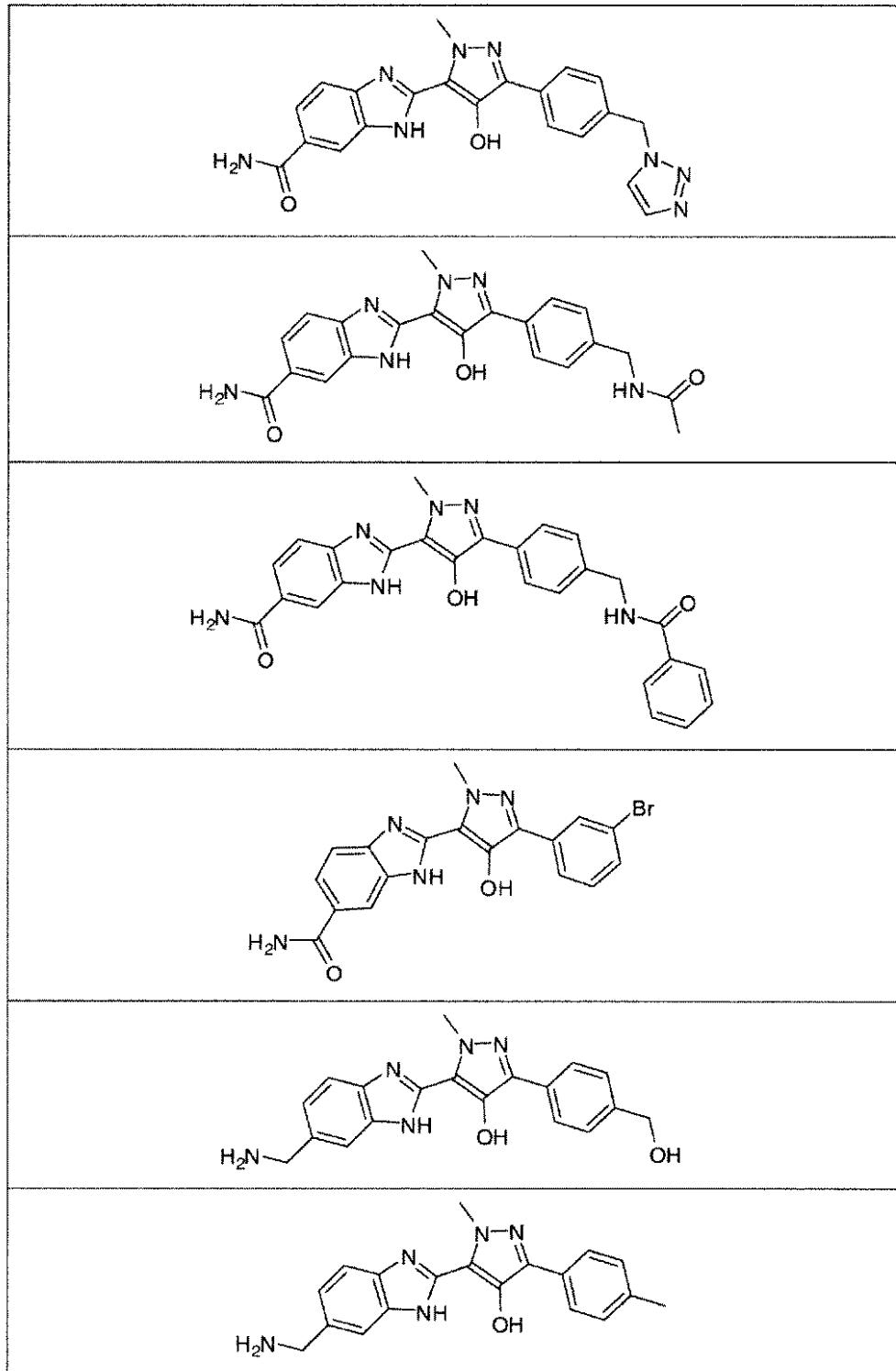
【化 284】



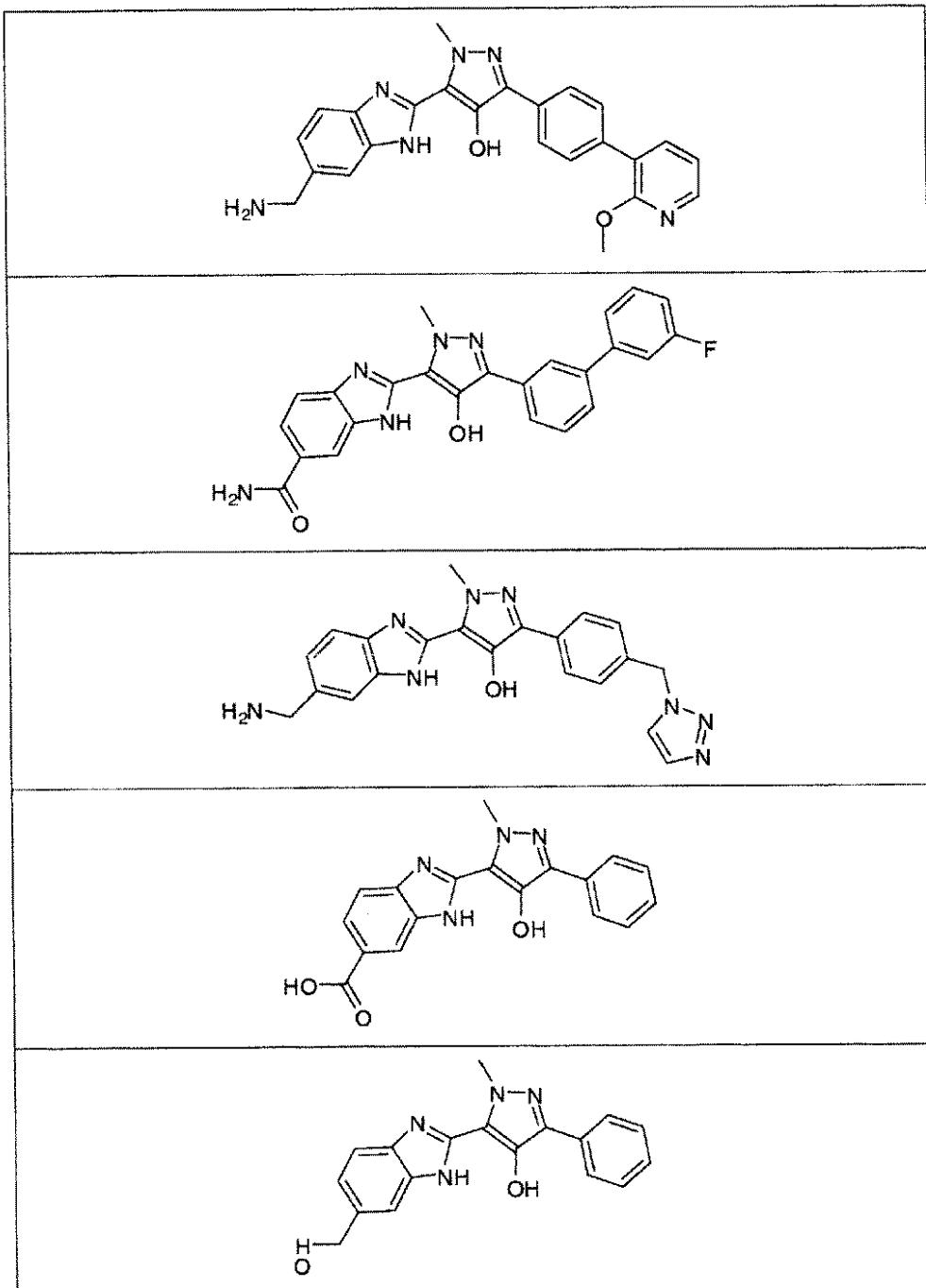
【化 2 8 5】



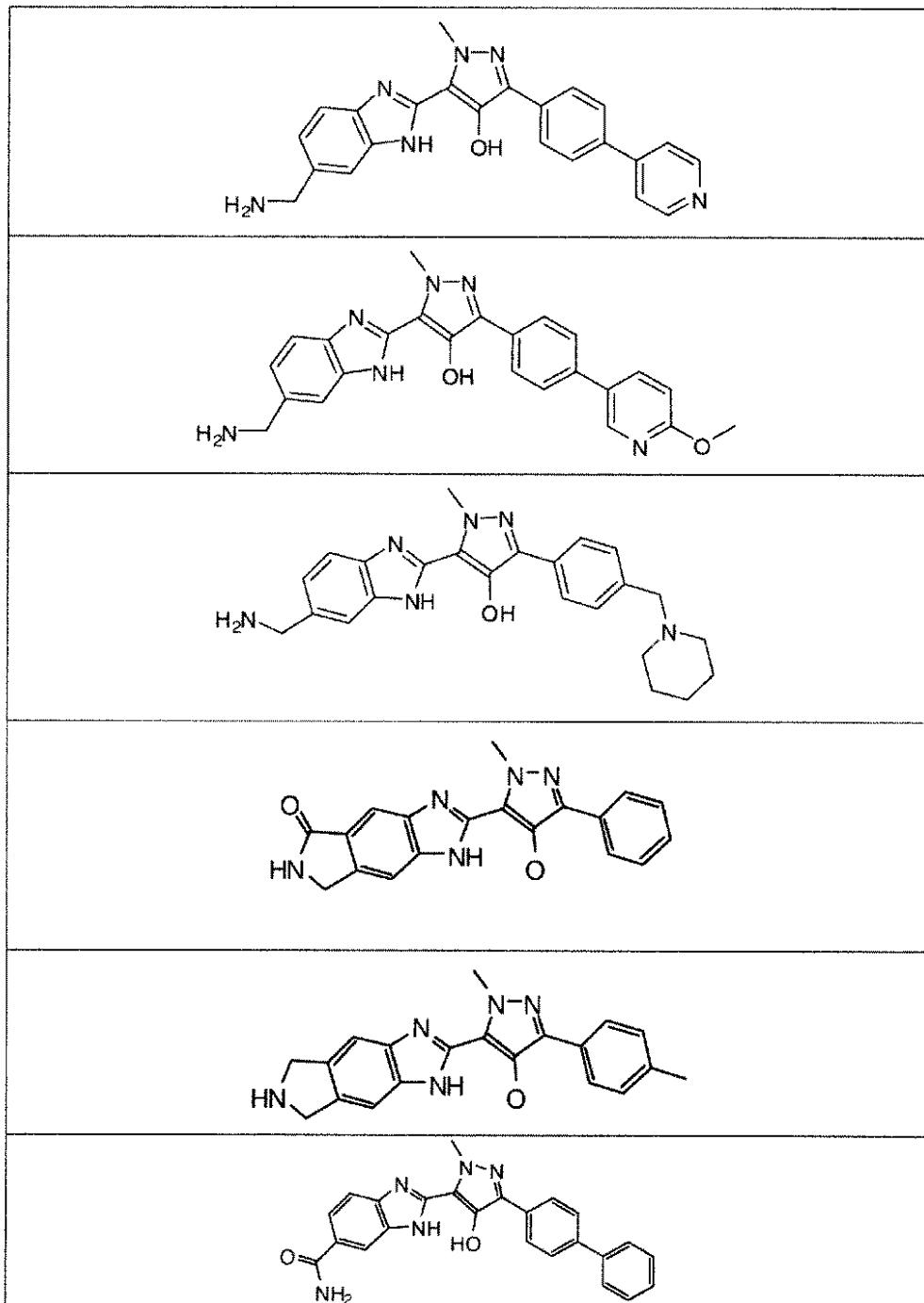
【化 286】



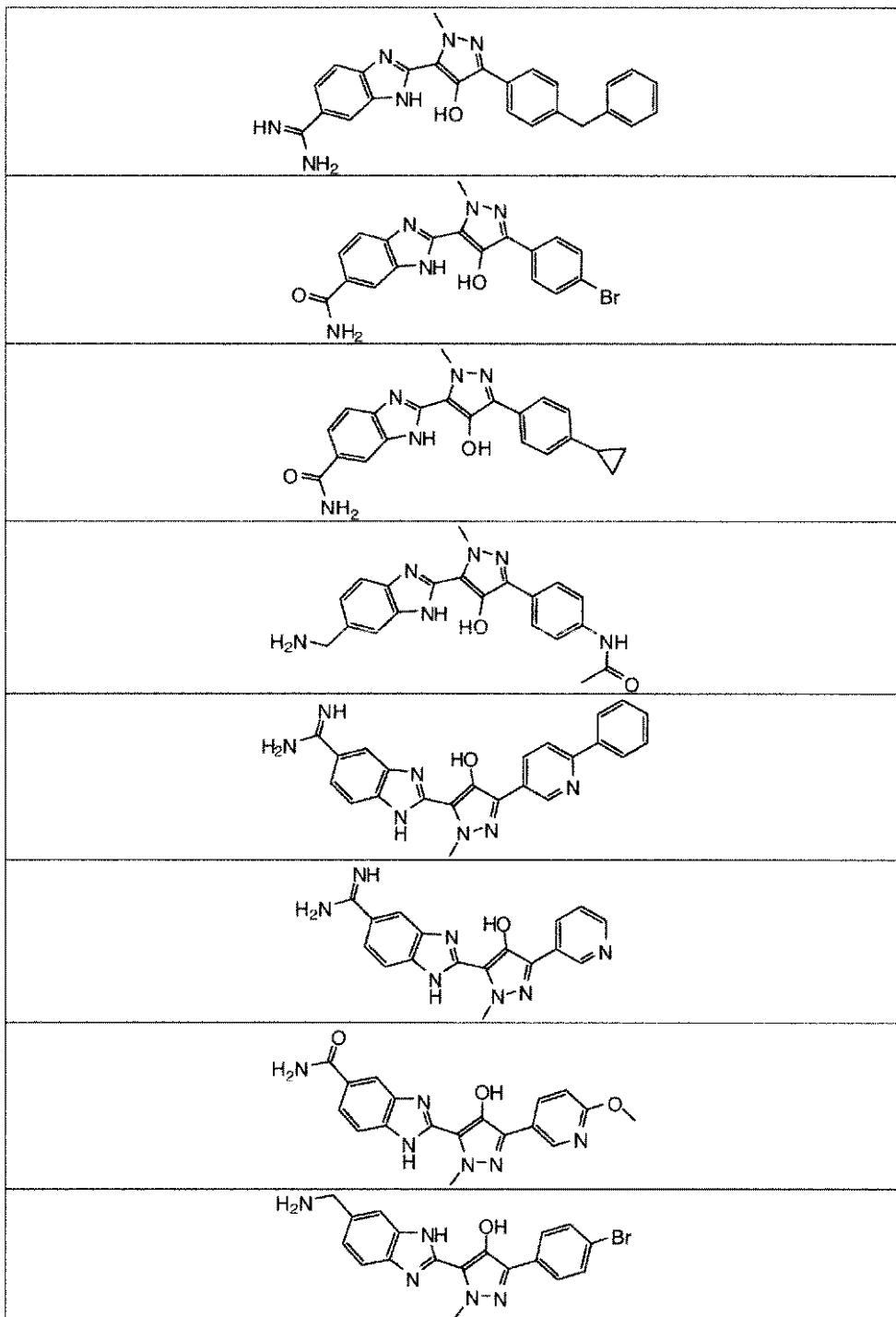
【化 2 8 7】



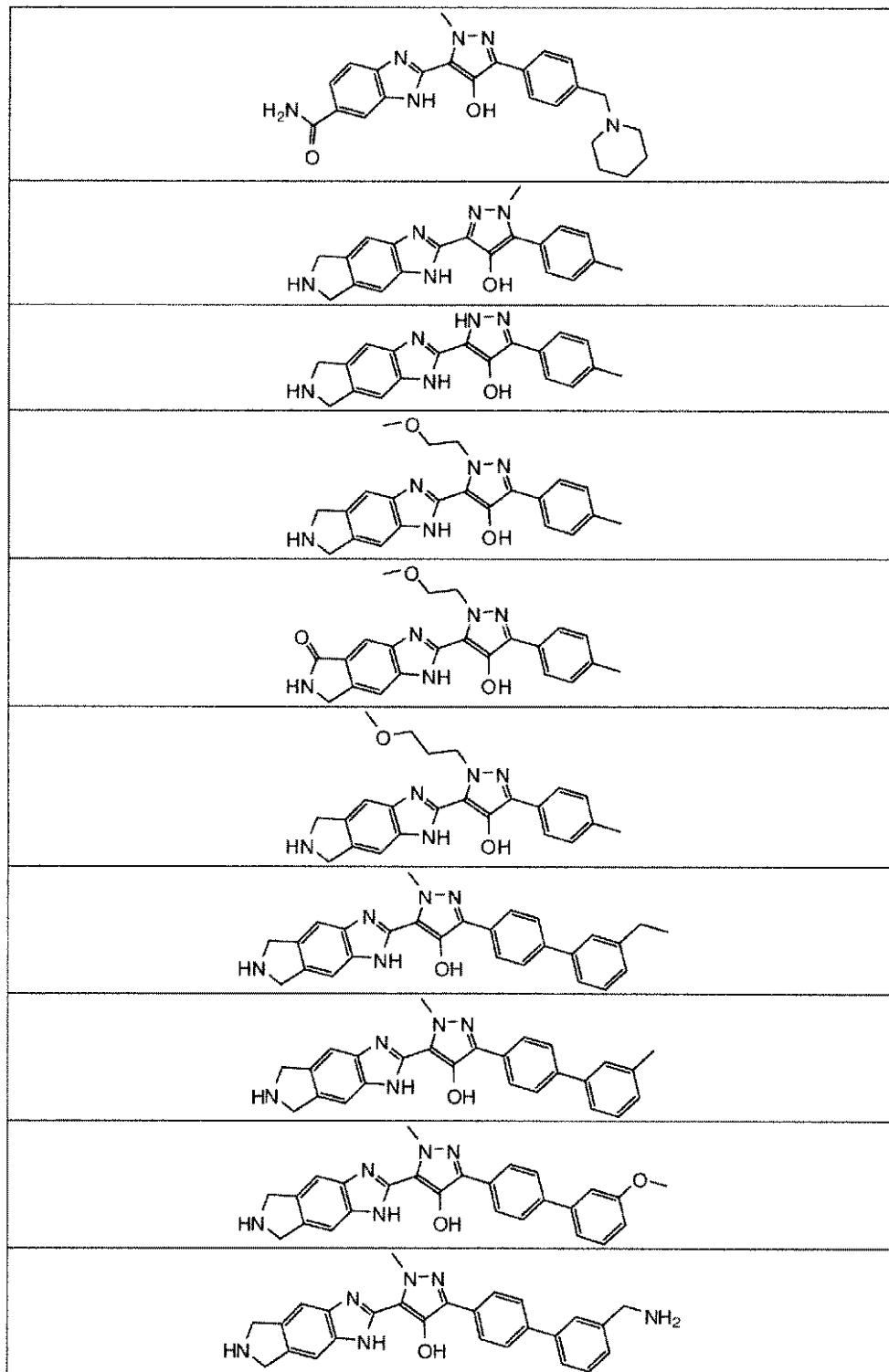
【化 2 8 8】



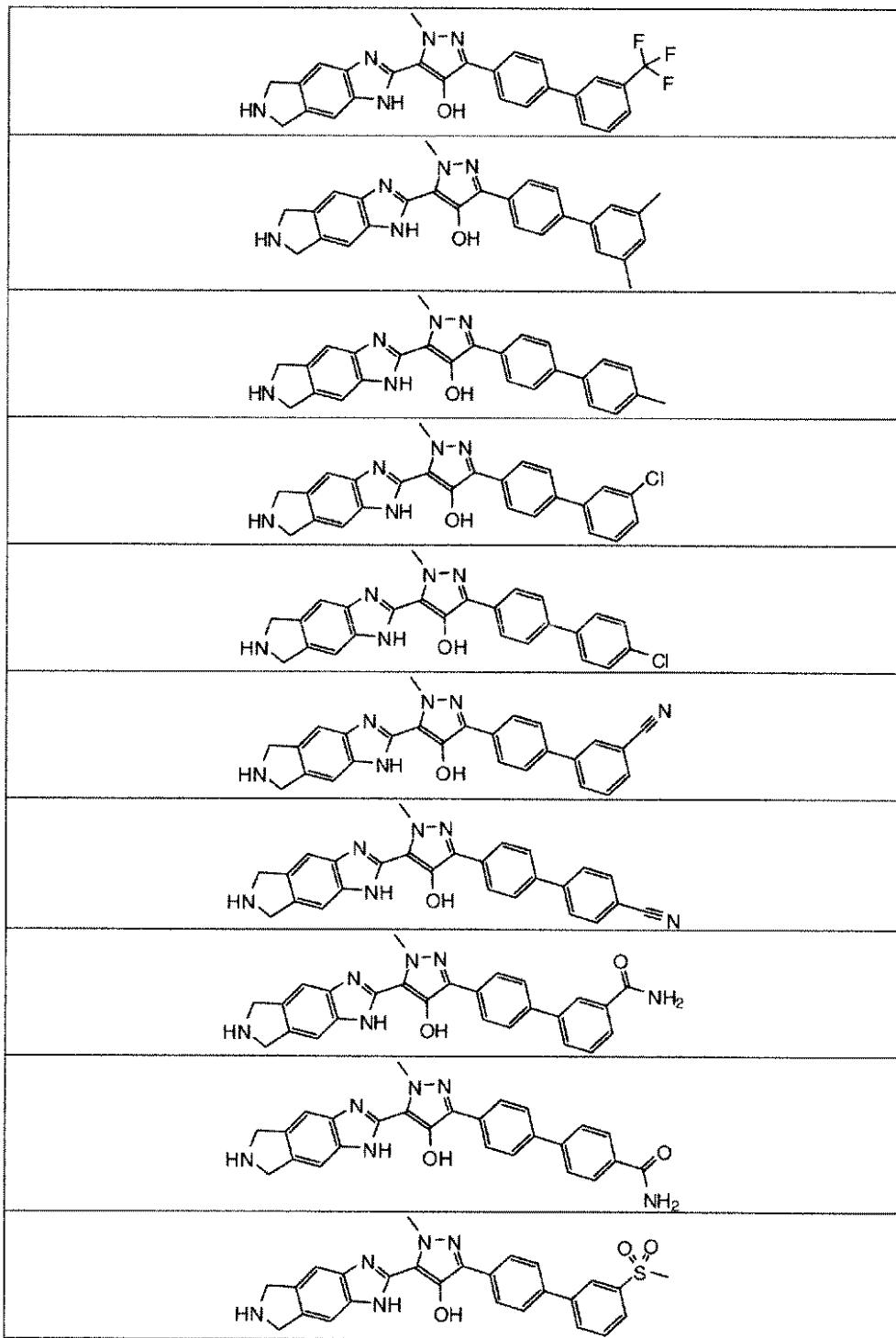
【化 289】



【化 290】



【化 291】



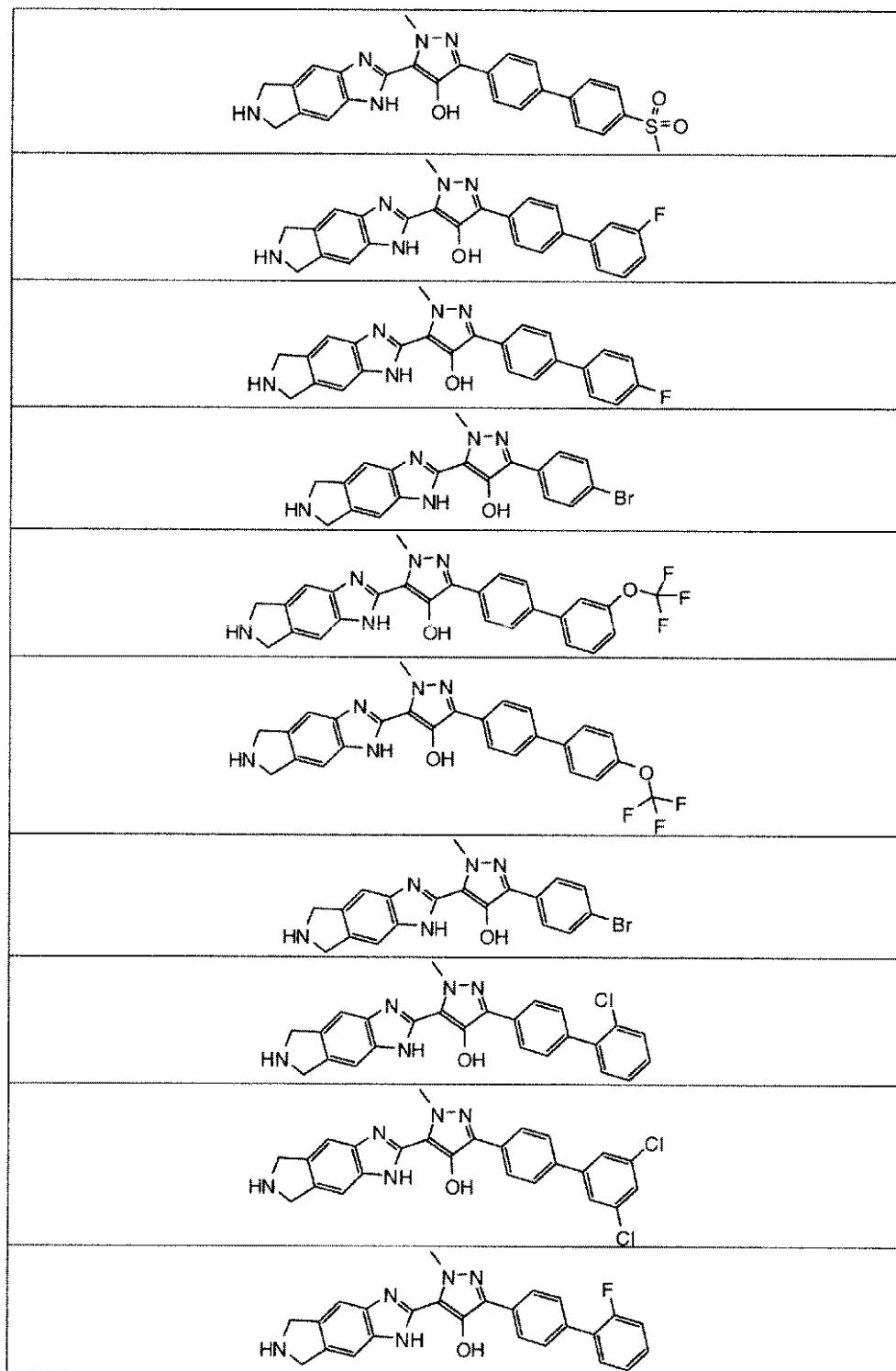
10

20

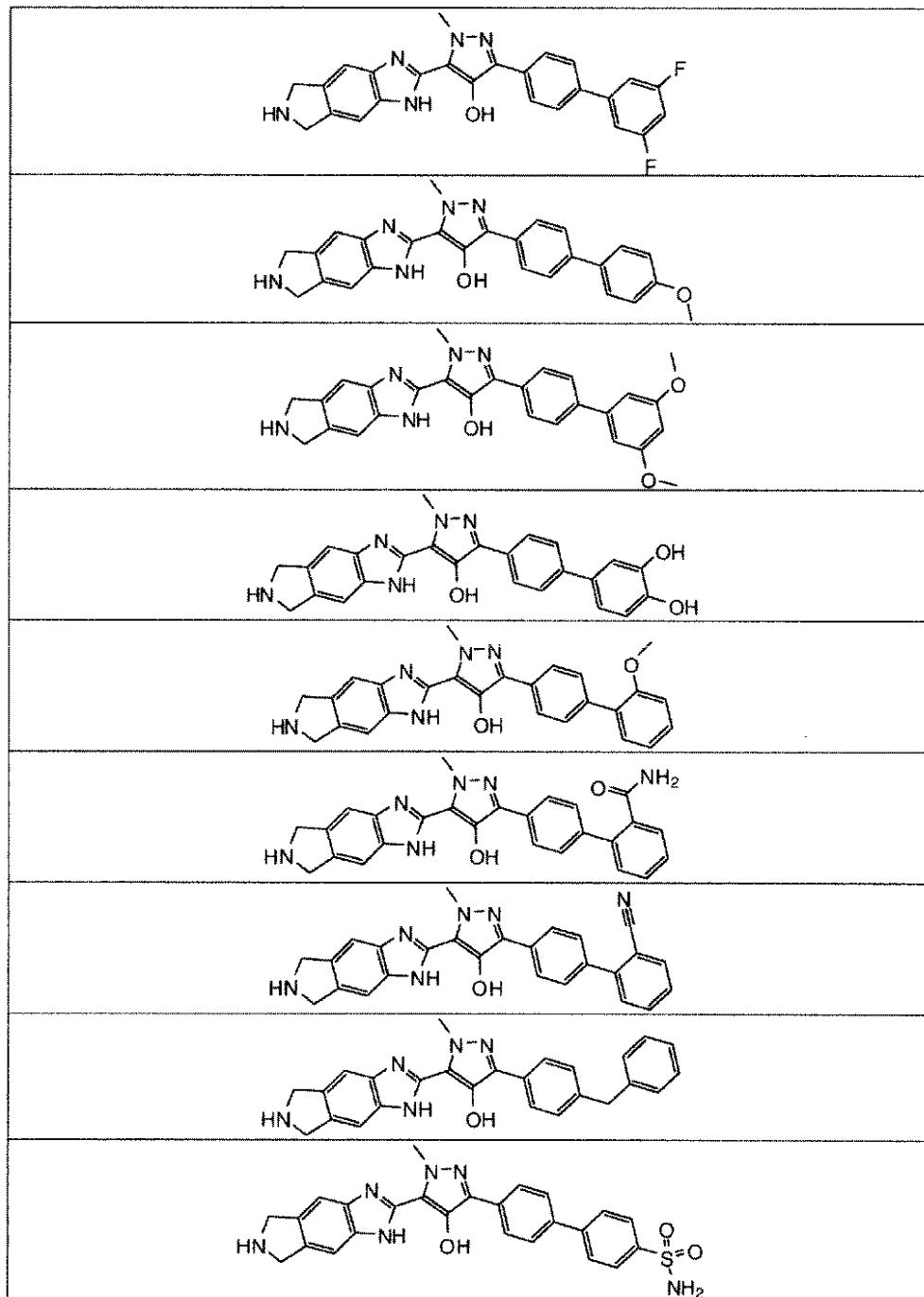
30

40

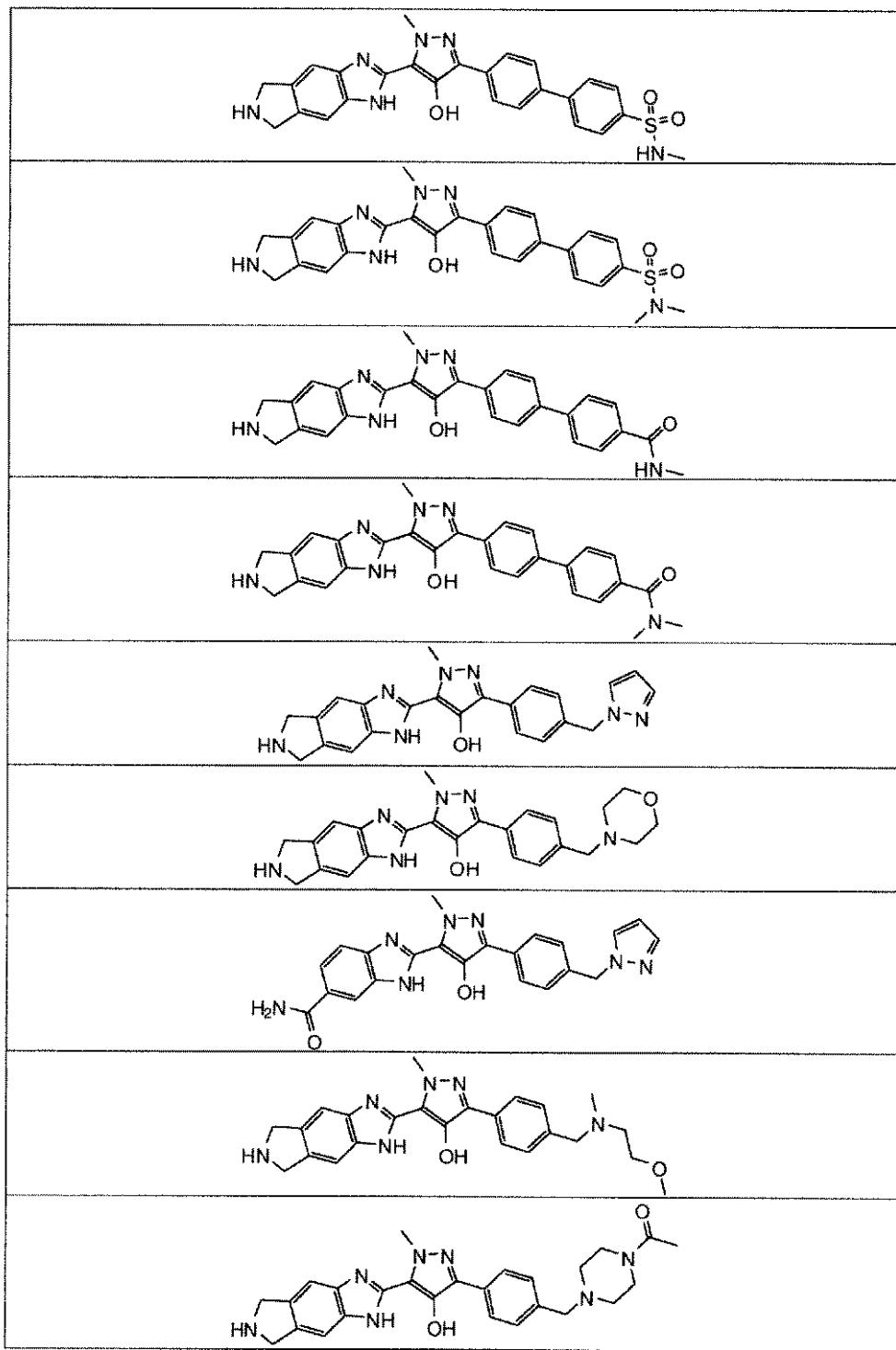
【化 292】



【化 293】



【化 294】



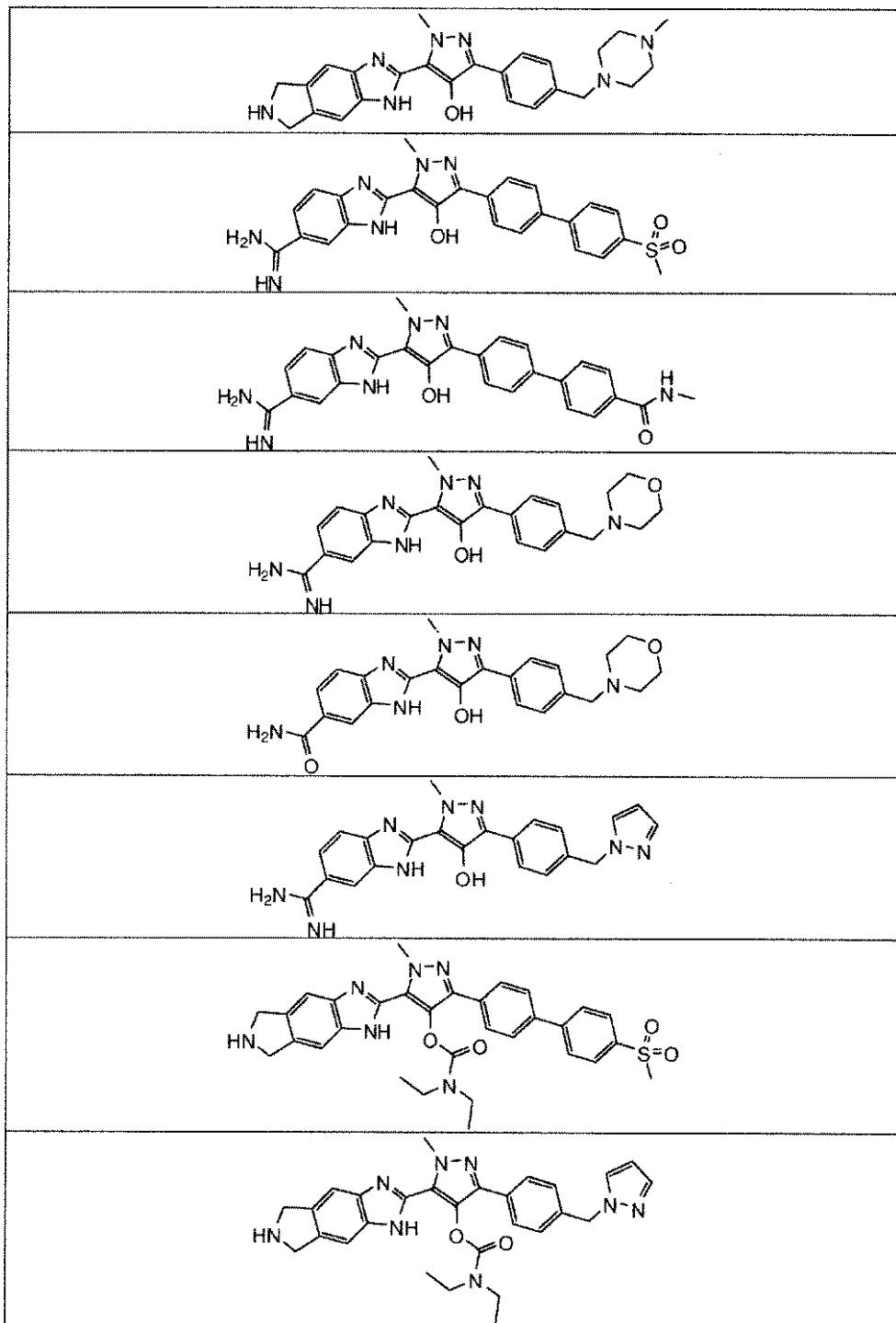
10

20

30

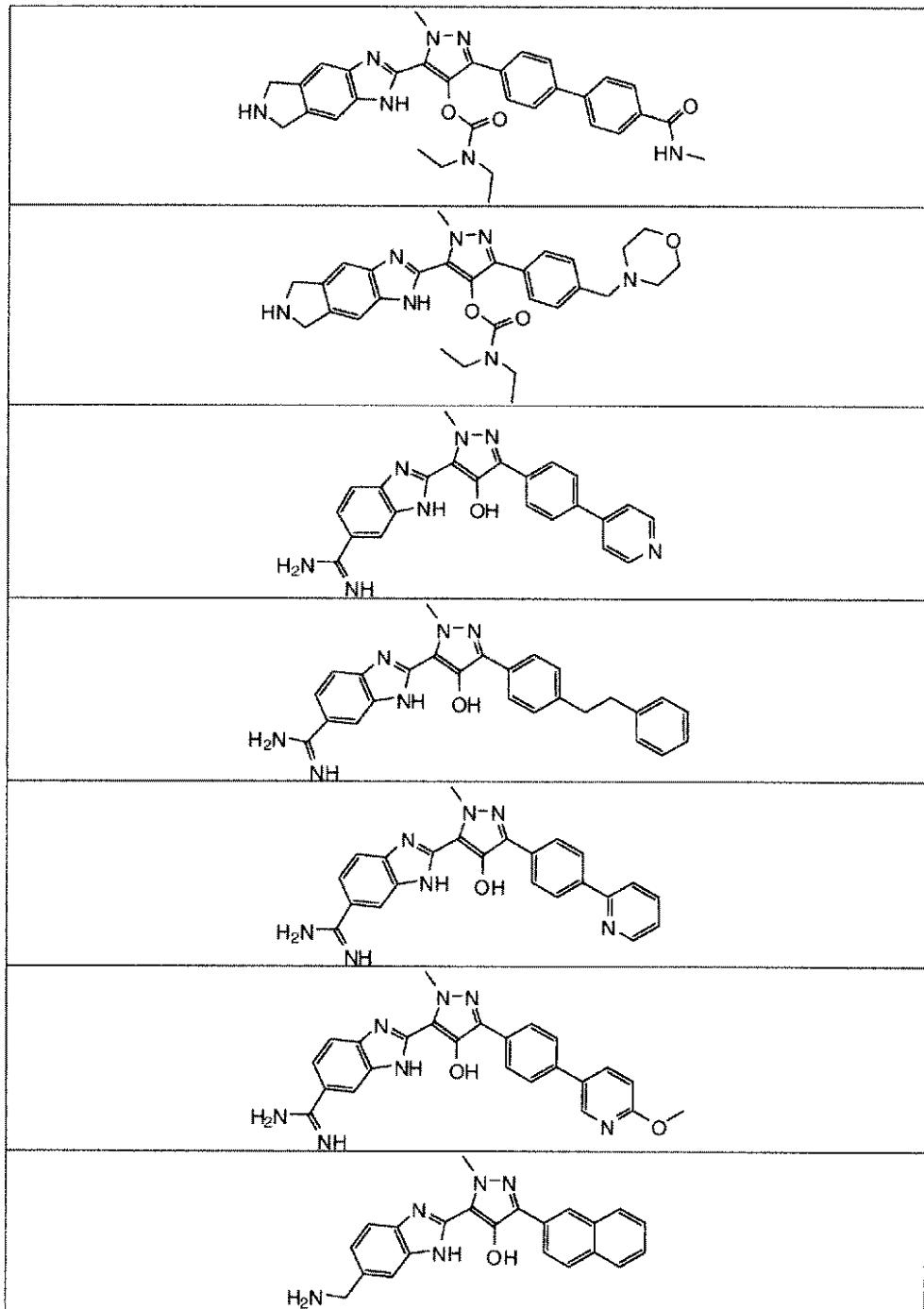
40

【化 295】



40

【化 296】

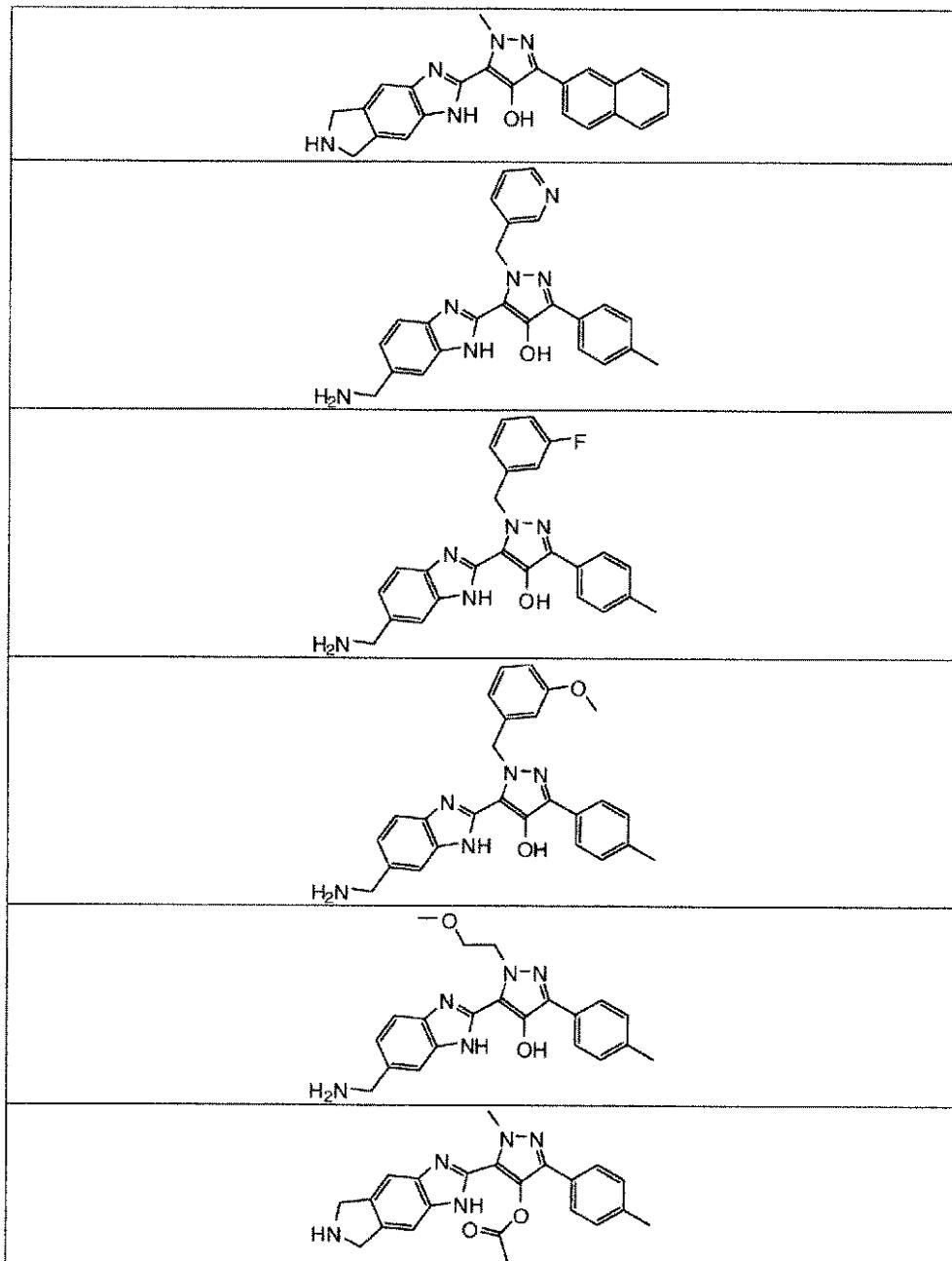


10

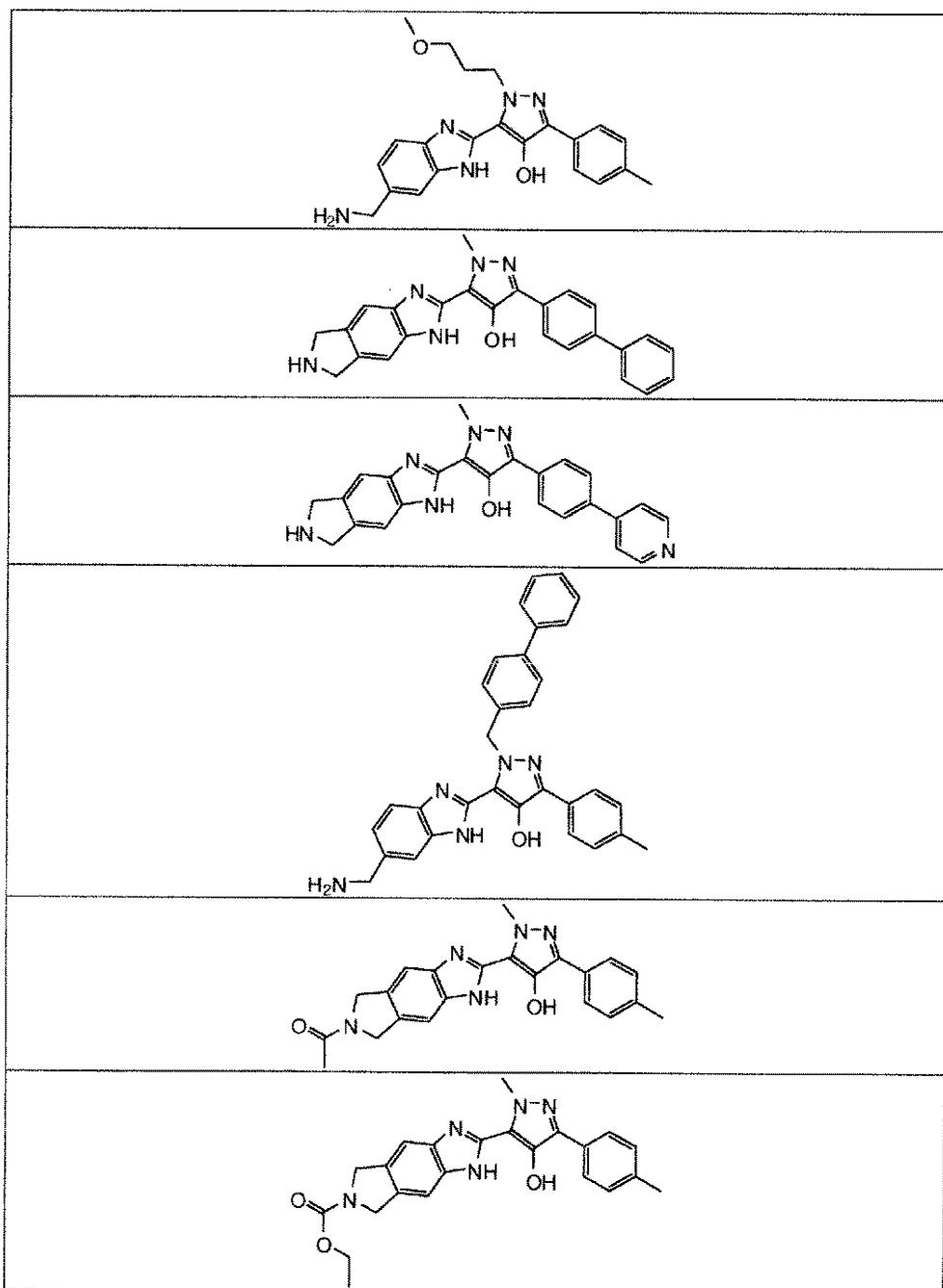
20

30

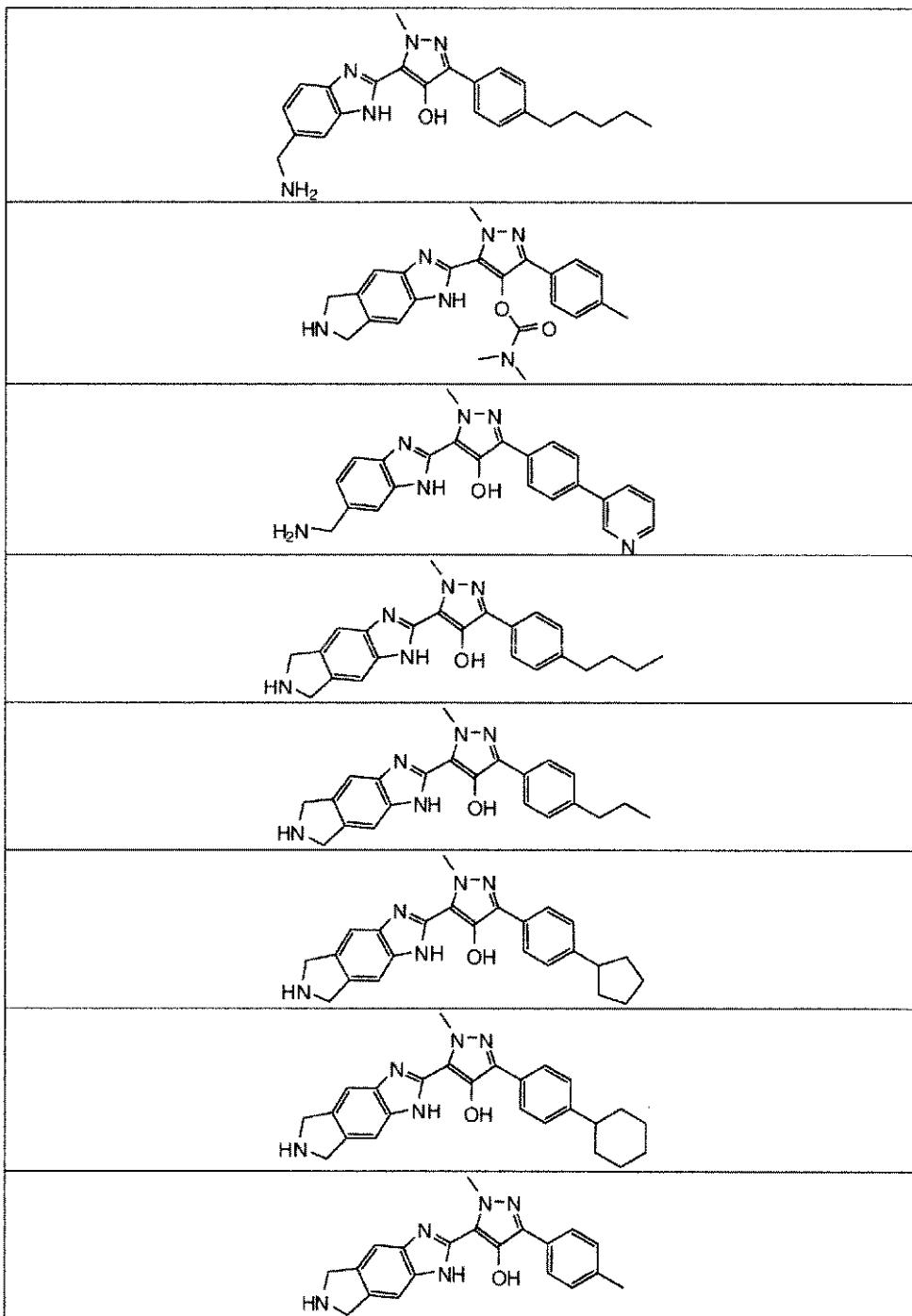
【化 297】



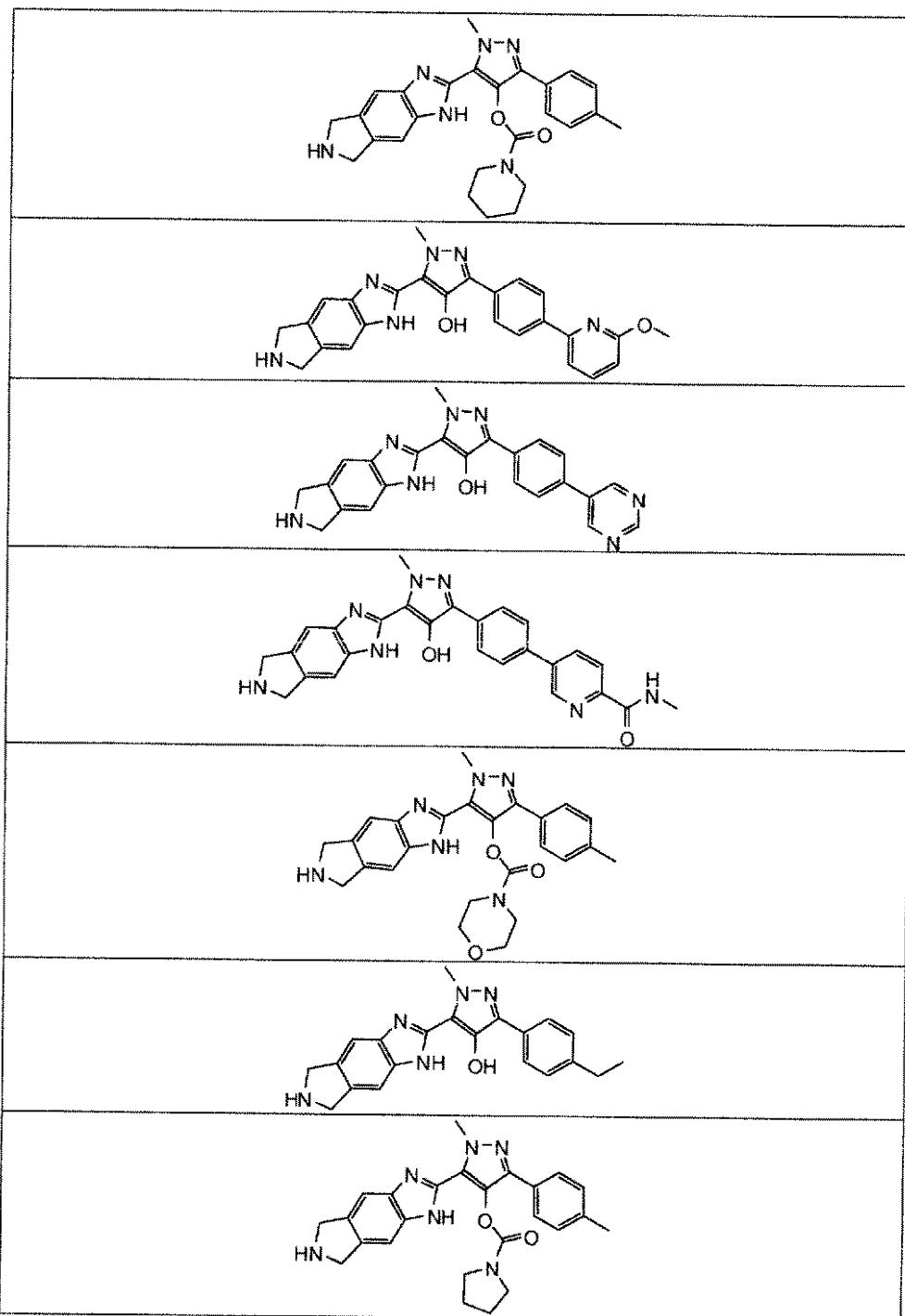
【化 298】



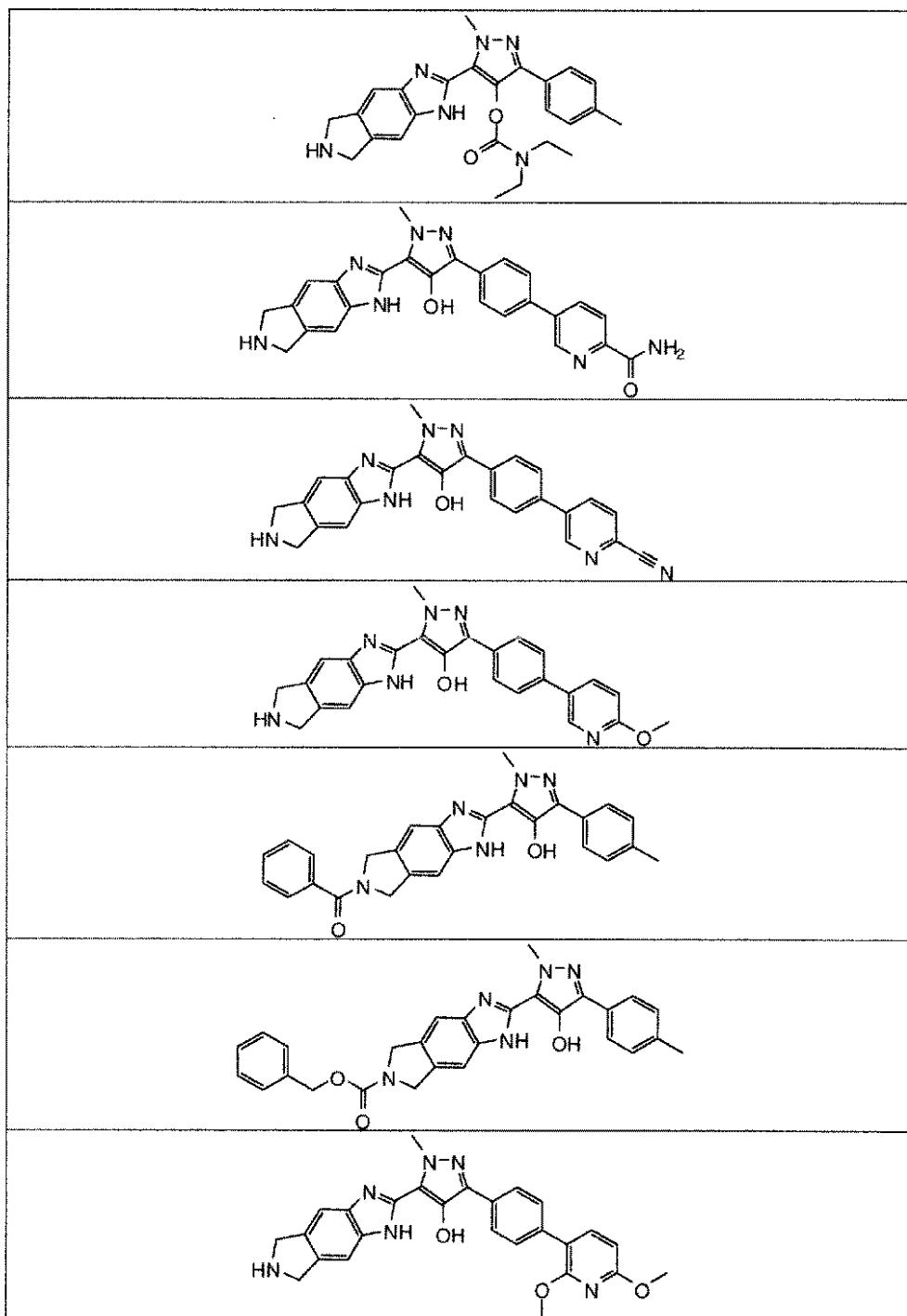
【化 299】



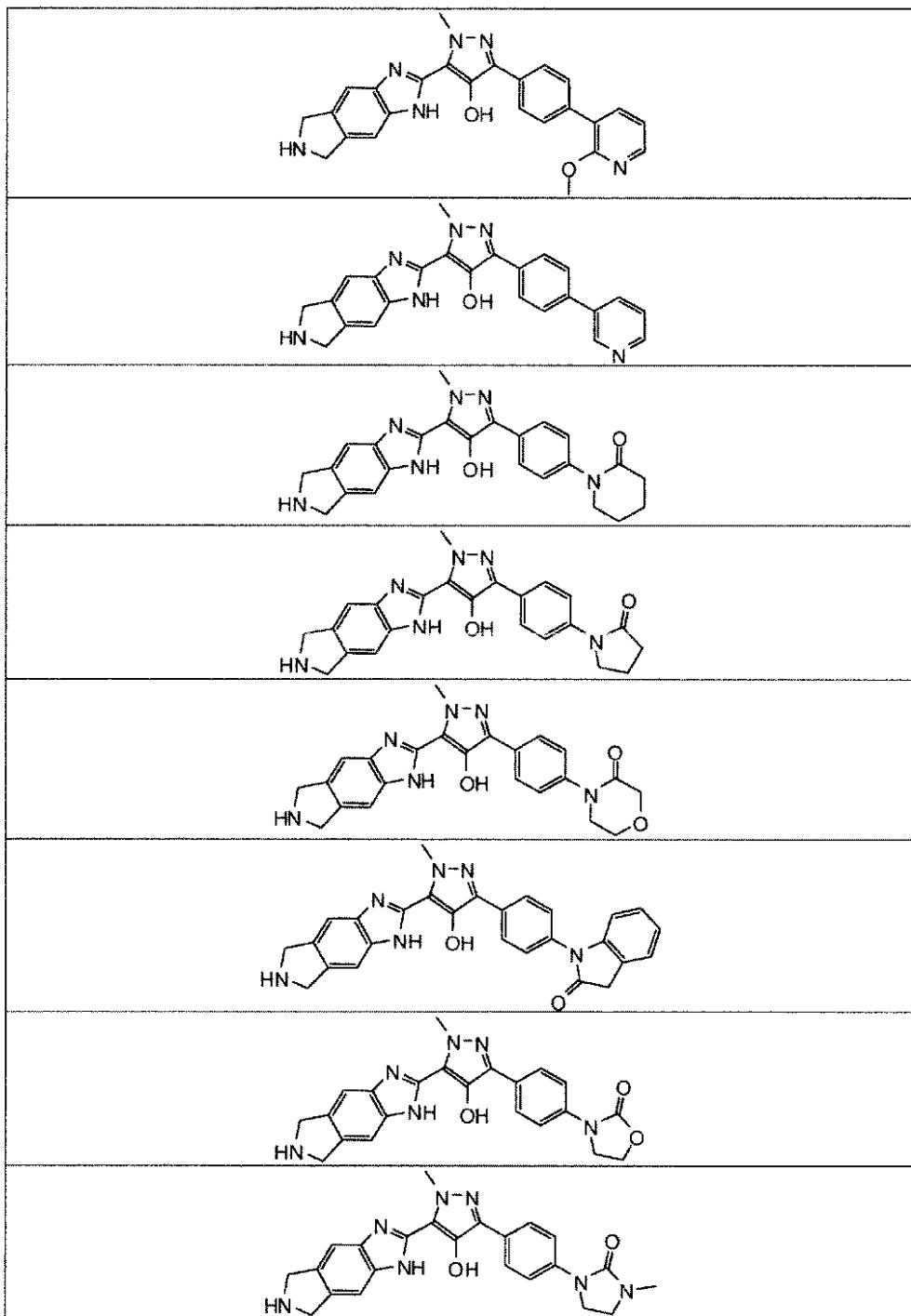
【化 300】



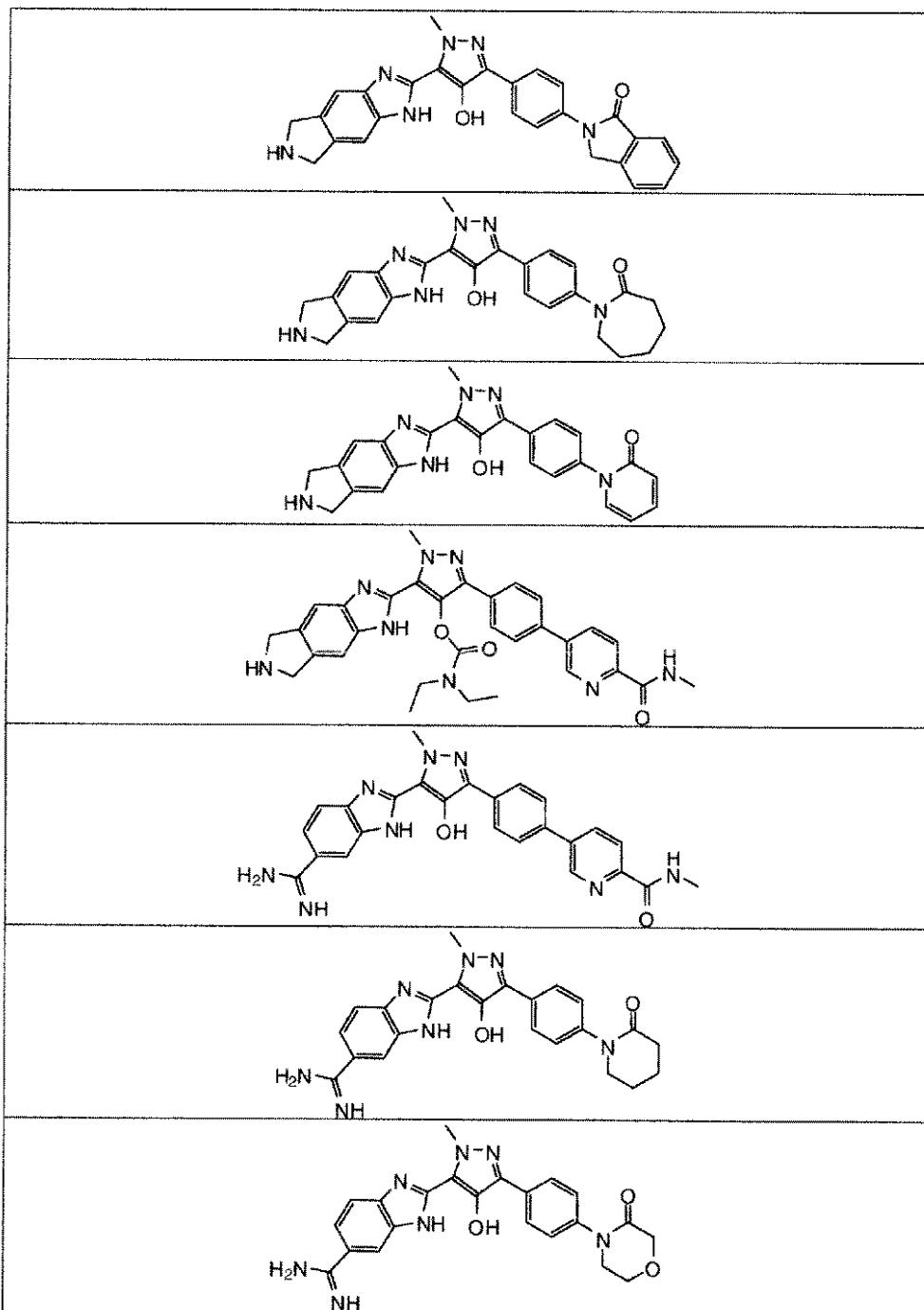
【化 301】



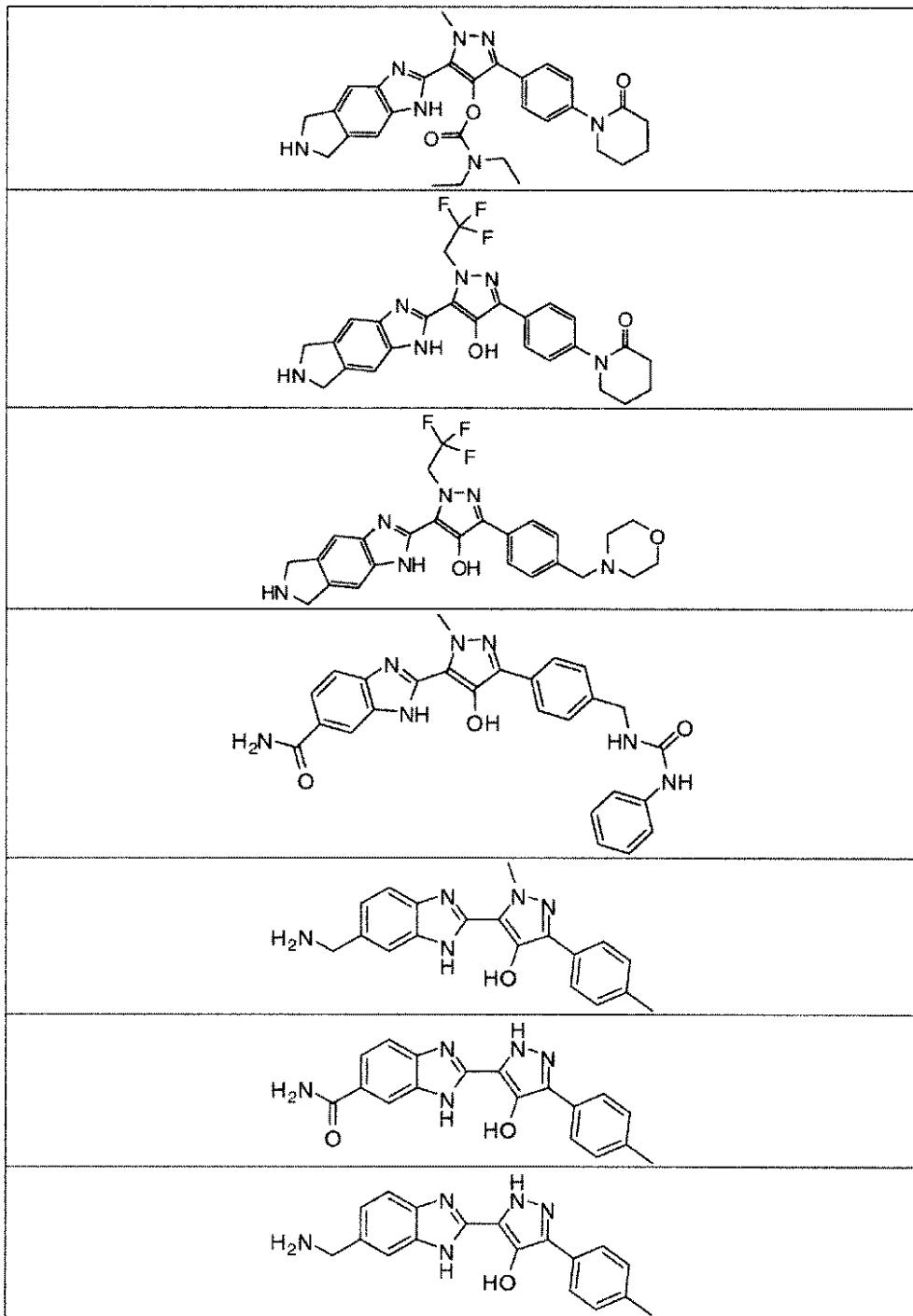
【化 302】



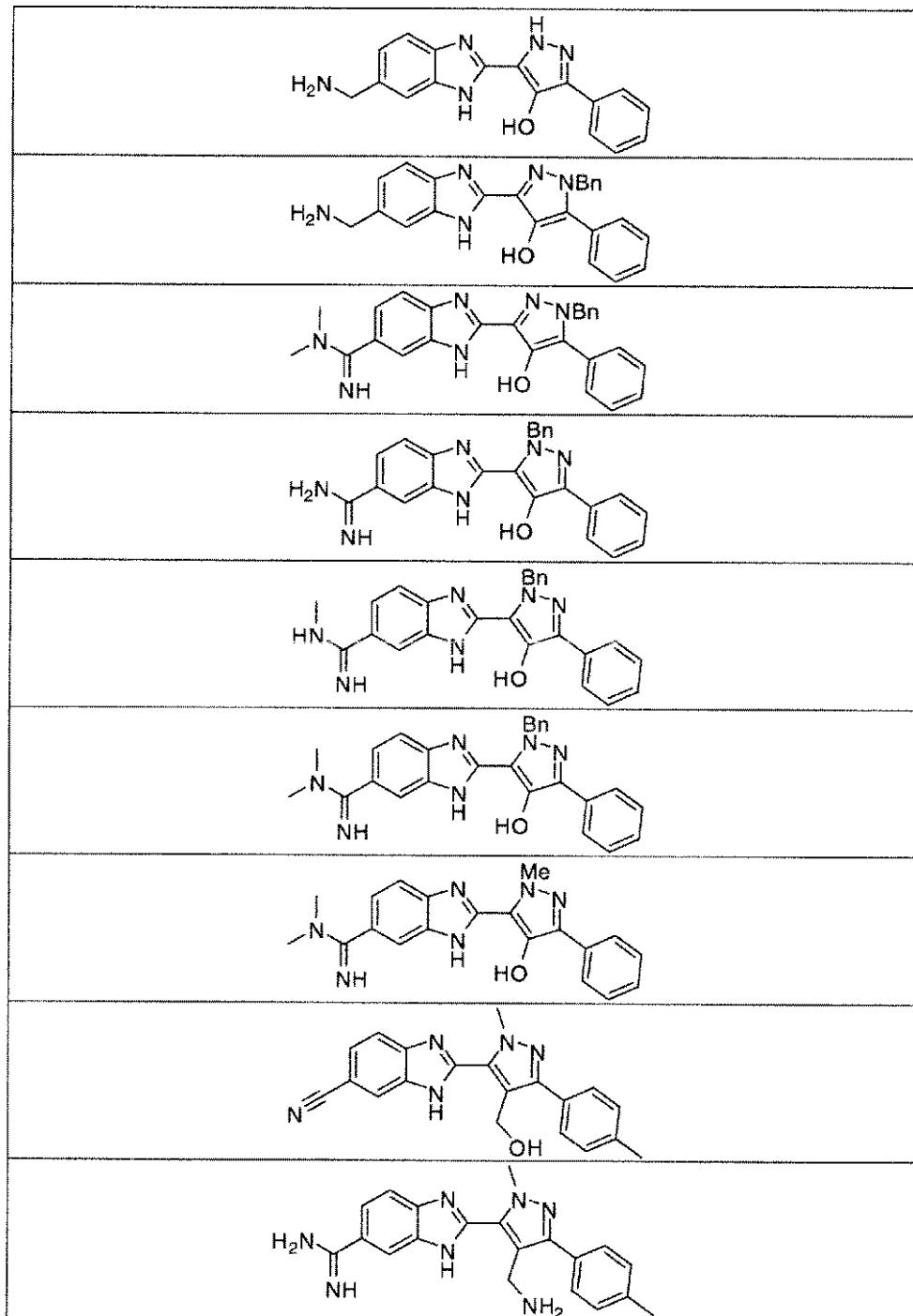
【化 303】



【化 304】



【化 3 0 5】



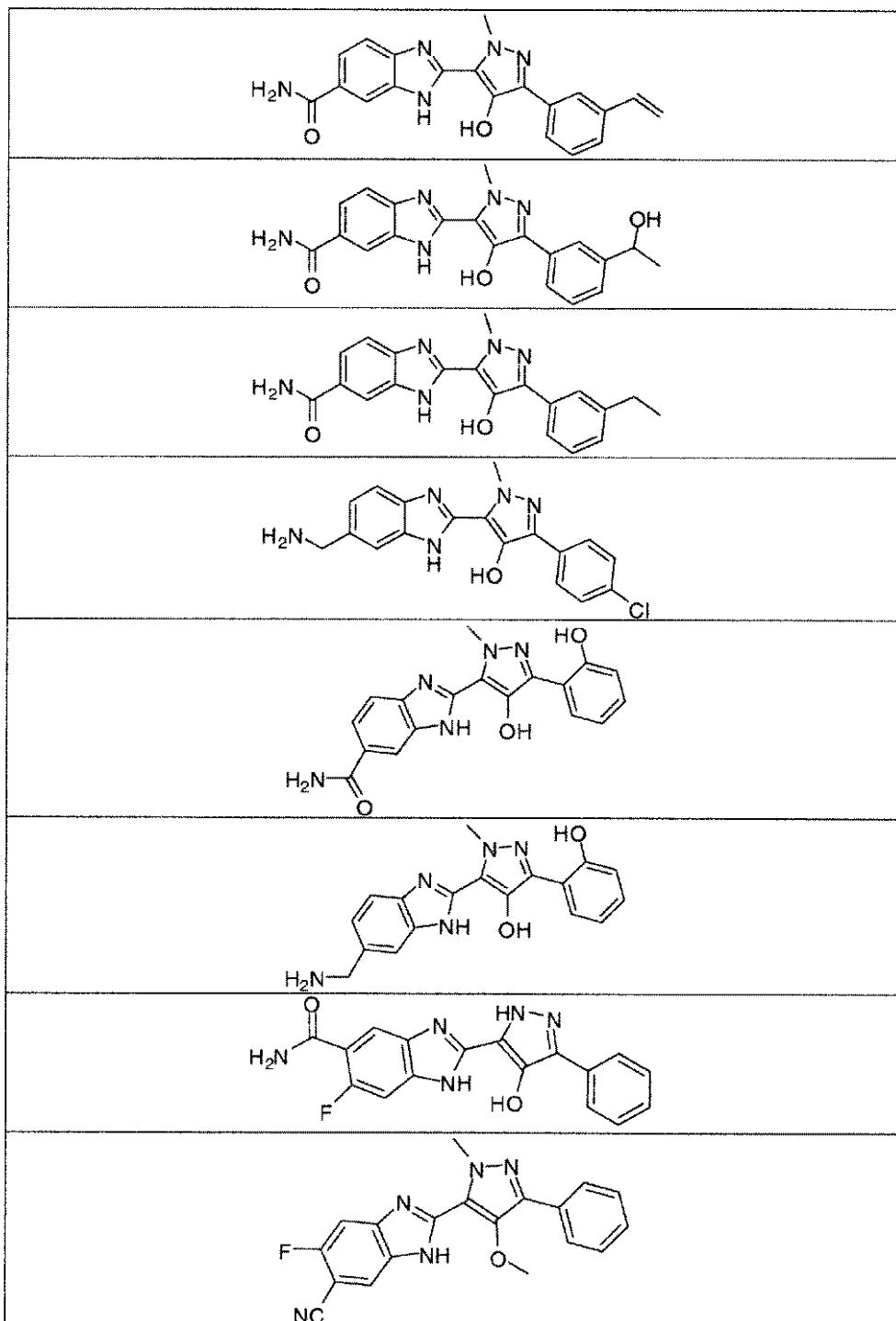
10

20

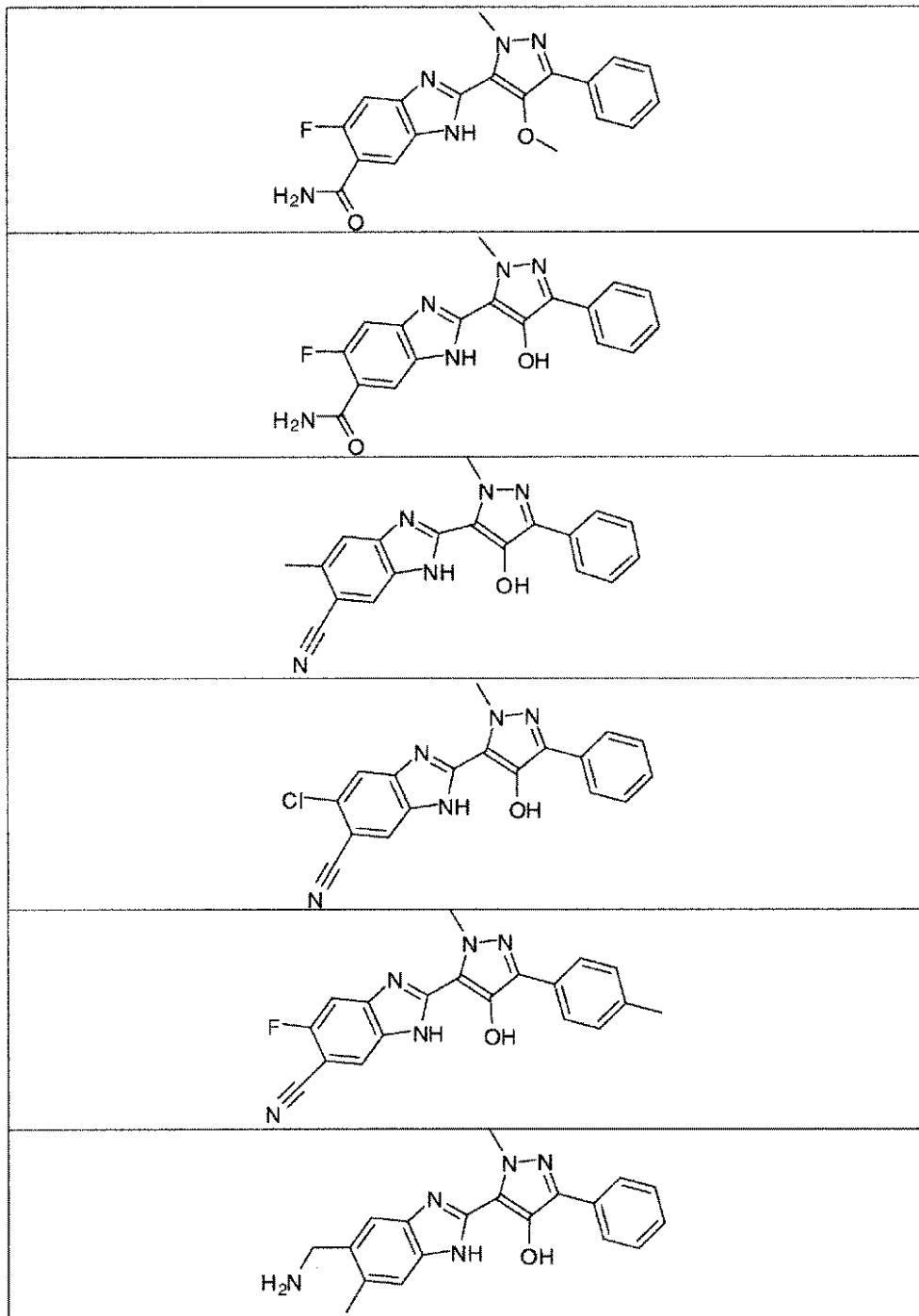
30

40

【化 3 0 6】



【化 3 0 7】



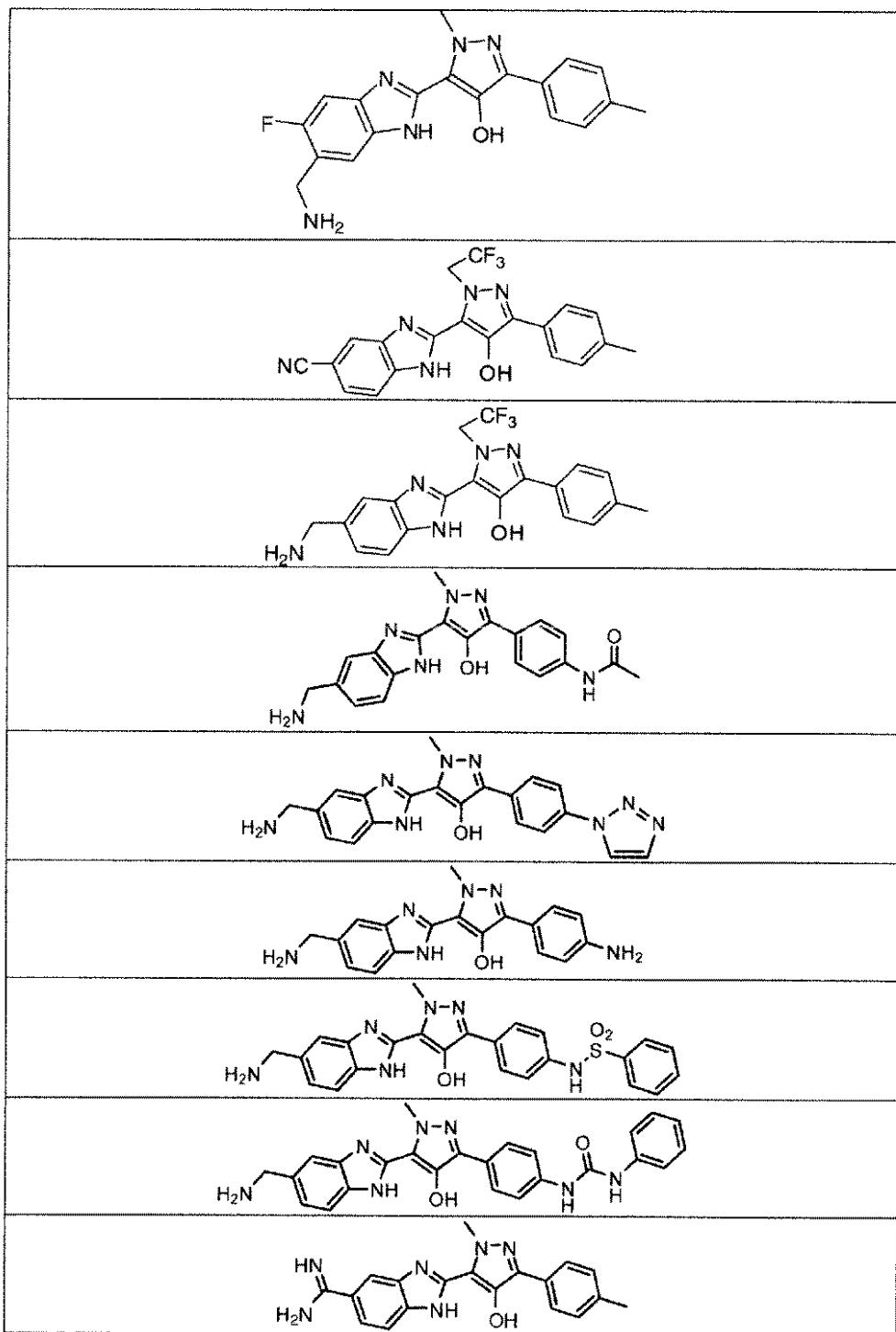
10

20

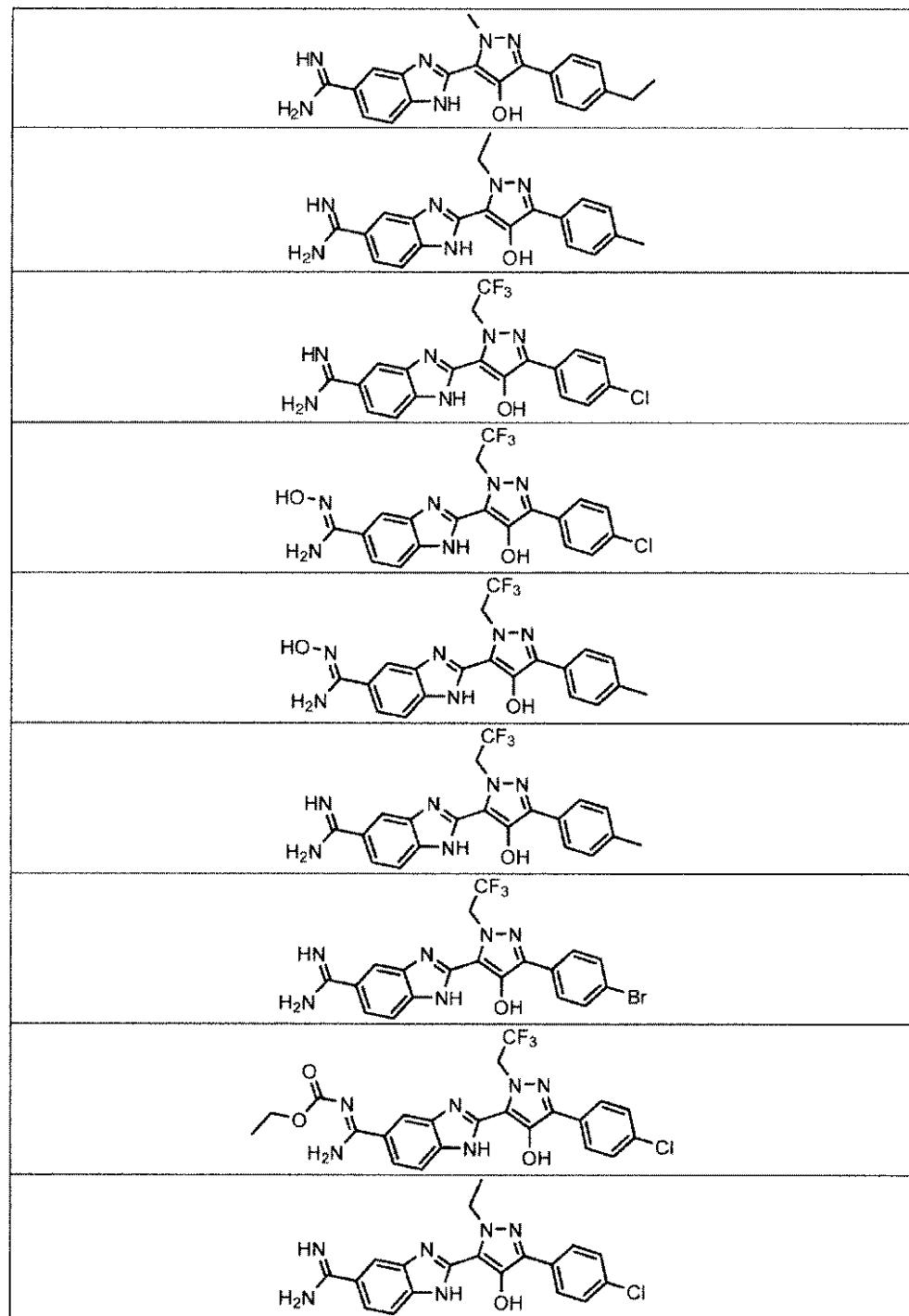
30

40

【化 3 0 8】

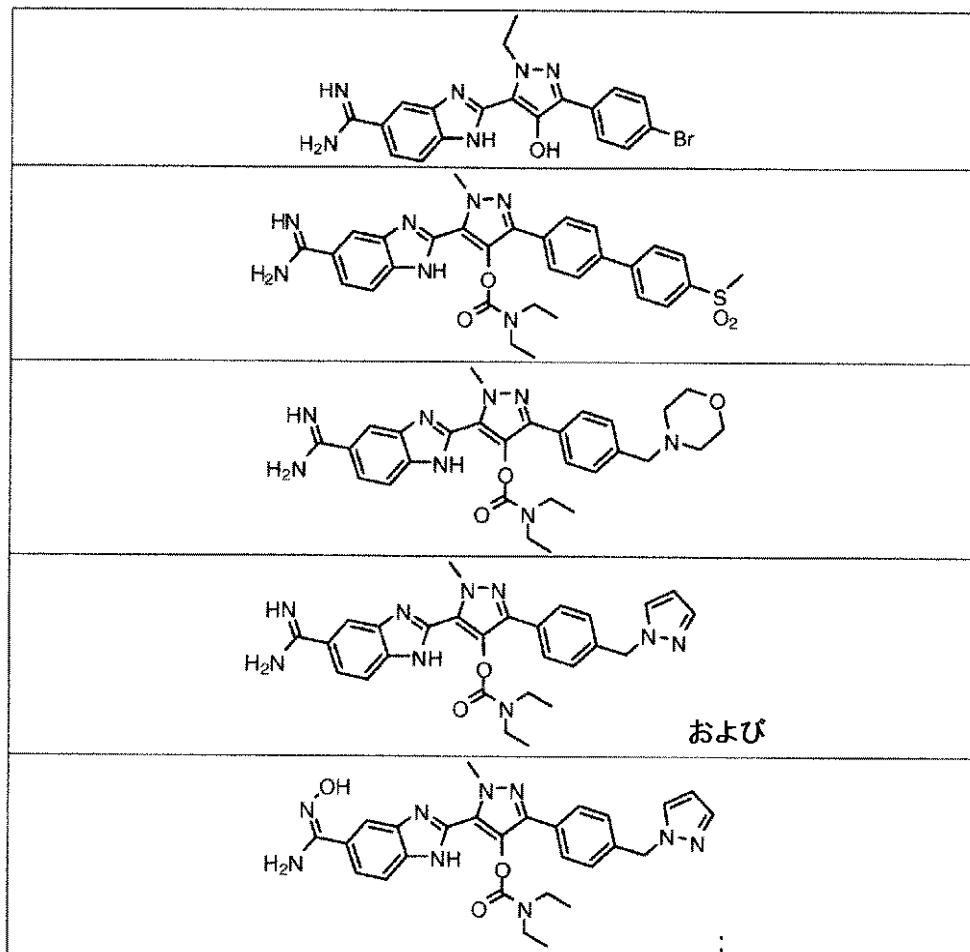


【化 3 0 9】



40

【化 3 1 0】

(式中、B<sub>n</sub> = ベンジルである)。

(項目 4 0)

単離および精製形態の、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4 1)

少なくとも 1 つの項目 1 に記載の化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステル、および少なくとも 1 つの医薬的に許容され得る担体を含む医薬組成物。

(項目 4 2)

第 IX a 因子によって媒介される障害または疾患を処置する方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の項目 1 に記載の化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物またはエステルを投与することを含む方法。

(項目 4 3)

上記障害または疾患が血栓塞栓性障害である、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 4 4)

血栓塞栓性障害を処置する方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の項目 1 に記載の化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステルを投与することを含む方法。

(項目 4 5)

上記血栓塞栓性障害が、動脈性心臓血管性血栓閉塞性障害、静脈性心臓血管性血栓塞栓性障害、および心臓の内腔における血栓塞栓性障害から成る群から選択される、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 6)

10

20

30

40

50

上記血栓塞栓性障害が、下記から選択される、項目44に記載の方法：不安定狭心症、急性冠動脈症候群、心房細動、初発性心筋梗塞、再発性心筋梗塞、虚血性突然死、一過性脳虚血発作、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、末梢性閉塞性動脈疾患、静脈血栓症、深静脈血栓症、血栓性靜脈炎、動脈塞栓症、冠動脈血栓症、脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎臓塞栓症、肺塞栓症、および下記から生じる血栓症：(a)人工弁または他のインプラント、(b)留置カテーテル、(c)ステント、(d)心肺バイパス、(e)血液透析、または(f)血栓を助長する人工面に、血液が暴露される他の処置。

(項目47)

患者に、下記から成る群から独立して選択される抗凝固剤を投与することをさらに含む、項目44に記載の方法：トロンビン阻害剤、トロンビン受容体(PAR-1)拮抗剤、項目1に記載の化合物と異なる第IXa因子阻害剤、第VIIa因子阻害剤、第VIIIfa因子阻害剤、第Xa因子阻害剤、Aspirin(登録商標)、およびPlavix(登録商標)。

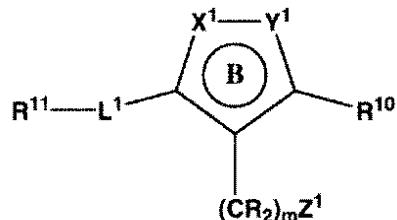
10

(項目48)

第IXa阻害剤が、モノクローナル抗体、合成活性部位遮断競合阻害剤、経口阻害剤、およびRNAアプタマーから成る群から選択される、項目47に記載の方法。

(項目49)

式(I)の化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステル：  
【化311】



20

式II

(式中、

30

環原子X¹およびY¹を示されているように有する環Bは、ヘテロアリール環であり；  
X¹は、NまたはNRであり；  
Y¹は、N、NR、OまたはSであり；  
L¹は、-C(=O)N(R)-、-N(R)-C(=O)-、-S(=O)₂NR-  
および-N(R)S(=O)₂-から成る群から選択され；  
各Rは、独立して、Hまたはアルキルであり；

R¹⁰は、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、およびヘテロアリールから成る群から選択され、ここで、上記シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリールまたはヘテロアリール環のそれぞれが、隣接する炭素原子上に置換基を有する場合、上記置換基は、任意に、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5～6員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、またはヘテロアリールを形成してもよく；

40

R¹¹は、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、およびヘテロアリールから成る群から選択され、ここで、上記シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリールまたはヘテロアリール環のそれぞれが、隣接する炭素原子上に置換基を有する場合、上記置換基は、任意に、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5～6員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、またはヘテロアリールを形成してもよく；

50

mは、0～2であり；

Z<sup>1</sup>は、-OR<sup>4</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)OR<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)N(R<sup>6</sup>)

2から成る群から選択され；

R<sup>4</sup>は、Hまたはアルキルであり；

各R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、独立して、Hおよびアルキルから成る群から選択され；

但し、下記を条件とする：(i) R<sup>1</sup>がフェニルであるとき、上記フェニルは非置換であるか、または-(C=NR)NR<sub>2</sub>以外の基によって置換され、(ii)L<sup>1</sup>が窒素原子を介してB環に結合している-N(R)C(=O)-であるとき、R<sup>1</sup>は非置換フェニル以外である)。

10

(項目50)

X<sup>1</sup>がNであり、Y<sup>1</sup>がNRである、項目49に記載の化合物。

(項目51)

X<sup>1</sup>がNRであり、Y<sup>1</sup>がNである、項目49に記載の化合物。

(項目52)

L<sup>1</sup>が-N(R)C(=O)-または-C(=O)N(R)-である、項目49に記載の化合物。

(項目53)

L<sup>1</sup>が-N(R)C(=O)-である、項目52に記載の化合物。

(項目54)

20

L<sup>1</sup>が-NHC(=O)-である、項目53に記載の化合物。

(項目55)

R<sup>1</sup>がアリールである、項目49に記載の化合物。

(項目56)

R<sup>1</sup>アリールがフェニルであり、上記フェニルが、下記から成る群から選択される1～4個の置換基で任意に置換されている、項目55に記載の化合物：シアノ、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、および-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>。

(項目57)

30

R<sup>1</sup>フェニルが、クロロおよびメトキシから成る群から選択される1～4個の置換基で任意に置換されている、項目56に記載の化合物。

(項目58)

Y<sup>1</sup>が、NHおよびN(ベンジル)から成る群から選択される、項目50に記載の化合物。

。

(項目59)

X<sup>1</sup>が、NH、N(メチル)、N(エチル)、N(ベンジル)、およびN(p-メトキシベンジル)から成る群から選択される、項目51に記載の化合物。

(項目60)

mが0である、項目49に記載の化合物。

(項目61)

40

Z<sup>1</sup>がOR<sup>4</sup>である、項目49に記載の化合物。

(項目62)

Z<sup>1</sup>が、OH、メトキシ、エトキシ、4-メトキシベンジルオキシ、およびベンジルオキシから成る群から選択される、項目61に記載の化合物。

(項目63)

R<sup>1</sup>アリールがアリールである、項目52に記載の化合物。

(項目64)

R<sup>1</sup>アリールがフェニルであり、上記フェニルが、下記から成る群から独立して選択される1～4個の置換基で任意に置換されている、項目63に記載の化合物：シアノ、アルキル、-アルキルアミノ、-OR<sup>4</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、-C(=O)

50

)  $\text{N R}^5 \text{R}^6$ 、および -  $\text{N R}^5 \text{C}(=\text{O})$  アリール。

(項目 65)

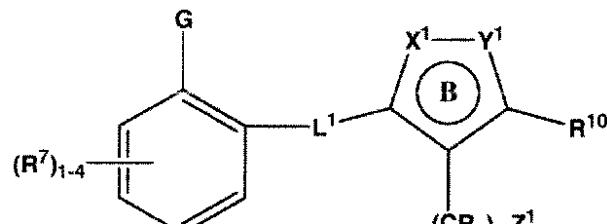
$\text{R}^1$  アリールがフェニルであり、上記フェニルが、下記から成る群から独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で任意に置換されている、項目 64 に記載の化合物：シアノ、 -  $\text{C H}_2 \text{NH}_2$ 、ヒドロキシ、メトキシ、 -  $\text{NH}_2$ 、 -  $\text{NHC}(=\text{O})\text{CF}_3$ 、 -  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 -  $\text{NHC}(=\text{O})$  (フェニル、ベンジルおよびベンジルオキシ成分で置換されたピラゾリル)、および -  $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 。

(項目 66)

式 II A の化合物が式 II A の化合物である、項目 49 に記載の化合物：

【化 312】

10



式IIA

(式中、

20

環原子  $X^1$  および  $Y^1$  を示されているように有する環 B は、ヘテロアリール環であり；

$X^1$  は、N または  $\text{NR}$  であり；

$Y^1$  は、N、 $\text{NR}$ 、O または S であり；

$L^1$  は、 -  $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R})-$ 、 -  $\text{N}(\text{R})-\text{C}(=\text{O})-$ 、 -  $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}-$  および -  $\text{N}(\text{R})\text{S}(=\text{O})_2-$  から成る群から選択され；

G は、OR または  $\text{NRR}'$  であり；

各 R は、独立して、H またはアルキルであり；

$R'$  は、H、アルキル、 -  $\text{C}(=\text{O})$  アルキル、 -  $\text{C}(=\text{O})$  ハロアルキル、および -  $\text{C}(=\text{O})$  ヘテロアリールから成る群から選択され；

各  $R^7$  は、独立して、水素、ハロ、アルキル、アミノアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、 -  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 -  $\text{C}(=\text{N}\text{R}^5)\text{N}(\text{R}^6)$ 、および -  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$  から成る群から選択され；

$R^{10}$  は、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、およびヘテロアリールから成る群から選択され、ここで、上記シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリールまたはヘテロアリール環のそれぞれが、隣接する炭素原子上に置換基を有する場合、上記置換基は、任意に、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5 ~ 6 員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、またはヘテロアリールを形成してもよく；

m は、0 ~ 2 であり；

40

$Z^1$  は、 -  $\text{OR}^4$ 、 -  $\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 -  $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 -  $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 -  $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 -  $\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 -  $\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)_2$  から成る群から選択され；

$R^4$  は、H またはアルキルであり；

$R^5$  および  $R^6$  のそれぞれは、独立して、H およびアルキルから成る群から選択される)。

(項目 67)

$L^1$  が、 -  $\text{N}(\text{R})\text{C}(=\text{O})-$  であり、  $L^1$  の -  $\text{C}(=\text{O})-$  を介して B 環に結合している、項目 66 に記載の化合物。

(項目 68)

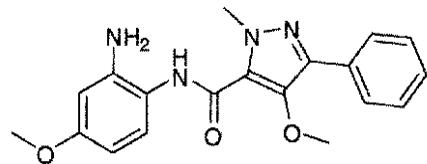
50

各 R<sup>7</sup> が、独立して、メトキシ、シアノ、および - C(=O)NH<sub>2</sub> から成る群から選択される、項目 6 6 に記載の化合物。

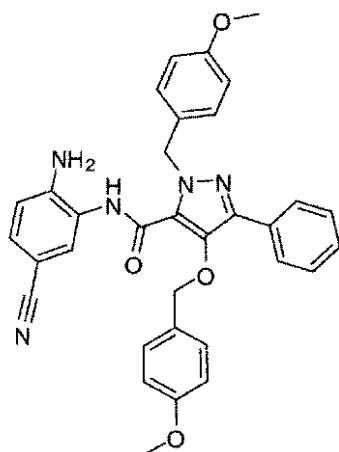
(項目 6 9)

下記の化合物から成る群から選択される化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステルである、項目 4 9 に記載の化合物：

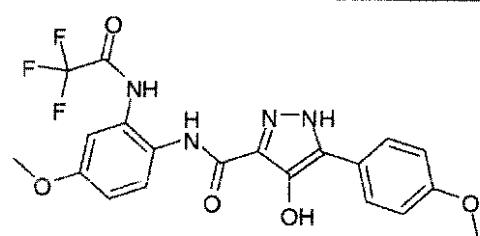
**【化 3 1 3】**



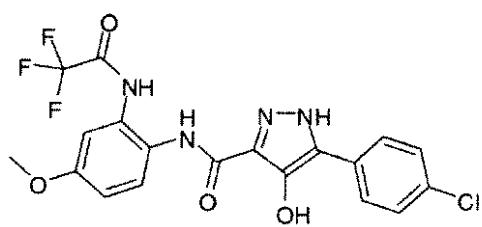
【化 3 1 4】



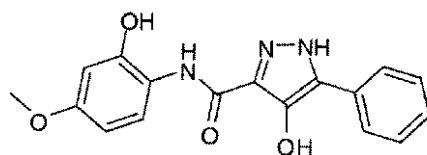
10



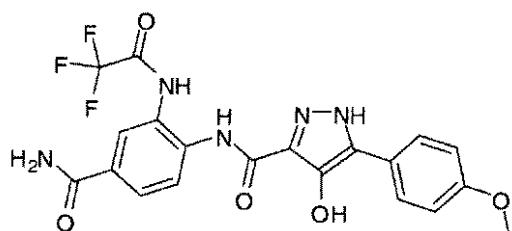
20



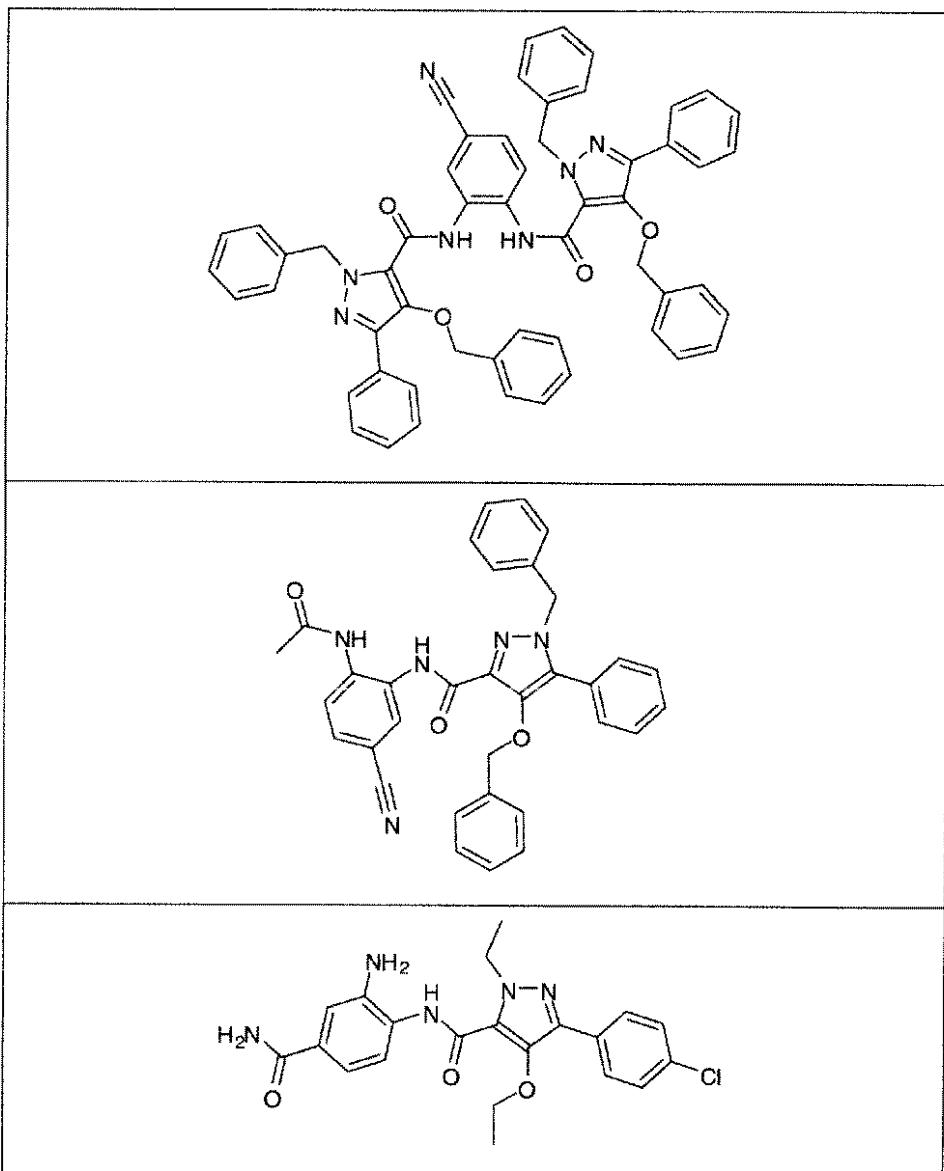
30



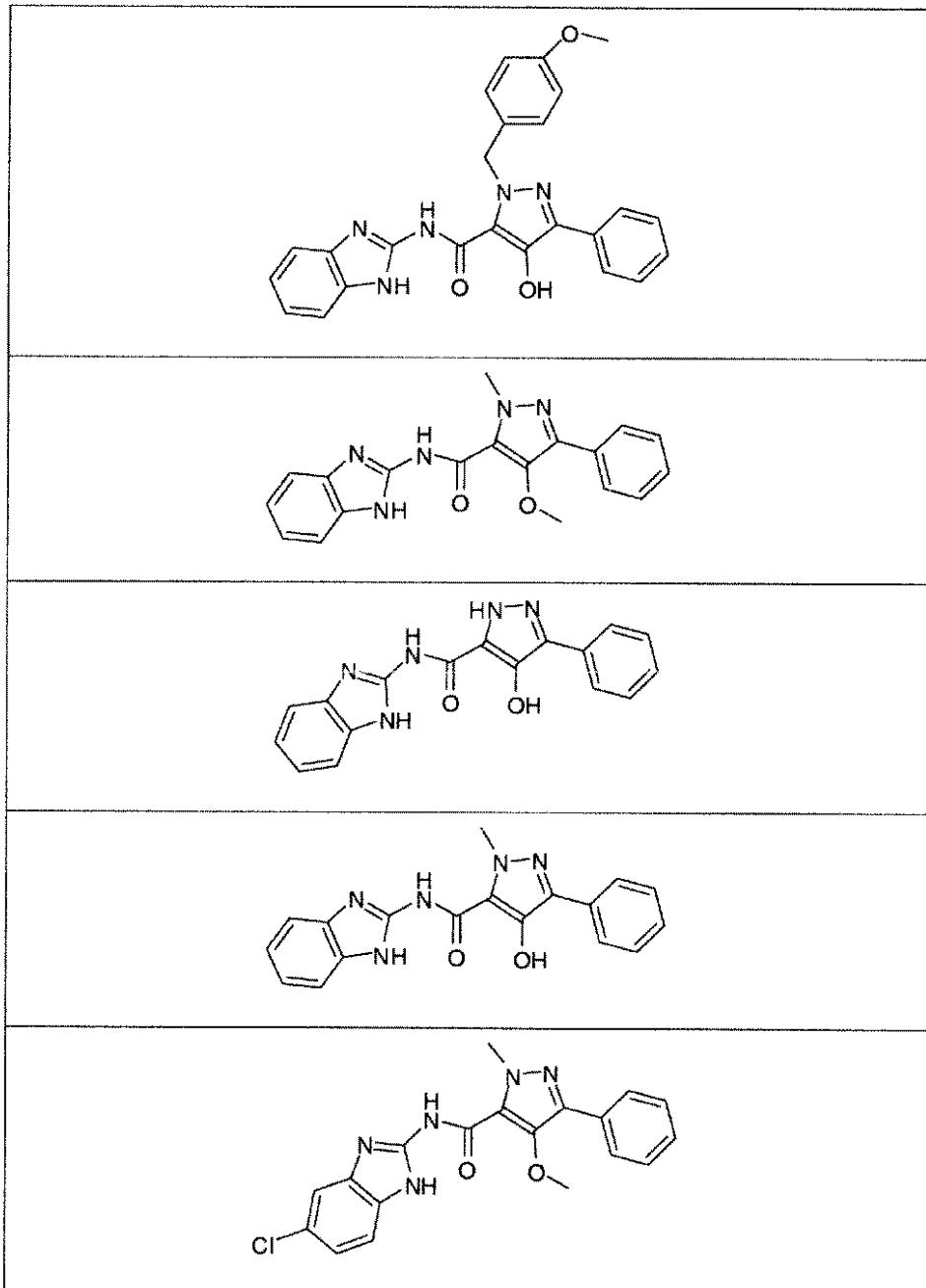
40



【化 315】



【化 316】

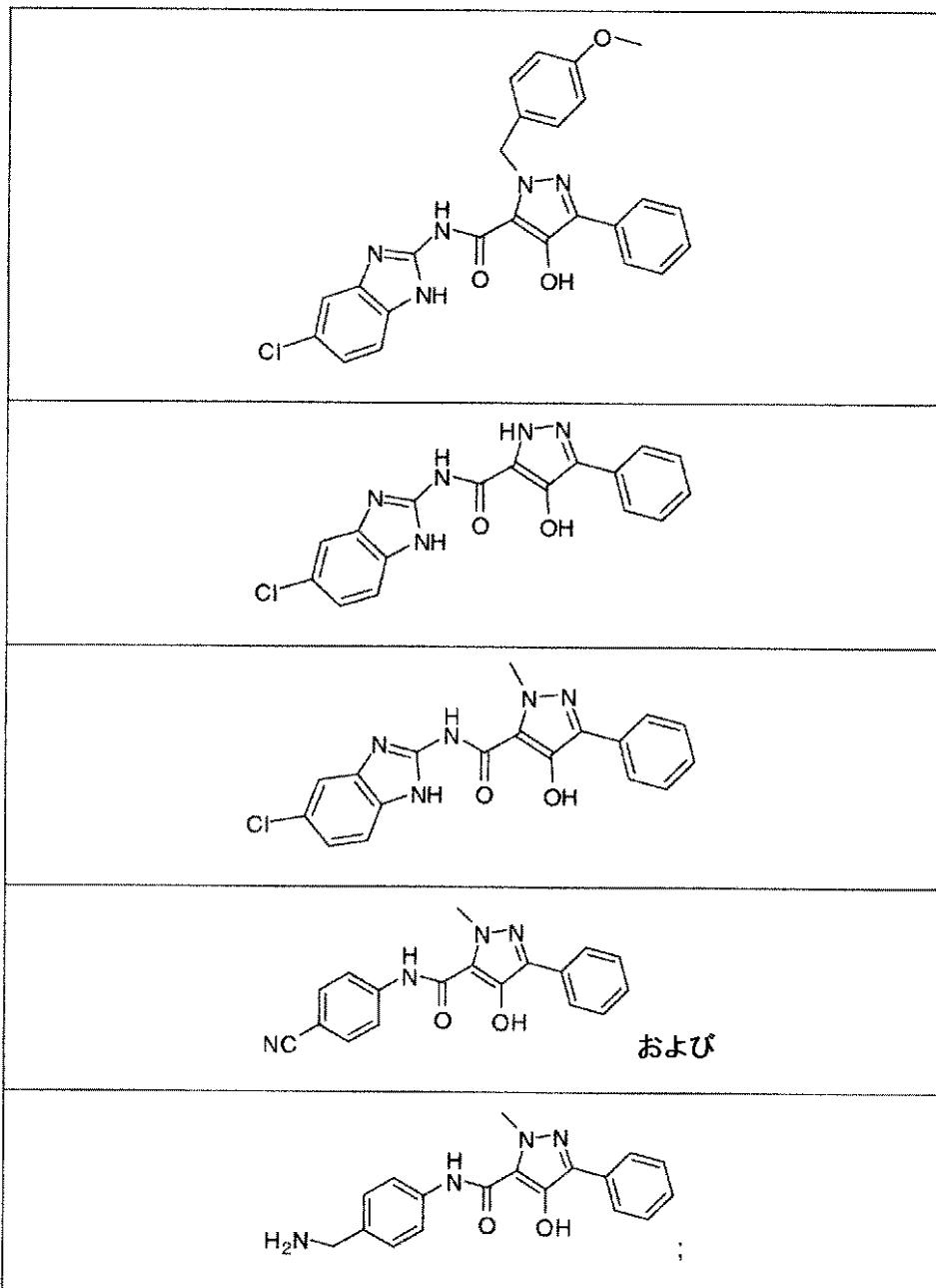


10

20

30

【化 3 1 7】



(項目 7 0 )

単離および精製形態の、項目 4 9 に記載の化合物。

(項目 7 1 )

少なくとも 1 つの項目 4 9 に記載の化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステル、および少なくとも 1 つの医薬的に許容され得る担体を含む医薬組成物。

(項目 7 2 )

第 IX a 因子によって媒介される障害または疾患を処置する方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の項目 4 9 に記載の化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステルを投与することを含む方法。

(項目 7 3 )

上記障害または疾患が血栓塞栓性障害である、項目 7 2 に記載の方法。

(項目 7 4 )

10

20

30

40

50

血栓塞栓性障害を処置する方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の項目4  
9に記載の化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステルを投  
与することを含む方法。

(項目75)

上記血栓塞栓性障害が、動脈性心臓血管性血栓閉塞性障害、静脈性心臓血管性血栓塞栓性  
障害、および心臓の内腔における血栓塞栓性障害から成る群から選択される、項目74に  
記載の方法。

(項目76)

上記血栓塞栓性障害が、下記から選択される、項目74に記載の方法：不安定狭心症、急  
性冠動脈症候群、心房細動、初発性心筋梗塞、再発性心筋梗塞、虚血性突然死、一過性脳  
虚血発作、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、末梢性閉塞性動脈疾患、静脈血栓症、深静  
脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠動脈血栓症、脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎臓塞  
栓症、肺塞栓症、および下記から生じる血栓症：(a)人工弁または他のインプラント、  
(b)留置カテーテル、(c)ステント、(d)心肺バイパス、(e)血液透析、または  
(f)血栓を助長する人工面に、血液が暴露される他の処置。

(項目77)

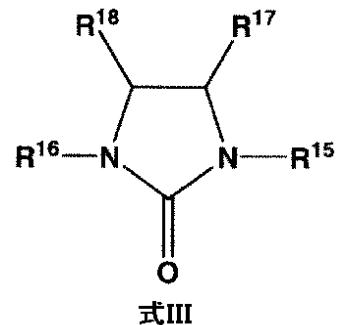
上記患者に、下記から成る群から独立して選択される抗凝固剤を投与することをさらに含  
む、項目74に記載の方法：トロンピン阻害剤、トロンピン受容体(PAR-1)拮抗剤  
、項目1に記載の化合物と異なる第IXa因子阻害剤、第VIIa因子阻害剤、第VII  
Ia因子阻害剤、第Xa因子阻害剤、Aspirin(登録商標)、およびPlavix  
(登録商標)。

(項目78)

上記第IXa阻害剤が、モノクローナル抗体、合成活性部位遮断競合阻害剤、経口阻害剤  
、およびRNAアプタマーから成る群から選択される、項目77に記載の方法。

(項目79)

式IIIの化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステル：  
【化318】



(式中、

R<sup>15</sup>は、アリールであり、ここで、上記アリールが、隣接する炭素原子上に2個の置  
換基を有する場合、上記置換基は、任意に、それらが結合している炭素原子と一緒にになっ  
て、5~6員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、  
アリール、またはヘテロアリールを形成してもよく；

R<sup>16</sup>は、ベンゼン環に縮合した5または6員ヘテロアリール、キノリン-2-オン、  
および5または6員ヘテロアリールに縮合したフェニルから成る群から選択され；但し、  
R<sup>16</sup>がピリジン環に縮合したフェニルであるとき、R<sup>15</sup>は非置換アリールであるもの  
とし；

R<sup>17</sup>およびR<sup>18</sup>は、それぞれ独立して、Hまたはアルキルである)。

(項目80)

R<sup>17</sup>およびR<sup>18</sup>がそれぞれHである、項目79に記載の化合物。

(項目81)

10

20

30

40

50

R<sup>1</sup> ~ R<sup>5</sup> アリールがフェニルであり、該フェニルが、非置換であるか、または下記から成る群から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されている、項目 80 に記載の化合物：シアノ、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、および - C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> (ここで、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、独立して、H またはアルキルである)。

(項目 82)

R<sup>1</sup> ~ R<sup>5</sup> アリールが非置換フェニルである、項目 81 に記載の化合物。

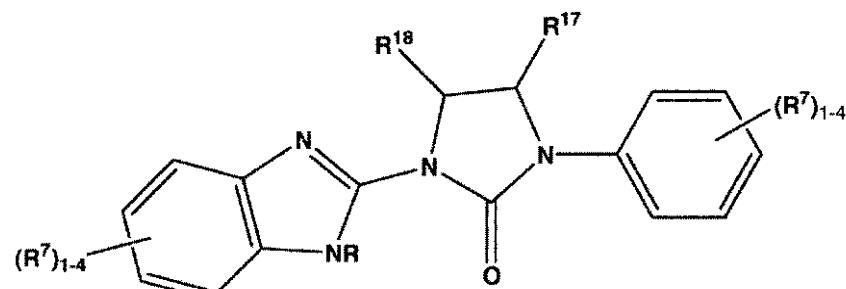
(項目 83)

R<sup>1</sup> ~ R<sup>6</sup> がベンゾイミダゾリルである、項目 79 に記載の化合物。

(項目 84)

式 III I の化合物が、式 III IA の化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステルである、項目 79 に記載の化合物：

【化 319】



式III A

(式中、

R は、H またはアルキルであり；

各 R<sup>7</sup> は、独立して、水素、ハロ、アルキル、アミノアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、- C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、- C(=N)R<sup>5</sup>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> および - C(=O)OR<sup>4</sup> から成る群から選択され、ここで、R<sup>4</sup> は、H またはアルキルであり、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、それぞれ独立して、H またはアルキルであり；

R<sup>1</sup> ~ R<sup>8</sup> は、それぞれ独立して、H またはアルキルである)。

(項目 85)

各 R<sup>7</sup> が、独立して、水素、クロロ、シアノ、フルオロ、トリフルオロメチル、メトキシ、- C(=O)NH<sub>2</sub>、- C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、および - C(=NH)NH<sub>2</sub> から成る群から選択される、項目 84 に記載の化合物。

(項目 86)

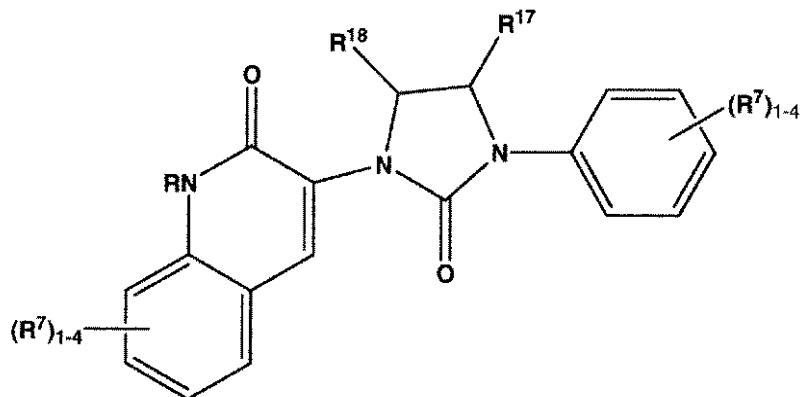
式 III I の化合物が、式 III IB の化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステルである、項目 79 に記載の化合物：

10

20

30

## 【化320】



10

式III B

(式中、

Rは、Hまたはアルキルであり；

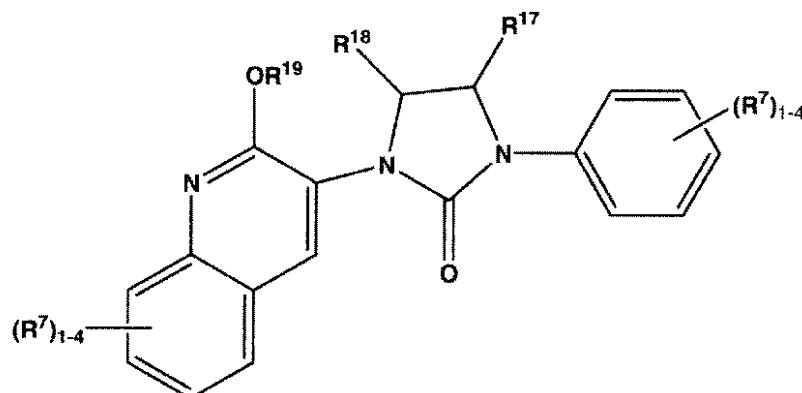
各R<sup>7</sup>は、独立して、水素、ハロ、アルキル、アミノアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(=N)R<sup>5</sup>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>および-C(O)OR<sup>4</sup>から成る群から選択され、ここで、R<sup>4</sup>は、Hまたはアルキルであり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、それぞれ独立して、Hまたはアルキルであり；R<sup>17</sup>およびR<sup>18</sup>は、それぞれ独立して、Hまたはアルキルである。

20

(項目87)

式III Iの化合物が、式III Cの化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステルである、項目79に記載の化合物：

## 【化321】



30

式III C

(式中、

Rは、Hまたはアルキルであり；

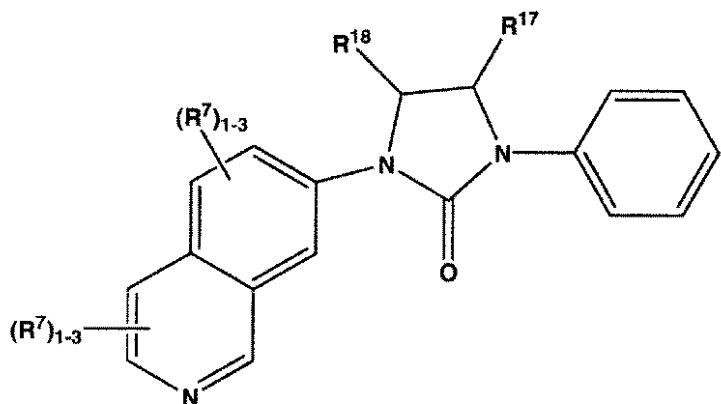
各R<sup>7</sup>は、独立して、水素、ハロ、アルキル、アミノアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(=N)R<sup>5</sup>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>および-C(O)OR<sup>4</sup>から成る群から選択され、ここで、R<sup>4</sup>は、Hまたはアルキルであり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、それぞれ独立して、Hまたはアルキルであり；R<sup>17</sup>およびR<sup>18</sup>は、それぞれ独立して、Hまたはアルキルであり；R<sup>19</sup>は、アルキルである。

40

(項目88)

式III Iの化合物が、式III Dの化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステルである、項目79に記載の化合物：

【化322】



10

式III D

(式中、

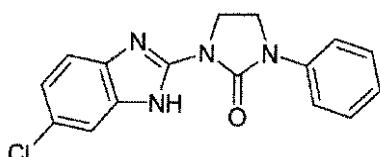
各 R<sup>7</sup> は、独立して、水素、ハロ、アルキル、アミノアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、- C( O ) N R<sup>5</sup> R<sup>6</sup>、- C( = N R<sup>5</sup> ) N( R<sup>6</sup> )<sub>2</sub> および - C( O ) O R<sup>4</sup> から成る群から選択され、ここで、R<sup>4</sup> は、H またはアルキルであり、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、それぞれ独立して、H またはアルキルであり；R<sup>17</sup> および R<sup>18</sup> は、それぞれ独立して、H またはアルキルである。

20

(項目89)

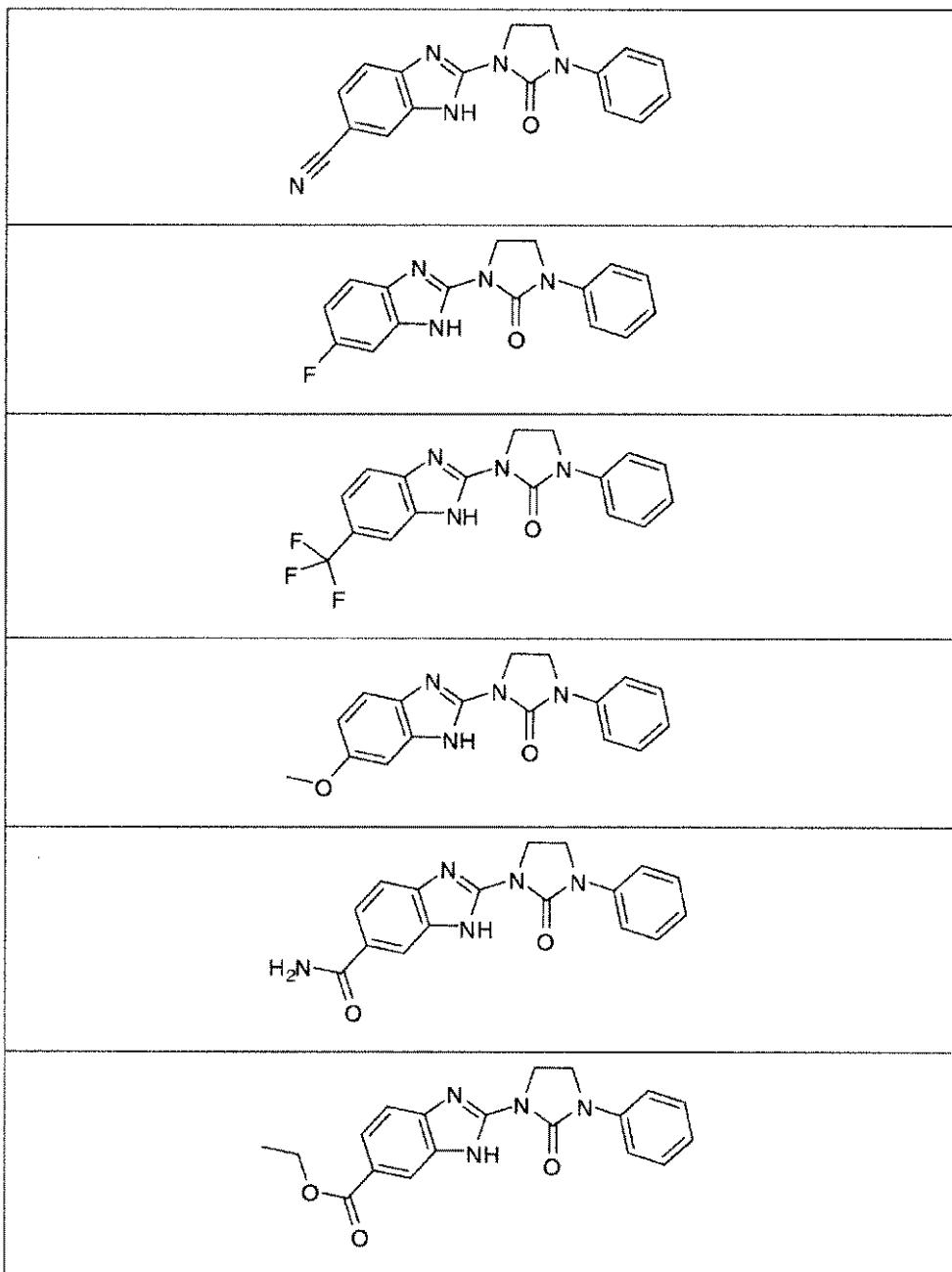
下記から成る群から選択される化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステルである、項目79に記載の化合物：

【化323】

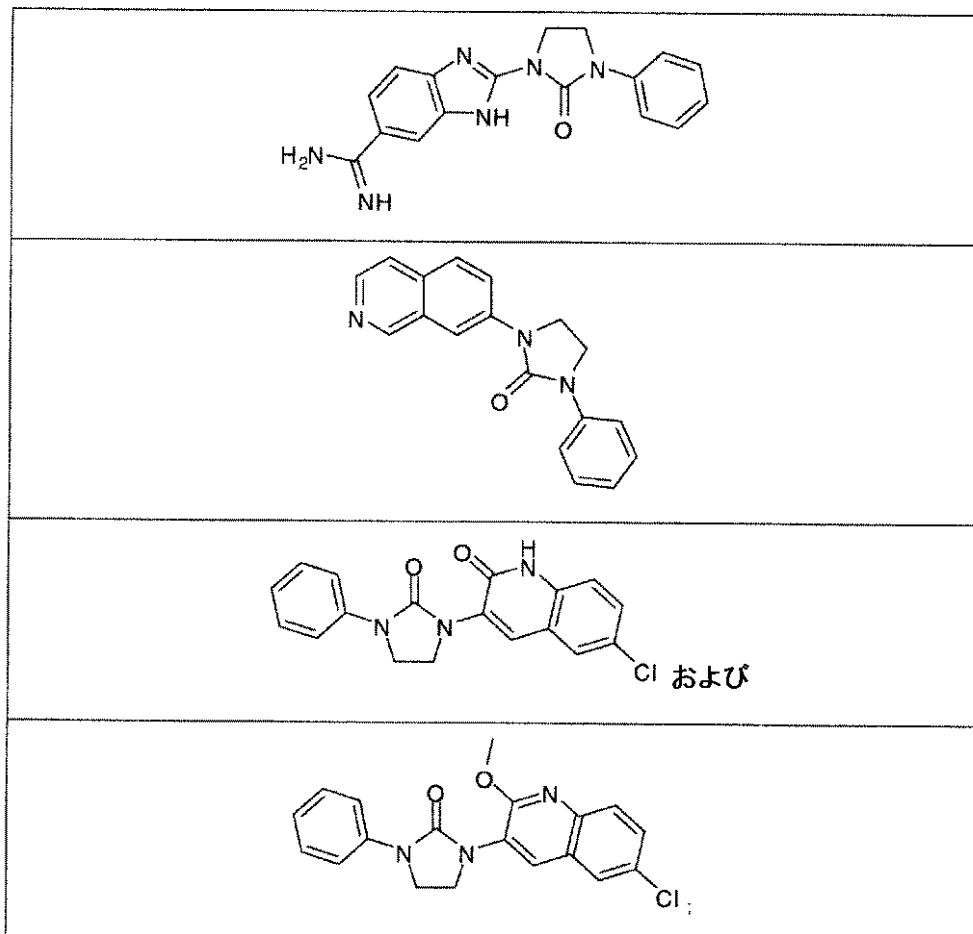


30

【化 324】



## 【化325】



## (項目90)

単離および精製形態の、項目79に記載の化合物。

30

## (項目91)

少なくとも1つの項目79に記載の化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステル、および少なくとも1つの医薬的に許容され得る担体を含む医薬組成物。

## (項目92)

第IXa因子によって媒介される障害または疾患を処置する方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の項目79に記載の化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステルを投与することを含む方法。

## (項目93)

上記障害または疾患が血栓塞栓性障害である、項目92に記載の方法。

40

## (項目94)

血栓塞栓性障害を処置する方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の項目79に記載の化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステルを投与することを含む方法。

## (項目95)

上記血栓塞栓性障害が、動脈性心臓血管性血栓閉塞性障害、静脈性心臓血管性血栓塞栓性障害、および心臓の内腔における血栓塞栓性障害から成る群から選択される、項目94に記載の方法。

## (項目96)

上記血栓塞栓性障害が、下記から選択される、項目94に記載の方法：不安定狭心症、急

50

性冠動脈症候群、心房細動、初発性心筋梗塞、再発性心筋梗塞、虚血性突然死、一過性脳虚血発作、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、末梢性閉塞性動脈疾患、静脈血栓症、深静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠動脈血栓症、脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎臓塞栓症、肺塞栓症、および下記から生じる血栓症：(a)人工弁または他のインプラント、(b)留置カテーテル、(c)ステント、(d)心肺バイパス、(e)血液透析、または(f)血栓を助長する人工面に、血液が暴露される他の処置。

(項目97)

患者に、下記から成る群から独立して選択される抗凝固剤を投与することをさらに含む、項目94に記載の方法：トロンビン阻害剤、トロンビン受容体（PAR-1）拮抗剤、項目1に記載の化合物と異なる第IXa因子阻害剤、第VIIa因子阻害剤、第VIIIfa因子阻害剤、第Xa因子阻害剤、Aspirin（登録商標）、およびPlavix（登録商標）。

(項目98)

上記第IXa阻害剤が、モノクローナル抗体、合成活性部位遮断競合阻害剤、経口阻害剤、およびRNAアプタマーから成る群から選択される、項目97に記載の方法。

(発明の要旨)

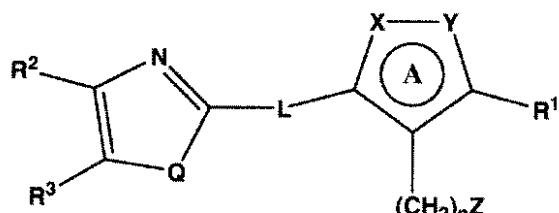
本発明は、多くの実施形態において、新規種類の複素環式化合物、1つまたはそれ以上の該化合物を含む医薬組成物、および血栓塞栓性障害を処置または予防するために該化合物を使用する方法を提供する。

【0014】

従って、1つの態様において、本発明は、式(I)の化合物、または医薬的に許容され得その塩、溶媒和物もしくはエステルを提供する：

【0015】

【化1】



式I

(式中、

環原子XおよびYを示されているように有する環Aは、ヘテロアリール環であり；

Xは、NまたはNRであり；

Yは、N、NR、OまたはSであり；

Lは、共有結合、-C(=O)N(R)-、-N(R)-C(=O)-、-S(=O)-

<sub>2</sub>NR-および-N(R)S(=O)<sub>2</sub>-から成る群から選択され；

Qは、NR、SまたはOであり；

各Rは、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または-(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>n</sub>Wであり、ここで、Wは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、C(=O)OR<sup>4</sup>、-OR<sup>4</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>から成る群から選択され；

R<sup>1</sup>は、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、およびヘテロアリールから成る群から選択され、ここで、該シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリールまたはヘテロアリール環のそれぞれが、隣接する炭素原子上に置換基を有する場合、該置換基は、任意に、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5~6員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、またはヘテロアリールを形成してもよく；

10

20

30

40

50

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、それぞれ独立して、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルキル、およびアリールオキシから成る群から選択され、ここで、該シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、ヘテロアリール、またはアリールオキシの「アリール」部分のそれぞれが、隣接する炭素原子上に置換基を有する場合、該置換基は、任意に、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5～6員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、またはヘテロアリールを形成してもよく；または

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、それらが結合していることが示されている炭素原子と一緒にになって、5～6員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリールまたはヘテロアリール環を形成し、ここで、該シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリールまたはヘテロアリール環のそれぞれが、隣接する炭素原子上に置換基を有する場合、該置換基は、任意に、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5～6員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、またはヘテロアリール環を形成してもよく；

n は、0～2 であり；

Z は、H、ハロゲン、アルキル、-OR<sup>4</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)OR<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> から成る群から選択され；

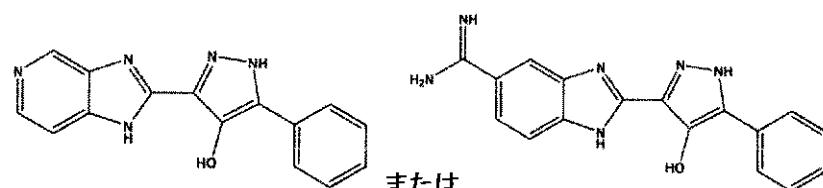
各 R<sup>4</sup> は、独立して、H、アルキル、-C(=O)-ヘテロシクリル、-C(=O)N H アルキル、および-C(=O)N(アルキル)<sub>2</sub> から成る群から選択され；

各 R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、独立して、H、アルキル、および-C(=O)アルキルから成る群から選択され；

但し、式 I の化合物は、

【0016】

【化2】



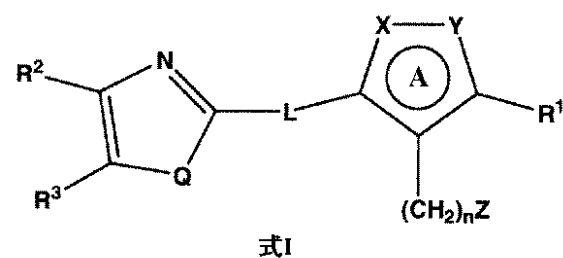
でないものとする)。

【0017】

他の態様において、本発明は、式(I)の化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステルを提供する：

【0018】

【化3】



(式中、

環原子 X および Y を示されているように有する環 A は、ヘテロアリール環であり；

X は、N または NR であり；

Y は、N、NR、O または S であり；

10

20

30

40

50

L は、共有結合、 - C (= O) N (R) - 、 - N (R) - C (= O) - 、 - S (= O) <sub>2</sub> N R - および - N (R) S (= O) <sub>2</sub> - から成る群から選択され；

Q は、 N R 、 S または O であり；

各 R は、独立して、 H 、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または - (C R <sup>5</sup> R <sup>6</sup>) <sub>n</sub> W であり、ここで、 W は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 - C (= O) N R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> 、 C (= O) O R <sup>4</sup> 、 - O R <sup>4</sup> 、 - N R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> から成る群から選択され；

R <sup>1</sup> は、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、およびヘテロアリールから成る群から選択され、ここで、該シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリールまたはヘテロアリール環のそれぞれが、隣接する炭素原子上に置換基を有する場合、該置換基は、任意に、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、 5 ~ 6 員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、またはヘテロアリールを形成してもよく；

R <sup>2</sup> および R <sup>3</sup> は、それぞれ独立して、 H 、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルキル、およびアリールオキシから成る群から選択され、ここで、該シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、ヘテロアリール、またはアリールオキシの「アリール」部分のそれぞれが、隣接する炭素原子上に置換基を有する場合、該置換基は、任意に、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、 5 ~ 6 員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、またはヘテロアリールを形成してもよく；または

R <sup>2</sup> および R <sup>3</sup> は、それらが結合していることが示されている炭素原子と一緒にになって、 5 ~ 6 員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリールまたはヘテロアリール環を形成し、ここで、該シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリールまたはヘテロアリール環のそれぞれが、隣接する炭素原子上に置換基を有する場合、該置換基は、任意に、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、 5 ~ 6 員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、またはヘテロアリール環を形成してもよく；

n は、 0 ~ 2 であり；

Z は、 - O R <sup>4</sup> 、 - N R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> 、 - N R <sup>5</sup> C (O) R <sup>6</sup> 、 - N R <sup>5</sup> C (O) O R <sup>6</sup> 、 - N R <sup>5</sup> C (O) N R <sup>5</sup> R <sup>6</sup> 、 - N R <sup>5</sup> S (O) <sub>2</sub> R <sup>6</sup> 、 - N R <sup>5</sup> S (O) <sub>2</sub> N (R <sup>6</sup>) <sub>2</sub> から成る群から選択され；

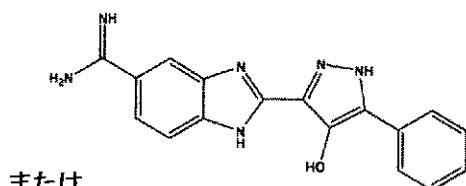
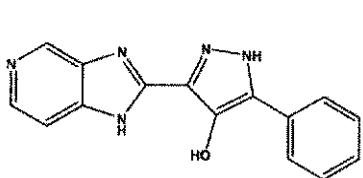
各 R <sup>4</sup> は、独立して、 H またはアルキルであり；

各 R <sup>5</sup> および R <sup>6</sup> は、独立して、 H およびアルキルから成る群から選択され；

但し、式 I の化合物は、

【 0019 】

【 化 4 】



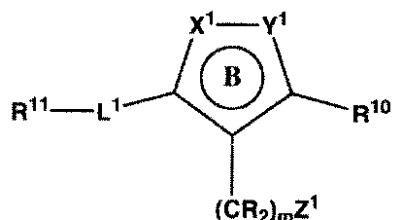
でないものとする）。

【 0020 】

他の態様において、本発明は、式 (II) の化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステルを提供する：

【 0021 】

## 【化5】



式II

10

(式中、

環原子X<sup>1</sup>およびY<sup>1</sup>を示されているように有する環Bは、ヘテロアリール環であり；X<sup>1</sup>は、NまたはNRであり；Y<sup>1</sup>は、N、NR、OまたはSであり；L<sup>1</sup>は、-C(=O)N(R)-、-N(R)-C(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>NR-および-N(R)S(=O)<sub>2</sub>-から成る群から選択され；

各Rは、独立して、Hまたはアルキルであり；

R<sup>1</sup><sup>0</sup>は、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、およびヘテロアリールから成る群から選択され、ここで、該シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリールまたはヘテロアリール環のそれぞれが、隣接する炭素原子上に置換基を有する場合、該置換基は、任意に、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5～6員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、またはヘテロアリールを形成してもよく；R<sup>1</sup><sup>1</sup>は、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、およびヘテロアリールから成る群から選択され、ここで、該シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリールまたはヘテロアリール環のそれぞれが、隣接する炭素原子上に置換基を有する場合、該置換基は、任意に、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5～6員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、またはヘテロアリールを形成してもよく；

mは、0～2であり；

Z<sup>1</sup>は、-OR<sup>4</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)OR<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>から成る群から選択され；R<sup>4</sup>は、Hまたはアルキルであり；各R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、独立して、Hおよびアルキルから成る群から選択され；但し、下記を条件とする：(i) R<sup>1</sup><sup>1</sup>がフェニルであるとき、該フェニルは非置換であるか、または-(C=N R)NR<sub>2</sub>以外の基によって置換され、(ii)L<sup>1</sup>が窒素原子を介してB環に結合している-N(R)C(=O)-であるとき、R<sup>1</sup><sup>1</sup>は非置換フェニル以外である)。

## 【0022】

他の態様において、本発明は、式(III)の化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステルを提供する：

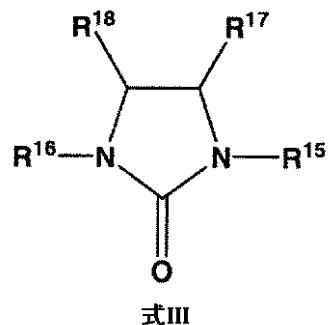
## 【0023】

20

30

40

## 【化6】



10

(式中、

$R^{15}$  は、アリールであり、ここで、該アリールが、隣接する炭素原子上に 2 個の置換基を有する場合、該置換基は、任意に、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5 ~ 6 員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、またはヘテロアリールを形成してもよく；

$R^{16}$  は、ベンゼン環に縮合した 5 または 6 員ヘテロアリール、キノリン - 2 - オン、および 5 または 6 員ヘテロアリールに縮合したフェニルから成る群から選択され；但し、 $R^{16}$  がピリジン環に縮合したフェニルであるとき、 $R^{15}$  は非置換アリールであるものとし；

$R^{17}$  および  $R^{18}$  は、それぞれ独立して、H またはアルキルである)。

20

## 【0024】

他の態様において、式I～式IIIのいずれか 1 つで示される化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステルは、第IXa因子によって媒介される障害または疾患、または血栓塞栓性障害（各障害は「症状」である）を処置または予防するのに有用となり得る。

## 【0025】

他の態様において、本発明は、式I～IIIのいずれか 1 つで示される少なくとも 1 つの化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステル、および医薬的に許容され得る担体を含む医薬組成物を提供する。該組成物は、該症状を処置または予防するのに有用となりうる。

30

## 【0026】

さらに他の態様において、本発明は、該症状を処置する方法を提供し、該方法は、有効量の式I～IIIのいずれか 1 つで示される少なくとも 1 つの化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステルを、患者に投与することを含む。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0027】

(発明の詳細な説明)

ある実施形態において、本発明は、式I～IIIのいずれか 1 つで示される化合物、およびまたは医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグを提供する。式Iの化合物は、患者における該症状を処置または予防するのに有用となり得る。

40

## 【0028】

前記において、かつ本開示の全体を通して、使用されている下記の用語は、他に指示しない限り、下記の意味を有するものと理解される。

## 【0029】

「患者」は、ヒトおよび動物の両方を包含する。

## 【0030】

「哺乳類」は、ヒトおよび他の哺乳動物を意味する。

## 【0031】

「アルキル」は、直鎖または分枝鎖であってよく、鎖中に約 1 ~ 約 20 個の炭素原子を有する脂肪族炭化水素基を意味する。好ましいアルキル基は、鎖中に約 1 ~ 約 12 個の炭

50

素原子を有する。より好ましいアルキル基は、鎖中に約1～約6個の炭素原子を有する。分枝鎖は、1個またはそれ以上の低級アルキル基、例えば、メチル、エチルまたはプロピルが、アルキル直鎖に結合していることを意味する。「低級アルキル」は、直鎖または分枝鎖鎖であってよい鎖に約1～約6個の炭素原子を有する基を意味する。「アルキル」は、非置換であってもよく、または同じであっても異なってもよい1個またはそれ以上の置換基によって任意に置換されてもよく、各置換基は、独立して、ハロ、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、-NH(アルキル)、-NH(シクロアルキル)、-N(アルキル)<sub>2</sub>、-O-C(O)-アルキル、-O-C(O)-アリール、-O-C(O)-シクロアルキル、カルボキシおよび-C(O)O-アルキルから成る群から選択される。好適なアルキル基の非限定的な例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルおよびt-ブチルである。10

#### 【0032】

「アルケニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有し、直鎖または分枝鎖であってよく、鎖中に約2～約15個の炭素原子を有する脂肪族炭化水素基を意味する。好ましいアルケニル基は、鎖中に約2～約12個の炭素原子、より好ましくは鎖中に約2～約6個の炭素原子を有する。分枝鎖は、1個またはそれ以上の低級アルキル基、例えば、メチル、エチルまたはプロピルが、アルケニル直鎖に結合していることを意味する。「低級アルケニル」は、直鎖または分枝鎖であってよい鎖における約2～約6個の炭素原子を意味する。「アルケニル」は、非置換であってもよく、または同じであっても異なってもよい1個またはそれ以上の置換基によって任意に置換されてもよく、各置換基は、独立して、ハロ、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、シアノ、アルコキシおよび-S(アルキル)から成る群から選択される。好適なアルケニル基の非限定的な例は、エテニル、プロペニル、n-ブテニル、3-メチルブタ-2-エニル、n-ペンテニル、オクテニルおよびデセニルである。20

#### 【0033】

「アルキレン」は、先に定義したアルキル基から1個の水素原子を除去することによって得られる二官能価基を意味する。アルキレンの非限定的な例は、メチレン、エチレンおよびプロピレンである。

#### 【0034】

「アルキニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有し、直鎖または分枝鎖であってよく、鎖中に約2～約15個の炭素原子を有する脂肪族炭化水素基を意味する。好ましいアルキニル基は、鎖中に約2～約12個の炭素原子、より好ましくは鎖中に約2～約4個の炭素原子を有する。分枝鎖は、1個またはそれ以上の低級アルキル基、例えば、メチル、エチルまたはプロピルが、アルキニル直鎖に結合していることを意味する。「低級アルキニル」は、直鎖または分枝鎖鎖であってよい鎖における約2～約6個の炭素原子を意味する。好適なアルキニル基の非限定的な例は、エチニル、プロピニル、2-ブチニルおよび3-メチルブチニルである。「アルキニル」は、非置換であってもよく、または同じであっても異なってもよい1個またはそれ以上の置換基によって任意に置換されてもよく、各置換基は、独立して、アルキル、アリールおよびシクロアルキルから成る群から選択される。40

#### 【0035】

「アリール」は、約6～約14個の炭素原子、好ましくは約6～約10個の炭素原子を有する芳香族単環式または多環式環系を意味する。アリール基は、同じであって異なってもよい、本明細書に定義される1個またはそれ以上の「環系置換基」によって任意に置換することができる。好適なアリール基の非限定的な例は、フェニルおよびナフチルである。

#### 【0036】

「ヘテロアリール」は、約5～約14個の環原子、好ましくは約5～約10個の環原子を有し、1個またはそれ以上の環原子が、炭素以外の元素、例えば、窒素、酸素または硫

10

20

30

40

50

黄の単独または組合せである芳香族单環式または多環式環系を意味する。好ましいヘテロアリールは、約5～約6個の環原子を有する。「ヘテロアリール」は、同じであっても異なるってもよい、本明細に定義される1個またはそれ以上の「環系置換基」によって任意に置換することができる。ヘテロアリール母体名の前の接頭語アザ、オキサまたはチアは、少なくとも1個の窒素、酸素または硫黄原子がそれぞれ環原子として存在することを意味する。ヘテロアリールの窒素原子は、対応するN-オキシドに酸化されてもよい。「ヘテロアリール」は、先に定義したアリールに縮合した前記のように定義されるヘテロアリールも包含しうる。好適なヘテロアリールの非限定的な例は、下記の基である：ピリジル、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピリミジニル、ピリドン（N-置換ピリドンを包含する）、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、オキシインドリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イミダゾ[2,1-b]チアゾリル、ベンゾフラザニル、インドリル、アザインドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イミダゾリル、チエノピリジル、キナゾリニル、チエノピリミジル、ピロロピリジル、イミダゾピリジル、イソキノリニル、ベンゾアザインドリル、1,2,4-トリアジニル、ベンゾチアゾリル等。「ヘテロアリール」という用語は、部分飽和ヘテロアリール成分、例えば、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル等も包含する。

## 【0037】

「アラルキル」または「アリールアルキル」は、アリール-アルキル基を意味し、該アリールおよびアルキルは先に述べた通りである。好ましいアラルキルは、低級アルキル基を有する。好適なアラルキル基の非限定的な例は、ベンジル、2-フェネチルおよびナフタレニルメチルである。親成分への結合は、アルキルを介する。

## 【0038】

「アルキルアリール」は、アルキル-アリール基を意味し、該アルキルおよびアリールは先に述べた通りである。好ましいアルキルアリールは、低級アルキル基を有する。好適なアルキルアリール基の非限定的な例は、トリルである。親成分への結合は、アリールを介する。

## 【0039】

「シクロアルキル」は、約3～約10個の炭素原子、好ましくは約5～約10個の炭素原子を有する非芳香族单環式または多環式環系を意味する。好ましいシクロアルキル環は、約5～約7個の環原子を有する。シクロアルキルは、同じであって異なってもよい前記のように定義される1個またはそれ以上の「環系置換基」によって任意に置換することができる。好適な单環式シクロアルキルの非限定的な例は、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル等である。好適な多環式シクロアルキルの非限定的な例は、1-デカリニル、ノルボルニル、アダマンチル等である。

## 【0040】

「シクロアルキルアルキル」は、アルキル成分（前記に定義）を介して親核に結合した前記のように定義されるシクロアルキル成分を意味する。好適なシクロアルキルアルキルの非限定的な例は、シクロヘキシリルメチル、アダマンチルメチル等である。

## 【0041】

「シクロアルケニル」は、約3～約10個の炭素原子、好ましくは約5～約10個の炭素原子を有し、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する非芳香族单環式または多環式環系を意味する。好ましいシクロアルケニル環は、約5～約7個の環原子を有する。シクロアルケニルは、同じであって異なってもよい前記のように定義される1個またはそれ以上の「環系置換基」によって任意に置換することができる。好適な单環式シクロアルケニルの非限定的な例は、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプタ-1,3-ジエニル等である。好適な多環式シクロアルケニルの非限定的な例は、ノルボルニレニルである。

## 【0042】

10

20

30

40

50

「シクロアルケニルアルキル」は、アルキル成分（前記に定義）を介して親核に結合した前記のように定義されるシクロアルケニル成分を意味する。好適なシクロアルケニルアルキルの非限定的な例は、シクロペンテニルメチル、シクロヘキセニルメチル等である。

【0043】

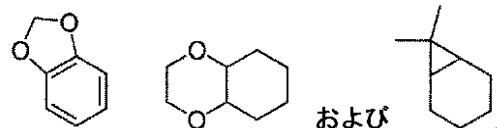
「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を意味する。フッ素、塩素および臭素が好ましい。

【0044】

「環系置換基」は、芳香族または非芳香族環系に結合した置換基であって、例えば、環系の使用可能水素と置き換わっている置換基を意味する。環系置換基は、同じであっても異なってもよく、それぞれ独立して、下記から成る群から選択される：アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルキルアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、アルキルヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アシル、アロイル、ハロ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アラルキルチオ、ヘテロアラルキルチオ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-C(=N)-CN、-NH<sub>2</sub>、-C(=NH)-NH<sub>2</sub>、-C(=NH)-NH（アルキル）、Y<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>N-、Y<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>N-アルキル-、Y<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>NC(O)-、Y<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-および-SO<sub>2</sub>NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>（ここで、Y<sub>1</sub>およびY<sub>2</sub>は、同じであっても異なってもよく、独立して、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、およびアラルキルから成る群から選択される）。「環系置換基」は、環系の2個の隣接する炭素原子上の2個の使用可能水素（各炭素上に1個のH）と同時に置き換わっている単一成分も意味しうる。そのような成分の例は、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-等であり、それらは、例えば下記の成分を形成する：

【0045】

【化7】



「ヘテロアリールアルキル」は、アルキル成分（前記に定義）を介して、親核に結合した前記のように定義されるヘテロアリール成分を意味する。好適なヘテロアリールの非限定的な例は、2-ピリジニルメチル、キノリニルメチル等である。

【0046】

「ヘテロシクリル」は、約3～約10個の環原子、好ましくは約5～約10個の環原子を有する非芳香族飽和单環式または多環式環系であって、環系の1個またはそれ以上の原子が、炭素以外の元素、例えば、単独または組合せの、窒素、酸素または硫黄である環系を意味する。環系において隣接する酸素および/または硫黄原子は存在しない。好ましいヘテロシクリルは、約5～約6個の環原子を有する。ヘテロシクリル母体名の前の接頭語アザ、オキサまたはチアは、少なくとも1個の窒素、酸素または硫黄原子がそれぞれ環原子として存在することを意味する。ヘテロシクリル環中の任意の-NHは、例えば、-N(BOC)、-N(CBZ)、-N(Tos)基等のように、保護されて存在しうる；そのような保護も、本発明の一部とみなされる。ヘテロシクリルは、同じであっても異なってもよい本明細に定義されている1個またはそれ以上の「環系置換基」によって任意に置換することができる。ヘテロシクリルの窒素または硫黄原子は、対応するN-オキシド、S-オキシドまたはS,S-ジオキシドに任意に酸化することができる。好適な单環式ヘテロシクリル環の非限定的な例は、ピペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1,4-ジオキサン二ル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェニル、ラクタム、ラクトン等である。「ヘテロシクリル」は

10

20

30

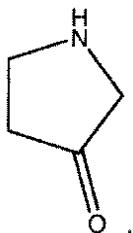
40

50

、環系の同一炭素原子上の2個の使用可能水素と同時に置き換わる单一成分（例えば、カルボニル）も意味しうる。そのような成分の例はピロリドンである：

【0047】

【化8】



10

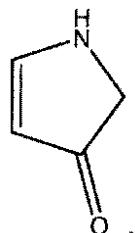
「ヘテロシクリルアルキル」は、アルキル成分（前記に定義）を介して親核に結合した前記のように定義されるヘテロシクリル成分を意味する。好適なヘテロシクリルアルキルの非限定的な例は、ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル等である。

【0048】

「ヘテロシクレニル」は、約3～約10個の環原子、好ましくは約5～約10個の環原子を有する非芳香族単環式または多環式環系であって、環系の1個またはそれ以上の原子が、炭素以外の元素、例えば、窒素、酸素または硫黄原子単独または組合せであり、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合または炭素-窒素二重結合を有する環系を意味する。環系において隣接する酸素および/または硫黄原子は存在しない。好ましいヘテロシクレニル環は、約5～約6個の環原子を有する。ヘテロシクレニル母体名の前の接頭語アザ、オキサまたはチアは、少なくとも1個の窒素、酸素または硫黄原子がそれぞれ環原子として存在することを意味する。ヘテロシクレニルは、1個またはそれ以上の環系置換基によって任意に置換することができ、「環系置換基」は先に定義した通りである。ヘテロシクレニルの窒素または硫黄原子は、対応するN-オキシド、S-オキシドまたはS,S-ジオキシドに任意に酸化することができる。好適なヘテロシクレニル基の非限定的な例は、下記の基である：1,2,3,4-テトラヒドロピリジニル、1,2-ジヒドロピリジニル、1,4-ジヒドロピリジニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、1,4,5,6-テトラヒドロピリミジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、2-イミダゾリニル、2-ピラゾリニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、3,4-ジヒドロ-2H-ピラニル、ジヒドロフラニル、フルオロジヒドロフラニル、7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプテニル、ジヒドロチオフェニル、ジヒドロチオピラニル等。「ヘテロシクレニル」は、環系の同一炭素原子上の2個の使用可能水素と同時に置き換わる单一成分（例えば、カルボニル）も意味しうる。そのような成分の例は、ピロリジノンである：

【0049】

【化9】



20

30

40

「ヘテロシクレニルアルキル」は、アルキル成分（前記に定義）を介して親核に結合した前記のように定義されるヘテロシクレニル成分を意味する。

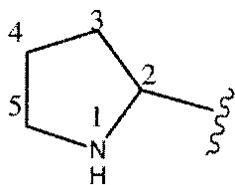
【0050】

本発明のヘテロ原子含有環系において、N、OまたはSに隣接する炭素原子上にヒドロキシリル基が存在せず、ならびに他のヘテロ原子に隣接する炭素上にNまたはS基が存在しないことに注目すべきである。従って、例えば、環：

50

【0051】

【化10】



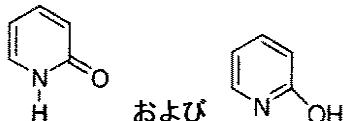
において、2および5の番号のついた炭素に直接結合した-OHが存在しない。

【0052】

互変異性形、例えば、成分：

【0053】

【化11】



は、本発明の特定の実施形態において同等とみなされることにも注目すべきである。

【0054】

「アルキニルアルキル」は、アルキニル-アルキル基を意味し、アルキニルおよびアルキルは先に述べた通りである。好ましいアルキニルアルキルは、低級アルキニル基および低級アルキル基を有する。親成分への結合は、アルキルを介する。好適なアルキニルアルキル基の非限定的な例は、プロパルギルメチルである。

【0055】

「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリール-アルキル基を意味し、ヘテロアリールおよびアルキルは先に述べた通りである。好ましいヘテロアラルキルは、低級アルキルを有する。好適なアラルキル基の非限定的な例は、ピリジルメチル、およびキノリン-3-イルメチルである。親成分への結合は、アルキルを介する。

【0056】

「ヒドロキシアルキル」は、HO-アルキル基を意味し、アルキルは先に定義した通りである。好ましいヒドロキシアルキルは、低級アルキルを有する。好適なヒドロキシアルキル基の非限定的な例は、ヒドロキシメチルおよび2-ヒドロキシエチルである。

【0057】

「アシル」は、H-C(=O)-、アルキル-C(=O)-またはシクロアルキル-C(=O)-基を意味し、それらにおいて、種々の基は先に述べた通りである。親成分への結合は、カルボニルを介する。好ましいアシルは、低級アルキルを有する。好適なアシル基の非限定的な例は、ホルミル、アセチルおよびプロパノイルである。

【0058】

「アロイル」は、アリール-C(=O)-基を意味し、アリール基は先に述べた通りである。親成分への結合は、カルボニルを介する。好適な基の非限定的な例は、ベンゾイルおよび1-ナフトイルである。

【0059】

「アルコキシ」は、アルキル-O-基を意味し、アルキル基は先に述べた通りである。好適なアルコキシ基の非限定的な例は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシおよびn-ブトキシである。親成分への結合は、エーテル酸素を介する。

【0060】

「アリールオキシ」は、アリール-O-基を意味し、アリール基は先に述べた通りである。好適なアリールオキシ基の非限定的な例は、フェノキシおよびナフトキシである。親成分への結合は、エーテル酸素を介する。

【0061】

10

20

30

40

50

「アラルキルオキシ」は、アラルキル - O - 基を意味し、アラルキル基は先に述べた通りである。好適なアラルキルオキシ基の非限定的な例は、ベンジルオキシおよび 1 - または 2 - ナフタレンメトキシである。親成分への結合は、エーテル酸素を介する。

#### 【 0 0 6 2 】

「アルキルチオ」は、アルキル - S - 基を意味し、アルキル基は先に述べた通りである。好適なアルキルチオ基の非限定的な例は、メチルチオおよびエチルチオである。親成分への結合は、硫黄を介する。

#### 【 0 0 6 3 】

「アリールチオ」は、アリール - S - 基を意味し、アリール基は先に述べた通りである。好適なアリールチオ基の非限定的な例は、フェニルチオおよびナフチルチオである。親成分への結合は、硫黄を介する。10

#### 【 0 0 6 4 】

「アラルキルチオ」は、アラルキル - S - 基を意味し、アラルキル基は先に述べた通りである。好適なアラルキルチオ基の非限定的な例は、ベンジルチオである。親成分への結合は、硫黄を介する。

#### 【 0 0 6 5 】

「アルコキシカルボニル」は、アルキル - O - CO - 基を意味する。好適なアルコキシカルボニル基の非限定的な例は、メトキシカルボニルおよびエトキシカルボニルである。親成分への結合は、カルボニルを介する。

#### 【 0 0 6 6 】

「アリールオキシカルボニル」は、アリール - O - C (O) - 基を意味する。好適なアリールオキシカルボニル基の非限定的な例は、フェノキシカルボニルおよびナフトキシカルボニルである。親成分への結合は、カルボニルを介する。20

#### 【 0 0 6 7 】

「アラルコキシカルボニル」は、アラルキル - O - C (O) - 基を意味する。好適なアラルコキシカルボニル基の非限定的な例は、ベンジルオキシカルボニルである。親成分への結合は、カルボニルを介する。

#### 【 0 0 6 8 】

「アルキルスルホニル」は、アルキル - S (O<sub>2</sub>) - 基を意味する。好ましい基は、アルキル基が低級アルキルである基である。親成分への結合は、スルホニルを介する。30

#### 【 0 0 6 9 】

「アリールスルホニル」は、アリール - S (O<sub>2</sub>) - 基を意味する。親成分への結合は、スルホニルを介する。

#### 【 0 0 7 0 】

「置換」という用語は、指定原子上の 1 個またはそれ以上の水素が、指定群からの選択物で置き換えられ、但し、存在する条件下で指定原子の標準原子価を超えず、置換が安定化合物を生じるものとする。置換および / または可変物の組合せは、そのような組合せが安定化合物を生じる場合にのみ、許される。「安定化合物」または「安定構造」は、反応混合物からの有用純度への分離、および有効治療薬への配合に耐えるのに充分に強固な化合物を意味する。40

#### 【 0 0 7 1 】

「任意に置換」という用語は、特定の基、遊離基または成分での任意の置換を意味する。

#### 【 0 0 7 2 】

化合物に関する「精製」、「精製形態」または「単離および精製形態」という用語は、合成工程（例えば、反応混合物）、または天然源またはそれらの組合せからの分離後の、該化合物の物理的状態を意味する。従って、化合物に関する「精製」、「精製形態」または「単離および精製形態」という用語は、本明細書に記載されているかまたは当業者に周知の 1 つのまたは複数の精製工程（例えば、クロマトグラフィー、再結晶等）から得られた後の、本明細書に記載されているかまたは当業者に周知の標準分析法によって特性決定50

できる充分な純度の、該化合物の物理的状態を意味する。

【0073】

本明細書の本文、反応式、実施例および表における、不満足原子価を有する任意の炭素ならびにヘテロ原子は、原子価を満足させるのに充分な数の水素原子を有するものと想定されることにも注目すべきである。

【0074】

化合物中の官能基が「保護」と記載されている場合、これは、化合物が反応を受ける際に保護部位での望ましくない副反応を防止するために、該基が修飾形態にあることを意味する。好適な保護基は、当業者によって、ならびに、標準教本、例えば、T. W. Greeneら、Protective Groups in organic Synthesis、第4版(2007)、Wiley, New Yorkを参照することによって、認識される。  
10

【0075】

任意の可変物(例えば、アリール、複素環、R<sup>2</sup>等)が任意の構成成分または式I~V Iにおいて2回以上出現する場合、各出現におけるその定義は、他の全ての出現におけるその定義から独立している。

【0076】

本明細書において使用される「組成物」という用語は、特定量の特定成分を含む生成物、ならびに、特定量の特定成分の組合せから直接的または間接的に生じる任意の生成物を包含するものとする。  
20

【0077】

本発明化合物のプロドラッグおよび溶媒和物も、本発明において考えられる。プロドラッグの記述は、下記文献に示されている:T. HiguchiおよびV. Stella、Pro-drugs as Novel Delivery Systems(1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series、ならびにBioreversible Carriers in Drug Design、(1987) Edward B. Roche編、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press。「プロドラッグ」という用語は、生体内で変換して、式(I)の化合物、または該化合物の医薬的に許容され得る塩、水和物もしくは溶媒和物を生じる化合物(例えば、薬剤先駆物質)を意味する。変換は、種々のメカニズムによって(例えば、代謝的または化学的過程によって)、例えば、血液中での加水分解によって、生じうる。プロドラッグの使用の記述は、下記文献に示されている:T. HiguchiおよびW. Stella、“Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, the A.C.S. Symposium Series第14巻、ならびにBioreversible Carriers in Drug Design、Edward B. Roche編、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press、1987。  
30

【0078】

例えば、式(I)の化合物、または該化合物の医薬的に許容され得る塩、水和物もしくは溶媒和物が、カルボン酸官能基を含有する場合、プロドラッグは、酸基の水素原子を、例えば下記のような基で置換することによって形成されたエステルを含むことができる:(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>12</sub>)アルカノイルオキシメチル、4~9個の炭素原子を有する1-(アルカノイルオキシ)エチル、5~10個の炭素原子を有する1-メチル-1-(アルカノイルオキシ)エチル、3~6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4~7個の炭素原子を有する1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、5~8個の炭素原子を有する1-メチル-1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、3~9個の炭素原子を有するN-(アルコキシカルボニル)アミノメチル、4~10個の炭素原子を有する1-(N-(アルコキシカルボニル)アミノ)エチル、3-フタリジル、4-クロトノラクトニル、ガンマ-ブチロラクトン-4-イル、ジ-N,N-  
40

10

20

30

40

50

(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub>) アルキルアミノ (C<sub>2</sub> ~ C<sub>3</sub>) アルキル (例えば、 -ジメチルアミノエチル)、カルバモイル - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub>) アルキル、N, N-ジ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub>) アルキルカルバモイル - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub>) アルキルおよびピペリジノ -、ピロリジノ - またはモルホリノ (C<sub>2</sub> ~ C<sub>3</sub>) アルキル等。

## 【0079】

同様に、式(I)の化合物がアルコール官能基を含有する場合、プロドラッグは、アルコール基の水素原子を、例えば下記のような基で置換することによって形成できる：(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルカノイルオキシメチル、1 - ((C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルカノイルオキシ) エチル、1 - メチル - 1 - ((C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルカノイルオキシ) エチル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシカルボニルオキシメチル、N - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシカルボニルアミノメチル、スクシノイル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルカノイル、-アミノ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルカニル、アリールアシリルおよび -アミノアシリル、または -アミノアシリル - -アミノアシリル (ここで、各 -アミノアシリル基は、独立して、天然L-アミノ酸から選択される)、P(O)(OH)<sub>2</sub>、-P(O)(O(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル)<sub>2</sub> またはグリコシリル (炭水化物のヘミアセタール形のヒドロキシリル基の除去によって生じる基) 等。  
10

## 【0080】

式(I)の化合物がアミン官能基を組み込んでいる場合、プロドラッグは、アミン基の水素原子を、例えば下記のような基で置換することによって形成することができる：R - カルボニル、RO - カルボニル、NRR' - カルボニル (ここで、RおよびR'は、それぞれ独立して、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub>) シクロアルキル、ベンジルであり、またはR - カルボニルは天然 -アミノアシリルまたは天然 -アミノアシリルである)、-C(OH)C(O)OY<sup>1</sup> (ここで、Y<sup>1</sup>は、H、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルまたはベンジルである)、-C(OY<sup>2</sup>)Y<sup>3</sup> (ここで、Y<sup>2</sup>は(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルキルであり、Y<sup>3</sup>は、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、カルボキシ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、アミノ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルキルまたはモノ - N - またはジ - N, N - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルアミノアルキルである)、-C(Y<sup>4</sup>)Y<sup>5</sup> (ここで、Y<sup>4</sup>は、Hまたはメチルであり、Y<sup>5</sup>は、モノ - N - またはジ - N, N - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルアミノモルホリノ、ピペリジン - 1 - イルまたはピロリジン - 1 - イルである) 等。  
20

## 【0081】

1つまたはそれ以上の本発明化合物が、非溶媒和形態ならびに医薬的に許容され得る溶媒、例えば、水、エタノール等との溶媒和形態で存在してもよく、本発明は、溶媒和および非溶媒和形態の両方を包含するものとする。「溶媒和物」は、本発明化合物と、1つまたはそれ以上の溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合は、種々の程度のイオン結合および共有結合 (水素結合を包含する) を含む。ある場合に、溶媒和物は、例えば、1個またはそれ以上の溶媒分子が結晶質固体の結晶格子に組み込まれている場合に、単離し得る。「溶媒和物」は、溶液相および分離可能溶媒和物の両方を包含する。好適な溶媒和物の非限定的な例は、エタノレート、メタノレート等である。「水和物」は、溶媒分子がH<sub>2</sub>Oである溶媒和物である。  
30

## 【0082】

1つまたはそれ以上の本発明化合物は、溶媒和物に任意に変換しうる。溶媒和物の製造は、一般に既知である。即ち、例えば、M. Cairaら、J. Pharmaceutical Scie. 93(3)、601 - 611 (2004) は、酢酸エチル中の、ならびに水からの、抗真菌性フルコナゾールの溶媒和物の製造を記載している。溶媒和物、半溶媒和物、水和物等の同様の製造が、E. C. van Tonderら、AAPSPharmaSciTech. 5(1)、article 12 (2004); およびA. L. Binghamら、Chem. Commun. 603 - 604 (2001) に記載されている。典型的な非限定的方法は、本発明化合物を、所望量の所望溶媒 (有機溶媒もしくは水、またはそれらの混合物) に、周囲温度より高い温度で溶解させ、結晶を形成するのに充分な速度で溶液を冷却し、次に、標準法によって結晶を分離することを含む。分析法、例えば、I.R. 分光法は、溶媒和物 (水和物) としての結晶における溶媒 (または  
40

水)の存在を示す。

【0083】

「有効量」または「治療有効量」は、前記の疾患を抑制し、それによって、所望の治療的、回復的、抑制的または予防的作用を生じるのに有効な、本発明の化合物または組成物の量を意味する。

【0084】

式I～VIの化合物は、塩を形成することができ、該塩も本発明の範囲に含まれる。本明細書における式I～VIの化合物への言及は、特に指示されない限り、その塩への言及も包含するものと理解される。本明細書において使用される「塩」という用語は、無機および/または有機酸を使用して形成される酸性塩、ならびに無機および/または有機塩基を使用して形成される塩基性塩を意味する。さらに、式I～VIの化合物が塩基性成分、例えば、限定されないがピリジンまたはイミダゾール、および酸性成分、例えば、限定されないがカルボン酸の両方を含有する場合、両性イオン(「分子内塩」)が形成され、それは本明細書において使用される「塩」という用語に含まれる。医薬的に許容され得る(即ち、非毒性、生理学的に許容され得る)塩が好ましいが、他の塩も有用である。式I～VIの化合物の塩は、例えば、式I～VIの化合物を、媒質、例えば塩がその中に沈殿する媒質、または水性媒質中において、ある量、例えば当量の、酸および塩基と反応させ、次に、凍結乾燥することによって形成し得る。

10

【0085】

例示的な酸付加塩は、下記の塩を包含する：酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、琥珀酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、トルエンスルホン酸塩(トシレートとしても既知)等。さらに、塩基性医薬化合物から医薬的に有用な塩を形成するのに好適であると一般に考えられる酸が、例えば下記文献に記述されている：P. Stahlら、Camille G. (編集)、Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.、(2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Bergerら、Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould、International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Andersonら、The Practice of Medicinal Chemistry (1996)、Academic Press, New York; およびThe Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. そのウェブ・サイト上)。これらの開示は、それらへの参照により本明細書に組み入れられる。

20

30

【0086】

例示的な塩基性塩は、下記の塩を包含する：アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム、リチウムおよびカリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウムおよびマグネシウム塩；有機塩基(例えば、有機アミン)、例えば、ジシクロヘキシリジン、t-ブチルアミンとの塩；およびアミノ酸、例えば、アルギニン、リシン等との塩。塩基性窒素含有基は、下記のような物質で四級化し得る：ハロゲン化低級アルキル(例えば、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチルおよびブチル)、硫酸ジアルキル(例えば、硫酸ジメチル、ジエチルおよびジブチル)、長鎖ハロゲン化物(例えば、塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリルおよびステアリル)、ハロゲン化アラルキル(例えば、臭化ベンジルおよびフェネチル)他。

40

【0087】

全てのそのような酸性塩および塩基性塩は、本発明の範囲内の医薬的に許容され得る塩であるものとし、全ての酸性塩および塩基性塩は、本発明の目的のための対応する化合物

50

の遊離形態と等価であるとみなされる。

**【0088】**

本発明化合物の医薬的に許容され得るエステルは、下記の群を包含する：(1)ヒドロキシ基のエステル化によって得られるカルボン酸エステル；該エステル群のカルボン酸部分の非カルボニル成分は、下記から選択される：直鎖または分枝鎖アルキル（例えば、アセチル、n-プロピル、t-ブチル、またはn-ブチル）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシメチル）、アラルキル（例えば、ベンジル）、アリールオキシアルキル（例えば、フェノキシメチル）、アリール（例えば、任意に置換されたフェニルであって、例えばハロゲン、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルコキシまたはアミノで任意に置換されたフェニル）；(2)スルホン酸エステル、例えば、アルキル-またはアラルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル）；(3)アミノ酸エステル（例えば、L-バリルまたはL-イソロイシル）；(4)ホスホン酸エステル；および(5)-、二-または三リン酸エステル。リン酸エステルは、例えば、C<sub>1</sub>-<sub>2</sub>アルコールまたはその反応性誘導体によるかまたは2,3-ジ(C<sub>6</sub>-<sub>2</sub>4)アシルグリセロールによって、さらにエステル化されてもよい。  
10

**【0089】**

式I～VIの化合物、ならびにその塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグは、それらの互変異性形で（例えば、アミドまたはイミノエーテルとして）存在してもよい。全てのそのような互変異性形は、本明細書において、本発明の一部であるものとする。  
20

**【0090】**

式(I)の化合物は、不斉またはキラル中心を有する場合があり、従って、種々の立体異性形で存在し得る。式(I)の化合物の全ての立体異性形、ならびにそれらの混合物（ラセミ混合物を包含する）は、本発明の一部を構成するものとする。さらに、本発明は、全ての幾何および位置異性体を包含する。例えば、式(I)の化合物が二重結合または縮合環を組み込んでいる場合、シス-およびトランス-形の両方、ならびに混合物が、本発明の範囲に含まれる。

**【0091】**

ジアステレオ異性体混合物は、当業者に周知の方法、例えば、クロマトグラフィーおよび/または分別結晶によって、それらの物理化学的違いに基づいて、それらの個々のジアステレオ異性体に分離することができる。鏡像異性体は、適切な光学活性化合物（例えばキラル補助剤、例えば、キラルアルコールまたはMoshier酸塩化物）との反応によって鏡像異性体混合物をジアステレオ異性体混合物に変換し、ジアステレオ異性体を分離し、個々のジアステレオ異性体を対応する純粋鏡像異性体に変換する（例えば、加水分解する）ことによって分離できる。さらに、いくつかの式(I)の化合物は、アトロブ異性体（例えば、置換ビアリール）であってもよく、それらは本発明の一部とみなされる。鏡像異性体を、キラルHPLCカラムの使用によって分離することもできる。  
30

**【0092】**

式(I)の化合物が種々の互変異性形で存在することもでき、全てのそのような形態は、本発明の範囲に含まれる。さらに、例えば、化合物の全てのケト-エノールおよびイミン-エナミン形も、本発明に含まれる。  
40

**【0093】**

本発明化合物（該化合物の塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグ、ならびに該プロドラッグの塩、溶媒和物およびエステル）の全ての立体異性体（例えば、幾何異性体、光学異性体等）、例えば、種々の置換基上の不斉炭素によって存在し得る立体異性体（鏡像異性形（これは不斉炭素の非存在下にも存在し得る）、回転異性形、アトロブ異性体、およびジアステレオ異性形を包含する）は、位置異性体（例えば、4-ピリジルおよび3-ピリジル）と同様に、本発明の範囲に含まれるものとする。（例えば、式(I)の化合物が二重結合または縮合環を組み込んでいる場合、シス-およびトランス-形の両方、ならびに混合物が、本発明の範囲に含まれる。さらに、例えば、化合物の全てのケト-エノールおよびイミン-エナミン形も、本発明に含まれる。）本発明化合物の個々の立体異性  
50

体は、例えば、他の異性体を実質的に含有しなくてもよく、または、例えば、ラセミ化合物として混合されてもよく、または全ての他の立体異性体または他の選択された立体異性体と混合されてもよい。本発明のキラル中心は、IUPAC 1974 Recommendationsによって定義されるSまたはR配置を有することができる。「塩」、「溶媒和物」、「エステル」、「プロドラッグ」等の用語の使用は、本発明化合物の、鏡像異性体、立体異性体、回転異性体、互変異性体、位置異性体、ラセミ化合物またはプロドラッグの、塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグに等しく適用されるものとする。

#### 【0094】

本発明は、本発明の同位体標識化合物も包含し、該化合物は、1個またはそれ以上の原子が、天然に見出される原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられている以外は、本明細書に記載されている化合物と同一である。本発明の化合物に組み組むことができる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素およびヨウ素の同位体、例えば、それぞれ、<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>1</sup><sup>1</sup>C、<sup>1</sup><sup>3</sup>C、<sup>1</sup><sup>4</sup>C、<sup>1</sup><sup>5</sup>N、<sup>1</sup><sup>8</sup>O、<sup>1</sup><sup>7</sup>O、<sup>3</sup><sup>1</sup>P、<sup>3</sup><sup>2</sup>P、<sup>3</sup><sup>5</sup>S、<sup>1</sup><sup>8</sup>F、<sup>3</sup><sup>6</sup>C1および<sup>1</sup><sup>2</sup><sup>3</sup>Iである。

#### 【0095】

式(I)で示される特定の同位体標識化合物(例えば、<sup>3</sup>Hおよび<sup>1</sup><sup>4</sup>Cで標識した化合物)は、化合物および/または基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム(即ち、<sup>3</sup>H)および炭素-14(即ち、<sup>1</sup><sup>4</sup>C)同位体は、それらの製造容易性および検出性により、特に好ましい。式(I)の特定の同位体標識化合物は、医学用画像目的に有用である。例えば、<sup>1</sup><sup>1</sup>Cまたは<sup>1</sup><sup>8</sup>Fのような陽電子放射同位体で標識された化合物は、陽電子放射断層撮影法(PET)における適用に有用であり、<sup>1</sup><sup>2</sup><sup>3</sup>Iのようなガンマ線放射同位体で標識された化合物は、単一光子放射型コンピューター断層撮影法(SPECT)における適用に有用である。さらに、より重い同位体、例えば、ジウテリウム(即ち、<sup>2</sup>H)での置換は、より高い代謝安定性から生じる特定の治療的利点(例えば、増加した生体内半減期、または減少した投与量要求)を与え、従って、いくつかの状況において好ましい。さらに、より重い同位体、例えば、ジウテリウム(即ち、<sup>2</sup>H)での置換は、より高い代謝安定性から生じる特定の治療的利点(例えば、増加した生体内半減期、または減少した投与量要求)を与え、従って、いくつかの状況において好ましい。さらに、エピマー化が生じている部位における同位体置換は、エピマー化過程を遅くするかまたは減少させ、それによって、化合物のより活性または有効な形態を、より長く維持し得る。式(I)の同位体標識化合物、特に、より長い半減期( $T_{1/2} > 1$ 日)を有する同位体を含有する化合物は、一般に、下記の反応式および/または実施例に記載されていると類似した手順に従って、適切な同位体標識試薬を非同位体標識試薬の代わりに使用して、製造することができる。

#### 【0096】

式I～VIの化合物、ならびに式Iの化合物の塩、溶媒和物、エステルおよびプロドロラッグの多形形態は、本発明に含まれるものとする。

#### 【0097】

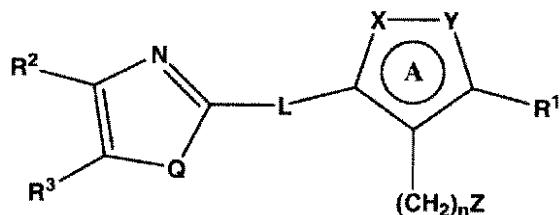
##### 本発明の複素環式化合物

1つの実施形態において、本発明は、式(I)の化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステルを提供する：

:

#### 【0098】

## 【化12】



(式中、

10

環原子XおよびYを示されているように有する環Aは、ヘテロアリール環であり；

Xは、NまたはNRであり；

Yは、N、NR、OまたはSであり；

Lは、共有結合、-C(=O)N(R)-、-N(R)-C(=O)-、-S(=O)-

<sup>2</sup> NR-および-N(R)S(=O)<sub>2</sub>-から成る群から選択され；

Qは、NR、SまたはOであり；

各Rは、独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または-(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>n</sub>Wであり、ここで、Wは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、C(=O)OR<sup>4</sup>、-OR<sup>4</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>から成る群から選択され；

20

R<sup>1</sup>は、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、およびヘテロアリールから成る群から選択され、ここで、該シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリールまたはヘテロアリール環のそれぞれが、隣接する炭素原子上に置換基を有する場合、該置換基は、任意に、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5~6員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、またはヘテロアリールを形成してもよく；R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それぞれ独立して、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルキル、およびアリールオキシから成る群から選択され、ここで、該シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、ヘテロアリール、またはアリールオキシの「アリール」部分のそれぞれが、隣接する炭素原子上に置換基を有する場合、該置換基は、任意に、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5~6員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、またはヘテロアリールを形成してもよく；または

30

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それらが結合していることが示されている炭素原子と一緒にになって、5~6員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリールまたはヘテロアリール環を形成し、ここで、該シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリールまたはヘテロアリール環のそれぞれが、隣接する炭素原子上に置換基を有する場合、該置換基は、任意に、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5~6員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、またはヘテロアリール環を形成してもよく；

40

nは、0~2であり；

Zは、H、ハロゲン、アルキル、-OR<sup>4</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)OR<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>から成る群から選択され；各R<sup>4</sup>は、独立して、H、アルキル、-C(=O)-ヘテロシクリル、-C(=O)NHアルキル、および-C(=O)N(アルキル)<sub>2</sub>から成る群から選択され；各R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、独立して、H、アルキル、-C(=O)アルキル、および-C(=O)Oアルキルから成る群から選択され；

50

但し、式 I の化合物は、

【0099】

【化13】



でないものとする)。

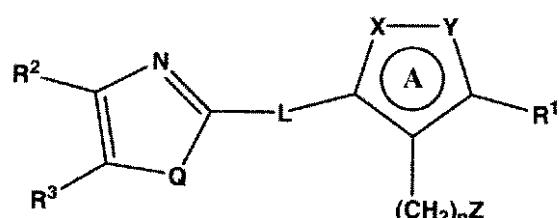
10

【0100】

他の態様において、本発明は、式(I)の化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは立体異性体を提供する：

【0101】

【化14】



式I

(式中、

環原子XおよびYを示されているように有する環Aは、ヘテロアリール環であり；

Xは、NまたはNRであり；

Yは、N、NR、OまたはSであり；

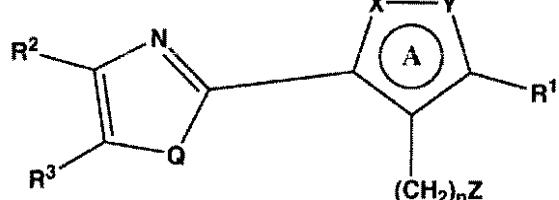
Lは、共有結合(即ち、式Iが、

【0102】

【化15】

20

30



に対応する)、-C(=O)N(R)-、-N(R)-C(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>N  
R-および-N(R)S(=O)<sub>2</sub>-から成る群から選択され；

Qは、NR、SまたはOであり；

各Rは、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または-(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>n</sub>Wであり、ここで、Wは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、C(=O)OR<sup>4</sup>、-OR<sup>4</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>から成る群から選択され；

40

R<sup>1</sup>は、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、およびヘテロアリールから成る群から選択され、ここで、該シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリールまたはヘテロアリール環のそれぞれが、隣接する炭素原子上に置換基を有する場合、該置換基は、任意に、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5~6員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、またはヘテロアリールを形成してもよく；

50

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、それぞれ独立して、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルキル、およびアリールオキシから成る群から選択され、ここで、該シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、ヘテロアリール、またはアリールオキシの「アリール」部分のそれぞれが、隣接する炭素原子上に置換基を有する場合、該置換基は、任意に、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5～6員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、またはヘテロアリールを形成してもよく；または

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、それらが結合していることが示されている炭素原子と一緒にになって、5～6員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリールまたはヘテロアリール環を形成し、ここで、該シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリールまたはヘテロアリール環のそれぞれが、隣接する炭素原子上に置換基を有する場合、該置換基は、任意に、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5～6員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、またはヘテロアリール環を形成してもよく；

n は、0～2 であり；

Z は、H、ハロゲン、アルキル、-OR<sup>4</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)OR<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> から成る群から選択され；

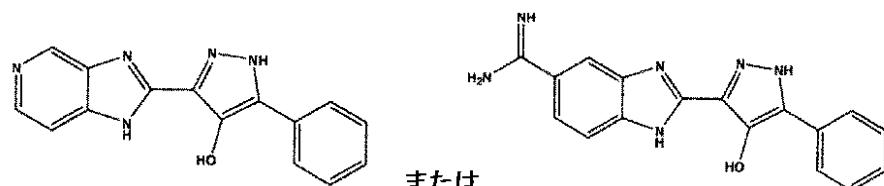
各 R<sup>4</sup> は、独立して、H またはアルキルであり；

各 R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、独立して、H およびアルキルから成る群から選択され；

但し、式 I の化合物は、

【0103】

【化16】



または

でないものとする)。

【0104】

1つの実施形態において、式 I において、X は N であり、Y は NR である。

【0105】

他の実施形態において、式 I において、X は NR であり、Y は N である。

【0106】

他の実施形態において、式 I において、環 A はピラゾリルである。

【0107】

他の実施形態において、式 I において、Q は NR である。

【0108】

他の実施形態において、式 I において、Q は O である。

【0109】

他の実施形態において、式 I において、L は共有結合である。

【0110】

他の実施形態において、式 I において、n は 0 である。

【0111】

他の実施形態において、式 I において、n は 1 である。

【0112】

他の実施形態において、式 I において、Z は、-OR<sup>4</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)OR<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>

10

20

30

40

50

$R^6$ 、および $-NR^5S(O)_2N(R^6)_2$ から成る群から選択される。

【0113】

他の実施形態において、式Iにおいて、Zは $-OR^4$ である。

【0114】

他の実施形態において、式Iにおいて、XはNであり、YはNRであり、ここで、Yは、NH、N(メチル)、N(エチル)、N(ベンジル)、およびN(4-メトキシベンジル)から成る群から選択される。

【0115】

他の実施形態において、式Iにおいて、XはNRであり、YはNであり、Xは、NH、N(メチル)、N(エチル)、N(ベンジル)、およびN(4-メトキシベンジル)から成る群から選択される。 10

【0116】

他の実施形態において、式Iにおいて、Zは $-OR^4$ であり、ここで、Zは、OH、メトキシ、エトキシ、4-メトキシベンジルオキシ、ベンジルオキシ、 $-OC(=O)-N$ (アルキル)<sub>2</sub>、 $-OC(=O)-$ アルキル、および $-OC(=O)-$ ヘテロシクリルから成る群から選択される。

【0117】

他の実施形態において、式Iにおいて、Zは $-OR^4$ であり、ここで、Zは、OH、メトキシ、エトキシ、4-メトキシベンジルオキシ、およびベンジルオキシから成る群から選択される。 20

【0118】

他の実施形態において、式Iにおいて、Rは、H、 $CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2$   
 $CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2-$ フェニル、 $-CH_2-(2$   
 $-フルオロフェニル)$ 、 $-CH_2-(2-メトキシフェニル)$ 、 $-CH_2-(4-メトキ$   
 $シフェニル)$ および、 $-CH_2-$ フェニル-フェニル、および $-CH_2CF_3$ から成る群  
 から選択される。

【0119】

他の実施形態において、式Iにおいて、 $R^1$ はアリールである。

【0120】

他の実施形態において、式Iにおいて、 $R^1$ はアリールであり、該 $R^1$ アリールはフェニルであり、該フェニルは、下記から成る群から独立して選択される1~4個の置換基で任意に置換されている：シアノ、ハロ、アルキル、アルケニル、-アルキル-アリール、アミノアルキル、-アルキル-NR<sup>5</sup>C(=O)OR<sup>4</sup>、-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-アリール、-アリール-S(=O)<sub>2</sub>-アルキル、-NR<sup>5</sup>-C(=O)-アルキル、-NR<sup>5</sup>S(=O)<sub>2</sub>-アリール、-アルキル-NR<sup>5</sup>-アルキル、-アルキル-NR<sup>5</sup>C(=O)NR<sup>5</sup>-アリール、-アルキル-ヘテロアリール、-アルキル-ヘテロシクリル、-NR<sup>5</sup>C(=O)NR<sup>6</sup>アリール、-アルキル-NR<sup>5</sup>C(=O)アルキル、-アルキル-NR<sup>5</sup>C(=O)アリール、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル(heterocyclyl)、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>4</sup>、および-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>；ここで、該R<sup>1</sup>フェニルの、該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、およびヘテロシクリル(heterocyclyl)置換基が、それぞれ、隣接する炭素原子上に置換基を有する場合、該置換基は、任意に、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5~6員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、またはヘテロアリール環を形成してよい。 40

【0121】

他の実施形態において、式Iにおいて、 $R^1$ はアリールであり、該 $R^1$ アリールはフェニルであり、該フェニルは、下記から成る群から独立して選択される1~4個の置換基で任意に置換されている：シアノ、ハロ、アルキル、アミノアルキル、-アルキル-NR<sup>5</sup> 50

$C(=O)OR^4$ 、-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-アリール、-アルキル-NR<sup>5</sup>S(=O)<sub>2</sub>-アルキル、-アルキル-NR<sup>5</sup>C(=O)NR<sup>5</sup>-アルキル、-アルキル-ヘテロアリール、-アルキル-ヘテロシクリル、-アルキル-NR<sup>5</sup>C(=O)アルキル、-アルキル-NR<sup>5</sup>C(=O)アリール、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル(heterocyclic)、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>4</sup>、および-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>。

## 【0122】

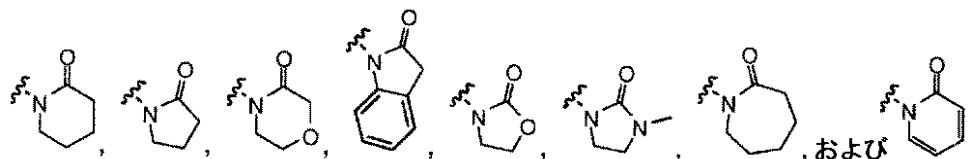
他の実施形態において、式Iにおいて、R<sup>1</sup>アリールはフェニルであり、該フェニルは、下記から成る群から独立して選択される1~4個の置換基で任意に置換されている：シアノ、プロモ、クロロ、メトキシ、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHC(=O)OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>-フェニル、-CH<sub>2</sub>NHS(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NHC(=O)NH(エチル)、-CH<sub>2</sub>-(1,2,3-トリアゾール)、-CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NHC(=O)-フェニル、-(2-メトキシ)ピリジル、フルオロフェニル、ピリジル、および-CH<sub>2</sub>-ピペリジン。

## 【0123】

他の実施形態において、式Iにおいて、R<sup>1</sup>はアリールであり、該R<sup>1</sup>アリールはフェニルであり、該フェニルは、下記から成る群から独立して選択される1~4個の置換基で任意に置換されている：シアノ、プロモ、クロロ、メトキシ、-NH<sub>2</sub>、-NH-C(=O)-OCH<sub>3</sub>、-NHS(=O)<sub>2</sub>-フェニル、-CH=CH<sub>2</sub>、-C(H)(CH<sub>3</sub>)(OH)、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHC(=O)OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>-フェニル、-CH<sub>2</sub>NHS(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NHC(=O)NH(エチル)、-NHC(=O)NH(フェニル)、-CH<sub>2</sub>NHC(=O)NH(フェニル)、トリアゾリル、-(1,2,3-トリアゾリル)、-CH<sub>2</sub>-(1,2,3-トリアゾリル)、-CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NHC(=O)-フェニル、2-メトキシピリジル-、ピリミジニル、-ピリジル-C(=O)NHCH<sub>3</sub>、-ピリジル-C(=O)NH<sub>2</sub>、-ピリジル-CN、ジメトキシピリジル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、ピリジル、-CH<sub>2</sub>-ピペリジン、フェニル、ベンジル、シクロプロピル、-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-ピペラジニル、メチル、エチル、n-ペンチル、n-ブチル、n-プロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、3-エチルフェニル、3-メチルフェニル-、2-メトキシフェニル-、3-メトキシフェニル-、4-メトキシフェニル-、(3-アミノメチル)フェニル-、3-トリフルオロメチルフェニル-、3,5-ジメチルフェニル-、4-メチルフェニル-、3-クロロフェニル-、4-クロロフェニル-、2-シアノフェニル-、3-シアノフェニル-、4-シアノフェニル、2-(C(=O)NH<sub>2</sub>)フェニル-、3-(C(=O)NH<sub>2</sub>)フェニル-、4-(C(=O)NH<sub>2</sub>)フェニル-、3-メチルスルホニルフェニル-、4-メチルスルホニルフェニル-、3-トリフルオロメトキシフェニル-、4-トリフルオロメトキシフェニル-、2-クロロフェニル-、3,5-ジクロロフェニル-、3,5-ジメトキシフェニル-、3,4-ジヒドロキシフェニル-、-フェニル-(4-(S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>))、-フェニル-(4-(S(O)<sub>2</sub>NHC<sub>3</sub>))、-フェニル-(4-(S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>))、-フェニル-(4-(C=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>))、-CH<sub>2</sub>-ピラゾリル、-CH<sub>2</sub>-モルホリニル、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-ピペラジニル-C(=O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-ピペラジニル-メチル、-フェニル-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>フェニル、N-ピペリドン、N-ピロリドン、

## 【0124】

## 【化17】



他の実施形態において、式Iにおいて、R<sup>1</sup>はヘテロアリールである。

## 【0125】

他の実施形態において、式Iにおいて、R<sup>1</sup>はヘテロアリールであり、該ヘテロアリールはピリジルであり、該ピリジルは、下記から成る群から独立して選択される1～4個の置換基で任意に置換されている：シアノ、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、-SR<sup>4</sup>、および-アルキルアリール。 10

## 【0126】

他の実施形態において、式Iにおいて、R<sup>1</sup>はヘテロアリールであり、該ヘテロアリールはピリジルであり、該ピリジルは、下記から成る群から独立して選択される1～4個の置換基で任意に置換されている：シアノ、プロモ、クロロ、メトキシ、フェニル、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、および-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。 20

## 【0127】

他の実施形態において、式Iにおいて、R<sup>1</sup>はヘテロアリールであり、該ヘテロアリールはピリジルであり、該ピリジルは、下記から成る群から独立して選択される1～4個の置換基で任意に置換されている：シアノ、プロモ、クロロ、メトキシ、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、および-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。 20

## 【0128】

他の実施形態において、式Iにおいて、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それらが結合していることが示されている炭素原子と一緒にになって、6員アリールを形成し、該6員アリールが隣接する炭素原子上に置換基を有する場合、該置換基は、任意に、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5～6員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、またはヘテロアリール環を形成してもよい。 30

## 【0129】

他の実施形態において、式Iにおいて、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それらが結合していることが示されている炭素原子と一緒にになって、6員アリールを形成し、該6員アリールはフェニルであり、該フェニルは隣接する炭素原子上に置換基を有し、該置換基は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5員ヘテロシクリルを形成する。

## 【0130】

他の実施形態において、式Iにおいて、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それらが結合していることが示されている炭素原子と一緒にになって、6員アリールを形成し、該6員アリールはフェニルであり、該フェニルは、下記から成る群から独立して選択される1～4個の置換基で任意に置換されている：ハロ、アルキル、アミノアルキル、-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(=NR<sup>5</sup>)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>および-C(O)OR<sup>4</sup>。 40

## 【0131】

他の実施形態において、式Iにおいて、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それらが結合していることが示されている炭素原子と一緒にになって、6員アリールを形成し、該6員アリールはフェニルであり、該フェニルは、下記から成る群から独立して選択される1～4個の置換基で任意に置換されている：メチル、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、クロロ、フルオロ、プロモ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHCH<sub>3</sub>、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=NH)NH<sub>2</sub>、-C(O)OH、-C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>および-C(O)OC 50

H<sub>3</sub>。

**【0132】**

他の実施形態において、式Iにおいて、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それらが結合していることが示されている炭素原子と一緒にになって、6員ヘテロアリールを形成し、該6員アリールが隣接する炭素原子上に置換基を有する場合、該置換基は、任意に、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5～6員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、またはヘテロアリール環を形成してもよい。

**【0133】**

他の実施形態において、式Iにおいて、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それらが結合していることが示されている炭素原子と一緒にになって、6員ヘテロアリールを形成し、該6員ヘテロアリールはピリジルであり、該ピリジルは、下記から成る群から独立して選択される1～4個の置換基で任意に置換されている：ハロ、アルキル、アミノアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(=N R<sup>5</sup>)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>および-C(O)OR<sup>4</sup>。

10

**【0134】**

他の実施形態において、式Iにおいて、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それらが結合していることが示されている炭素原子と一緒にになって、6員ヘテロアリールを形成し、該6員アリールはピリジルであり、該ピリジルは、下記から成る群から独立して選択される1～4個の置換基で任意に置換されている：メチル、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHCH<sub>3</sub>、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=NH)NH<sub>2</sub>、-C(O)OH、-C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>および-C(O)OCH<sub>3</sub>。

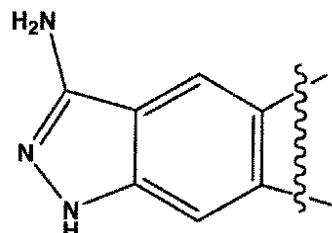
20

**【0135】**

他の実施形態において、式Iにおいて、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それらが結合していることが示されている炭素原子と一緒にになって、下記の基である：

**【0136】**

**【化18】**

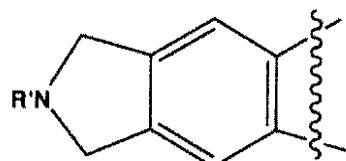


30

他の実施形態において、式Iにおいて、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それらが結合していることが示されている炭素原子と一緒にになって、下記の基である：

**【0137】**

**【化19】**



40

(式中、R'は、H、アルキル、-C(=O)-アルキル、-C(=O)Oアルキル、-C(=O)アルキル-アリール、および-C(=O)アリールから成る群から選択される)。

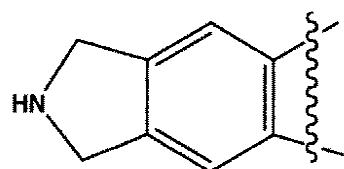
**【0138】**

他の実施形態において、式Iにおいて、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それらが結合していることが示されている炭素原子と一緒にになって、下記の基である：

50

【0139】

【化20】

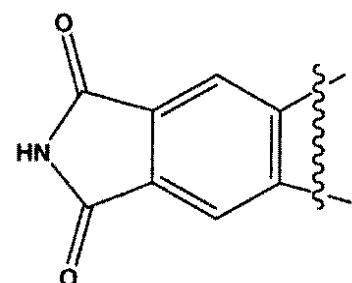


他の実施形態において、式Iにおいて、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それらが結合していることが示されている炭素原子と一緒にになって、下記の基である：

【0140】

10

【化21】

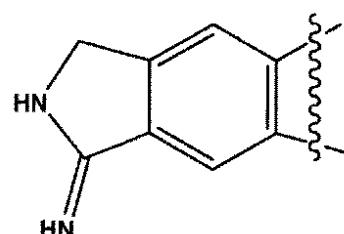


他の実施形態において、式Iにおいて、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それらが結合していることが示されている炭素原子と一緒にになって、下記の基である：

20

【0141】

【化22】

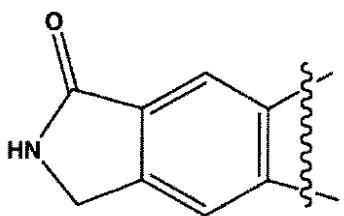


30

他の実施形態において、式Iにおいて、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それらが結合していることが示されている炭素原子と一緒にになって、下記の基である：

【0142】

【化23】



40

他の実施形態において、式Iにおいて、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の一方はアリールであり、他方はHである。

【0143】

他の実施形態において、式Iにおいて、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の一方はアリールであり、他方はHであり、該R<sup>2</sup>またはR<sup>3</sup>アリールは、ハロで任意に置換されているフェニルである。

【0144】

他の実施形態において、式Iにおいて、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の一方はアリールであり、他方はHであり、該R<sup>2</sup>またはR<sup>3</sup>アリールは、クロロで任意に置換されているフェニルである。

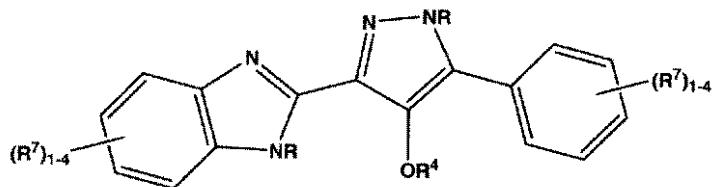
50

## 【0145】

他の実施形態において、式Iの化合物は、下記から成る群から選択される化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステルである：

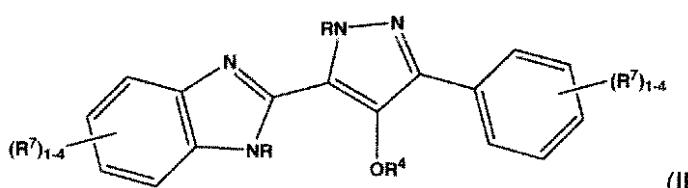
## 【0146】

## 【化24】

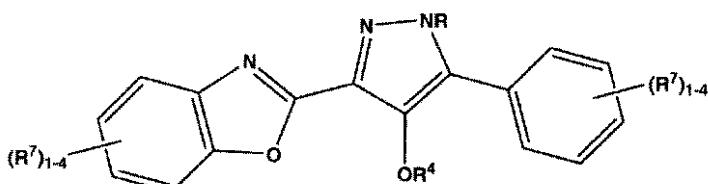


(IA),

10

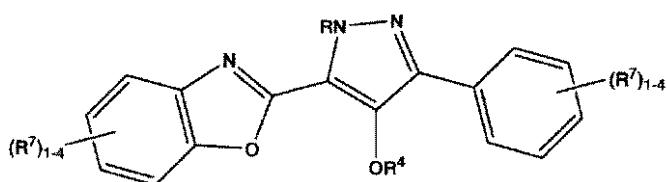


(IB),



(IC), および

20



(ID).

30

(式中、各 R<sup>7</sup> は、独立して、下記から成る群から選択される：水素、ハロ、アルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、-アルキル-O-ヒドロキシアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(=NR<sup>5</sup>)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> および -C(O)OR<sup>4</sup>、-アルキル-NR<sup>5</sup>C(=O)OR<sup>4</sup>、-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-アリール、-アルキル-NR<sup>5</sup>S(=O)<sub>2</sub>-アルキル、-アルキル-NR<sup>5</sup>C(=O)NR<sup>5</sup>-アルキル、-アルキル-ヘテロアリール、-アルキル-ヘテロシクリル、-アルキル-NR<sup>5</sup>C(=O)アルキル、-アルキル-NR<sup>5</sup>C(=O)アリール、アルコキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル(heterocycliclyl)、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SR<sup>4</sup>、および-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)。)

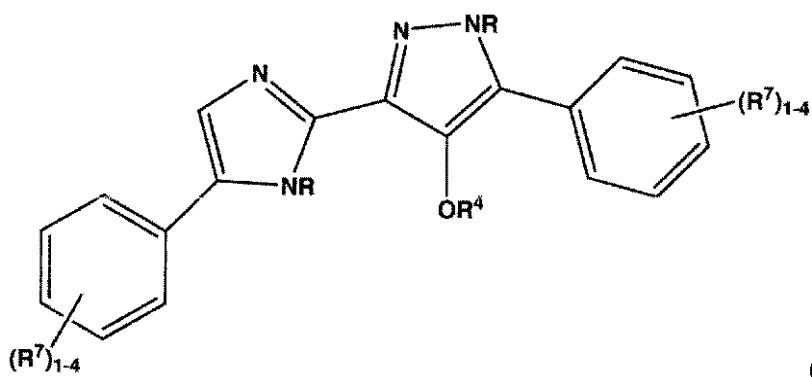
40

## 【0147】

他の実施形態において、式Iの化合物は、式(I E)の化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステルである：

## 【0148】

## 【化 25】



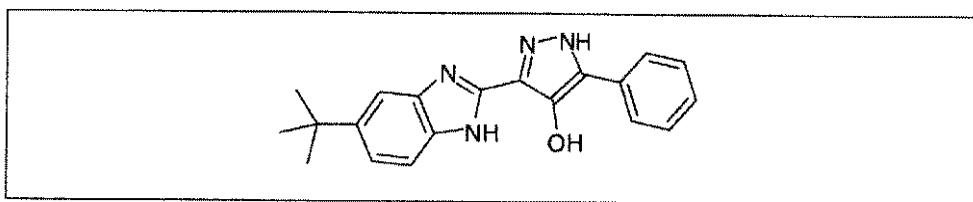
(式中、各 R<sup>7</sup> は、独立して、下記から成る群から選択される：水素、ハロ、アルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、および-C(O)OR<sup>4</sup>）。

## 【0149】

他の実施形態において、式 I の化合物は、下記から成る群から選択される化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステルである：

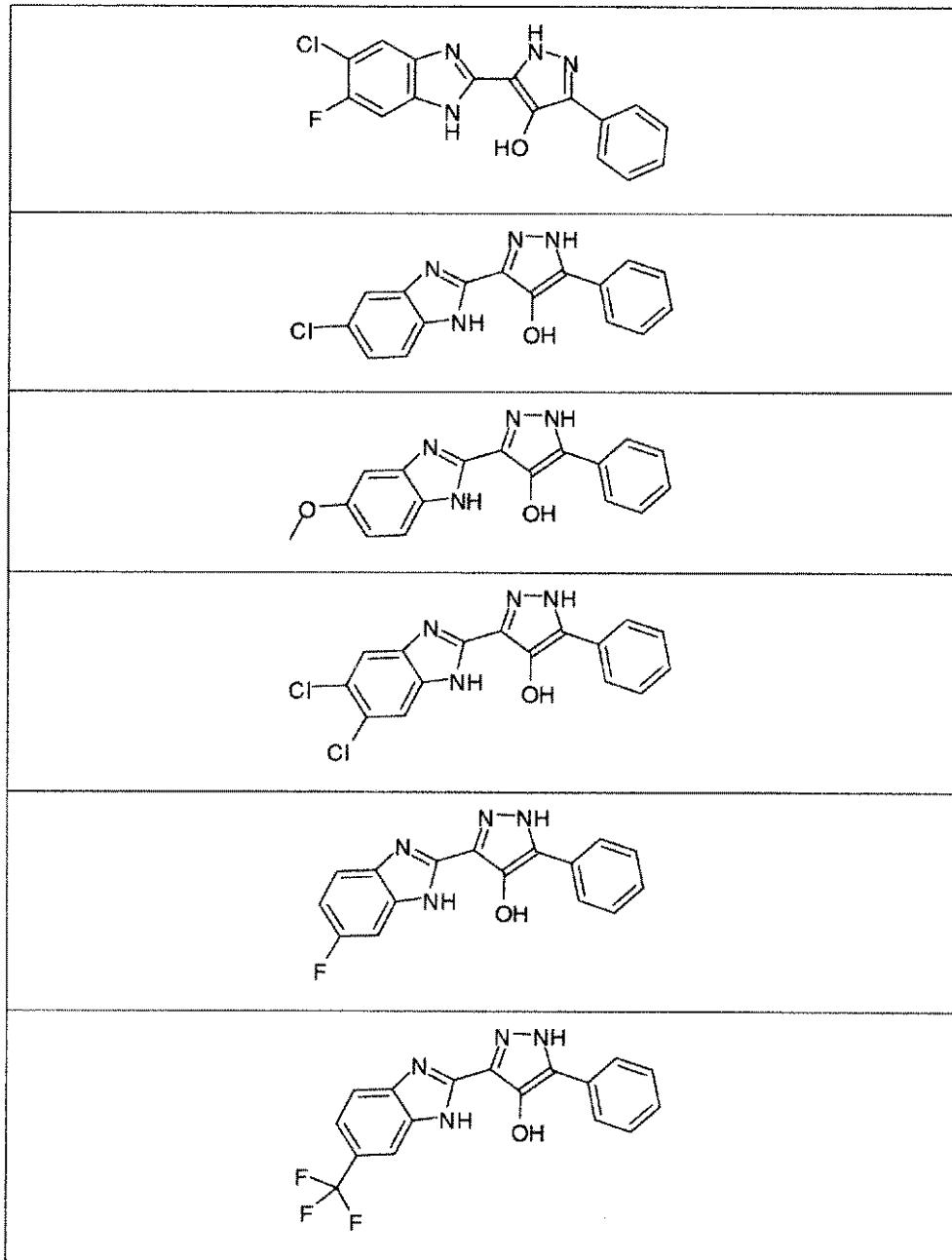
## 【0150】

## 【化 26】



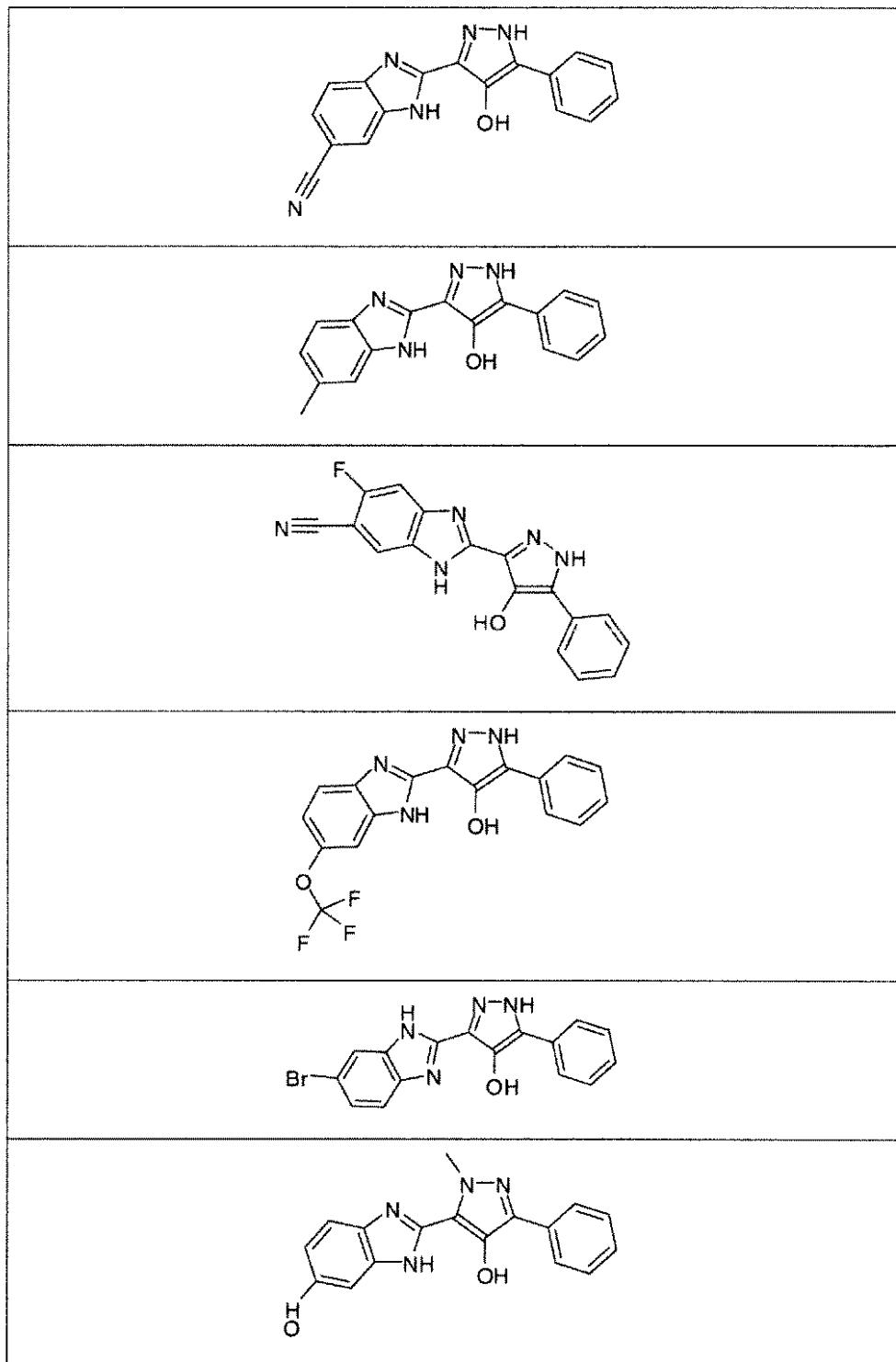
## 【0151】

【化 27】



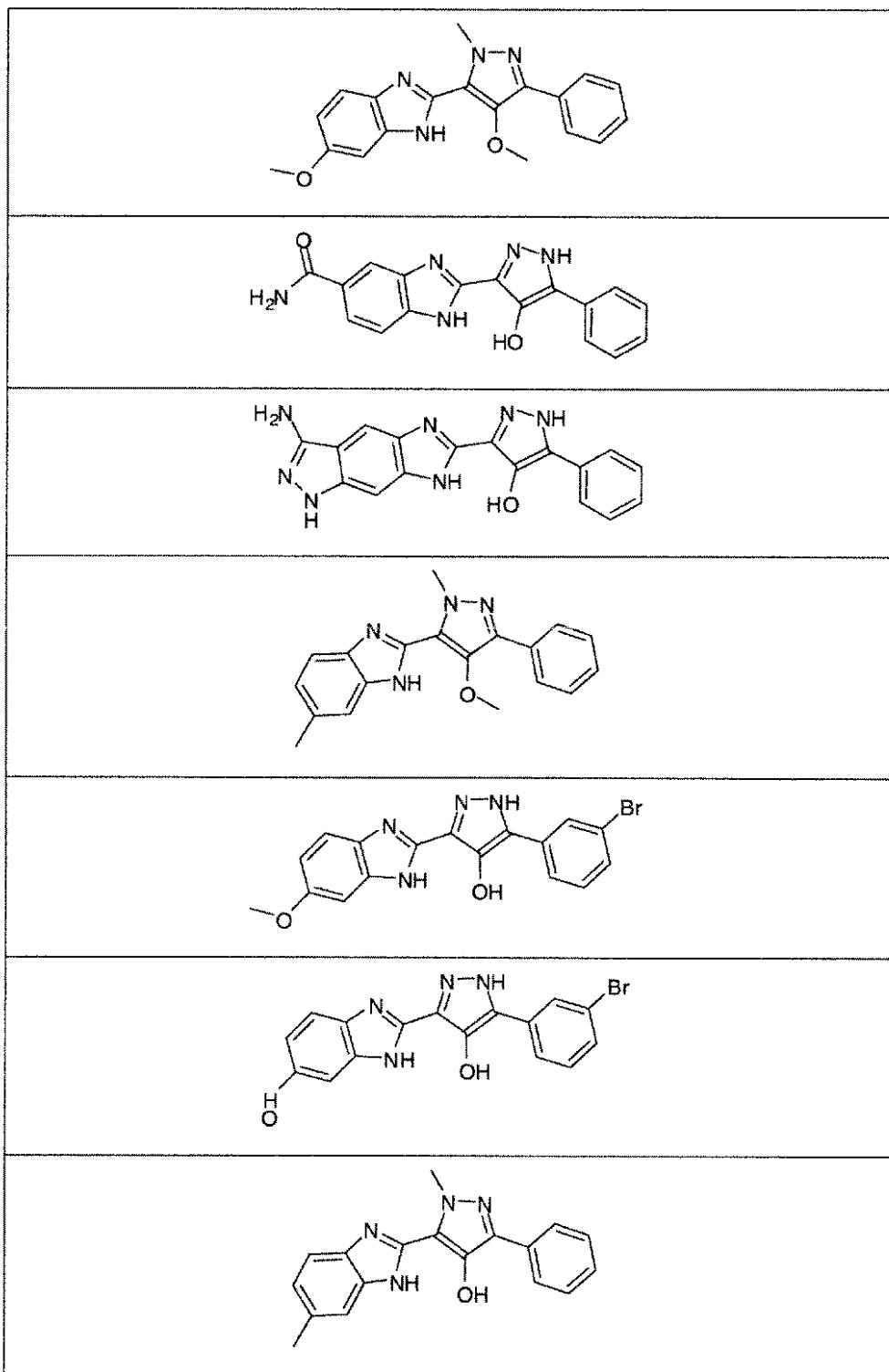
【0152】

【化 28】



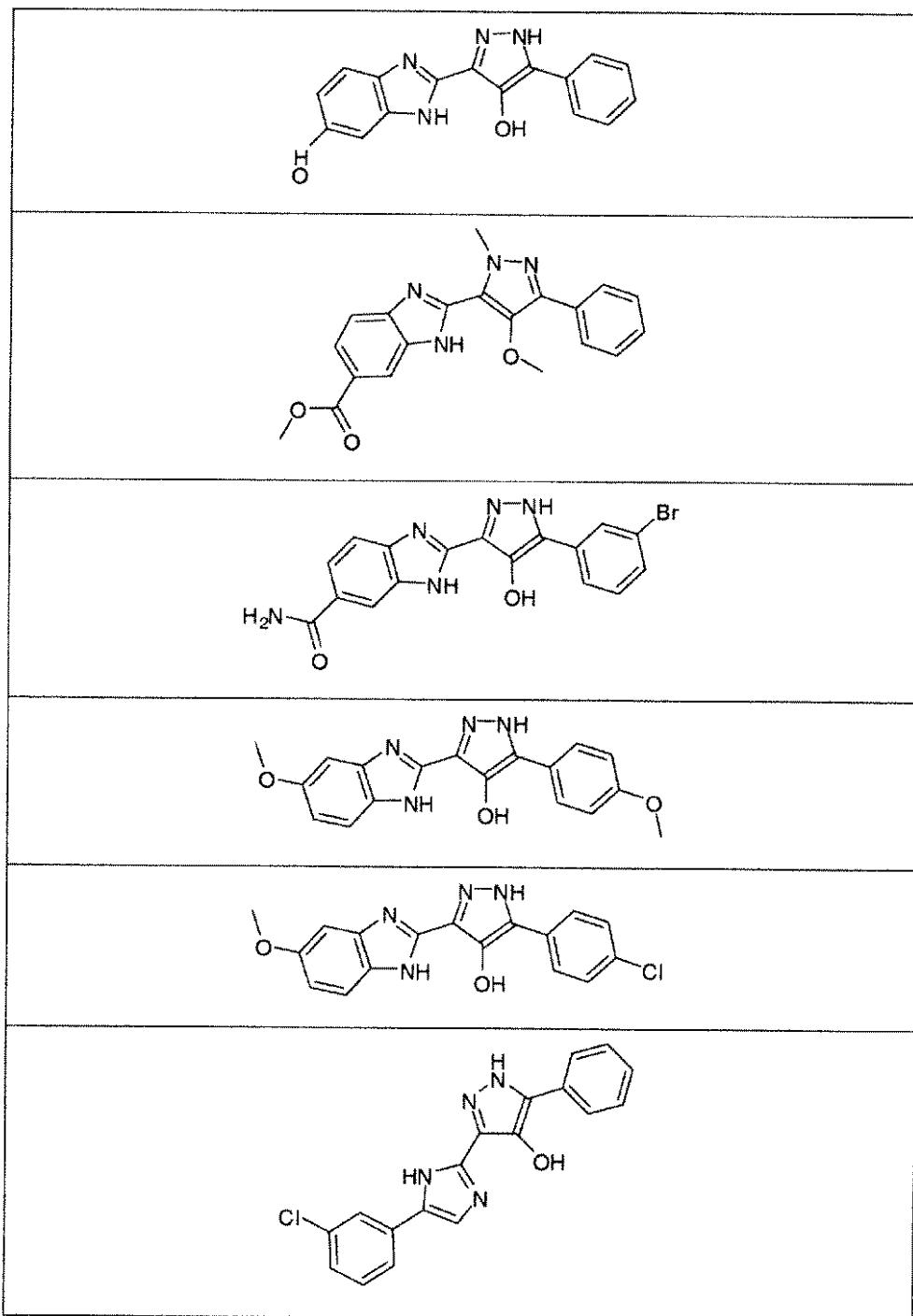
【0153】

【化 29】



【0154】

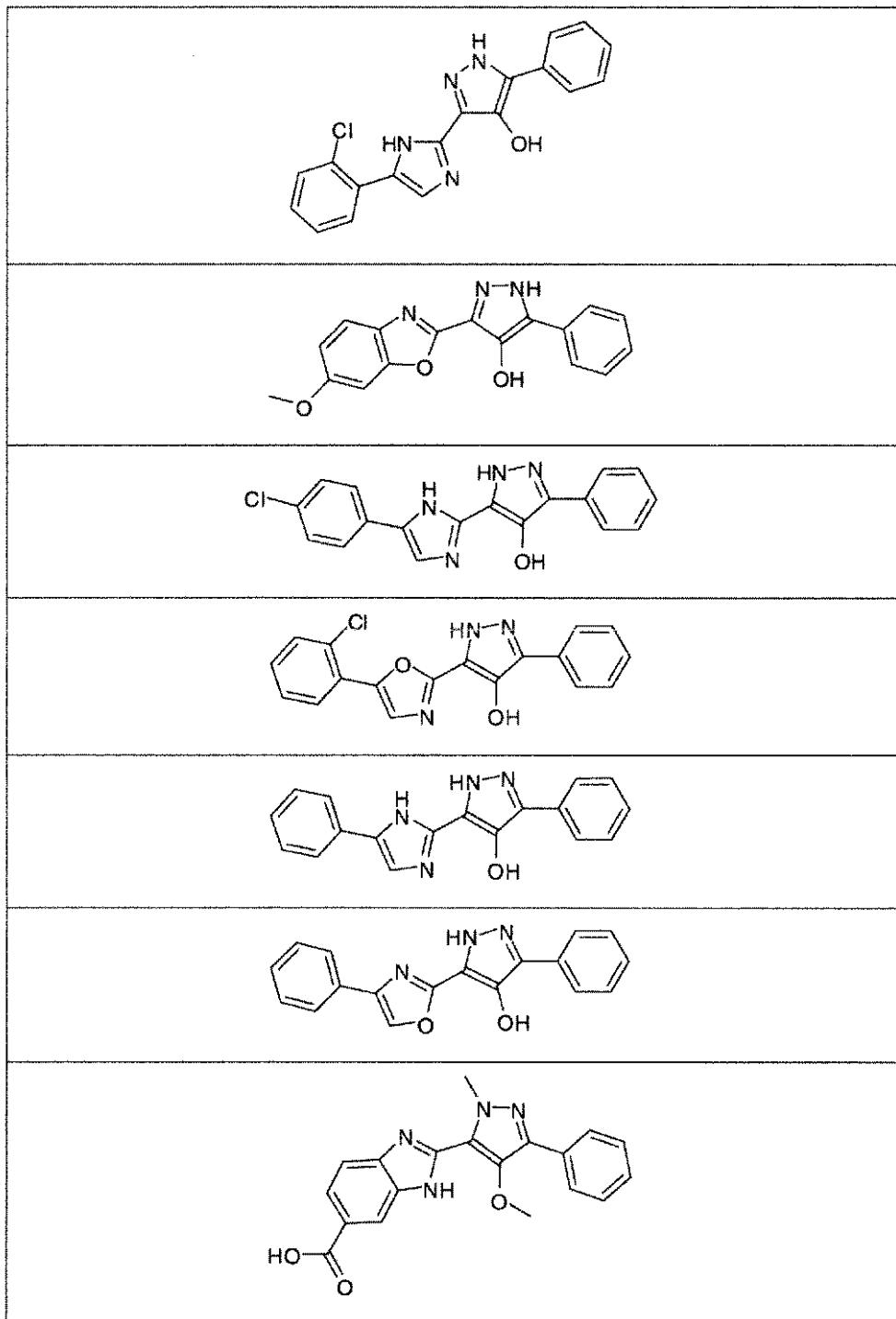
【化 3 0】



【0155】

40

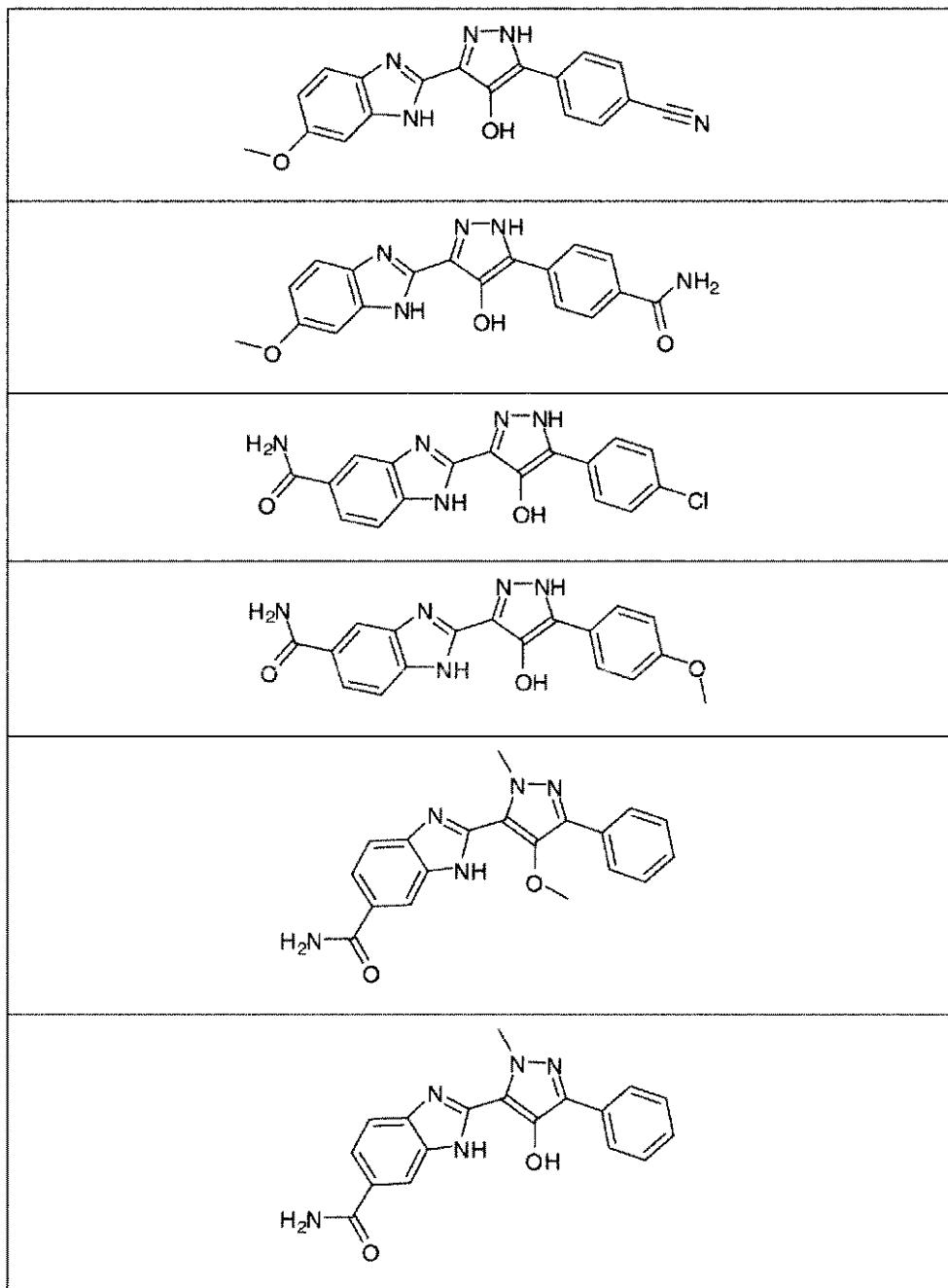
【化 3 1】



【0 1 5 6】

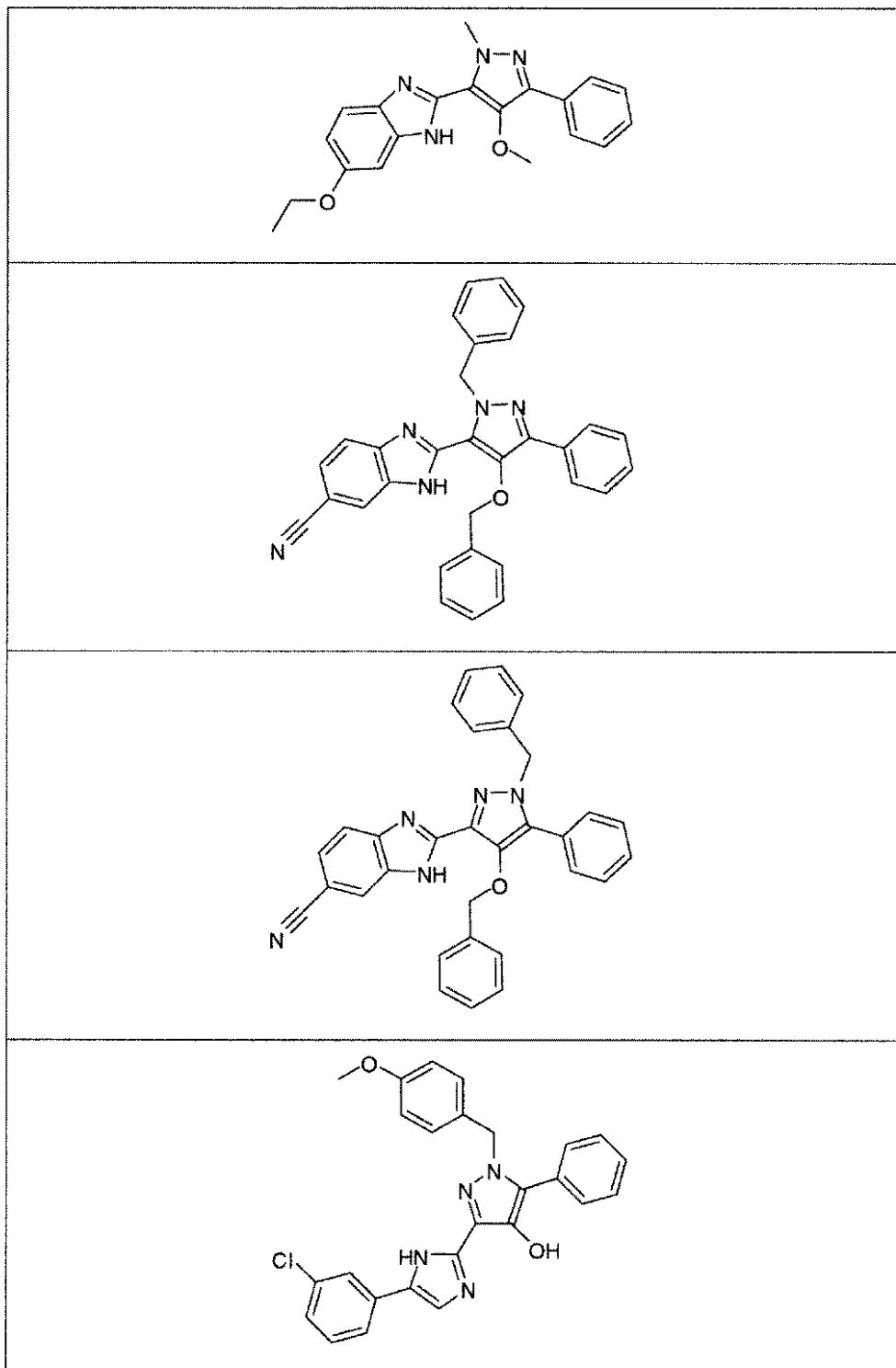
40

【化 3 2】



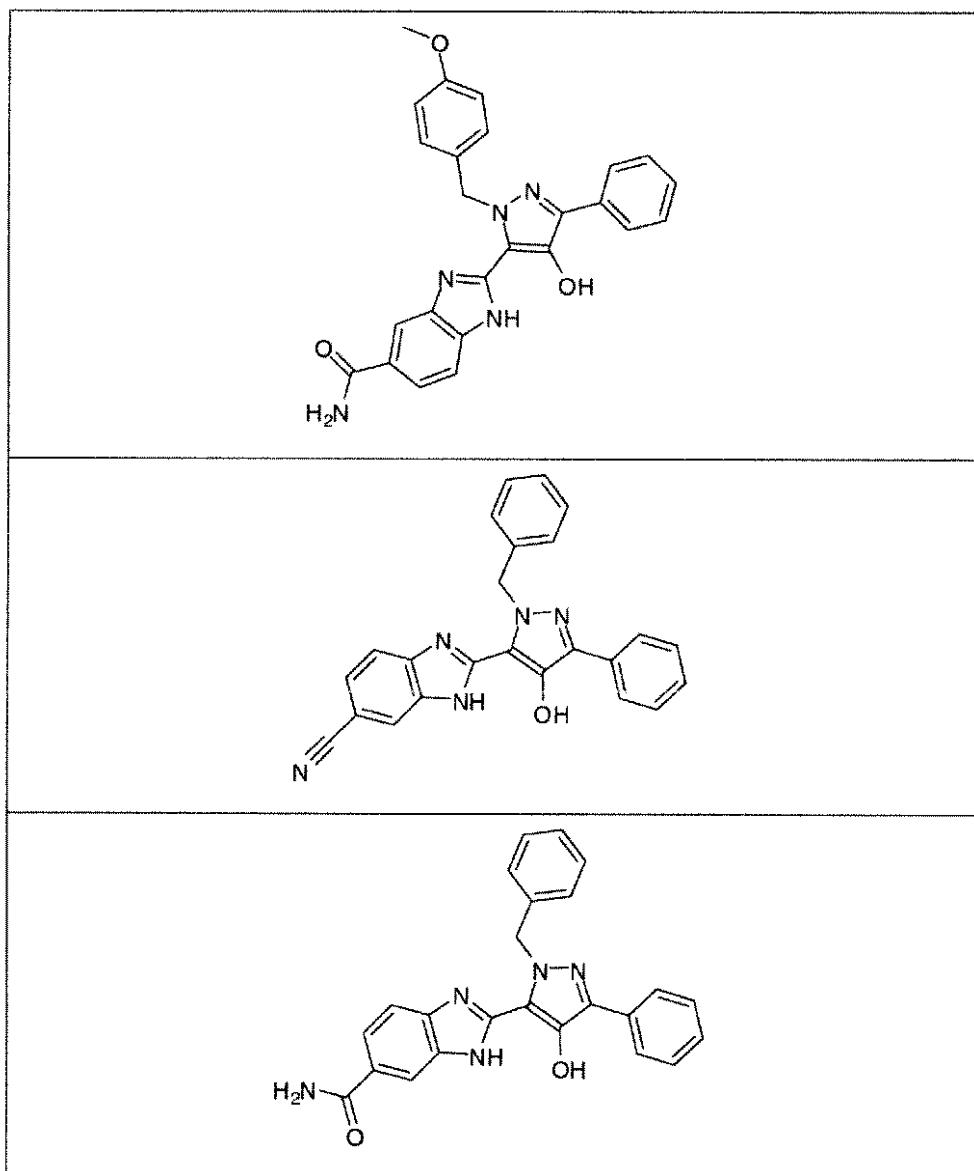
【0 1 5 7】

【化 3 3】



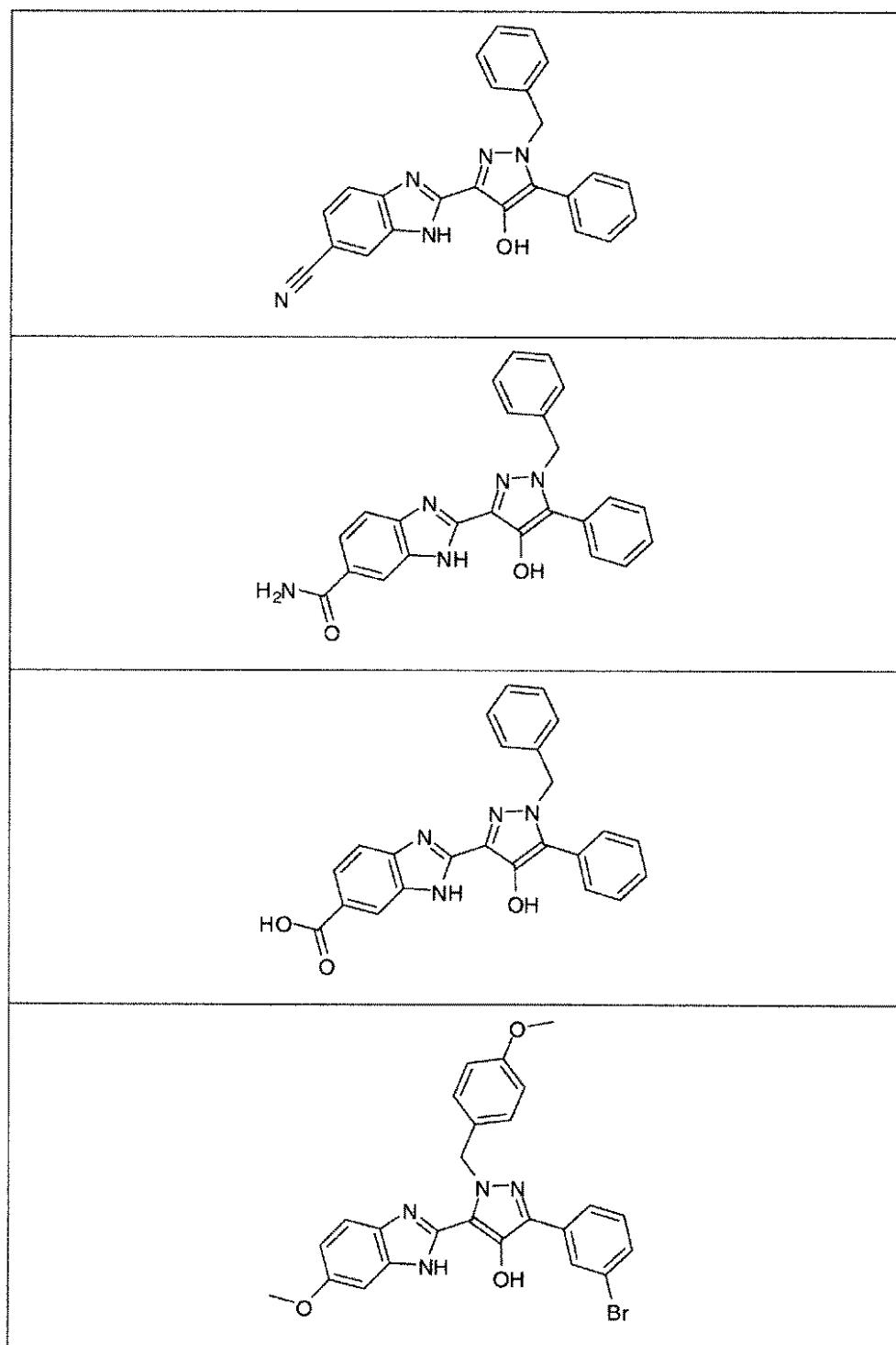
【0158】

【化 3 4】



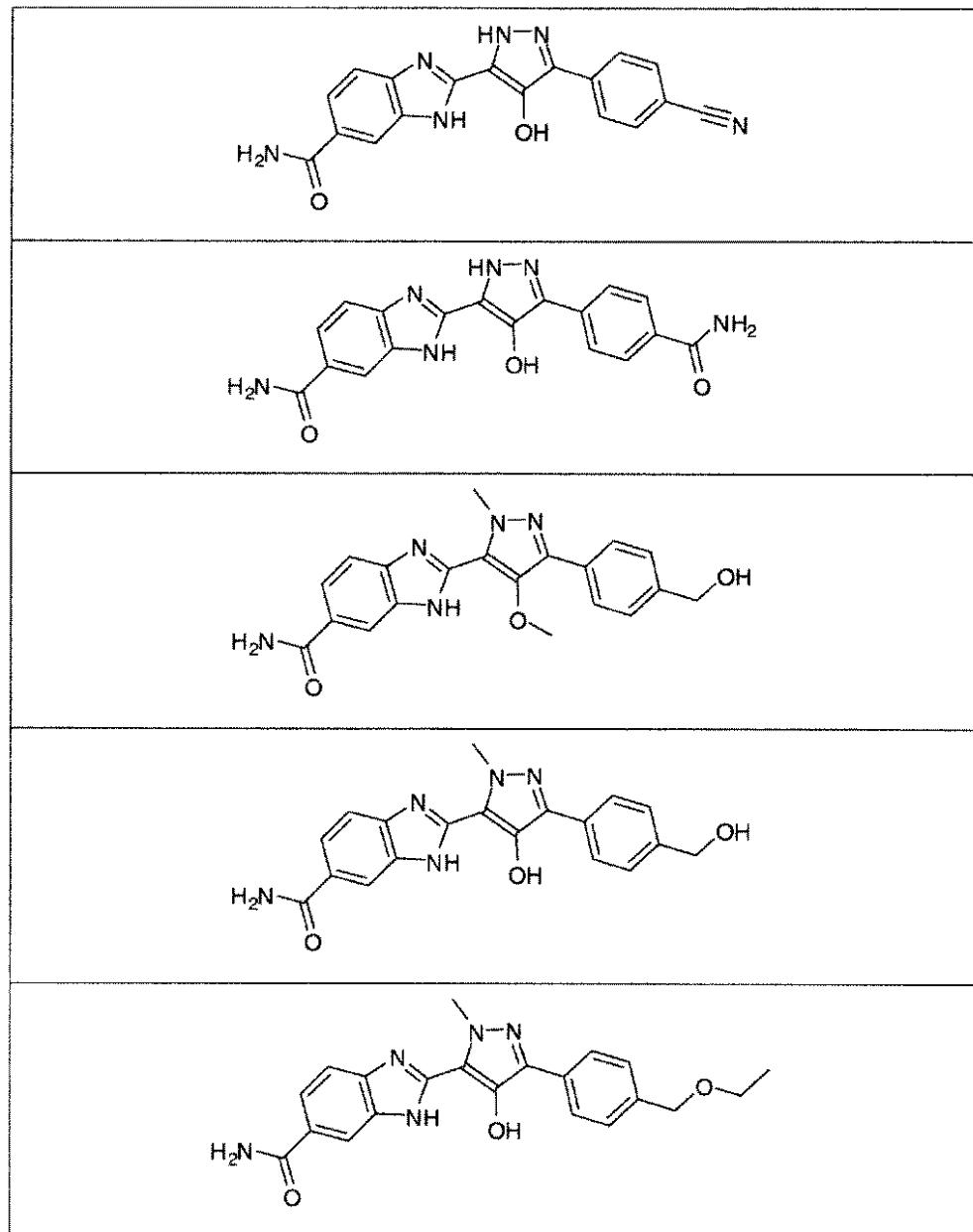
【0 1 5 9】

【化 35】



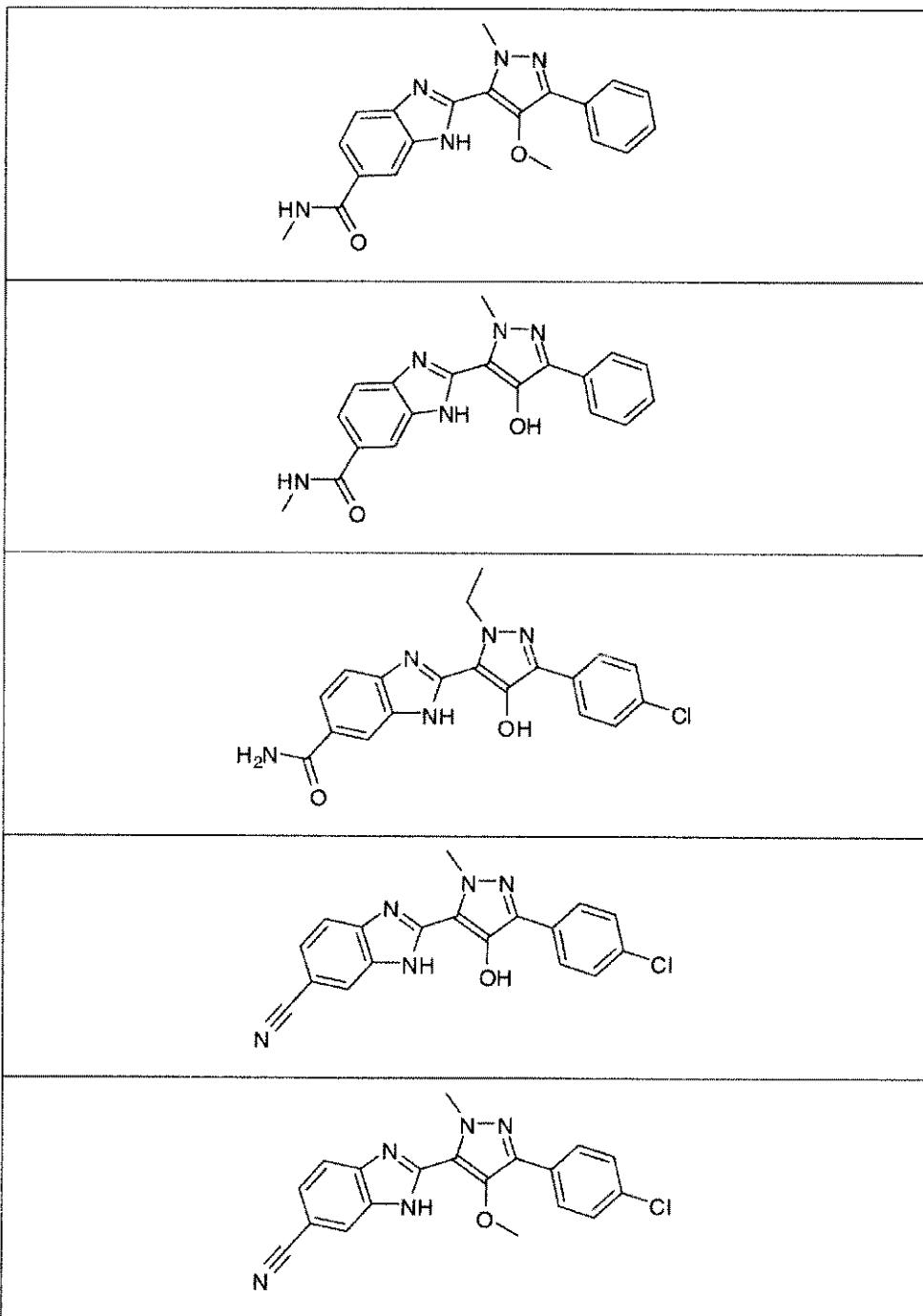
【 0 1 6 0 】

【化 3 6】



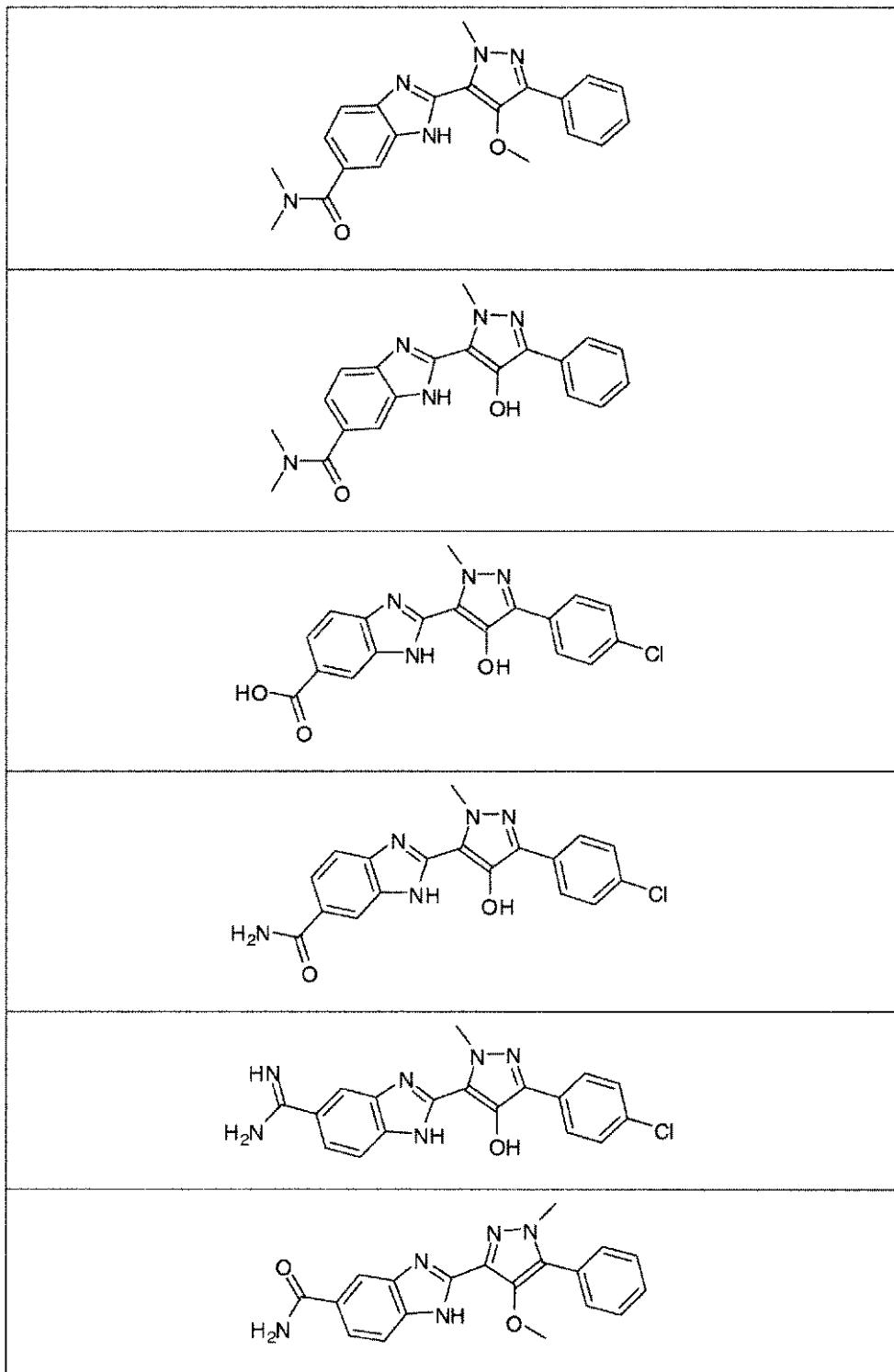
【 0 1 6 1 】

【化 3 7】



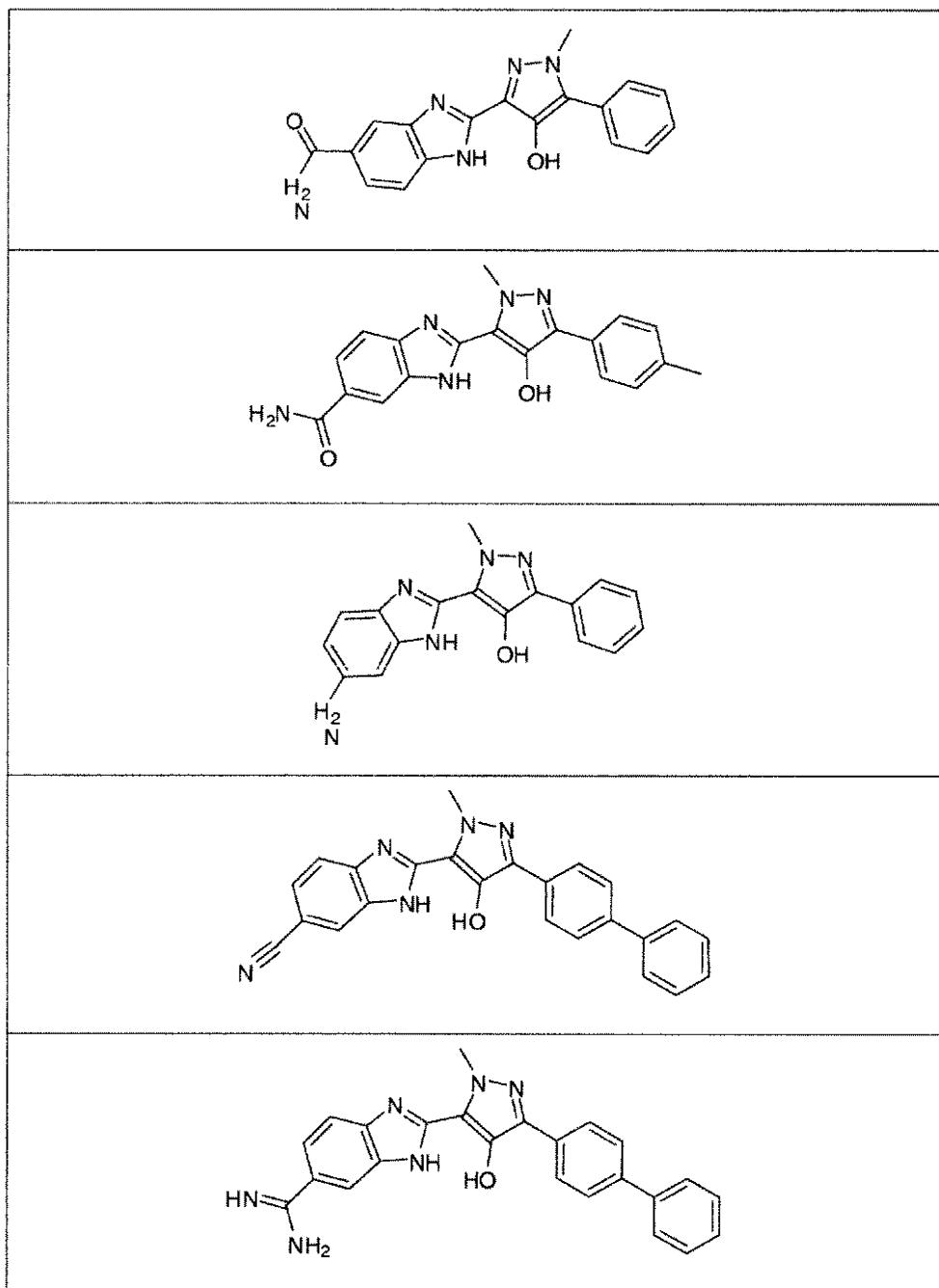
【0 1 6 2】

【化 3 8】



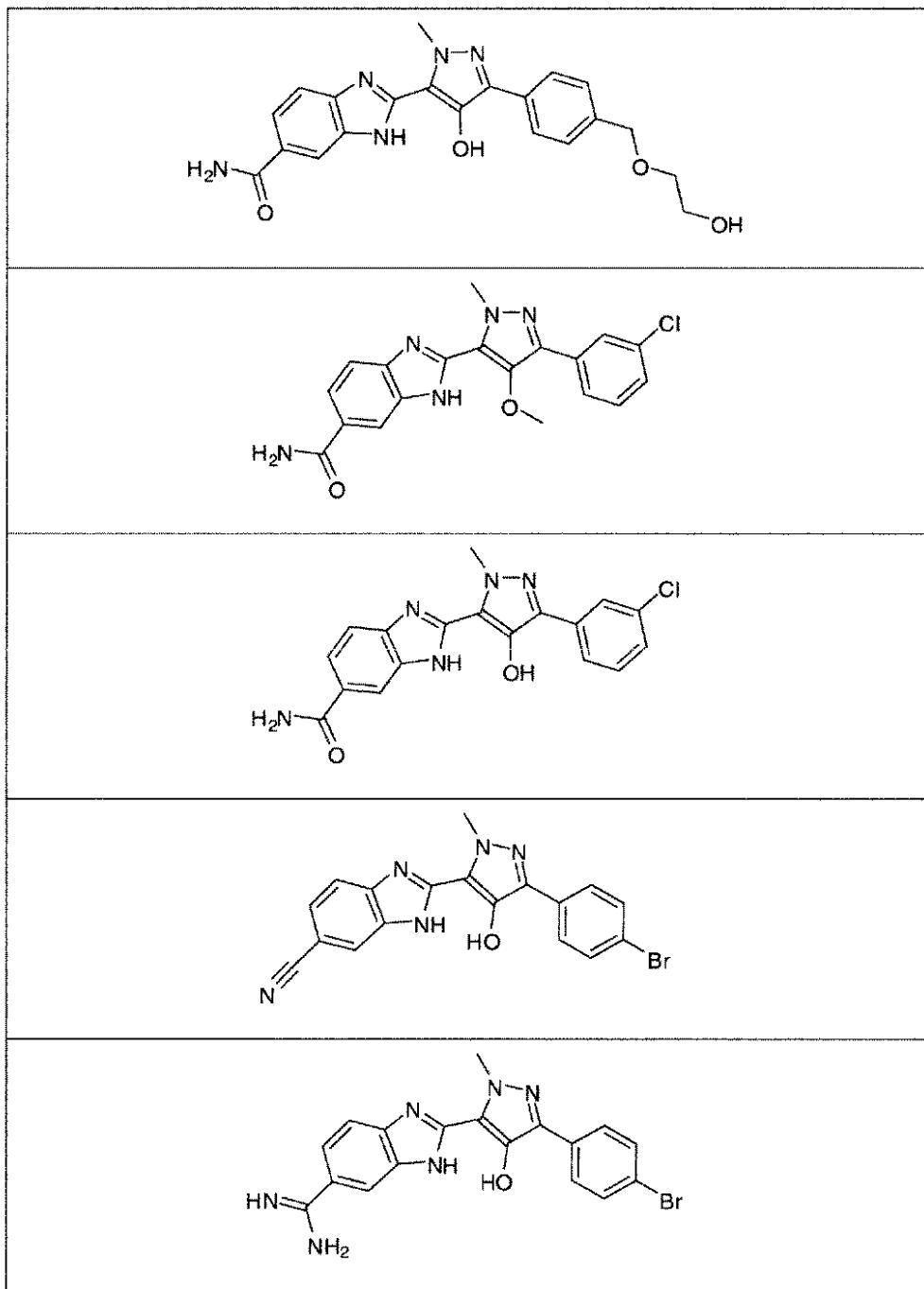
【0163】

【化 3 9】



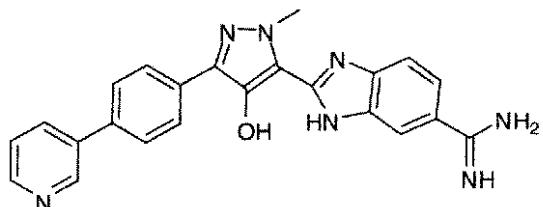
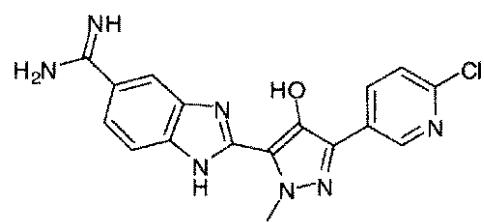
【 0 1 6 4 】

【化 4 0】

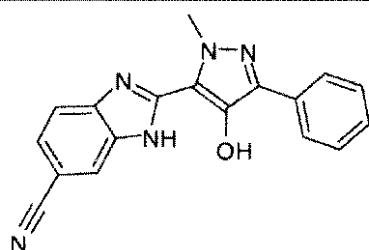


【 0 1 6 5 】

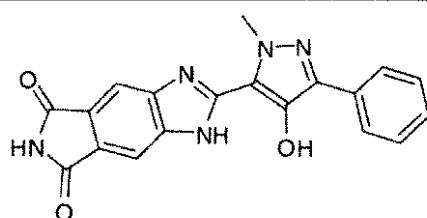
【化 4 1】



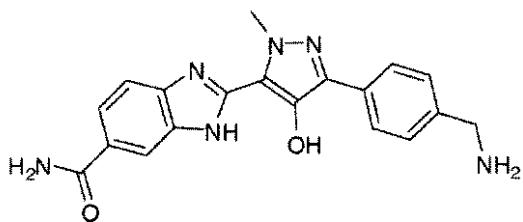
10



20

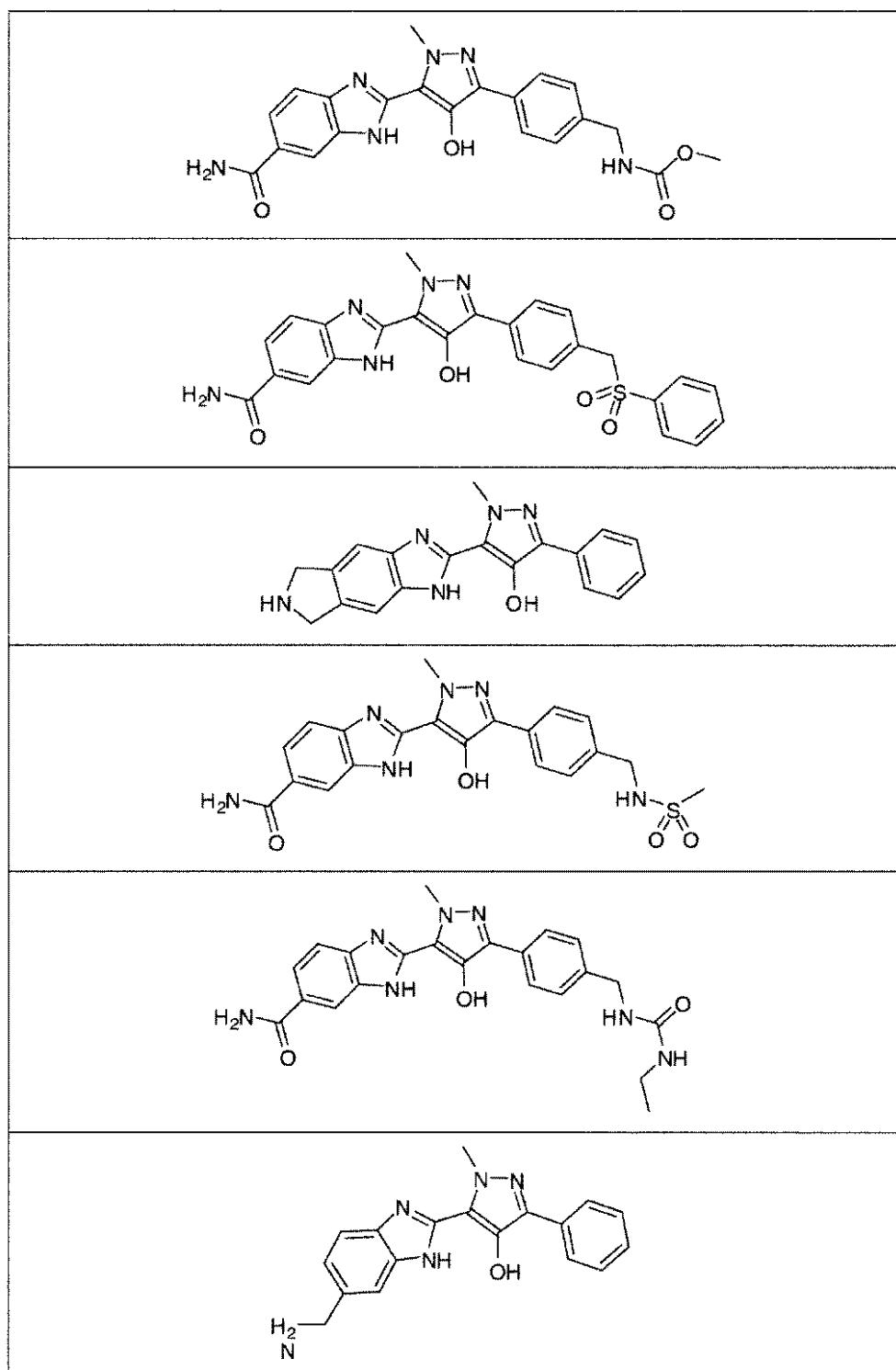


30



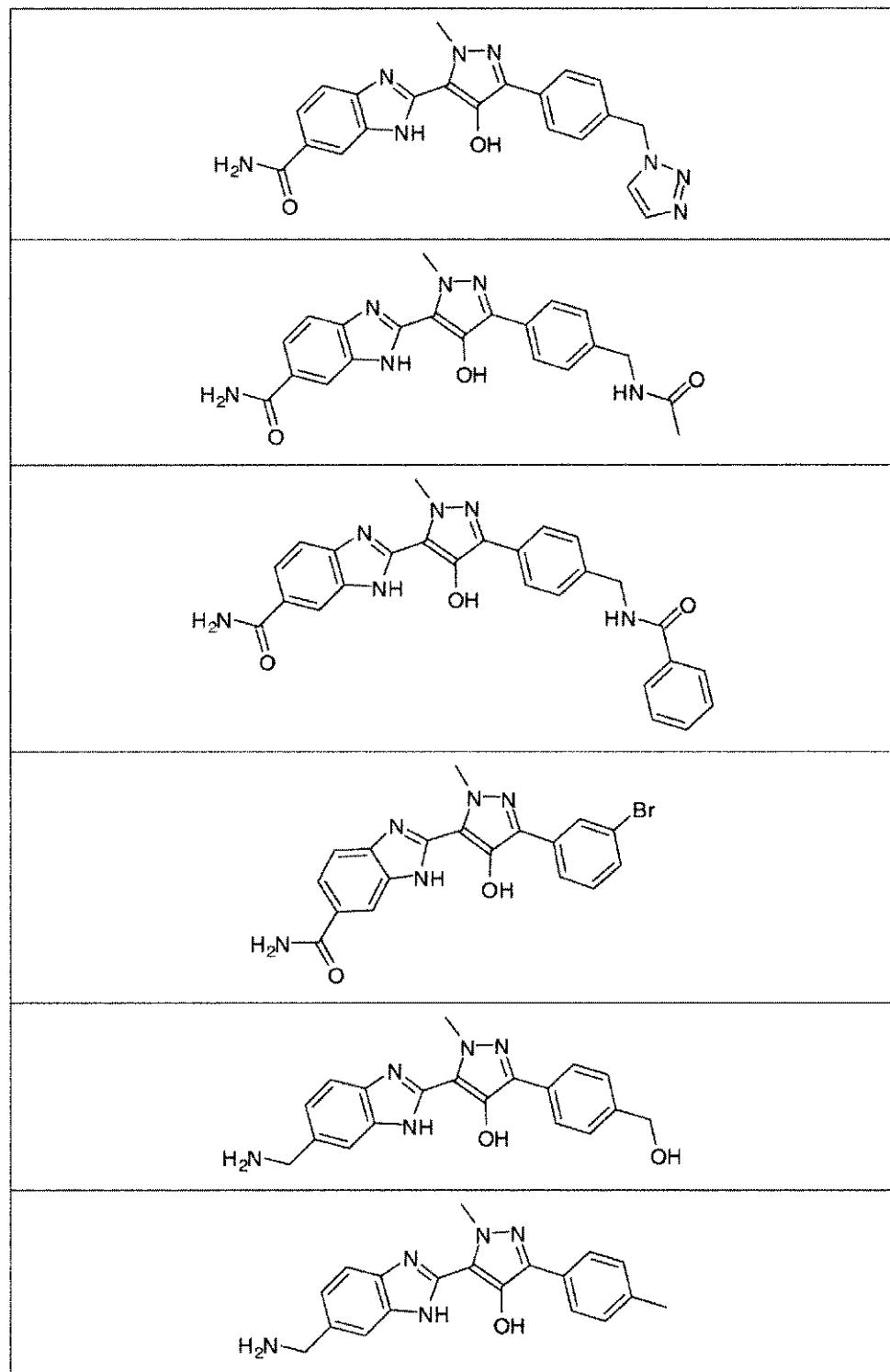
【0166】

【化 4 2】



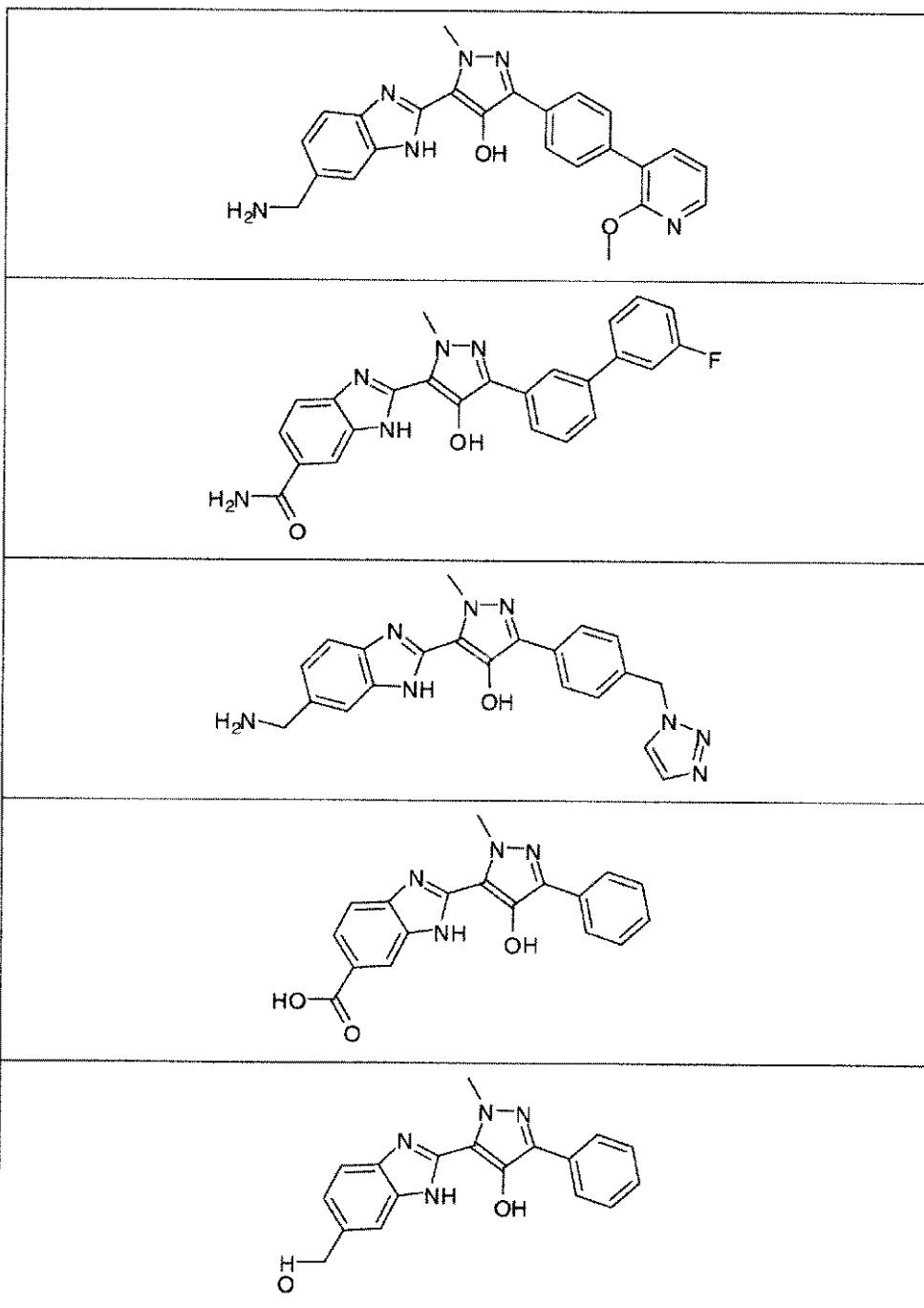
【0167】

【化 4 3】



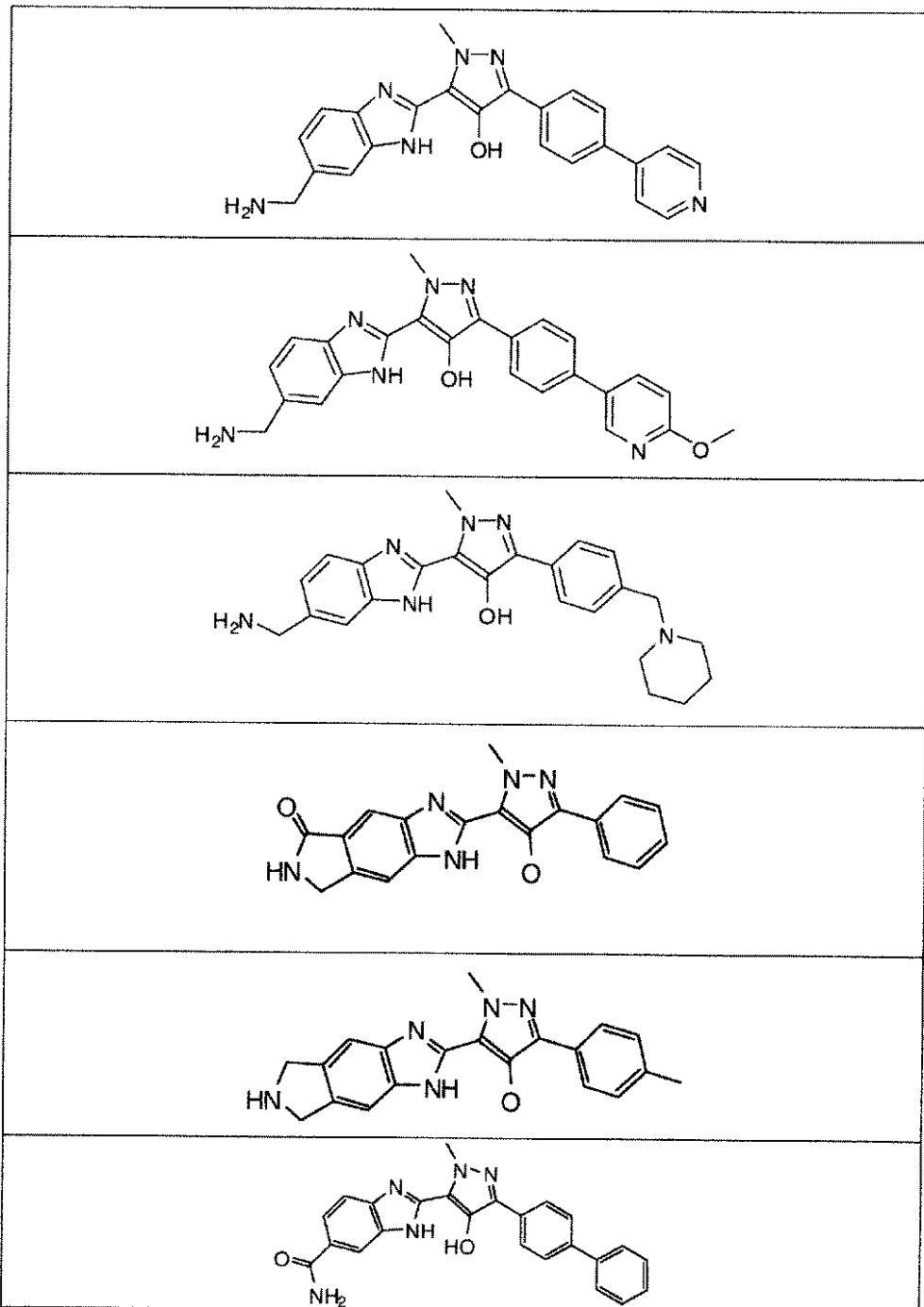
【0168】

【化 4 4】



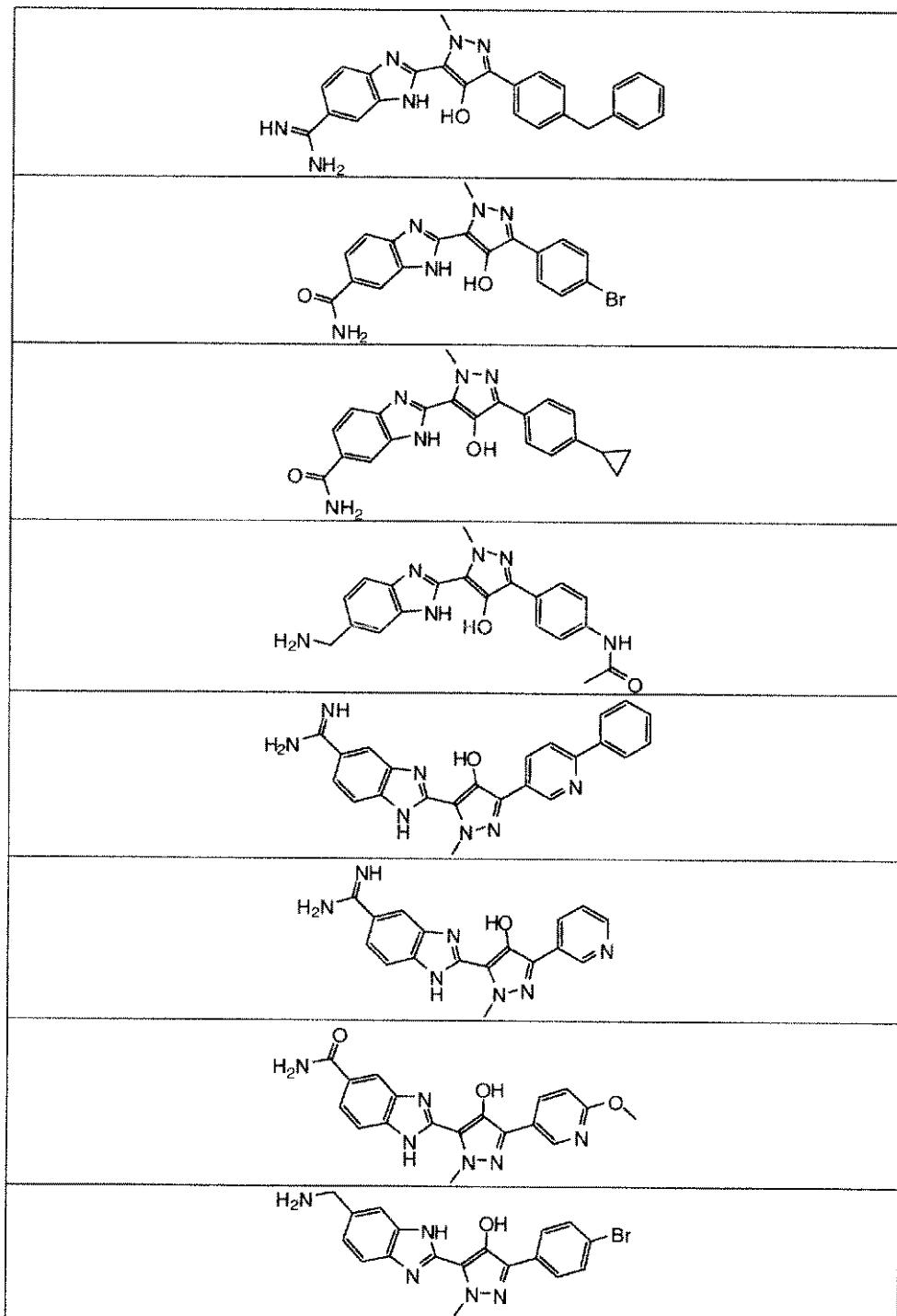
【0169】

【化45】



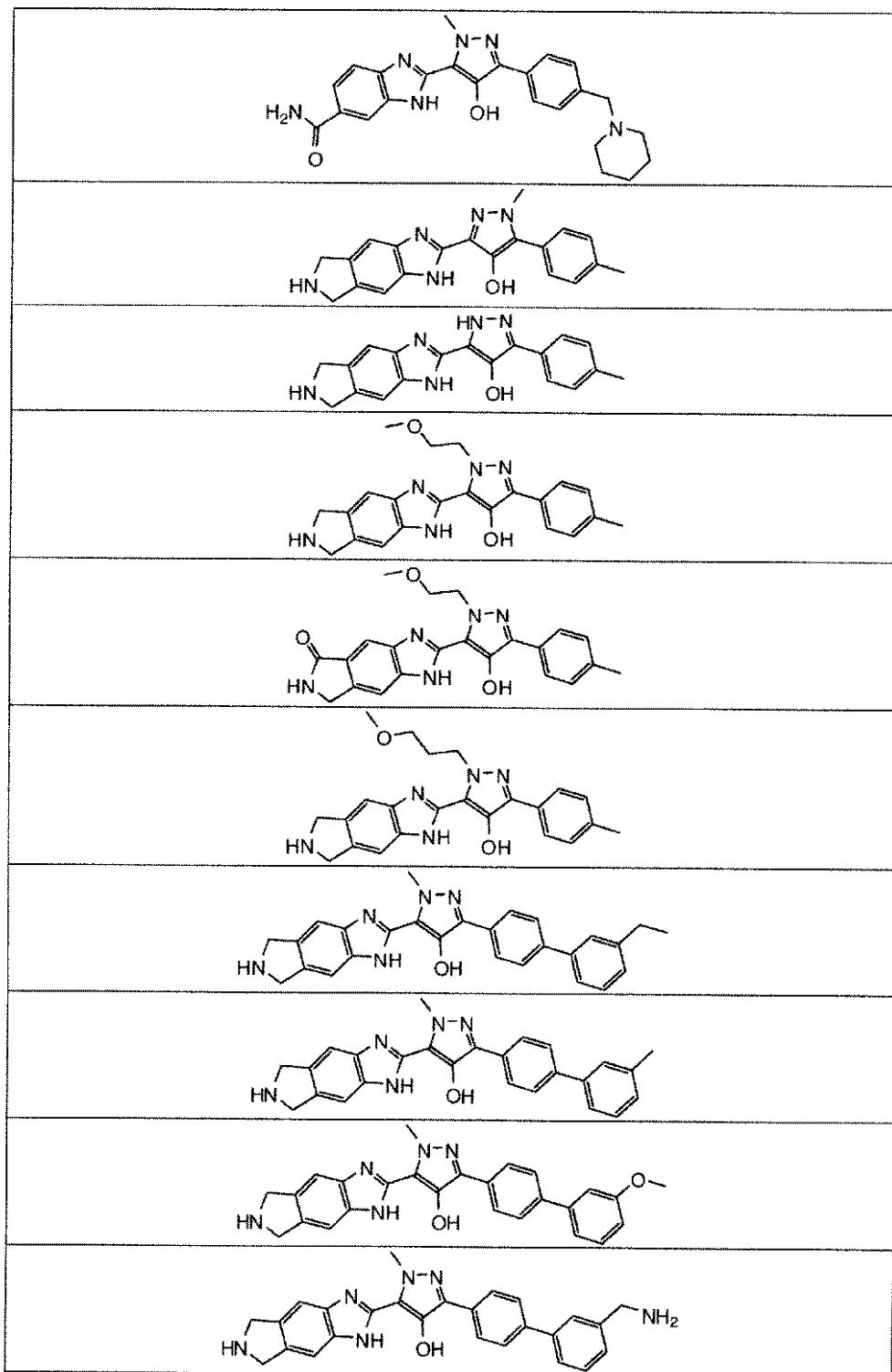
【0170】

【化 4 6】



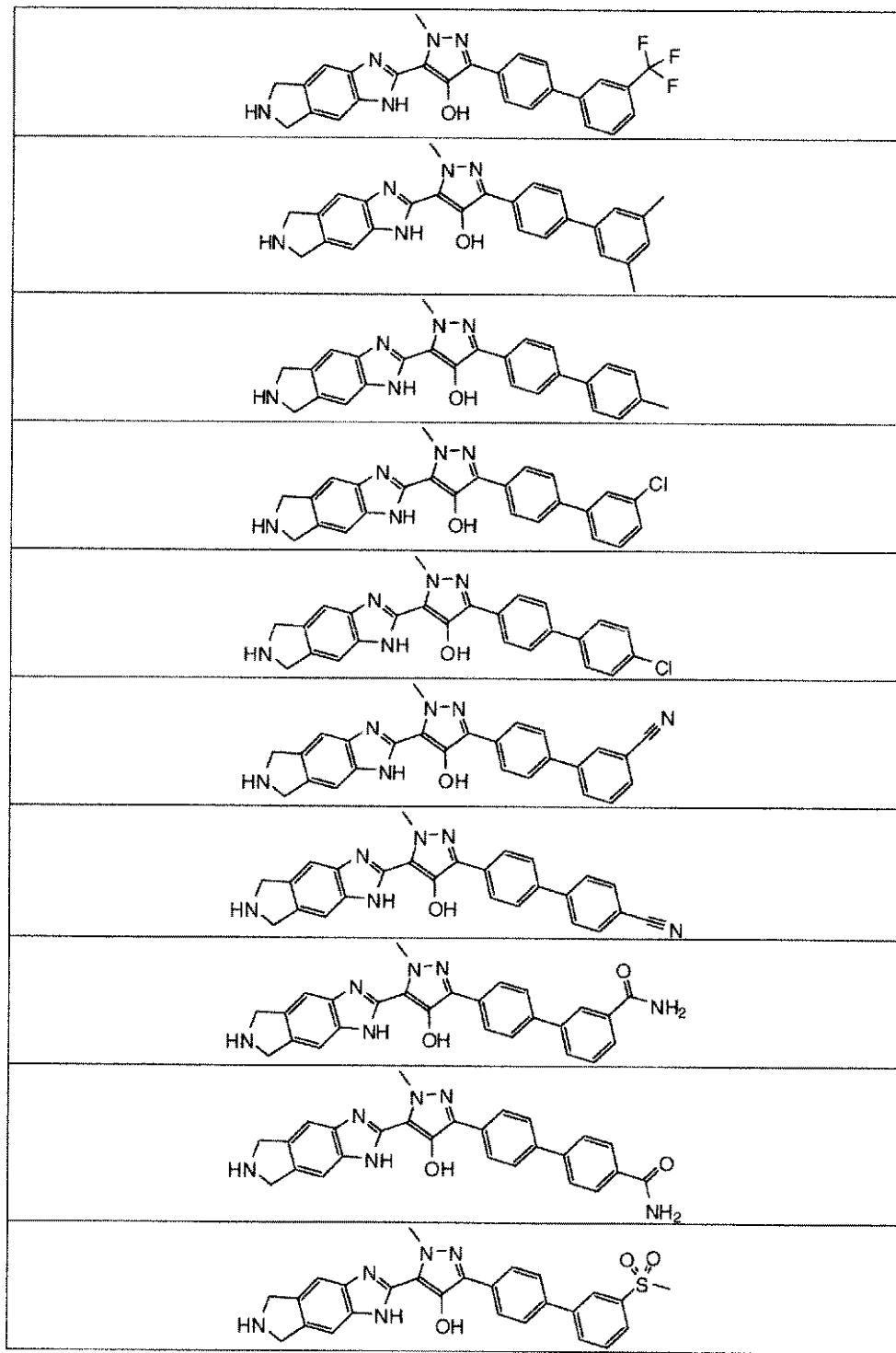
【0171】

【化47】



【0172】

【化 4 8】



【0173】

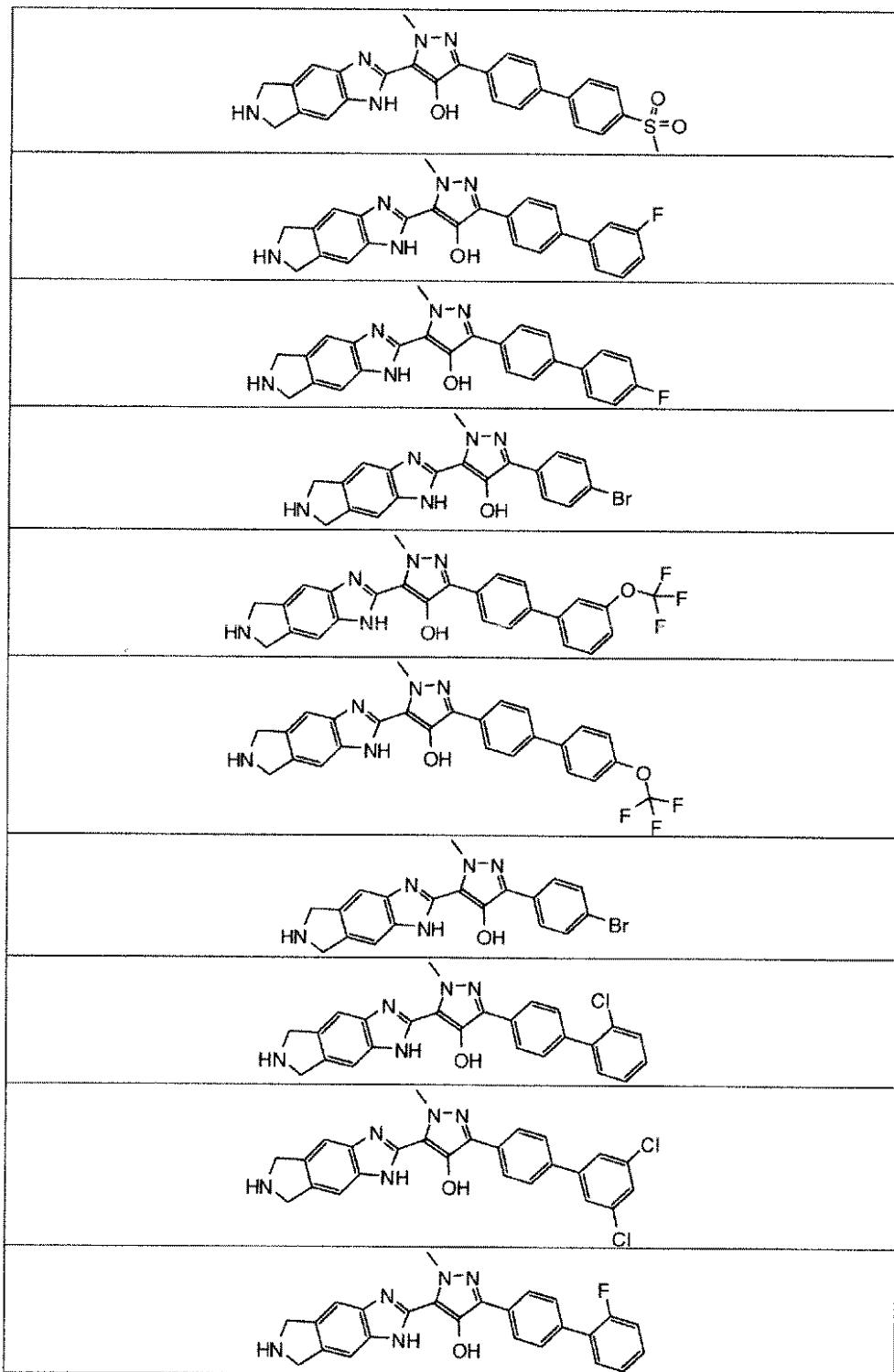
10

20

30

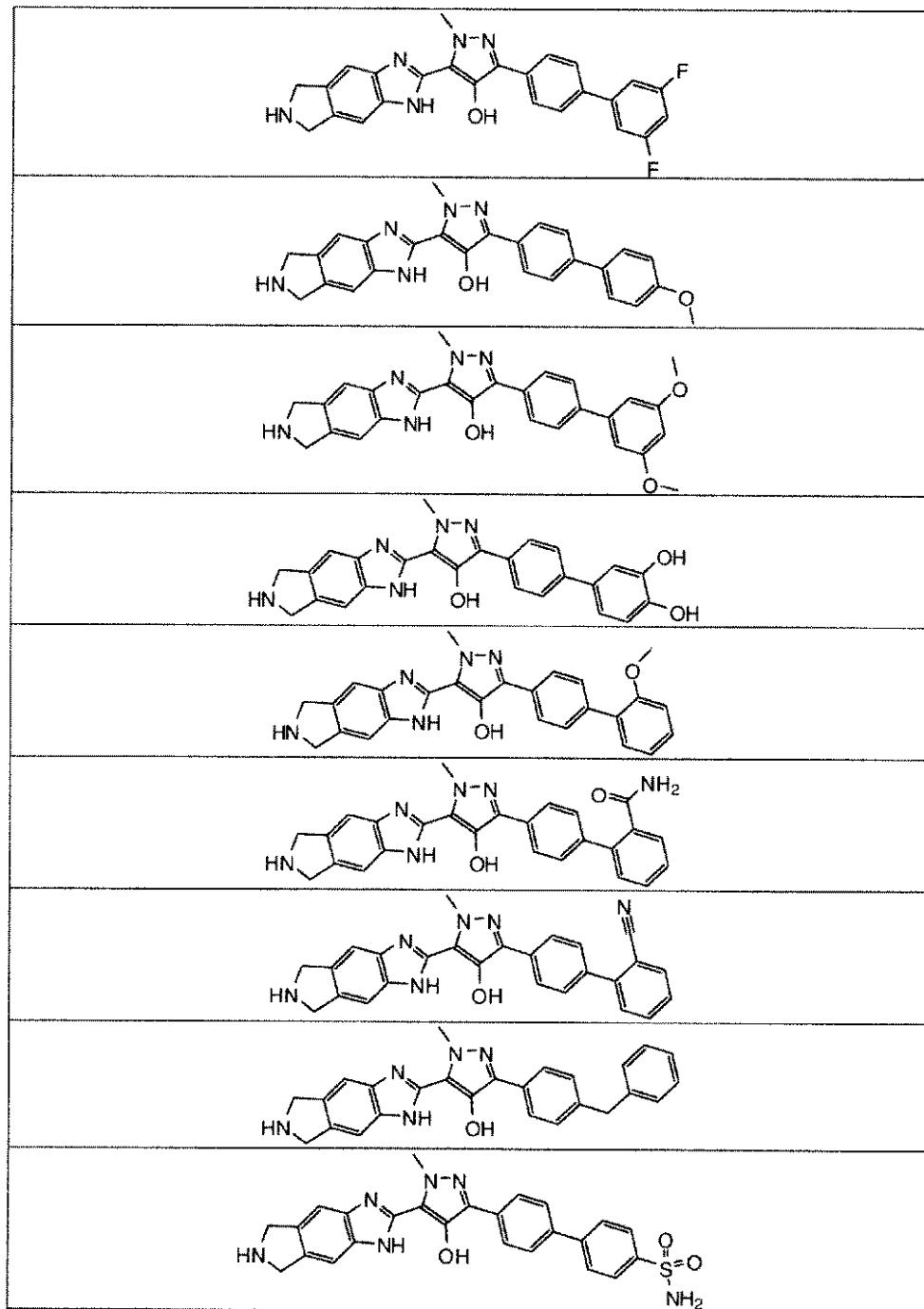
40

【化49】



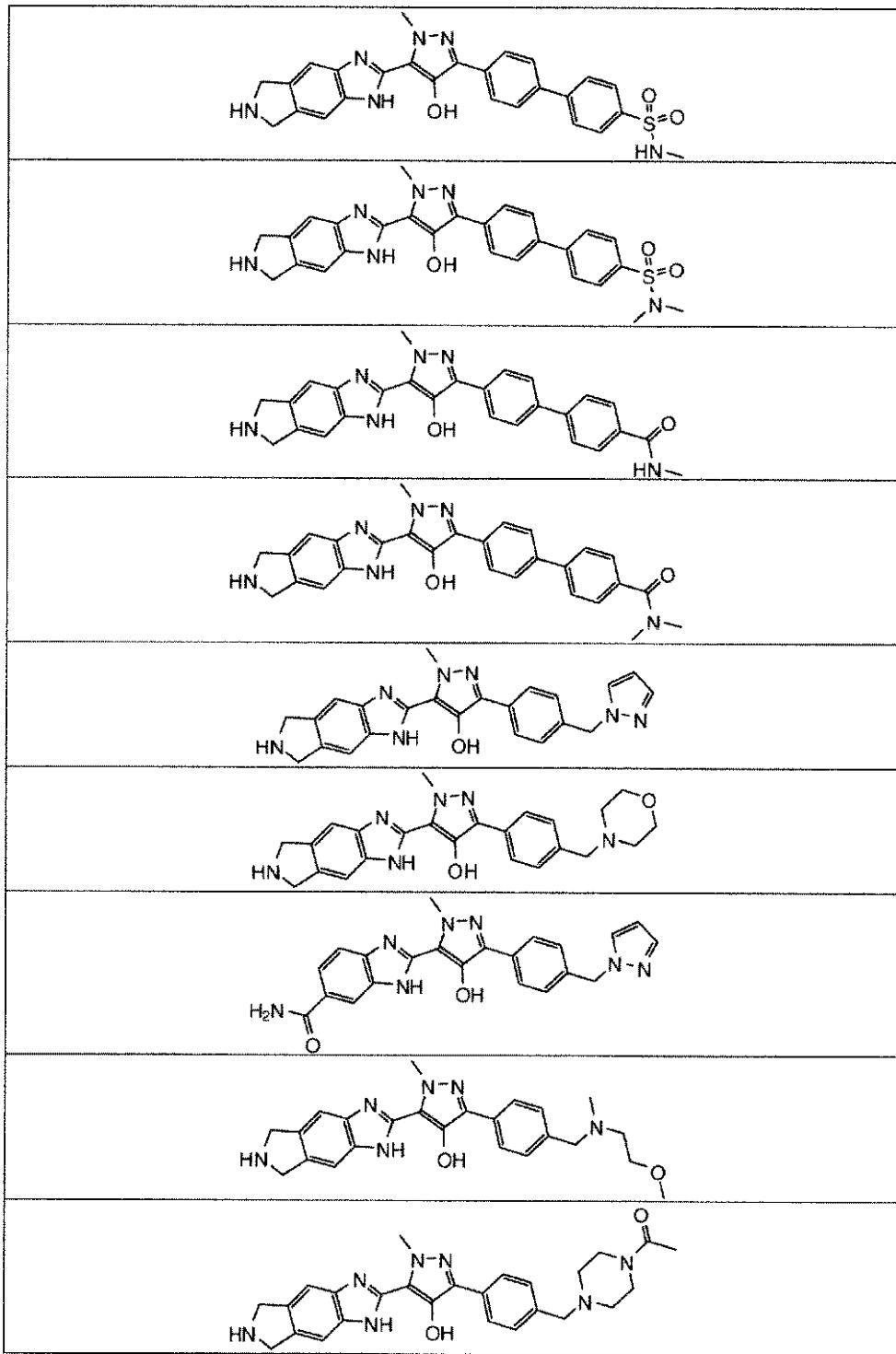
【0174】

【化 5 0】



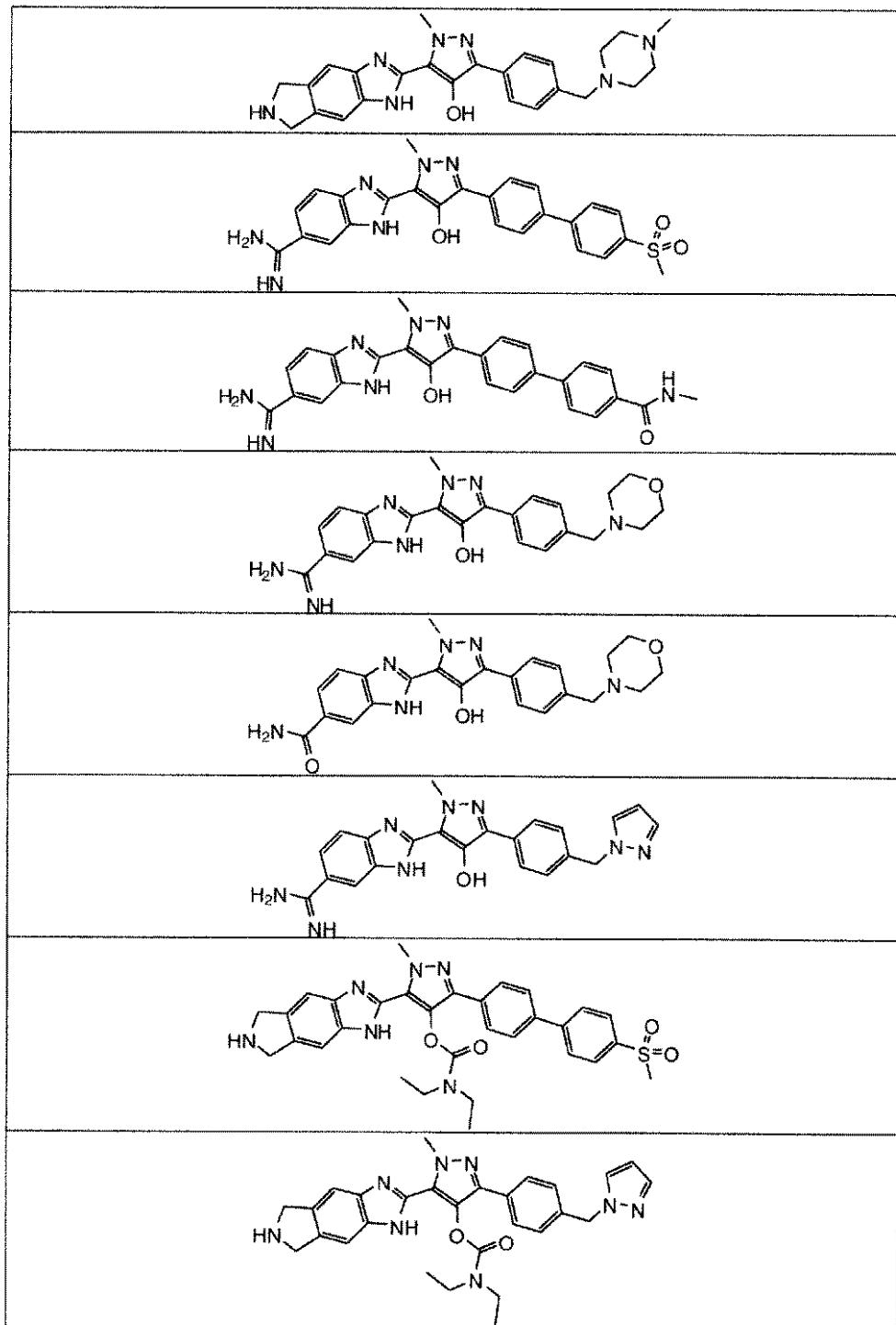
【0175】

【化 5 1】



【0176】

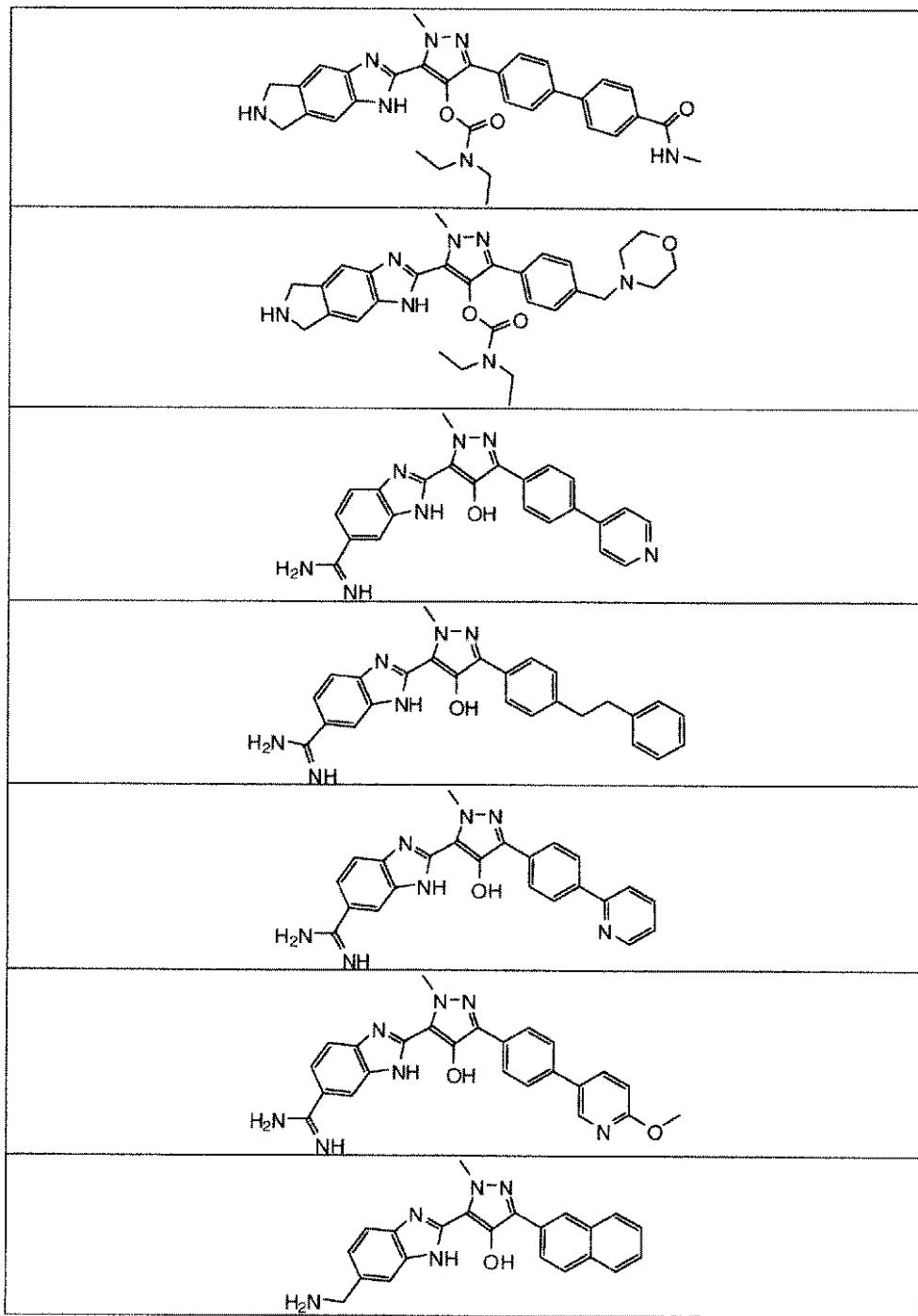
【化 5 2】



【0177】

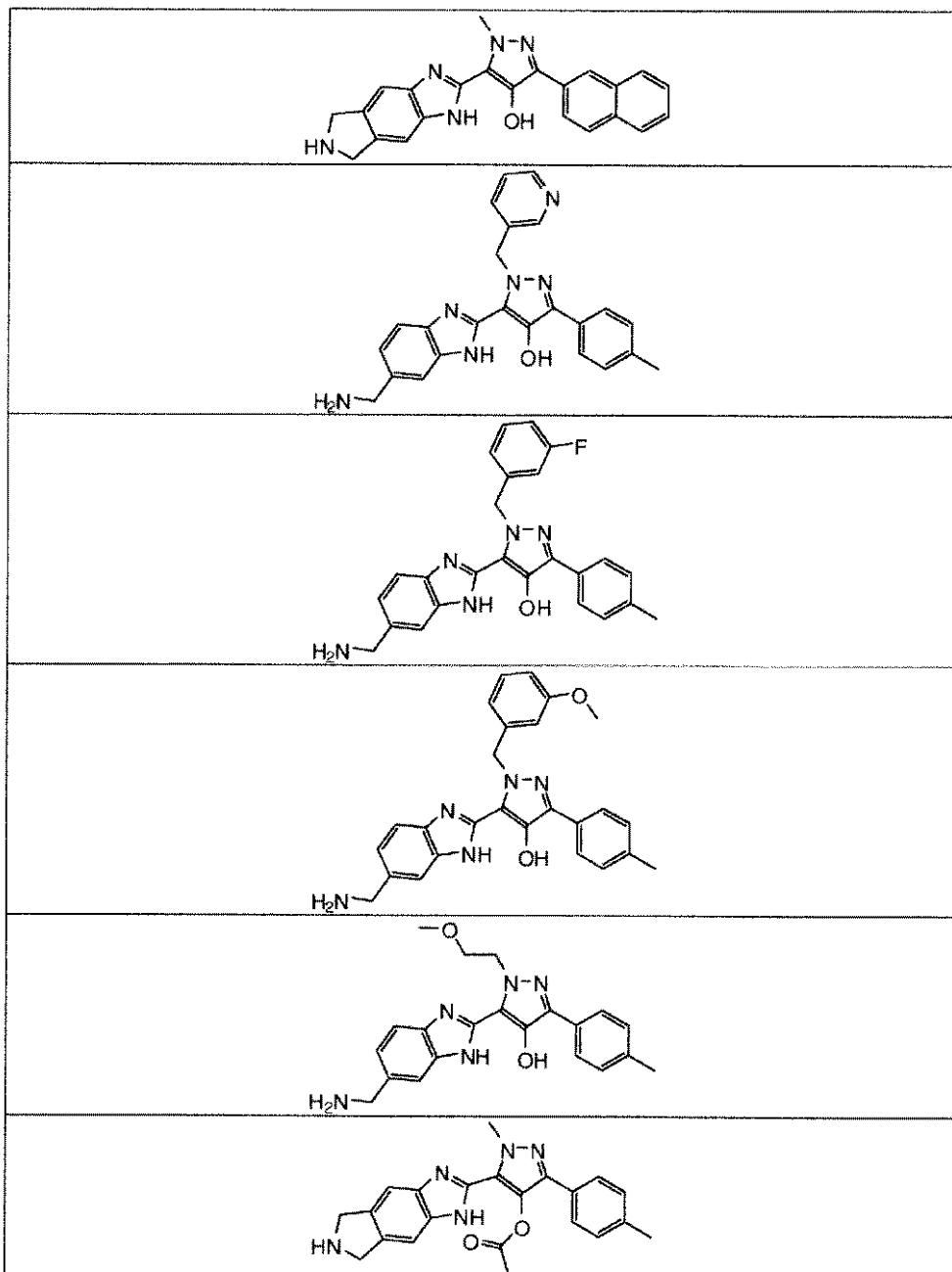
40

【化 5 3】



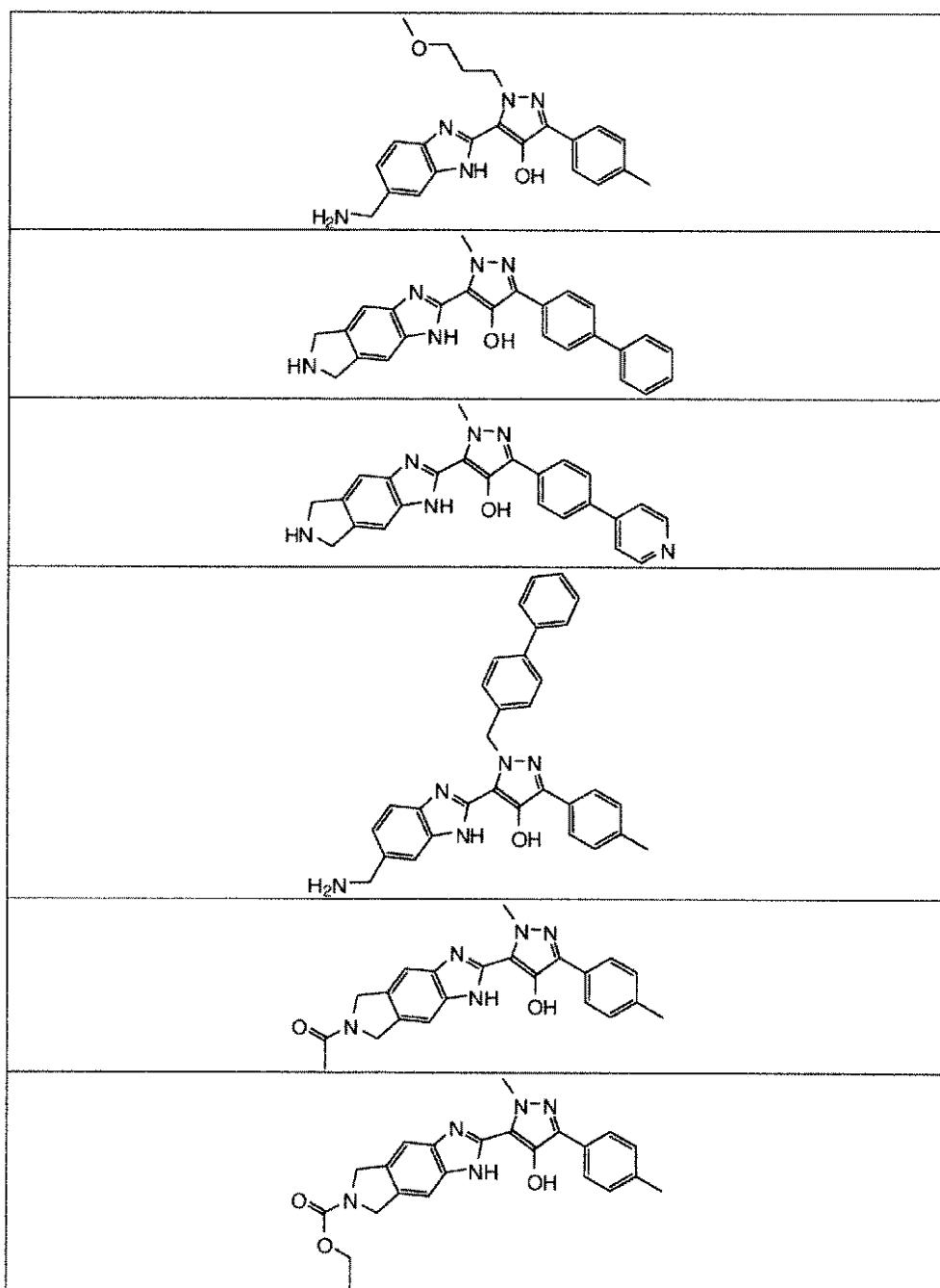
【0178】

【化 5 4】



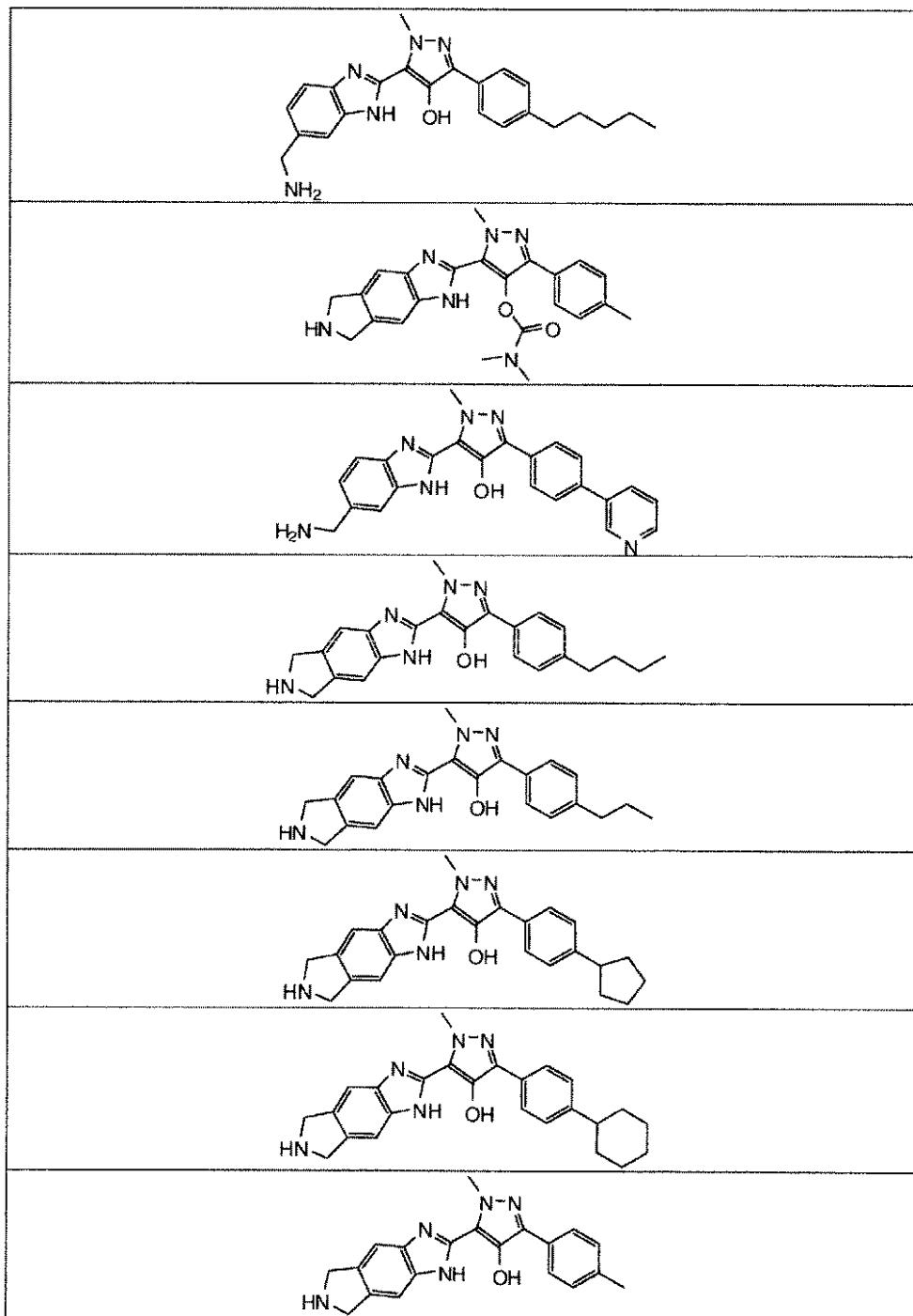
【0179】

【化 5 5】



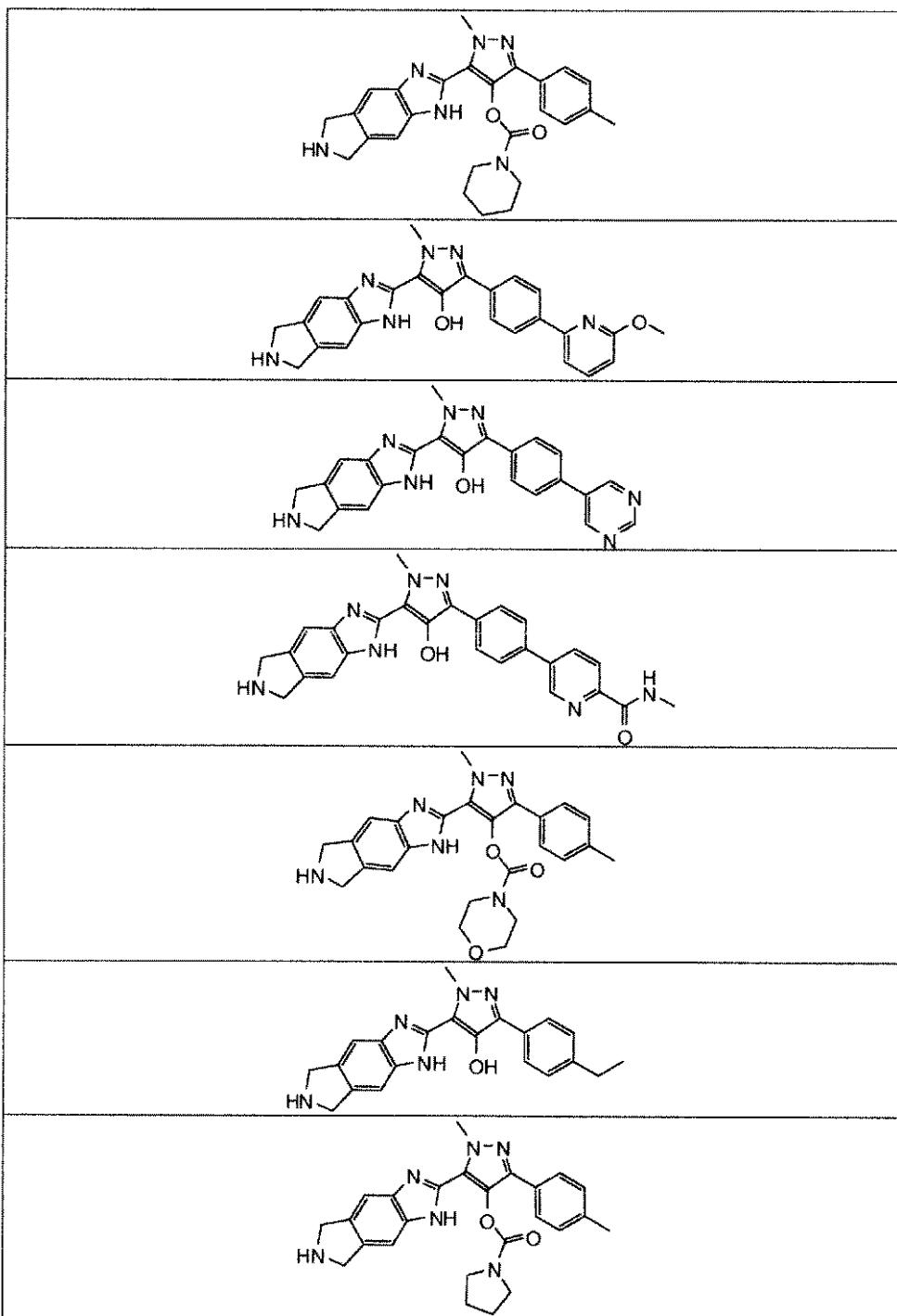
【0180】

【化 5 6】



【0181】

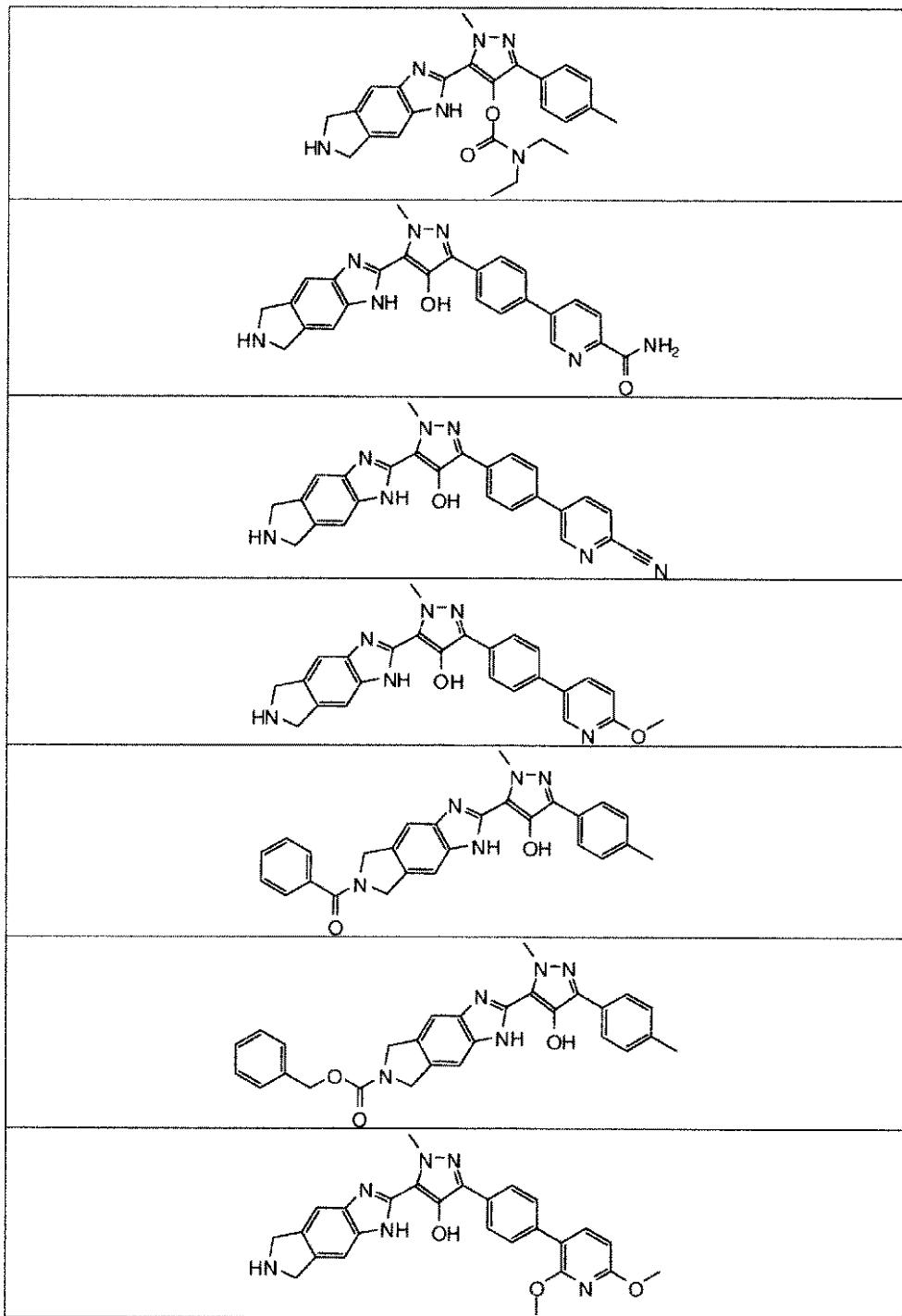
【化 5 7】



【0182】

40

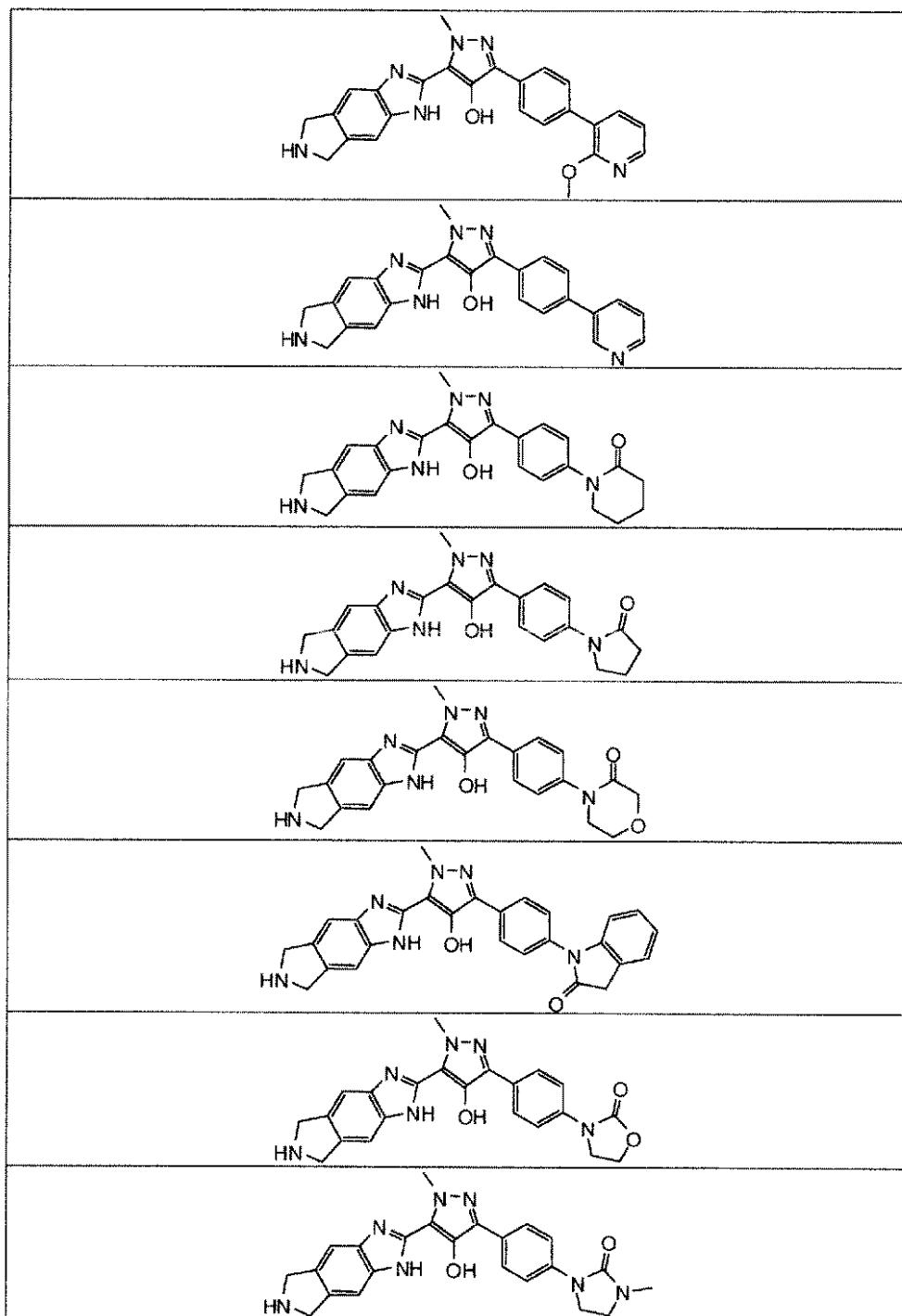
【化 5 8】



【0183】

40

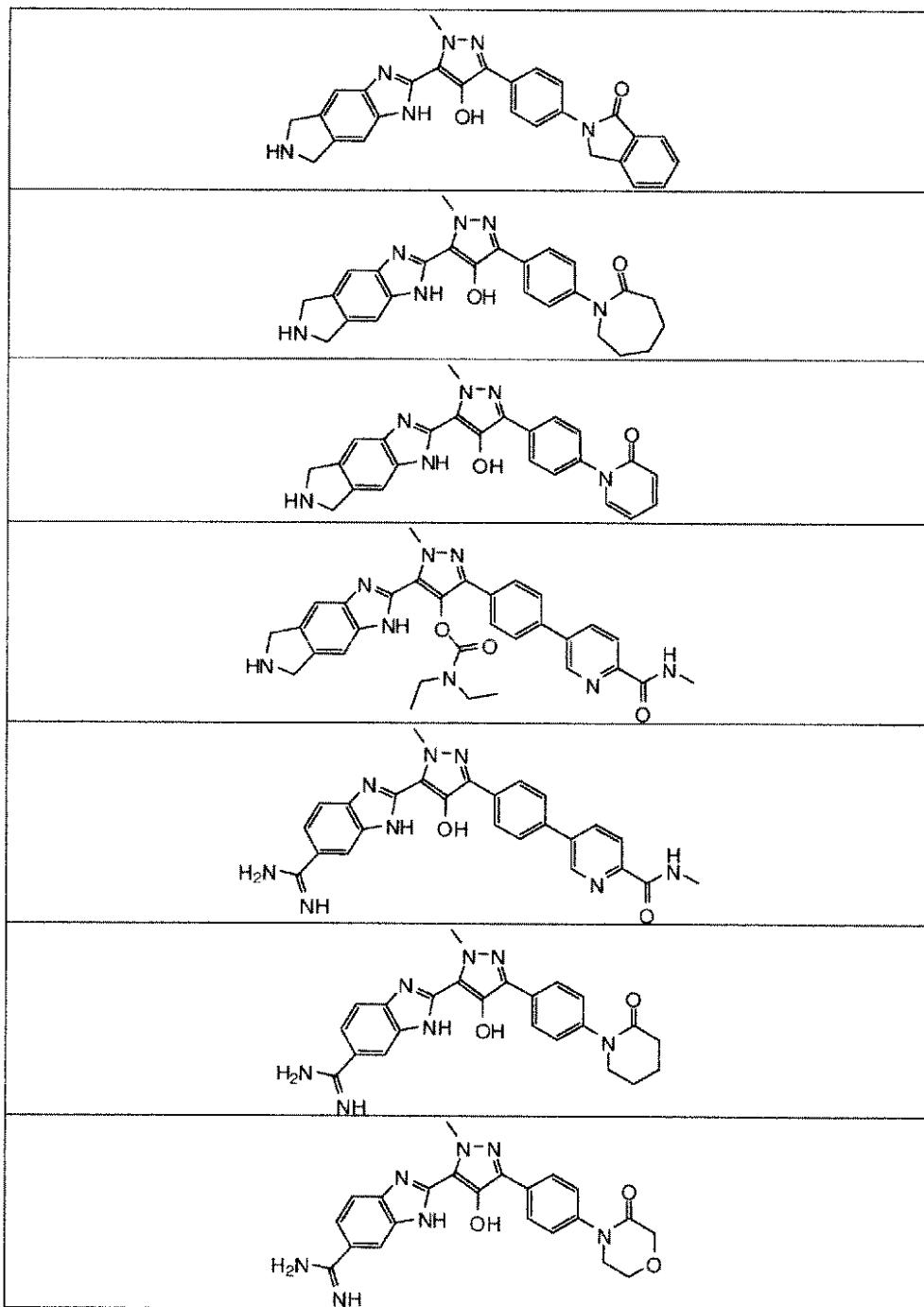
【化 5 9】



【0184】

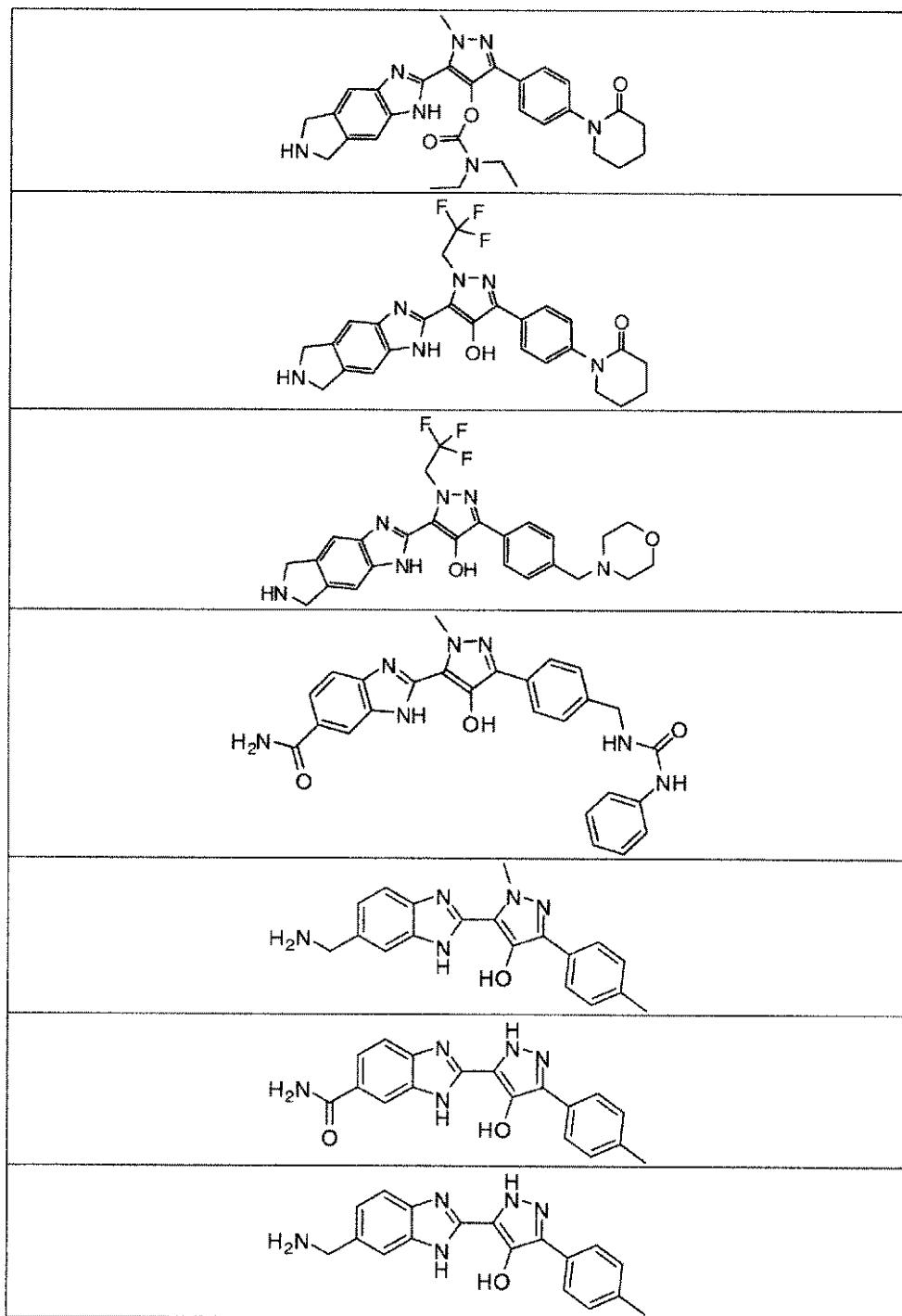
40

【化 6 0】



【0185】

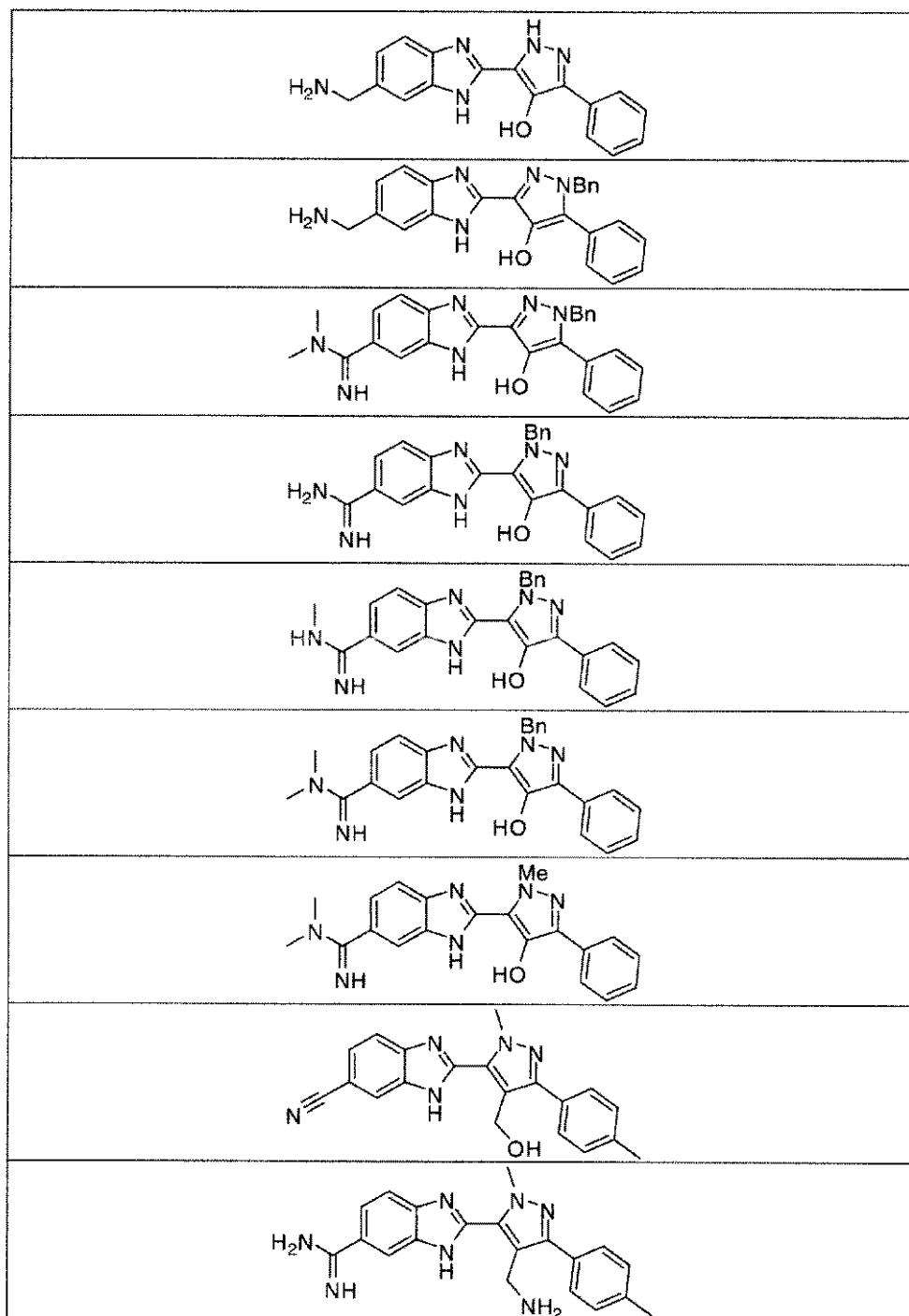
【化 6 1】



【0186】

40

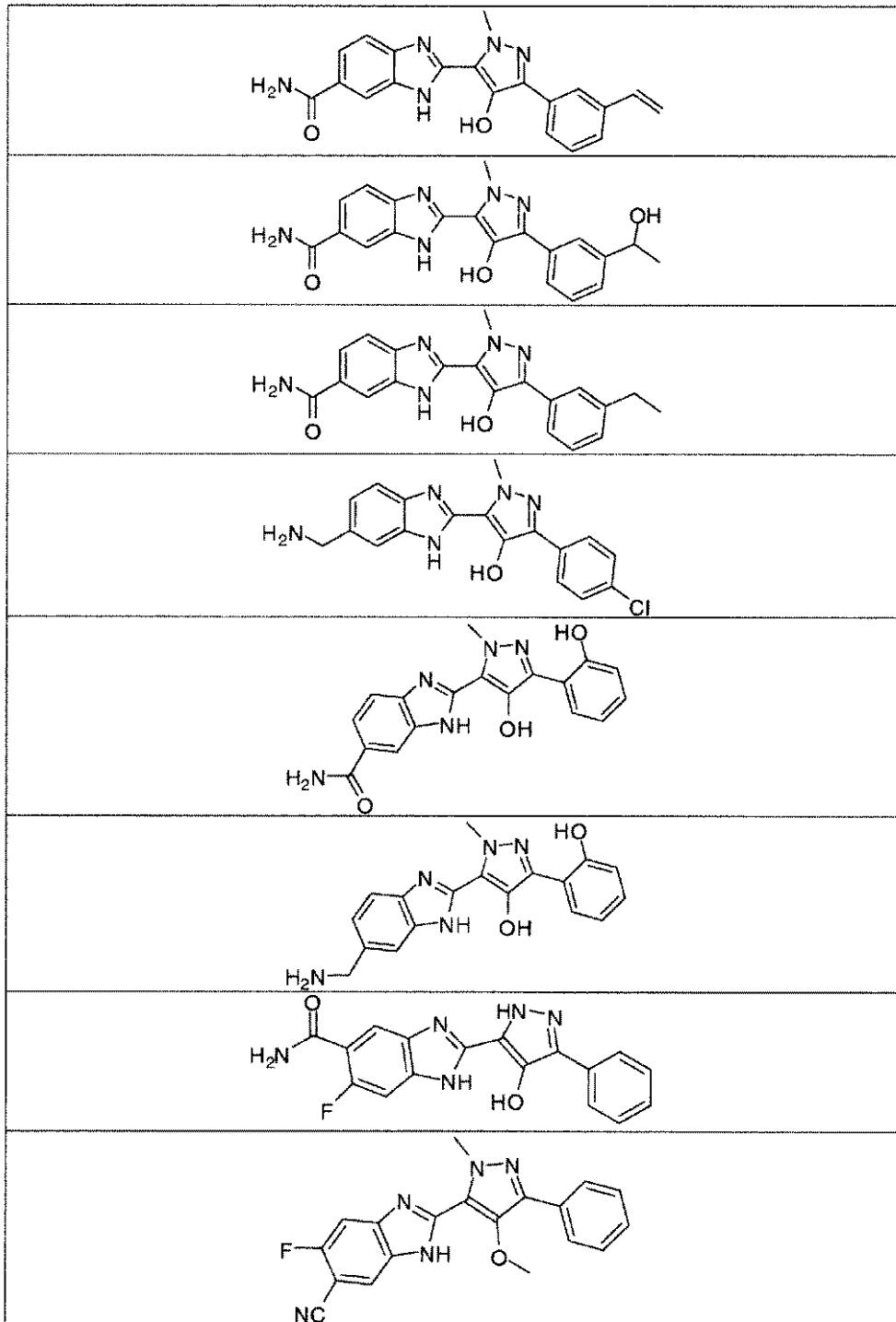
【化 6 2】



【0187】

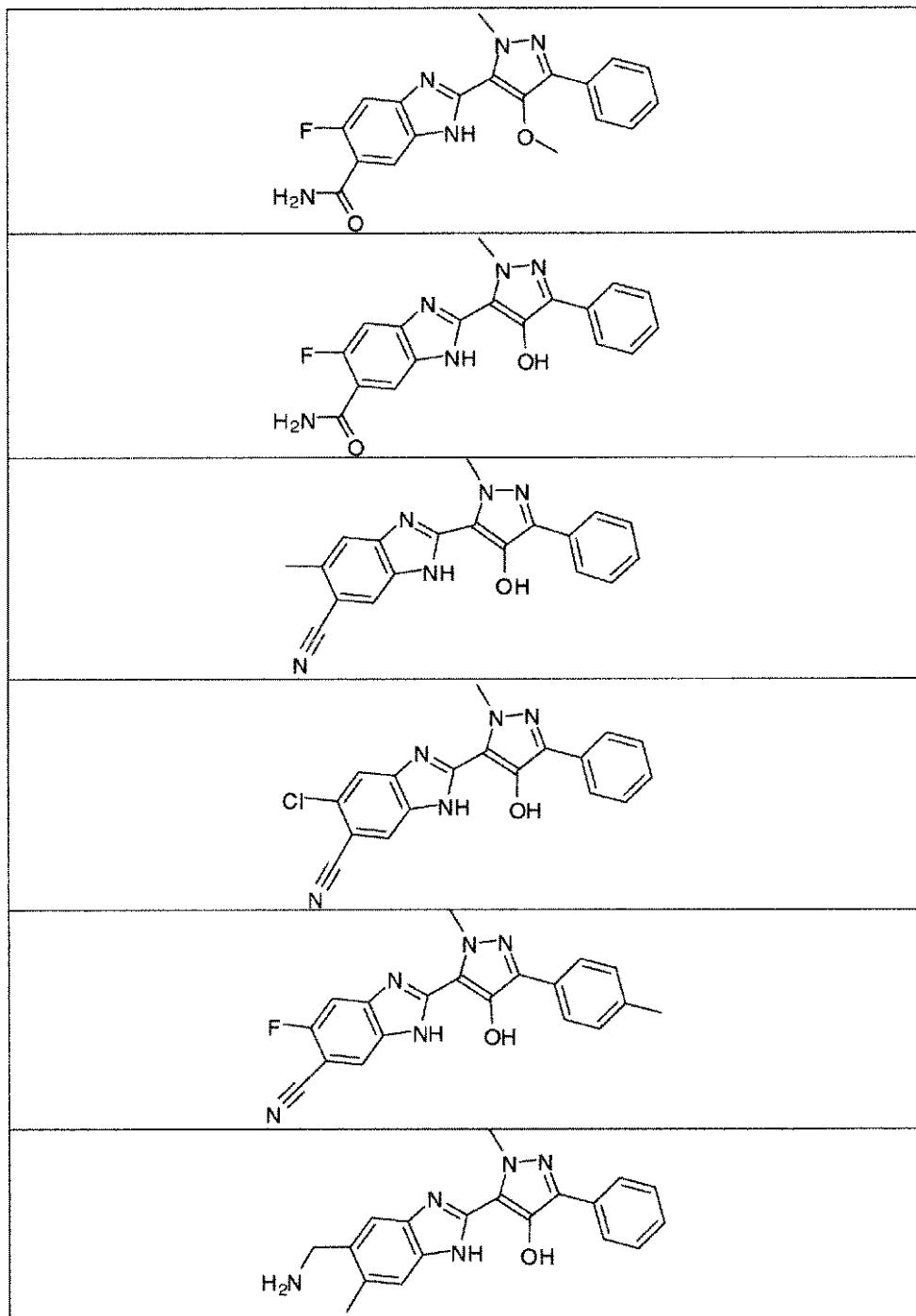
40

【化 6 3】



【 0 1 8 8 】

【化 6 4】



【0189】

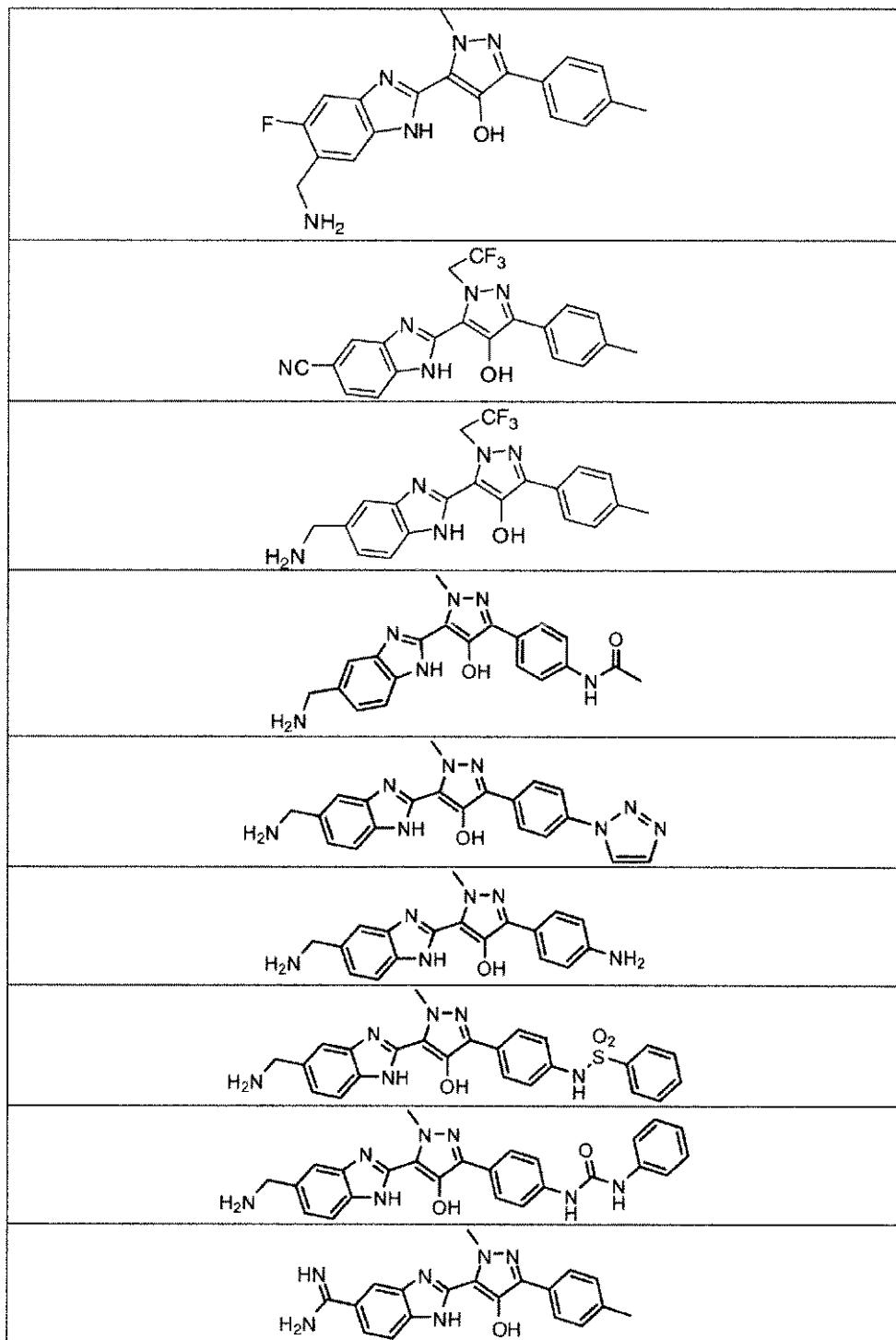
40

10

20

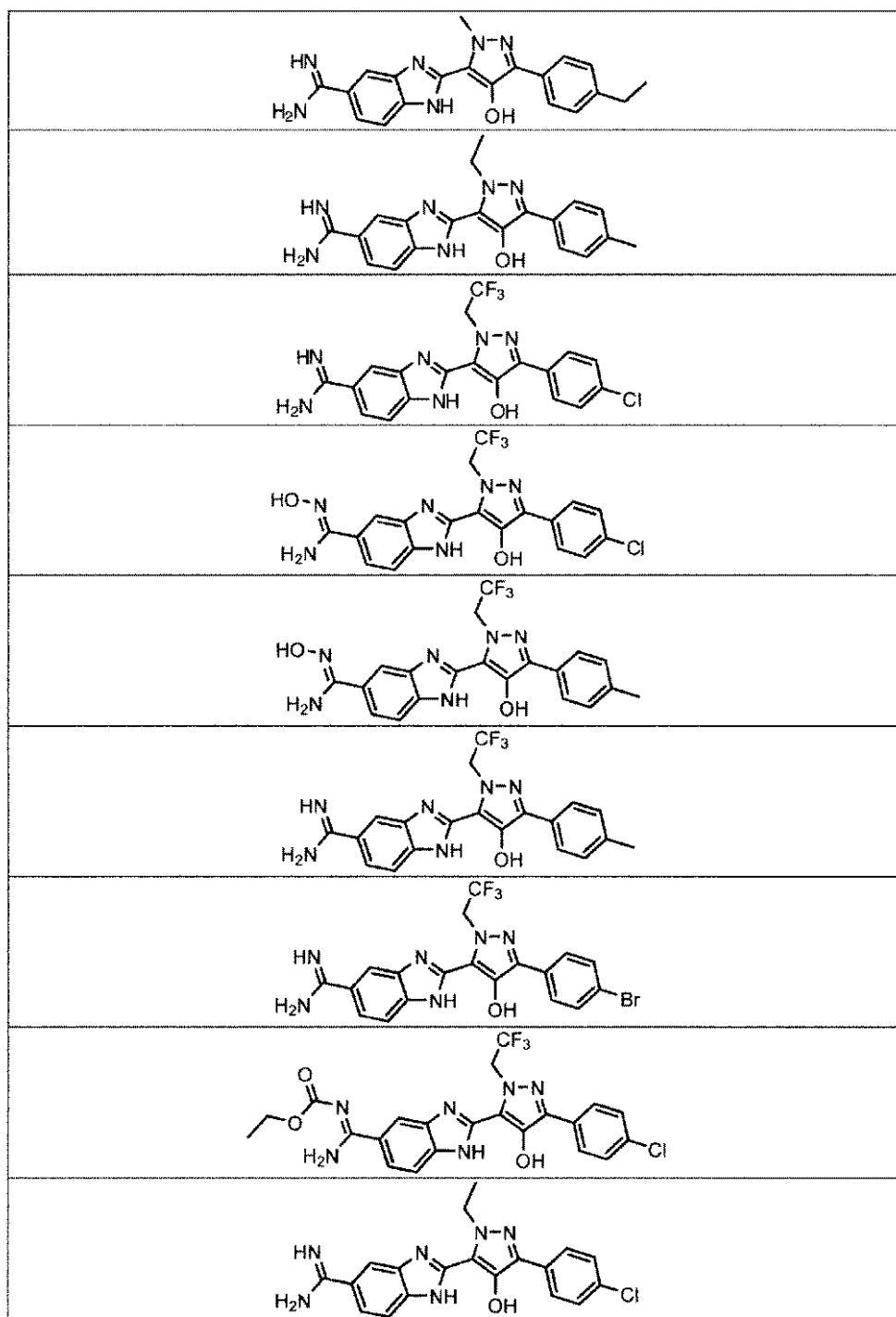
30

【化 6 5】



【 0 1 9 0 】

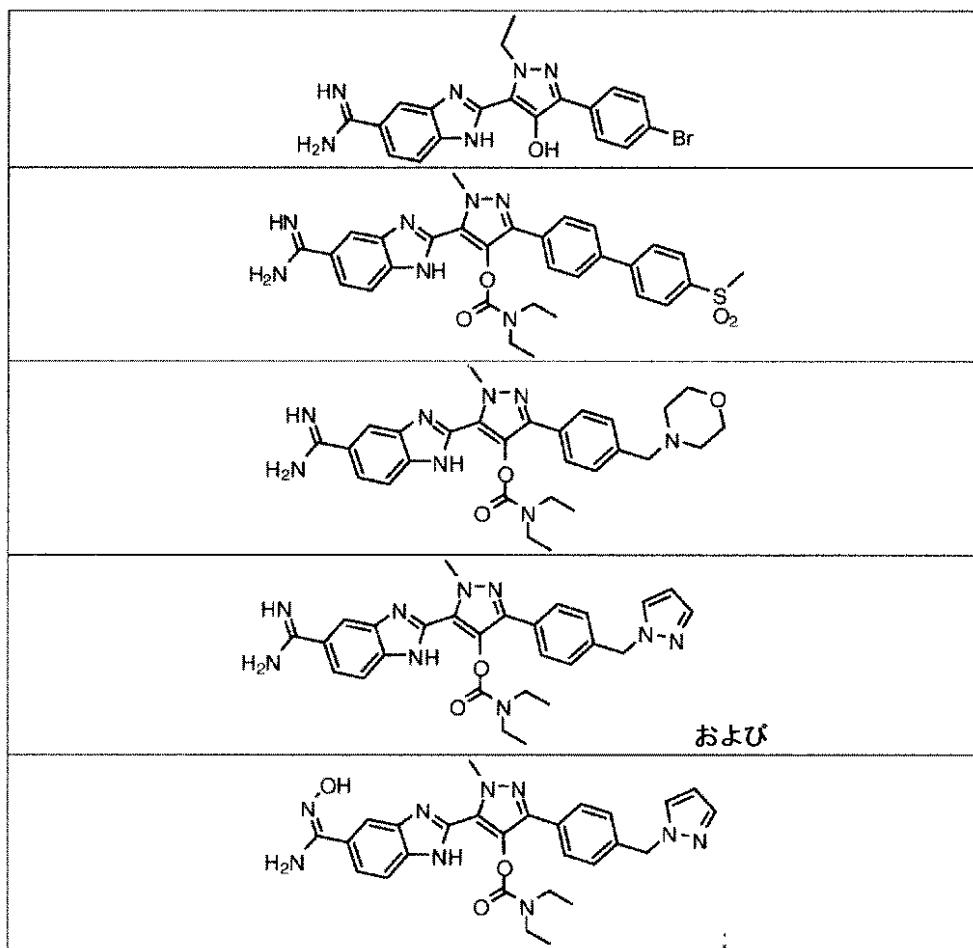
【化 6 6】



【0191】

40

【化67】

(式中、B<sub>n</sub> = ベンジルである)。

【0192】

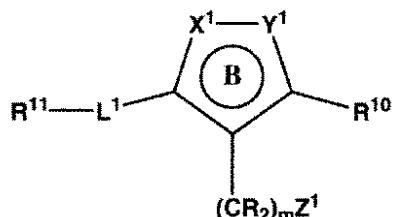
他の実施形態において、式Iの化合物は、単離および精製形態である。

【0193】

他の実施形態において、本発明は、式(II)の化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物またはエステルを提供する：

【0194】

【化68】



式II

(式中、

環原子X<sup>1</sup>およびY<sup>1</sup>を示されているように有する環Bは、ヘテロアリール環であり；X<sup>1</sup>は、NまたはNRであり；Y<sup>1</sup>は、N、NR、OまたはSであり；L<sup>1</sup>は、-C(=O)N(R)-、-N(R)-C(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>NR-および-N(R)S(=O)<sub>2</sub>-から成る群から選択され；

各Rは、独立して、Hまたはアルキルであり；

10

20

30

40

50

$R^{10}$  は、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、およびヘテロアリールから成る群から選択され、ここで、該シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリールまたはヘテロアリール環のそれぞれが、隣接する炭素原子上に置換基を有する場合、該置換基は、任意に、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5～6員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、またはヘテロアリールを形成してもよく；

$R^{11}$  は、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、およびヘテロアリールから成る群から選択され、ここで、該シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリールまたはヘテロアリール環のそれぞれが、隣接する炭素原子上に置換基を有する場合、該置換基は、任意に、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5～6員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、またはヘテロアリールを形成してもよく；

$m$  は、0～2 であり；

$Z^1$  は、 $-OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)OR^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2N(R^6)$  から成る群から選択され；

$R^4$  は、H またはアルキルであり；

各  $R^5$  および  $R^6$  は、独立して、H およびアルキルから成る群から選択され；

但し、下記を条件とする：(i)  $R^{11}$  がフェニルであるとき、該フェニルは非置換であるか、または  $-(C=NR)NR_2$  以外の基によって置換され、(ii)  $L^1$  が窒素原子を介して B 環に結合している  $-N(R)C(=O)$  であるとき、 $R^{11}$  は非置換フェニル以外である)。

#### 【0195】

他の実施形態において、式 II において、 $X^1$  は N であり、 $Y^1$  は NR である。

#### 【0196】

他の実施形態において、式 II において、 $X^1$  は NR であり、 $Y^1$  は N である。

#### 【0197】

他の実施形態において、式 II において、 $L^1$  は  $-N(R)C(=O)-$  または  $-C(=O)N(R)-$  である。

#### 【0198】

他の実施形態において、式 II において、 $L^1$  は  $-N(R)C(=O)-$  である。

#### 【0199】

他の実施形態において、式 II において、 $L^1$  は  $-NH C(=O)-$  である。

#### 【0200】

他の実施形態において、式 II において、 $R^{10}$  はアリールである。

#### 【0201】

他の実施形態において、式 II において、 $R^{10}$  はアリールであり、該  $R^{10}$  アリールはフェニルであり、該フェニルは、下記から成る群から選択される 1～4 個の置換基で任意に置換されている：シアノ、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、および  $-C(O)NR^5R^6$ 。

#### 【0202】

他の実施形態において、式 II において、 $R^{10}$  はアリールであり、該  $R^{10}$  アリールはフェニルであり、該フェニルは、クロロおよびメトキシから成る群から選択される 1～4 個の置換基で任意に置換されている。

#### 【0203】

他の実施形態において、式 II において、 $X^1$  は N であり、 $Y^1$  は NR であり、 $Y^1$  は、NH、および N(ベンジル) から成る群から選択される。

#### 【0204】

他の実施形態において、式IIにおいて、 $X^1$ はNRであり、 $Y^1$ はNであり、 $X^1$ は、NH、N(メチル)、N(エチル)、N(ベンジル)、およびN(p-メトキシベンジル)から成る群から選択される。

## 【0205】

他の実施形態において、式IIにおいて、mは0である。

## 【0206】

他の実施形態において、式IIにおいて、 $Z^1$ はOR<sup>4</sup>である。

## 【0207】

他の実施形態において、式IIにおいて、 $Z^1$ はOR<sup>4</sup>であり、 $Z^1$ は、OH、メトキシ、エトキシ、4-メトキシベンジルオキシ、およびベンジルオキシから成る群から選択される。 10

## 【0208】

他の実施形態において、式IIにおいて、 $R^{11}$ はアリールである。

## 【0209】

他の実施形態において、式IIにおいて、 $R^{11}$ はアリールであり、該 $R^{11}$ アリールはフェニルであり、該フェニルは、下記から成る群から独立して選択される1~4個の置換基で任意に置換されている：シアノ、-OR<sup>4</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、-C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(=O)アリール。

## 【0210】

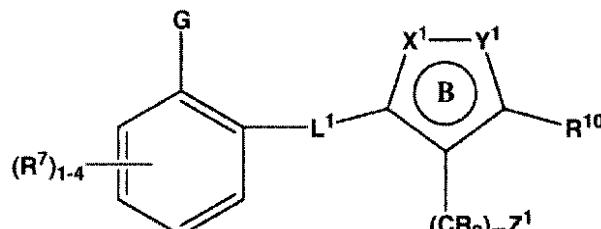
他の実施形態において、式IIにおいて、 $R^{11}$ はアリールであり、該 $R^{11}$ アリールはフェニルであり、該フェニルは、下記から成る群から独立して選択される1~4個の置換基で任意に置換されている：シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、-NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)CF<sub>3</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)(フェニル、ベンジルおよびベンジルオキシ成分で置換されたピラゾリル)、および-NHC(=O)CH<sub>3</sub>。 20

## 【0211】

他の実施形態において、式IIの化合物は、式IIAの化合物である：

## 【0212】

## 【化69】



式IIA

(式中、

環原子X<sup>1</sup>およびY<sup>1</sup>を示されているように有する環Bは、ヘテロアリール環であり；  
X<sup>1</sup>は、NまたはNRであり；

Y<sup>1</sup>は、N、NR、OまたはSであり；

L<sup>1</sup>は、-C(=O)N(R)-、-N(R)-C(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>NR-  
および-N(R)S(=O)<sub>2</sub>-から成る群から選択され；

Gは、ORまたはNRR'であり；

各Rは、独立して、Hまたはアルキルであり；

R'は、H、アルキル、-C(=O)アルキル、-C(=O)ハロアルキル、および-C(=O)ヘテロアリールから成る群から選択され；

各R<sup>7</sup>は、独立して、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(=NRR<sup>5</sup>)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>および-C(O)OR<sup>4</sup>から成る群から選択され；

R<sup>10</sup>は、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、

10

20

30

40

50

アリール、およびヘテロアリールから成る群から選択され、ここで、該シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリールまたはヘテロアリール環のそれぞれが、隣接する炭素原子上に置換基を有する場合、該置換基は、任意に、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5～6員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、またはヘテロアリールを形成してもよく；

mは、0～2であり；

$Z^1$ は、 $-OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)OR^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2N(R^6)$   
2から成る群から選択され；

$R^4$ は、Hまたはアルキルであり；

$R^5$ および $R^6$ は、それぞれ独立して、Hおよびアルキルから成る群から選択される。  
。

#### 【0213】

他の実施形態において、式IIAにおいて、 $L^1$ は、 $-N(R)C(=O)-$ であり、 $L^1$ の $-C(=O)-$ を介してB環に結合している。

#### 【0214】

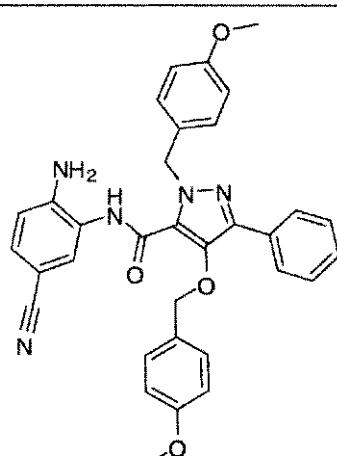
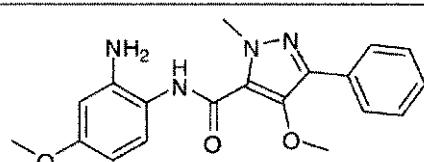
他の実施形態において、式IIAにおいて、各 $R^7$ は、独立して、メトキシ、シアノ、および $-C(=O)NH_2$ から成る群から選択される。

#### 【0215】

他の実施形態において、式IIAの化合物は、下記の化合物から成る群から選択される化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステルである：

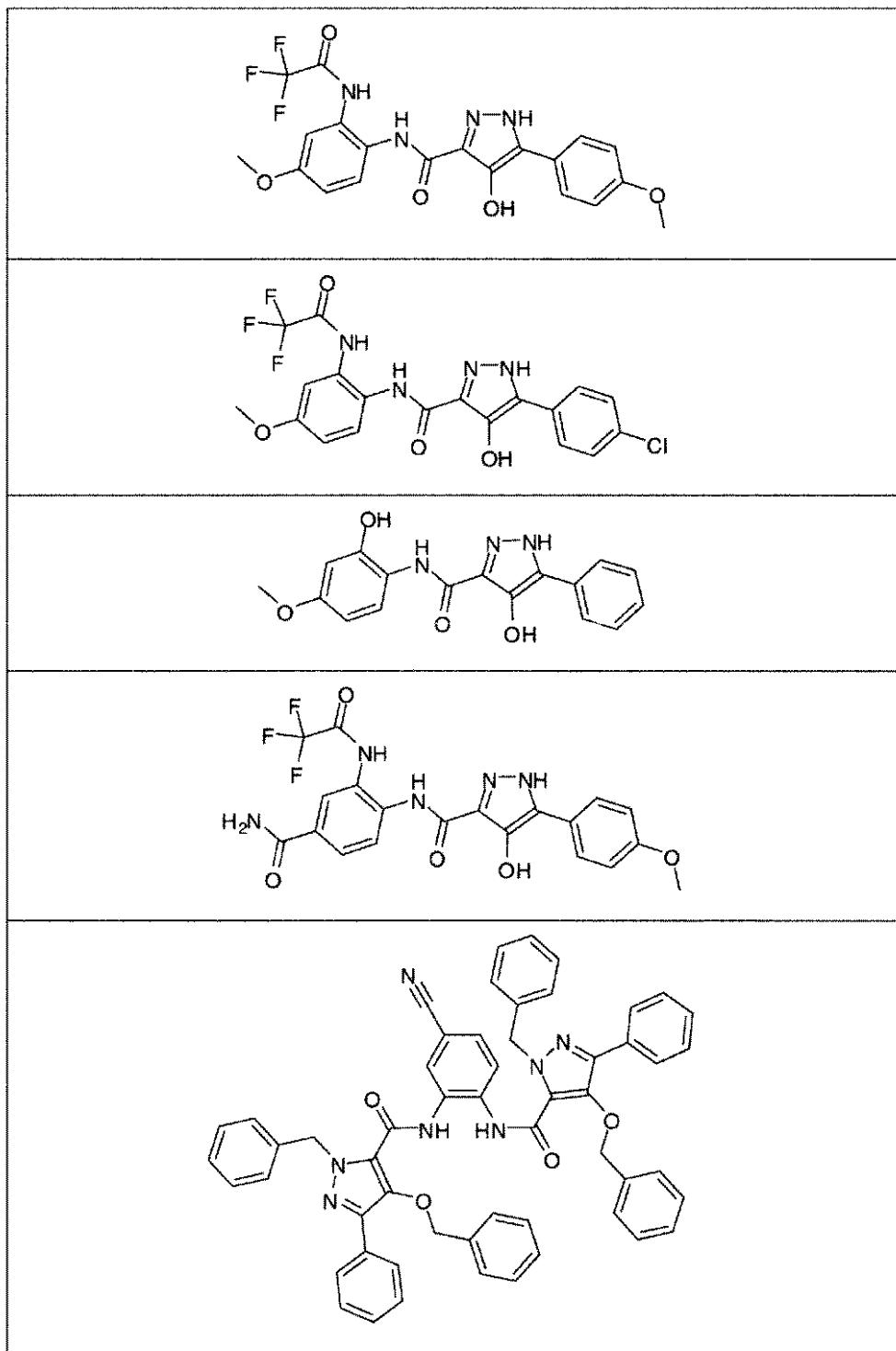
#### 【0216】

#### 【化70】



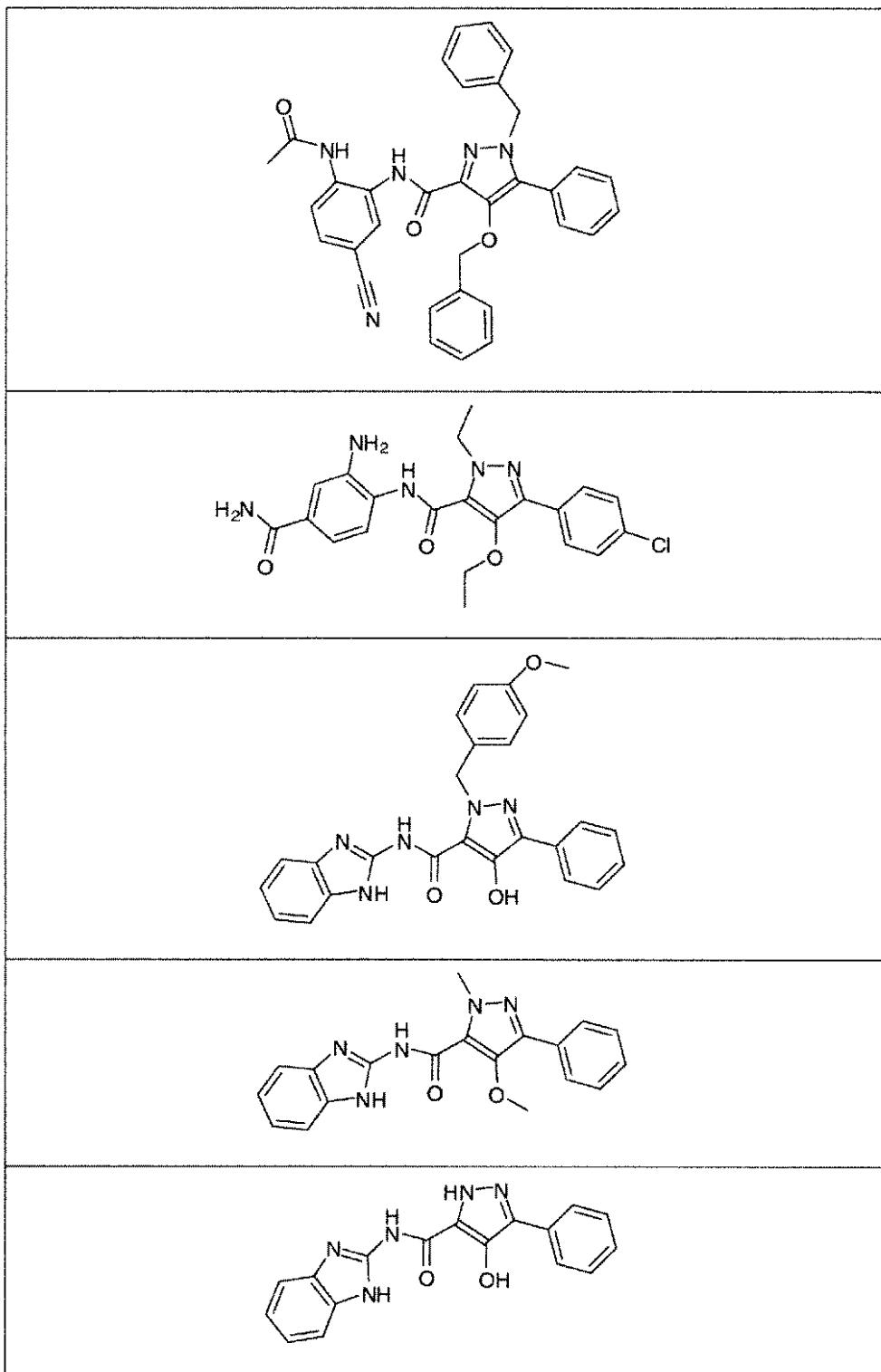
#### 【0217】

【化 71】



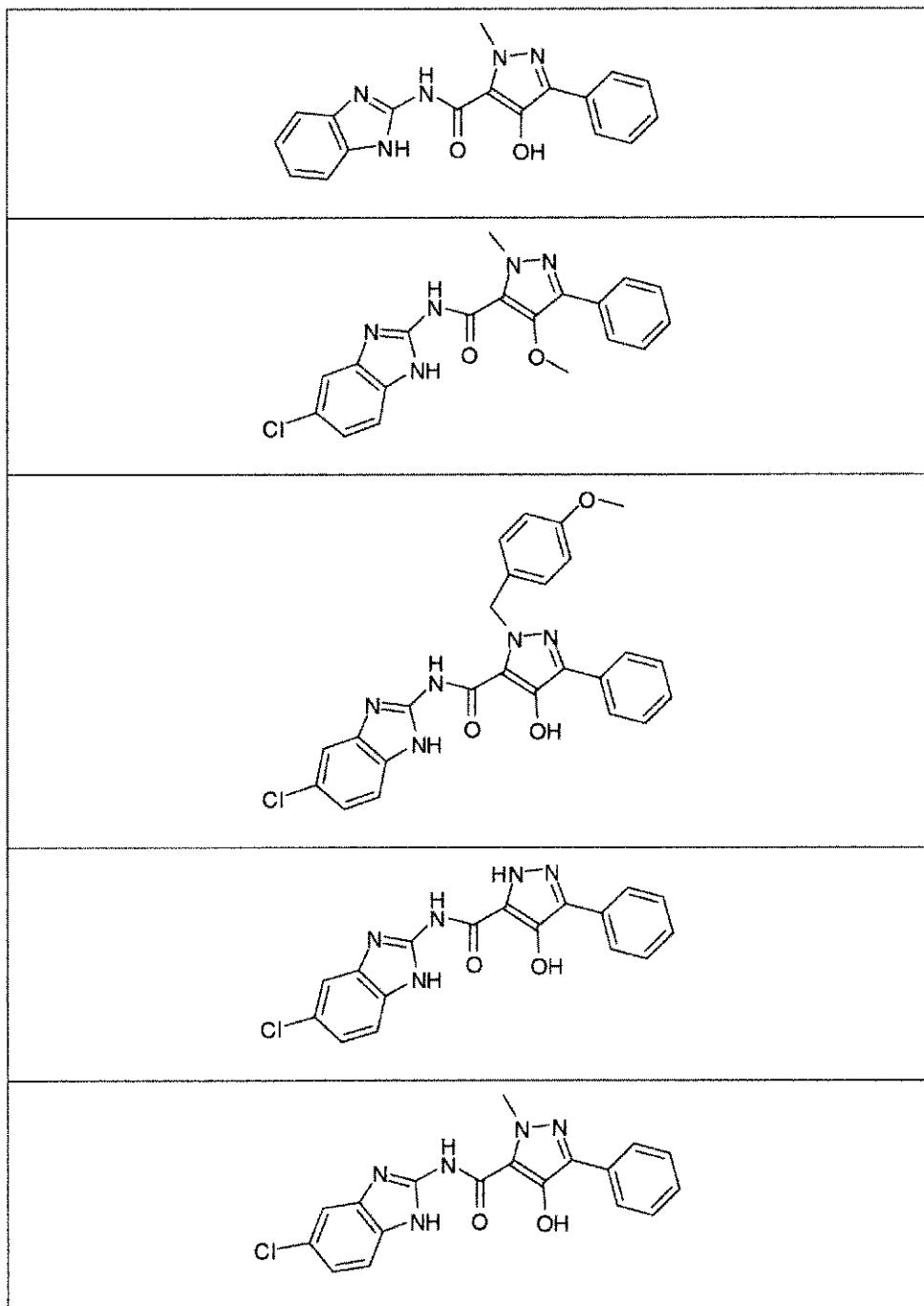
【0218】

【化 7 2】



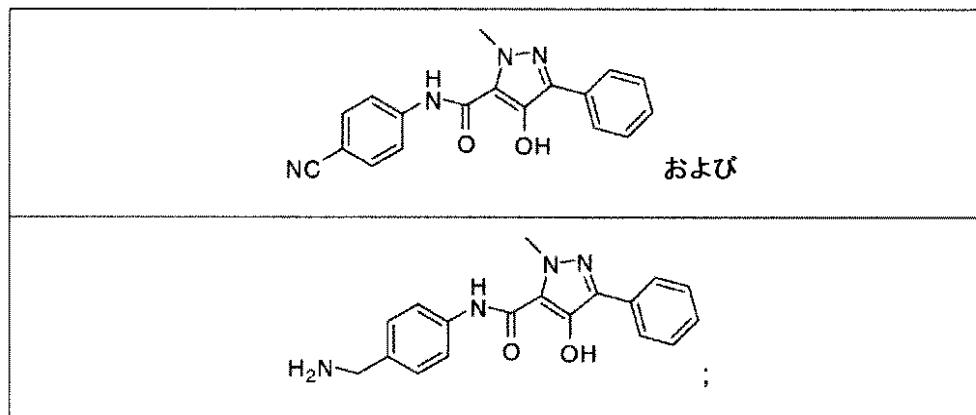
【0219】

【化 7 3】



【0220】

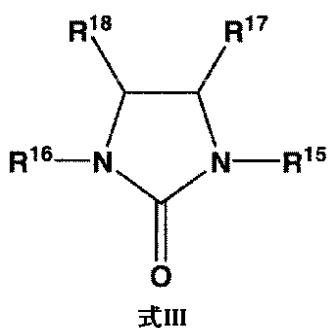
## 【化74】



他の実施形態において、本発明は、式I I Iの化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステルを提供する：

## 【0221】

## 【化75】



(式中、

$R^{1 \sim 5}$  は、アリールであり、ここで、該アリールが、隣接する炭素原子上に 2 個の置換基を有する場合、該置換基は、任意に、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5 ~ 6 員シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリール、またはヘテロアリールを形成してもよく；

$R^{1 \sim 6}$  は、ベンゼン環に縮合した 5 または 6 員ヘテロアリール、キノリン - 2 - オン、および 5 または 6 員ヘテロアリールに縮合したフェニルから成る群から選択され；但し、 $R^{1 \sim 6}$  がビリジン環に縮合したフェニルであるとき、 $R^{1 \sim 5}$  は非置換アリールであるものとし；

$R^{1 \sim 7}$  および  $R^{1 \sim 8}$  は、それぞれ独立して、H またはアルキルである)。

## 【0222】

他の実施形態において、式I I Iにおいて、 $R^{1 \sim 7}$  および  $R^{1 \sim 8}$  は、それぞれ H である。

## 【0223】

他の実施形態において、式I I Iにおいて、 $R^{1 \sim 5}$  アリールはフェニルであり、該フェニルは、非置換であるか、または下記から成る群から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されている：シアノ、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、および  $-C(O)NR^5R^6$  (ここで、 $R^5$  および  $R^6$  は、独立して、H またはアルキルである)。

## 【0224】

他の実施形態において、式I I Iにおいて、 $R^{1 \sim 5}$  アリールは非置換フェニルである。

## 【0225】

他の実施形態において、式I I Iにおいて、 $R^{1 \sim 6}$  はベンゾイミダゾリルである。

## 【0226】

10

20

30

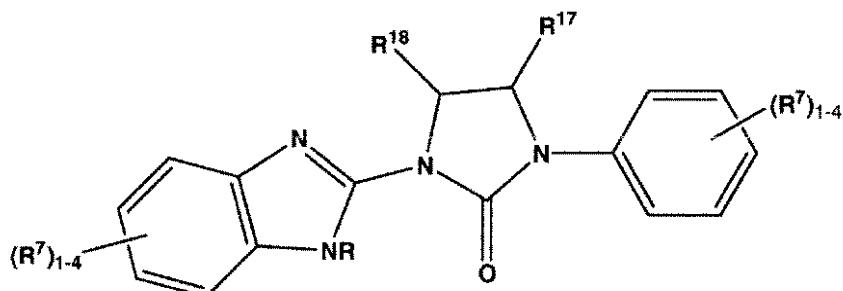
40

50

他の実施形態において、式ⅠⅡⅠにおいて、式ⅠⅡⅠの化合物は、式ⅠⅡⅠAの化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステルである：

【0227】

【化76】



式III A

10

(式中、

Rは、Hまたはアルキルであり；

各R<sup>7</sup>は、独立して、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(=NR<sup>5</sup>)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>および-C(O)OR<sup>4</sup>から成る群から選択され、ここで、R<sup>4</sup>は、Hまたはアルキルであり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、それぞれ独立して、Hまたはアルキルであり；

R<sup>17</sup>およびR<sup>18</sup>は、それぞれ独立して、Hまたはアルキルである)。

【0228】

他の実施形態において、式ⅠⅡⅠAにおいて、各R<sup>7</sup>は、独立して、水素、クロロ、シアノ、フルオロ(fluoro)、トリフルオロメチル、メトキシ、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、および-C(=NH)NH<sub>2</sub>から成る群から選択される。

【0229】

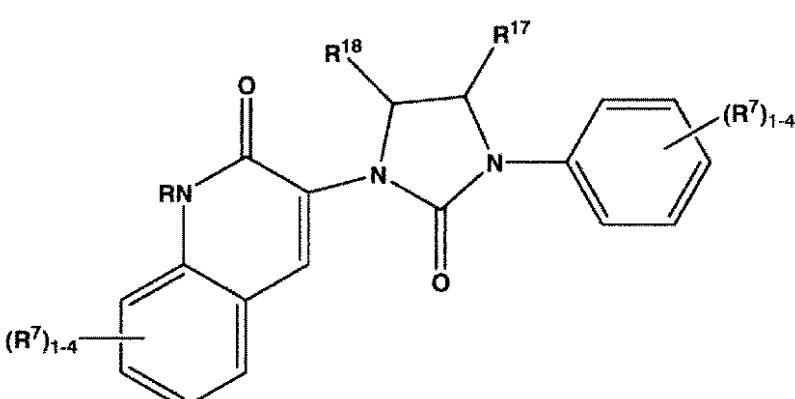
他の実施形態において、式ⅠⅡⅠの化合物は、式ⅠⅡⅠBの化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステルである：

【0230】

【化77】

20

30



式III B

40

(式中、

Rは、Hまたはアルキルであり；

各R<sup>7</sup>は、独立して、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(=NR<sup>5</sup>)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>および-C(O)OR<sup>4</sup>から成る群から選択され、ここで、R<sup>4</sup>は、Hまたはアルキルであり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、それぞれ独立して、Hまたはアルキルであり；

R<sup>17</sup>およびR<sup>18</sup>は、それぞれ独立して、Hまたはアルキルである)。

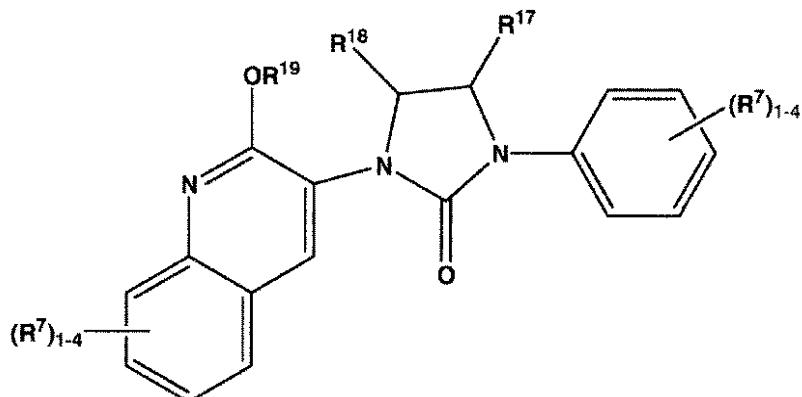
【0231】

50

他の実施形態において、式IIIの化合物は、式IIICの化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステルである：

【0232】

【化78】



10

式IIIC

(式中、

Rは、Hまたはアルキルであり；

各R<sup>7</sup>は、独立して、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(=NR<sup>5</sup>)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>および-C(O)OR<sup>4</sup>から成る群から選択され、ここで、R<sup>4</sup>は、Hまたはアルキルであり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、それぞれ独立して、Hまたはアルキルであり；

R<sup>17</sup>およびR<sup>18</sup>は、それぞれ独立して、Hまたはアルキルであり；

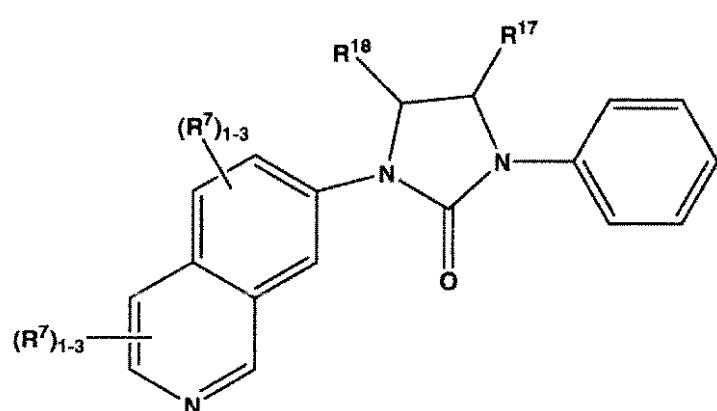
R<sup>19</sup>は、アルキルである)。

【0233】

他の実施形態において、式IIIの化合物は、式IIDの化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステルである：

【0234】

【化79】



30

式IID

(式中、

各R<sup>7</sup>は、独立して、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(=NR<sup>5</sup>)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>および-C(O)OR<sup>4</sup>から成る群から選択され、ここで、R<sup>4</sup>は、Hまたはアルキルであり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、それぞれ独立して、Hまたはアルキルであり；

R<sup>17</sup>およびR<sup>18</sup>は、それぞれ独立して、Hまたはアルキルである)。

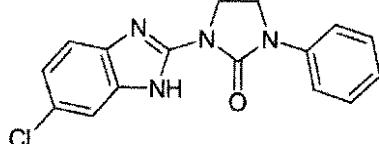
【0235】

他の実施形態において、式IIIの化合物は、下記から成る群から選択される化合物、または医薬的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはエステルである：

50

【0236】

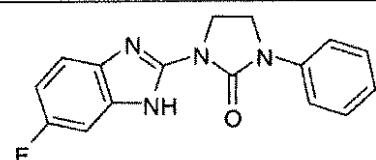
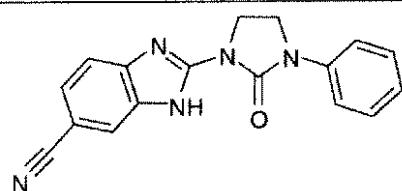
【化80】



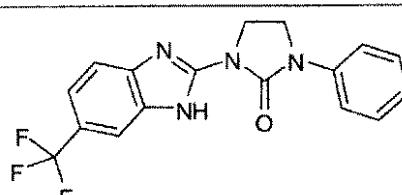
【0237】

【化81】

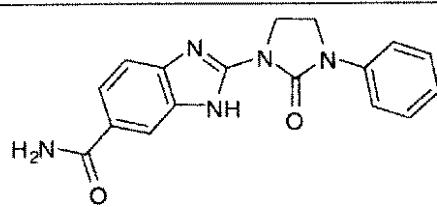
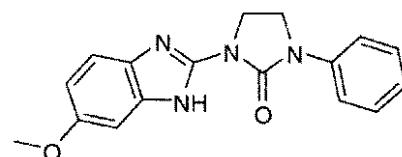
10



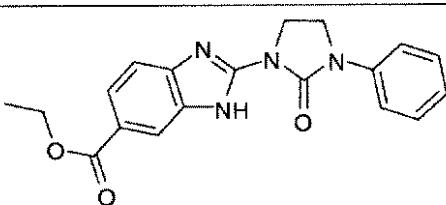
20



30

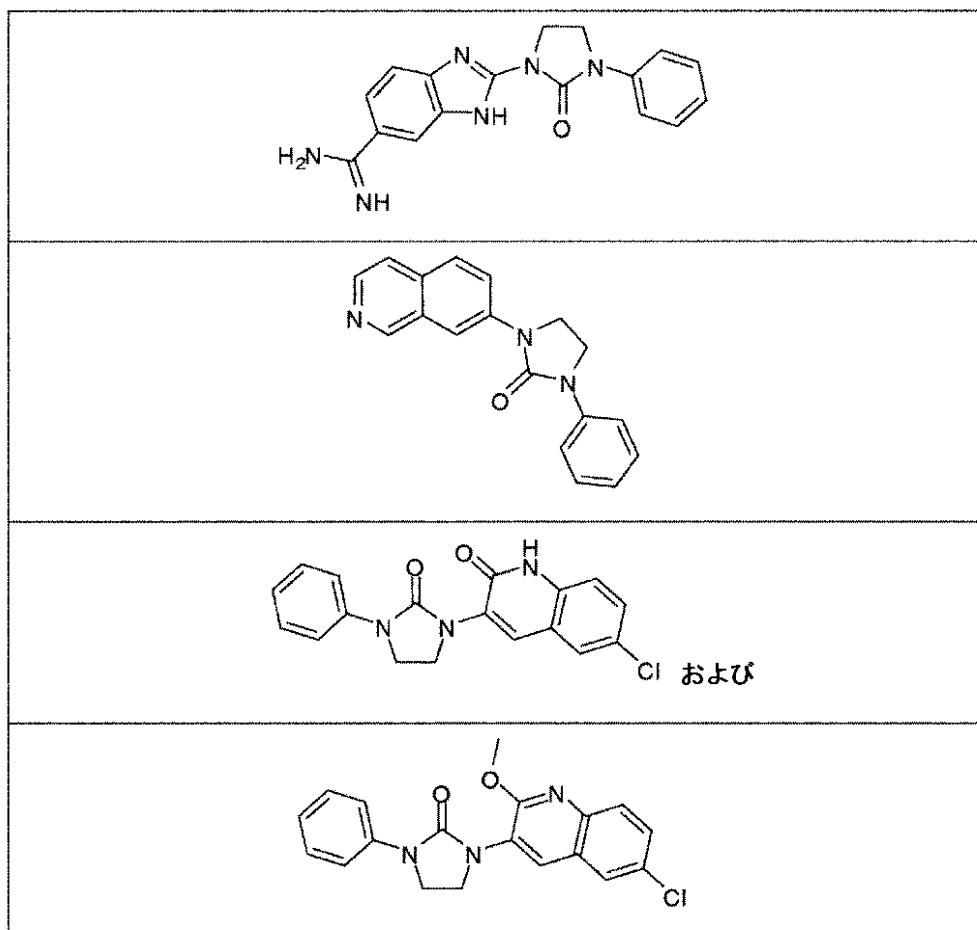


40



【0238】

【化 8 2】



## 本発明化合物の製造法

## 一般法

## 使用される略語

μ W	マイクロ波	30
1 0 % P d ( C )	炭素上 1 0 % パラジウム	
A c	アセチル	
A c O H	酢酸	
A g <sub>2</sub> C O <sub>3</sub>	炭酸銀	
B B r <sub>3</sub>	三臭化ホウ素	
B F <sub>3</sub> · O E t <sub>2</sub>	三フッ化ホウ素エーテート	
B H <sub>3</sub> · S M e <sub>2</sub>	ボランジメチルスルフィド錯体	
n - B u O H	n - ブタノール	
t - B u O H	t e r t - ブタノール	
t - B u O K	カリウム t e r t - ブトキシド	40
C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> または D C M	塩化メチレン	
C s <sub>2</sub> C O <sub>3</sub>	炭酸セシウム	
D I P E A	N , N - ジイソプロピルエチルアミン	
D M E	1 , 2 - ジメトキシエタン	
D M A P	ジメチルアミノピリジン	
D M F	N , N - ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
D P P A	ジフェニルホスホニアジド	
E D C I	1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド	
		50

E t	エチル	
E t <sub>3</sub> N	トリエチルアミン	
E t O A c	酢酸エチル	
E t O H	エタノール	
H <sub>2</sub> O	水	
H A T U	2 - ( 1 H - 7 - アザベンゾトリアゾル - 1 - イル ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ ホスフェート	10
H C l	塩化水素	
H P L C	高性能液体クロマトグラフィー	10
h r または h	時	
K O H	水酸化カリウム	
L i O H	水酸化リチウム	
M e	メチル	
M e C N	アセトニトリル	
M e O H	メタノール	
M e I	ヨードメタン	
M g S O <sub>4</sub>	硫酸マグネシウム	
N a H C O <sub>3</sub>	炭酸水素ナトリウム	
N a H	水素化ナトリウム	20
N a N <sub>3</sub>	アジ化ナトリウム	
N a O A c	酢酸ナトリウム	
N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub>	炭酸ナトリウム	
N a O E t	ナトリウムエトキシド	
N H <sub>4</sub> O A c	酢酸アンモニウム	
N H <sub>3</sub>	アンモニア	
N H <sub>4</sub> C l	塩化アンモニウム	
P d <sub>2</sub> ( d b a ) <sub>3</sub>	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)	
)		
P h S N a	ナトリウムチオフェノレート	30
P M B	パラ-メトキシベンジル	
R T または r t	室温	
S G C	シリカゲルクロマトグラフィー	
T B A F	テトラブチルアンモニウムフルオリド	
T B S	t - ブチルジメチルシリル	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン	
T L C	薄層クロマトグラフィー	

商業的に入手される溶媒、試薬および中間体は、入手した状態のまま使用した。商業的に入手可能でない試薬および中間体は、下記に記載の方法で製造した。<sup>1</sup> H NMRスペクトルは、Varian AS-400 (400 MHz) で得、括弧内のプロトン数、多重度および結合定数 (Hz) と共に、Me<sub>4</sub>Siからのppm低磁場として示す。LC/MSデータが示されている場合、分析は、下記を使用して行なわれた：Applied Biosystems API-100質量分析計およびShimadzu SCL-10A LCカラム：Altech プラチナC18、3ミクロン、33mm × 7mm ID；勾配流：0分 - 10% CH<sub>3</sub>CN、5分 - 95% CH<sub>3</sub>CN、7分 - 95% CH<sub>3</sub>CN、7.5分 - 10% CH<sub>3</sub>CN、9分 - 停止。MSデータは、下記を使用して得た：Agilent Technologies LC/MSD SLまたは1100シリーズLC/MSD質量分析計。

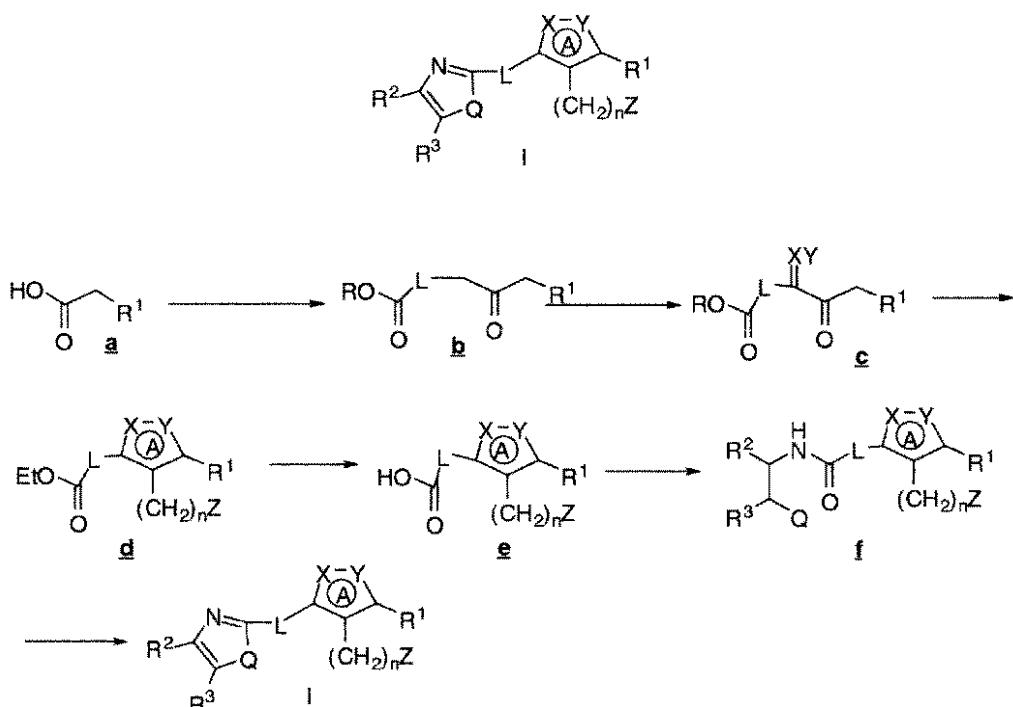
## 【0239】

式I～IIIの化合物を製造するのに有用な方法は、下記の種々の反応式に示されている。

## 【0240】

## 【化83】

式I

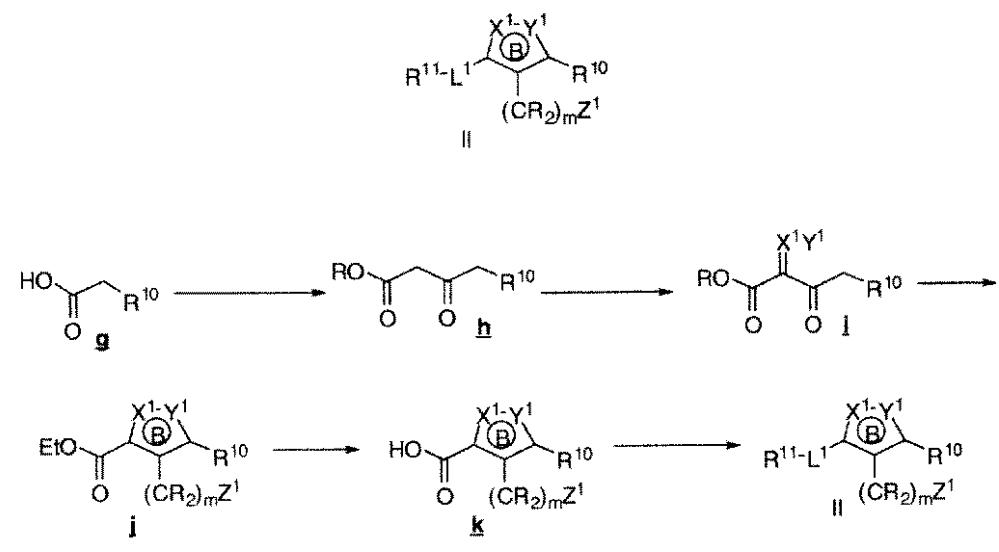


式Iの化合物は、aから、活性化し、次に、縮合してbを得ることによって、合成することができる。次に、この化合物を、求電子ヘテロ原子源でさらに官能化して、cを得、これを標準条件下に環化して、複素環核dを得る。化合物型dを加水分解し、標準アミドカップリング条件下にカップリングして、fを得る。次に、化合物型fを、酸性条件下に環化して、式Iの化合物を得る。

## 【0241】

## 【化84】

式II

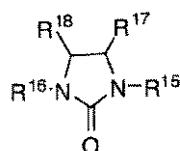


式 I I の化合物は、g から、活性化し、次に、縮合して h を得ることによって、合成することができる。次に、この化合物を、求電子ヘテロ原子源でさらに官能化して、i を得、これを標準条件下に環化して、複素環核 j を得る。化合物型 j を加水分解して、型 k を得、これを官能基操作に付して、式 I I の化合物を得る。

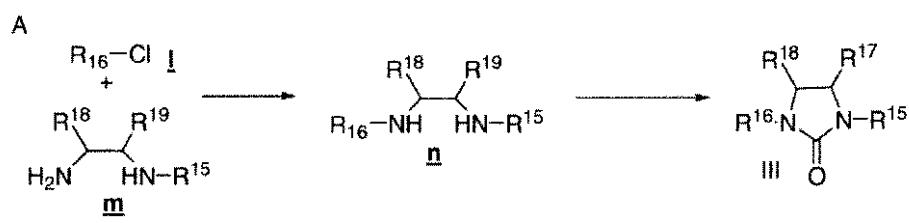
【0242】

【化85】

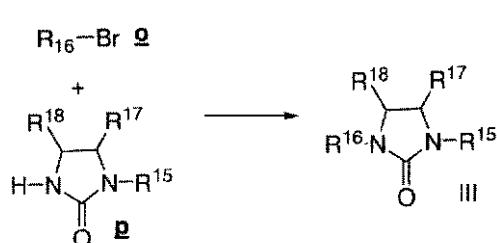
## 式III



10



20



式 I I I の化合物は、m から、I への求核付加、次に、カルボニル源（カルボニルジイミダゾールに限定されない）での処理によって、I I I を得ることによって合成することができる。同様に、p を o でアルキル化して、式 I I I の化合物を得ることもできる。

30

【実施例】

【0243】

(実施例1)

段階1

【0244】

【化86】



40

ピリジン (10.46 mL, 129.37 mmol, 2当量) および 2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン (メルドラム酸) (9.3 g, 1当量) を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (140 mL) に 0 度溶解させた。2-フェニルアセチルクロリド (10 g, 64.68 mmol) をゆっくり添加し、混合物を室温に温め、一晩攪拌した。混合物を 10% HCl (2 × 100 mL)、水 (2 × 100 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。残渣を EtOH に溶解し、4 時間にわたって加熱還流した。室温に冷却した後、揮発性物質を減圧除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (SGC、ヘキサン中 0 ~ 10% EtOAc) によって精製して、生成物 6.4 g を得た。

【0245】

50

段階 2

【0246】

【化87】



化合物 P1 (5.4 g、26.18 mmol) および 4 - アセトアミドベンゼンスルホニルアジド (6.29、1当量) を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (131 mL) に 0 で溶解し、Et<sub>3</sub>N (109 mL、3当量) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。形成された沈殿物を濾過によって除去し、濾液を減圧濃縮して、油状物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (SGC、ヘキサン中 0 ~ 10% EtOAc) によって精製して、P2 (4.9 g) を得た。

【0247】

段階 3

【0248】

【化88-1】



THF (54 mL) 中の化合物 P2 (5 g、21.53 mmol) を、THF (54 mL) 中の NaH (4.3 g、5当量、鉛油中 60% 懸濁液) の懸濁液に、0 でゆっくり添加した。混合物を室温に温め、一晩攪拌した。0 に冷却した後、AcOH (4.1 mL、3.3 当量) を添加し、混合物を濃縮し、残渣を水 (100 mL) に取った。追加の AcOH を添加して、溶液を中和し、得られた沈殿物を濾過によって収集し、乾燥して、生成物 (5 g) を得た。

【0249】

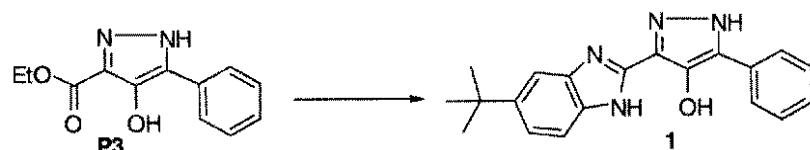
【化88-2】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.438 (t, J = 7 Hz, 3H), 4.46 (q, J = 7 Hz, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.45 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H)

段階 4

【0250】

【化89】



化合物 P3 (50 mg、0.22 mmol)、4 - t - ブチルベンゼン - 1,2 - ジアミン (35 mg、1当量)、および DMAp (26 mg、1当量) を、m - キシレン中で混合し、200 で一晩加熱した。室温に冷却した後、混合物を EtOAc で希釈し、NH<sub>4</sub>Cl (飽和) で洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。残渣を、逆相 HPLC (C18 89.91 : 9.99 : 0.1 ~ 9.99 : 89.91 : 0.1 H<sub>2</sub>O : MeCN : HCO<sub>2</sub>H) によって精製して、化合物 1 (14 mg) を得た。LCMS: M

10

20

30

40

50

H<sup>+</sup> = 3 3 3 . 2。

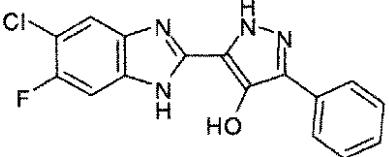
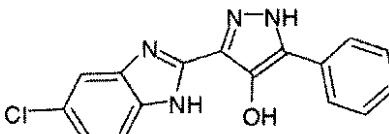
【0251】

(実施例2～11)

類似の手順によって、下記の化合物を合成した。

【0252】

【化90】

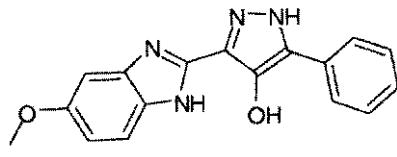
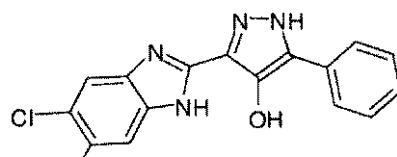
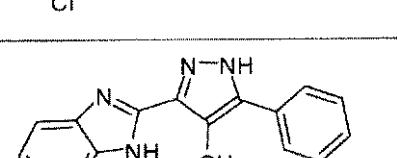
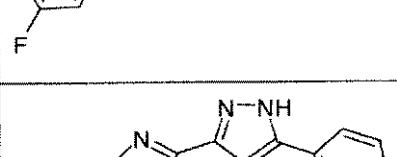
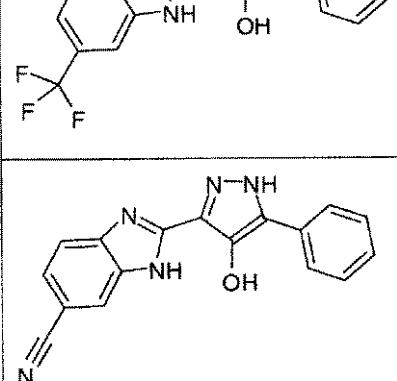
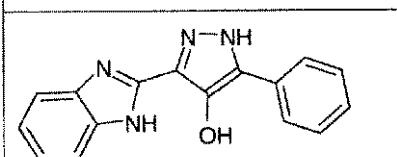
構造	実施例	MS m/e (MH <sup>+</sup> )
	2	329
	3	311

10

20

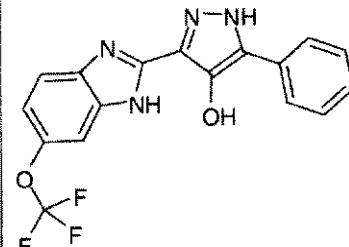
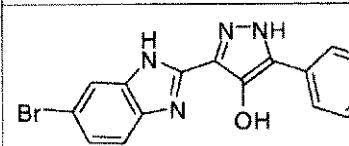
【0253】

【化91】

	<b>4</b>	307
	<b>5</b>	345
	<b>6</b>	295
	<b>7</b>	345
	<b>8</b>	302
	<b>9</b>	291

【0254】

## 【化92】

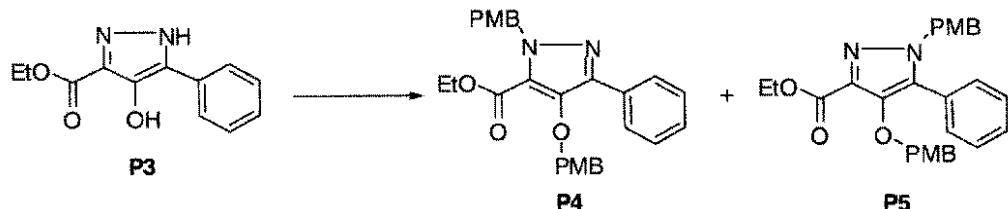
	10	361	
	11	357	10

(実施例12)

段階1

## 【0255】

## 【化93】



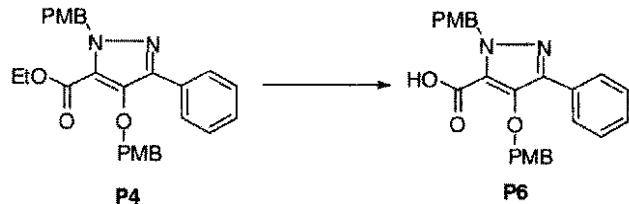
化合物P3 3 (5.3 g、22.83 mmol)をDMFに溶解し、NaH (2.0 1 g、鉛油中60%懸濁液、2.2当量)を添加した。10分間攪拌した後、4-メトキシベンジルブロミド (7.21 mL、2.2当量)を添加し、混合物を一晩攪拌した。飽和塩化アンモニウムを添加し、混合物をEtOAcで抽出した。抽出物を水で洗浄し、乾燥し ( $MgSO_4$ )、シリカゲルクロマトグラフィー (SGC、ヘキサン中0~30% EtOAc)によって精製して、溶離順に、P4 (5.87 g)、およびP5 (1.28 g)を得た。

## 【0256】

段階2

## 【0257】

## 【化94】



段階1からの生成物P4 (4.3 g、9.1 mmol)を、MeOH (45.5 mL)に溶解し、KOHの2M水溶液 (16 mL、3.5当量)を添加し、混合物を70℃で2時間攪拌した。大部分のMeOHを減圧除去し、水性残渣を、氷水浴中で、濃HClでpH 1に酸性化した。混合物をEtOAcで抽出し、抽出物を水で洗浄し、乾燥し ( $MgSO_4$ )、減圧濃縮して、P6 (3.8 g)を得た。

## 【0258】

段階3

## 【0259】

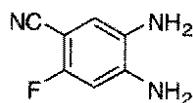
10

20

30

40

【化 9 5】



P7

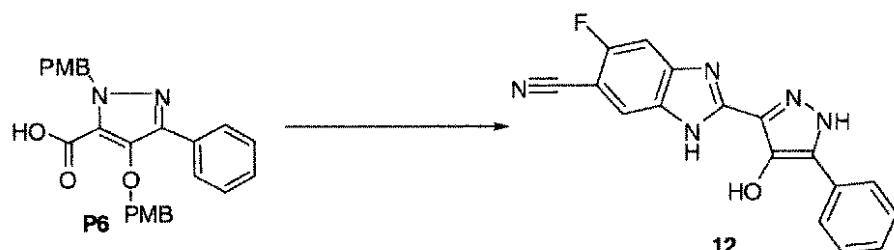
P7は、*Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 2002、12、2019-2022に概説されている手順によって製造した。

( 0 2 6 0 )

段階 4

【 0 2 6 1 】

【化 9 6】



化合物 P 6 ( 1 g 、 2 . 2 5 m m o l ) および段階 3 からの生成物 ( P 7 ) ( 3 4 0 m g 、 1 当量) を、 D M F ( 1 1 . 2 5 mL ) に溶解させた。 H A T U ( 1 . 2 8 g 、 1 . 5 当量) 、 次に、 D I P E A ( 0 . 5 9 mL 、 1 . 5 当量) を添加し、 混合物を一晩攪拌した。混合物を E t O A c で希釈し、 N H 4 C l ( 飽和) で洗浄し、 乾燥し ( M g S O 4 ) 、 減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー ( S G C 、 ヘキサン中 0 ~ 4 0 % E t O A c ) によって精製して、 中間体 9 4 2 m g を得、 これを T F A ( 2 0 mL ) に溶解し、 9 0 ° で一晩加熱した。室温に冷却した後、 溶媒を減圧除去した。残渣を、 N a H C O 3 ( 飽和) で処理し、 E t O A c で抽出した。有機抽出物を、 乾燥し ( M g S O 4 ) 、 減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー ( S G C 、 ヘキサン中 0 ~ 1 0 0 % E t O A c ) によって精製して、 1 2 ( 3 1 0 m g ) を得た。 L C M S : M H + = 3 2 0 . 2 。

【 0 2 6 2 】

(実施例 13~22)

実施例 1.2 と類似の手順によって、下記の実施例を合成した。

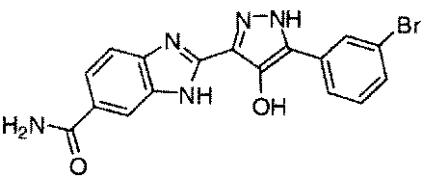
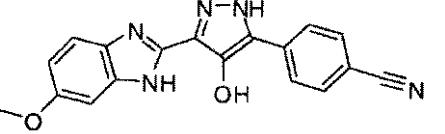
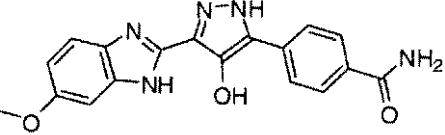
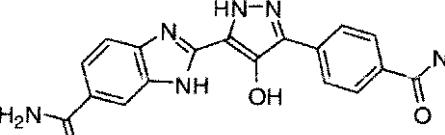
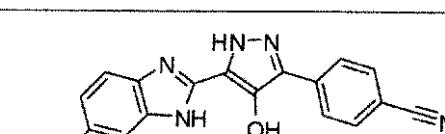
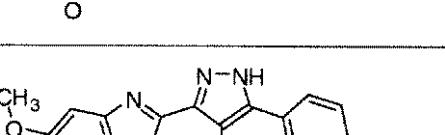
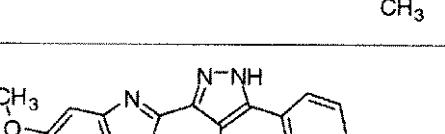
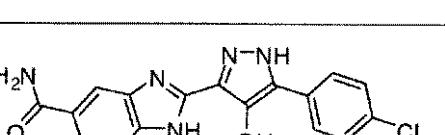
〔 0 2 6 3 〕

【化 9 7】

構造	実施例	MS m/e (MH <sup>+</sup> )
	13	387.2

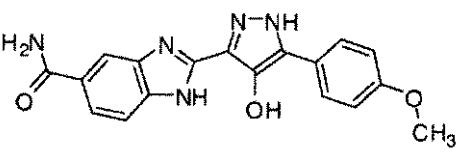
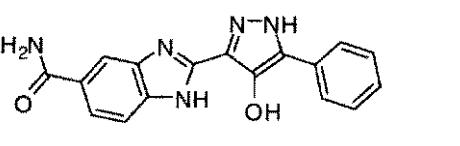
【 0 2 6 4 】

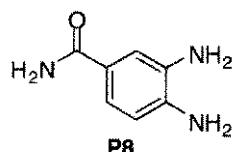
【化98】

	14	398.2	
	15	332.2	10
	16	350.2	
	17	363.2	20
	18	345.2	
	19	337.2	30
	20	341.2	
	21	354.2	40

【0265】

## 【化99】

	22	350.2	
	23	320	10



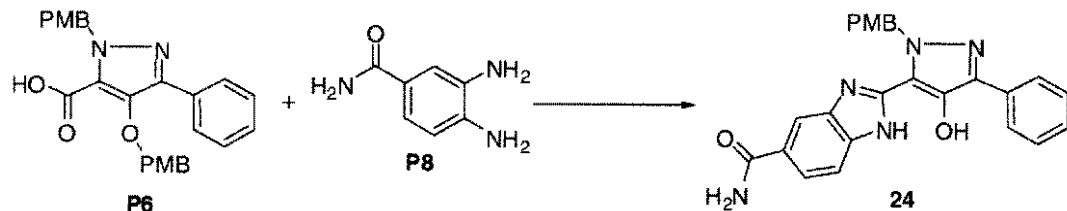
P8は、J. Med. Chem. 2005, 48, 1873 - 1885に概説されている手順によって製造し、実施例23の合成に使用した。

## 【0266】

(実施例24)

## 【0267】

## 【化100】



化合物P6(0.35g、0.79mmol)およびP8(119mg、1.2当量)をDMF(3.94mL)に溶解し、HATU(449mg、1.5当量)およびDIPPEA(0.21mL、1.5当量)を添加し、混合物を一晩攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、NH<sub>4</sub>Cl(飽和)で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(SGC、ヘキサン中0~100%EtOAc)によって精製して、中間体458mgを得、その348mgをAcOH(20mL)に溶解し、135℃で5時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、逆相HPLC(C18 89.91:9.99:0.1~9.99:89.91:0.1 H<sub>2</sub>O:MeCN:HCO<sub>2</sub>H)によって精製して、24(26mg)を得た。LCMS:MH<sup>+</sup>=440.2。

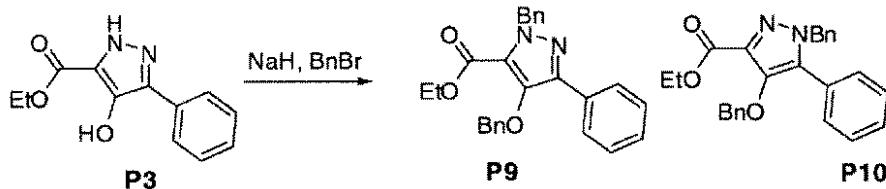
## 【0268】

(実施例25)

段階1

## 【0269】

## 【化101】



20

30

40

50

D M F ( 3 0 m L ) 中の、 P 3 ( 2 . 5 g、 1 0 . 7 6 m m o l ) 、 テトラ - n - プチルアンモニウムヨージド ( 8 0 0 m g、 2 . 1 7 m m o l 、 0 . 2 当量) の溶液に、 0 で、 鉛油中の N a H の 6 0 % 懸濁液 ( 1 . 3 g、 3 2 . 5 0 m m o l 、 3 当量) を添加した。混合物を 1 0 分間攪拌し、 臭化ベンジル ( 3 . 9 m L 、 3 2 . 7 9 m m o l 、 3 当量) を添加し、 0 で 3 0 分間および室温で 1 時間攪拌した。それを、 N H <sub>4</sub> C l 水溶液の添加によってクエンチし、 酢酸エチルで 3 回抽出し、 合わした有機層をブラインで洗浄し、 M g S O <sub>4</sub> で乾燥した。粗生成物を、 カラムクロマトグラフィー ( ヘキサン中 0 % ~ 2 0 % の酢酸エチルを溶離剤として使用) によって精製して、 P 9 ( 2 . 6 g ) および P 1 0 ( 0 . 5 4 g ) を得た。 P 9 の M S : m / e = 4 1 3 . 2 ( M H <sup>+</sup> ) 、 P 1 0 の M S : m / e = 4 1 3 . 2 ( M H <sup>+</sup> ) 。

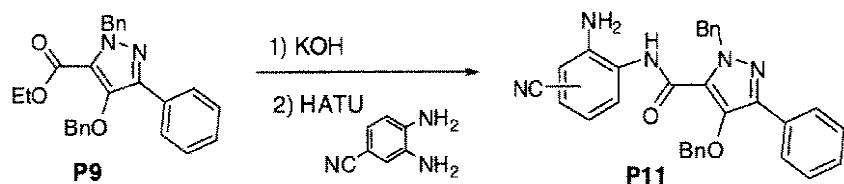
10

## 【 0 2 7 0 】

段階 2

## 【 0 2 7 1 】

## 【 化 1 0 2 】



20

各 4 m L の T H F 、 メタノールおよび水における、 P 9 ( 1 . 0 3 g、 2 . 5 0 m m o l ) および K O H ( 4 2 0 m g、 7 . 4 9 m m o l ) の溶液を、 7 0 で 2 時間加熱した。その溶液を水で希釈し、 1 N H C l で酸性化し、 酢酸エチルで 3 回抽出した。合わした有機層を、 水、 ブラインで洗浄し、 M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、 濾過し、 濃縮して、 酸 0 . 8 6 g を得た。 D M F ( 1 0 m L ) 中の、 この酸 ( 7 0 0 m g、 1 . 8 2 m m o l ) および 3 , 4 - ジアミノベンゾトリリル ( 2 7 0 m g、 2 . 0 3 m m o l 、 1 . 1 当量) の溶液に、 0 で、 H A T U ( 7 6 0 m g、 2 . 0 0 m m o l 、 1 . 1 当量) 、 次に、 トリエチルアミン ( 0 . 5 1 m L 、 3 . 6 6 m m o l 、 2 当量) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、 酢酸エチルで希釈した。混合物を、 水 ( 3 回) 、 ブラインで洗浄し、 M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、 濾過し、 濃縮した。粗生成物を、 クロマトグラフィー ( ヘキサン中 0 % ~ 5 0 % の酢酸エチルを溶離剤として使用) によって精製して、 P 1 1 ( 0 . 5 6 g ) を得た。 M S : m / e = 5 0 0 . 3 ( M H <sup>+</sup> ) 。

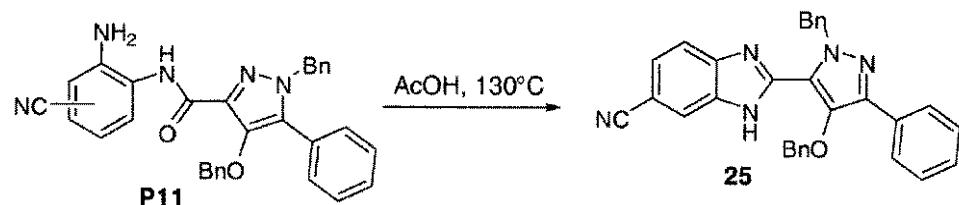
30

## 【 0 2 7 2 】

段階 3

## 【 0 2 7 3 】

## 【 化 1 0 3 】



40

封管における、 氷酢酸 2 0 m L 中の P 1 1 ( 0 . 8 3 g、 1 . 6 6 m m o l ) の溶液を、 1 3 0 で 3 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、 残渣を N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> 水溶液に懸濁し、 酢酸エチルで 4 回抽出した。合わした有機層を、 ブラインで洗浄し、 M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、 濾過し、 濃縮して、 粗生成物を得た。もう 1 つのバッチの反応を、 5 ( 2 0 0 m g ) を使用して行なった。両方のバッチからの粗生成物を合わし、 ジエチルエーテル中の懸濁液として取った。固体物を濾過によって取り、 エーテルで濯ぎ、 真空炉で乾燥して、 2 5 ( 0 . 7 3 g ) を得た。 M S : m / e = 4 8 2 . 3 ( M H <sup>+</sup> ) 。

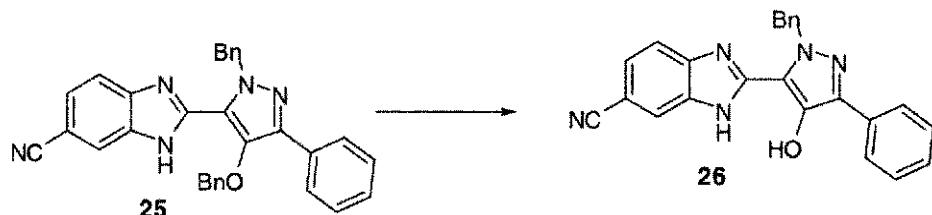
## 【 0 2 7 4 】

50

(実施例 26)

【0275】

【化104】



10

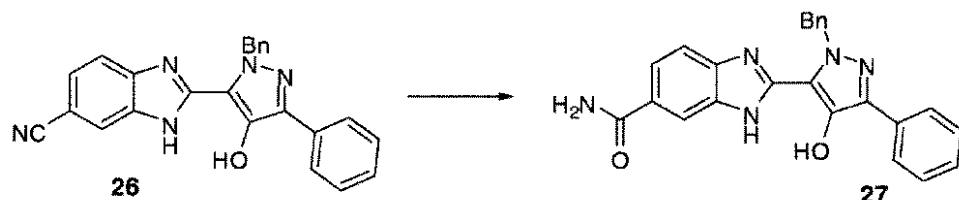
各 2 mL の THF およびメタノール中の、25 (105 mg, 0.218 mmol) および 10% Pd-C (20 mg) の混合物を、水素バルーン下に 2 時間攪拌した。それを CELITE パッドで濾過し、蒸発させて、26 (85 mg) を得た。MS : m/e = 392.2 (MH<sup>+</sup>)。

【0276】

(実施例 27)

【0277】

【化105】



20

各 0.5 mL の THF、メタノールおよび水における、26 (65 mg, 0.166 mmol) および KOH (47 mg, 0.838 mmol, 5 当量) の混合物を、封管において 80° で 14 時間加熱し、次に、100° で 4 時間加熱した。混合物を水で希釈し、1 N HCl で酸性化し、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わした有機層をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮し、残渣を分取 TLC (ジクロロメタン中 10% のメタノールを溶離剤として使用) によって精製して、27 (19 mg) を得た。MS : m/e = 410.2 (MH<sup>+</sup>)。

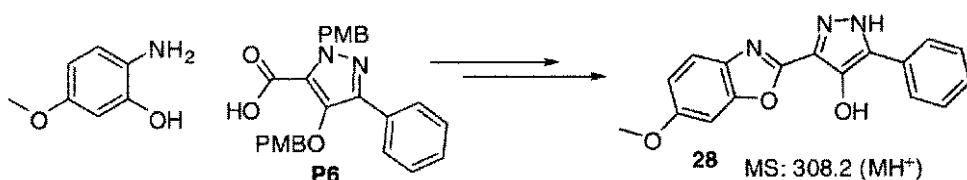
30

【0278】

(実施例 28)

【0279】

【化106】



40

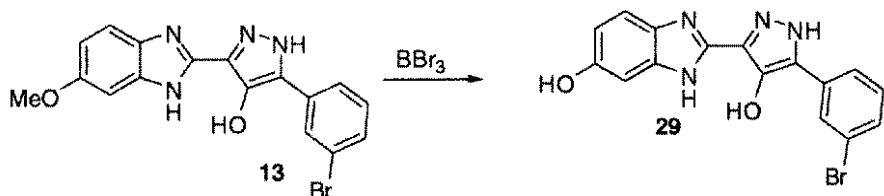
実施例 28 は、25 の製造に使用したのと同様の手順によって、P6 および 2 - アミノ - 5 - メトキシ - フェノールから製造した。

【0280】

(実施例 29)

【0281】

【化 1 0 7】



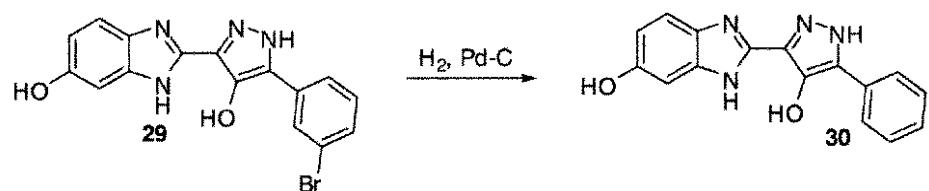
ジクロロメタン (1 mL) 中の 13 (30 mg, 0.078 mmol) の懸濁液に、室温で、純  $\text{BBr}_3$  (37  $\mu\text{L}$ 、0.388 mmol、5当量) を添加し、懸濁液がすぐに透明溶液になった。室温で 2 時間攪拌した後、混合物を  $\text{NaHCO}_3$  水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わした有機層をブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (酢酸エチルを使用) に付して、29 (27 mg) を得た。MS: 373, 2 ( $\text{MH}^+$ )。

[ 0 2 8 2 ]

(塞施例 30)

【 0 2 8 3 】

【化 1 0 8 】



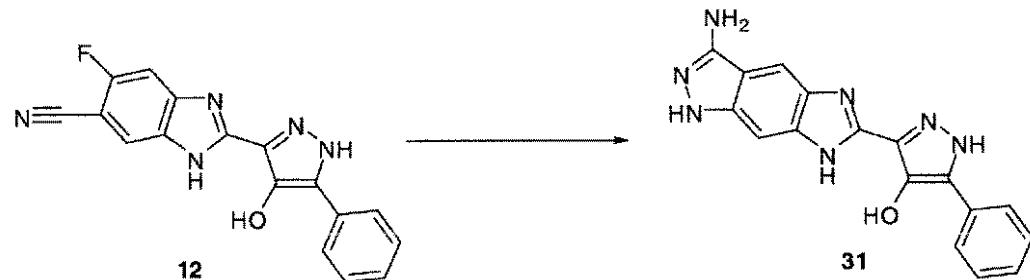
各 1 mL の酢酸エチルおよびメタノール中の、29 (40 mg) および 10% Pd-C (20 mg) の懸濁液を、水素バルーン下に一晩攪拌した。混合物を CELITE パッドで濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー（ジクロロメタン中 10% の 7N アンモニア - メタノールを使用）によって精製して、30 (15 mg) を得た。MS : 293.2 (M H<sup>+</sup>)。

[ 0 2 8 4 ]

(实施例 3 1)

〔 0 2 8 5 〕

【化 1 0 9】



実施例12(50mg、0.16mmol)を、BuOH(1.57mL)に溶解し、ヒドラジン(0.49mL、100当量)を添加し、混合物を120℃で一晩攪拌した。混合物を室温に冷却し、濃縮し、残渣を逆相HPLC(C18 89.91:9.99:0.1~9.99:89.91:0.1 H<sub>2</sub>O:MeCN:HCO<sub>2</sub>H)によって精製して、31(8mg)を得た。LCMS:MH<sup>+</sup>=332.2。

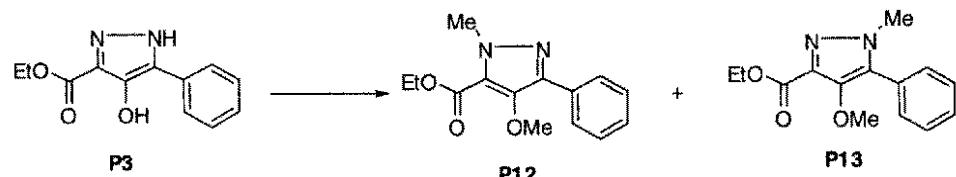
[ 0 2 8 6 ]

### ( 実施例 3-2 )

段階 1

【 0 2 8 7 】

## 【化110】



化合物P12およびP13は、P4およびP5と同様の方法によって、MeIを4-メトキシベンジルプロミドの代わりに使用して製造した。

## 【0288】

段階2

10

## 【0289】

## 【化111】



P14は、P6と同様の手順によって、P13から合成した。

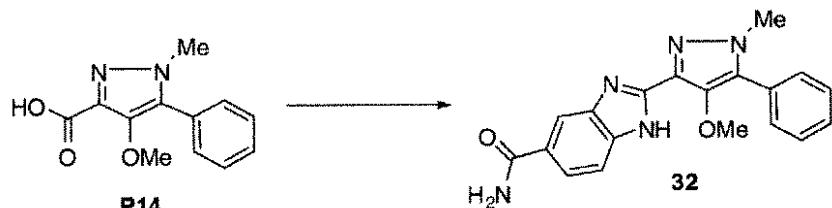
## 【0290】

段階3

20

## 【0291】

## 【化112】



化合物P14(0.1g、0.43mmol)およびP8(78mg、1.2当量)を、DMF(2.15mL)に溶解し、HATU(246mg、1.5当量)およびDIEA(0.11mL、1.5当量)を添加し、混合物を一晩攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、NH<sub>4</sub>Cl(飽和)で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(SGC、EtOAc中0~5%MeOH)によって精製して、中間体140mgを得、これをAcOH(4mL)に溶解し、マイクロ波において150で40分間加熱した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、逆相HPLC(C18 89.91:9.99:0.1~9.99:89.91:0.1 H<sub>2</sub>O:MeCN:HCO<sub>2</sub>H)によって精製して、32(84mg)を得た。LCMS:MH<sup>+</sup>=348.2。

## 【0292】

40

(実施例33)

段階1

## 【0293】

## 【化113】



P15は、P6と同様の手順によって、P12から合成した。

50

【0294】

段階2

【0295】

【化114】



P15 (150 mg、0.646 mmol) を D M F に溶解し、メチル3,4-ジアミノベンゾエート (161 mg、1.5当量)、D I P E A (0.169 mL、1.5当量) および H A T U (368 mg、1.5当量) を添加した、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を E t O A c で希釈し、飽和 N H 4 C l を添加し、混合物を E t O A c で抽出した。抽出物を飽和 N a H C O 3 、ブラインで洗浄し、M g S O 4 で乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィー (S G C 、ヘキサン中 0 ~ 60% E t O A c ) によって精製して、中間体 205 mg を得、これを A c O H (3.8 mL) に懸濁し、90°で一晩加熱した。懸濁液を室温に冷却し、E t O A c で希釈した。飽和 N a H C O 3 を、p H 約 7 になるまでゆっくり添加した。抽出物をブラインで洗浄し、M g S O 4 で乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィー (S G C 、ヘキサン中 0 ~ 60% E t O A c ) によって精製して、33 (161 mg) を得た。E S I - M S (m/z) : 363 [M + H] +。

【0296】

(実施例34~36)

下記の化合物は、33と同様の手順によって、P15から、適切なジアミノベンゼンを使用して合成した。

【0297】

【化115】

構造	実施例	MS m/e (MH <sup>+</sup> )
	34	335
	35	349

【0298】

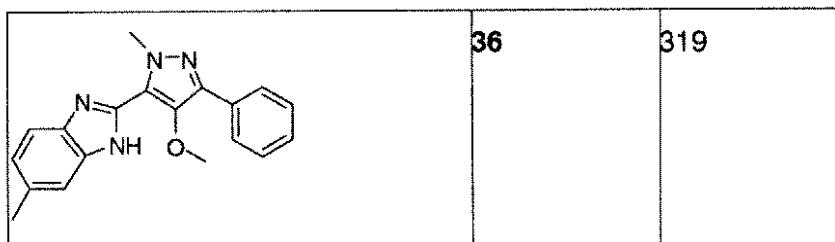
10

20

30

40

【化116】

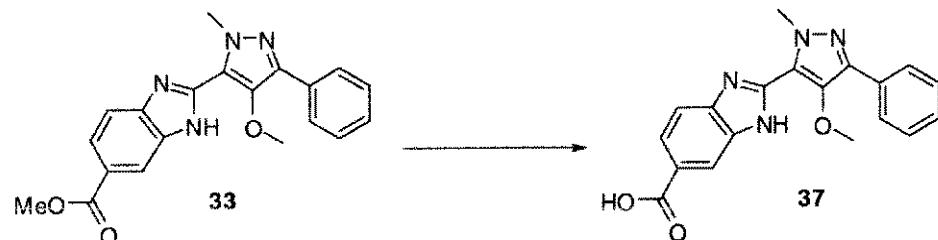


(実施例37)

【0299】

10

【化117】



実施例33(720mg、1.99mmol)を、MeOH(8.0mL)に溶解し、KOHの2.0M水溶液(3.48mL、3.5当量)を添加し、混合物を80で一晩攪拌した。大部分のMeOHを減圧除去し、水性残渣を、氷水浴において0.1N HClでpH約1に酸性化した。混合物をEtOAcで抽出し、抽出物をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧濃縮して、37(645mg)を得た。ESI-MS(m/z) : 349 [M + H]<sup>+</sup>。

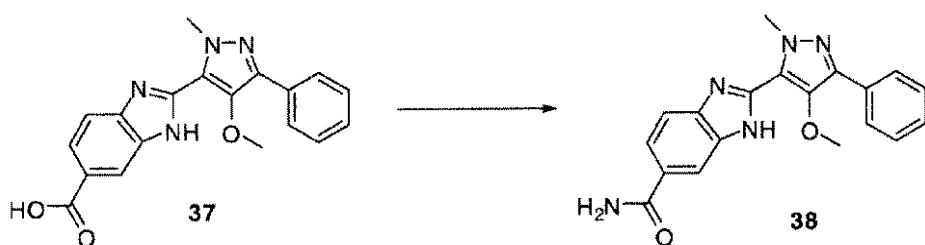
20

【0300】

(実施例38)

【0301】

【化118】



実施例37(100mg、0.287mmol)を、DMFに溶解し、NH<sub>4</sub>Cl(23mg、1.5当量)、DIPSEA(0.125mL、2.5当量)およびHATU(164mg、1.5当量)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。EtOAcで希釈し、飽和NH<sub>4</sub>Clを添加し、混合物をEtOAcで抽出した。抽出物を、飽和NaHCO<sub>3</sub>、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィー(SGC、ヘキサン中0~100%EtOAc)によって精製して、38(82mg)を得た。ESI-MS(m/z) : 348 [M + H]<sup>+</sup>。

30

【0302】

下記の化合物は、38と同様の手順によって、37から、適切なアミンヒドロクロリドを使用して合成した。

【0303】

40

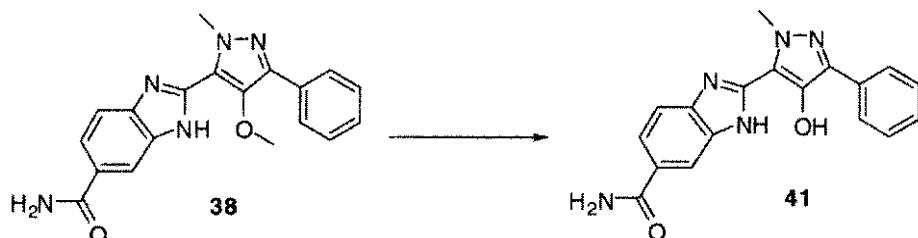
## 【化119】

構造	実施例	MS m/e (MH <sup>+</sup> )
	39	362
	40	376

(実施例41)

## 【0304】

## 【化120】



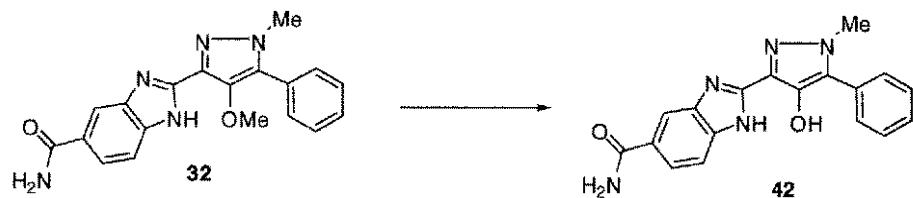
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の実施例38 (71 mg、0.203 mmol) に、0で、BBr<sub>3</sub> (87 μL、4.5当量) を添加した。4時間後、H<sub>2</sub>Oを慎重に添加し、混合物を15分間攪拌した。混合物をEtOAcで抽出し、抽出物をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、逆相HPLC (10 : 90 ~ 90 : 10 MeCN / H<sub>2</sub>O) によって精製して、41 (11 mg)を得た。ESI-MS (m/z) : 334 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0305】

(実施例42)

## 【0306】

## 【化121】



実施例32 (80 mg、0.23 mmol) を、0に冷却したCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9.21 mL) に溶解し、BBr<sub>3</sub> (0.1 mL、4.5当量) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をNaHCO<sub>3</sub> (饱和) で処理し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出し、減圧濃縮した。逆相HPLC (C18 89.91 : 9.99 : 0.1 ~ 9.99 : 89.91 : 0.1 H<sub>2</sub>O : MeCN : HCO<sub>2</sub>H) によって精製して、42 (43 mg)を得た。LCMS : MH<sup>+</sup> = 334.2。

## 【0307】

10

20

30

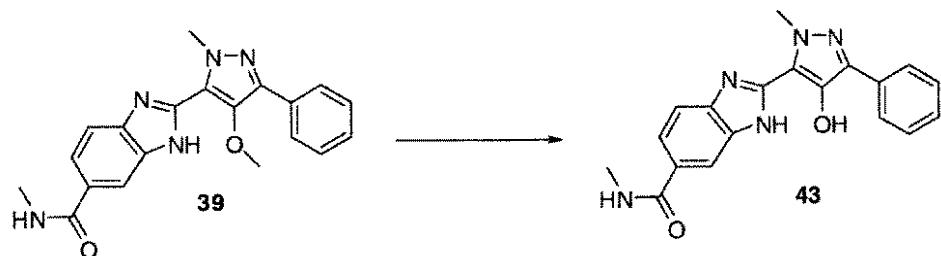
40

50

(実施例 4 3 )

【0308】

【化122】



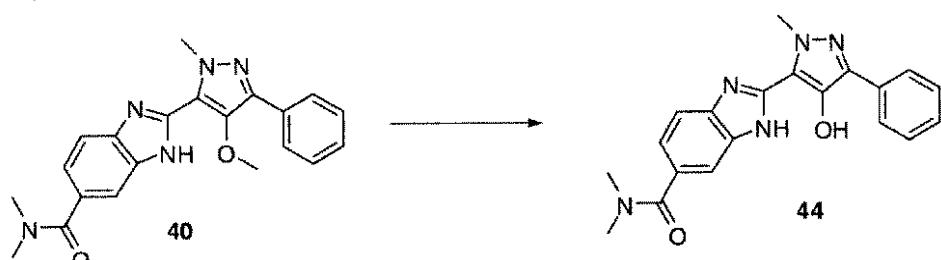
実施例 4 3 は、実施例 3 9 から、実施例 4 1 と同様の方法で合成した。E S I - M S ( m / z ) : 348 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【0309】

(実施例 4 4 )

【0310】

【化123】



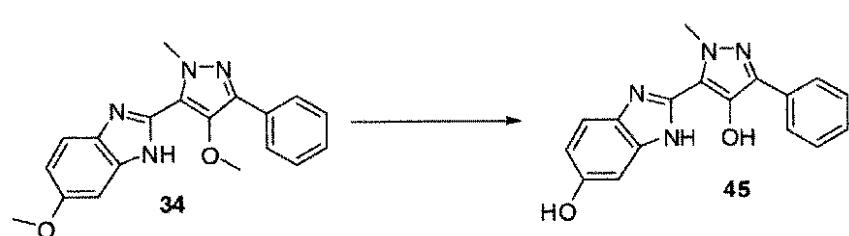
実施例 4 4 は、実施例 4 0 から、実施例 4 1 と同様の方法で合成した。E S I - M S ( m / z ) : 362 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【0311】

(実施例 4 5 )

【0312】

【化124】



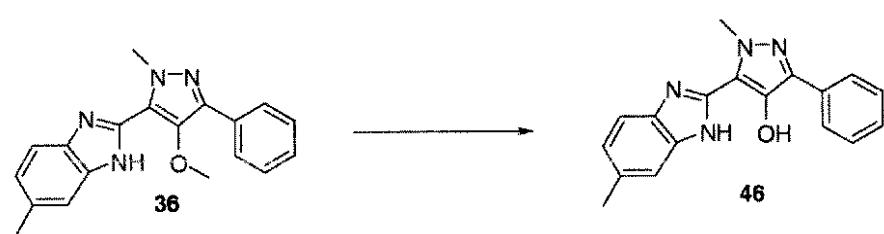
実施例 4 5 は、実施例 3 4 から、実施例 4 1 と同様の方法で合成した。E S I - M S ( m / z ) : 307 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【0313】

(実施例 4 6 )

【0314】

【化125】



実施例 4 6 は、実施例 3 6 から、実施例 4 1 と同様の方法で合成した。E S I - M S (

50

m/z) : 305 [M + H]<sup>+</sup>。

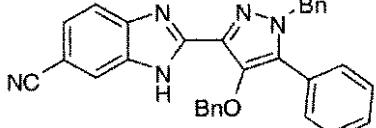
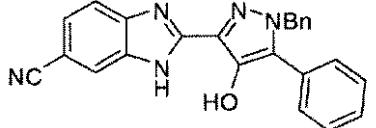
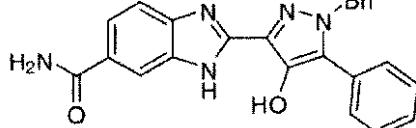
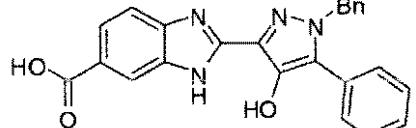
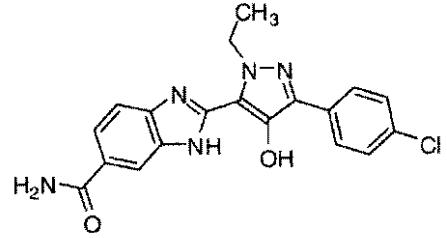
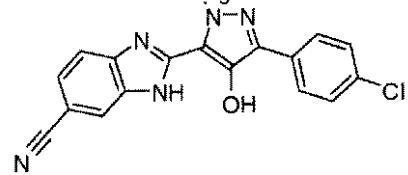
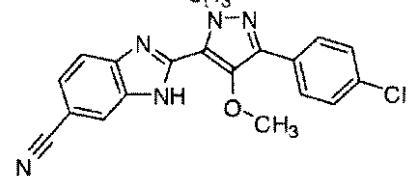
【0315】

(実施例47～57)

下記の化合物は、先に概説した手順によって製造した。

【0316】

【化126】

構造	実施例	MS m/e (MH <sup>+</sup> )	
	47	482.3	10
	48	392.2	
	49	410.2	20
	50	411.2	
	51	382.2	30
	52	350.2	40
	53	364.2	

【0317】

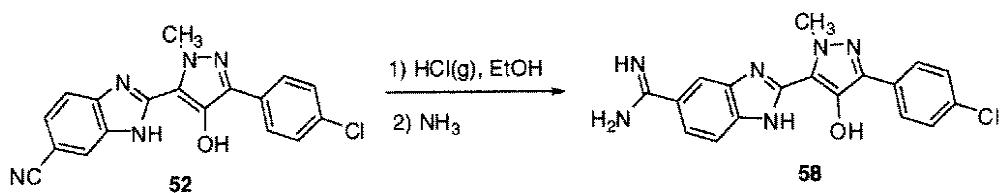
【化 1 2 7】

	54	369.2
	55	368.2
	56	368
	57	505.3

(寒施例 5 8 )

【 0 3 1 8 】

【化 1 2 8】



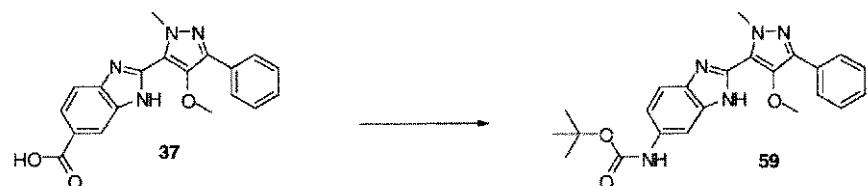
エタノール(75mL)中の52(288mg)に、-78で、HClガスを約10分間泡立たせた。フラスコをゴムセプタムで密封し、攪拌しながら室温に温めた。約16時間後、反応混合物を蒸発乾固した。残渣に、メタノール中の7N NH<sub>3</sub>(15mL)を添加し、フラスコをゴムセプタムで密封し、約16時間攪拌した。次に、反応混合物を蒸発乾固し、粗生成物を、逆相HPLCによって精製して、58(30mg)を得た。MS:m/e=367.2(MH<sup>+</sup>)。

( 0 3 1 9 )

( 実施例 5 9 )

〔 0 3 2 0 〕

## 【化129】



実施例37(82mg、0.235mmol)を、<sup>t</sup>BuOH/PhMe(1:1、1.4mL)に懸濁し、Et<sub>3</sub>N(0.164mL、5当量)を、室温で攪拌しながら添加した。得られた溶液に、DPPAを添加し、混合物を室温で30分間攪拌し、次に、100℃に一晩温めた。次に、混合物を冷まし、EtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、水性相をEtOAcで抽出した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィー(SGC、ヘキサン中0~100%EtOAc)によって精製して、59(85mg)を得た。ESI-MS(m/z): 420[M+H]<sup>+</sup>。

## 【0321】

(実施例60)

## 【0322】

## 【化130】



実施例60は、実施例59から、実施例41と同様の方法で合成した。ESI-MS(m/z): 306[M+H]<sup>+</sup>。

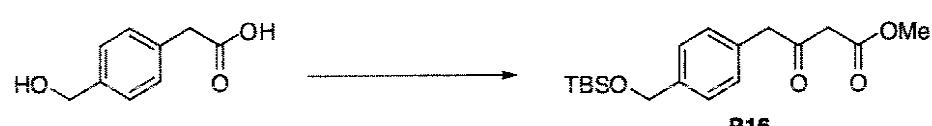
## 【0323】

(実施例61)

## 段階1

## 【0324】

## 【化131】



DMF(500mL)中の、4-(ヒドロキシメチル)フェニル酢酸(20g、0.12mol)およびイミダゾール(41g、0.602mol、5当量)の溶液に、室温で、<sup>t</sup>ert-ブチルジメチルクロロシラン(45.5g、0.302mol、2.5当量)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、NH<sub>4</sub>Cl水溶液でクエンチした。室温で1.5時間攪拌した後、1N HClを使用してpHを約3に調節し、酢酸エチルで3回抽出した。合わした有機層を、0.5N HCl(2回)、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を80℃に維持した真空炉で乾燥して、油状物36.4gを得た。ジクロロメタン400mL中の前記生成物、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン(メルドラム酸、17.3g、0.12mol、1当量)およびDMAP(2.9g、0.024mol、0.2当量)の溶液を、0℃に冷却し、EDCI(25.3g、0.132mol、1.1当量)、次に、トリエチルアミン(33.5mL、0.24mol、2当量)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、1N HCl(3回)、ブラインで順次に洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮して、メルドラム酸エステルを得た。これをメタノール300mLに溶解し

10

20

30

40

50

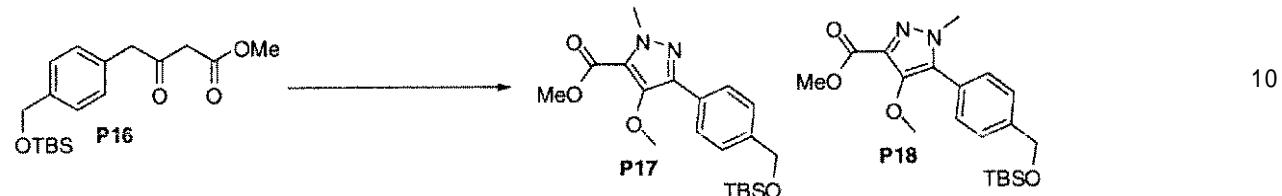
、4時間にわたって加熱還流し、濃縮し、クロマトグラフィー(100%ヘキサン～ヘキサン中50%酢酸エチルを溶離剤として使用)によって精製して、P16(13.8g)を得た。MS: m/e = 205.1(M-OTBS<sup>+</sup>)。

**【0325】**

段階2

**【0326】**

**【化132】**



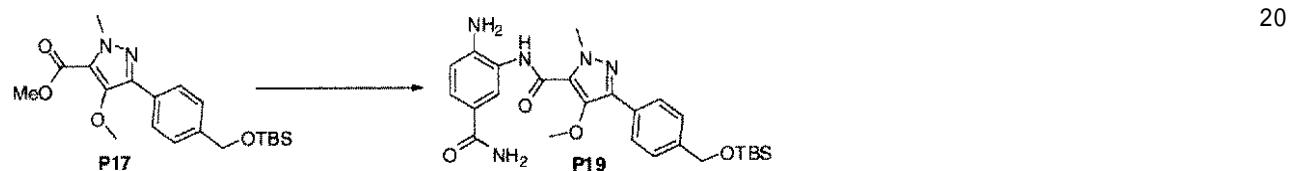
P12およびP13の製造に関して先に記載したのと類似の手順によって、中間体P16を、P17およびP18に変換した。

**【0327】**

段階3

**【0328】**

**【化133】**



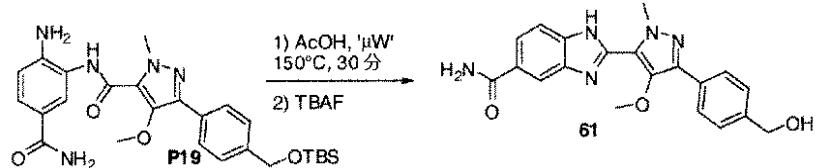
メタノール15mLおよび水5mL中のP17(1.85g、4.74mmol)の溶液に、LiOH(230mg、9.58mmol、2当量)を添加し、1時間にわたって加熱還流し、次に、さらに2当量のLiOHを添加し、さらに1時間にわたって加熱還流した。室温に冷却した後、THFを蒸発させ、水で希釈し、氷浴で冷却し、1N HClで酸性化した。そのスラリーを酢酸エチルで3回抽出し、合わした有機層をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、蒸発乾固して、酸1.6gを得た。DMF(20mL)中の、この酸(1.6g、4.25mmol)および3,4-ジアミノ-ベンズアミド(710mg、1.1当量)の溶液に、0で、HATU(1.8g、4.73mmol、1.1当量)、次に、トリエチルアミン(1.2mL、8.61mmol、2当量)を添加した。混合物を室温で2日間攪拌し、次に、酢酸エチルで希釈した。それを水(3回)、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。これを、クロマトグラフィー(100%ジクロロメタン～ジクロロメタン中10%メタノールを溶離剤として使用)によって精製して、P19(1.29g)を固体として得た。MS: 510.3(MH<sup>+</sup>)。

**【0329】**

段階4

**【0330】**

**【化134】**



氷酢酸15mL中のP19(1.28g、2.51mmol)の溶液を、マイクロ波炉において150で30分間加熱した。混合物を蒸発乾固し、THF10mLに溶解し、

50

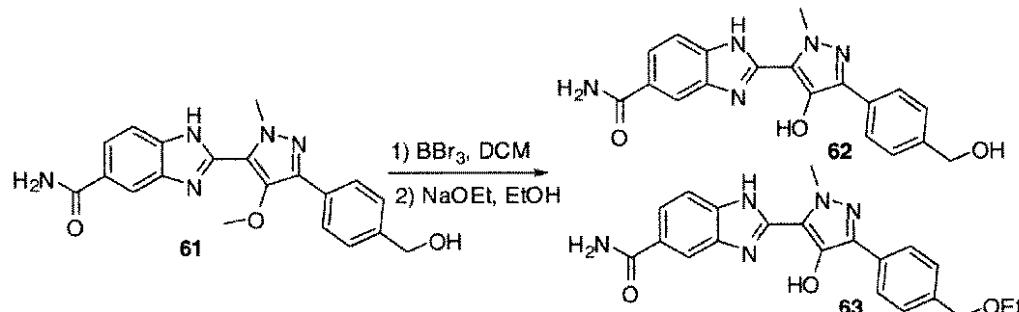
これに、T H F 中の T B A F の 1 M 溶液 5 m L ( 2 当量 ) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、酢酸エチルで希釈し、水 ( 3 回 ) 、ブラインで洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー ( ジクロロメタン中 0 % ~ 1 0 % メタノールを溶離剤として使用 ) によって精製して、6 1 ( 5 0 3 m g ) を固体物として得た。M S : 4 2 0 . 2 ( M H <sup>+</sup> )。

## 【0 3 3 1】

( 実施例 6 2 ~ 6 3 )

## 【0 3 3 2】

## 【化 1 3 5】



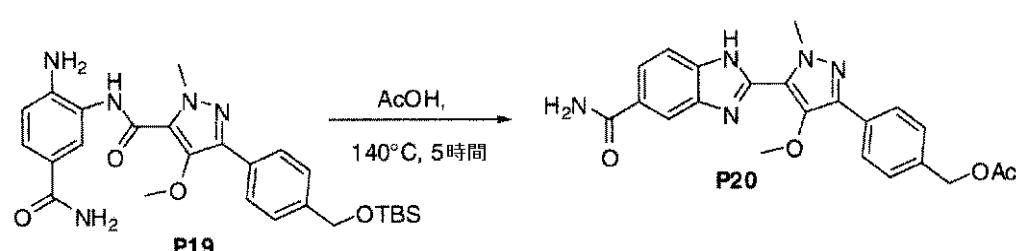
ジクロロメタン 3 m L 中の実施例 6 1 ( 9 0 m g 、 0 . 2 3 8 m m o l ) の懸濁液に、室温で、B B r <sub>3</sub> ( 1 1 5 μ L 、 1 . 2 2 m m o l 、 5 当量 ) を添加し、混合物を室温で 3 . 5 時間攪拌した。それを水でクエンチし、溶媒を蒸発し、固体物を濾過し、乾燥した。これをエタノール 1 . 5 m L に取り、エタノール中のナトリウムエトキシドの溶液 ( 2 滴 ) を添加し、マイクロ波炉において 1 0 0 °C で 1 0 分間加熱した。溶媒を蒸発し、残渣を逆相H P L C によって精製して、6 2 ( 1 4 m g ) および 6 3 ( 2 3 m g ) を得た。6 2 のM S : 3 6 4 . 2 ( M H <sup>+</sup> )、6 3 のM S : 3 9 2 . 2 ( M H <sup>+</sup> )。

## 【0 3 3 3】

( 実施例 6 4 )

## 【0 3 3 4】

## 【化 1 3 6】

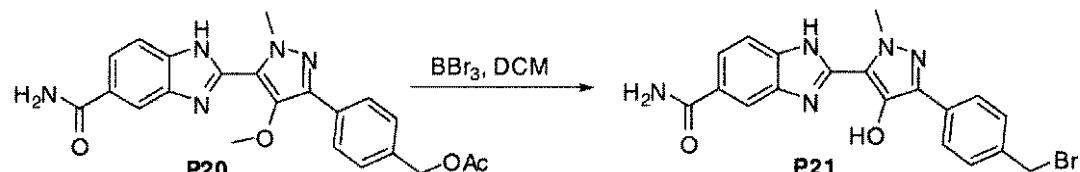


氷酢酸 1 0 0 m L 中の P 1 9 ( 約 2 2 . 6 m m o l ) の溶液を、封管において 1 4 0 °C で 5 時間加熱した。溶液を濃縮し、クロマトグラフィー ( ジクロロメタン中 5 % のメタノールを使用 ) によって精製して、P 2 0 ( 5 . 8 6 g ) を得た。

M S : 4 2 0 . 2 ( M H <sup>+</sup> )。

## 【0 3 3 5】

## 【化 1 3 7】



ジクロロメタン 3 0 m L 中の P 2 0 ( 1 . 1 5 g 、 2 . 7 4 m m o l ) の溶液に、0 °C で、B B r <sub>3</sub> ( 1 . 3 m L 、 1 3 . 7 5 m m o l 、 5 当量 ) を添加した。得られたスラリ

10

20

30

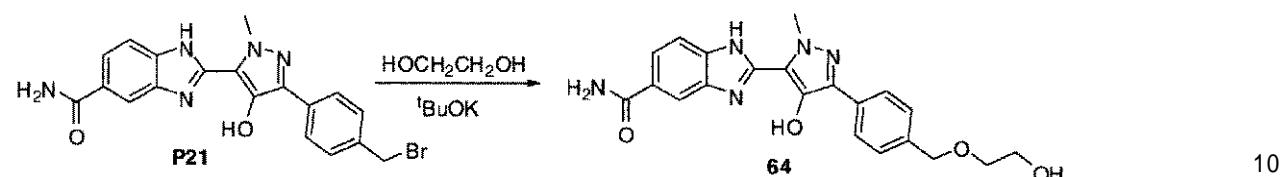
40

50

ーを、0で1時間、次に、室温で4時間搅拌した。それを、水の添加によってクエンチし、ジクロロメタンを蒸発し、沈殿物を濾過し、水で洗浄した。固体物を、約40に維持した真空炉で一晩乾燥して、P21(1.19g)を得た。

【0336】

【化138】



エチレングリコール0.5mL中のP21(45mg)の溶液に、tBuOK(10mg)を添加し、混合物をマイクロ波炉において100で20分間加熱した。混合物をRPHPLCによって精製して、64(4mg)を得た。

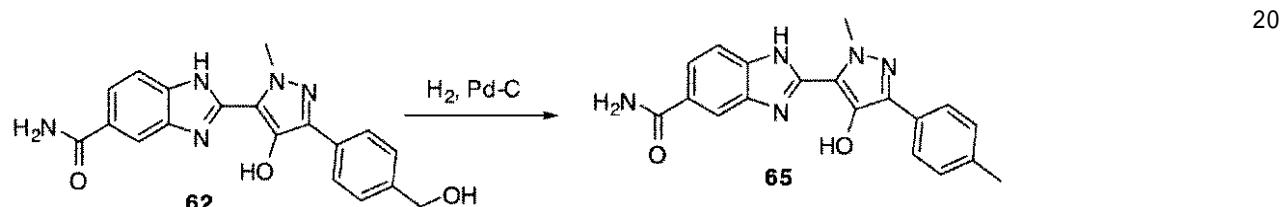
MS: m/e = 408.2 (MH<sup>+</sup>)。

【0337】

(実施例65)

【0338】

【化139】



メタノール3mL中の、P62(15mg)および10%Pd-C(15mg)の懸濁液を、H<sub>2</sub>バルーン下に搅拌し、CELITEパッドで濾過し、濃縮し、分取TLC(ジクロロメタン中の10%メタノールを使用)によって精製して、65(1.5mg)を得た。

MS: m/e = 348.2 (MH<sup>+</sup>)。

30

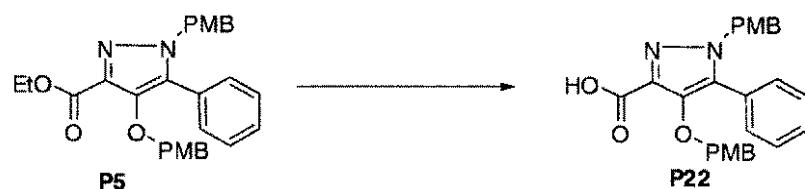
【0339】

(実施例66)

段階1

【0340】

【化140】



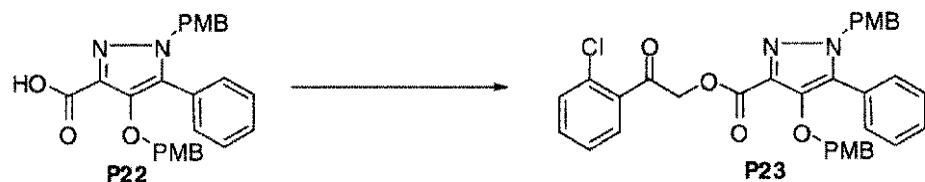
P22は、P6と同様の手順によって、P5から合成した。

【0341】

段階2

【0342】

## 【化141】



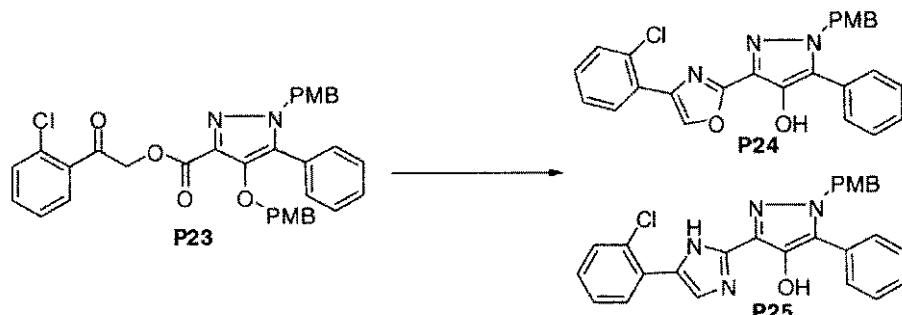
化合物 P22 (456 mg、1.03 mmol) を、EtOH (5 mL) に懸濁し、CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (334 mg、1当量) を添加し、その混合物を、透明溶液が得られるまで70で加熱した。EtOHを減圧除去し、残渣をDMFに取り、2-プロモ-1-(2-クロロフェニル)エタノン (240 mg、1当量) を添加した。残留混合物を一晩攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (SGC、ヘキサン中0~40% EtOAc) によって精製して、P23 (271 mg)を得た。  
10

## 【0343】

段階3

## 【0344】

## 【化142】



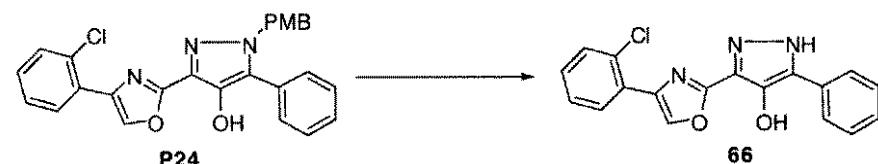
段階2からの生成物 (P23) (271 mg、0.46 mmol) をAcOH (14 mL) に溶解し、NH<sub>4</sub>OAc (800 mg、30当量) を添加し、その混合物を135で一晩攪拌した。混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、NaHCO<sub>3</sub>で中和し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (SGC、ヘキサン中0~40% EtOAc) によって精製して、溶離順に、P24 (26 mg) およびB P25 (mg)を得た。  
30

## 【0345】

段階4

## 【0346】

## 【化143】



生成物 P24 (段階2より) (26 mg、0.056 mmol) を、TFA (3 mL) に溶解し、90で一晩加熱した。室温に冷却した後、混合物を減圧濃縮し、NaHCO<sub>3</sub> (飽和) で処理し、EtOAcで抽出した。シリカゲルクロマトグラフィー (SGC、ヘキサン中0~30% EtOAc) によって精製して、66 (4 mg)を得た。LCMS : MH<sup>+</sup> = 338.2。  
40

## 【0347】

(実施例67)

## 【0348】

10

20

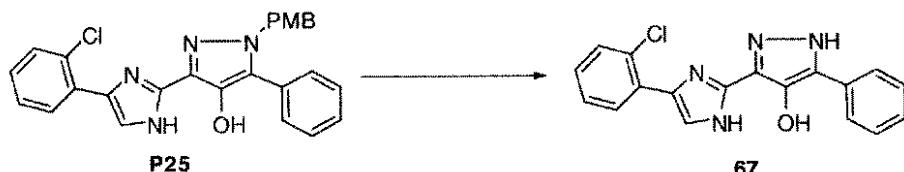
30

30

40

50

## 【化144】



実施例67は、P25から、実施例66と同様の手順によって合成した。L C M S : M<sup>+</sup> = 337.2。

## 【0349】

(実施例68~72)

10

下記の化合物は、実施例66および67に関して概説した手順によって製造した。

## 【0350】

## 【化145】

構造	実施例	MS m/e (MH <sup>+</sup> )
	68	337
	69	337
	70	303
	71	304

20

30

## 【0351】

## 【化146】

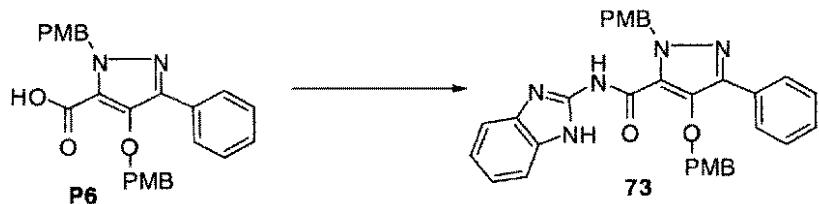
	72	337
--	----	-----

40

(実施例73)

## 【0352】

## 【化147】



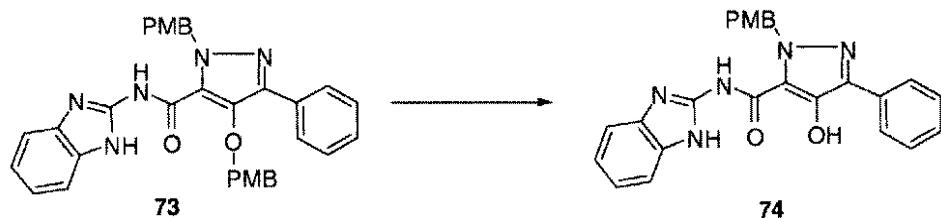
化合物 P6 (0.3 g、0.67 mmol) よび 1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-アミン (108 mg、0.81 mol、1.2 当量) を、DMF (3.37 mL) に溶解した。HATU (385 mg、1.5 当量) よび DIPEA (0.18 mL、1.5 当量) を添加し、混合物を一晩攪拌した。NH<sub>4</sub>Cl (飽和) を添加し、得られた固体を収集し、シリカゲルクロマトグラフィー (SGC、ヘキサン中 0~100% EtOAc) によって精製して、73 (234 mg) を得た。LCMS: MH<sup>+</sup> = 560.3。

## 【0353】

(実施例74)

## 【0354】

## 【化148】



実施例73 (50 mg、0.09 mmol) をAcOH (5 mL) に溶解し、90℃で一晩加熱した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、逆相HPLC (C18 89.91:9.99:0.1~9.99:89.91:0.1 H<sub>2</sub>O:MeCN:HCO<sub>2</sub>H) によって精製して、74 (23 mg) を得た。LCMS: MH<sup>+</sup> = 440.2。

## 【0355】

(実施例75)

## 【0356】

## 【化149】



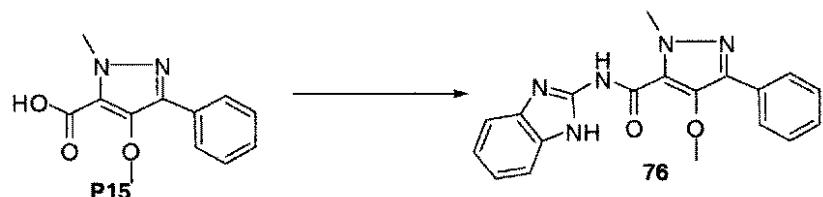
実施例73 (100 mg、0.18 mmol) をTFA (5 mL) に溶解し、90℃で2時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で微粉化し、固体を収集して、75 (21 mg) を得た。LCMS: MH<sup>+</sup> = 320.2。

## 【0357】

(実施例76)

## 【0358】

## 【化150】



実施例76は、P15から、実施例73と同様の方法で合成した。

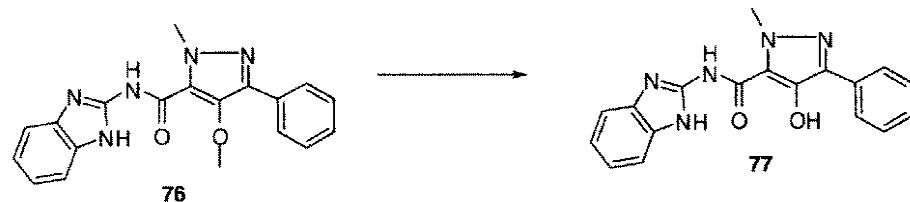
L C M S : M H<sup>+</sup> = 348.2。

## 【0359】

(実施例77)

## 【0360】

## 【化151】



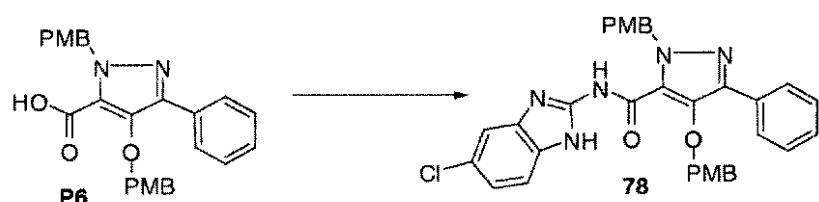
実施例77は、実施例76から、実施例42と同様の方法で合成した。L C M S : M H<sup>+</sup> = 334.2。

## 【0361】

(実施例78)

## 【0362】

## 【化152】



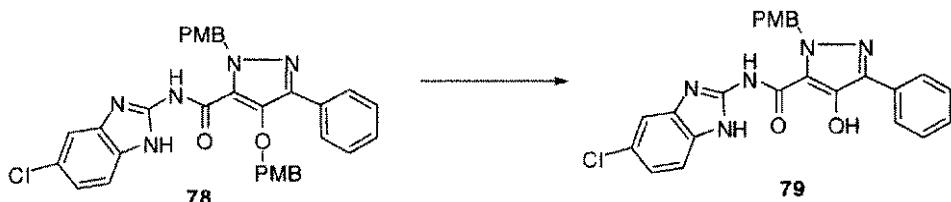
実施例78は、実施例73と同様の方法で、5-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-アミンをアミンとして使用して合成した。L C M S : M H<sup>+</sup> = 594.3。

## 【0363】

(実施例79)

## 【0364】

## 【化153】



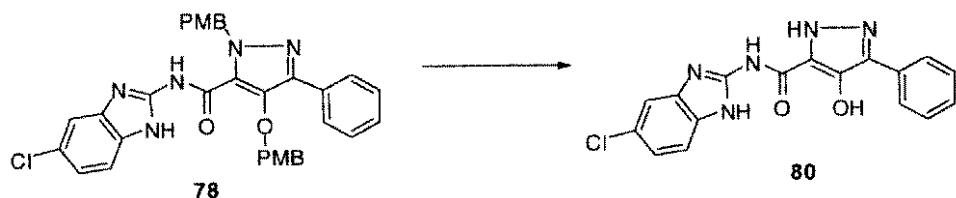
実施例79は、実施例78から、実施例74と同様の方法で合成した。L C M S : M H<sup>+</sup> = 474.3。

## 【0365】

(実施例80)

## 【0366】

## 【化154】



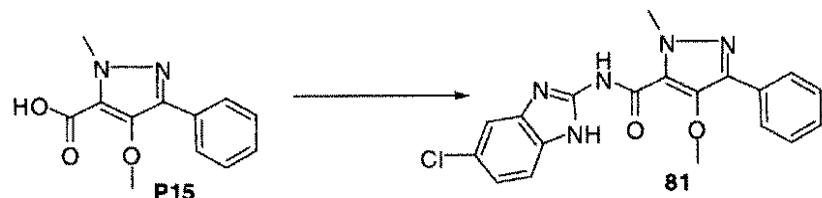
実施例80は、実施例78から、実施例75と同様の方法で合成した。LCMS: MH<sup>+</sup> = 354.2。

## 【0367】

(実施例81)

## 【0368】

## 【化155】



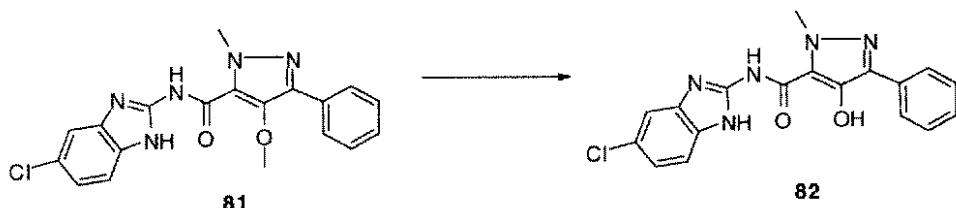
実施例81は、P15から、実施例76と同様の方法で、5-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-アミンをアミンとして使用して合成した。LCMS: MH<sup>+</sup> = 382.2。

## 【0369】

(実施例82)

## 【0370】

## 【化156】



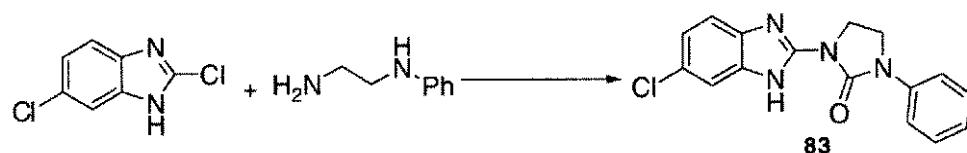
実施例82は、実施例81から、実施例42と同様の方法で合成した。LCMS: MH<sup>+</sup> = 368.2。

## 【0371】

(実施例83)

## 【0372】

## 【化157】



封管中の、2,5-ジクロロ-1H-ベンゾイミダゾール(150mg、0.602mmol)、N-フェニルエチレンジアミン(110mg、0.808mmol、1当量)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(210mL、1.21mmol、1.5当量)の純混合物を、110℃で一晩加熱した。混合物を直接的にシリカゲルカラムに装填し、ジクロロメタン中5%のメタノールで溶離して、N1-(6-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-N2-フェニルエタン-1,2-ジアミン(144mg)を得た。THF(1mL)中の前記生成物(50mg、0.174mmol)、カルボ

10

20

30

40

50

ニルジイミダゾール（37 mg、0.228 mmol、1.3当量）の溶液を、封管において70℃で一晩加熱した。混合物を濃縮し、分取クロマトグラフィー（ジクロロメタン中の5%メタノールを使用）によって精製して、83（32 mg）を得た。MS : m/e = 313.2 (MH<sup>+</sup>)。

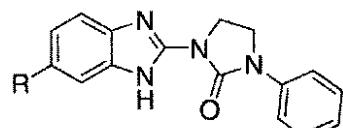
## 【0373】

(実施例84～87)

下記の化合物は、同様の手順によって製造した。

## 【0374】

## 【化158】



## 【0375】

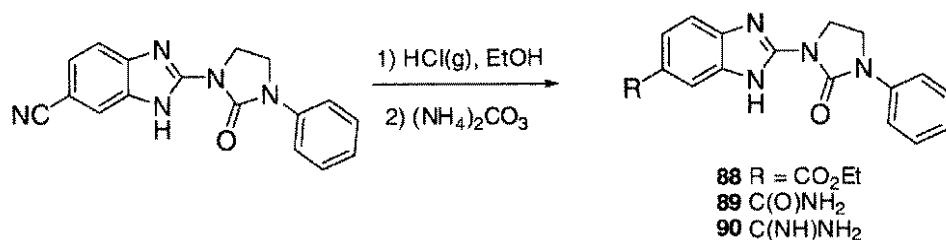
## 【数3】

R	実施例	MS m/e (MH <sup>+</sup> )
CN	84	304.2
F	85	297.2
CF <sub>3</sub>	86	347.2
OMe	87	309.2

(実施例88～90)

## 【0376】

## 【化159】



無水エタノール5 mL中の実施例84（90 mg）の溶液を、0℃において、HCl（気体）で30分間泡立たせた。フラスコに栓をし、混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を濃縮し、エーテルで希釈した。沈殿物を濾過し、エーテルで洗浄して、固体物110 mgを得た。この固体物を、無水エタノール5 mLに取り、炭酸アンモニウム（115 mg、1.49 mmol、5当量）と共に一晩攪拌した。混合物を濾過し、濃縮乾固し、分取TLC（9:1 ジクロロメタン-メタノール中の7Nアンモニアを使用）によって精製して、2 mgの88（MS : m/e = 351.2 (MH<sup>+</sup>)）、20 mgの89（MS : m/e = 322.2 (MH<sup>+</sup>)）および47 mgの90（MS : m/e = 321.2 (MH<sup>+</sup>)）を得た。

## 【0377】

(実施例91)

段階1

## 【0378】

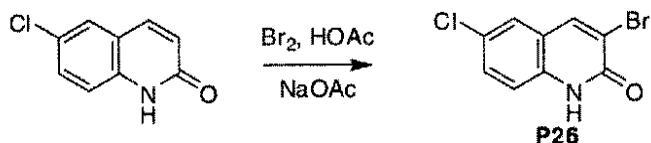
10

20

30

40

## 【化160】



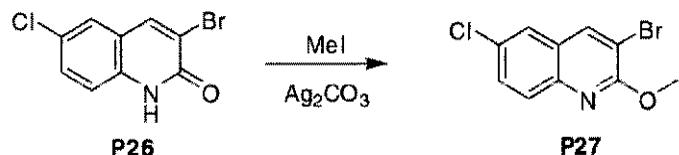
酢酸 100 mL 中の 6 - クロロ - 1 H - キノリン - 2 - オン (1) (1 g) に、臭素 1 . 43 mL および酢酸ナトリウム 365 mg を添加した。混合物を、圧力管において 80 に 16 時間加熱し、次に、蒸発乾固した。粗生成物を沸騰エタノール中で微粉化し、次に濾過して、P26 (1.51 g) を白色固体として得た。MS : m/e = 260.1 (MH<sup>+</sup>)。

## 【0379】

段階 2

## 【0380】

## 【化161】



10

20

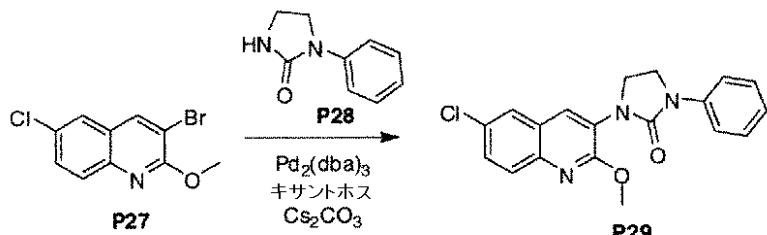
トルエン中の P26 (450 mg) に、ヨードメタン 433 uL、炭酸銀 960 mg を添加し、混合物を、ゴムセプタムで密封し、箔で覆ったフラスコにおいて攪拌した。14 日後、反応混合物を蒸発乾固し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、P27 (269 mg) を得た。MS : m/e = 274.2 (MH<sup>+</sup>)。

## 【0381】

段階 3

## 【0382】

## 【化162】



30

P28 は、Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2006, 16, 1486 - 1490 に概説されている手順によって製造した。

## 【0383】

40

無水ジオキサン (2 mL) 中の P27 (200 mg) に、P28 (120 mg)、炭酸セシウム (560 mg)、キサントホス (21 mg) および Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (17 mg) を添加した。アルゴンで 1 分間泡立たせた後、反応混合物を圧力管において 100 に 12 時間加熱した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わした抽出物をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、P29 (86 mg) を白色固体として得た。MS : m/e = 354.2 (MH<sup>+</sup>)。

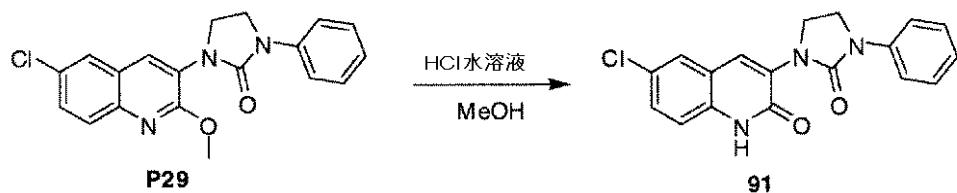
## 【0384】

段階 4

## 【0385】

50

## 【化163】



メタノール(3 mL)中のP29(40 mg)に、濃HCl水溶液(16 μL)を添加し、混合物を圧力試験管において70℃に16時間加熱し、次に、蒸発乾固した。粗生成物を沸騰イソプロパノール中で微粉化し、91(7 mg)を濾過によって収集した。MS : m/e = 340.2 (MH<sup>+</sup>)。

10

## 【0386】

(実施例92)

段階1

## 【0387】

## 【化164】



20

4-ブロモフェニル酢酸(7.46 g、34.7 mmol)、EDCI(6.66 g、1当量)および4-ジメチルアミノピリジン(1.06 g、0.25当量)を、室温で窒素下に、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(125 mL)に溶解した。溶液を0℃に冷却し、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン(メルドラム酸)(5.00 g、1当量)を一度に添加し、次に、室温に温め、一晩攪拌した。溶液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、1N HCl(3回)、ブライン(1回)で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。残渣をMeOH(100 mL)に溶解し、16時間にわたって加熱還流した。室温に冷却した後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(SGC、ヘキサン中0~50%)によって精製して、P30(5.98 g)を得た。

30

## 【0388】

段階2

## 【0389】

## 【化165】



P31は、P2と同様の手順によって、P30から合成した。

40

## 【0390】

段階3

## 【0391】

## 【化166】



P32は、P3と同様の手順によって、P31から合成した。MS : (m/z) = 39

50

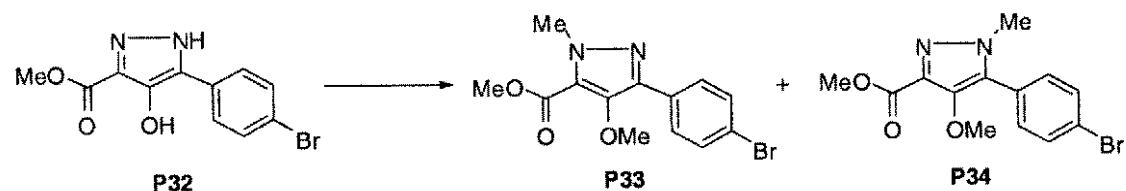
9 . 2 ( M + H ) 。

【 0 3 9 2 】

段階 4

【 0 3 9 3 】

【 化 1 6 7 】



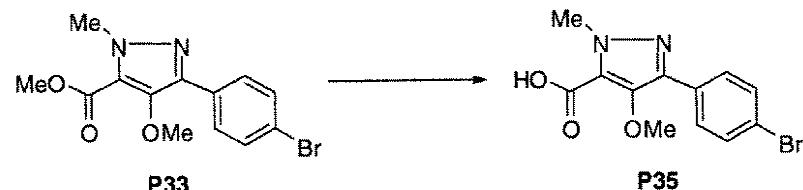
化合物 P 3 3 および P 3 4 は、 P 4 および P 5 と同様の方法で、 4 - メトキシベンジルプロミドの代わりにヨウ化メチルを使用して製造した。 P 3 3 : M S : ( m / z ) = 3 2 5 . 2 ( M + H ) 、 P 3 4 : M S : ( m / z ) = 3 2 5 . 2 ( M + H ) 。

【 0 3 9 4 】

段階 5

【 0 3 9 5 】

【 化 1 6 8 】



P 3 3 ( 7 7 . 0 m g 、 0 . 2 3 7 m m o l ) および L i O H · H 2 O ( 8 4 . 2 、 8 . 5 当量 ) の、 M e O H ( 2 m L ) 溶液を、マイクロ波において 1 0 0 で 1 5 分間加熱した。溶液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、 1 N H C l ( 3 回 ) 、ブライン ( 1 回 ) で洗浄し、乾燥し ( N a 2 S O 4 ) 、減圧濃縮して、 P 3 5 ( 7 1 . 7 m g ) を白色固体として得た。 M S : ( m / z ) = 3 1 1 . 2 ( M + H ) 。

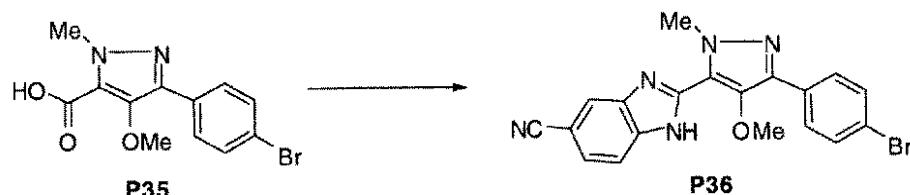
【 0 3 9 6 】

30

段階 6

【 0 3 9 7 】

【 化 1 6 9 】



P 3 5 ( 7 1 . 7 m g 、 0 . 2 3 m m o l ) 、 3 , 4 - ジアミノベンゾニトリル ( 3 4 . 2 m g 、 1 . 1 当量 ) およびジイソプロピルエチルアミン ( 8 4 μ L 、 2 当量 ) の、 D M F ( 2 m L ) 溶液に、室温で窒素下に、 H A T U ( 1 0 5 . 7 m g 、 1 . 2 当量 ) を添加した。 1 6 時間攪拌した後、酢酸エチルおよび 1 N N a O H を添加した。 1 5 分間攪拌し、次に、 2 つの層を分離し、水性層を酢酸エチル ( 2 回 ) で逆抽出した。次に、合った有機層を、水 ( 2 回 ) 、ブライン ( 1 回 ) で洗浄し、乾燥し ( N a 2 S O 4 ) 、減圧濃縮して、結合生成物を得た。次に、生成物を酢酸 ( 3 m L ) に溶解し、マイクロ波において 1 5 0 で 4 5 分間加熱した。次に、溶液を減圧濃縮して、 P 3 6 ( 4 3 . 5 m g ) を得た。 M S : ( m / z ) = 4 0 8 . 2 ( M + H ) 。

【 0 3 9 8 】

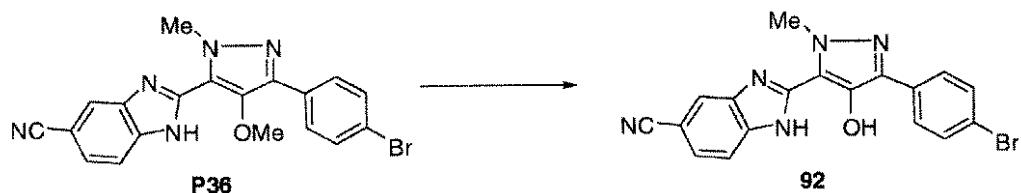
段階 7

40

50

【0399】

【化170】



92は、実施例41と同様の手順によって、P36から合成した。MS : (m/z) = 394.2 (M+H)。

10

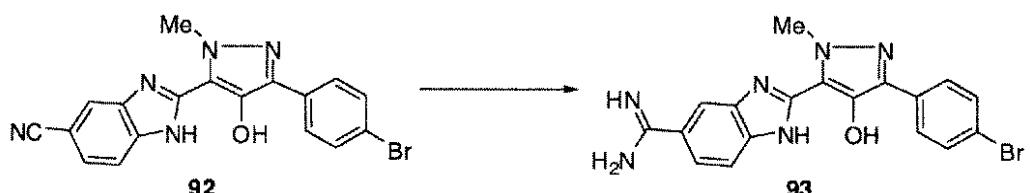
【0400】

(実施例93)

段階1

【0401】

【化171】



20

塩化アセチル(1.62 mL、213当量)を、92(42 mg、0.107 mmol)のエタノール(2 mL、320当量)懸濁液に、0で窒素下に滴下した。反応を密封し、室温で3日間攪拌した。反応を減圧濃縮して、灰色固体を得、これを0に冷却後、メタノール中の7Nアンモニア(3 mL)で処理した。反応を密封し、室温で一晩攪拌した。次に、溶液を減圧濃縮した。次に、追加のメタノールを添加し、溶液を再び減圧濃縮した。これを合計3回繰り返し、次に、残渣を逆相HPLCによって精製して、93(17.6 mg)を得た。MS : (m/z) = 411.2 (M+H)。

【0402】

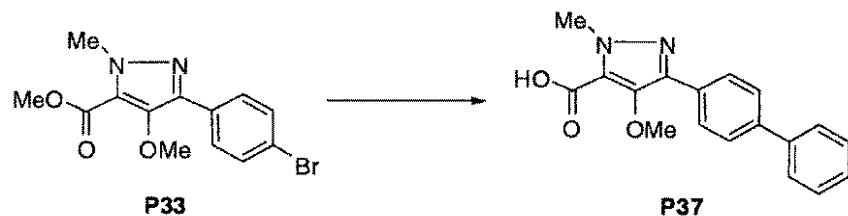
(実施例94)

30

段階1

【0403】

【化172】



40

P33(97.6 mg、0.300 mmol)、フェニルボロン酸(43.9 mg、1.2当量)、炭酸カリウム(50.2 mg、1.2当量)およびポリマー担持ジ(アセト)ジシクロヘキシリルフェニルホスフィンパラジウム(I)I(約5%Pd、90 mg)の、(10:1)エタノール-水(2.2 mL)懸濁液を、マイクロ波において110で30分間加熱した。次に、LiOH·H<sub>2</sub>O(83 mg、6.6当量)を添加し、混合物をマイクロ波において100で15分間加熱した。生成物を濾過し、溶媒を減圧除去し、残渣を逆相HPLCによって精製して、P37(46.1 mg)を得た。MS : (m/z) = 309.2 (M+H)。

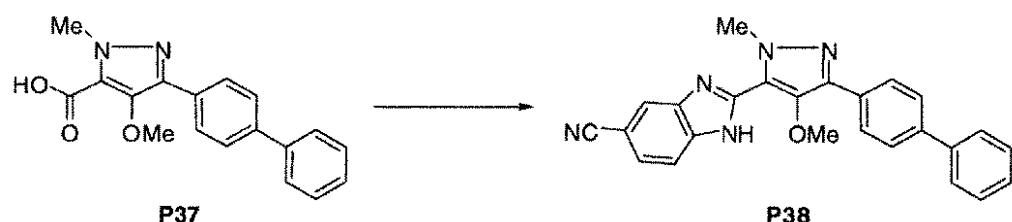
【0404】

段階2

50

【0405】

【化173】



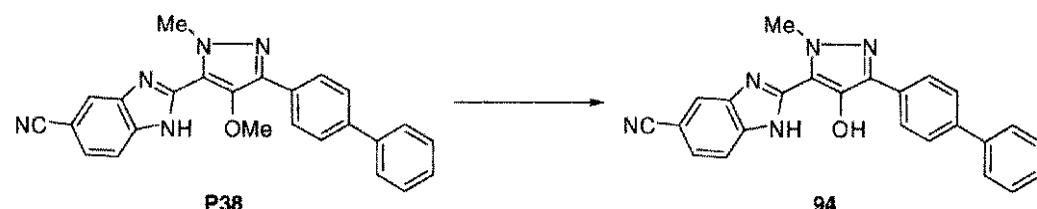
P38は、P36と同様の手順によって、P37から合成した。MS : (m/z) = 406.2 (M+H)。

【0406】

段階3

【0407】

【化174】



20

94は、実施例41と同様の手順によって、P38から合成した。MS : (m/z) = 392.2 (M+H)。

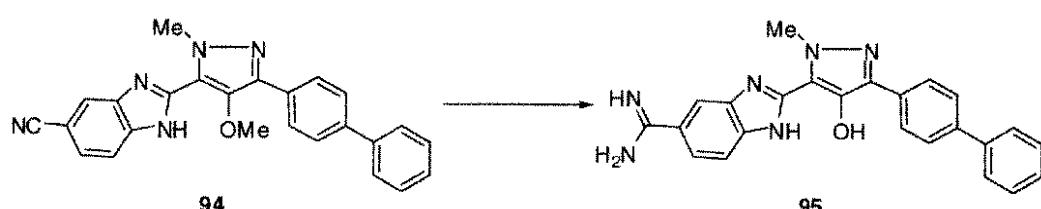
【0408】

(実施例95)

段階1

【0409】

【化175】



30

95は、実施例93と同様の手順によって、94から合成した。MS : (m/z) = 409.2 (M+H)。

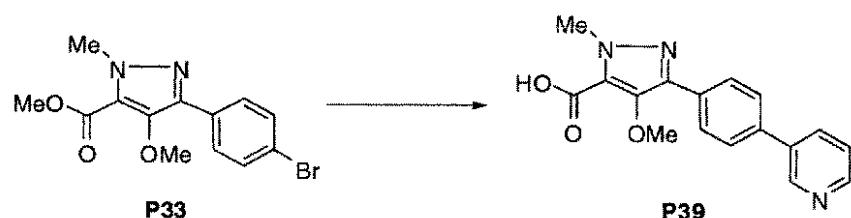
【0410】

(実施例96)

段階1

【0411】

【化176】



40

P39は、P37と同様の手順によって、P33から合成した。MS : (m/z) = 350

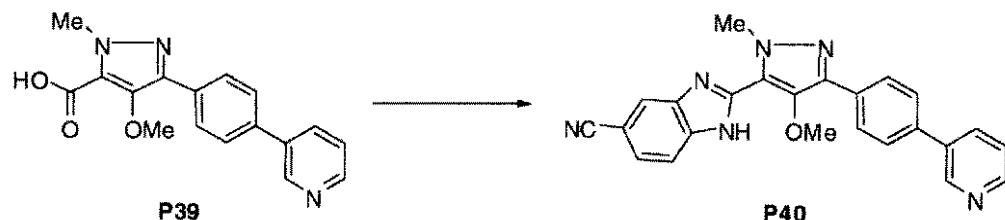
10 . 2 ( M + H ) 。

【 0 4 1 2 】

段階 2

【 0 4 1 3 】

【 化 1 7 7 】



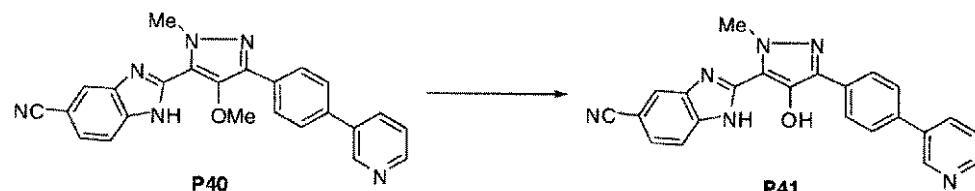
P 4 0 は、P 3 6 と同様の手順によって、P 3 9 から合成した。M S : ( m / z ) = 407 . 2 ( M + H ) 。

【 0 4 1 4 】

段階 3

【 0 4 1 5 】

【 化 1 7 8 】



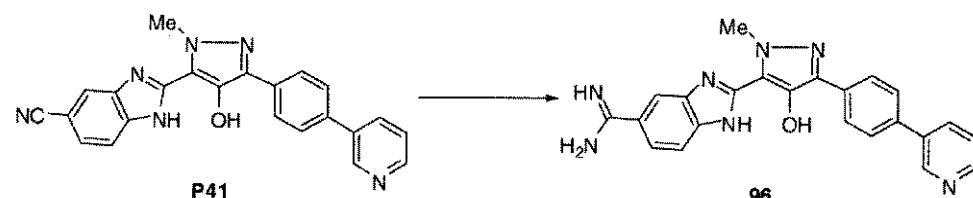
ジクロロメタン中の B B r<sub>3</sub> の 1 M 溶液 ( 0 . 4 mL 、 6 当量 ) を、P 4 0 ( 27 . 0 mg 、 0 . 0665 mmol ) のジクロロメタン ( 2 . 5 mL ) 溶液に、0 で窒素下に滴下した。0 で 15 分間攪拌した後、懸濁液を室温に温め、2 時間攪拌した。反応を水 ( 1 mL ) でクエンチし、次に、減圧濃縮した。残渣を、メタノール中の 2 N アンモニア ( 3 mL ) に取り、10 分間攪拌した。次に、溶媒を減圧濃縮した。残渣を、酢酸エチルと水との間に分配した。黄色固体物をつぶし、これを濾過によって収集し、P 4 1 であることが分かった。次に、2つの層を分離し、水性層を酢酸エチル ( 2 回 ) で逆抽出した。次に、合った有機層を乾燥し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、減圧濃縮して、P 4 1 を得た。次に、P 4 1 の 2 つのバッチを合った。M S : ( m / z ) = 393 . 2 ( M + H ) 。

【 0 4 1 6 】

段階 4

【 0 4 1 7 】

【 化 1 7 9 】



9 6 は、実施例 9 3 と同様の手順によって、P 4 1 から合成した。M S : ( m / z ) = 410 . 2 ( M + H ) 。

【 0 4 1 8 】

( 実施例 9 7 )

段階 1

【 0 4 1 9 】

## 【化180】



2 - クロロピリジン - 5 - 酢酸 ( 1 0 . 0 0 g 、 5 8 . 2 8 m m o l ) の T H F ( 2 5 0 m L ) 溶液に、室温で窒素下に、N , N - カルボニルジイミダゾール ( 1 0 . 8 7 g 、 1 . 1 5 当量) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次に、マグネシウム 3 - エトキシ - 3 - オキソプロパネート ( 2 0 . 0 4 g 、 1 . 2 当量) を添加し、得られた混合物を室温で 3 日間攪拌した。酢酸エチルおよび 1 N NaOH を添加し、室温で 1 5 分間攪拌した。次に、2つの層を分離し、水性層を酢酸エチル ( 2 回) で逆抽出した。次に、有機層を合わせ、乾燥し ( N a 2 S O 4 ) 、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( S G C 、ジクロロメタン中 0 ~ 5 % の 2 N N H 3 / M e O H ) によって精製して、P 4 2 ( 1 1 . 0 9 g ) を得た。 M S : ( m / z ) = 2 4 2 . 1 ( M + H ) 。 10

## 【0420】

段階 2

## 【0421】

## 【化181】



P 4 3 は、P 2 と同様の手順によって、P 4 2 から合成した。

## 【0422】

段階 3

## 【0423】

## 【化182】



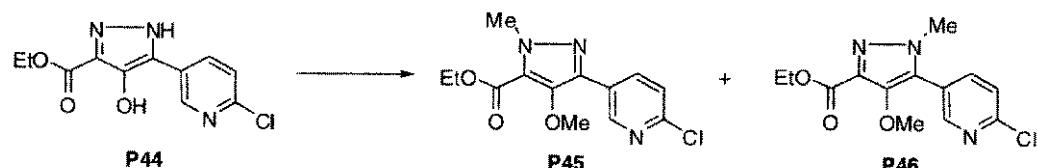
P 4 4 は、P 3 と同様の手順によって、P 4 3 から合成した。 M S : ( m / z ) = 2 6 8 . 1 ( M + H ) 。

## 【0424】

段階 4

## 【0425】

## 【化183】



化合物 P 4 5 および P 4 6 は、P 4 および P 5 と同様の方法で、4 - メトキシベンジルプロミドの代わりにヨウ化メチルを使用して製造した。 P 4 5 : M S : ( m / z ) = 3 9 6 . 2 ( M + H ) 、 P 4 6 : M S : ( m / z ) = 3 9 6 . 2 ( M + H ) 。

## 【0426】

20

30

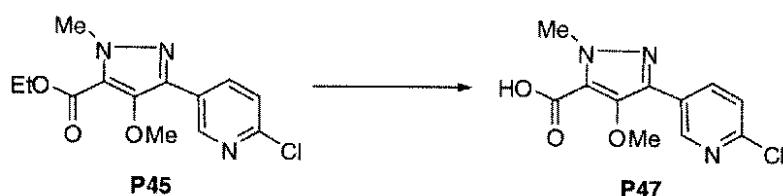
40

50

段階 5

【0427】

【化184】



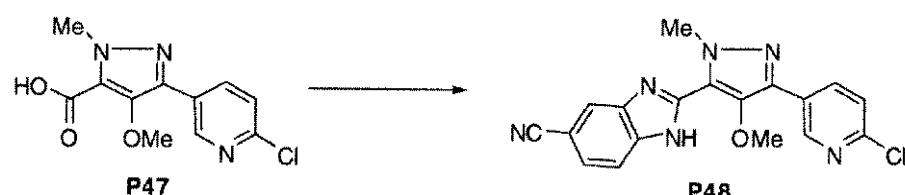
P47は、実施例P35と同様の手順によって、P45から合成した。MS : (m/z) = 268.1 (M + H)。

【0428】

段階 6

【0429】

【化185】



20

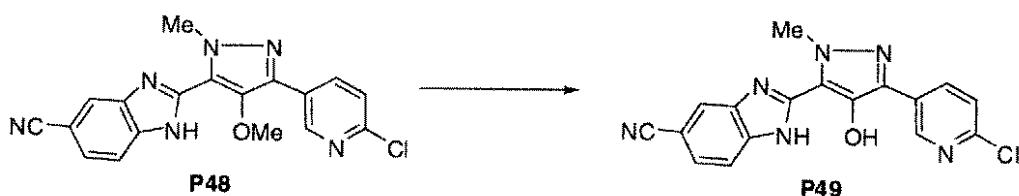
P48は、実施例P36と同様の手順によって、P47から合成した。MS : (m/z) = 365.2 (M + H)。

【0430】

段階 7

【0431】

【化186】



30

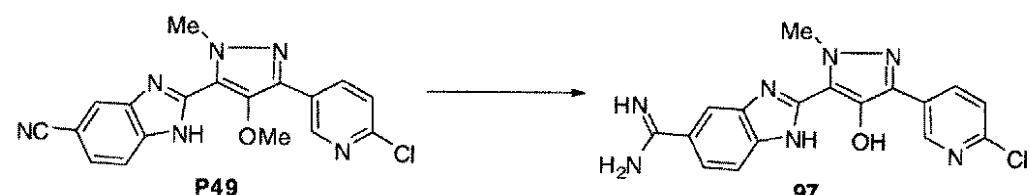
P49は、P41と同様の手順によって、P48から合成した。MS : (m/z) = 351.2 (M + H)。

【0432】

段階 8

【0433】

【化187】



40

97は、実施例93と同様の手順によって、P49から合成した。MS : (m/z) = 368.2 (M + H)。

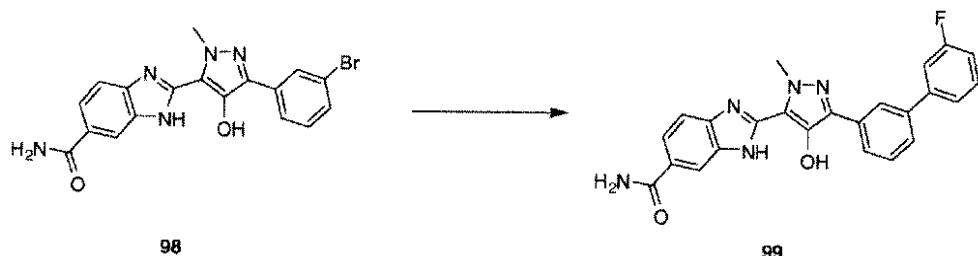
【0434】

(実施例98～99)

【0435】

50

## 【化188】



3 mL の 1 : 1 エタノール / DME 中の、25 mg の 98 (先に記載した化合物と同様の方法で合成) に、3-フルオロフェニルボロン酸 (11 mg)、炭酸セシウム (25 mg) およびポリマー担持ジ(アセタト)ジシクロヘキシリルフェニルホスフィンパラジウム (II) (25 mg) を添加した。アルゴンで1分間泡立たせた後、マイクロ波炉を使用して、反応混合物を封管において 110 °C に 50 分間加熱した。反応混合物をシリカゲル 500 mg で濾過し、これをメタノールで洗浄した。次に、濾液を蒸発乾固し、残渣を逆相 HPLC によって精製して、99 (7 mg) を得た。

MS : 428.2 (MH<sup>+</sup>)。

## 【0436】

(実施例 100 ~ 101)

## 【0437】

## 【化189】



DME (1.5 mL) 中の、100 mg の 100 (先に記載した化合物と同様の方法で合成) に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (27 mg) およびトリブチルビニルスタナン (103 uL) を添加した。アルゴンで1分間泡立たせた後、マイクロ波炉を使用して、反応混合物を封管において 100 °C に 60 分間加熱した。反応混合物を C-18 樹脂 (250 mg) で濾過し、これをメタノールで洗浄した。次に、濾液を蒸発乾固し、残渣を逆相 HPLC によって精製して、101 (7 mg) を得た。

MS : 374.2 (MH<sup>+</sup>)。

## 【0438】

(実施例 102)

## 段階 1

## 【0439】

## 【化190】



DMSO (10 mL) 中の、P21 (0.98 g, 2.30 mmol) および NaN<sub>3</sub> (1.5 g, 23.0 mmol, 10 当量) の混合物を、70 °C で 10 時間加熱した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで 3 回抽出し、合わした有機層をブラインで洗浄し、蒸発乾固した。粗生成物を、シリカゲル上に乾燥装填し、クロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0% ~ 20% の MeOH を使用) に付して、生成物 P50 (310 mg) を得た。

10

20

30

40

50

M S : 3 8 9 . 2 ( M H <sup>+</sup> ) 。

【 0 4 4 0 】

段階 2

【 0 4 4 1 】

【 化 1 9 1 】



酢酸エチル 2 0 m L および水 1 m L 中の P 5 0 ( 0 . 8 8 g 、 2 . 2 6 m m o l ) の溶液に、 T H F 中のトリメチルホスフィンの 1 M 溶液 ( 6 . 8 m L 、 6 . 8 m m o l 、 3 当量) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発乾固し、残渣を逆相 H P L C によって精製して、 1 0 2 ( 3 6 5 m g ) を得た。

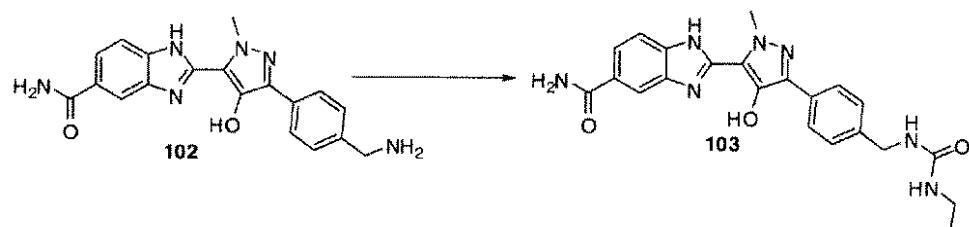
M S : 3 6 3 . 2 ( M H <sup>+</sup> ) 。

【 0 4 4 2 】

( 実施例 1 0 3 )

【 0 4 4 3 】

【 化 1 9 2 】



ピリジン ( 0 . 5 m L ) 中の、 1 0 2 ( 3 0 m g 、 0 . 0 8 3 m m o l ) の溶液に室温で、エチルイソシアネート ( 8  $\mu$  L 、 0 . 1 0 2 m m o l 、 1 . 2 当量) を添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌し、濃縮乾固し、逆相 H P L C によって精製して、 1 0 3 ( 1 0 m g ) を得た。

M S : 4 3 4 . 2 ( M H <sup>+</sup> ) 。

【 0 4 4 4 】

前記と同様の手順によって、下記の化合物を製造した。

【 0 4 4 5 】

【 化 1 9 3 】

構造	実施例	MS m/e (MH <sup>+</sup> )
	104	421.2
	105	441.2

10

20

30

40

50

【 0 4 4 6 】

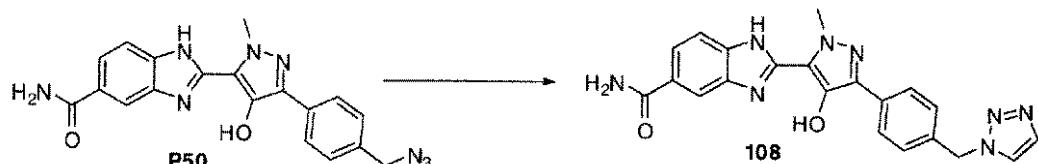
【化 194】

<chem>CN(C)c1nc2c(Oc3ccccc3)cc(C(=O)Nc4ccccc4)nc2[nH]1</chem>	106	405.2
<chem>CN(C)c1nc2c(Oc3ccccc3)cc(C(=O)Nc4ccccc4)nc2[nH]1</chem>	107	467.3
<chem>CN(C)c1nc2c(Oc3ccccc3)cc(C(=O)Nc4ccccc4)nc2[nH]1</chem>	107A	459.3

( 实 施 例 1 0 8 )

[ 0 4 4 7 ]

【化 1 9 5】



D M F ( 5 m L ) およびトリメチルシリルアセチレン ( 0 . 5 m L ) 中の、 P 5 0 ( 2 5 0 m g ) の溶液を、封管において 1 0 0 °C で約 2 4 時間加熱した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水 ( 3 回 ) 、ブラインで洗浄し、 M g S O 4 で乾燥し、濾過し、乾燥して、粗生成物を得た。粗生成物を、 T H F 中の T B A F の 1 M 溶液 ( 1 . 4 m L 、 1 . 4 m m o l 、 3 当量 ) で攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水 ( 3 回 ) 、ブラインで洗浄し、乾燥し、濾過し、蒸発して、生成物 1 0 8 ( 1 0 0 m g ) を得た。いくらかの不溶性物質を含有する水性相を濾過し、固体物を真空炉で真空乾燥して、さらに 6 5 m g の 1 0 8 を得た。

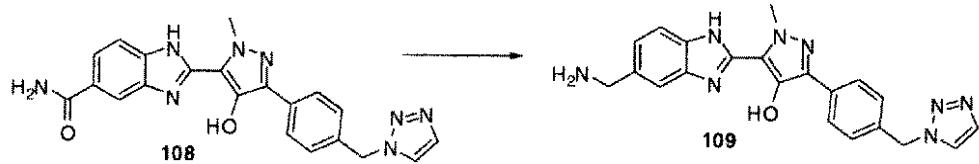
M S : 4 1 5 . 2 ( M H <sup>+</sup> ) 。

【 0 4 4 8 】

( 実施例 109 )

【 0 4 4 9 】

【化 1 9 6】



T H F ( 5 m L ) 中の 1 0 8 ( 9 5 m g 、 0 . 2 2 9 m m o l ) の溶液に、 T H F 中の B H <sub>3</sub> · S M e <sub>2</sub> 錯体の 2 M 溶液 ( 1 . 1 5 m L 、 2 . 3 m m o l 、 1 0 当量) 、 次に、 B F <sub>3</sub> · O E t <sub>2</sub> 錯体 ( 0 . 2 8 m L 、 2 . 2 7 m m o l 、 1 0 当量) を添加した。混合物を 6 時間にわたって加熱還流し、室温に冷却し、 M e O H でクエンチし、濃縮乾固した。残渣を 6 N H C l ( 2 m L ) で 1 時間にわたって加熱還流し、逆相 H P L C によって精製して、 1 0 9 ( 4 7 m g ) を得た。

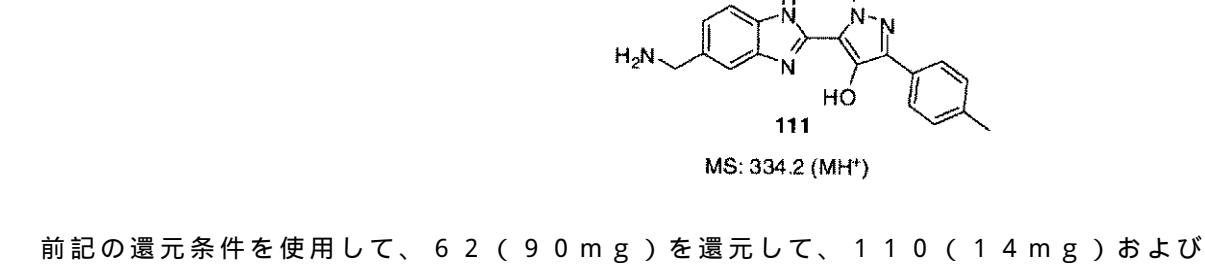
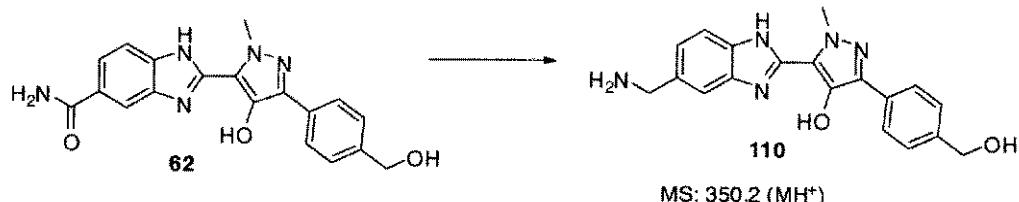
M S : 4 0 1 . 2 ( M H <sup>+</sup> ) 。

【 0 4 5 0 】

( 実施例 1 1 0 ~ 1 1 1 )

【 0 4 5 1 】

【 化 1 9 7 】



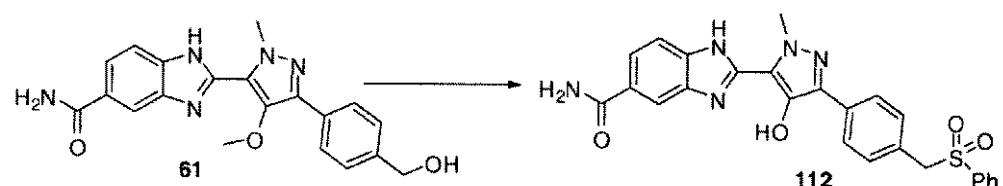
前記の還元条件を使用して、 6 2 ( 9 0 m g ) を還元して、 1 1 0 ( 1 4 m g ) および 1 1 1 ( 2 m g ) を得た。

【 0 4 5 2 】

( 実施例 1 1 2 )

【 0 4 5 3 】

【 化 1 9 8 】



D M F ( 1 0 m L ) 中の、 6 1 ( 5 4 0 m g 、 1 . 4 3 m m o l ) および P h S N a ( 9 5 0 m g 、 7 . 1 2 m m o l ) の混合物を、アルゴンで泡立たせ、封管において 1 6 0 で一晩加熱した。混合物を室温に冷却し、過酸化水素水溶液 2 0 m L と共に約 2 分間攪拌し、水で希釈した。溶液を 1 N H C l で酸性化し、酢酸エチルで 4 回抽出し、合わした有機層をブラインで洗浄し、 M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物を、先ず、シリカゲルクロマトグラフィー ( 0 % ~ 2 0 % 7 N N H <sub>3</sub> / M e O H およびジクロロメタンを使用) によって精製し、次に、逆相 H P L C によって精製して、 1 1 2 ( 9 m g ) を得た。

M S : 4 8 8 . 3 ( M H <sup>+</sup> ) 。

【 0 4 5 4 】

出発化合物 P 5 1 は、 P 1 5 から、実施例 3 3 の段階 2 および実施例 4 1 について記載した方法を使用して合成した。

【 0 4 5 5 】

10

20

30

40

50

(実施例 113)

【0456】

【化199】



P51 (60 mg、0.19 mmol) を、MeOH / NH<sub>3</sub> (6 mL) 中でラネーニッケル (550 mg) の存在下に周囲温度で 50 psi において水素化した。2 時間後、触媒を濾過し、濾液を真空濃縮した。残渣をアセトニトリルに溶解し、試料を HPLC 精製用に透明溶液にするのを助けるために、DMSO および 2 滴の蟻酸を添加して。逆相 HPLC (10 : 90 ~ 90 : 10 MeCN / H<sub>2</sub>O) に付して、113 (13 mg) を得た。ESI-MS (m/z) = 320 [M + H]<sup>+</sup>。

【0457】

(実施例 114)

出発化合物 P52 は、37 から、実施例 41 に関して記載した方法によって合成した。

【0458】

【化200】



P52 (80 mg、0.239) を、THF (2.0 mL) 中のボラン (THF 中 1.0 M、0.598 mL、2.5 当量) に、0°で添加した。溶液を、室温で 2 時間攪拌し、0°に冷却した。H<sub>2</sub>O をゆっくり添加し、得られた溶液を回転蒸発器で濃縮した。残渣を EtOAc で希釈し、有機相を希薄水酸化ナトリウムで洗浄し、水性相を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。合わした抽出物を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、逆相 HPLC (10 : 90 ~ 90 : 10 MeCN / H<sub>2</sub>O) によって精製して、114 (7.0 mg) を得た。ESI-MS (m/z) = 321 [M + H]<sup>+</sup>。

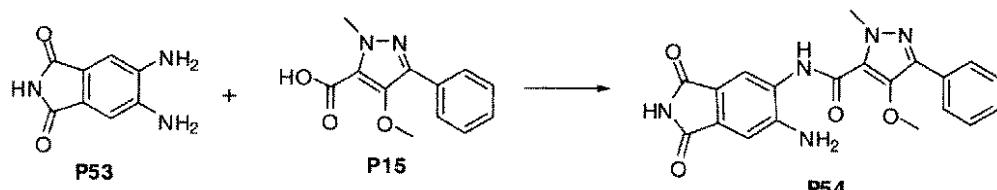
【0459】

(実施例 115 ~ 116)

段階 1

【0460】

【化201】



DMF (2.5 mL) 中の、P53 (0.5 g、2.82 mmol) および P15 (0.65 g、2.80 mmol) の溶液に、HATU (1.30 g、3.38 mmol) および DIPPEA (0.74 mL、4.23 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧除去した。粗生成物を酢酸エチルで希釈した。有機層を 1 N 水酸化ナトリウム溶液および飽和ブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧蒸発した。粗生成物を、さらに精製せずに次の段階に使用した。

10

20

30

40

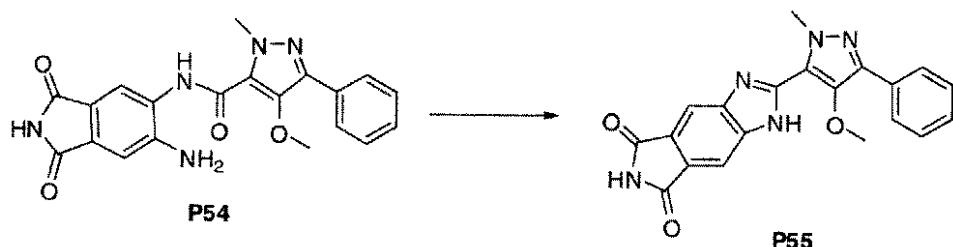
50

## 【0461】

段階2

## 【0462】

## 【化202】



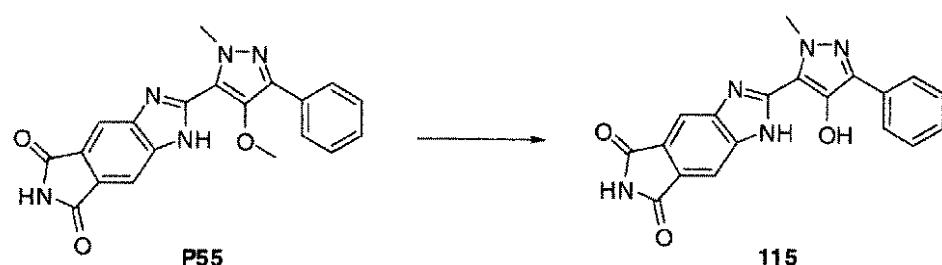
P54 (0.56 g, 1.43 mmol) の試料に、酢酸 (30 mL) を添加した。反応混合物を、マイクロ波炉において 150 °C で 1 時間加熱した。固体粗生成物を濾過し、メタノール、次に、メタノール性ジクロロメタンの溶液 (1 : 9 v/v) で洗浄した。粗生成物を、さらに精製せずに次の段階に使用した。

## 【0463】

段階3

## 【0464】

## 【化203】



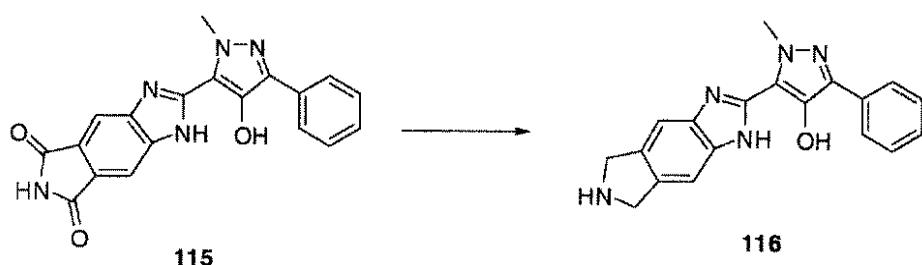
ジクロロエタン (30 mL) 中の P55 (0.23 g, 0.62 mmol) の懸濁液に、0 °C で、三臭化ホウ素の DCM 溶液 (1.0 M, 4.8 mL) を添加した。反応混合物を室温に温めた。反応混合物を 80 °C で 2 時間加熱した。溶媒を減圧蒸発した。粗生成物を、さらに精製せずに次の段階に使用した。

## 【0465】

段階4

## 【0466】

## 【化204】



無水 THF (2 mL) 中の、115 (0.15 g, 0.42 mmol) の試料に、0 °C で、ボラン - ジメチルスルフィドの THF 溶液 (2.0 M, 20 mL) を添加した。反応混合物を室温に温めた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を 80 °C で 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷まし、メタノール (50 mL) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。塩酸 (12 N, 20 mL) を添加した。反応混合物を 80 °C で 1 時間加熱した。溶媒を減圧蒸発した。粗生成物をメタノール (50 mL) およびジクロロメタン (50 mL) で希釈した。粗生成物溶液を、水酸化アンモニウムで塩基性化した。

50

。溶媒を減圧蒸発した。粗生成物を R P - H P L C によって精製して、所望の 116 ( 0 . 045 g、0 . 14 mmol )を得た。L C M S M H<sup>+</sup> = 332 . 2。

## 【0467】

下記の化合物は、先に概説したのと同様の手順によって合成した。

## 【0468】

## 【化205】

構造	実施例	MS m/e (MH <sup>+</sup> )
	117	427.2

10

## 【0469】

## 【化206】

	118	397.2
	119	427.2
	120	417.2

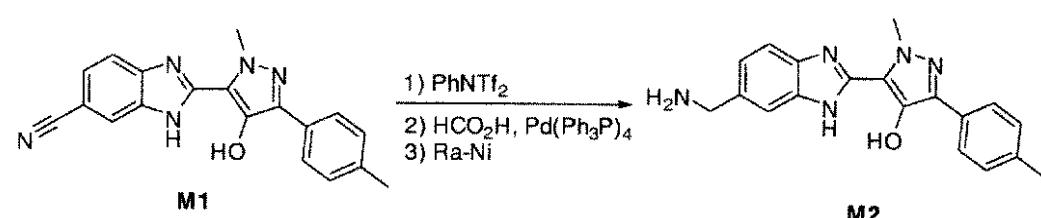
20

30

付加的実験詳細：

## 【0470】

## 【化207】



40

(注：M1は、本出願に記載されている手順によって製造した)

各 1 . 5 mL のジクロロメタンおよびアセトニトリル中の、M1 ( 100 mg、0 . 304 mmol )、N - フェニルビス ( トリフルオロメタンスルホンイミド ) ( 160 mg、0 . 448 mmol、1 . 5 当量 ) およびトリエチルアミン ( 85 μL、0 . 610 mmol、2 当量 ) の溶液を、室温で 2 日間攪拌した。それを酢酸エチル ( ethyl c

50

e t a t e ) で希釈し、 $\text{NaHCO}_3$  水溶液（2回）、ブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（ジクロロメタン中5%のメタノールを使用）によって精製して、トリフレート誘導体 70 mg を得た。

## 【0471】

封管におけるDMF（1.5 mL）中の前記トリフレート（68 mg、0.147 mmol）の溶液に、蟻酸（28  $\mu\text{L}$ 、0.742 mmol、5当量）、トリエチルアミン（103  $\mu\text{L}$ 、0.739 mmol、5当量）およびPd（Ph<sub>3</sub>P）<sub>4</sub>を添加した。混合物をアルゴンで泡立たせ、110 °C で一晩加熱し、酢酸エチルで希釈し、水（2回）、ブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮し、分取TLC（ジクロロメタン中3%のメタノールを使用）によって精製して、還元生成物 31 mg を得た。

10

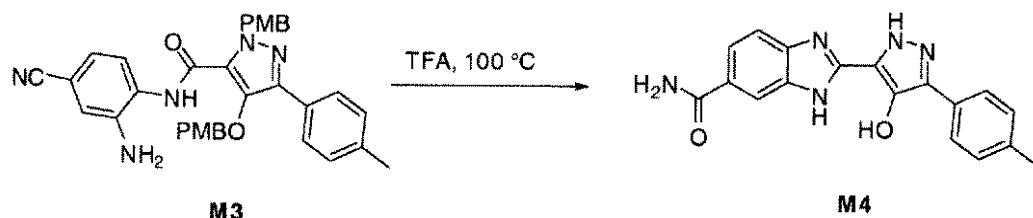
## 【0472】

前記生成物を、メタノール中の $\text{2N-NH}_3$ （5 mL）に溶解し、H-Cube 水素添加器においてRa-Ni カートリッジに通した（60 psi  $\text{H}_2$ 、50 °C、流量 0.5 mL / 分）。生成物をRP-HPLC によって精製して、M2（19 mg）を蟻酸塩として得た。

LCMS : 318.2 ( $\text{MH}^+$ )

## 【0473】

## 【化208】



20

（注：M3は、本特許出願に記載されている手順によって製造した）

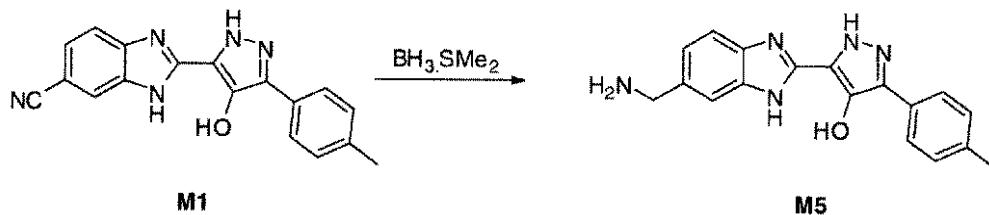
トリフルオロ酢酸 1.5 mL 中の M3（650 mg）の溶液を、封管中において 110 °C で一晩加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣を $\text{NaHCO}_3$  水溶液に取り、酢酸エチルで3回抽出した。合わした有機層をブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー（ジクロロメタン中20%の $\text{2N-NH}_3$  / MeOHを使用）によって精製した。得られた生成物をRP-HPLC によって再精製して、M4（110 mg）を得た。

30

LCMS : 342.2 ( $\text{MH}^+$ )

## 【0474】

## 【化209】



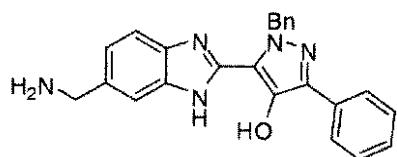
40

この化合物は、M4から、109の製造に使用したのと類似の手順によって製造した。

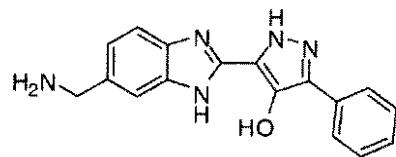
LCMS : 334.2 ( $\text{MH}^+$ )

## 【0475】

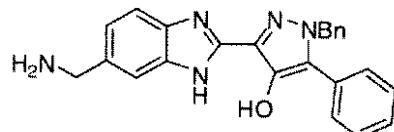
## 【化210】



M6



M7



M8

10

化合物M6およびM7は、化合物26を109の製造に関して記載した還元条件に付した際に、生成物として得た。同様に、M8は48から製造した。

M6のLCMS: 396.2 (MH<sup>+</sup>)

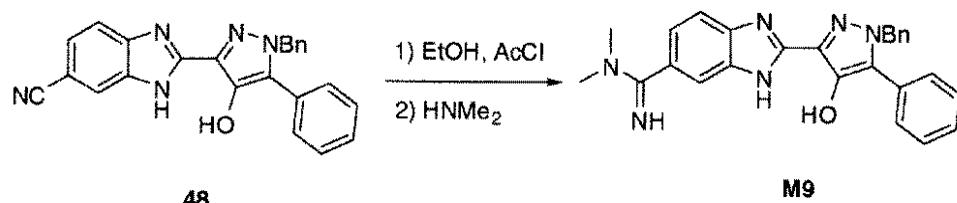
M7のLCMS: 306.2 (MH<sup>+</sup>)

M8のLCMS: 396.2 (MH<sup>+</sup>)

20

## 【0476】

## 【化211】



R B フラスコにおける、エタノール(0.75 mL、12.85 mmol)中の26(100 mg、0.256 mmol)の溶液を、窒素でフラッシュし、セプタムで蓋をした。溶液を0℃に冷却し、次に、塩化アセチル(0.61 mL、8.58 mmol)を1滴ずつ添加した。混合物を、室温に温めながら一晩攪拌した。それを濃縮し、エーテルで希釈し、沈殿した固体物を濾過し、乾燥して、エチルイミデート誘導体を得た。この固体物を、THF中のジメチルアミンの2M溶液(2 mL)と共に一晩攪拌した。溶液を濃縮し、RPHPLCによって精製して、M9(20 mg)を得た。

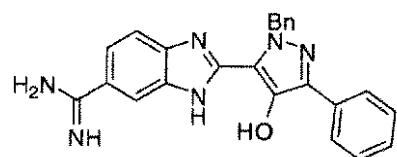
LCMS: 437.2 (MH<sup>+</sup>)

下記の化合物は、同様の手順によって製造した：

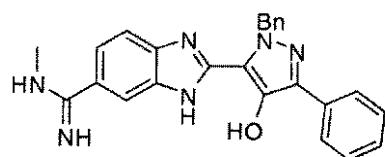
## 【0477】

30

【化 2 1 2】



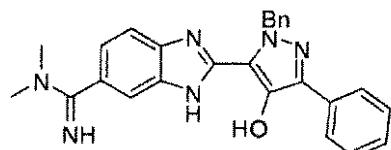
M10

LCMS: 409.2 (MH<sup>+</sup>)

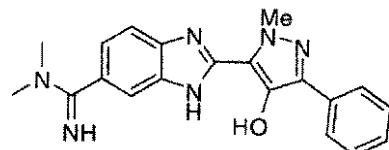
M11

LCMS: 423.2 (MH<sup>+</sup>)

10



M12

LCMS: 437.2 (MH<sup>+</sup>)

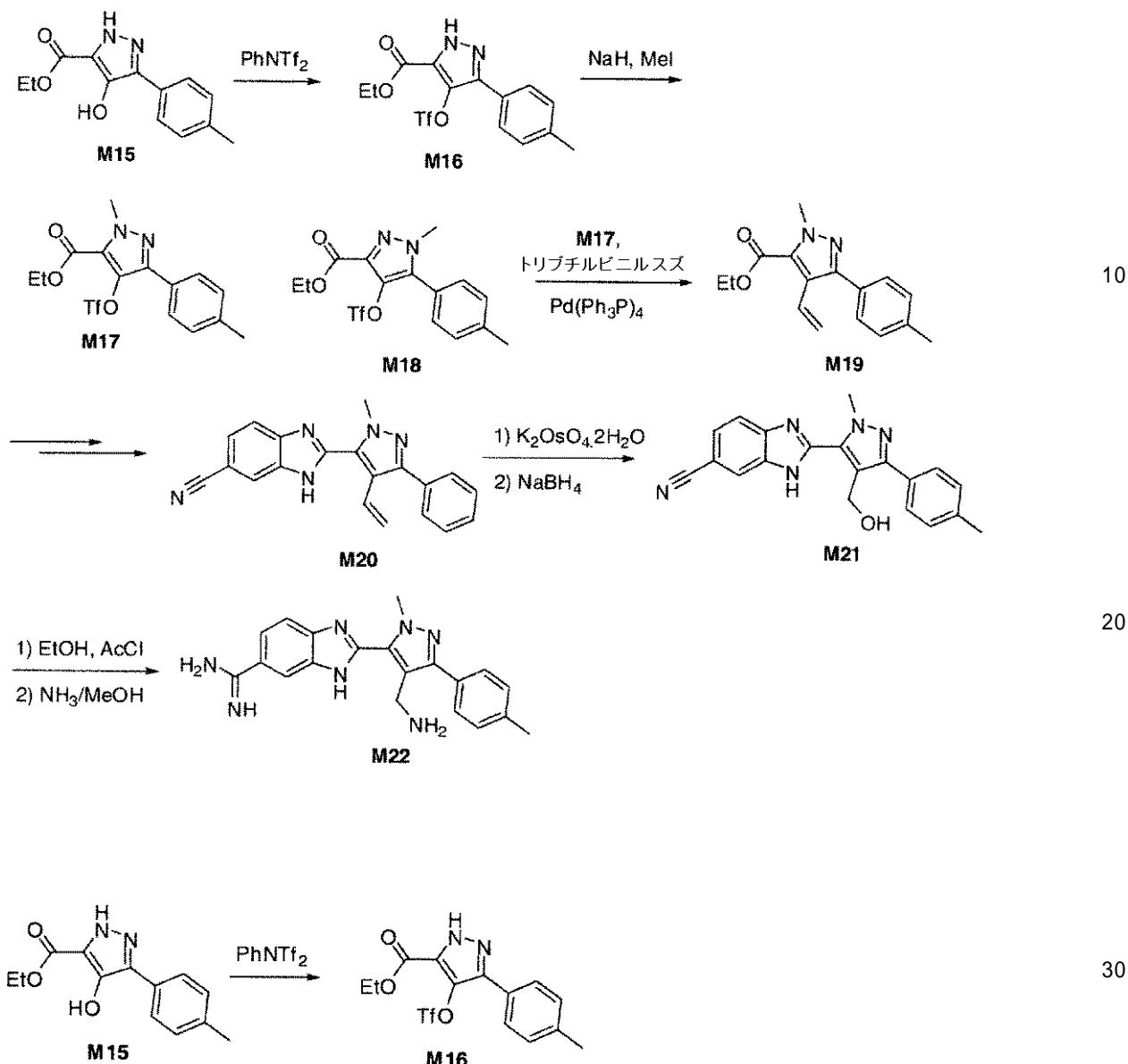
M13

LCMS: 375.2 (MH<sup>+</sup>)

【0 4 7 8】

20

## 【化213】

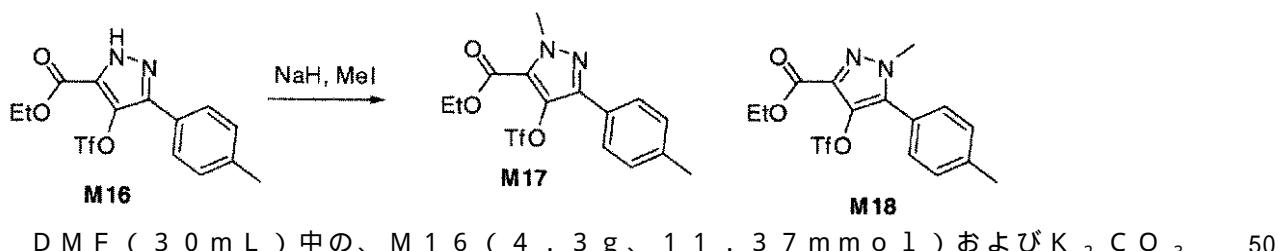


各 2.0 mL のジクロロメタンおよびアセトニトリル中の、M15 (3.0 g、12.18 mmol) の溶液に、室温で、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (5.3 g、14.8 mmol、1.2 当量) およびトリエチルアミン (3.4 mL、24.39 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、酢酸エチルで希釈し、 $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (2回)、ブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (ヘキサン中 30% の酢酸エチルで溶離) によって精製して、M16 (4.4 g) を得た。

L C M S : 379.2 ( $\text{MH}^+$ )

## 【0479】

## 【化214】



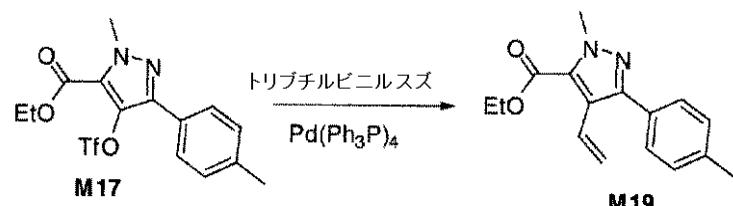
(3.1 g m、22.78 mmol、2当量)の混合物に、室温で、ヨードメタン(1.4 mL、22.49 mmol、2当量)を添加し、室温で3時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(ethyl acetated)で希釈し、水(2回)、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー(ヘキサン中20%の酢酸エチルを使用)によって精製して、M17(2.97 g)およびM18(0.98 g)を得た。

M17のLCMS: 393.2(MH<sup>+</sup>)

M18のLCMS: 393.2(MH<sup>+</sup>)

【0480】

【化215】

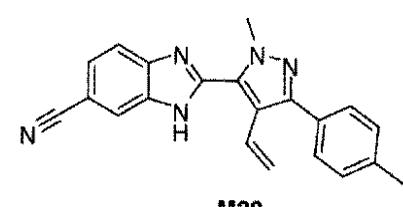


トルエン25mL中の、M17(2.0 g、5.10 mmol)、トリプチルビニルスズ(3.0 mL、10.27 mmol、2当量)およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(295 mg、0.255 mmol、5 mol %)の混合物を、アルゴンで泡立たせ、封管において100で6時間加熱した。5時間後、さらに295 mgの触媒を添加し、一晩加熱した。その溶液を、濃縮し、クロマトグラフィー(ヘキサン中10%の酢酸エチルを使用)によって精製して、M19(1.02 g)を得た。

LCMS: 271.1(MH<sup>+</sup>)

【0481】

【化216】

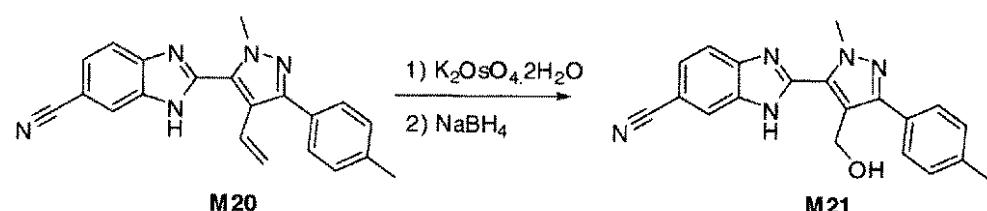


M19を、先に記載した手順によって、M20に変換した。

LCMS: 340.2(MH<sup>+</sup>)

【0482】

【化217】



アセトン4mLおよび水3mL中の、M20(100 mg、0.295 mmol)の溶液に、室温で、オスミウム酸カリウムを添加した。これに、過ヨウ素酸ナトリウムを1時間にわたって添加した。2時間攪拌した後、スラリーを濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を水(2回)、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗アルデヒドを得た。これを、各2mLのテトラヒドロフラン、メタノールおよび水に取り、0

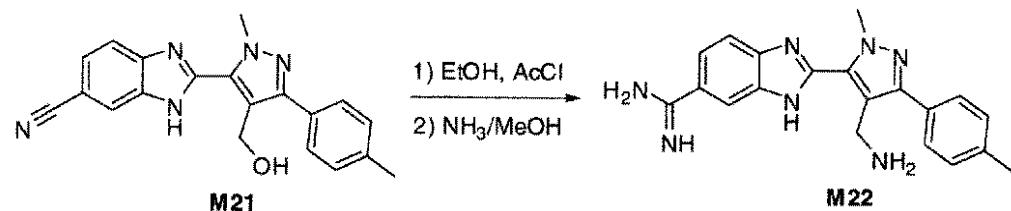
に冷却し、過剰の水素化ホウ素ナトリウムで処理した。20分間攪拌した後、それをN<sub>H</sub>4C1水溶液でクエンチし、酢酸エチルで3回抽出した。合わした有機層をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー(ジクロロメタン中

3 % のメタノールを使用) によって精製して、M 21 (74 mg) を得た。

L C M S : 344.2 (M H<sup>+</sup>)

【0483】

【化218】



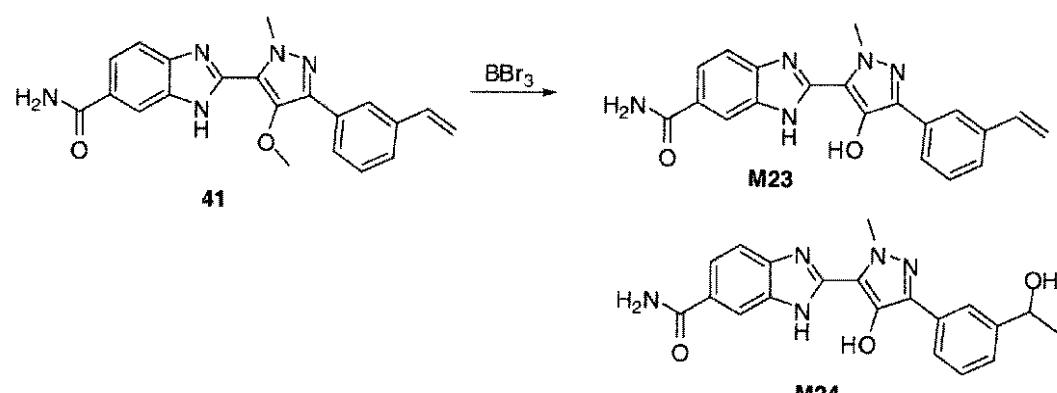
10

エタノール (1.4 mL) 中の M 21 (50 mg) の溶液に、0 で、塩化アセチル (1.1 mL) を添加した。混合物を、0 で 2 時間、次に、室温で 2 日間攪拌した。それを濃縮し、メタノール中の 7 N NH<sub>3</sub> 溶液 (3 mL) と共に一晩攪拌した。混合物を濃縮し、R P H P L C によって精製して、M 22 (3.5 mg) を得た。

L C M S : 360.2 (M H<sup>+</sup>)

【0484】

【化219】



20

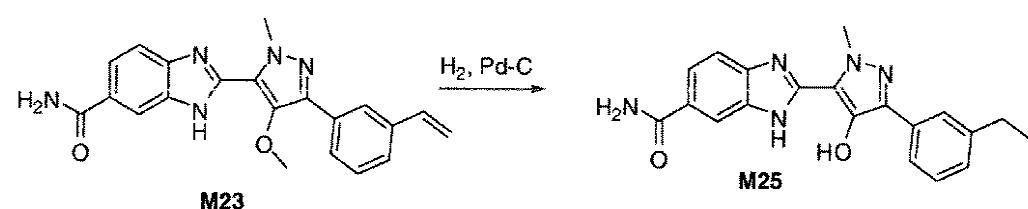
無水 D C M (3 mL) 中の 41 (60 mg) に、0 で、91 μL (3 当量) の B B r<sub>3</sub> を添加し、混合物を N<sub>2</sub> 下に 10 分間攪拌し、次に、室温に温めた。3 時間後、混合物を 0 に冷却し、H<sub>2</sub>O (10 mL) でクエンチし、次に、室温で一晩攪拌した。D C M を真空蒸留によって除去し、残留混合物を濾過し、白色固体物 49 mg を収集した。R P - H P L C によって精製して、M 24 (4 mg) および M 23 (16 mg) を得た。

M 24 の L C M S : M H<sup>+</sup> 378.2 (L C M S)

M 24 の L C M S : M H<sup>+</sup> 360.2 (L C M S)

【0485】

【化220】



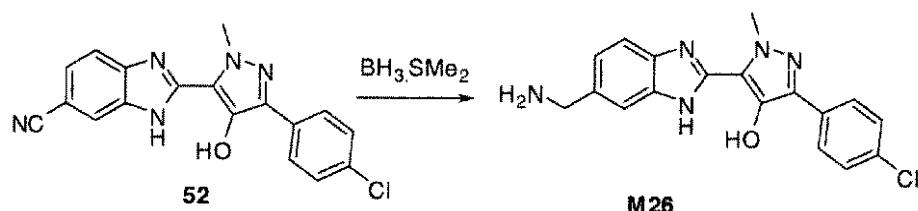
40

メタノール 3 mL 中の M 23 (15 mg) に、10 % P d / C (15 mg) を添加し、混合物を H<sub>2</sub> バルーン下に 30 分間攪拌し、次に、C - 18 樹脂 (250 mg) で濾過した。濾液を蒸発乾固して、M 25 (13.5 mg) を得た。

L C M S : 362.2 (M H<sup>+</sup>)

【0486】

## 【化221】



M26は、52から、109の製造に使用したのと同じ手順によって製造した。

L C M S : 337.2 (M H<sup>+</sup>)

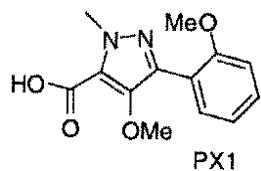
10

出発物質

PX1

## 【0487】

## 【化222】



化合物PX1は、化合物P12に類似した手順によって合成した。

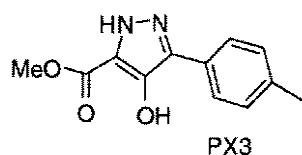
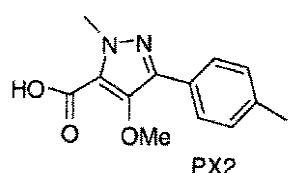
20

## 【0488】

PX2およびPX3

## 【0489】

## 【化223】



30

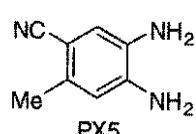
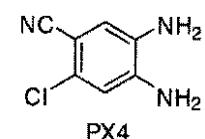
化合物PX2およびPX3は、化合物P12に類似した手順によって合成した。

## 【0490】

PX4およびPX5

## 【0491】

## 【化224】



40

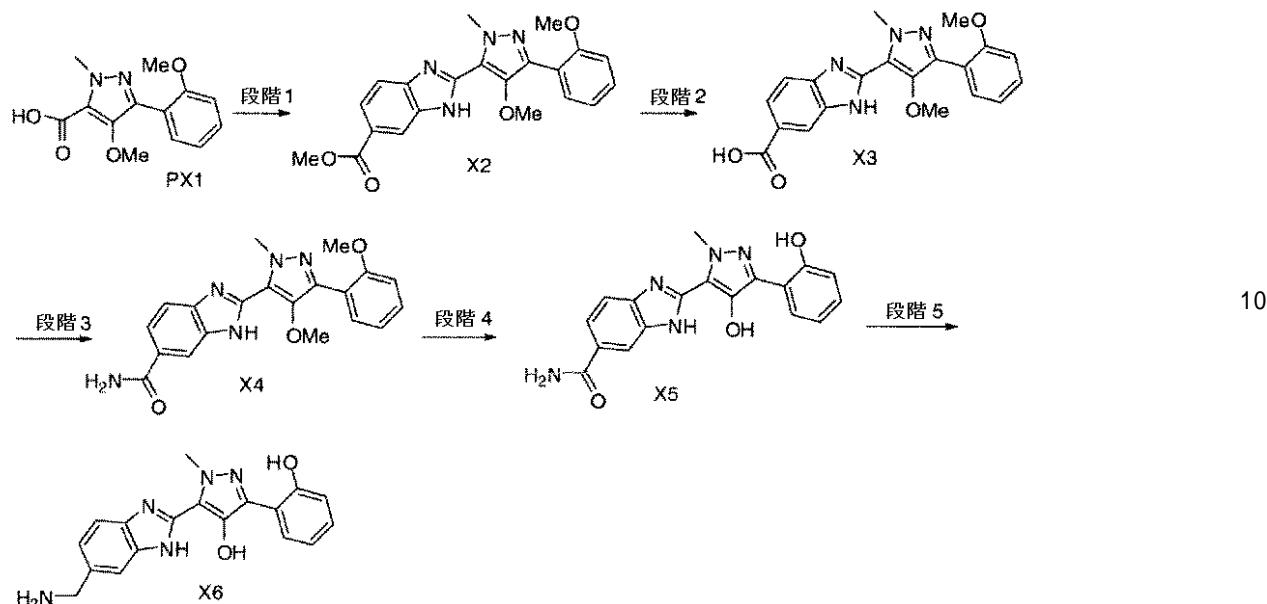
PX4およびPX5は、Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2002, 12, 2019 - 2022に記載されていると類似した手順によって製造した。

## 【0492】

(実施例X2～X6)

## 【0493】

## 【化225】



実施例 X 2 (LCMS、MH<sup>+</sup> = 393.2) は、X 1 から、化合物 33 に類似した手順によって合成した。

20

実施例 X 3 (LCMS、MH<sup>+</sup> = 379.2) は、X 2 から、化合物 37 に類似した手順によって合成した。

実施例 X 4 (LCMS、MH<sup>+</sup> = 378.2) は、X 3 から、化合物 38 に類似した手順によって合成した。

実施例 X 5 (LCMS、MH<sup>+</sup> = 350.2) は、X 4 から、化合物 41 に類似した手順によって合成した。

実施例 X 6 (LCMS、MH<sup>+</sup> = 336.2) は、X 5 から、化合物 113 に類似した手順によって合成した。

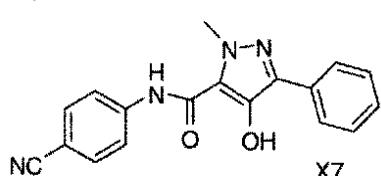
## 【0494】

(実施例 X 7 )

30

## 【0495】

## 【化226】



実施例 X 7 (LCMS、MH<sup>+</sup> = 319.2) は、P15 から、化合物 75 に類似した手順によって合成した。

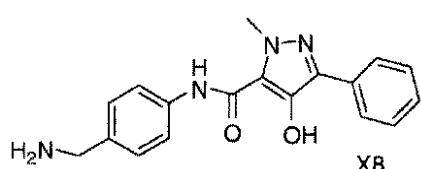
## 【0496】

(実施例 X 8 )

40

## 【0497】

## 【化227】



実施例 X 8 (LCMS、MH<sup>+</sup> = 306.2 (M - 17)) は、X 7 から、化合物 113 に類似した手順によって合成した。

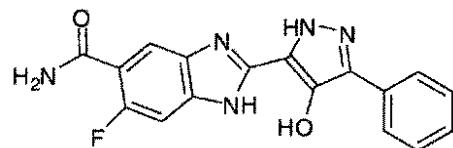
50

【0498】

(実施例X9)

【0499】

【化228】



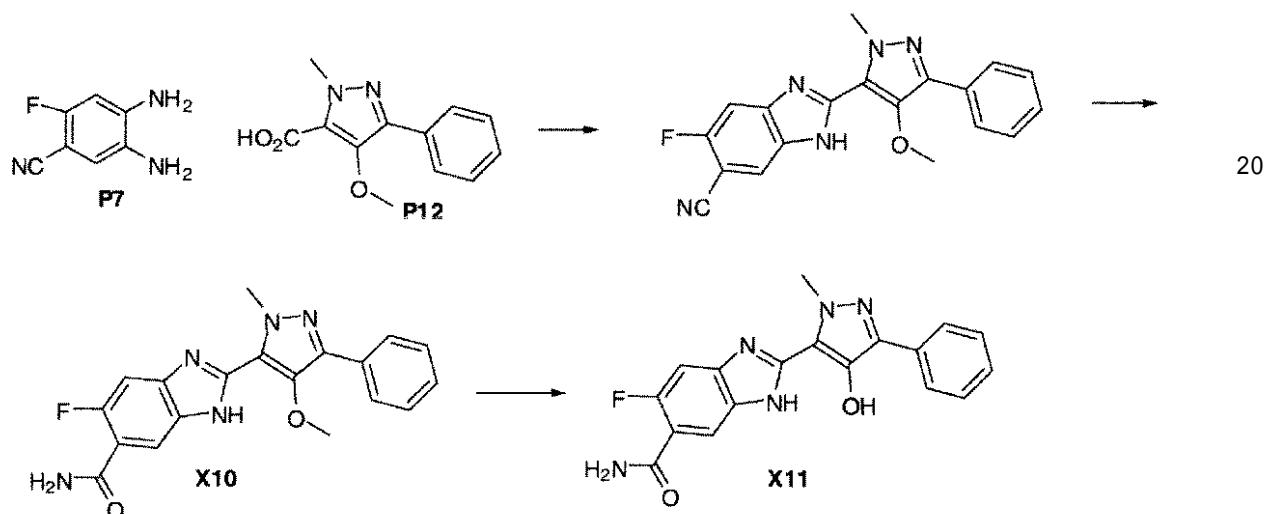
実施例X9 (LCMS、 $MH^+ = 338.2$ )は、実施例12から、実施例27に関して記載した手順によって合成した。 10

【0500】

(実施例P10～P11)

【0501】

【化229】



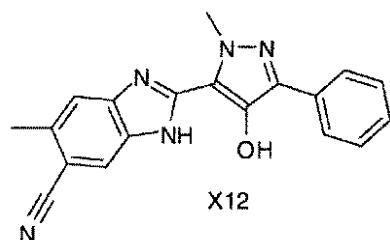
実施例X10 (LCMS、 $MH^+ = 366.2$ )および実施例X11 (LCMS、 $MH^+ = 352.2$ )は、P7およびP12から、本明細書において先に概説した方法を使用して合成した。 30

【0502】

(実施例X12)

【0503】

【化230】



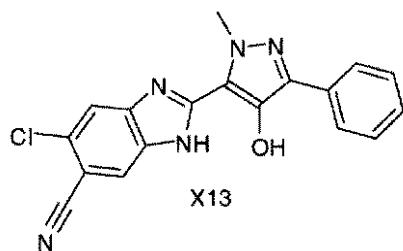
実施例X12 (LCMS、 $MH^+ = 330.2$ )は、PX5およびP12から、実施例94について本明細書において先に概説した方法を使用して合成した。 40

【0504】

(実施例X13)

【0505】

## 【化231】



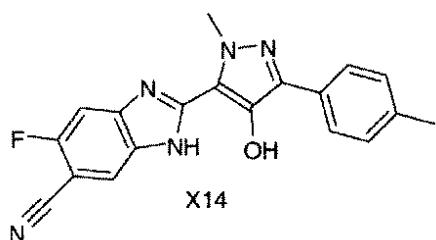
実施例 X 13 (LCMS、 $MH^+ = 350.2$ ) は、PX4 および P12 から、実施例 94 について本明細書において先に概説した方法を使用して合成した。 10

## 【0506】

(実施例 X 14)

## 【0507】

## 【化232】



20

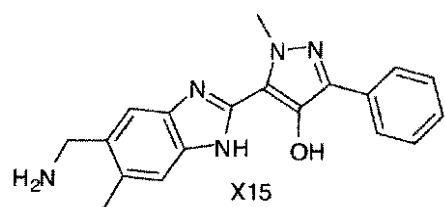
実施例 X 14 (LCMS、 $MH^+ = 348.2$ ) は、P7 および PX2 から、実施例 94 について本明細書において先に概説した方法を使用して合成した。

## 【0508】

(実施例 X 15)

## 【0509】

## 【化233】



30

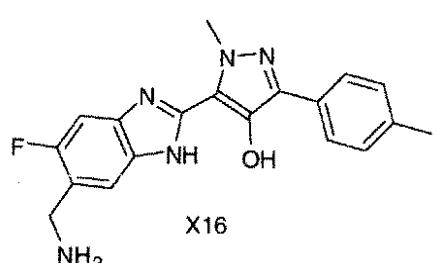
実施例 X 15 (LCMS、 $MH^+ = 335.2$ ) は、実施例 X 12 から、実施例 113 について本明細書において先に概説した方法を使用して合成した。

## 【0510】

(実施例 X 16)

## 【0511】

## 【化234】



40

実施例 X 16 (LCMS、 $MH^+ = 352.2$ ) は、実施例 X 14 から、実施例 113 について本明細書において先に概説した方法を使用して合成した。

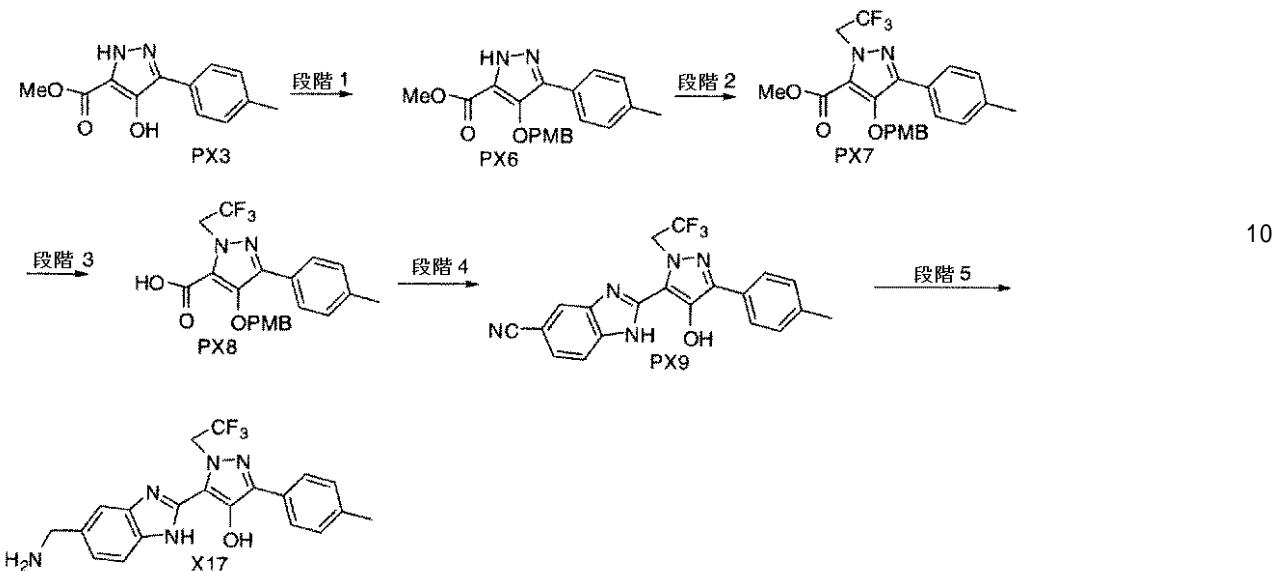
## 【0512】

50

(実施例 X 17)

【0513】

【化235】



段階 1

20

PX3 (2 g、0.0081 mol) を D M F (16 mL) に溶解し、LiOH 水和物 (0.681 g、2 当量)、次に、PMBBr (1.4 mL、1.2 当量) を添加し、混合物を 50 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウムを添加し、混合物を EtOAc で抽出した。抽出物を乾燥し、濃縮して、残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (0~50% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、PX6 (2.39 g) を得た。

【0514】

段階 2

30

PX6 を D M F (16 mL) に溶解し、LiOH-H<sub>2</sub>O (0.547 g、2 当量)、次に、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (1.8 mL、2 当量) を添加し、1 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウムを添加し、混合物を EtOAc で抽出した。抽出物を乾燥し、濃縮して、残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (0~30% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、PX7 (1.91 g) を得た。

【0515】

段階 3

PX7 (0.5 g、0.0011 mol) を MeOH (5.58 mL) に溶解し、2M KOH (1.95 mL、3.5 当量) を添加し、混合物を 70 度で 3 時間加熱した。室温に冷却し、水を添加し、混合物を pH 3 に酸性化し、固形物を濾過によって収集して、PX8 (400 mg) を得た。

【0516】

40

段階 4

PX8 (0.3 g、0.000714 mol) および 3,4-ジアミノベンゾニトリル (0.104 g、1.1 当量) を、D M F (3.57 mL) に溶解し、DIPEA (0.249、2 当量) および HATU (0.353 g、1.3 当量) を添加した。3 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウムを添加し、混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。抽出物を乾燥し、濃縮して、残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc) によって精製して、中間体を得、これを TFA に溶解し、90 度で一晩加熱した。混合物を室温に冷却し、飽和塩化アンモニウムを添加し、混合物を EtOAc で抽出した。抽出物を乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~50% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、PX9 (30 mg) を得た。

50

[ 0 5 1 7 ]

段階 5

実施例 X 17 ( L C M S 、 M H<sup>+</sup> = 402.2 ) は、 P X 9 から、実施例 113 について本明細において先に概説した方法を使用して合成した。

[ 0 5 1 8 ]

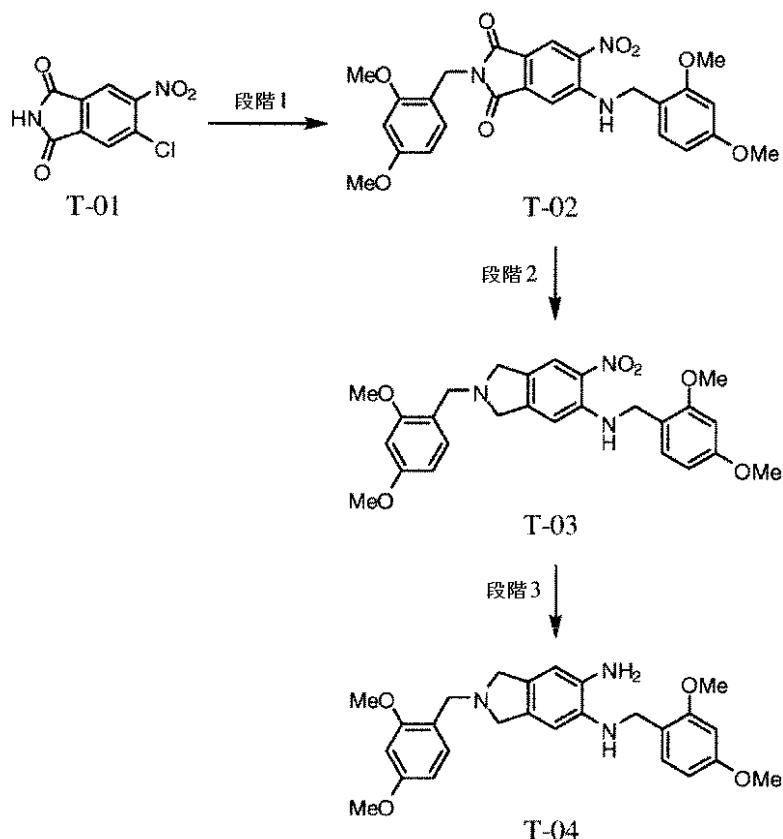
製造例 1

N<sup>5</sup>,2-ビス(2,4-ジメトキシベンジル)イソインドリン-5,6-ジアミンT-04の製造

[ 0 5 1 9 ]

【化 2 3 6】

10



段階 1

無水1,4-ジオキサン(80mL)およびトリフルオロメチルベンゼン(16mL)中の、4-クロロ-5-ニトロフタルイミド T-01(4.8g, 21mmol)の溶液に、2,4-ジメトキシベンジルアミン(7.1mL, 46mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(8.0mL, 46mmol)を添加した。反応混合物を、マイクロ波炉において160°で1時間加熱した。溶媒を減圧除去した。粗生成物を酢酸エチルで希釈した。有機層を、塩化アンモニウム飽和溶液、水および飽和ブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧蒸発した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の2-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)-6-ニトロイソインドリン-1,3-ジオン T-02(6.1g, 12mmol)を得た。

40

【 0 5 2 0 】

段階 2

氷浴で冷却した無水テトラヒドロフラン(50mL)中の、2-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)-6-ニトロイソインドリン-1,3-ジオン T-02(6.1g, 12mmol)の溶液に、ボランジメチルスルフィド錯体(10M、36mL、360mmol)を滴下した。反応混合物を4時間にわた

50

つて加熱還流した。反応混合物を氷浴で冷却し、メタノール(75mL)を滴下した。反応混合物に、トリエチルアミン(6mL)、酢酸(9mL)、および無水テトラヒドロフラン(5mL)中のヨウ素(1g)の溶液を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧除去した。粗生成物を酢酸エチルで希釈した。有機層を、1N水酸化ナトリウム溶液、水および飽和ブライൻで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧蒸発した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望のN<sub>5</sub>,2-ビス(2,4-ジメトキシベンジル)-6-ニトロイソインドリン-5-アミンT-03(2.7g、5.6mmol)を得た。

## 【0521】

段階3

10

N<sub>5</sub>,2-ビス(2,4-ジメトキシベンジル)-6-ニトロイソインドリン-5-アミンT-03(2.7g、5.6mmol)およびヒドロ亜硫酸ナトリウム(15.6g、90mmol)の混合物を、テトラヒドロフラン(40mL)、水(40mL)および水酸化アンモニウム(40mL)の溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水酸化ナトリウムで塩基性化し、塩化ナトリウムで飽和した。反応混合物を濾過し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧蒸発して、所望のN<sup>5</sup>,2-ビス(2,4-ジメトキシベンジル)イソインドリン-5,6-ジアミンT-04(2.5g、5.6mmol)を得た。粗生成物を、さらに精製せずに次の段階に使用した。

## 【0522】

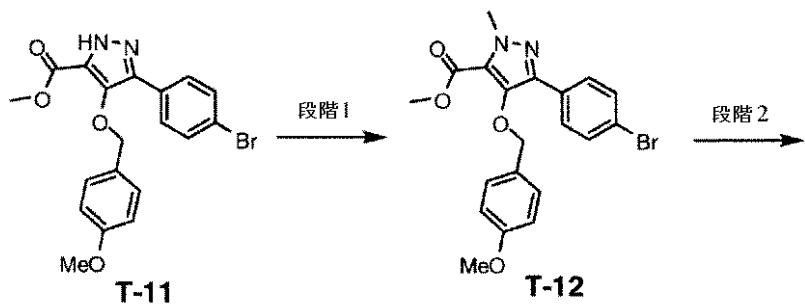
20

製造例2

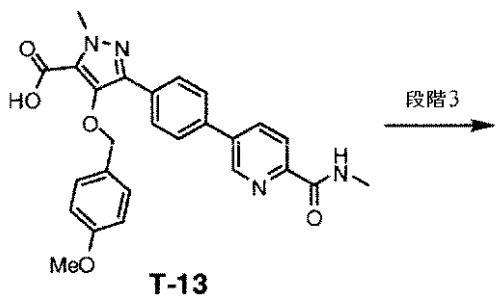
5-(4-(4-ヒドロキシ-1-メチル-5-(1,5,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-f]イソindleル-2-イル)-1H-ピラゾル-3-イル)フェニル)-N-メチルピコリンアミド T-16の製造

## 【0523】

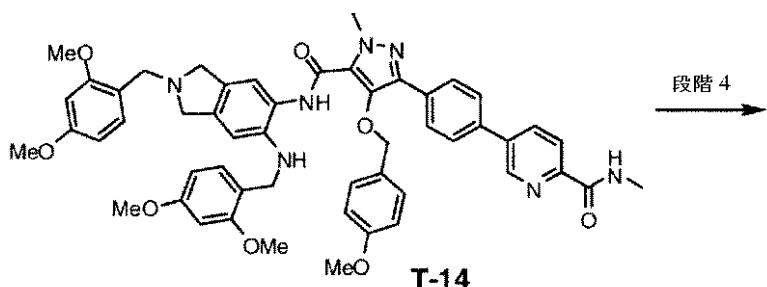
【化 2 3 7】



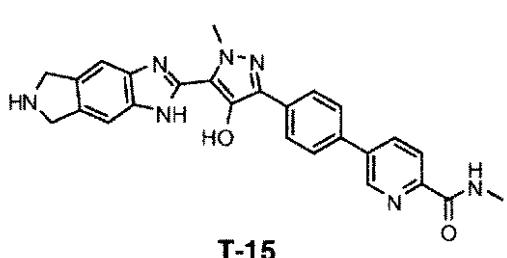
10



20



30



段階 1

水浴で冷却した無水N,N-ジメチルホルムアミド(100mL)中の、メチル3-(4-プロモフェニル)-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートT-11(10g, 24mmol)の溶液に、水酸化リチウム一水和物(3g, 71mmol)およびヨウ化メチル(10g, 70mmol)を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。粗生成物を酢酸エチルで希釈した。有機層を、水および飽和ブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧蒸発した。粗固体生成物をヘキサンで洗浄して、所望のメチル3-(4-プロモフェニル)-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートT-12(7g, 16mmol)を得た。

[ 0 5 2 4 ]

段階 2

エタノール(10 mL)および水(1 mL)中の、3-(4-ブロモフェニル)-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート-T-12(400 mg, 0.96 mmol)の溶液に、2-(N-メチルアミドカル

40

ボキシ) - 5 - ピリジンボロン酸ピナコールエステル (254 mg、0.97 mmol) 、炭酸カリウム (138 mg、1.0 mmol) およびポリエチレン担持パラジウム触媒 (FibreCat FC 1007、3% Pd、300 mg) を添加した。反応混合物を、マイクロ波炉において115 で15分間加熱した。反応混合物に、水酸化リチウム一水和物 (127 mg、3.0 mmol) を添加した。反応混合物を、マイクロ波炉において115 で20分間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧蒸発した。粗生成物をRP-HPLCによって精製して、所望の4-(4-(6-メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 T - 13 (304 mg、0.64 mmol)を得た。

## 【0525】

10

## 段階3

N, N -ジメチルホルムアミド (4 mL) 中の、4-(4-(6-メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 T - 13 (304 mg、0.64 mmol) の溶液に、N<sup>5</sup>, 2 - ビス (2, 4 -ジメトキシベンジル)イソインドリン - 5, 6 - ジアミン T - 04 (347 mg、0.77 mmol) 、HATU (318 mg、0.84 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.34 mL、2.0 mmol) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。粗生成物を酢酸エチルで希釈した。有機層を、水および飽和ブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧蒸発した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の5-(4-(5-(2-(2, 4 -ジメトキシベンジル) - 6 -(2, 4 -ジメトキシベンジルアミノ)イソインドリン - 5 - イルカルバモイル) - 4 -(4 -メトキシベンジルオキシ) - 1 - メチル - 1H - ピラゾル - 3 - イル)フェニル) - N - メチルピコリンアミド T - 14 (410 mg、0.45 mmol)を得た。

20

## 【0526】

## 段階4

酢酸 (4 mL) 中の、5-(4-(5-(2-(2, 4 -ジメトキシベンジル) - 6 -(2, 4 -ジメトキシベンジルアミノ)イソインドリン - 5 - イルカルバモイル) - 4 -(4 -メトキシベンジルオキシ) - 1 - メチル - 1H - ピラゾル - 3 - イル)フェニル) - N - メチルピコリンアミド T - 14 (410 mg、0.45 mmol) の溶液を、マイクロ波炉において150 で50分間加熱した。溶媒を減圧蒸発し、トリフルオロ酢酸 (4 mL) を添加した。反応混合物を、マイクロ波炉において120 で30分間加熱した。溶媒を減圧蒸発した。粗生成物を、RP-HPLCによって精製して、所望の5-(4-(4 -ヒドロキシ - 1 - メチル - 5 -(1, 5, 6, 7 - テトラヒドロイミダゾ [4, 5 - f] イソインドル - 2 - イル) - 1H - ピラゾル - 3 - イル)フェニル) - N - メチルピコリンアミド T - 15 (143 mg、0.31 mmol)を得た。

30

## 【0527】

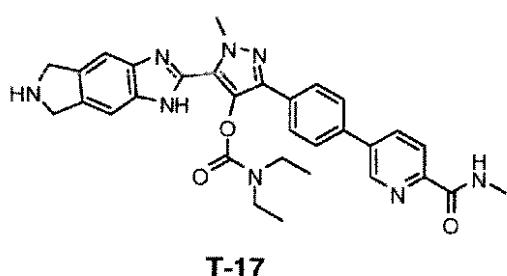
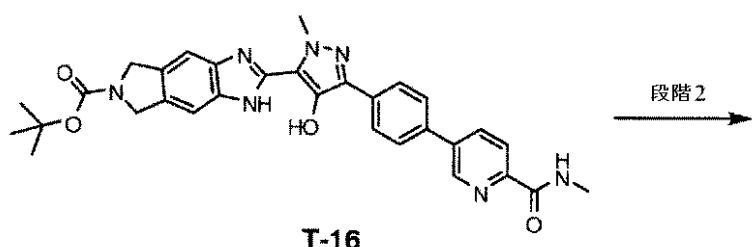
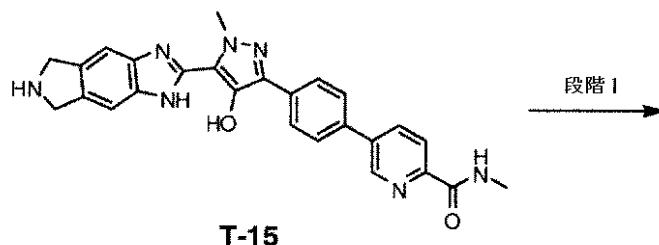
## 製造例3

1 - メチル - 3 - (4 - (6 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 3 - イル)フェニル) - 5 - (1, 5, 6, 7 - テトラヒドロイミダゾ [4, 5 - f] イソインドル - 2 - イル) - 1H - ピラゾル - 4 - イルジエチルカルバメート T - 17 の製造

40

## 【0528】

## 【化238】



## 段階1

無水N,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)中の、5-(4-(4-ヒドロキシ-1-メチル-5-(1,5,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-f]イソインドール-2-イル)-1H-ピラゾル-3-イル)フェニル)-N-メチルピコリンアミドT-15(113 mg、0.24 mmol)の溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート(106 mg、0.48 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.1 mL、0.6 mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した。有機層を水および飽和ブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧蒸発した。残留固体をメタノール(4 mL)に溶解し、水酸化ナトリウム(30 mg、0.75 mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した。有機層を水および飽和ブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧蒸発した。粗生成物をR P - H P L Cによって精製して、所望のtert-ブチル2-(4-ヒドロキシ-1-メチル-3-(4-(6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)フェニル)-1H-ピラゾル-5-イル)-5,7-ジヒドロイミダゾ[4,5-f]イソインドール-6(1H)-カルボキシレートT-16(63 mg、0.11 mmol)を得た。

## 【0529】

## 段階2

無水N,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)中の、2-(4-ヒドロキシ-1-メチル-3-(4-(6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)フェニル)-1H-ピラゾル-5-イル)-5,7-ジヒドロイミダゾ[4,5-f]イソインドール-6(1H)-カルボキシレートT-16(63 mg、0.11 mmol)の溶液に、カリウムtert-ブトキシド(25 mg、0.22 mmol)およびジエチルカルバモイルクロリド(21 mg、0.15 mmol)を添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した。有機層を水および飽和ブラインで洗浄した。有機

層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧蒸発した。残渣に、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸の30%溶液(4mL)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧蒸発した。粗生成物をR P - H P L Cによって精製して、所望の1 - メチル - 3 - (4 - (6 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 3 - イル)フェニル) - 5 - (1 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロイミダゾ[4 , 5 - f]イソインドル - 2 - イル) - 1 H - ピラゾル - 4 - イルジエチルカルバメート T - 17(48mg、0.085mmol)を得た。

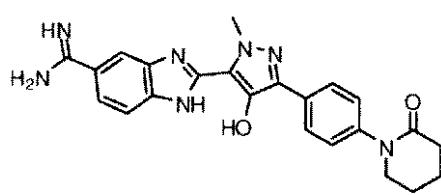
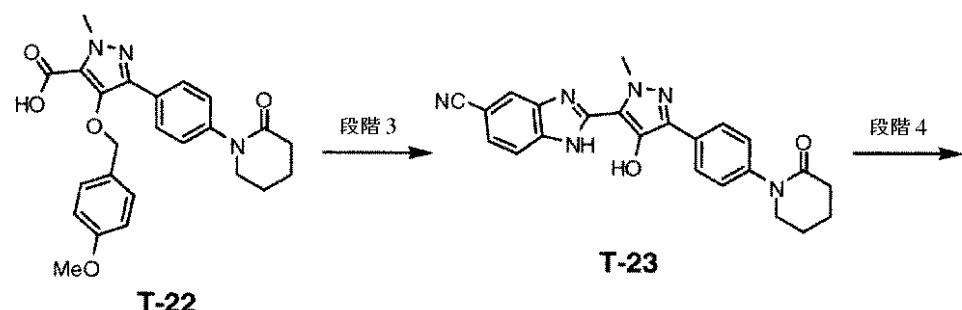
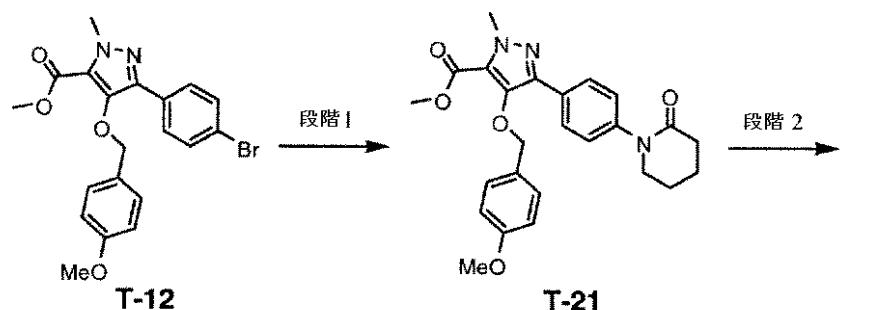
## 【0530】

## 製造例4

2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (4 - (2 - オキソピペリジン - 1 - イル)フェニル) - 1 H - ピラゾル - 5 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキシイミダミド T - 24 の製造

## 【0531】

## 【化239】



## 段階1

無水1 , 4 - ジオキサン(10mL)中の、3 - (4 - プロモフェニル) - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート T - 12(0.5g、1.2mmol)の溶液に、窒素下に、2 - ピペリドン(0.17g、1.7mmol)、炭酸セシウム(0.755g、2.3mmol)、キサントホス(0.15g、0.26mmol)およびPd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>(0.05g、0.055mmol)を添加した。反応混合物をマイクロ波炉において120°で1時間加熱した。反応混合物を濾過し、ジクロロメタンおよび酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧蒸発した。残渣を酢酸エチルで希釈した。有機層を水および飽和ブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧蒸発した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望のメチル4 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - 1 - メチル - 3 - (

10

20

30

40

50

4 - ( 2 - オキソピペリジン - 1 - イル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート T - 21 ( 0 . 44 g, 1 . 0 mmol ) を得た。

#### 【 0532 】

##### 段階 2

メタノール ( 10 mL ) 中の、メチル 4 - ( 4 - メトキシベンジルオキシ ) - 1 - メチル - 3 - ( 4 - ( 2 - オキソピペリジン - 1 - イル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート T - 21 ( 440 mg, 1 . 0 mmol ) の溶液に、水素化リチウム - 水和物 ( 124 mg, 3 . 0 mmol ) を添加した。反応混合物を、マイクロ波炉において 120 度で 20 分間加熱した。溶媒を減圧除去した。酢酸エチルおよび 0 . 1 N 塩酸を添加した。有機層を飽和ブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧蒸発した。粗生成物を RP - HPLC によって精製して、所望の 4 - ( 4 - メトキシベンジルオキシ ) - 1 - メチル - 3 - ( 4 - ( 2 - オキソピペリジン - 1 - イル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 T - 22 ( 100 mg, 0 . 23 mmol ) を得た。  
10

#### 【 0533 】

##### 段階 3

N , N - ジメチルホルムアミド ( 4 mL ) 中の、4 - ( 4 - メトキシベンジルオキシ ) - 1 - メチル - 3 - ( 4 - ( 2 - オキソピペリジン - 1 - イル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 T - 22 ( 180 mg, 0 . 42 mmol ) の溶液に、3 , 4 - ジアミノベンゾニトリル ( 66 mg, 0 . 5 mmol ) 、HATU ( 204 mg, 0 . 54 mmol ) およびジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 22 mL, 1 . 3 mmol ) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した。有機層を水および飽和ブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧蒸発した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。精製画分 ( 155 mg, 0 . 28 mmol ) に酢酸 ( 4 mL ) を添加した。反応混合物を、マイクロ波炉において 150 度で 55 分間加熱した。溶媒を減圧蒸発した。残渣にトリフルオロ酢酸 ( 4 mL ) を添加した。反応混合物を、マイクロ波炉において 120 度で 30 分間加熱した。溶媒を減圧蒸発した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の 2 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ( 4 - ( 2 - オキソピペリジン - 1 - イル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 5 - カルボニトリル T - 23 ( 110 mg, 0 . 27 mmol ) を得た。  
20

#### 【 0534 】

##### 段階 4

氷浴で冷却したエタノール ( 5 mL ) 中の、2 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ( 4 - ( 2 - オキソピペリジン - 1 - イル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 5 - カルボニトリル T - 23 ( 110 mg, 0 . 27 mmol ) の懸濁液に、塩化アセチル ( 4 . 0 mL ) を滴下した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧蒸発した。残渣に、メタノール中のアンモニアの 7 N 溶液 ( 20 mL ) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧蒸発した。粗生成物を、RP - HPLC によって精製して、所望の 2 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ( 4 - ( 2 - オキソピペリジン - 1 - イル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 5 - カルボキシイミダミド T - 24 ( 37 mg, 0 . 086 mmol ) を得た。  
40

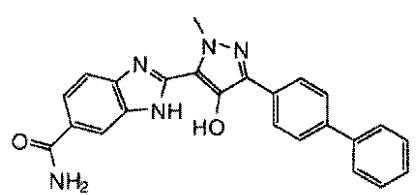
#### 【 0535 】

先に概説したのと同様の手順によって、下記の化合物も合成した。下記の表におけるいくつかの化合物の合成は前記に別に示されている。

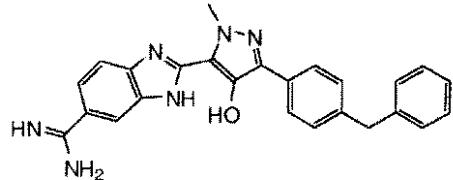
#### 【 0536 】

【化240】

構造

MS  
m/e  
(M<sup>H+</sup>)

410.2

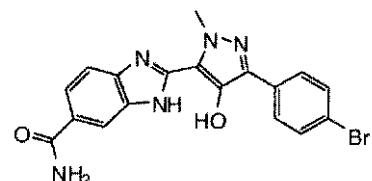
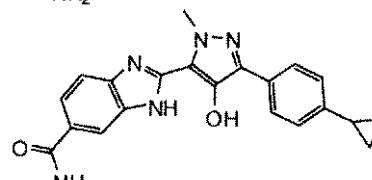
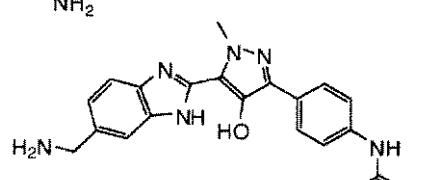
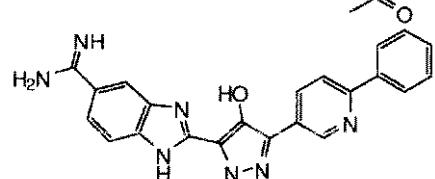
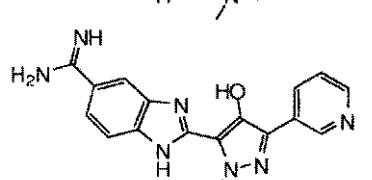
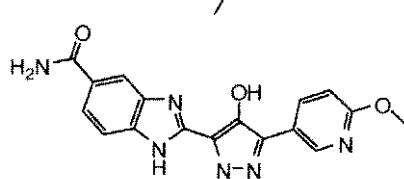
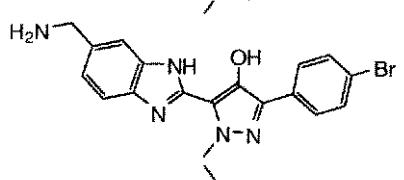
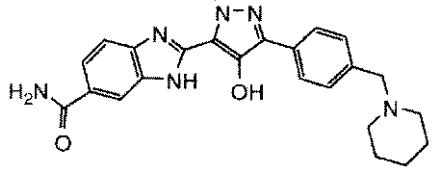


423.2

10

【0537】

【化 2 4 1】

	412.2	
	374.2	10
	377.2	
	410.2	20
	334.2	
	365.2	
	398.2	30
	431.2	

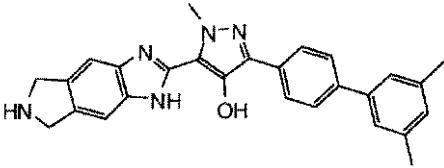
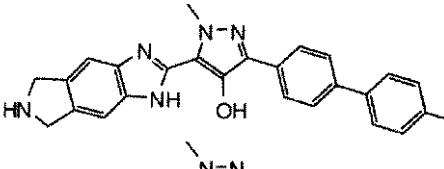
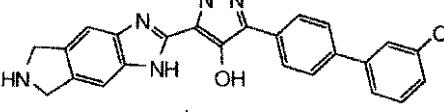
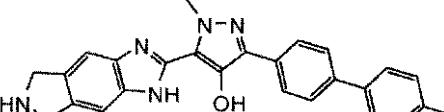
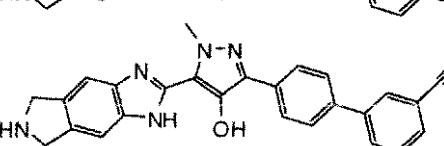
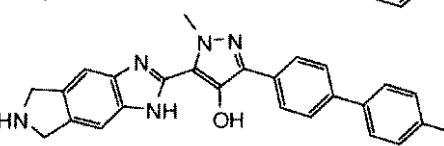
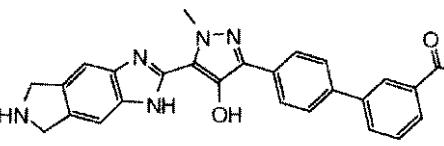
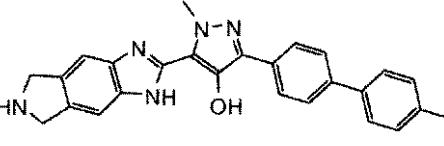
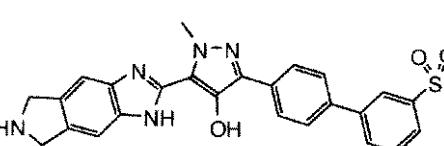
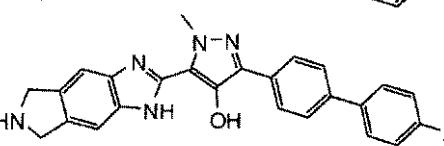
【0 5 3 8】

【化242】

	346.2	
	332.2	
	390.2	10
	404.2	
	404.2	20
	436.2	
	422.2	
	438.2	30
	437.2	
	476.3	
		40

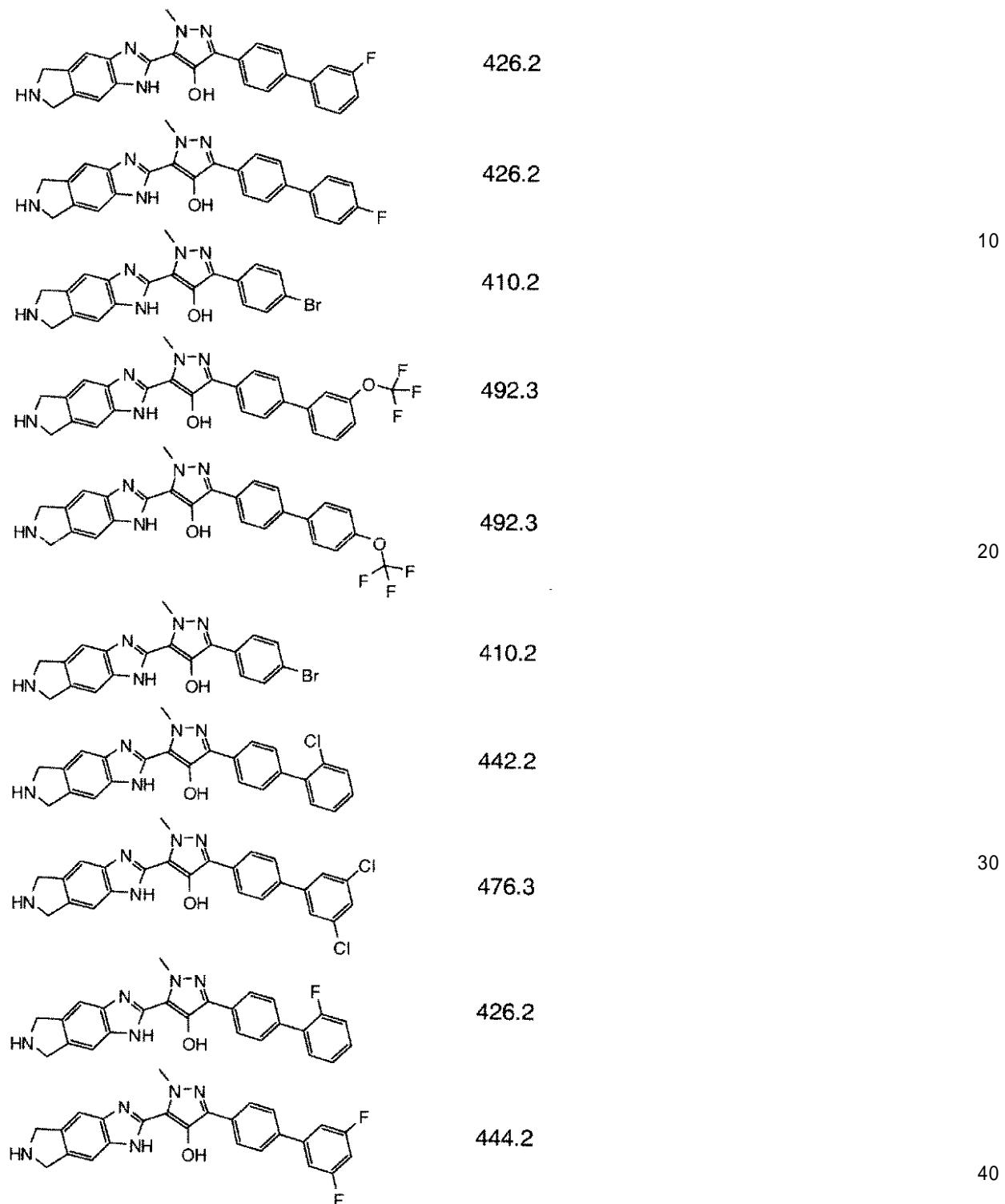
【0539】

【化 2 4 3】

	422.2	
	462.3	10
	442.2	
	442.2	
	433.2	20
	433.2	
	451.2	
	451.2	30
	486.3	
	486.3	40

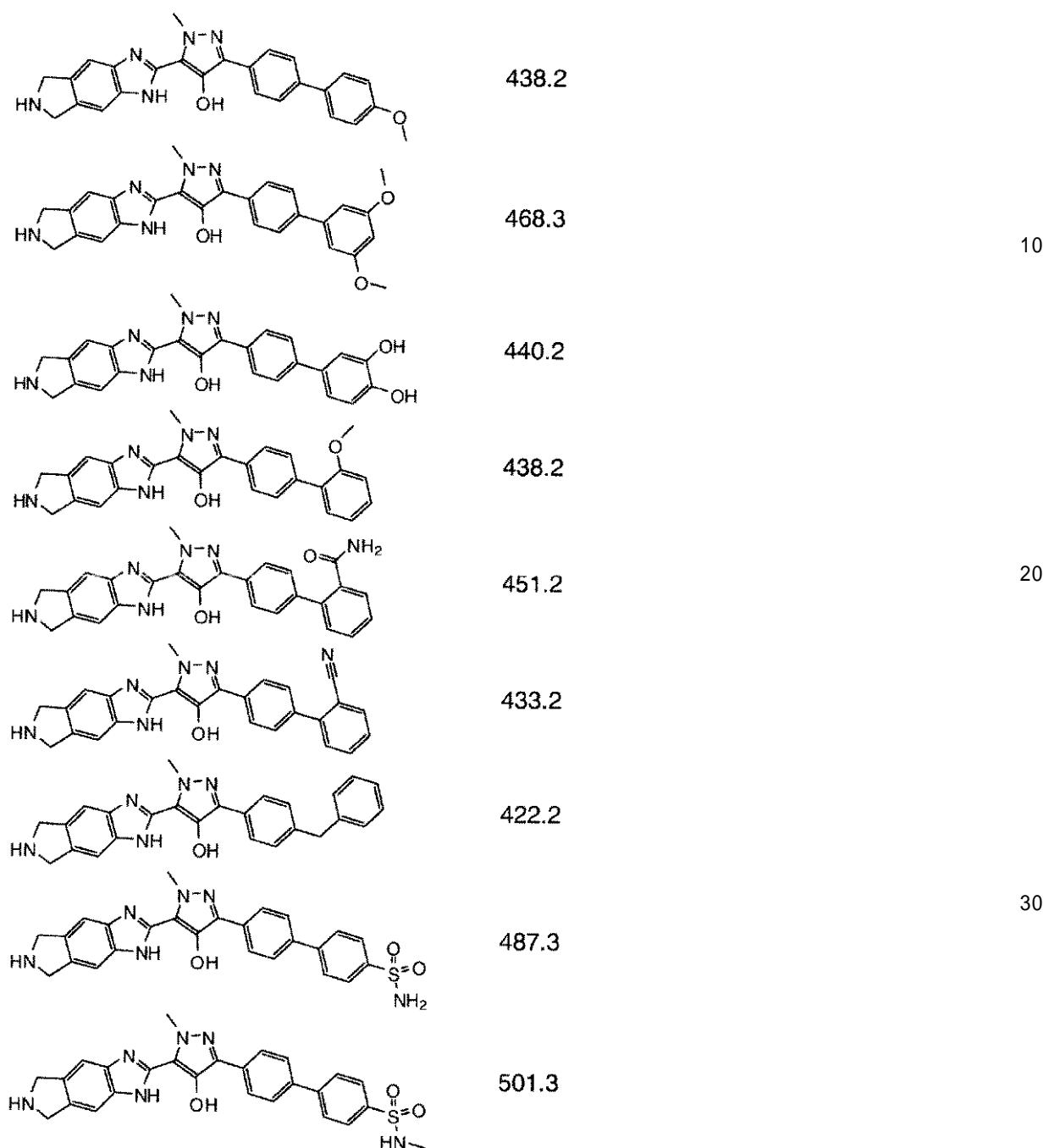
【0 5 4 0】

【化244】



【0541】

【化245】



【0542】

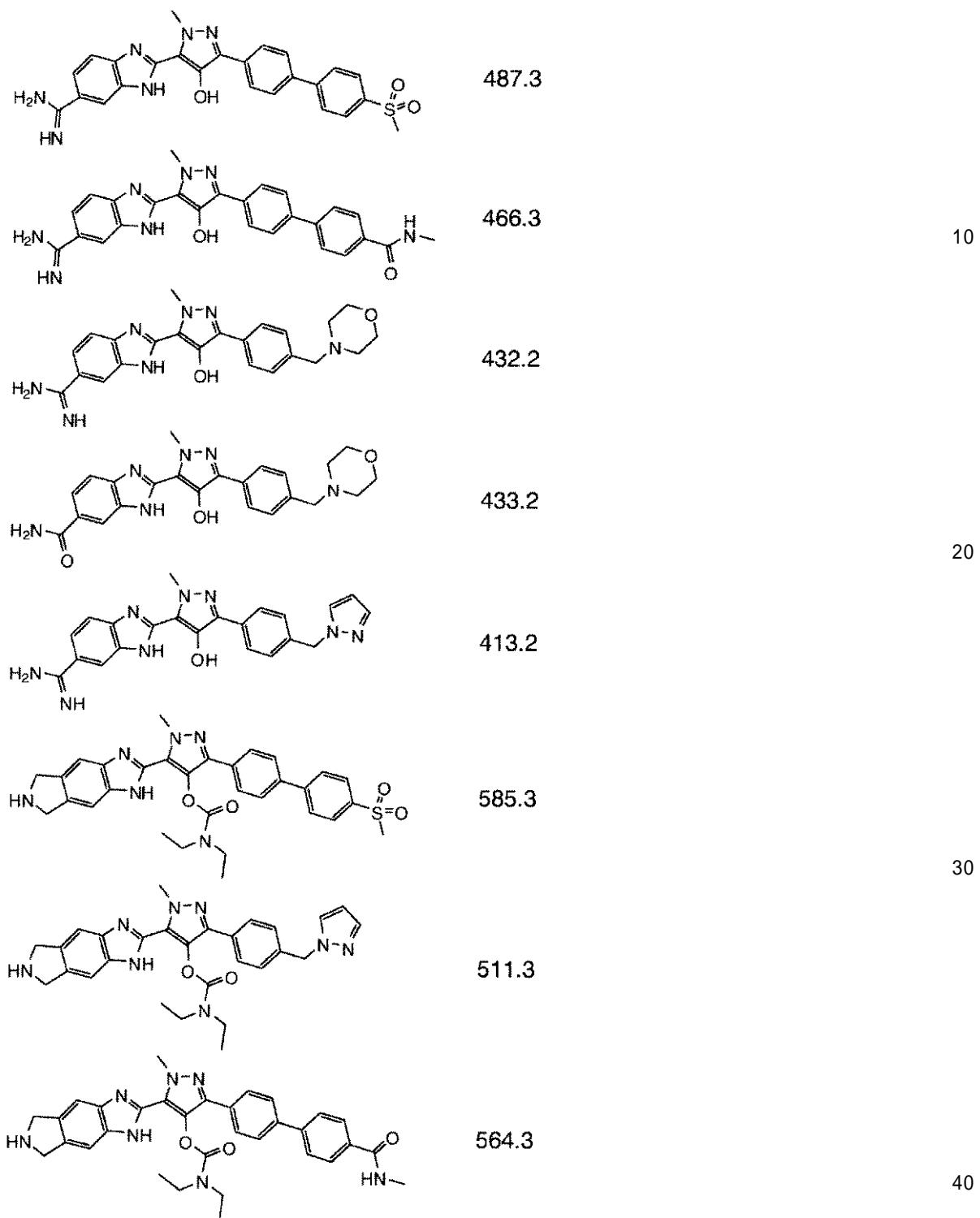
40

【化 2 4 6】

	515.3	
	465.3	10
	479.3	
	412.2	
	431.2	20
	414.2	
	432.2	30
	472.3	
	444.2	40

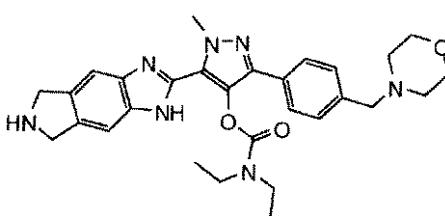
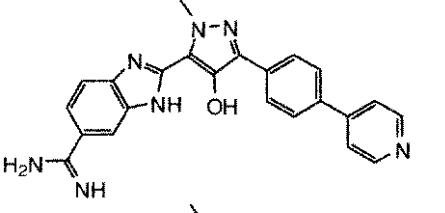
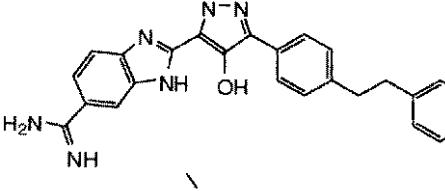
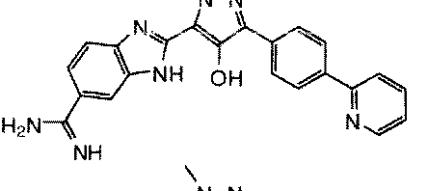
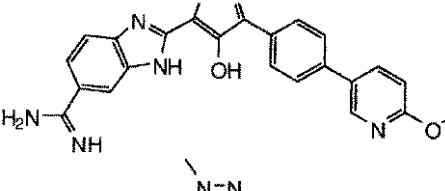
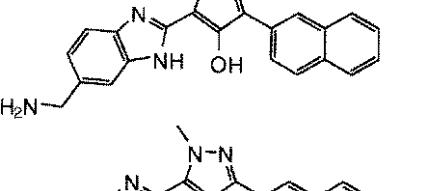
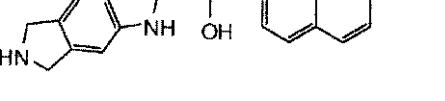
【 0 5 4 3 】

【化247】



【0544】

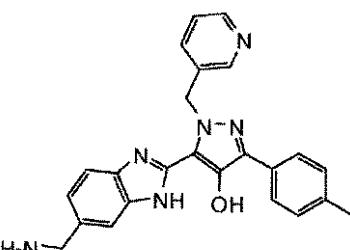
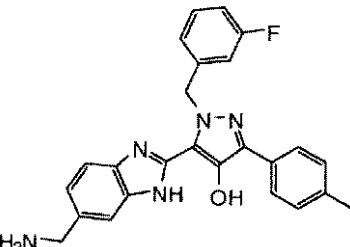
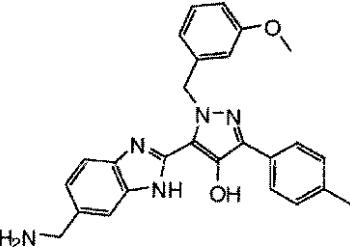
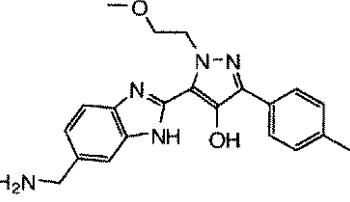
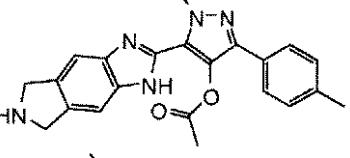
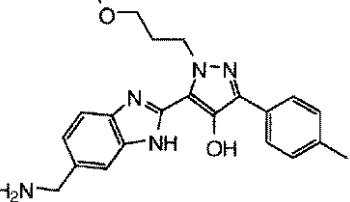
【化248】

	530.3	
	410.2	10
	437.2	
	410.2	20
	440.2	
	370.2	30
	382.2	

【0545】

40

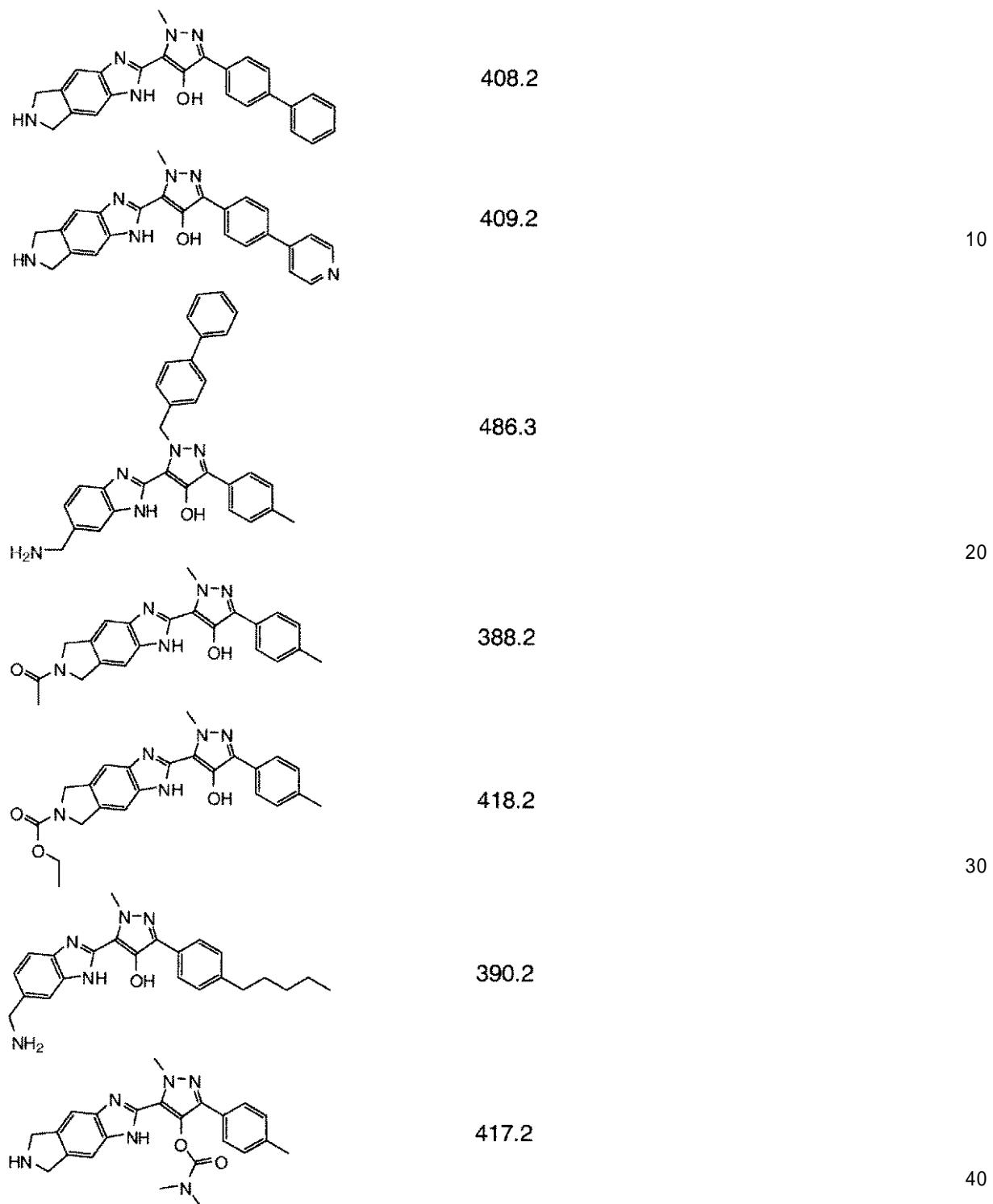
【化249】

	411.2	
	428.2	10
	440.2	20
	378.2	
	388.2	30
	392.2	

【0546】

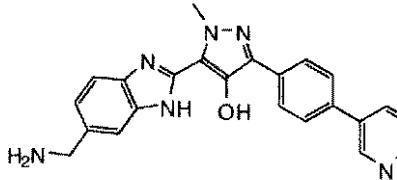
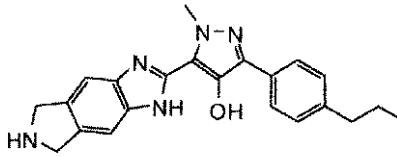
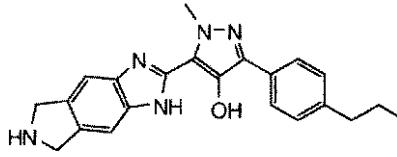
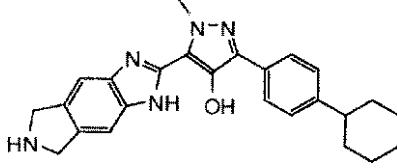
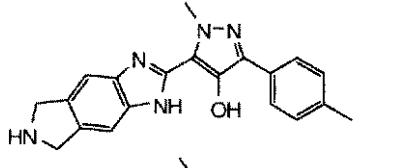
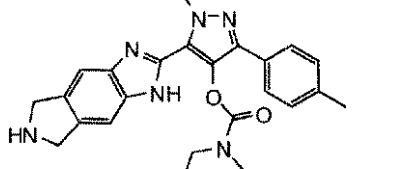
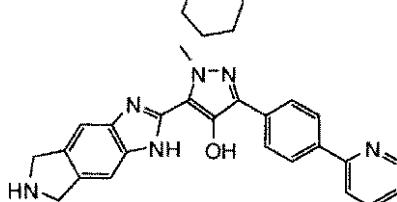
40

【化 250】



【0547】

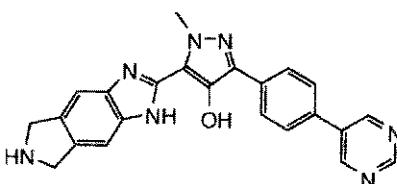
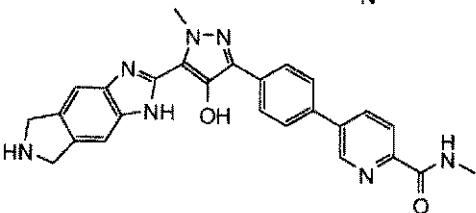
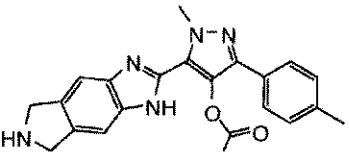
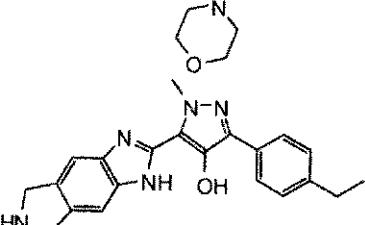
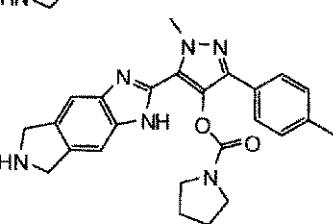
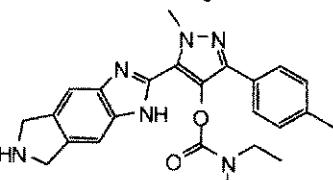
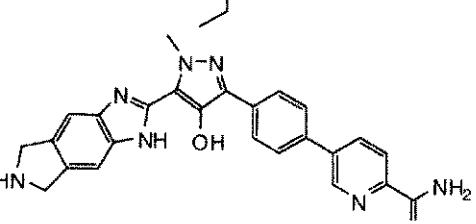
【化251】

	397.2	
	388.2	10
	374.2	
	400.2	
	414.2	20
	346.2	
	457.3	30
	439.2	

【0548】

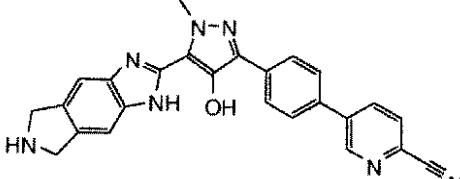
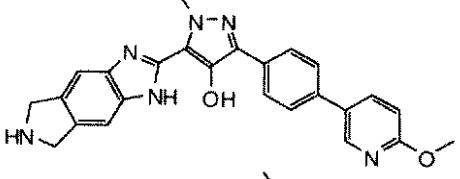
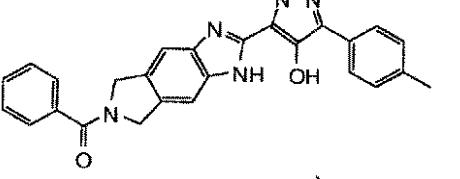
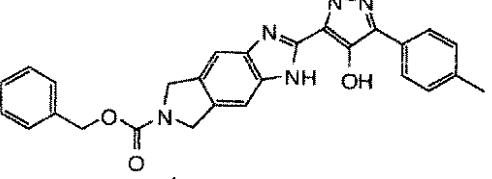
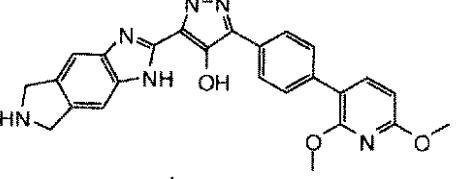
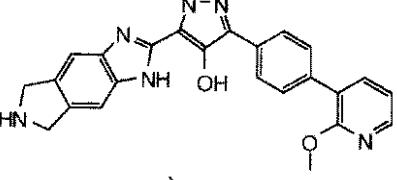
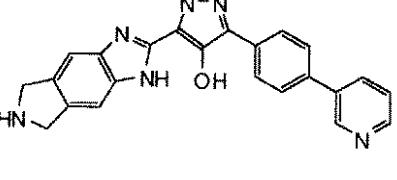
40

【化252】

	410.2	
	466.3	10
	459.3	
	360.2	20
	443.2	
	445.2	30
	452.2	
		40

【0549】

【化253】

	434.2	
	439.2	10
	450.2	
	480.3	20
	469.3	
	439.2	30
	409.2	

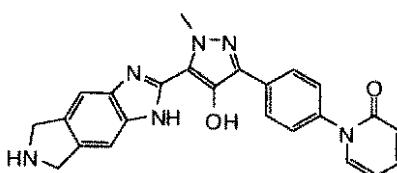
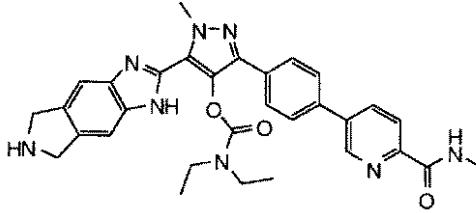
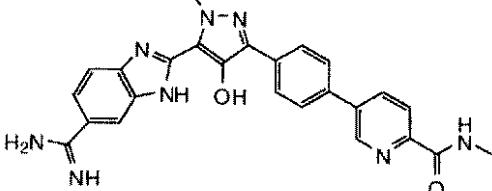
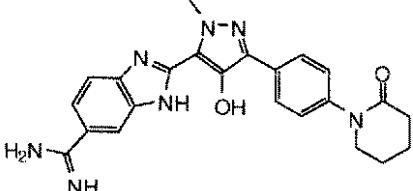
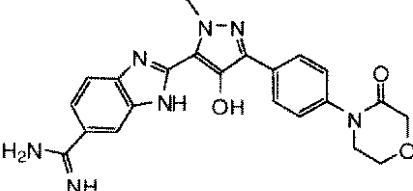
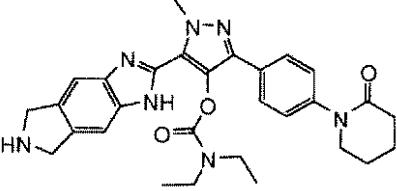
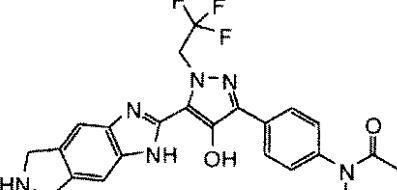
【0550】

【化 254】

	429.2	
	415.2	10
	431.2	
	463.3	20
	417.2	
	430.2	30
	463.3	
	443.2	

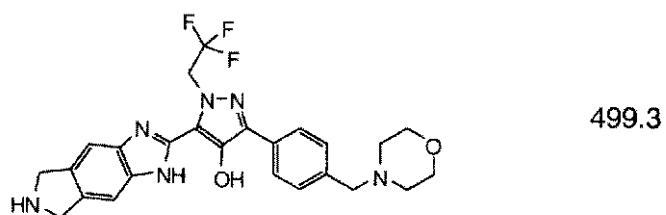
【0551】

【化255】

	425.2	
	565.3	10
	467.3	
	430.2	20
	432.2	
	528.3	30
	497.3	
		40

【0552】

【化256】



	M+H 377.2	10
	M+H 387.2	
	M+H 335.2	20
	M+H 475.3	
	M+H 454.2	
	M+H 347.2	30
	M+H 361.2	
	M+H 361.2	

【0553】

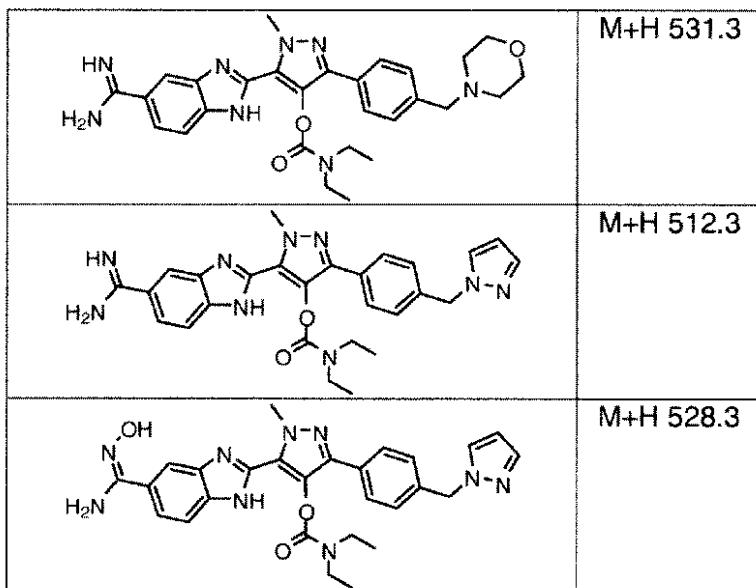
40

【化257】

	M+H 435.2	
	M+H 451.2	10
	M+H 431.2	
	M+H 415.2	
	M+H 479.3	20
	M+H 507.3	
	M+H 381.2	30
	M+H 425.2	
	M+H 586.3	40

【0554】

## 【化258】



## 有用性

本発明の化合物は、第IXa因子の阻害剤であり、哺乳動物における血栓塞栓性障害（即ち、第IXa因子関連障害）の処置または予防用の抗凝固剤として有用である。一般に、血栓塞栓性障害は、血餅によって生じる循環器系疾患（即ち、フィブリン形成、血小板活性化、および／または血小板凝集に関わる疾患）である。

## 【0555】

本明細書において使用される「血栓塞栓性障害」という用語は、動脈性心臓血管性血栓閉塞性障害、静脈性心臓血管性または脳血管性血栓閉塞性障害、および心臓の内腔における血栓塞栓性障害を包含する。本明細書において使用される「血栓塞栓性障害」という用語は、下記から選択されるがそれらに限定されない特定の障害も包含する：不安定狭心症または他の急性冠動脈症候群、初発または再発性心筋梗塞、虚血性突然死、一過性脳虚血発作、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、末梢性閉塞性動脈疾患、静脈血栓症、深静脉血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠動脈血栓症、脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎臓塞栓症、肺塞栓症、および下記から生じる血栓症：（a）人工弁または他のインプラント、（b）留置カテーテル、（c）ステント、（d）心肺バイパス、（e）血液透析、または（f）血栓を助長する人工面に、血液が暴露される他の処置。血栓症は、閉塞（例えば、バイパス後）および再閉塞（例えば、経皮経管冠動脈形成術の間または後）を包含するものとする。

## 【0556】

血栓閉塞性障害は、下記を包含するがそれらに限定されない状態から生じうる：アテローム性動脈硬化症、手術または手術合併症、長期不動化、動脈原線維形成、先天性血栓形成傾向、癌、糖尿病、薬物またはホルモンの作用、および妊娠の合併症。本発明化合物の抗凝固作用は、凝固カスケードおよび／または接触活性化系に関与しているセリンプロテアーゼの阻害、特に、凝固因子：第IXa因子、第VIIa因子、第Xa因子、第Xa因子、血漿カリクレインまたはトロンビンの阻害によるものと考えられる。

## 【0557】

本発明化合物は、血漿カリクレインの阻害剤でもあり、接触活性化系の活性化に関連した疾患（即ち、血漿カリクレイン関連障害）の処置または予防用の抗炎症剤として有用である。一般に、接触活性化系障害は、人工面における血液の活性化によって生じる疾患であり、それは、下記を包含する：人工弁または他のインプラント、留置カテーテル、ステント、心肺バイパス、血液透析、微生物（例えば、細菌、ウイルス）、または接触活性化を助長する人工面に血液が暴露される他の処置、血餅（即ち、フィブリン形成、血小板活性化、および／または血小板凝集に関わる疾患）。それは、下記も包含する：全身性炎症

性反応症候群、敗血症、急性呼吸窮迫（dysstress）症候群、遺伝性血管浮腫、または接触活性化成分またはそれらのインヒビター（血漿カリクレイン、第XIIa因子、高分子量キニノーゲン、C1-エステラーゼ阻害因子）の遺伝性または後天性欠乏症。それは、関節、血管、または他の哺乳類器官の、急性および慢性炎症も包含しうる。

#### 【0558】

凝固因子XIIa、VIIa、IXa、Xa、血漿カリクレインまたはトロンビンの阻害剤としての、本発明化合物の有効性は、それぞれ、関連する精製セリンプロテアーゼ、および適切な合成基質を使用して測定することができる。関連セリンプロテアーゼによる、色素生成または蛍光原基質の加水分解の速度を、本発明化合物の不存在および存在の両方において測定した。基質の加水分解は、pNA（パラニトロアニリン）の放出を生じ（これは、405nmにおける吸光度の増加を測定することによって分光光度的にモニターした）、またはAMC（アミノメチルクマリン）の放出を生じた（これは、380nmにおける励起での460nmにおける発光の増加を測定することによって分光蛍光光度的にモニターした）。阻害剤の存在下における、吸光または蛍光変化の速度の減少は、酵素阻害を示す。そのような方法は当業者に既知である。このアッセイの結果は、阻害定数K<sub>i</sub>として表わされている。10

#### 【0559】

第XIIa因子測定は、145mM NaCl、5mM KCl、および0.1%PEG8000（ポリエチレングリコール；JT BakerまたはFisher Scientific）を含有する50mM HEPES緩衝液、pH7.4において行なうことができる。測定は、最終濃度75~200pMにおける精製ヒト第XIIa因子（Haematologic Technologies）、および濃度0.0002~0.00025Mにおける合成基質S-2366（pyroGlu-Pro-Arg-pNA；Chromogenix）を使用して行なうことができる。第XIIa因子アッセイにおいて試験した化合物は、それらが15μMまたはそれ未満のK<sub>i</sub>を示す場合に、活性であると考えられる。好ましい本発明化合物は、1μMまたはそれ未満のK<sub>i</sub>を有する。より好ましい本発明化合物は、0.1μMまたはそれ未満のK<sub>i</sub>を有する。さらに好ましい本発明化合物は、0.01μMまたはそれ未満のK<sub>i</sub>を有する。20

#### 【0560】

第VIIa因子測定は、0.005M 塩化カルシウム、0.15M 塩化ナトリウム、0.5%PEG8000含有0.05M HEPES緩衝液、pH7.4において行なうことができる。測定は、最終アッセイ濃度2~5nMにおける精製ヒト第VIIa因子（Haematologic Technologies）または組換えヒト第VIIa因子（Novo Nordisk）、濃度18~35nMにおける組換え可溶性組織因子、および濃度0.001Mにおける合成基質H-D-Ile-Pro-Arg-pNA（S-2288；ChromogenixまたはBMPM-2；Anaspec）を使用して行なうことができる。第VIIa因子アッセイにおいて試験した化合物は、それらが15μMまたはそれ未満のK<sub>i</sub>を示す場合に、活性であると考えられる。30

#### 【0561】

第IXa因子測定は、下記のアッセイ手順に従って行なった：40

緩衝液：

50mM Tris pH8.0

5mM CaCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O

100mM NaCl

15% vol/vol エチレンギリコール

酵素：

ヒト血漿第IXa因子（American Diagnostic Inc. 製品）。

酵素を、アッセイに使用するために、緩衝液において1:800に希釈して、0.0057ug/mLの使用液を得る。反転によって混合。

#### 【0562】

50

50

50

50

50

**基質：**

スペクトロザイム第IXa因子蛍光原基質(American Diagnostics Inc.)。基質(10 umol凍結乾燥)を、水1mLで再構成して、10 mM保存溶液を得る。次に、基質を、アッセイにおける使用のために、緩衝液において300 uMにさらに希釈する。反転によって混合。

**【0563】**

384ウェルプレートにおける手順：

10 uL 賦形剤または化合物を添加

10 uL 第IXa因子酵素を添加

10 uL 蛍光原基質を添加

10

反応を室温で2時間インキュベート

5 uL 50%酢酸でクエンチ

蛍光読取り - 吸光度360 nm；発光440 nm

第Xa因子測定は、下記のアッセイ手順に従って行なう：

**緩衝液：**

20 mM Tris pH 8.0

2.5 mM CaCl<sub>2</sub> · 2 H<sub>2</sub>O

200 mM NaCl

**酵素：**

ヒト血漿第Xa因子(American Diagnostics Inc.)。

20

酵素を水に再懸濁して、80 ug / mLにする。

酵素を緩衝液において、0.133 ug / mLに希釈する。反転によって混合。

**【0564】****基質：**

スペクトロザイム第IXa因子蛍光原基質(American Diagnostics Inc.)。水1mLで再構成して、10 mM保存溶液を得る。次に、基質を、アッセイにおける使用のために、緩衝液において300 uMにさらに希釈する。反転によって混合。

**【0565】**

384ウェルプレートにおける手順：

30

10 uL 賦形剤または化合物を添加

10 uL 第Xa因子酵素を添加

10 uL 蛍光原基質を添加

反応を室温で2時間インキュベート

5 uL 50%酢酸でクエンチ

蛍光読取り - 吸光度360 nm；発光440 nm

第IXaおよびXa因子のIC50測定を、本発明化合物について下記のように行なった。

**【0566】****IC50の計算**

40

化合物を、100 uMから開始し、半対数間隔で減少する多くの濃度で試験した。次に、Activity Base内の非線形曲線適合ソフトウェア(IDBSソフトウェア)を使用して、各凝固因子での化合物のIC50値を得た。試験した各化合物は、少なくとも2つの別個のアッセイで試験された(各実験につき4反復)。得られた最終IC50値は、全ての測定の平均値を表わす。

**【0567】**

1つの実施形態において、本発明化合物は、0.1未満(<0.1 μM)～100より大(>100 μM)の第IXa因子 IC50(μM；マイクロモル)値を有する。他の実施形態において、いくつかの化合物について、その数値は、0.1 μM未満(<0.1 μM)～50 μM、および他の実施形態において0.1 μM未満～30 μM、および他の

50

実施形態において  $0.1 \mu M$  未満 ~  $20 \mu M$ 、ならびに他の実施形態において  $0.1 \mu M$  未満 ~  $10 \mu M$ 、他の実施形態において  $0.1 \mu M$  未満 ~  $5 \mu M$  である。

#### 【0568】

他の実施形態において、本発明化合物は、 $1 (1 \mu M)$  未満 ~  $100$  より大 ( $> 100 \mu M$ ) の第 Xa 因子 IC50 ( $\mu M$ ; マイクロモル) 値を有する。他の実施形態において、いくつかの化合物について、その数値は、 $1 \mu M$  未満 ( $< 0.1 \mu M$ ) ~  $50 \mu M$ 、および他の実施形態において  $1 \mu M$  未満 ~  $30 \mu M$ 、および他の実施形態において  $1 \mu M$  未満 ~  $20 \mu M$ 、および他の実施形態において  $1 \mu M$  未満 ~  $10 \mu M$ 、ならびに他の実施形態において  $1 \mu M$  未満 ~  $10 \mu M$  未満である。

#### 【0569】

他の実施形態において、本発明化合物は、選択的第 IXa 因子阻害剤であり、即ち、他の凝固因子、例えば第 Xa 因子に対するより、第 IXa 因子に対して選択的である。

#### 【0570】

##### 選択性の計算

第 Xa 因子活性に対するより、第 IXa 因子活性に対しての選択性は、下記の計算によって求めることができる：(IC50 第 Xa 因子) / (IC50 第 IXa 因子)。同様の計算を、他の凝固因子と比較した第 IX 因子に対する化合物の選択性について行なうことができる。

#### 【0571】

血漿カリクレイン測定は、 $0.2 M$  塩化ナトリウムおよび $0.5 \% PEG 8000$  を含有する  $0.1 M$  リン酸ナトリウム緩衝液、pH 7.4 において行なうことができる。測定は、最終アッセイ濃度  $200 \mu M$  における精製ヒトカリクレイン (Enzyme Research Laboratories) および濃度  $0.00008 \sim 0.0004 M$  における合成基質 S-2302 (H-(D)-Pro-Phe-Arg-pNA; Chromogenic) を使用して行なうことができる。K<sub>i</sub> の計算に有用な K<sub>m</sub> 値は、 $0.00005 \sim 0.00007 M$  である。血漿カリクレインアッセイにおいて試験した化合物は、それらが  $15 \mu M$  またはそれ未満の K<sub>i</sub> を示す場合に、活性であると考えられる。好ましい本発明化合物は、 $1 \mu M$  またはそれ未満の K<sub>i</sub> を有する。より好ましい本発明化合物は、 $0.1 \mu M$  またはそれ未満の K<sub>i</sub> を有する。さらに好ましい本発明化合物は、 $0.01 \mu M$  またはそれ未満の K<sub>i</sub> を有する。

#### 【0572】

トロンビン測定は、 $0.2 M$  塩化ナトリウムおよび $0.5 \% PEG 8000$  を含有する  $0.1 M$  リン酸ナトリウム緩衝液、pH 7.4 において行なうことができる。測定は、最終アッセイ濃度  $200 \sim 250 \mu M$  における精製ヒトアルファトロンビン (Haematologic Technologies または Enzyme Research Laboratories) および濃度  $0.0002 M$  における合成基質 S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; Chromogenic) を使用して行なうことができる。トロンビンアッセイにおいて試験した化合物は、それらが  $15 \mu M$  またはそれ未満の K<sub>i</sub> を示す場合に、活性であると考えられる。

#### 【0573】

本発明化合物は、凝固カスケードおよび / または接触活性化系の有効な阻害剤として有用であり、哺乳類における血栓塞栓性障害の予防または処置用の抗凝固剤として、および / または哺乳動物における炎症性障害の予防または処置用の抗炎症剤として有用である。

#### 【0574】

各プロテアーゼによる基質加水分解についてのミカエリス定数 K<sub>m</sub> は、 $25$  において、ラインウィーバー・バーク法を使用して求めることができる。K<sub>i</sub> の値は、阻害剤の存在下にプロテアーゼを基質と反応させることによって求められる。反応を、 $20 \sim 180$  分間 (プロテアーゼに依存する) にわたって進め、速度 (時間に対する、吸光または蛍光変化の速度) を測定する。下記の関係式を使用して、K<sub>i</sub> 値を計算した：

- 1 つの結合部位を有する競合的阻害剤について、 $(v_0 - v_s) / v_s = I / (K_i)$

10

20

30

40

50

( $1 + S / K_m$ ) ) ; または

- ・  $v_s / v_0 = A + ((B - A) / 1 + ((IC_{50} / (I)^n))$  ) および
- ・ 競合的阻害剤について、 $K_i = IC_{50} / (1 + S / K_m)$

ここで、

- ・  $v_0$  は、阻害剤の不存在下の対照の速度であり；
- ・  $v_s$  は、阻害剤の存在下の速度であり；
- ・  $I$  は、阻害剤の濃度であり；
- ・  $A$  は、残留する最少活性であり（通常、ゼロで固定）；
- ・  $B$  は、残留する最大活性であり（通常、1.0で固定）；
- ・  $n$  は、ヒル係数、潜在的阻害剤結合部位の数および協同性の測度であり；
- ・  $IC_{50}$  は、アッセイ条件下に 50 % 阻害を生じる阻害剤の濃度であり；
- ・  $K_i$  は、酵素：阻害剤複合体の解離定数であり；
- ・  $S$  は、基質の濃度であり；
- ・  $K_m$  は、基質のミカエリス定数である。

#### 【0575】

凝固因子 X I a、V I I a、IX a、X a またはトロンビンの阻害剤としての、本発明化合物の有効性は、関連する生体内血栓症モデル（生体内電気的誘発頸動脈血栓症モデルおよび生体内ウサギ動静脈シャント血栓症モデルを包含する）を使用して測定することができる。

#### 【0576】

生体内電気的誘発頸動脈血栓症モデル：本発明化合物の抗血栓作用を、ウサギの電気的誘発頸動脈血栓症（E C A T）モデルにおいて実証することができる。このモデルにおいて、ウサギに、ケタミン（50 mg / kg、筋肉内）およびキシラジン（10 mg / kg、筋肉内）の混合物で麻酔する。大腿静脈および大腿動脈を単離し、カテーテルを挿入する。頸動脈も単離し、それによって、流量計につないだ校正フロープローブによってその血流を測定できる。ステンレス鋼双極フック電極を、頸動脈に置き、電気刺激印加手段として、フロープローブに対して尾側に配置する。周囲組織を保護するために、一片のパラフィルムを電極の下に配置する。

#### 【0577】

試験化合物は、電気刺激による血栓誘発後に、頸動脈の血流を維持する能力に基づいて、抗凝固剤として有効であると考えられる。試験化合物または賦形剤は、連續静脈内輸液として大腿静脈を経て与えられ、電気刺激の1時間前に開始して、試験の終了まで継続する。血栓症は、定電流ユニットおよび直流刺激器を使用して、外動脈面に 4 mA の直流を3分間印加することによって誘発される。頸動脈血流をモニターし、閉塞（血栓症の誘発後の、血流のゼロへの減少）までの時間（分）を記録する。観察血流の変化を、血栓症の誘発前の血流のパーセンテージとして計算し、化合物を投与していない場合と比較して、試験化合物の作用の測度を与える。この情報を使用して、ED<sub>50</sub> 値、対照（血栓症の誘発前の血流）の 50 % に血流を増加させる用量、を推定し、非線形最小自乗回帰によって行なう。

#### 【0578】

生体内ウサギ動静脈シャント血栓症モデル：本発明化合物の抗血栓作用を、ウサギ動静脈（A V）シャント血栓症モデルにおいて実証することができる。このモデルにおいて、キシラジン（10 mg / kg、筋肉内）およびケタミン（50 mg / kg、筋肉内）の混合物で麻酔した体重 2 ~ 3 kg のウサギを使用する。生理食塩水充填 A V シャント装置を、大腿動脈および大腿静脈カニューレの間につなぐ。A V シャント装置は、1本の蚕糸を含有する1個の 6 cm タイゴン管から成る。血液は、大腿動脈から、A V シャントを経て、大腿静脈に流れる。蚕糸への流血の暴露は、有意な血栓の形成を誘発する。40分後、シャントを分離し、血栓で覆われた蚕糸の重さを量る。試験物質または賦形剤は、A V シャントの開放前に与える（静脈内、腹腔内、皮下、または経口的）。血栓形成のパーセンテージ阻害を、各処置群に関して求める。ID<sub>50</sub> 値（血栓形成の 50 % 阻害を生じる用

10

20

30

40

50

量)を、線形回帰によって推定する。

【0579】

これらの化合物の抗炎症作用は、C1-エステラーゼ阻害因子欠乏マウスを使用するエバンスブルー染料血管外遊出アッセイにおいて、実証することができる。このモデルにおいて、マウスに、本発明化合物を投与し、エバンスブルーを尾静脈から注射し、青色染料の血管外遊出を、組織抽出物から分光光度的手段によって測定する。

【0580】

例えばオンポンプ心臓血管処置の間に観察されるような、全身性炎症性反応症候群を軽減または予防する本発明化合物の能力は、生体外灌流システムにおいて、またはイヌおよびヒヒを包含するより大きい哺乳類におけるオンポンプ外科的処置によって、試験することができる。本発明化合物の有用性を評価するための読み取り情報は、例えば、下記の情報である：減少した血小板損失、減少した血小板／白血球複合体、血漿における減少した好中球エラスター-level、補体因子の減少した活性化、および接触活性化タンパク質（血漿カリクレイン、第XII因子、第XI因子、高分子量キニノーゲン、C1-エステラーゼ阻害因子）の減少した活性化および／または消費。

【0581】

敗血症の罹患率および／または死亡率を減少または予防する本発明化合物の有用性は、哺乳類ホストに、細菌またはウイルスまたはそれらの抽出物、および本発明化合物を注射することによって評価できる。有効性の典型的読み取り情報は、LD50および血圧維持の変化を包含する。

【0582】

本発明化合物は、付加的セリンプロテアーゼ、特に、ヒトトロンビン、ヒト血漿カリクレインおよびヒトプラスミンの阻害剤としても有用となりうる。それらの阻害作用により、これらの化合物は、血液凝固、フィブリン溶解、血圧調節および炎症を包含する生理学的反応の予防または処置、ならび前記種類の酵素によって触媒される創傷治癒における使用が示されている。特に、該化合物は、前記セリンプロテアーゼの高トロンビン活性から生じる疾患、例えば心筋梗塞の処置薬として、ならびに診断および他の商業目的のために血液を血漿に加工する際の抗凝固剤として使用される試薬として、有用性を有する。

【0583】

本発明化合物は、単独で、または1つまたはそれ以上の付加的治療薬と組み合わせて、投与することができる。これらは、他の抗凝固剤または凝固阻害剤、抗血小板または血小板阻害剤、抗炎症剤、トロンビン阻害剤、または血栓溶解またはフィブリン溶解剤を包含する。

【0584】

該化合物は、治療有効量で哺乳類に投与される。「治療有効量」は、単独でまたは付加的治療薬と組み合わせて哺乳類に投与した場合に、血栓塞栓性および／または炎症性疾患の症状を処置する（即ち、予防、抑制または改善する）かまたはホストにおける疾患の進行を処置するのに有効な、本発明化合物の量を意味する。

【0585】

本発明化合物は、好ましくは単独で、治療有効量において哺乳類に投与される。しかし、本発明化合物は、下記に定義する付加的治療薬と組み合わせて、治療有効量で哺乳類に投与することもできる。組み合わせて投与する場合、化合物の組合せは、必ずではないが、好ましくは相乗作用的組合せである。相乗作用は、例えばChouおよびTaliahy、Adv. Enzyme Regul. 1984、22、27-55に記載されているように、組み合わせて投与された場合の化合物の作用（この場合は、所望標的の阻害）が、単一薬として単独で投与された場合の化合物の相加作用より大きい場合に存在する。一般に、相乗作用は、化合物の最適以下濃度において、最も明らかに示される。相乗作用は、個々の成分と比較した場合の、組合せの、より低い細胞毒性、増加した抗凝固作用、または他のいくつかの有益作用に関して存在し得る。

【0586】

10

20

30

40

50

「組合せ投与」または「併用療法」は、本発明化合物および1つまたはそれ以上の付加的治療薬が、処置される哺乳類に同時的に投与されることを意味する。組み合わせて投与される場合、各成分は、同時にまたは順次に、任意の順序で種々の時点で投与し得る。従って、各成分は、別々であるが、所望の治療効果を与えるのに充分に近い時点で投与し得る。

#### 【0587】

本発明化合物と組み合わせて投与できる化合物は、下記を包含するが、それらに限定されない：抗凝固剤、抗トロンビン剤、抗血小板剤、フィブリン溶解剤、抗高脂血症剤、抗高血圧剤、および抗虚血剤。

#### 【0588】

本発明化合物と組み合わせて使用し得る他の抗凝固剤（または凝固阻害剤）は、下記を包含する：ワルファリン、ヘパリン（非分割ヘパリン、または任意の商業的に入手可能な低分子量ヘパリン、例えばLOVANOX（登録商標））、アプロチニン、合成五糖、直接作用トロンビン阻害剤（ヒルジンおよびアルガトロバンを包含する）、ならびに、当分野で既知の他の第VIIa、第VIIIf、第IXa、第Xa、第XIa因子、トロンビン、TAFI、およびフィビリノーゲン阻害剤。式I～IIIの化合物と異なる第IXa因子阻害剤は、モノクローナル抗体、合成活性部位遮断競合阻害剤、経口阻害剤およびRNAアプタマーを包含する。これらは、先に引用したHowardらの文献（Howard, E L, Becker K C, Rusconi, C P, Becker R C., Factor IXa Inhibitors as Novel Anticoagulants, Arterioscler Thromb Vasc Biol., 2007; 27: 722-727）に記載されている。

10

#### 【0589】

本明細書において使用される抗血小板剤（または血小板阻害剤）という用語は、例えば、血小板の凝集、粘着または顆粒分泌を阻害することによって、血小板機能を阻害する薬剤を意味する。そのような薬剤は、下記を包含するが、それらに限定されない：種々の既知の非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDS）、例えば、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、スリンダク、インドメタシン、メフェナメート、ドロキシカム、ジクロフェナク、スルフィンピラゾン、およびピロキシカム（医薬的に許容され得るそれらの塩またはプロドラッグを包含する）。NSAIDSのうち、アスピリン（アセチルサリチル酸またはASA）、およびピロキシカムが好ましい。他の好適な血小板阻害剤は、下記を包含する：IIb/IIIf拮抗薬（例えば、チロフィバン、エプチフィバチド、およびアブシキシマブ）、トロンボキサン-A2-受容体拮抗薬（例えば、イフェトロバン）、トロンボキサン-A2-シンテターゼ阻害剤、ホスホジエステラーゼ-III（PDE-III）阻害剤（例えば、ジピリダモール、シロスタゾール）、およびPDE-V阻害剤（例えば、シルデナフィル）、および医薬的に許容され得るそれらの塩またはプロドラッグ。

20

#### 【0590】

本明細書において使用される抗血小板剤（または血小板阻害剤）という用語は、ADP（アデノシンニリン酸）受容体拮抗薬、好ましくは、プリン受容体 $P_2Y_1$ および $P_2Y_{12}$ （ $P_2Y_{12}$ がより好ましい）の拮抗薬も包含するものとする。好ましい $P_2Y_{12}$ 受容体拮抗薬は、チクロピジンおよびクロピドグレル（医薬的に許容され得るそれらの塩またはプロドラッグを包含する）を包含する。クロピドグレルはより好ましい薬剤である。チクロピジンおよびクロピドグレルは、使用において胃腸管に優しいことが既知であるので、好ましい化合物である。本発明の化合物は、アプロチニンと組み合わせて投与してもよい。

30

#### 【0591】

本明細書において使用されるトロンビン阻害剤（または抗トロンビン剤）という用語は、セリンプロテアーゼトロンビンの阻害剤を意味する。トロンビンを阻害することによって、種々のトロンビン媒介過程、例えば、トロンビン媒介血小板活性化（即ち、例えば、

40

50

血小板の凝集、および／またはプラスミノーゲン活性化因子抑制因子 - I および／またはセロトニンの顆粒分泌)、内皮細胞活性化、炎症反応、および／またはフィブリン形成が阻害される。多くのトロンビン阻害剤が当業者に既知であり、これらの阻害は、本発明化合物と組み合わせて使用し得るものと考えられる。そのような阻害剤は、ボロアルギニン誘導体、ボロペプチド、ヘパリン、ヒルジンおよびアルガトロバン(医薬的に許容され得るそれらの塩およびプロドラッグを包含する)を包含するが、それらに限定されない。ボロアルギニン誘導体およびボロペプチドは、ボロン酸のN-アセチルおよびペプチド誘導体、例えば、リシン、オルニチン、アルギニン、ホモアルギニンおよび対応するそれらのイソチオウロニウム類似体の、C末端アルファ-アミノボロン酸誘導体を包含する。本明細書において使用されるヒルジンという用語は、ヒルジンの好適な誘導体または類似体(本明細書においてヒルログと称される)、例えばジスルファトヒルジンを包含する。

#### 【0592】

「トロンビン受容体拮抗薬」という用語は、プロテアーゼ活性化受容体(PAR)拮抗薬またはPAR-1拮抗薬としても既知であり、血栓性、炎症性、アテローム性動脈硬化性および線維増殖性の障害、ならびにトロンビンおよびその受容体が病理的役割を担っている他の障害の処置に有用である。

#### 【0593】

トロンビン受容体拮抗ペプチドは、トロンビン受容体上のアミノ酸の置換に関する構造-活性試験に基づいて同定されている。Bernatowiczら、J. Med. Chem.、第39巻、pp. 4879-4887(1996)において、テトラ-およびペントペプチドが有効なトロンビン受容体拮抗薬として開示され、例えば、N-トランス-シンナモイル-p-フルオロPhe-p-グアニジノPhe-Leu-Arg-NH<sub>2</sub>、およびN-トランス-シンナモイル-p-フルオロPhe-p-グアニジノPhe-Leu-Arg-Arg-NH<sub>2</sub>である。ペプチドトロンビン受容体拮抗薬は、1994年2月17日公開のWO 94/03479にも開示されている。

#### 【0594】

置換三環式トロンビン受容体拮抗薬は、米国特許第6063847号、第6326380号、ならびにWO 01/96330および10/271715に開示されている。

#### 【0595】

他のトロンビン受容体拮抗薬は、米国特許第7304078号、第7235567号、第7037920号、第6645987号、ならびに欧州特許EP 1495018号およびEP 1294714に開示されているものを包含する。

#### 【0596】

本明細書において使用される血栓溶解性(またはフィブリン溶解性)薬剤(または血栓溶解剤またはフィブリン溶解剤)は、血餅(血栓)を溶解する薬剤を意味する。そのような薬剤は、下記を包含する:組織プラスミノーゲン活性化因子(TPA、天然または組換え)およびそれらの修飾形、アニストレブラーーゼ、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ、テネクテプラーゼ(TNK)、ラノテプラーゼ(nPA)、第VIIa因子阻害剤、PAI-I阻害剤(例えば、組織プラスミノーゲン活性化因子抑制因子の失活剤)、アルファ-2-抗プラスミン阻害剤、およびアニソイル化プラスミノーゲンストレプトキナーゼ活性化因子複合体(医薬的に許容され得るそれらの塩またはプロドラッグを包含する)。本明細書において使用されるアニストレブラーーゼという用語は、例えば、欧州特許出願第028489号(その開示は、参照により本明細書に組み入れられる)に記載されているように、アニソイル化プラスミノーゲンストレプトキナーゼ活性化因子複合体を意味する。本明細書において使用されるウロキナーゼという用語は、二重鎖および単鎖ウロキナーゼの両方を意味するものとし、後者は本明細書においてプロウロキナーゼとも称される。

#### 【0597】

本発明化合物と組み合わせて使用するのに好適な、抗不整脈剤の例は、下記の薬剤である:クラスI剤(例えば、プロパフェノン);クラスII剤(例えば、カルバジオールおよびプロプラノロール);クラスIII剤(例えば、ソタロール、ドフェチリド、アミオ

10

20

30

40

50

ダロン、アジミリドおよびイプチリド) ; クラス I V 剤(例えば、ジチアゼムおよびベラパミル) ; K<sup>+</sup>チャンネルオープナー、例えば、I<sub>Ach</sub>阻害剤、およびI<sub>Kur</sub>阻害剤(例えば、WO 01/40231に開示されている化合物)。

#### 【0598】

本明細書において使用される抗高血圧剤は、下記の薬剤である：アルファアドレナリン遮断薬；ベータアドレナリン遮断薬；カルシウムチャンネル遮断薬(例えば、ジルチアゼム、ベラパミリニフェジピン、アムロジピンおよびミベフラジル)；利尿剤(例えば、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、フルメチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチルクロロチアジド、トリクロロメチアジド、ポリチアジド、ベンズチアジド、エタクリン酸トリクリナフェン、クロルタリドン、フロセミド、ムソリミン、ブメタニド、トリアムトレネン、アミロリド、スピロノラクトン)；レニン阻害剤；アンギオテンシン変換酵素(A C E)阻害剤(例えば、カブトプリル、リシノプリル、ホシノプリル、エナラブリル、セラノブリル、シラゾブリル、デラブリル、ペントブリル、キナブリル、ラミブリル、リシノブリル)；アンギオテンシン-I I 受容体拮抗薬(例えば、イルベスタチン、ロサルタン、バルサルタン)；E T受容体拮抗薬(例えば、シタクスセンタン、アトルセンタン、ならびに米国特許第5612359号および第6043265号に開示されている化合物)；二重E T / A I I 拮抗薬(例えば、WO 00/01389に開示されている化合物)；中性エンドペプチダーゼ(N E P)阻害剤；パソペプシダーゼ阻害剤(二重A C E / N E P阻害剤、例えば、オマパトリラト、ゲモパトリラト、ニトレート)；および-遮断薬(例えば、プロパノロール、ナドロール(n a d o l o)、またはカルベジロール)。

#### 【0599】

本発明化合物と組み合わせて使用するのに好適な、強心配糖体の例は、ジギタリスおよびウアバインである。

#### 【0600】

本発明化合物と組み合わせて使用するのに好適な、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の例は、スプリオノラクトンおよびエブリリノンである。

#### 【0601】

本発明化合物と組み合わせて使用するのに好適な、コレステロール/脂質低下剤および脂質プロフィール療法の例は、下記の薬剤である：H M G - C o A レダクターーゼ阻害剤(例えば、プラバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、N K - 1 0 4(別名、イタバスタチン、またはニスヴァスタチンもしくはニスバスタチン)およびZ D - 4 5 2 2(別名、ロスバスタチン、またはアタバスタチンまたはビサスタチン))；スクアレンシンテターゼ阻害剤；フィブリニ酸；胆汁酸セクエストラント(例えば、クエストラン)；A C A T 阻害剤；M T P 阻害剤；リポオキシゲナーゼ阻害剤；コレステロール吸収阻害剤；およびコレステロールエステル転送タンパク質阻害剤(例えば、C P - 5 2 9 4 1 4)。

#### 【0602】

本発明化合物と組み合わせて使用するのに好適な、抗糖尿病剤の例は、下記の薬剤である：ビグアニド(例えば、メトホルミン)；グルコシダーゼ阻害剤(例えば、アカルボース)；インスリン(インスリン分泌促進剤またはインスリン増感剤を包含する)；メグリチニド(例えば、レパグリニド)；スルホニルウレア(例えば、グリメピリド、グリブリドおよびグリビジド)；ビグアニド/グリブリド組合せ(例えば、グルコバンス)、チオゾリジンジオン(例えば、トログリタゾン、ロシグリタゾンおよびピオグリタゾン)、P P A R - アルファ作用薬、P P A R - ガンマ作用薬、P P A R アルファ/ガンマ二重作用薬、S G L T 2 阻害剤、脂肪酸結合タンパク質(a P 2)の阻害剤(例えば、WO 00/59506に開示されている阻害剤)、グルカゴン様ペプチド-1(G L P - 1)、およびジペプチジルペプチダーゼI V(D P 4)阻害剤。

#### 【0603】

本発明化合物と組み合わせて使用するのに好適な、抗鬱剤の例は、ネファゾドンおよび

セルトラリンである。

**【0604】**

本発明化合物と組み合わせて使用するのに好適な、抗炎症剤の例は、下記の薬剤である：プレドニゾン；デキサメタゾン；エンブレル；タンパク質チロシンキナーゼ（PTK）阻害剤；シクロオキシゲナー阻害剤（NSAID、およびCOX-1および/またはCOX-2阻害剤を包含する）；アスピリン；インドメタシン；イブプロフェン；プリオキシカム；ナプロキセン；セレコキシブ；および/またはロフェコキシブ。

**【0605】**

本発明化合物と組み合わせて使用するのに好適な、抗骨粗鬆症剤の例は、アレンドロネートおよびラロキシフェンである。

10

**【0606】**

本発明化合物と組み合わせて使用するのに好適な、ホルモン置換療法の例は、エストロゲン（例えば、共役エストロゲン）およびエストラジオールである。

**【0607】**

本発明化合物と組み合わせて使用するのに好適な、抗肥満剤の例は、オルリストットおよびaP2阻害剤（例えば、WO 00/59506に開示されている阻害剤）である。

**【0608】**

本発明化合物と組み合わせて使用するのに好適な、抗不安剤の例は、ジアゼパム、口ラゼパム、ブスピロン、およびヒドロキシジンパモエートである。

**【0609】**

本発明化合物と組み合わせて使用するのに好適な、抗不安剤の例は、ジアゼパム、口ラゼパム、ブスピロン、およびヒドロキシジンパモエートである。

20

**【0610】**

本発明化合物と組み合わせて使用するのに好適な、抗増殖剤の例は、シクロスボリンA、パクリタキセル、アドリアマイシン；エピチロン、シスプラチン、およびカルボプラチニンである。

**【0611】**

本発明化合物と組み合わせて使用するのに好適な、抗潰瘍および胃食道逆流性疾患剤の例は、ファモチジン、ラニチジンおよびオメプラゾールである。

**【0612】**

30

少なくとも1つの付加的治療薬（即ち、第二治療薬）と組み合わせた本発明化合物（即ち、第一治療薬）の投与は、好ましくは、該化合物および薬剤だけの場合と比較して有効性の点で有利であり、好ましくは、それと同時にそれぞれのより低い用量の使用を可能にする。より低い用量は、副作用の可能性を最小限にし、それによって増加した安全限界を与える。少なくとも1つの治療薬を治療用量以下で投与するのが好ましい。全ての治療薬を治療用量以下で投与するのがさらに好ましい。治療用量以下は、それ自体では、処置される症状または疾患に所望の治療効果を与えない治療薬の量を意味する。相乗作用的組合せは、組合せの観察効果が、単独で投与された個々の薬剤の合計より優れていることを意味するものとする。

**【0613】**

40

本発明化合物は、標準または基準化合物として、例えば、品質標準または対照として、トロンビン、第VIIa因子、第IXa因子、第Xa因子、第XIa因子および/または血漿カリクレインの阻害に関係した試験またはアッセイにおいても有用である。そのような化合物は、商業キットにおいて、例えば、トロンビン、第VIIa因子、第IXa因子、第Xa因子、第XIa因子および/または血漿カリクレインに関係した医薬研究における使用のために、提供し得る。例えば、本発明化合物は、その既知の活性を、未知活性を有する化合物と比較するために、アッセイにおいて基準として使用し得る。これは、実験者にアッセイが適切に行なわれたことを保証し、特に試験化合物が基準化合物の誘導体である場合に、比較のための基準を提供する。新しいアッセイまたはプロコルを開発する場合に、それらの有効性を試験するために本発明化合物を使用できる。

50

## 【0614】

本発明化合物は、トロンビン、第VIIa因子、第IXa因子、第Xa因子、第XIa因子および／または血漿カリクレインに関係した診断アッセイにおいても有用であり得る。例えば、試験試料および任意に本発明化合物の1つを含有する一連の溶液に、関連する色素形成基質、例えば第XIa因子用のS2366を添加することによって、未知試料における、トロンビン、第VIIa因子、第IXa因子、第Xa因子、第XIa因子および／または血漿カリクレインの存在を、確認することができる。pNAの産生が、試験試料を含有する溶液において観察されるが、本発明化合物の存在下において観察されない場合、第XIa因子が存在していたと推定される。

## 【0615】

標的プロテアーゼに対して0.001μMまたはそれ未満、他のプロテアーゼに対して0.1μMまたはそれより大のKi値を有する極めて有効かつ選択性的な本発明化合物は、血清試料中のトロンビン、第VIIa因子、第IXa因子、第Xa因子、第XIa因子および／または血漿カリクレインの定量化に関係した診断アッセイにも使用し得る。例えば、本発明の有効かつ選択性的な第IXa因子阻害剤を使用して、血清試料中の第IXa因子の量を、関連する色素形成基質S2366の存在下のプロテアーゼ活性の注意深い滴定によって測定できる。

## 【0616】

本発明は、製品も包含する。本明細書において使用される製品は、キットおよびパッケージを包含するが、それらに限定されない。本発明の製品は、下記を含む：(a)第一容器；(b)第一容器内に配置された医薬組成物であって、第一治療薬（本発明化合物または医薬的に許容され得るその塩形態を含む）を含む医薬組成物；(c)添付文書であって、該医薬組成物を血栓塞栓性および／または炎症性の障害（前記に定義）の処置に使用できることを記載した添付文書。他の実施形態において、添付文書は、医薬組成物を、血栓塞栓性および／または炎症性障害の処置のために、第二治療薬と組み合わせて（前記に定義）使用できることを記載している。製品は、下記をさらに含むことができる：(d)第二容器であって、それにおいて、成分(a)および(b)が第二容器内に配置され、成分(c)が第二容器内または外に配置されている。第一および第二容器内に配置されているとは、各容器がその境界内に物品を保持していることを意味する。

## 【0617】

第一容器は、医薬組成物を保持するために使用される容器である。この容器は、製造、貯蔵、輸送、および／または個別／全量販売に使用できる。第一容器は、ボトル、広口ビン、バイアル、フラスコ、シリング、チューブ（例えばクリーム製剤のための）、または医薬製品の製造、保持、貯蔵または分配に使用される任意の他の容器を包含するものとする。

## 【0618】

第二容器は、第一容器および任意に添付文書を保持するために使用される容器である。第二容器の例は、箱（例えば、板紙またはプラスチック）、枠組箱、カートン、バッグ（例えば、紙またはプラスチックバッグ）、パウチおよび袋であるが、それらに限定されない。添付文書は、テープ、接着剤、ステープルまたは他の付着方法によって、第一容器の外側に物理的に付着させることができ、または、第一容器へのどのような物理的付着手段もなしに、第二容器内に配置することもできる。または、添付文書は、第二容器の外側に配置される。第二容器の外側に配置する場合、添付文書を、テープ、接着剤、ステープルまたは他の付着方法によって、物理的に付着させるのが好ましい。または、物理的に付着させずに、第二容器の外側に近接させるかまたは接触させることもできる。

## 【0619】

添付文書は、ラベル、タグ、マーカー等であって、それは、第一容器内に配置されている医薬組成物に関する情報が記載されている。記載される情報は、一般に、製品が販売される領域を管理している規制機関（例えば、米国食品医薬品局）によって決定される。好ましくは、添付文書は、特に、医薬組成物が承認されている適応症を記載している。添付

10

20

30

40

50

文書は、その中または上に含有されている情報を読むことができる任意の材料で製造し得る。好ましくは、添付文書は、印刷可能材物質（例えば、紙、プラスチック、板紙、箔、片面粘着紙またはプラスチック等）であり、その上に、所望の情報が形成される（例えば、印刷または塗布される）。

#### 【0620】

##### 用量および配合

本発明化合物は、錠剤、カプセル剤（それぞれ、持続放出または徐放性配合物を包含する）、丸剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁剤、シロップ剤および乳剤のような経口投与形態で投与することができる。それらは、静脈内（ボーラスまたは輸液）、腹腔内、皮下または筋肉内形態で投与することもでき、全て、当業者に周知の投与形態を使用する。それらは、単独で投与できるが、一般に、選択投与経路および標準医薬慣行に基づいて選択される医薬担体と共に投与される。10

#### 【0621】

本発明化合物の投与計画は、既知の要素、例えば、特定薬剤の薬力学的特性、ならびにその投与方法および経路；被投与者の種、年齢、性別、健康状態、医学的状態および体重；症候の種類および程度；併用処置の種類；処置頻度；投与経路、患者の腎臓および肝臓機能ならびに所望効果に依存して、当然、変化し得る。医師または獣医は、血栓塞栓性障害の進行を予防、阻止または停止するために必要な薬剤の有効量を決定し、処方することができる。

#### 【0622】

一般的指導として、指示効果のために使用する場合に各活性成分の1日経口用量は、約0.001～1000mg/kg体重、好ましくは約0.01～100mg/kg体重/日、最も好ましくは約1.0～20mg/kg/日である。静脈内的には、最も好ましい用量は、定速輸液中に、約1～約10mg/kg/分である。本発明化合物は、単一1日用量で投与してもよく、または全1日用量を、1日に2回、3回または4回の分割用量で投与してもよい。20

#### 【0623】

本発明化合物は、鼻腔内形態において、好適な鼻腔内ビヒクルの局部使用によって、または経皮経路によって、経皮皮膚貼付剤を使用して、投与することができる。経皮送達システムの形態で投与する場合、用量投与は、当然、投与計画を通して間欠的ではなく連続的である。30

#### 【0624】

化合物は典型的に、意図する投与形態、即ち、経口錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、シロップ剤等に関して適切に選択され、かつ従来の医薬慣行に適合した、好適な医薬希釈剤、賦形剤または担体（本明細書において集合的に医薬担体と称す）と混合して、投与される。

#### 【0625】

例えば、錠剤またはカプセル剤の形態での投与形態のために、活性薬剤成分を、経口、非毒性の医薬的に許容され得る不活性担体、例えば、ラクトース、デンプン、スクロース、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトール等と組み合わせることができ；液体形態での経口投与のために、経口薬剤成分を、任意の経口、非毒性の医薬的に許容され得る不活性担体、例えば、エタノール、グリセロール、水等と組み合わせることができる。さらに、所望されるかまたは必要とされる場合に、好適な結合剤、潤滑剤、崩壊剤および着色剤も、混合物に組み込むことができる。好適な結合剤は、デンプン、ゼラチン、天然糖、例えば、グルコースまたはベータ-ラクトース、トウモロコシ甘味料、天然および合成ゴム、例えば、アカシア、トラガカント、またはアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックス等を包含する。これらの投与形態に使用される潤滑剤は、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム等を包含する。崩壊剤は、デンプ4050

ン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガム等を包含するが、それらに限定されない。

**【0626】**

本発明化合物は、リポソーム送達システム、例えば、小単層ベシクル、大単層ベシクル、および多層ベシクルの形態で投与することもできる。リポソームは、種々のリン脂質、例えば、コレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンから形成することができる。

**【0627】**

本発明化合物は、目標設定できる薬剤担体としての可溶性ポリマーと結合させてもよい。そのようなポリマーは、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタミドフェノール、またはパルミトイール残基で置換されたポリエチレンオキシド-ポリリシンを包含し得る。さらに、本発明化合物は、薬剤の制御放出を達成するのに有用な有機の生分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸およびポリグリコール酸コポリマー、ポリエプシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアシレート、およびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマーと結合させてもよい。

**【0628】**

投与に好適な投与形態（医薬組成物）は、投与単位当たり約1mg～約100mgの活性成分を含有し得る。これらの医薬組成物において、活性成分は、組成物の全重量に基づいて約0.5～95wt%の量で存在する。

**【0629】**

ゼラチンカプセルは、活性成分および粉末状担体、例えば、ラクトース、デンプン、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸等を含有し得る。同様の希釈剤を使用して、圧縮錠剤を形成することができる。錠剤およびカプセル剤の両方は、数時間にわたって薬剤の連続放出を与える持続放出製剤として製造することができる。圧縮錠剤は、シュガーコーティングまたはフィルムコーティングして、どのような不快な味も遮断することができ、かつ錠剤を環境から保護することができ、または胃腸管における選択的崩壊のために腸溶コーティングすることができる。

**【0630】**

経口投与用の液体投与形態は、着色剤および香味剤を含有させて、患者の受容を高めることができる。

**【0631】**

一般に、水、好適な油、生理食塩水、水性デキストロース（グルコース）、および関連する糖溶液およびグリコール、例えばプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールが、非経口溶液に好適な担体である。非経口投与用の溶液は、好ましくは、活性成分の水溶性塩、好適な安定剤、および必要であれば緩衝物質を含有する。抗酸化剤、例えば、単独または組合せの亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウムまたはアスコルビン酸が、好適な安定剤である。クエン酸およびその塩、ならびにナトリウムEDTAも使用される。さらに、非経口溶液は、防腐剤、例えば、塩化ベンザルコニウム、メチル-またはプロピル-パラベン、およびクロロブタノールを含有することもできる。

**【0632】**

好適な医薬担体が、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company（この分野の標準参考書）に記載されている。

**【0633】**

本発明化合物を、他の抗凝固剤と組み合わせる場合、例えば、1日用量は、患者体重1kg当たり、約0.1～100mgの本発明化合物、および1～7.5mgの第二抗凝固剤であってよい。錠剤投与形態のために、本発明化合物は、一般に、投与単位当たり約5～10mgの量で存在してよく、第二抗凝固剤は、投与単位当たり約1～5mgの量で存在

10

20

30

40

50

してよい。

【0634】

本発明化合物を、抗血小板剤と組み合わせて投与する場合、一般的指示により、典型的には、1日用量は、患者体重1kg当たり、約0.01~25mgの本発明化合物、および約50~150mgの抗血小板剤、好ましくは約0.1~1mgの本発明化合物、および約1~3mgの抗血小板剤である。

【0635】

本発明化合物を、血栓溶解剤と組み合わせて投与する場合、典型的には、1日用量は、患者体重1kg当たり約0.1~1mgの本発明化合物であり、血栓溶解剤の場合、単独で投与される場合の血栓溶解剤の通常用量は、本発明化合物と共に投与する場合に約70~80%減少し得る。 10

【0636】

2つまたはそれ以上の前記第二治療薬を、本発明化合物と共に投与する場合、一般に、典型的1日用量および典型的投与形態における各成分の量は、組合せて投与した場合の治療薬の相加または相乗作用に照らして、単独で投与された場合の薬剤の通常用量と比較して減少し得る。

【0637】

特に、单一投与単位として与えた場合、組み合わせた活性成分間の化学的相互作用の可能性が存在する。この理由により、式Iの化合物および第二治療薬が单一投与単位において組み合わされている場合、それらは、活性成分が单一投与単位において組み合わされているにもかかわらず、活性成分間の物理的接触が最小限にされる（即ち、減少される）ように配合される。例えば、1つの活性成分を腸溶コーティングしてもよい。1つの活性成分を腸溶コーティングすることによって、組み合わされた活性成分間の接触を最小限にし、うるだけでなく、これらの成分の1つが胃で放出されずに腸で放出されるように、胃腸管におけるこれらの成分の放出を制御することもできる。胃腸管における持続放出に作用し、かつ、組み合わせた活性成分間の物理的接触を最小限にする役割を果たす物質で、1つの活性成分をコーティングしてもよい。さらに、この成分の放出が腸のみで起こるように、持続放出成分を、付加的に、腸溶コーティングすることができる。さらに他の方法は、1つの成分が持続および/または腸内放出ポリマーでコーティングされ、かつ他の成分も、活性成分をさらに分離するために、低粘度品質のヒドロキシプロピルメチルセルロース（H P M C）または当分野で既知の他の適切な物質でコーティングされている、組合せ製剤の配合を含む。ポリマーコーティングは、他の成分との相互作用に対する付加的バリヤーを形成する役割を果たす。 20

【0638】

本発明の組合せ製剤の成分（单一投与形態で投与されるか、または分離形態であるが同時に同じ方法で投与される）間の接触を、最小限にするこれらならびに他の方法は、本開示を理解すれば、当業者に容易に明らかである。

【0639】

本発明は、本発明のいくつかの態様を例示することを意図した実施例に記載されている特定の実施形態によって範囲を限定されものではなく、機能的に同等のどのような実施形態も本発明の範囲に含まれる。実際に、本明細書に示され説明されている変更の他に、本発明の種々の変更が、当業者に明らかであり、付属の特許請求の範囲に含まれるものとする。 40

【0640】

多くの文献が引用されており、それらの開示全体が本明細書に組み入れられる。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)	A 6 1 K 31/415
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178
A 6 1 K 31/4188 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184
A 6 1 K 31/4192 (2006.01)	A 6 1 K 31/4188
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/4192
A 6 1 K 31/423 (2006.01)	A 6 1 K 31/422
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/423
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/55
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 7/02
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/06
C 0 7 D 231/18 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 103
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 103
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 231/18
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/12
	C 0 7 D 413/04
	C 0 7 D 413/14

(74)代理人 100114188  
弁理士 小野 誠

(74)代理人 100119253  
弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100124855  
弁理士 坪倉 道明

(74)代理人 100129713  
弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213  
弁理士 安藤 健司

(74)代理人 230105223  
弁護士 城山 康文

(74)代理人 100078282  
弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100062409  
弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413  
弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 クラスピー， マーティン シー。  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08536， プレインズボロー， エルシー ドライブ  
79

(72)発明者 グリーンリー， ウィリアム ジェイ。

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07666, ティーネック, ヘリック アベニュー 1  
15

(72)発明者 チャッカラマニール, サミュエル  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07830, カリフォン, ウィンディー ハイツ ロード 17

(72)発明者 シア, ヤン  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08820, エディソン, タワー ロード 66

(72)発明者 ガオ, シャオバン  
アメリカ合衆国 ペンシルバニア 19428, コンショホーケン, バトラー パイク 17  
00, アパートメント 6イー

(72)発明者 シエリアー, マリアッパン ブイ.  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08820, エディソン, ポートランド ストリート  
56

(72)発明者 イーガン, キース エー.  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07853, ロング バレー, シンディー レーン 2

(72)発明者 バッカロ, ヘンリー  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07080, サウス プレインフィールド, サマーセット  
アベニュー 123

(72)発明者 チャン, ティン - ヤウ  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08817, エディソン, バーロウ ロード 26

(72)発明者 マッキトリック, ブライアン  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07976, ニュー バーノン, ミルブロック ロード  
14

(72)発明者 ワン, リ ユアン  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07059, ワレン, シェウアーマン テラス 39

(72)発明者 ブ, ハイян  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07039, リビングストン, フェルスウッド ドライ  
ブ 115

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特表2005-509633(JP,A)  
国際公開第2009/140342(WO,A1)  
VIJAYKUMAR D, DISCOVERY OF NOVEL HYDROXY PYRAZOLE BASED FACTOR IXA INHIBITOR, BIOORGAN  
IC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 英国, ELSEVIER SCIENCE, 2006年 5月15日, V16  
N10, P2796-2799

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 231/18  
C07D 401/04~14  
C07D 403/12~14  
C07D 413/04~14  
C07D 487/04  
A61K 31/415~55  
A61K 45/00  
A61P 7/02  
A61P 9/06~10  
Caplus/REGISTRY(STN)