

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-520438

(P2004-520438A)

(43) 公表日 平成16年7月8日(2004.7.8)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 207/14
A61K 31/4025
A61K 31/48
A61P 1/00
A61P 7/02

F I

C O 7 D 207/14
A 6 1 K 31/4025
A 6 1 K 31/48
A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 7/02

テーマコード (参考)

4 C O 6 3
4 C O 6 9
4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 87 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-576206 (P2002-576206)
(86) (22) 出願日 平成14年3月5日 (2002.3.5)
(85) 翻訳文提出日 平成15年9月9日 (2003.9.9)
(86) 国際出願番号 PCT/US2002/006475
(87) 国際公開番号 W02002/076945
(87) 国際公開日 平成14年10月3日 (2002.10.3)
(31) 優先権主張番号 60/274, 845
(32) 優先日 平成13年3月9日 (2001.3.9)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 598093026
オーソーマクニール・フアーマシユーチカル・インコーポレーテッド
アメリカ合衆国ニュージャージー州08869-0602 ラリタン・ユーエスルート
ナンバー202
(74) 代理人 100060782
弁理士 小田島 平吉
(72) 発明者 グレコ, マイケル・エヌ
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19446 ランスデイル・クリアブルツクロード1634

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 セリンプロテアーゼインヒビターとしてのアミノピロリジンスルホンアミド

(57) 【要約】

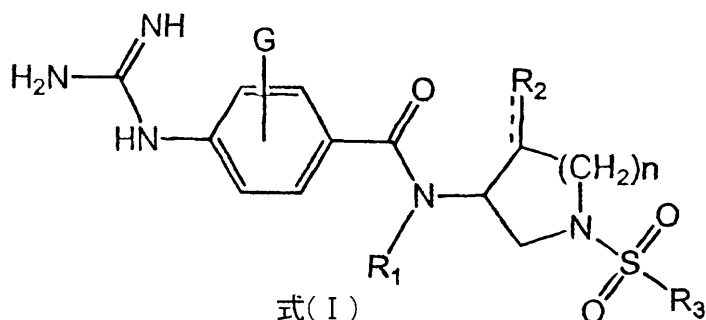
本発明は選択的セリンプロテアーゼまたは二重セリンプロテアーゼインヒビターとして有用な化合物、それらの組成物およびセリンプロテアーゼまたは二重セリンプロテアーゼが媒介する障害の処置法を対象とする。

【特許請求の範囲】

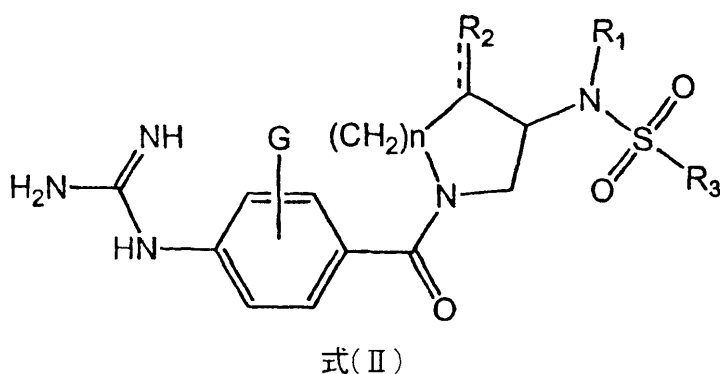
【請求項 1】

式 (I) および式 (II) :

【化 1】



10



20

式中、

R_1 は水素、 $C_1 - 8$ アルキル、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、アリール、アリール ($C_1 - 8$ アルキル、アリール ($C_2 - 8$) アルケニル、ヘテロアリール ($C_1 - 8$) アルキル、ヘテロアリール ($C_2 - 8$) アルケニルおよび $R_4 C(O)CH_2 -$ からなる群から選択され；ここでアリールおよびヘテロアリールは R_4 から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で場合により置換され；

30

R_2 は水素、ヒドロキシ、 $C_1 - 8$ アルコキシ、アリールオキシおよびアリール ($C_1 - 8$) アルコキシからなる群から選択され；ただし R_2 はヘテロシクリル環に単結合で結合しているか；あるいは R_2 はオキソであり；ただし R_2 はヘテロシクリル環に二重結合で結合しており；

R_3 はアリール、アリール ($C_1 - 8$) アルキル、アリール ($C_2 - 8$) アルケニル、ヘテロアリール ($C_1 - 8$) アルキル、ヘテロアリール ($C_2 - 8$) アルケニルからなる群から選択され；ここでアリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 - 8$ アルキル、 $C_1 - 8$ アルコキシ、アミノ、($C_1 - 4$ アルキル) アミノ、ジ($C_1 - 4$ アルキル) アミノ、トリハロ ($C_1 - 8$) アルキルおよびトリハロ ($C_1 - 8$) アルコキシからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で場合により置換され；

40

R_4 はヒドロキシ、アミノ、 $C_1 - 8$ アルキル、($C_1 - 4$ アルキル) アミノ、ジ($C_1 - 4$ アルキル) アミノ、 $C_1 - 8$ アルコキシ、カルボキシ、カルボキシ ($C_1 - 8$) アルキル、カルボキシ ($C_1 - 8$) アルコキシ、(カルボキシ) アミノ、(カルボキシ ($C_1 - 4$) アルキル) アミノ、(カルボキシアリール) アミノ、(カルボキシアリール ($C_1 - 4$) アルキル) アミノ、(カルボキシ ($C_1 - 4$) アルキルアリール) アミノ、アリールオキシ、アリール ($C_1 - 8$) アルコキシ、(アリール) アミノ、(アリール ($C_1 - 4$) アルキル) アミノ、($C_1 - 4$ アルキルアリール) アミノ、(アリールカルボキシ) アミノ、ジ(アリール) アミノ、ジ(アリール ($C_1 - 4$) アルキル) アミノ、 $C_1 - 8$

50

アルコキシカルボニル、 $C_1 - 8$ アルコキシカルボニル ($C_1 - 8$) アルコキシ、アミノカルボニル、($C_1 - 8$ アルキル) アミノカルボニル、(カルボキシ ($C_1 - 8$) アルキル) アミノカルボニル、($C_1 - 8$ アルコキシカルボニル ($C_1 - 8$) アルキル) アミノカルボニルおよびグアニジノからなる群から選択され；そして

G は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 8$ アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリール ($C_1 - 8$) アルキル、アリール ($C_1 - 8$) アルコキシ、アミノ、カルボキシ、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、トリハロ ($C_1 - 8$) アルキルおよびトリハロ ($C_1 - 8$) アルコキシからなる群から選択される、からなる群から選択される化合物およびそれらの製薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2】

R_1 が水素、アリール ($C_1 - 8$) アルキルおよびヘテロアリール ($C_1 - 8$) アルキルからなる群から選択され、ここでアリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルのアリールおよびヘテロアリール部分が R_4 から選択される置換基で場合により置換される、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 3】

R_1 が水素、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピルおよびベンゾフリルメチルからなる群から選択され、ここでフェニル、ベンジルのフェニル部分およびベンゾフリルメチルのベンゾフリル部分が R_4 から選択される置換基で場合により置換される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R_1 が水素、ベンジル、フェニルプロピルおよびベンゾフリルメチルからなる群から選択され、ここでフェニル、ベンジルのフェニル部分およびベンゾフリルメチルのベンゾフリル部分が R_4 から選択される置換基で場合により置換される、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 5】

R_2 が水素である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R_3 がアリール ($C_2 - 8$) アルケニルであり、アリールがハロゲンから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で場合により置換される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R_3 がフェネテニレンおよびフェニルプロペニレンからなる群から独立して選択される置換基であり、フェニルが塩素およびフッ素からなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で場合により置換される、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 8】

R_3 がフェネテニレンであり、フェニルが塩素から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

R_4 がヒドロキシ、ジ ($C_1 - 4$ アルキル) アミノ、 $C_1 - 8$ アルコキシ、カルボキシ、カルボキシ ($C_1 - 8$) アルコキシ、アリール ($C_1 - 8$) アルコキシ、 $C_1 - 8$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - 8$ アルコキシカルボニル ($C_1 - 8$) アルコキシ、アミノカルボニル、($C_1 - 8$ アルキル) アミノカルボニル、(カルボキシ ($C_1 - 8$) アルキル) アミノカルボニルおよび $C_1 - 8$ アルコキシカルボニル ($C_1 - 8$) アルキル) アミノカルボニルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 10】

R_4 がヒドロキシ、カルボキシ、カルボキシ ($C_1 - 8$) アルコキシ、 $C_1 - 8$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - 8$ アルコキシカルボニル ($C_1 - 8$) アルコキシ、アミノカルボニル、(カルボキシ ($C_1 - 8$) アルキル) アミノカルボニルおよび $C_1 - 8$ アルコキシカルボニル ($C_1 - 8$) アルキル) アミノカルボニルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

R_4 がヒドロキシ、カルボキシ、カルボキシメトキシ、メトキシカルボニル、アミノカル

50

ボニル、(カルボキシメチレン)アミノカルボニルおよびメトキシカルボニルメチレン)アミノカルボニルからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

Gが水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリール(C_{1-8})アルキル、アリール(C_{1-8})アルコキシ、アミノおよびトリハロ(C_{1-8})アルキルからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

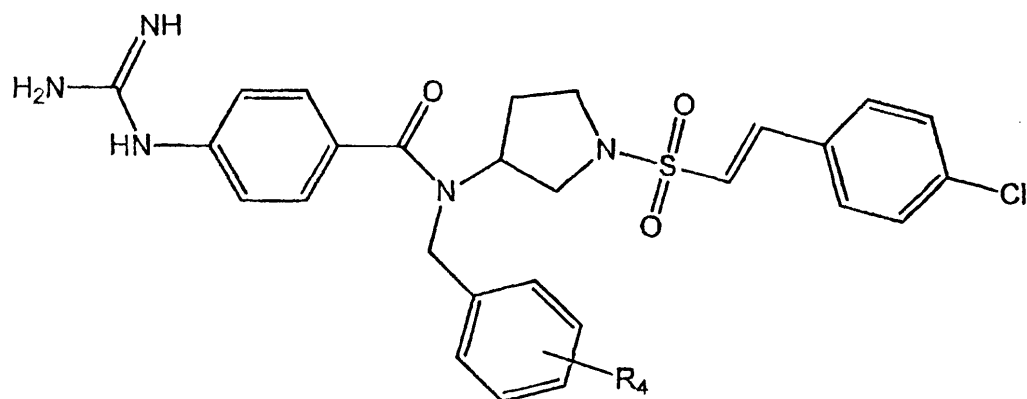
【請求項13】

Gが水素である請求項1に記載の化合物。

【請求項14】

式：

【化2】



式中、 R_4 が

【表1】

R_4
4-OH;
4-CO ₂ CH ₃ ;
3-CO ₂ CH ₃ ;
4-CO ₂ H;
3-CO ₂ H;
3-OH;
3-OCH ₂ CO ₂ CH ₃ ;
4-CONH ₂ ;
4-CONHCH ₂ CO ₂ CH ₃ ;
3-OCH ₂ CO ₂ H;
4-CONHCH ₂ CO ₂ H;
3-CONHCH ₂ CO ₂ CH ₃ ;
3-CONHCH ₂ CO ₂ H;
3-CONH ₂ ;
4-NHC(=NH)NH ₂ ;および,
3-CO ₂ CH ₃ -4-OH;

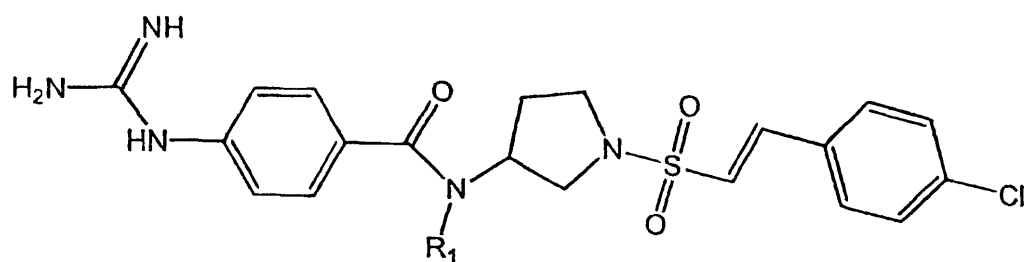
からなる群から選択される、

の請求項1に記載の化合物およびそれらの製薬学的に許容され得る塩。

【請求項15】

式

【化 3】



10

式中、 R_1 が

【表 2】

R_1
PhCH ₂ ;
H; および,
2-ベンゾフラニルCH ₂ ;

20

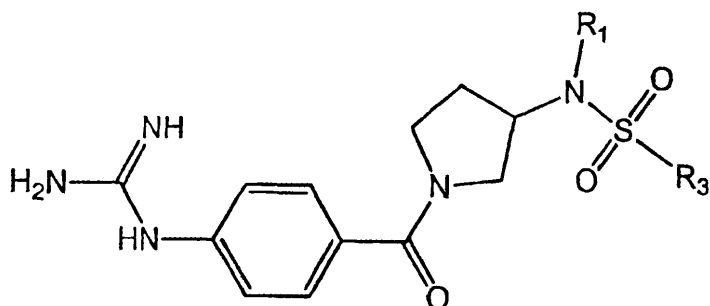
である

の請求項 1 に記載の化合物およびそれらの製薬学的に許容され得る塩。

【請求項 16】

式：

【化 4】



30

式中、 R_1 および R_3 が

【表 3】

R_1	R_3
PhCH ₂	4-ClPh(CH ₂) ₂ ;
4-(PhCH ₂ O)PhCH ₂	4-ClPh(CH ₂) ₂ ;
4-[(CH ₃) ₂ N]PhCH ₂	4-ClPh(CH ₂) ₂ ;
4-(CH ₃ O)PhCH ₂	4-ClPh(CH ₂) ₂ ;
Ph(CH ₂) ₃	4-ClPh(CH ₂) ₂ ;
4-CO ₂ HPhCH ₂	4-ClPh(CH ₂) ₂ ;
4-[CH ₃ OC(O)]PhCH ₂	4-ClPh(CH ₂) ₂ ; および,
PhCH ₂	7-CH ₃ O-2-ナフタニル;

40

からなる群から依存的に選択される、

50

の化合物およびそれらの製薬学的に許容され得る塩。

【請求項 17】

請求項 1 に記載の化合物および製薬学的に許容され得る担体を含んでなる製薬学的組成物。

【請求項 18】

請求項 1 に記載の化合物および製薬学的に許容され得る担体を混合することにより調製された製薬学的組成物。

【請求項 19】

請求項 1 に記載の化合物および製薬学的に許容され得る担体を混合することを含んでなる製薬学的組成物の調製法。

10

【請求項 20】

処置が必要な個体のセリンプロテアーゼおよび二重 - セリンプロテアーゼが媒介する障害を処置する方法であって、治療に有効量の請求項 1 に記載の化合物を個体に投与することを含んでなる上記方法。

【請求項 21】

障害がセリンプロテアーゼの選択的阻害により媒介される、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

セリンプロテアーゼが第 X a 因子およびトリプターゼからなる群から選択される請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

障害が少なくとも 2 種類のセリンプロテアーゼの二重阻害により媒介される請求項 20 に記載の方法。

20

【請求項 24】

セリンプロテアーゼが少なくとも第 X a 因子およびトリプターゼからなる群から選択される請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

セリンプロテアーゼまたは二重セリンプロテアーゼが媒介する疾患が、血栓障害、動脈血栓症、静脈血栓症、再狭窄、高血圧症、心不全、不整脈、心筋梗塞、急性心筋梗塞、血栓溶解治療後の再閉塞、血管形成術後の再閉塞、炎症、アンギナ、不安定狭心症、発作、アテローム性硬化症、虚血状態、神経変性障害（血栓性または虚血性状態に関連する）、喘息および炎症性腸症候群からなる群から選択される、請求項 20 に記載の方法。

30

【請求項 26】

請求項 1 に記載の化合物の治療に有効な量が約 0 . 0 0 1 m g / k g / 日 ~ 約 3 0 0 m g / k g / 日である、請求項 20 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願との関係

本出願は引用により本明細書に編入する 2 0 0 1 年 3 月 9 日に出願された特許文献 1 の利益を主張する。

40

【0002】

発明の分野

本発明はある種の新規化合物、該化合物、それらの中間体および誘導体の調製法ならびにセリンプロテアーゼ (s e r i n e p r o t e a s e) が媒介する障害の処置に関する。より詳細には本発明のアミノピロリジン スルホンアミド化合物は、セリンプロテアーゼまたは二重セリンプロテアーゼ (d u a l - s e r i n e p r o t e a s e) が媒介する障害を処置するために有用な第 X a 因子 (F a c t o r X a) およびトリプターゼ (t r y p t a s e) の選択的なセリンプロテアーゼまたは二重セリンプロテアーゼインヒビター (i n h i b i t o r) である。

【背景技術】

50

【 0 0 0 3 】

発明の背景

血栓性の障害は工業化が進んだ国において死亡の主な原因である（非特許文献 1）。トロンピンは凝固カスケードにおいて中心的位置を占めることから、抗凝固剤の開発の標的とされてきた（非特許文献 2）。第 X a 因子（F X a）はトロンピン形成の原因であるので、F X a インヒビターはトロンピン生成および凝血形成を選択的に防止する別の方法となった。

【 0 0 0 4 】

トロンピンのように、F X a はセリンプロテアーゼスーパーファミリーの一員である。血液凝固カスケードにおいて、F X a はトロンピンの生成について内因性および外因性の活性化経路を連結する。内因性経路では、第 I X a 因子が第 V I I I a 因子、 Ca^{2+} およびリン脂質の存在下で第 X 因子を F X a 因子に転換する。外因性経路では第 V I I a 因子は組織因子の存在下で第 X 因子を F X a に転換する。いったん形成されると、F X a は Ca^{+2} イオンの存在下で第 V a 因子にリン脂質表面上で結合してトロンビナーゼ複合体を形成し、これがプロトロンピンをトロンピンに転換する原因となる。トロンピンは次にフィブリノーゲンをフィブリンに転換し、これが最終的にフィブリン凝固の生成をもたらす。

10

【 0 0 0 5 】

抗凝固剤として F X a インヒビターに関する有力な利点は、その触媒活性の阻害よりはむしろトロンピン形成の阻害に由来する。例えばトロンピンが誘導する血小板活性化は F X a 阻害下でも起こることができ、すなわち出血の危険性を最少にすると期待される。トロンピン/トロンボモジュリン複合体はトロンピン生成をダウンレギュレートし（down regulate）、すなわち内因性の抗凝固物質として機能する。F X a 阻害はこの相互作用に十分なトロンピンを供給し、これが直接的なトロンピンインヒビターの臨床的使用において観察される「血栓のリバウンド（thrombotic rebound）」効果を最少にするかもしれないと仮定されてきた。

20

【 0 0 0 6 】

F X a インヒビターの総説が最近報告された（非特許文献 3）。

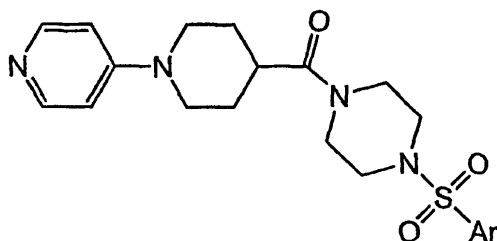
【 0 0 0 7 】

F a u l l , e t a l . への特許文献 2 は、式

30

【 0 0 0 8 】

【 化 1 】



40

【 0 0 0 9 】

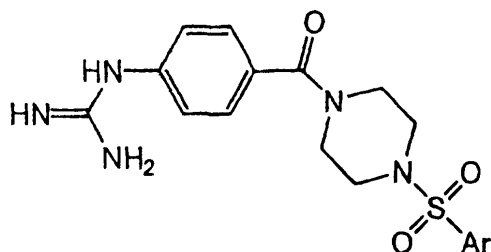
のスルホニルピペラジン - 誘導化 F X a インヒビターを記載する。

【 0 0 1 0 】

T a w a d a , e t a l . への特許文献 3 は式：

【 0 0 1 1 】

【 化 2 】



【 0 0 1 2 】

のスルホニルピペラジン - 誘導化 F X a インヒビターを記載する。

10

【 0 0 1 3 】

したがって本発明の目的は、セリンプロテアーゼインヒビターであるアミノピロリジンスルホンアミド - 誘導化化合物；特に第 X a 因子およびトリプターゼの選択的なセリンプロテアーゼまたは二重 - セリンプロテアーゼインヒビターを提供することである。本発明の別の目的はアミノピロリジン スルホンアミド化合物、それらの組成物、中間体および誘導体の調製法を提供することである。本発明のさらなる目的はセリンプロテアーゼまたは二重セリンプロテアーゼが媒介する障害の処置法を提供することである。

【特許文献 1】米国特許仮出願第 6 0 / 2 7 4 , 8 4 5 号明細書

【特許文献 2】国際公開第 9 6 / 1 0 0 2 2 号パンフレット

【特許文献 2】国際公開第 9 8 / 5 4 1 6 4 号パンフレット

20

【非特許文献 1】K a i s e r , B r i g i t t e , T h r o m b i n a n d F a c t o r X a I n h i b i t o r s , D r u g s o f t h e F u t u r e , 1 9 9 8 , 2 3 (4) , 4 2 3 - 4 3 6)

【非特許文献 2】K u n i t a d a , S . , e t a l . , F a c t o r X a I n h i b i t o r s , C u r r e n t P h a r m a c e u t i c a l D e s i g n , 1 9 9 6 , 2 , 5 3 1 - 5 4 2

【非特許文献 3】D r u g s o f t h e F u t u r e 1 9 9 9 , 2 4 (7) , 7 7 1 - 7 8 7

【発明の開示】

【 0 0 1 4 】

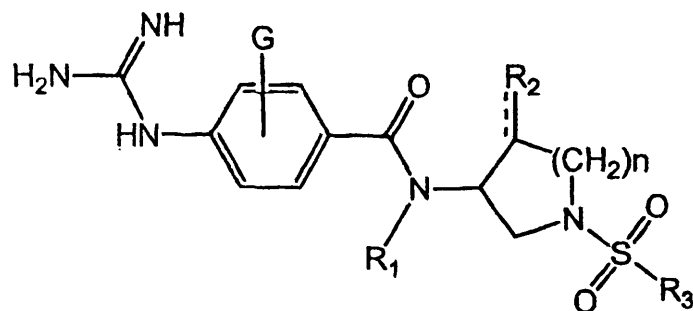
30

発明の要約

本発明は、式 (I) および式 (I I) :

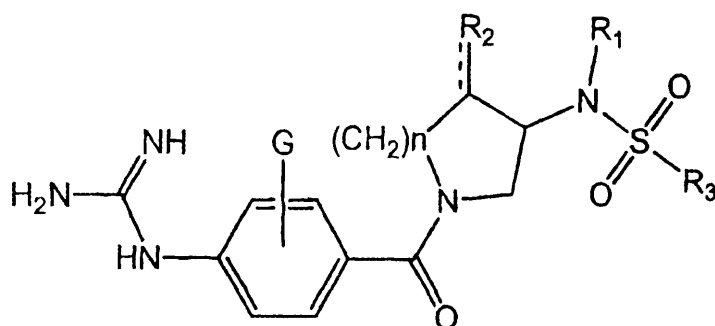
【 0 0 1 5 】

【 化 3 】



式(I)

10



式(II)

20

【0016】

式中、

R₁ は水素、C₁ - 8 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキル、アリール、アリール (C₁ - 8 アルキル、アリール (C₂ - 8) アルケニル、ヘテロアリール (C₁ - 8) アルキル、ヘテロアリール (C₂ - 8) アルケニルおよび R₄ C(O)CH₂ - からなる群から選択され；ここでアリールおよびヘテロアリールは R₄ から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で場合により置換され；

30

R₂ は水素、ヒドロキシ、C₁ - 8 アルコキシ、アリールオキシおよびアリール (C₁ - 8) アルコキシからなる群から選択され；ただし R₂ はヘテロシクリル環に単結合で結合しているか；あるいは R₂ はオキソであり；ただし R₂ はヘテロシクリル環に二重結合で結合しており；

R₃ はアリール、アリール (C₁ - 8) アルキル、アリール (C₂ - 8) アルケニル、ヘテロアリール (C₁ - 8) アルキル、ヘテロアリール (C₂ - 8) アルケニルからなる群から選択され；ここでアリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、C₁ - 8 アルキル、C₁ - 8 アルコキシ、アミノ、(C₁ - 4 アルキル) アミノ、ジ (C₁ - 4 アルキル) アミノ、トリハロ (C₁ - 8) アルキルおよびトリハロ (C₁ - 8) アルコキシからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で場合により置換され；

40

R₄ はヒドロキシ、アミノ、C₁ - 8 アルキル、(C₁ - 4 アルキル) アミノ、ジ (C₁ - 4 アルキル) アミノ、C₁ - 8 アルコキシ、カルボキシ、カルボキシ (C₁ - 8) アルキル、カルボキシ (C₁ - 8) アルコキシ、(カルボキシ) アミノ、(カルボキシ (C₁ - 4) アルキル) アミノ、(カルボキシアリール) アミノ、(カルボキシアリール (C₁ - 4) アルキル) アミノ、(カルボキシ (C₁ - 4) アルキルアリール) アミノ、アリールオキシ、アリール (C₁ - 8) アルコキシ、(アリール) アミノ、(アリール (C₁ -

50

4) アルキル) アミノ、(C₁ - 4 アルキルアリール) アミノ、(アリールカルボキシ) アミノ、ジ(アリール) アミノ、ジ(アリール(C₁ - 4) アルキル) アミノ、C₁ - 8 アルコキシカルボニル、C₁ - 8 アルコキシカルボニル(C₁ - 8) アルコキシ、アミノカルボニル、(C₁ - 8 アルキル) アミノカルボニル、(カルボキシ(C₁ - 8) アルキル) アミノカルボニル、(C₁ - 8 アルコキシカルボニル(C₁ - 8) アルキル) アミノカルボニルおよびグアニジンからなる群から選択され；そして

Gは水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 8 アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリール(C₁ - 8) アルキル、アリール(C₁ - 8) アルコキシ、アミノ、カルボキシ、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、トリハロ(C₁ - 8) アルキルおよびトリハロ(C₁ - 8) アルコキシからなる群から選択される、からなる群から選択されるアミノピロリジン スルホンアミド化合物およびそれらの製薬学的に許容され得る塩を対象とする。

10

【0017】

本発明のアミノピロリジン スルホンアミド化合物は、セリンプロテアーゼが媒介する障害を処置するために有用な選択的なセリンプロテアーゼまたは二重 - セリンプロテアーゼインヒビターである。本発明の態様には第Xa因子およびトリプターゼの選択的または二重 - インヒビターである化合物を含む。

【0018】

本発明は本化合物、それらの組成物、中間体および誘導体の調製法、および選択的セリンプロテアーゼまたは二重 - セリンプロテアーゼが媒介する障害の処置法を含む。

20

【0019】

発明の詳細な記述

本化合物の態様は、好ましくはR₁が水素、アリール(C₁ - 8) アルキルおよびヘテロアリール(C₁ - 8) アルキルからなる群から選択され、ここでアリール、ヘテロアリール、およびアリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルのアリールおよびヘテロアリール部分がR₄から選択される置換基で場合により置換された化合物である。より好ましくはR₁が水素、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピルおよびベンゾフリルメチルからなる群から選択され、ここでフェニル、ベンジルのフェニル部分およびベンゾフリルメチルのベンゾフリル部分がR₄から選択される置換基で場合により置換される。最も好ましくはR₁が水素、ベンジル、フェニルプロピルおよびベンゾフリルメチルからなる群から選択され、ここでフェニル、ベンジルのフェニル部分およびベンゾフリルメチルのベンゾフリル部分がR₄から選択される置換基で場合により置換される。

30

【0020】

本化合物の態様は、好ましくはR₂が水素である化合物も含む。

【0021】

本化合物の態様は、好ましくはR₃がアリール(C₂ - 8) アルケニルであり、ここでアリールがハロゲンから独立して選択される1~3個の置換基で場合により置換される化合物をさらに含む。より好ましくはR₃がフェネテニレンおよびフェニルプロペニレンからなる群から独立して選択され、ここでフェニルが塩素およびフッ素からなる群から独立して選択される1~3個の置換基で場合により置換される。最も好ましくはR₃がフェネテニレンであり、ここでフェニルが塩素から選択される1~3個の置換基で置換される。

40

【0022】

本化合物の態様には、好ましくはR₄がヒドロキシ、ジ(C₁ - 4 アルキル) アミノ、C₁ - 8 アルコキシ、カルボキシ、カルボキシ(C₁ - 8) アルコキシ、アリール(C₁ - 8) アルコキシ、C₁ - 8 アルコキシカルボニル、C₁ - 8 アルコキシカルボニル(C₁ - 8) アルコキシ、アミノカルボニル、(C₁ - 8 アルキル) アミノカルボニル、(カルボキシ(C₁ - 8) アルキル) アミノカルボニルおよびC₁ - 8 アルコキシカルボニル(C₁ - 8) アルキル) アミノカルボニルからなる群から選択される化合物を含む。

【0023】

より好ましくは、R₄がヒドロキシ、カルボキシ、カルボキシ(C₁ - 8) アルコキシ、

50

C₁ - 8 アルコキシカルボニル、C₁ - 8 アルコキシカルボニル (C₁ - 8) アルコキシ、アミノカルボニル、(カルボキシ (C₁ - 8) アルキル) アミノカルボニルおよび C₁ - 8 アルコキシカルボニル (C₁ - 8) アルキル) アミノカルボニルからなる群から選択される。

【0024】

最も好ましくは、R₄ がヒドロキシ、カルボキシ、カルボキシメトキシ、メトキシカルボニル、アミノカルボニル、(カルボキシメチレン) アミノカルボニルおよびメトキシカルボニルメチレン) アミノカルボニルからなる群から選択される。

【0025】

本化合物の態様には、好ましく G が水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 8 アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリール (C₁ - 8) アルキル、アリール (C₁ - 8) アルコキシ、アミノおよびトリハロ (C₁ - 8) アルキルからなる群から選択される化合物を含む。より好ましくは G が水素である。

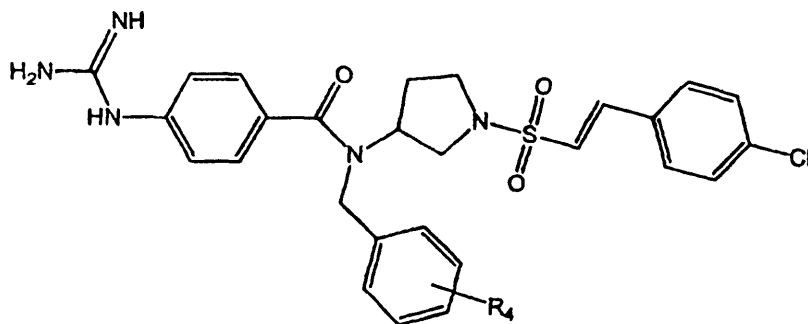
10

【0026】

本発明の化合物は、式：

【0027】

【化4】



20

【0028】

式中、R₄ が

【0029】

30

【表1】

化合物	R ₄
2	4-OH;
3	4-CO ₂ CH ₃ ;
4	3-CO ₂ CH ₃ ;
5	4-CO ₂ H;
6	3-CO ₂ H;
7	3-OH;
8	3-OCH ₂ CO ₂ CH ₃ ;
9	4-CONH ₂ ;
10	4-CONHCH ₂ CO ₂ CH ₃ ;
11	3-OCH ₂ CO ₂ H;
12	4-CONHCH ₂ CO ₂ H;
13	3-CONHCH ₂ CO ₂ CH ₃ ;
14	3-CONHCH ₂ CO ₂ H;
15	3-CONH ₂ ;
24	4-NHC(=NH)NH ₂ ;または,
25	3-CO ₂ CH ₃ -4-OH;

10

20

【0030】

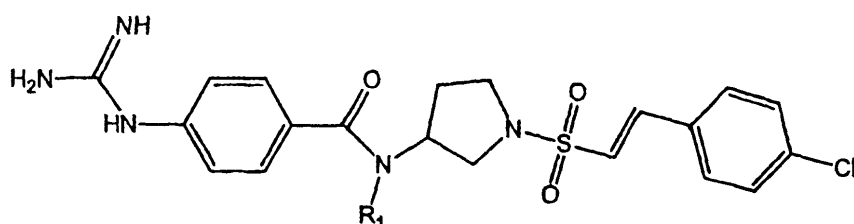
から選択される、
の化合物およびそれらの製薬学的に許容され得る塩に例示される。

【0031】

本発明の化合物は、式：

【0032】

【化5】



30

【0033】

式中、R₁が

【0034】

【表2】

40

化合物	R ₁
1	PhCH ₂ ;
26	H;または,
27	2-ベンゾフルリルCH ₂

【0035】

である、
の化合物およびそれらの製薬学的に許容され得る塩によっても例示される。

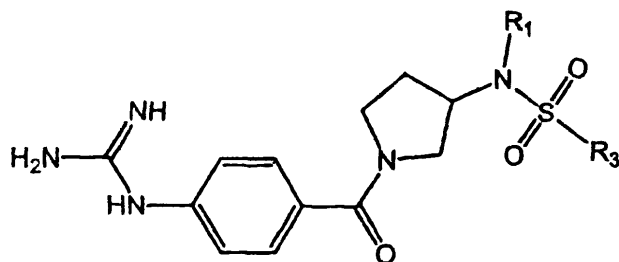
50

【 0 0 3 6 】

本発明の化合物はさらに、式：

【 0 0 3 7 】

【 化 6 】



10

【 0 0 3 8 】

式中、 R_1 および R_3 が

【 0 0 3 9 】

【 表 3 】

化合物	R_1	R_3
16	PhCH ₂	4-ClPh(CH ₂) ₂ ;
17	4-(PhCH ₂ O)PhCH ₂	4-ClPh(CH ₂) ₂ ;
18	4-[(CH ₃) ₂ N]PhCH ₂	4-ClPh(CH ₂) ₂ ;
19	4-(CH ₃ O)PhCH ₂	4-ClPh(CH ₂) ₂ ;
20	Ph(CH ₂) ₃	4-ClPh(CH ₂) ₂ ;
21	4-CO ₂ HPhCH ₂	4-ClPh(CH ₂) ₂ ;
22	4-[CH ₃ OC(O)]PhCH ₂	4-ClPh(CH ₂) ₂ ; または,
23	PhCH ₂	7-CH ₃ O-2-ナフタレニル;

20

30

【 0 0 4 0 】

からなる群から依存的に選択される、

の化合物およびそれらの製薬学的に許容され得る塩によっても例示される。

【 0 0 4 1 】

本発明の化合物は製薬学的に許容され得る塩の状態でも存在することができる。製薬学的に許容され得る塩は一般に、塩基性窒素が無機または有機酸でプロトン化された状態をとる。代表的な有機または無機酸には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、過塩素酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、プロピオン酢酸、グリコール酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、蔞酸、パモ酸 (pamoic)、2-ナフタレンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、サリチル酸、サッカリン酸またはトリフルオロ酢酸を含む。

40

【 0 0 4 2 】

本発明のその範囲内に本発明の化合物のプロドラッグを含む。一般にそのようなプロドラッグはインビボで必要な化合物に容易に転換可能な化合物の機能的誘導体である。すなわち本発明の処置法では、用語「投与する」とは具体的に開示した化合物を用いた、または個体に投与した後にインビボで特定された化合物に転換する具体的には開示していない化合物を用いて記載の種々の障害の処置を包含する。適当なプロドラッグ誘導体の選択および調製に関する通例の手順は、例えば「プロドラッグの設計 (Design of Prodrugs)」, H. Bundgaard 編集、エルセビア (Elsevier) 19

50

85に記載されている。

【0043】

本発明の化合物が少なくとも1つのキラル中心を有する場合、したがってそれらはエナンチオマーとして存在することができる。化合物が2以上のキラル中心を有する場合、それらはさらにジアステレオマーとして存在することができる。本発明の化合物の調製に関する方法が立体異性体の混合物を生じる場合、これらの異性体は調製用クロマトグラフィーのような常法により分離することができる。化合物はラセミ体で調製することができ、または個々のエナンチオマーをエナンチオ特異的合成によりまたは分割によりいずれかで調製することができる。例えば化合物はそれらの成分であるエナンチオマーに、塩の形成、によるジアステレオマー対の形成、続いて分別晶出、そして遊離塩基の再生のような常法により分割することができる。また化合物はジアステレオマーエステルまたはアミドの形成、続いてクロマトグラフィー的分離、そしてキラルな補助剤の除去により分割することもできる。あるいは化合物はキラルHPLCカラムを使用して分割してもよい。すべてのそのような異性体およびそれらの混合物は本発明の範囲内に包含する。

10

【0044】

本発明の化合物に関する共鳴形は、不飽和結合が2以上の原子間で共鳴する形を含む。例えばグアニジノ基は式： $-NH-C(=NH)-NH_2$ または $-N=C(NH_2)-NH_2$ により表される共鳴形を含む。すべてのそのような共鳴形は本発明の範囲に包含される。

【0045】

本発明の化合物の任意の調製工程中に、関与する任意の分子の感受性または反応性基を保護することが必要かつ/または望ましいかもしれない。これは有機化学における保護基(Protective Groups in Organic Chemistry)、J. F. W. McOmie 編集、プレナム出版(Plenum Press)、1973; および T. W. Greene & P. G. M. Wuts、有機合成における保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)、ジョン ウィリー アンド サンズ(John Wiley & Sons)、1991のような通例の保護基により行うことができる。保護基は当該技術分野で既知の方法を使用して通例の後の段階で除去することができる。

20

【0046】

さらに化合物の結晶形の中には多形として存在できるものもあり、それ自体を本発明の範囲に含めるものとする。さらに化合物の中には水(すなわち水和物)または通常の有機溶媒と溶媒和物を形成するものもあり、そしてそのような溶媒和物も本発明の範囲内に包含するものとする。

30

【0047】

用語「アルキル」は、直鎖および分枝鎖のアルキルラジカル基を称し; 同様にアルケニルおよびアルキニル基は、2~8個またはこの範囲内の任意の数の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖を含み; ここで1または2個の二重または三重結合が隣接する員との間で形成される。用語「アルコキシ」は、アルキルが上記のように定義されるO-アルキル基を称する。用語「シクロアルキル」は、5~7個の炭素原子の員の環式アルキル環を称する。そのような環式アルキル環の例にはペンチル、ヘキシルまたはヘプチルを含む。

40

【0048】

用語「ヘテロシクリル」は、5個の員を有する飽和もしくは部分的に不飽和の環であり、その少なくとも1つの員がN、OまたはS原子であり、そして場合によりさらなるO原子または1、2もしくは3個のさらなるN原子を含むか、6個の員を有する飽和もしくは部分的に不飽和の環であり、その1、2もしくは3個の員がN原子であるか、9個の員を有する飽和もしくは部分的に不飽和の二環式環であり、その少なくとも1つの員がN、OまたはS原子であり、そして場合により1、2もしくは3個のさらなるN原子を含むか、あるいは10個の員を有する飽和もしくは部分的に不飽和の二環式環であり、その1、2もしくは3個の員がN原子である。例には限定するわけではないがピロリニル、ピロリジニ

50

ル、1, 3 - ジオキソラニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはピペラジニルを含む。

【0049】

用語「アリール」は、6個の炭素の員の1つの芳香族環または10個の炭素の員の二環式芳香族環を称する。そのようなアリール環の例にはフェニルおよびナフチルを含む。

【0050】

用語「ヘテロアリール」は5個の員を含む芳香族の単環式環系、その少なくとも1つの員がN、OおよびS原子であり、そして場合により1、2もしくは3個のさらなるN原子を含み；6個の員を有する芳香族単環式環であり、その1、2もしくは3個の員がN原子であり；9個の員を有する芳香族二環式環であり、その少なくとも1つの員がN、OまたはS原子であり、そして場合により1、2もしくは3個のさらなるN原子を含み；あるいは10個の員の有する芳香族二環式環であり、その1、2もしくは3個の員がN原子であるものを含む。例には限定するわけではないが、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾ[*b*]フリル、ベンゾ[*b*]チエニル、キノリニル、イソキノリニルまたはキナゾリニルを含む。

10

【0051】

本明細書で使用する用語「カルボニル」は、有機基の連結基：1つの炭素原子を有するR - C(O) - Rを称し；本明細書で使用する用語「カルボキシ」は有機基の末端基：R - C(O)OHを称する。

20

【0052】

用語「ハロゲン」または「ハロ」はヨウ素、臭素、塩素およびフッ素を含む。

【0053】

用語「アルキル」もしくは「アリール」またはそれらのいずれかの接頭辞 (prefix root) が置換基の名前に現れる場合 (例えばアリール (C₁ - C₄) アルキル、ジ (C₁ - C₄ アルキル) アミノ)、これらの限定は「アルキル」および「アリール」について上記に与えた限定を含むと解釈されるべきである。炭素原子が表す数は、アルキルまたはシクロアルキル部分の炭素原子の数について、あるいはアルキルがその接頭辞として現れるより大きな置換基のアルキル部分について独立して示す。

30

【0054】

用語「アリール (C₁ - 8) アルキル」または同一の広がりを持つ用語「アリールアルキル」は、末端の炭素でアリール基により置換されたアルキル基を意味する (例えばベンジル、フェネチル)。同様に用語「ヘテロアリール (C₁ - 8) アルキル」または同一の広がりを持つ用語「ヘテロアリールアルキル」は、末端の炭素でヘテロアリール基により置換されたアルキル基を意味する。用語「アリール (C₁ - 8) アルコキシ」または同一の広がりを持つ用語「アリールアルコキシ」は、末端の炭素でアリール基により置換されたアルコキシ基を意味する (例えばベンジロキシ)。

【0055】

特定の基が「置換」される時 (例えば、Ph、アリール、ヘテロアリール)、その基は置換基のリストから独立して選択される1以上の置換基、好ましくは1～5個の置換基、より好ましくは1～3個の置換基、最も好ましくは1～2個の置換基を有することができる。

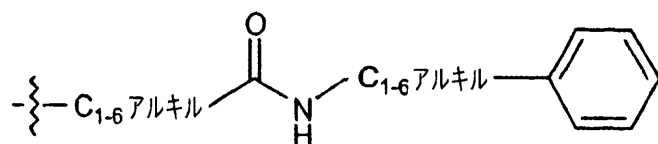
40

【0056】

本開示を通じて標準的な命名法の下、示した側鎖の末端部分を最初に記載し、続いて隣接する官能基を結合点に向かって記載する。すなわち例えば「フェニル C₁ - 6 アルキル アミド C₁ - 6 アルキル」置換基は、式

【0057】

【化7】



【 0 0 5 8 】

の基を称する。

【 0 0 5 9 】

分子の特定の場所での任意の置換基または可変性 (v a r i a b l e) の定義は、その分子中のいかなる場所でのその定義からも独立していることを意図する。本発明の化合物の置換基および置換パターンは、当業者により選択されて化学的に安定であり、しかも当該技術分野で既知の技術ならびに本明細書で説明する方法により容易に合成できる化合物を提供することができると考えられる。

10

【 0 0 6 0 】

本発明のアミノピロリジン スルホンアミド - 誘導化化合物は、選択的なセリンプロテアーゼまたは二重セリンプロテアーゼインヒビターであり；特に選択的セリンプロテアーゼまたは二重セリンプロテアーゼが媒介する障害を処置するために有用な第 X a 因子およびトリプターゼの選択的または二重インヒビターである。

【 0 0 6 1 】

本発明の方法の態様は、必要な個体のセリンプロテアーゼまたは二重セリンプロテアーゼが媒介する障害を処置または改善する方法を含み、この方法は個体に治療に有効量の本化合物またはそれらの製薬学的組成物を投与することを含んでなる。そのような方法で例示される式 (I) および式 (I I) からなる群から選択される化合物の治療に有効な量は、約 0 . 0 0 1 m g / k g / 日 ~ 約 3 0 0 m g / k g / 日である。

20

【 0 0 6 2 】

本発明の態様には式 (I) および式 (I I) からなる群から選択される化合物の、必要な個体のセリンプロテアーゼまたは二重セリンプロテアーゼが媒介する障害を処置または改善するための薬剤の調製における使用を含む。

【 0 0 6 3 】

本発明の方法に従い、本発明の個々の化合物またはそれらの製薬学的組成物は治療の過程で異なる時期に分けて、または分割したもしくは 1 つの組み合わせ形態で同時に投与することができる。したがって本発明はすべてのそのような同時またはそうではない処置法を包含すると理解され、そして用語「投与する」はそれに従い解釈される。

30

【 0 0 6 4 】

本方法の態様は、化合物またはそれらの製薬学的組成物をセリンプロテアーゼまたは二重 - セリンプロテアーゼが媒介する障害を処置または改善するため他の作用薬 (a g e n t) と組み合わせる有利に同時投与することを含む。例えば血栓症の処置において、式 (I) および式 (I I) からなる群から選択される化合物またはそれらの製薬学的組成物を他の作用薬と組み合わせる使用することができる。

40

【 0 0 6 5 】

組み合わせ物は、式 (I) および式 (I I) からなる群から選択される化合物またはそれらの製薬学的組成物およびセリンプロテアーゼまたは二重 - セリンプロテアーゼが媒介する障害を処置または改善するためのさらなる作用薬の同時投与、式 (I) および式 (I I) からなる群から選択される化合物またはそれらの製薬学的組成物およびセリンプロテアーゼまたは二重 - セリンプロテアーゼが媒介する障害を処置または改善するためのさらなる作用薬の順次投与、式 (I) および式 (I I) からなる群から選択される化合物またはそれらの製薬学的組成物およびセリンプロテアーゼまたは二重 - セリンプロテアーゼが媒介する障害を処置または改善するためのさらなる作用薬を含む製薬学的組成物の投与、あるいは式 (I) および式 (I I) からなる群から選択される化合物またはそれらの製薬学

50

的組成物を含む別の製薬学的組成物およびセリンプロテアーゼまたは二重 - セリンプロテアーゼが媒介する障害を処置または改善するためのさらなる作用薬を含む別の製薬学的組成物の本質的に同時の投与を含む。

【0066】

本明細書で使用する用語「個体」とは、処置、観察または実験の対象となる動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを称する。

【0067】

本明細書で使用する用語「治療に有効な量」とは、研究者、獣医師、医師または他の臨床技師により求められる、組織系、動物またはヒトにおける生物学的または医学的応答を現す活性化合物または薬剤の量を意味し、それらの応答には処置する疾患または障害の症状の軽減を含む。

10

【0068】

第Xa因子およびトリプターゼアイソフォームの偏在性およびそれらの生理学における重要な役割は、高度に選択的な第Xa因子およびトリプターゼインヒビターを生成する動機付けとなる。ある種のアイソフォームと疾患状態の関連を示す証拠を考慮すれば、トリプターゼアイソフォームおよび他のセリンプロテアーゼまたは二重 - セリンプロテアーゼに比べて、セリンプロテアーゼアイソフォームまたは第Xa因子アイソフォームに対して選択的な阻害化合物がより優れた治療薬になると想定することは合理的である。そのような化合物はそれらの特異性によりより大きな効力および低い毒性を示すはずである。したがって当業者は式(I)および式(II)からなる群から選択される化合物が選択的なセリンプロテアーゼまたは二重 - セリンプロテアーゼ阻害による障害の調節(modulation)に基づき、特定のセリンプロテアーゼまたは二重 - セリンプロテアーゼが媒介する障害に治療的な効果があると考えられるだろう。選択的なセリンプロテアーゼまたは二重 - セリンプロテアーゼインヒビターとして、式(I)および式(II)からなる群から選択される化合物の有用性は本明細書に開示する方法に従い決定することができ、そしてそのような使用の範囲は1以上のセリンプロテアーゼまたは二重 - セリンプロテアーゼが媒介する障害における使用を含む。

20

【0069】

より詳細には用語「セリンプロテアーゼまたは二重 - セリンプロテアーゼが媒介する障害」には限定するわけではないが、血栓障害、動脈血栓症、静脈血栓症、再狭窄、高血圧症、心不全、不整脈、心筋梗塞、急性心筋梗塞、血栓溶解治療後の再閉塞、血管形成術後の再閉塞、炎症、アングナ、不安定狭心症、発作、アテローム性硬化症、虚血状態、神経変性障害(血栓性または虚血性状態に関連する)、喘息および炎症性腸症候群を含む。ある種の化合物はフィブリン溶解治療と関連して抗血栓剤および抗凝固剤としても有用である(例えばt-PAまたはストレプトキナーゼ)。セリンプロテアーゼまたは二重 - セリンプロテアーゼが媒介する障害を処置するための化合物の用途は本明細書に記載する手順に従い決定することができる。

30

【0070】

さらに本発明の化合物(化合物27のような)は、慢性の神経変性障害(アルツハイマー病のような)の処置にも有用となり得る(Ermolief, J., et al., 新たな蛍光源基質を用いて研究した組換えプロメマプシン2(Pro--セクレターゼ)のタンパク質溶解的活性化(Proteolytic Activation of Recombinant Promemapsin 2(Pro--secretase) Studied with New Fluorogenic Substrate), Biochemistry, 2000, 39, 12450-12456に記載されている方法に準じて活性を試験した)。

40

【0071】

本発明はさらに本発明の1以上の化合物を製薬学的に許容される担体と一緒に含んでなる製薬学的組成物を提供する。

【0072】

50

本明細書で使用する用語「組成物」は特定した成分を特定量で含んでなる生成物、ならびに特定した成分の特定量の組み合わ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ことを意図する。したがって有効成分として本発明の化合物を含む製薬学的組成物ならびに本化合物の調製法も本発明の一部である。

【0073】

本発明の製薬学的組成物を調製するために、有効成分として1以上の式(I)、式(II)の化合物またはそれらの塩を、通例の製薬学的な製剤技法に従い製薬学的担体と完全に混合し、この担体は投与に望ましい調製物の形態に依存して(例えば経口または非経口)、広い様々な形態をとることができる。適当な製薬学的に許容される担体は当該技術分野では周知である。このような幾つかの製薬学的に許容される担体の説明は、米国製薬協会および英国の製薬学会(American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Society of Great Britain)により出版されている製薬学的補形剤のハンドブック(The Handbook of Pharmaceutical Excipients)に見い出すことができる。

10

【0074】

製薬学的組成物の配合法は、マルセルデッカー社(Marcel Dekker, Inc.)により出版されている製薬剤形:錠剤(Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets)、第2版、改定および補充、第1~3巻、Lieberman, et al. 編集;製薬剤形:非経口薬剤(Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications)、第1~2巻、Avis, et al. 編集;および製薬剤形:分散系(Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems)、第1~2巻、Lieberman, et al. 編集のような多数の出版物に記載されてきた。

20

【0075】

経口、局所および非経口投与用の液体剤形に本発明の製薬学的組成物を調製するには、任意の通例の製薬学的媒体または補形剤を使用することができる。すなわち懸濁液(すなわちコロイド、乳液および分散物)および溶液用の液体剤形に適当な担体および添加剤には、限定するわけではないが製薬学的に許容され得る湿潤剤、分散剤、凝集剤(flocculation agent)、増粘剤、pH制御剤(すなわちバッファー)、浸透圧調整剤、着色剤、風味剤、香料、保存剤(すなわち微生物の増殖等を制御するために)、および液体賦形剤を使用することができる。上記に掲げるすべての成分が各液体剤形に必要とされるわけではない。

30

【0076】

例えば粉剤、粒剤、カプセル、キャプレッツ、ゲルカップ、ピルおよび錠剤(各々が即時放出性、時限放出性および徐放性の製剤を含む)のような固体の経口調製物では、適当な担体および添加剤には限定するわけではないが希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、流動促進剤、崩壊剤等を含む。投与のし易さから、錠剤およびカプセルは最も有利な経口単位剤形を表し、この場合、固体の製薬学的担体が明らかに使用される。所望により錠剤は標準的技法により糖衣、ゼラチンコート、フィルムコートまたは腸溶性コートを施すことができる。

40

【0077】

本明細書の製薬学的組成物は、単位投薬用量、例えば錠剤、カプセル、粉剤、注射、茶サジー杯等あたり上記のような有効用量を送達するために必要な有効成分の量を含む。本明細書の製薬学的組成物は、単位投薬用量単位、例えば錠剤、カプセル、粉剤、注射、座薬、茶サジー杯等あたり約0.01mg~約300mg(好ましくは約0.1mg~約100mg;そしてより好ましくは約1mg~約30mg)を含み、そして約0.01mg/kg/日~約300mg/kg/日(好ましくは約0.1mg/kg/日~約100mg/kg/日、そしてより好ましくは約1mg/kg/日~約30mg/kg/日)の投薬用量で与えることができる。好ましくは本発明で記載する血栓性の障害を処置し、そして

50

本明細書に記載する化合物を使用する方法において、剤形は約 0.01 mg から 100 mg の間；そしてより好ましくは約 5 mg から 50 mg の間の化合物を含む製薬学的に許容される担体を含み；そして選択した投与様式に適当な任意の形態に構成することができる。しかし投薬用量は個体の要件、処置する症状の重篤度および使用する化合物に依存して変動し得る。毎日の投与または周期的投与の後の投与のいずれかの採用を採用することができる。

【0078】

好ましくはこれらの組成物は経口、鼻内、舌下、眼内、経皮、非経口、直腸、腔内、吸入または吹送手段により投与するための錠剤、ピル、カプセル、粉剤、粒剤、トローチ剤、滅菌非経口溶液または懸濁液、計量したエアゾールまたは液体スプレー、ドロップ、アンブル、自動注入デバイスまたは座薬のような単位剤形である。あるいは組成物は1週間に1回または1カ月に1回の投与に適する形態で与えられ；筋肉内注射用の貯蔵 (depot) 調製物を提供するために、例えばデカノエート塩のような活性化合物の不溶性塩を適合させることができる。

10

【0079】

錠剤のような固体の製薬学的組成物を調製するために、主要な有効成分を製薬学的担体、例えば希釈剤、結合剤、接着剤、崩壊剤、潤滑剤、固結防止剤および流動促進剤のような通例の打錠材料と混合する。適当な希釈剤には限定するわけではないが澱粉（すなわちトウモロコシ、コムギまたはジャガイモ澱粉、これらは加水分解することができる）、ラクトース（粒状化、噴霧乾燥化されているか、または無水）、シュクロース、シュクロース-に基づく希釈剤（製薬用の糖；シュクロースに約7～10重量パーセントの転化糖を加えたもの；シュクロースに約3重量パーセントの修飾デキストリンを加えたもの；シュクロースに転化糖、約4重量パーセントの転化糖、約0.1～0.2重量パーセントのコーンスターチおよびステアリン酸マグネシウムを加えたもの）、デキストロース、イノシトール、マンニトール、ソルビトール、微晶質セルロース（すなわちFMC社から入手可能なAVICEL（商標）微晶質セルロース）、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム二水和物、乳酸カルシウム三水和物等を含む。適当な結合剤および接着剤には限定するわけではないが、アラビアガム、グアガム、トラガカントガム、シュクロース、ゼラチン、グルコース、澱粉およびセルロース誘導体（Cellulosics）（すなわちメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等）、水溶性または分散性結合剤（すなわちアルギン酸およびそれらの塩、珪酸アルミニウムマグネシウム、ヒドロキシエチルセルロース [すなわちヘキストセラニーズ（Hoechst Celanese）から入手可能なTYLOSE（商標）]、ポリエチレン グリコール、多糖酸、ベントナイト、ポリビニルピロリドン、ポリメタクリレートおよび糊化澱粉）等を含む。適当な崩壊剤には限定するわけではないが、澱粉（コーン、ジャガイモ等）、グリコール酸ナトリウム澱粉、糊化澱粉、クレ-（珪酸マグネシウムアルミニウム）、セルロース（架橋化カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび微晶質セルロースのような）、アルギン酸塩、糊化澱粉（すなわちコーンスターチ等）、ガム（すなわち寒天、グア、ローカストビーン、カラヤ、ペクチンおよびトラガカントガム）、架橋化ポリビニルピロリドン等を含む。適当な潤滑剤および固結防止剤には限定するわけではないが、ステアリン酸塩（マグネシウム、カルシウムおよびナトリウム）、ステアリン酸、タルクワックス、ステアロウエット（stearowet）、硼酸、塩化ナトリウム、DL-ロイシン、カルボワックス4000、カルボワックス6000、オレイン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム等を含む。適当な流動促進剤には限定するわけではないがタルク、コーンスターチ、シリカ（すなわちカボット（Cabot）から入手可能なCAB-O-SIL（商標）シリカ、W.R. グレース（Grace）/部門から入手可能なSYLOID（商標）シリカ、およびデガッサ（Degussa）から入手可能なAEROSIL（商標）シリカ）等を含む。甘味料および風味剤は噛むことができる固体剤形に加えて経口剤形の嗜好性を向上させることができる

20

30

40

50

。さらに薬剤の識別を容易にし、または美的な目的で固体剤形に着色剤およびコーティングを加えるか、または適用することができる。これらの担体は製薬学的活性剤と配合されて、正確で、適切な製薬学的活性剤の用量を治療的放出プロフィールで提供する。

【0080】

一般にこれらの担体を製薬学的活性剤と混合して、本発明の製薬学的活性剤またはそれらの製薬学的に許容されうる塩の均一な混合物を含む固体の前配合組成物を形成する。一般に前配合は3つの通常の方法のうちの1つにより形成される：(a)湿式造粒、(b)乾式造粒、および(c)乾式ブレンディング。これらの前配合組成物が均一であると言う時、これは組成物が錠剤、ピルおよびカプセルのような等しく有効な剤形に容易に副分割(subdivided)できるように、有効成分が組成物全体に等しく分布していることを意味する。この固体前配合組成物は、次に約0.1mg~約500mgの本発明の有効成分を含む上記の種類の単位剤形に副分割される。新規組成物を含有する錠剤またはピルも、徐放性を提供するか、あるいは二重放出(dual-release)物を提供するために、多層錠剤またはピルに製剤することができる。例えば二重放出錠剤またはピルは内側の投薬用量および外側の投薬用量成分を含んでなることができ、後者が前者を包む状態である。2成分は腸溶性層により分けることができ、この層は胃の中での崩壊に耐え、そして内側の成分が完全なままで十二指腸を通過するか、または放出が遅れるようにするために役立つ。そのような腸溶性の層またはコーティングには種々の材料を使用することができ、そのような材料にはシェラック、酢酸フタル酸セルロースノような酢酸セルロース、酢酸フタル酸ポリビニル、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートスクシネート、メタクリレートおよびエチルアクリレートコポリマー、メタクリレートおよびメチルメタクリレートコポリマー等のような多数のポリマー性材料を含む。徐放性錠剤もフィルムコーティングにより、または溶液中でわずかに溶解性か、もしくは不溶性物質(これは湿式造粒には結合剤として作用する)、または低融解固体の溶融状態(これは湿式造粒では有効成分を包含することができる)を使用して湿式造粒により作成することができる。これらの材料には天然および合成のポリマーワックス、水素化油、脂肪酸およびアルコール(すなわち蜜蝋、カルナバワックス、セチルアルコール、セチルステアリルアルコール等)、脂肪酸の金属セッケンのエステル、ならびに造粒、コート、封鎖またはそうではなく有効成分の溶解性を限定して持続性または徐放性の生成物となるように使用できる他の許容され得る材料を含む。

10

20

30

【0081】

本発明の新規組成物を経口的に、または注射により投与するために包含することができる液体形には限定するわけではないが水溶液、適当に風味を付けたシロップ、水性もしくは油性の懸濁液および綿実油、ゴマ油、ヤシ油または落花生油のような可食性の油で風味を付けた乳液、ならびにエリキシルおよび類似の製薬学的賦形剤を含む。水性懸濁液用に適当な沈殿防止剤にはアラビア、寒天、アルギン酸塩(すなわちプロピレンアルギネート、アルギン酸ナトリウム等)、グア、カラヤ、ローカストビーン、ペクチン、トラガカントおよびキサンタンガムのような合成および天然ガム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースのようなセルロース誘導体およびそれらの組み合わせ、ポリビニルピリドン、カーボマー(carbomer)(すなわちカルボキシポリメチレン)およびポリエチレングリコールのような合成ポリマー；ベントナイト、ヘクトライト、アタパルジャイトまたは海泡石のようなクレイ；およびレシチン、ゼラチン等のような他の製薬学的に許容されうる沈殿防止剤を含む。適当な表面活性剤には限定するわけではないが、ドキュセイトナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート(polysoorbate)、オクトキシノール(octoxynol)-9、オクトキシノール-10、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80、ポリオキサマー(polyoxamer)188、ポリオキサマー235およびそれらの組み合わせを含む。適当な脱凝集剤または分散剤には製薬学的等級のレシチンを含む。適当な凝集剤には限定するわけではない

40

50

が単純な中性の電解質（すなわち塩化ナトリウム、カリウム、クロライド等）、高度に荷電した不溶性ポリマーおよび多電解質種、水溶性の二価または三価イオン（すなわちカルシウム塩、アルム（alum）または硫酸塩、クエン酸塩およびリン酸塩（これはpHバッファーおよび凝集剤として製剤中に一緒に使用することができる）を含む。適当な保存剤には限定するわけではないが、パラベン（すなわちメチル、エチル、n-プロピルおよびn-ブチル）、ソルビン酸、チメロサル、四級アンモニウム塩、ベンジルアルコール、安息香酸、クロロヘキシジン、グルコネート、フェニルエタノール等を含む。これらは液体の製薬学的剤形中で使用できる多くの液体賦形剤であるが、特定の液体剤形に使用する液体賦形剤は沈殿防止剤（1つまたは複数）と適合性がなければならない。例えば脂肪エステルおよび油の液体賦形剤のような非極性の液体賦形剤は、低HLB（親水性-親油性バランス）表面活性剤、ステアラルコニウムヘクトライト、水不溶性樹脂、水不溶性フィルム形成ポリマー等の沈殿防止剤と最もよく使用される。逆に水、アルコール、ポリオールおよびグリコールのような極性の液体は高HLB表面活性剤、珪酸塩クレー、ガム、水溶性セルロース誘導体、水溶性ポリマー等の沈殿防止剤と最もよく使用される。非経口投与には、滅菌懸濁液および溶液が望ましい。非経口投与に有用な液体形は、滅菌溶液、乳液および懸濁液を含む。一般に適当な保存剤を含む等張性の調製物は、静脈内投与が望まれる時に使用される。

10

【0082】

さらに本発明の化合物は適当な鼻内賦形剤の局所的使用を介して、または経皮的な皮膚パッチを介して鼻内剤形で投与することができ、その組成は当業者には周知である。経皮的送達系の状態で投与するために、治療量の投与はもちろん投薬処方を通じて断続的というよりは連続的になるだろう。

20

【0083】

本発明の化合物は小さな一枚小胞、大きな一枚小胞、多重層小胞等のようなリポソーム送達系の状態で投与することもできる。リポソームはコレステロール、ステアリルアミン、ホスファチジルコリン等の種々のリン脂質から形成することができる。

【0084】

本発明の化合物は化合物分子がカップリングする個々の担体としてモノクローナル抗体を使用することにより送達することもできる。本発明の化合物は標的可能な薬剤担体として溶解性ポリマーとカップリングしてもよい。そのようなポリマーには限定するわけではないがポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシ-エチルアスパルタミドフェノールまたはパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリシンを含む。さらに本発明の化合物は薬剤の放出制御の行うために有用な生分解可能な種類のポリマー、例えばラクチド（これは乳酸d-、l-およびメソラクチドを含む）のホモポリマーおよびコポリマー（これは2以上の化学的に識別可能な反復単位を含むポリマー）、グリコライド（グリコール酸を含む）、 ϵ -カプロラクトン、p-ジオキサノン（1,4-ジオキサン-2-オン）、トリメチレンカーボネート（1,3-ジオキサン-2-オン）、トリメチレンカーボネートのアルキル誘導体、 γ -バレロラクトン、 γ -ブチロラクトン、 γ -ブチロラクトン、 γ -デカラクトン、ヒドロキシブチレート、ヒドロキシバレレート、1,4-ジオキセパン-2-オン（その二量体1,5,8,12-テトラオキサシクロテトラデカン-7,14-ジオン）、1,5-ジオキセパン-2-オン、6,6-ジメチル-1,4-ジオキサン-2-オン、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒトジロピラン、ポリシアノアクリレートおよびヒドロゲルの架橋化または両親媒性ブロックコポリマーおよびそれらのブレンドにカップリングすることもできる。

30

40

【0085】

本発明の化合物は、任意の前述の組成物および投薬法で、または処置が必要な患者についてセリンプロテアーゼもしくは二重-セリンプロテアーゼが媒介する障害を処置する時にはいつでも必要とされる当該技術分野で確立されたそのような組成物および投薬法により投与することができる。

50

【 0 0 8 6 】

本発明の製薬学的組成物の毎日の用量は1日あたり70キログラム(kg)のヒト成人に約0.7mg~約21,000mgの広い範囲にわたり;好ましくは1日あたりヒト成人に約0.7mg~約7,000mgの範囲で;そしてより好ましくは1日あたりヒト成人に約0.7mg~約2,100mgの範囲で変動し得る。経口投与については、処置する個体に対する投薬用量を症状に基づき調整するために、組成物は好ましくは0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、200、250および500ミリグラムの有効成分を含む錠剤の状態を提供される。治療に有効量の薬剤は通常、1日に約0.01mg/kg~約300mg/kg(体重)の投薬用量レベルで供給される。好ましくはこの範囲は1日に約0.1mg/kg~約100mg/kg(体重);そして最も好ましくは1日に約1mg/kg~約30mg/kg(体重)である。有利には本発明の化合物は1日に単回の用量で、または1日の全投薬用量を1日に2、3または4回に分割して投与することができる。

10

【 0 0 8 7 】

投与される最適な投薬用量は当業者により容易に決定することができ、そして使用する特定の化合物、投与様式、調製物の強さ、および疾患状態の進行度で変動するだろう。さらに個体の年齢、体重、食事および投与時期を含め、処置される特定の個体に関する因子は適当な治療レベルに用量を適合させる必要性をもたらすだろう。

【 本発明を実施する最良の形態 】

【 0 0 8 8 】

実施例において、および本出願を通して、以下の略号はこれから述べる意味を有する;

B o c	t - ブトキシカルボニル
C p d または C p m d	化合物
D C C	1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド
D I P E A	ジイソプロピルエチルアミン
D M F	N, N - ジメチルホルムアミド
E t O A c	酢酸エチル
h	時間
K H S O ₄	重硫酸カリウム
M e O H	メタノール
m i n	分
m L	ミリリットル
N a B H ₄	ホウ水素化ナトリウム
N a ₂ S O ₄	硫酸ナトリウム
N a H C O ₃	重炭酸ナトリウム
r t	室温
T F A	トリフルオロ酢酸

20

30

一般的合成例

本発明の代表的化合物は以下に記載する一般的合成法に従い合成することができ、そして続くスキームでより詳細に具体的に説明する。スキームは具体的説明であるので、本発明は表現した化学反応および条件により限定されると解釈さるべきではない。スキームで使用する種々の出発材料の調製は、十分に当該技術分野に精通した人の技術的範囲内である。

40

【 0 0 8 9 】

以下のスキームでは一般的な合成法を記載し、これにより本発明の中間体および目的化合物を調製することができる。本発明のさらなる代表的化合物は、スキームに従い調製した中間体および他の材料、当業者に既知の化合物および試薬を使用して合成することができる。

【 0 0 9 0 】

一般的合成例

50

本発明の代表的化合物は以下に記載する一般的合成法に従い合成することができ、そして続くスキームでより詳細に具体的に説明する。スキームは具体的説明であるので、本発明は表現した化学反応および条件により限定されると解釈されるべきではない。スキームで使用する種々の出発材料の調製は、十分に当該技術分野に精通した人の技術的範囲内である。

【0091】

以下のスキームでは一般的な合成法を記載し、これにより本発明の中間体および目的化合物を調製することができる。本発明のさらなる代表的化合物は、スキームに従い調製した中間体および他の材料、当業者に既知の化合物および試薬を使用して合成することができる。

10

【0092】

スキーム A は式 (I) の化合物の一般的合成経路を具体的に説明する。

【0093】

既知の手順 (Syn. Comm., 1992, 22 (19) 2357) を修飾して、3 - アミノピロリジン化合物 A 1 をトルエンのような溶媒中でアルデヒドを用いて処理し、そして水を Dean - Stark 装置により除去しながら混合物を加熱還流した。R₂ がオキソである化合物を調製するために必要なピロリジン中間体は、国際公開第 98 / 05336 号パンフレットに従い作成することができる。R₁ が H である化合物に必要な中間体は、市販されている 3 - ブチルオキシカルボニルアミノピロリジンまたは他の既知の同族体を使用することにより作成することができる。r t に冷却して、溶液をジ - t e r t - ブチルジカーボネートのような保護基試薬で処理した。中間体イミンをメタノールのような無水溶媒に溶解し、そして NaBH₄ のような還元剤で処理してアミン化合物 A 2 を得た。化合物 A 2 を 4 - ニトロベンゾイルクロライドのような酸クロライドを用いて、CH₂Cl₂ のような溶媒中で処理し、続いて溶媒を除去し、そして TFA で処理して化合物 A 3 を得た。

20

【0094】

化合物 A 3 のスルホニル化は、化合物 A 3 を CH₂Cl₂ のような溶媒中、D I P E A のようなアミン塩基の存在下でスルホニルハライドを用いて処理することにより行って化合物 A 4 を得ることができる。

【0095】

化合物 A 4 を MeOH のようなアルコール性溶媒中、HCl のような鉱酸の存在下で SnCl₂ のような還元剤を用いて処理することにより、化合物 A 5 を得る。

30

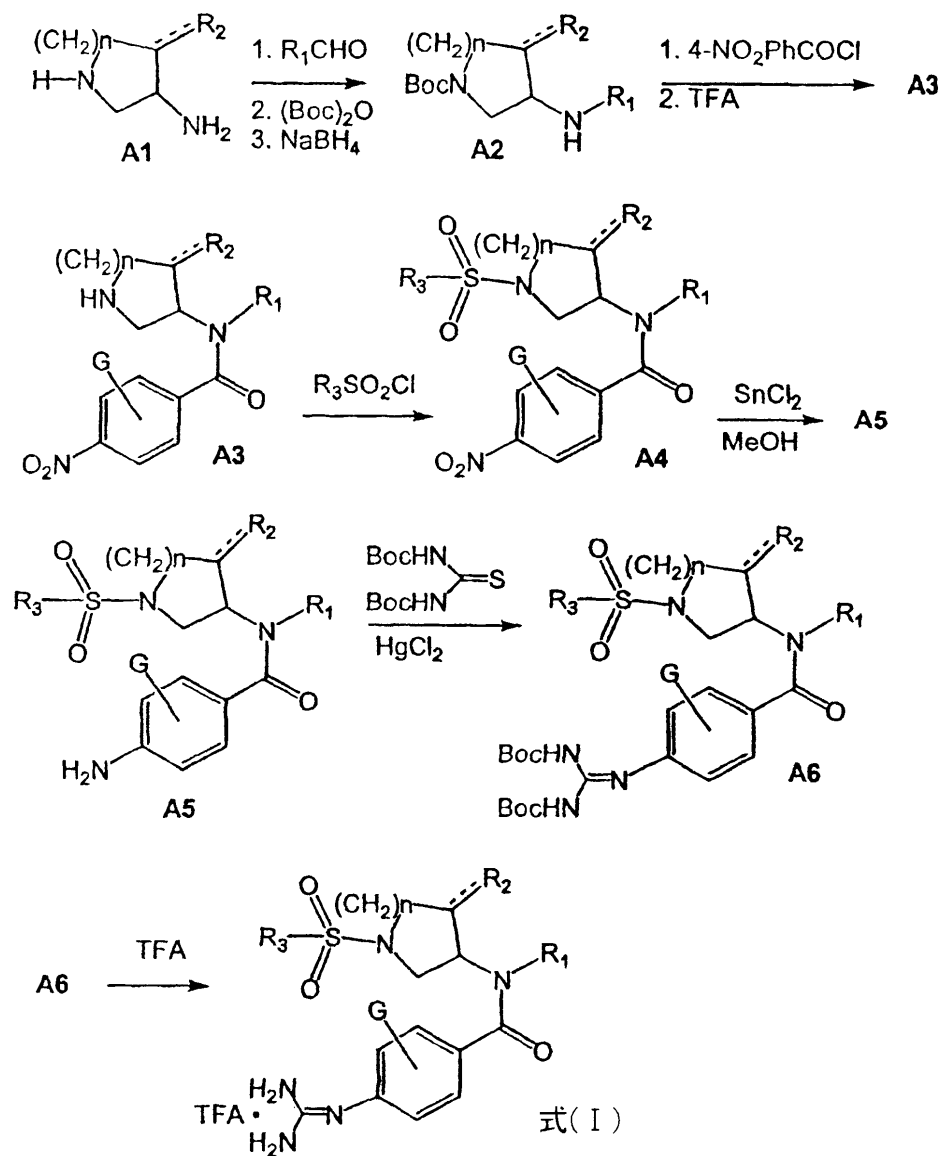
【0096】

化合物 A 5 のグアニル化は、化合物 A 5 を DMF のような溶媒中、HgCl₂、トリエチルアミンのようなアミン塩基の存在下で、N, N' - ピス - t e r t - ブトキシカルボニルチオウレアのようなグアニル化剤を用いて処理することにより行って化合物 A 6 を得た。トリフルオロ酢酸を用いた化合物 A 6 の処理により、式 (I) の目的化合物を生じる。

【0097】

【化 8】

スキームA



10

20

30

【0098】

スキームBは式(II)の化合物の一般的合成経路を具体的に説明する。

【0099】

中間体化合物A2(スキームA)を、DIPEAのようなアミン塩基の存在下、 CH_2Cl_2 のような溶媒中でスルホニルハライドを用いて処理して化合物B1を得た。化合物B1を CH_2Cl_2 のような溶媒中でTFAで処理して化合物B2を与えた。化合物B2の混合物、4-ニトロベンゾイルクロライドのような芳香族カルボン酸クロライドおよびDIPEAのような塩基の混合物(CH_2Cl_2 のような溶媒中)をrtで攪拌して化合物B3を得た。

40

【0100】

化合物B3を、MeOHのようなアルコール性溶媒中、HClのような鉱酸の存在下で、 $SnCl_2$ のような還元剤で処理して化合物B4を得た。

【0101】

化合物B4のグアニル化は、化合物B4をDMFのような溶媒中、 $HgCl_2$ およびトリエチルアミンのようなアミン塩基の存在下で、N,N'-ビス-tert-ブトキシカル

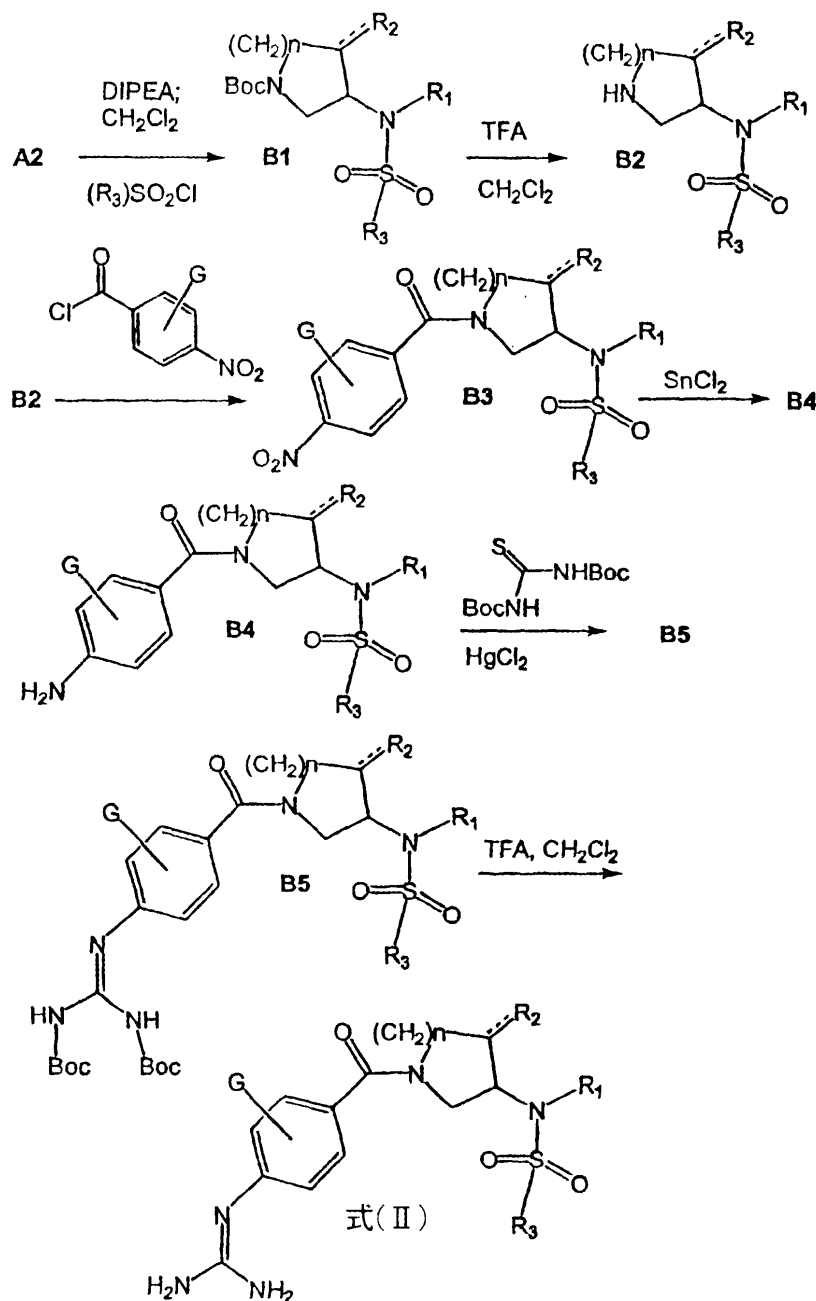
50

ボニルチオウレアのようなグアニル化剤を用いて処理することにより行って化合物 B 5 を得た。 CH_2Cl_2 のような溶媒中でトリフルオロ酢酸を用いた化合物 B 5 の処理により、式 (II) の目的化合物を生じた。

【 0 1 0 2 】

【 化 9 】

スキームB



【 0 1 0 3 】

具体的な合成例

本発明の代表的な具体的化合物は、以下の実施例および反応順序で調製し；反応順序を表す実施例および該略図は本発明の理解を助けるための具体的説明として提供され、そして前記特許請求の範囲で説明した本発明を限定すると解釈するべきではない。示した中間体は引き続き実施例で使用する本発明のさらなる化合物を生成することもできる。いかなる

10

20

30

40

50

反応においても得られた収率は至適化しなかった。当業者はそのような収率が反応時間、温度、溶媒および/または試薬の日常的な変更を通してどのように上昇するかを知っている。

【0104】

すべての化学品は市販の供給元から得、そしてさらに精製することなく使用した。¹Hおよび¹³C NMRスペクトルはブルカー(Bruker)AC 300B(300 MHzプロトン)またはブルカーAM-400(400 MHzプロトン)分光計で、Me₄Siを内部標準として用いて記録した(s = 単重項、d = 二重項、t = 三重項、br = 広い)。APCI-MSおよびES-MSはVG Platform IIマスマススペクトルメーターで記録した。TLCはワットマン(Whatman)250-μmシリカゲルプレートで行った。調製用TLCはアナルテック(Analtech)1000-μmシリカゲルGFプレートをを用いて行った。フラッシュカラムクロマトグラフィーはフラッシュカラムシリカゲル(40~63 μm)で行い、そしてカラムクロマトグラフィーは標準的なシリカゲルを用いて行った。HPLC分離は連続して連結した3つのウォーターズ(Waters)PrepPak(商標)カートリッジ(25×100 mm、Bondapak(商標)C18、15~20 μm、125)で行った; 検出はウォーターズ486 UV検出器で254 nmであった。分析的HPLCはスペルコシル(Supelcosil)ABZ+Plusカラム(5 cm×2.1 mm)で行い、検出はヒューレットパッカード(Hewlett Packard)1100 UV検出器で254 nmにて行った。マイクロ分析はロバートソン マイクロリット ラボラトリーズ社(Robertson MicroLitt Laboratories, Inc)により行った。

10

20

【0105】

本発明の化合物に関する代表的なケミカルアブストラクトサービス(CAS)インデックス-様の名前は、カナダ国、オンタリオ州、トロントのアドバンスド ケミストリー デイベロップメント社(Advanced Chemistry Development, Inc.)から提供されているACD/LABS SOFTWARE(商標)Index Name Pro Version 4.5命名ソフトウェアプログラムを使用して引き出した。

【実施例1】

【0106】

4-[1-[(E)-2-(4-クロロフェニル)エテニル]スルホニル]-3-ピロリジニル][4-[(ジアミノメチレン)アミノ]ベンゾイル]アミノ]メチル]-安息香酸(化合物5)
化合物1A(1.4 g、16.0ミリモル)の溶液(65 mLのトルエン中)に、メチル4-ホルミルベンゾエート(2.6 g、16.0ミリモル)を加えた。反応物を水の蒸留が終わるまで還流した(Dean-Starkトラップ)(~30分)。溶液をrtに冷却し、そしてジ-tert-ブチルジカルボネート(3.1 g、16.0ミリモル)で1回に処理した。一晚撹拌した後、反応物を濃縮して化合物1Bを黄-茶色の油として得た:¹H NMR(CDCl₃) 1.37-1.58(m, 9H), 1.71-2.22(重複m, 3H), 3.32-3.73(重複m, 4H), 3.88-4.09(重複m, 4H), 7.71(d, 2H), 8.09(d, 2H), 8.37(s, 1H) ppm.

30

40

0の化合物1Bの溶液(50 mLのMeOH中)に過剰なNaBH₄(0.8 g、21.1ミリモル)を加えた。氷浴を取り外し、そして溶液をrtに暖めた。この溶液に3 mLのアセトンを加え、そして溶液を濃縮して粘着性の固体を得、これをEtOAcとブラインの間に分配した。層が分離し、そして水性層をEtOAcで抽出した。合わせた抽出物を濾過し、そしてNa₂SO₄上で乾燥させた。溶液はCeliteを通して濾過し、そして濃縮して化合物1Cをオレンジ色の油として得た: 5.5 g; HPLC: 2.42分、100%; ES-MS(MH⁺); ¹H NMR(CDCl₃) 1.48(s, 9H), 1.66-1.81(m, 1H), 1.98-2.11(m, 1H), 3.04-

50

3.22 (m, 1H), 3.26 - 3.62 (重複 m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 7.4 (d, 2H), 8.0 (d, 2H)。

【0107】

化合物1C (1.1g, 3.4ミリモル)の溶液 (30mLのCH₂Cl₂中)に、DIEA (0.6mL、3.4ミリモル)、続いてp-ニトロベンゾイルクロライド (0.6g、3.4ミリモル)を加えた。40分後、反応物を濃縮し、そして残渣を25mLのTFAで処理し、そして25分間撹拌した。溶液を濃縮して化合物1Dをオレンジ色の油として得た；HPLC 2.55分、91%；ES-MS 384 (MH⁺)。

【0108】

化合物1Dの溶液 (30mLのCH₂Cl₂中)に、DIEA (6.5mL、37.3ミリモル)、続いて0.9g、3.7ミリモルのp-クロロスチリルスルホニルクロライド (国際公開第96/10022号パンフレットのように調製した)を加え、そして30分間撹拌した。反応溶液を2×1N KHSO₄、2×飽和NaHCO₃、1×ブラインで順次洗浄し、そして濾過した。濾液をNa₂SO₄上で乾燥させ、Celiteを通して濾過し、そして濃縮して化合物1Eを茶色の泡沫として得た；2.0g；HPLC 4.04分、85%。

【0109】

化合物1E (1.8g、3.1ミリモル)の懸濁液 (40mLのMeOH中)に、SnCl₂ (2.9g、15.4ミリモル)の溶液 (10mLの濃HCl中)を加え、そして1.5時間還流した。溶液を濃縮し、1N NaOHで塩基性 (青いリトマス紙)とし、そしてEtOAcで2回抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して1.5gの化合物1Fを黄色のガラスとして得た；HPLC 3.38分、81%。

【0110】

化合物1F (1.6g、2.9ミリモル)の溶液 (30mLのDMF中)に、(1.2g、4.4ミリモル)のN,N'-ビス-tert-ブトキシカルボニルチオウレア (Syn. Comm. 1993, 23(10), 1443)、続いてTEA (1.4mL、9.7ミリモル)を加えた。この溶液に1.2g (4.4ミリモル)のHgCl₂を加えた。5時間後、黒い反応混合物をEtOAc (150mL)で希釈し、そしてCeliteを通して濾過した。生成した明るいオレンジ色の溶液を水そしてブラインで順次洗浄し、濾過し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、CH₂Cl₂；MeOH；100% - > 99:1)により精製して、化合物1Gを白色固体として得た (0.9g、38.5%)；HPLC 9.9% 4.48分；ES-MS 796 (MH⁺)。

【0111】

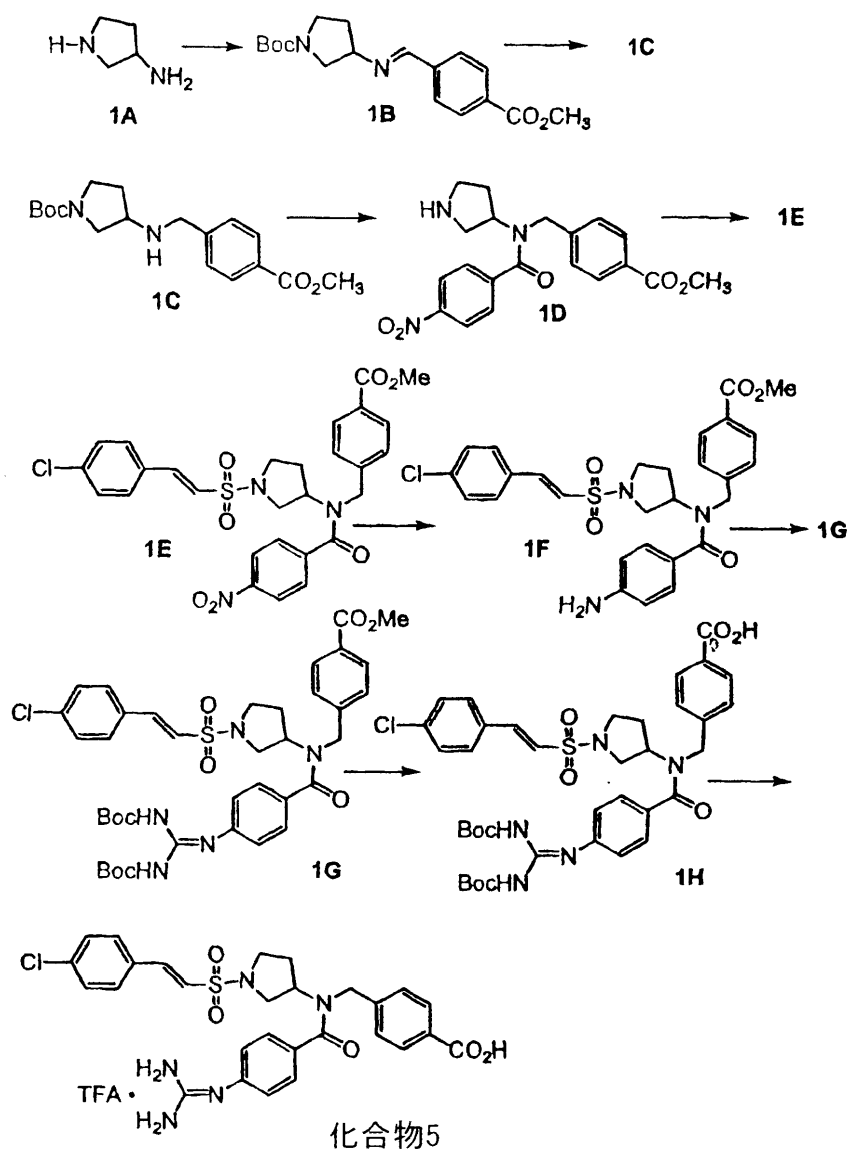
化合物1G (0.1g、0.1ミリモル)の溶液 (18mLの1,4-ジオキサン中)に、LiOH・H₂O (16mg、0.4ミリモル)の溶液 (2mLのH₂O中)を加え、そして一晩撹拌した。反応溶液を濃縮し、過剰な1N KHSO₄で酸性化し、そしてEtOAcで3回抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、98:2のCH₂Cl₂；MeOH)により精製して、化合物1Hを白色粉末として得た (48mg、51%)；HPLC 4.25分；99%。

【0112】

化合物1H (48mg、0.06ミリモル)の溶液を2mLのTFAに溶解し、そして30分間撹拌した。溶液を濃縮して透明な油を得、これを2×Et₂Oでトリチュレートし、そして真空下、rtにて乾燥させて化合物5を白色固体として得た：(37.0mg、85%)；HPLC 2.76分、100%。ES-MS 582 (MH⁺)；¹H NMR (DMSO-d₆) 1.88 - 2.12 (広いs, 2H), 2.92 - 3.53 (重複 m, 4H), 4.38 - 4.58 (重複 m, 3H), 7.07 - 7.98 (m, 18H), 9.98 (広いs, 1H)。

【 0 1 1 3 】

【 化 1 0 】



10

20

30

【 0 1 1 4 】

実施例 1 の手順および当業者に既知の適切な試薬および出発材料を使用して、本発明の他の化合物を調製することができ、それらには限定するわけではないが：

化合物

名前

ES - MS
m / z (M H ⁺)

1	<u>N</u> - [1 - [[(<u>E</u>) - 2 - (4 - クロロフェニル) エテニル] スルホニル] - 3 - ピロリジニル] - 4 - [(ジアミノメチレン) アミノ] - <u>N</u> - (フェニルメチル) - ベンズアミド	5 3 8
2	<u>N</u> - [1 - [[(<u>E</u>) - 2 - (4 - クロロフェニル) エテニル] スルホニル] - 3 - ピロリジニル] - 4 - [(ジアミノメチレン) アミノ] - <u>N</u> - [(4 - ヒドロキシフェニル) メチル] - ベンズアミド	5 5 4
3	<u>N</u> - [[1 - [[(<u>E</u>) - 2 - (4 - クロロフェニル) エテニル] スルホニル] - 3 - ピロリジニル] [4 - [(ジアミノメチレン) アミノ] ベンゾイル] アミノ] メチル] -	5 9 6

50

安息香酸メチルエステル

4 3 - [[[1 - [[(E) - 2 - (4 - クロロフェニル)
エテニル] スルホニル] - 3 - ピロリジニル] [4 -
[(ジアミノメチレン) アミノ] ベンゾイル] アミノ] メチル] -

安息香酸メチルエステル

6 3 - [[[1 - [[(E) - 2 - (4 - クロロフェニル)
エテニル] スルホニル] - 3 - ピロリジニル] [4 -
[(ジアミノメチレン) アミノ] ベンゾイル] アミノ] メチル] -

安息香酸

7 N - [1 - [[(E) - 2 - (4 - クロロフェニル)
エテニル] スルホニル] - 3 - ピロリジニル] - 4 -
[(ジアミノメチレン) アミノ] - N - [(3 - ヒドロキシフェニル)
メチル] - ベンズアミド 10

8 [3 - [[[1 - [[(E) - 2 - (4 - クロロフェニル)
エテニル] スルホニル] - 3 - ピロリジニル] [4 -
[(ジアミノメチレン) アミノ] ベンゾイル] アミノ] メチル]
フェノキシ] - 酢酸メチルエステル

9 N - [[- 4 - (アミノカルボニル) フェニル] メチル] - 5 8 1
N - [1 - [[(E) - 2 - (4 - クロロフェニル) エテニル]
スルホニル] - 3 - ピロリジニル] - 4 - [(ジアミノメチレン)
アミノ] - ベンズアミド 20

10 [[4 - [[[1 - [[(E) - 2 - (4 - クロロフェニル)
エテニル] スルホニル] - 3 - ピロリジニル] [4 -
[(ジアミノメチレン) アミノ] ベンゾイル] アミノ] メチル]
ベンゾイル] アミノ - 酢酸メチルエステル

11 [3 - [[[1 - [[(E) - 2 - (4 - クロロフェニル)
エテニル] スルホニル] - 3 - ピロリジニル] [4 -
[(ジアミノメチレン) アミノ] ベンゾイル] アミノ] メチル]
フェノキシ] - 酢酸

12 [[4 - [[[1 - [[(E) - 2 - (4 - クロロフェニル)
エテニル] スルホニル] - 3 - ピロリジニル] [4 -
[(ジアミノメチレン) アミノ] ベンゾイル] アミノ] メチル]
ベンゾイル] アミノ] - 酢酸 30

13 [[3 - [[[1 - [[(E) - 2 - (4 - クロロフェニル)
エテニル] スルホニル] - 3 - ピロリジニル] [4 -
[(ジアミノメチレン) アミノ] ベンゾイル] アミノ] メチル]
ベンゾイル] アミノ] - 酢酸メチルエステル

14 [[3 - [[[1 - [[(E) - 2 - (4 - クロロフェニル)
エテニル] スルホニル] - 3 - ピロリジニル] [4 -
[(ジアミノメチレン) アミノ] ベンゾイル] アミノ] メチル]
ベンゾイル] アミノ] - 酢酸 40

15 3 - [[[1 - [[(E) - 2 - (4 - クロロフェニル)
エテニル] スルホニル] - 3 - ピロリジニル] [4 -
[(ジアミノメチレン) アミノ] ベンゾイル] アミノ] メチル]
ベンズアミド

24 N - [[- 4 - (アミノイミノメチル) アミノ) フェニル]
メチル] - N - [1 - [[(E) - 2 - (4 - クロロフェニル)
エテニル] スルホニル] - 3 - ピロリジニル] - 4 -
[(ジアミノメチレン) アミノ] - ベンズアミド

25 5 - [[[1 - [[(E) - 2 - (4 - クロロフェニル)
エテニル] スルホニル] - 3 - ピロリジニル] [4 -
[(ジアミノメチレン) アミノ] - ベンズアミド 50

エテニル]スルホニル]-3-ピロリジニル][4-
 [(ジアミノメチレン)アミノ]ベンゾイル]アミノ]メチル]-
 2-ヒドロキシ-安息香酸メチルエステル
 26 N-[1-[(E)-2-(4-クロロフェニル)]
 エテニル]スルホニル]-3-ピロリジニル]-4-
 [(ジアミノメチレン)アミノ]-ベンズアミド
 27 4-[(アミノイミノメチル)アミノ]-N-
 (2-ベンゾフラニルメチル)-N-[1-[(E)-
 2-(4-クロロフェニル)エテニル]スルホニル]-
 3-ピロリジニル]-ベンズアミド

10

を含む。

【実施例2】

【0115】

4-[[[[(E)-2-(4-クロロフェニル)エテニル]スルホニル]-
 [1-[4-[(ジアミノメチレン)アミノ]ベンゾイル]-
 3-ピロリジニル]アミノ]メチル]-安息香酸(化合物21)
 化合物1C(実施例1で調製; 0.90g、2.7ミリモル)の溶液(30mLのCH₂Cl₂中)に、DIPEA(0.5mL、2.7ミリモル)、続いてp-クロロスチリル
 スルホニルクロライド(0.7g、2.7ミリモル)を加え、そしてrtで一晩撹拌した
 。反応物をrtに冷却し、そして1N KHSO₄そしてブラインで順次洗浄した。合わ
 せた抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮して化合物2Aをオレンジ
 色の泡沫として得た: HPLC 4.31分; 86%。化合物2Aを20mLのTFAで処
 理し、そして3.25時間撹拌した。溶液を濃縮して化合物2Bを茶色い油として得た:
 2.3g。化合物2Bの溶液(30mLのCH₂Cl₂中)に、DIPEA(2.0mL
 、11.5ミリモル)、続いてp-ニトロベンゾイルクロライド(0.4g、2.3ミリ
 モル)を加え、そして1時間撹拌した。溶液を1N HCl、H₂O、1N NaOHそ
 してブラインで順次洗浄し、次いで乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮して
 化合物2Cを得た: 1.5g; HPLC: 4.0分、75%。

20

【0116】

化合物2Cの懸濁液(1.5g、2.5ミリモル)の懸濁液(30mLのMeOH中)に
 、濃HCl(15mL)に溶解したSnCl₂(2.4g、12.7ミリモル)を加え、
 そして生成した懸濁液を加熱還流した。30分間還流した後、反応物をrtに冷却し、濃
 縮し、そして1N NaOHで塩基性とした。混合物をEtOAcで2回抽出し、そして
 合わせた抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をフラッシ
 ュカラムクロマトグラフィーにより精製して(バイオテージ フラッシュ(Biotage
 Flash)40カラム、イスコ(Isco)UA-6グラジエントポンプ; CH₂Cl₂: MeOH;
 98:2->94:6)、化合物2Dをオフホワイト色の固体として
 得た(0.4g、31%); HPLC 3.34分。100%; ES-MS 595 (MH⁺)
)。

30

【0117】

化合物2D(0.4g、0.8ミリモル)およびN,N'-ビス-tert-ブトキシカ
 ルボニルチオウレア(Syn. Comm. 1993, 23(10), 1443; 0.3g
 、1.2ミリモル)の溶液(15mLのDMF中)を、TEA(0.4mL、2.6ミリ
 モル)、続いてHgCl₂(1.8ミリモル、0.5g)で処理し、そして反応物を一晩
 撹拌した。黒い懸濁液をEtOAc(150mL)で希釈し、そしてCeliteを通し
 て濾過した。濾液をH₂Oそしてブラインで順次洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、そ
 して濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して(バイオテ
 ージ フラッシュ40カラム、イスコUA-6グラジエントポンプ; CH₂Cl₂: MeO
 H; 100%->94:6)、化合物2Eを白色の固体として得た:(0.5g、73%
); HPLC 4.51分。100%。

40

50

【0118】

化合物 2E (0.4 g、0.5 ミリモル) の溶液 (18 mL の 1,4 - ジオキサン中) に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (58 mg、1.4 ミリモル) の溶液 (2 mL の H_2O 中) を加え、そして 48 時間撹拌した。溶液を濃縮し、1 N KHSO_4 で酸性化し、そして EtOAc で 2 回抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、 Celite を通して濾過し、そして濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して (バイオテージ フラッシュ (Biotage Flash) 40 カラム、イスコUA - 6 グラジエントポンプ; CH_2Cl_2 : MeOH ; 100% - > 94 : 6)、化合物 2F を白色の粉末として得た (0.2 g、33%); HPLC 4.31 分。100%。

10

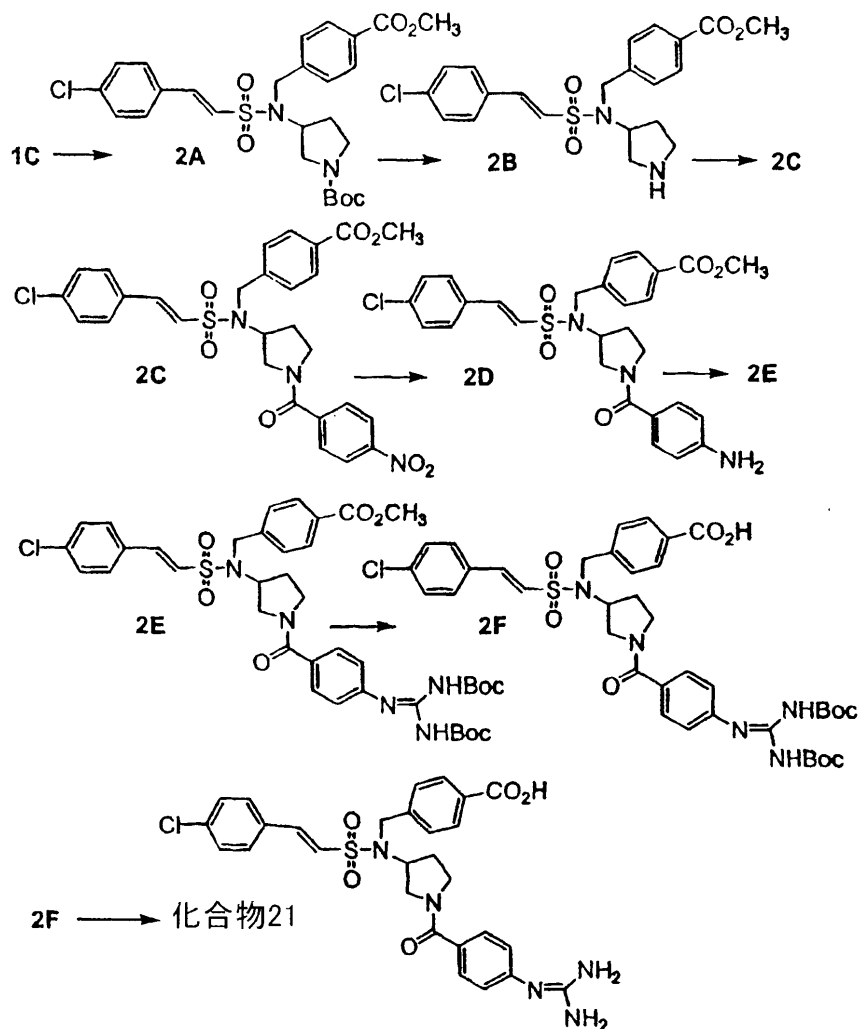
【0119】

化合物 2F (63 mg、0.08 ミリモル) の溶液 (2 mL の 100% TFA 中) を 45 分間撹拌した。溶液を濃縮して透明な油を得、これを Et_2O で 2 回トリチュレートし、そして rt にて真空下で乾燥させて化合物 21 を白色固体として得た: (43 mg、77%); HPLC: 3.0 分 94%; ES-MS 582 (MH^+); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 1.75 - 2.13 (m, 2H), 3.12 - 3.79 (重複 m, 4H), 4.31 - 4.68 (重複 m, 3H), 7.08 - 8.11 (重複 m, 18H), 10.0 (広い s, 1H)。

【0120】

【化11】

20



30

40

【0121】

50

実施例 2 の手順および当業者に既知の適切な試薬および出発材料を使用して、本発明の他の化合物を調製することができ、それらには限定するわけではないが：

化合物	名前	E S - M S m / z (M H ⁺)	
1 6	2 - (4 - クロロフェニル) - <u>N</u> - [1 - [4 - [(ジアミノメチレン) アミノ] ベンゾイル] - 3 - ピロリジニル] - <u>N</u> - (フェニルメチル) - (<u>E</u>) - エタンスルホンアミド	5 3 8	
1 7	2 - (4 - クロロフェニル) - <u>N</u> - [1 - [4 - [(ジアミノメチレン) アミノ] ベンゾイル] - 3 - ピロリジニル] - <u>N</u> - [[4 - (フェニルメトキシ) - フェニル] メチル] - (<u>E</u>) - エタンスルホンアミド	6 4 5	10
1 8	2 - (4 - クロロフェニル) - <u>N</u> - [1 - [4 - [(ジアミノメチレン) アミノ] ベンゾイル] - 3 - ピロリジニル] - <u>N</u> - [[4 - (ジメチルアミノ) フェニル] メチル] - (<u>E</u>) - エタンスルホンアミド	5 8 2	
1 9	2 - (4 - クロロフェニル) - <u>N</u> - [1 - [4 - [(ジアミノメチレン) アミノ] ベンゾイル] - 3 - ピロリジニル] - <u>N</u> - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - (<u>E</u>) - エタンスルホンアミド	5 6 9	20
2 0	2 - (4 - クロロフェニル) - <u>N</u> - [1 - [4 - [(ジアミノメチレン) アミノ] ベンゾイル] - 3 - ピロリジニル] - <u>N</u> - (3 - フェニルプロピル) - (<u>E</u>) - エタンスルホンアミド	5 6 7	
2 2	4 - [[[[(<u>E</u>) - 2 - (4 - クロロフェニル) エテニル] スルホニル] [1 - [4 - [(ジアミノメチレン) アミノ] ベンゾイル] - 3 - ピロリジニル] アミノ] メチル] - 安息香酸メチルエステル	5 9 6	
2 3	<u>N</u> - [1 - [4 - [(ジアミノメチレン) アミノ] ベンゾイル] - 3 - ピロリジニル] - 7 - メトキシ - <u>N</u> - (フェニルメチル) - 2 - ナフタレンスルホンアミド	5 5 8	30

を含む。

【 0 1 2 2 】

生物学の実施例

セリンプロテアーゼまたは二重セリンプロテアーゼが媒介する障害を処置するための作用薬として有用なセリンプロテアーゼまたは二重セリンプロテアーゼインヒビター、そして特に第 X a 因子またはトリプターゼインヒビターとして本発明の化合物の用途は、本明細書に記載する手順に従い決定することができる。

【 0 1 2 3 】

酵素 - 触媒化加水分解アッセイ

第 X a 因子阻害

酵素が触媒する加水分解速度を、市販されているヒト第 X a 因子 (アメリカン ダイアグノスティカ : American Diagnostica)、発色基質 (MeO - CO - D - CHG - Gly - Arg - pNa) (アメリカン ダイアグノスティカ) を使用して ; 水性バッファー (50 mM Tris ma Base、0.1% Tween 80、pH 8.4) およびマイクロプレートリーダー (モレキュラー デバイス : Molecular Devices) 中で分光光度的に測定した。405 nm での吸収の変化は、酵素を加えてインヒビターの存在および不存在下、37 で 30 分間、ソフトウェアプログラム Softmax (モレキュラー デバイス : Molecular Devices) を使用して監視した。IC₅₀ 値は酵素および基質濃度 (5.7 nM の第 X a 因子、50

40

50

0 μ Mの第Xa因子基質)を固定し、そしてインヒビター濃度を変動させて決定した。阻害パーセントはインヒビターを含むサンプルに対して、インヒビターを含まないサンプルの初期反応の傾斜を比較することにより算出した。阻害定数(k_i)は酵素濃度(5.7 nMの第Xa因子)およびインヒビター濃度を固定し、そして基質濃度(30~700 μ Mの第Xa因子基質)を変動させることにより決定した。プログラムKcat(バイオメタリックス社: Bio Metallics Inc.)を使用してミカエリス-メンテンの動力学を初期反応の傾斜に適用した。

【0124】

表1では本発明の特定の化合物に関する第Xa因子阻害についてのアッセイ結果をまとめる：

10

【0125】

【表4】

表1

化合物	第Xa因子の K_i (μ M)
1	1.6
2	0.3
3	0.4
4	7.7
5	0.2
6	0.6
7	0.3
8	1.1
9	0.3
10	0.2
11	0.6
12	0.4
13	0.2
14	0.3
15	0.6
17	4.4
22	7.1
23	21
27	0.1

20

30

【0126】

トリプターゼ阻害

40

合成の発色ペプチド基質([S]: 500 μ M N-p-トシル-GLY-PRO-LYS-pNA: シグマ(Sigma) T-6140)の加水分解による405 nMにおける吸収の増加を、インヒビター(I)の存在および不存在下で37 にてマイクロプレートリーダーを用いて読んだ。酵素反応は酵素([E]: 1.0 nM ヒト肺トリプターゼ; コルテックス バイオケム(Cortex Biochem) CP3033)の添加により開始した。データは30分間にわたり集め、そして基質の加水分解の初期速度(V_o (mOD/分))を算出した。阻害はインヒビターを含まないウェル(賦形剤)との比較により計算し、そしてIC₅₀sは4つのパラメーターを適用したロジスティックモデルを使用して決定する。

【0127】

50

表 2 では本発明の特定の化合物に関するトリプターゼ阻害についてのアッセイ結果をまとめる：

【 0 1 2 8 】

【 表 5 】

表2

化合物	トリプターゼ IC ₅₀ (μM)
2	0.9
24	4.0
25	0.7
26	0.6

10

【 0 1 2 9 】

前述の明細書は本発明の原理を教示するが、実施例は具体的説明の目的に提供され、本発明の実施は、前記特許請求の範囲およびそれらの均等物の範囲内にある通常の変更、適合および/または修飾のすべてを包含すると理解されるだろう。

【国際公開パンフレット】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
3 October 2002 (03.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/076945 A1

- (51) International Patent Classification: C07D 207/48, 207/14, A61K 31/40
- (21) International Application Number: PCT/US02/06475
- (22) International Filing Date: 5 March 2002 (05.03.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/274,845 9 March 2001 (09.03.2001) US
- (71) Applicant: ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC. [US/US]; U.S. Route 202, Raritan, NJ 08869 (US).
- (72) Inventors: GRECO, Michael N., 1634 Clearbrook Road, Lansdale, PA 19446 (US); MARYANOFF, Bruce E., 4029 Devonshire Drive, Forest Grove, PA 18922 (US); HAWKINS, Michael J., 318 Heckler Street, Ambler, PA 19002 (US); BOYD, Robert E., 3 Danbridge Drive, Horsham, PA 19044 (US).
- (74) Agents: JOHNSON, Philip S., et al.; JOHNSON & JOHNSON, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933 (US).
- (81) Designated States (national): AF, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LI, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/076945 A1

(54) Title: AMINOPYRROLIDINE SULFONAMIDES AS SERINE PROTEASE INHIBITORS

(57) Abstract: The present invention is directed to compounds useful as selective serine protease or dual-serine protease inhibitors, compositions thereof and methods for treating serine protease or dual-serine protease mediated disorders.

WO 02/076945

PCT/US02/06475

AMINOPYRROLIDINE SULFONAMIDES AS SERINE PROTEASE
INHIBITORSCROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

5

This application claims benefit of provisional application Serial Number 60/274,845, filed 9 March 2001, which is hereby incorporated by reference.

FIELD OF THE INVENTION

10

The present invention relates to certain novel compounds, methods for preparing the compounds, compositions, intermediates and derivatives thereof and for treating serine protease mediated disorders. More particularly, the aminopyrrolidine sulfonamide compounds of the present invention are selective
15 serine protease or dual-serine protease inhibitors of Factor Xa and tryptase useful for treating serine protease or dual-serine protease mediated disorders.

BACKGROUND OF THE INVENTION

20

Thrombotic disorders are a major cause of mortality in industrialized countries (Kaiser, Brigitte, Thrombin and Factor Xa Inhibitors, *Drugs of the Future*, **1998**, 23(4), 423-436). Thrombin has been a target for the development of anticoagulation agents because it occupies a central position in the coagulation cascade (Kunitada, S., et al., Factor Xa Inhibitors, *Current
25 Pharmaceutical Design*, **1996**, 2, 531-542). Since Factor Xa (FXa) is responsible for the formation of thrombin, a FXa inhibitor has become an alternative strategy to selectively prevent thrombin production and clot formation.

30

Like thrombin, FXa is a member of the serine protease superfamily. In the blood coagulation cascade, FXa links the intrinsic and extrinsic activation pathways for the production of thrombin. In the intrinsic pathway, Factor IXa converts Factor X to FXa in the presence of Factor VIIIa, Ca^{2+} and

WO 02/076945

PCT/US02/06475

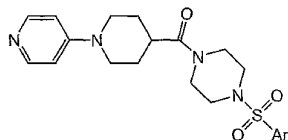
phospholipid. In the extrinsic pathway, Factor VIIa converts Factor X to FXa in the presence of tissue factor. Once formed, FXa binds to Factor Va on phospholipid surfaces in the presence of Ca^{+2} ions to form the prothrombinase complex, which is responsible for converting prothrombin to thrombin.

- 5 Thrombin in turn converts fibrinogen to fibrin, which ultimately results in the production of a fibrin clot.

- Potential advantages for FXa inhibitors as anticoagulants stem from the inhibition of thrombin formation rather than inhibition of its catalytic activity. For
 10 example, it is expected that thrombin-induced platelet activation could still occur under FXa inhibition, thus minimizing bleeding risk. The thrombin/thrombomodulin complex downregulates thrombin production, thus functioning as an endogenous anticoagulant. It has been postulated that FXa inhibition would supply sufficient thrombin for this interaction, which might
 15 minimize the "thrombotic rebound" effect observed in the clinical use of direct thrombin inhibitors.

- A comprehensive review of FXa inhibitors has recently appeared (*Drugs of the Future* **1999**, 24(7), 771-787).
 20

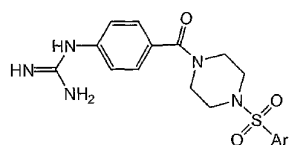
PCT application WO 96/10022 to Fauli, et. al., describes sulfonylpiperazine-derived FXa inhibitors of the formula:



- PCT application WO 98/54164 to Tawada, et. al., describes
 25 sulfonylpiperazine-derived FXa inhibitors of the formula:-

WO 02/076945

PCT/US02/06475

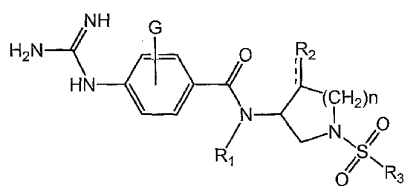


Accordingly, it is an object of the invention to provide aminopyrrolidine sulfonamide-derived compounds that are serine protease inhibitors; in particular, selective serine protease or dual-serine protease inhibitors of Factor Xa and tryptase. It is another object of the invention to provide a process for preparing aminopyrrolidine sulfonamide compounds, compositions, intermediates and derivatives thereof. It is a further object of the invention to provide methods for treating serine protease or dual-serine protease mediated disorders.

10

SUMMARY OF THE INVENTION

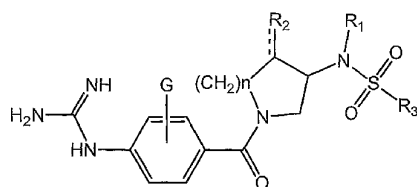
This invention is directed to aminopyrrolidine sulfonamide compounds selected from the group consisting of Formula (I) and Formula (II):



Formula (I)

WO 02/076945

PCT/US02/06475



Formula (II)

wherein

- R_1 is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-8} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, aryl, aryl(C_{1-8})alkyl, aryl(C_{2-8})alkenyl, heteroaryl(C_{1-8})alkyl, heteroaryl(C_{2-8})alkenyl and $R_4C(O)CH_2$ -; wherein aryl and heteroaryl are optionally substituted with one to two substituents independently selected from R_4 ;
- R_2 is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, C_{1-8} alkoxy, aryloxy and aryl(C_{1-8})alkoxy; with the proviso that R_2 is bonded to the heterocyclyl ring by a single bond; alternatively, R_2 is oxo; with the proviso that R_2 is bonded to the heterocyclyl ring by a double bond;
- R_3 is selected from the group consisting of aryl, aryl(C_{1-8})alkyl, aryl(C_{2-8})alkenyl, heteroaryl(C_{1-8})alkyl, heteroaryl(C_{2-8})alkenyl; wherein aryl and heteroaryl are optionally substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of halogen, C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy, amino, (C_{1-4} alkyl)amino, di(C_{1-4} alkyl)amino, trihalo(C_{1-8})alkyl and trihalo(C_{1-8})alkoxy;
- R_4 is selected from the group consisting of hydroxy, amino, C_{1-8} alkyl, (C_{1-4} alkyl)amino, di(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-8} alkoxy, carboxy, carboxy(C_{1-8})alkyl, carboxy(C_{1-8})alkoxy, (carboxy)amino, (carboxy(C_{1-4})alkyl)amino, (carboxyaryl)amino, (carboxyaryl(C_{1-4})alkyl)amino, (carboxy(C_{1-4})alkylaryl)amino, aryloxy, aryl(C_{1-8})alkoxy, (aryl)amino, (aryl(C_{1-4})alkyl)amino, (C_{1-4} alkylaryl)amino, (arylcarboxy)amino, di(aryl)amino, di(aryl(C_{1-4})alkyl)amino, C_{1-8} alkoxycarbonyl,

WO 02/076945

PCT/US02/06475

C₁₋₈alkoxycarbonyl(C₁₋₈)alkoxy, aminocarbonyl, (C₁₋₈alkyl)aminocarbonyl, (carboxy(C₁₋₈)alkyl)aminocarbonyl, (C₁₋₈alkoxycarbonyl(C₁₋₈)alkyl)aminocarbonyl and guanidino; and,

- 5 G is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, C₁₋₄alkyl, C₁₋₈alkoxy, aryl, aryloxy, aryl(C₁₋₈)alkyl, aryl(C₁₋₈)alkoxy, amino, carboxy, alkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, trihalo(C₁₋₈)alkyl and trihalo(C₁₋₈)alkoxy;
- 10 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The aminopyrrolidine sulfonamide compounds of the present invention are selective serine protease or dual-serine protease inhibitors useful for treating serine protease mediated disorders. An embodiment of the invention

15 includes compounds that are selective or dual-inhibitors of Factor Xa and tryptase.

The present invention includes a method for preparing instant compounds, compositions, intermediates and derivatives thereof and a method

20 for treating selective serine protease or dual-serine protease mediated disorders.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

- 25 An embodiment of the instant compounds are those wherein, preferably, R₁ is selected from the group consisting of hydrogen, aryl(C₁₋₈)alkyl and heteroaryl(C₁₋₈)alkyl, wherein aryl, heteroaryl and the aryl and heteroaryl portion of arylalkyl and heteroarylalkyl are optionally substituted with a substituent selected from R₄. More preferably, R₁ is selected from the group
- 30 consisting of hydrogen, benzyl, phenethyl, phenylpropyl and benzofurylmethyl, wherein phenyl, the phenyl portion of benzyl and the benzofuryl portion of benzofurylmethyl are optionally substituted with a substituent selected from R₄. Most preferably, R₁ is selected from the group consisting of hydrogen, benzyl,

WO 02/076945

PCT/US02/06475

phenylpropyl and benzofurylmethyl, wherein phenyl, the phenyl portion of benzyl and the benzofuryl portion of benzofurylmethyl are optionally substituted with a substituent selected from R₄.

- 5 An embodiment of the instant compounds also include those wherein, preferably, R₂ is hydrogen.

- An embodiment of the instant compounds further includes those wherein, preferably, R₃ is aryl(C₂₋₈)alkenyl, wherein aryl is optionally substituted
 10 with one to three substituents independently selected from halogen. More preferably, R₃ is independently selected from the group consisting of phenethenylene and phenylpropenylene, wherein phenyl is optionally substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of chlorine and fluorine. Most preferably, R₃ is
 15 phenethenylene, wherein phenyl is substituted with one to three substituents selected from chlorine.

- Embodiments of the instant compounds include those wherein, preferably, R₄ is selected from the group consisting of hydroxy,
 20 di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₈alkoxy, carboxy, carboxy(C₁₋₈)alkoxy, aryl(C₁₋₈)alkoxy, C₁₋₈alkoxycarbonyl, C₁₋₈alkoxycarbonyl(C₁₋₈)alkoxy, aminocarbonyl, (C₁₋₈alkyl)aminocarbonyl, (carboxy(C₁₋₈)alkyl)aminocarbonyl and C₁₋₈alkoxycarbonyl(C₁₋₈)alkyl)aminocarbonyl.

- 25 More preferably, R₄ is selected from the group consisting of hydroxy, carboxy, carboxy(C₁₋₈)alkoxy, C₁₋₈alkoxycarbonyl, C₁₋₈alkoxycarbonyl(C₁₋₈)alkoxy, aminocarbonyl, (carboxy(C₁₋₈)alkyl)aminocarbonyl and C₁₋₈alkoxycarbonyl(C₁₋₈)alkyl)aminocarbonyl.
 30

Most preferably, R₄ is selected from the group consisting of hydroxy, carboxy, carboxymethoxy, methoxycarbonyl, aminocarbonyl, (carboxymethylene)aminocarbonyl and

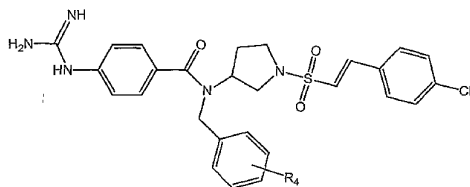
WO 02/076945

PCT/US02/06475

methoxycarbonylmethylene)aminocarbonyl.

- Embodiments of the instant compounds also include those wherein, preferably, G is selected from the group consisting of hydrogen, halogen,
- 5 hydroxy, C₁₋₄alkyl, C₁₋₈alkoxy, aryl, aryloxy, aryl(C₁₋₈)alkyl, aryl(C₁₋₈)alkoxy, amino and trihalo(C₁₋₆)alkyl. More preferably, G is hydrogen.

The compounds of the present invention are exemplified by a compound of the formula:



- 10 wherein R₄ is selected from:

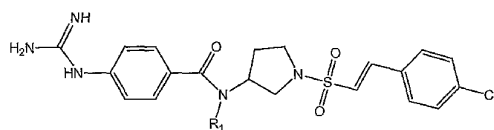
Cpd	R ₄
2	4-OH;
3	4-CO ₂ CH ₃ ;
4	3-CO ₂ CH ₃ ;
5	4-CO ₂ H;
6	3-CO ₂ H;
7	3-OH;
8	3-OCH ₂ CO ₂ CH ₃ ;
9	4-CONH ₂ ;
10	4-CONHCH ₂ CO ₂ CH ₃ ;
11	3-OCH ₂ CO ₂ H;
12	4-CONHCH ₂ CO ₂ H;
13	3-CONHCH ₂ CO ₂ CH ₃ ;
14	3-CONHCH ₂ CO ₂ H;
15	3-CONH ₂ ;
24	4-NHC(=NH)NH ₂ ; or,
25	3-CO ₂ CH ₃ -4-OH;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

WO 02/076945

PCT/US02/06475

The compounds of the present invention are also exemplified by a compound of the formula:

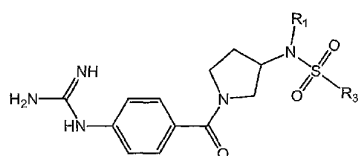


wherein R₁ is:

Cpd	R ₁
1	PhCH ₂ ;
26	H; or,
27	2-benzofurylCH ₂

5 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The compounds of the present invention are further exemplified by a compound of the formula:



wherein R₁ and R₃ are dependently selected from:

Cpd	R ₁	R ₃
16	PhCH ₂	4-ClPh(CH ₂) ₂ ;
17	4-(PhCH ₂ O)PhCH ₂	4-ClPh(CH ₂) ₂ ;
18	4-[(CH ₃) ₂ N]PhCH ₂	4-ClPh(CH ₂) ₂ ;
19	4-(CH ₃ O)PhCH ₂	4-ClPh(CH ₂) ₂ ;
20	Ph(CH ₂) ₃	4-ClPh(CH ₂) ₂ ;
21	4-CO ₂ HPhCH ₂	4-ClPh(CH ₂) ₂ ;
22	4-[CH ₃ OC(O)]PhCH ₂	4-ClPh(CH ₂) ₂ ; or,
23	PhCH ₂	7-CH ₃ O-2-naphthalenyl;

10 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

WO 02/076945

PCT/US02/06475

The compounds of the present invention may also be present in the form of a pharmaceutically acceptable salt. The pharmaceutically acceptable salt generally takes a form in which the basic nitrogen is protonated with an
5 inorganic or organic acid. Representative organic or inorganic acids include hydrochloric, hydrobromic, hydriodic, perchloric, sulfuric, nitric, phosphoric, acetic, propionic, glycolic, lactic, succinic, maleic, fumaric, malic, tartaric, citric, benzoic, mandelic, methanesulfonic, hydroxyethanesulfonic, benzenesulfonic, oxalic, pamoic, 2-naphthalenesulfonic, p-toluenesulfonic, cyclohexanesulfamic,
10 salicylic, saccharinic or trifluoroacetic.

The present invention includes within its scope prodrugs of the compounds of this invention. In general, such prodrugs will be functional derivatives of the compounds which are readily convertible *in vivo* into the
15 required compound. Thus, in the methods of treatment of the present invention, the term "administering" shall encompass the treatment of the various disorders described with the compound specifically disclosed or with a compound which may not be specifically disclosed, but which converts to the specified compound *in vivo* after administration to the subject. Conventional
20 procedures for the selection and preparation of suitable prodrug derivatives are described, for example, in "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Where the compounds according to this invention have at least one
25 chiral center, they may accordingly exist as enantiomers. Where the compounds possess two or more chiral centers, they may additionally exist as diastereomers. Where the processes for the preparation of the compounds according to the invention give rise to mixture of stereoisomers, these isomers may be separated by conventional techniques such as preparative
30 chromatography. The compounds may be prepared in racemic form, or individual enantiomers may be prepared either by enantiospecific synthesis or by resolution. The compounds may, for example, be resolved into their component enantiomers by standard techniques, such as the formation of

WO 02/076945

PCT/US02/06475

diastereomeric pairs by salt formation followed by fractional crystallization and regeneration of the free base. The compounds may also be resolved by formation of diastereomeric esters or amides, followed by chromatographic separation and removal of the chiral auxiliary. Alternatively, the compounds
5 may be resolved using a chiral HPLC column. It is to be understood that all such isomers and mixtures thereof are encompassed within the scope of the present invention.

Resonance forms for compounds of the present invention include those
10 forms where an unsaturated bond may resonate between 2 or more atoms. For example, a guanidino group includes resonance forms represented by the formulae: -NH-C(=NH)-NH_2 or $\text{-N=C(NH}_2\text{)-NH}_2$. It is to be understood that all such resonance forms are encompassed within the scope of the present invention.

15 During any of the processes for preparation of the compounds of the present invention, it may be necessary and/or desirable to protect sensitive or reactive groups on any of the molecules concerned. This may be achieved by means of conventional protecting groups, such as those described in Protective
20 Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; and T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. The protecting groups may be removed at a convenient subsequent stage using methods known in the art.

25 Furthermore, some of the crystalline forms for the compounds may exist as polymorphs and as such are intended to be included in the present invention. In addition, some of the compounds may form solvates with water (i.e., hydrates) or common organic solvents, and such solvates are also intended to be encompassed within the scope of this invention.

30 The term "alkyl" refers to straight and branched-chain alkyl radical groups; similarly, alkenyl and alkynyl radicals include straight and branched chains having 2 to 8 carbon atoms or any number within this range; wherein

WO 02/076945

PCT/US02/06475

one or two double or triple bonds are formed in the chain between adjacent members. The term "alkoxy" refers to O-alkyl groups where alkyl is as defined supra. The term "cycloalkyl" refers to a cyclic alkyl ring of five to seven carbon atom members. Examples of such cyclic alkyl rings include pentyl, hexyl or
5 heptyl.

The term "heterocyclyl" refers to a saturated or partially unsaturated ring having five members of which at least one member is a N, O or S atom and which optionally contains one additional O atom or one, two or three additional
10 N atoms, a saturated or partially unsaturated ring having six members of which one, two or three members are a N atom, a saturated or partially unsaturated bicyclic ring having nine members of which at least one member is a N, O or S atom and which optionally contains one, two or three additional N atoms or a saturated or partially unsaturated bicyclic ring having ten members of which
15 one, two or three members are a N atom. Examples include, and are not limited to, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, 1,3-dioxolanyl, imidazolynyl, imidazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, piperidinyl, morpholinyl or piperazinyl.

The term "aryl" refers to a single aromatic ring of six carbon members or
20 a bicyclic aromatic ring of ten carbon members. Examples of such aryl rings include phenyl and naphthyl.

The term "heteroaryl" refers to an aromatic monocyclic ring system containing five members of which at least one member is a N, O or S atom and
25 which optionally contains one, two or three additional N atoms; an aromatic monocyclic ring having six members of which one, two or three members are a N atom; an aromatic bicyclic ring having nine members of which at least one member is a N, O or S atom and which optionally contains one, two or three additional N atoms; or, an aromatic bicyclic ring having ten members of which
30 one, two or three members are a N atom. Examples include, and are not limited to, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, indolyl, indazolyl, benzo[b]furyl, benzo[b]thienyl, quinolinyl, isoquinolinyl or quinazolinyl.

WO 02/076945

PCT/US02/06475

The term "carbonyl" as used herein refers to the organic radical linking group: R-C(O)-R having a single carbon atom; the term "carboxy" as used herein refers to the organic radical terminal group: R-C(O)OH.

5

The term "halogen" or "halo" shall include iodine, bromine, chlorine and fluorine.

Whenever the term "alkyl" or "aryl" or either of their prefix roots appear in a name of a substituent (e.g., aryl(C₁-C₄)alkyl, di(C₁-C₄ alkyl)amino) it shall be interpreted as including those limitations given above for "alkyl" and "aryl." Designated numbers of carbon atoms (e.g., C₁-C₆) shall refer independently to the number of carbon atoms in an alkyl or cycloalkyl moiety or to the alkyl portion of a larger substituent in which alkyl appears as its prefix root.

15

The term "aryl(C₁₋₈)alkyl" or the coextensive term "arylalkyl" means an alkyl group substituted at the terminal carbon with an aryl group (e.g., benzyl, phenethyl). Similarly, the term "heteroaryl(C₁₋₈)alkyl" or the coextensive term "heteroarylalkyl" means an alkyl group substituted at the terminal carbon with a heteroaryl group. The term "aryl(C₁₋₈)alkoxy" or the coextensive term "arylalkoxy" indicates an alkoxy group substituted at the terminal carbon with an aryl group (e.g., benzyloxy).

20

When a particular group is "substituted" (e.g., Phe, aryl, heteroaryl), that group may have one or more substituents, preferably from one to five substituents, more preferably from one to three substituents, most preferably from one to two substituents, independently selected from the list of substituents.

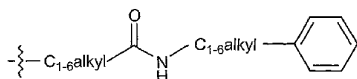
25

Under standard nomenclature rules used throughout this disclosure, the terminal portion of the designated side chain is described first followed by the adjacent functionality toward the point of attachment. Thus, for example, a "phenylC₁₋₆alkylamidoC₁₋₆alkyl" substituent refers to a group of the formula:

30

WO 02/076945

PCT/US02/06475



It is intended that the definition of any substituent or variable at a particular location in a molecule be independent of its definitions elsewhere in that molecule. It is understood that substituents and substitution patterns on the compounds of this invention can be selected by one of ordinary skill in the art to provide compounds that are chemically stable and that can be readily synthesized by techniques known in the art as well as those methods set forth herein.

The aminopyrrolidine sulfonamide-derived compounds of the present invention are selective serine protease or dual-serine protease inhibitors; in particular, selective or dual-inhibitors of Factor Xa and tryptase useful for treating selective serine protease or dual-serine protease mediated disorders.

Embodiments of the method of the present invention include a method for treating or ameliorating a serine protease or dual-serine protease mediated disorder in a subject in need thereof comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of an instant compound or pharmaceutical composition thereof. The therapeutically effective amount of the compounds selected from the group consisting of Formula (I) and Formula (II) exemplified in such a method is from about 0.001 mg/kg/day to about 300 mg/kg/day.

Embodiments of the present invention include the use of a compound selected from the group consisting of Formula (I) and Formula (II) for the preparation of a medicament for treating or ameliorating a serine protease or dual-serine protease mediated disorder in a subject in need thereof.

In accordance with the methods of the present invention, an individual compound of the present invention or a pharmaceutical composition thereof

WO 02/076945

PCT/US02/06475

can be administered separately at different times during the course of therapy or concurrently in divided or single combination forms. The instant invention is therefore to be understood as embracing all such regimes of simultaneous or alternating treatment and the term "administering" is to be interpreted

5 accordingly.

Embodiments of the present method include a compound or pharmaceutical composition thereof advantageously co-administered in combination with other agents for treating or ameliorating a serine protease or

10 dual-serine protease mediated disorder. For example, in the treatment of thrombosis, a compound selected from the group consisting of Formula (I) and Formula (II) or pharmaceutical composition thereof may be used in combination with other agents.

15 The combination product comprises co-administration of a compound selected from the group consisting of Formula (I) and Formula (II) or pharmaceutical composition thereof and an additional agent for treating or ameliorating a serine protease or dual-serine protease mediated disorder, the sequential administration of a compound selected from the group consisting of

20 Formula (I) and Formula (II) or pharmaceutical composition thereof and an additional agent for treating or ameliorating a serine protease or dual-serine protease mediated disorder, administration of a pharmaceutical composition containing a compound selected from the group consisting of Formula (I) and Formula (II) or pharmaceutical composition thereof and an additional agent for

25 treating or ameliorating a serine protease or dual-serine protease mediated disorder or the essentially simultaneous administration of a separate pharmaceutical composition containing a compound selected from the group consisting of Formula (I) and Formula (II) or pharmaceutical composition thereof and a separate pharmaceutical composition containing an additional

30 agent for treating or ameliorating a serine protease or dual-serine protease mediated disorder.

The term "subject" as used herein, refers to an animal, preferably a

WO 02/076945

PCT/US02/06475

mammal, most preferably a human, who has been the object of treatment, observation or experiment.

5 The term "therapeutically effective amount" as used herein, means that amount of active compound or pharmaceutical agent that elicits the biological or medicinal response in a tissue system, animal or human, that is being sought by a researcher, veterinarian, medical doctor, or other clinician, which includes alleviation of the symptoms of the disease or disorder being treated.

10 The ubiquitous nature of the Factor Xa and tryptase isoforms and their important roles in physiology provide incentive to produce highly selective Factor Xa and tryptase inhibitors. Given the evidence demonstrating linkage of certain isoforms to disease states, it is reasonable to assume that inhibitory compounds that are selective to a serine protease isoform or to a Factor Xa
15 isoform relative to the a tryptase isoform and other serine proteases or dual-serine protease are superior therapeutic agents. Such compounds should demonstrate greater efficacy and lower toxicity by virtue of their specificity. Accordingly, it will be appreciated by one skilled in the art that a compound selected from the group consisting of Formula (I) and Formula (II) is
20 therapeutically effective for certain serine protease or dual-serine protease mediated disorders based on the modulation of the disorder by selective serine protease or dual-serine protease inhibition. The usefulness of a compound selected from the group consisting of Formula (I) and Formula (II) as a selective serine protease or dual-serine protease inhibitor can be determined
25 according to the methods disclosed herein and the scope of such use includes use in one or more serine protease or dual-serine protease mediated disorders.

More particularly, the term "serine protease or dual-serine protease mediated disorders" includes, and is not limited to, thrombotic disorders, arterial
30 thrombosis, venous thrombosis, restenosis, hypertension, heart failure, arrhythmia, myocardial infarction, acute myocardial infarction, reocclusion following thrombolytic therapy, reocclusion following angioplasty, inflammation, angina, unstable angina, stroke, atherosclerosis, ischemic conditions,

WO 02/076945

PCT/US02/06475

neurodegenerative disorders (associated with thrombotic or ischemic conditions), asthma and inflammatory bowel syndrome. Certain of the instant compounds are also useful as antithrombotics and anticoagulation agents in conjunction with fibrinolytic therapy (e.g., t-PA or streptokinase). The utility of the compounds to treat serine protease or dual-serine protease mediated disorders can be determined according to the procedures described herein.

Additionally, compounds of the present invention (such as Compound 27) may be useful in treating a chronic neurodegenerative disorder (such as Alzheimer's disease) (tested for activity using methodology similar to that described in Ermolieff, J., et al, Proteolytic Activation of Recombinant Pro-memapsin 2 (Pro- β -secretase) Studied with New Fluorogenic Substrates, *Biochemistry*, **2000**, 39, 12450-12456).

The present invention further provides pharmaceutical compositions comprising one or more compounds of this invention in association with a pharmaceutically acceptable carrier.

As used herein, the term "composition" is intended to encompass a product comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combinations of the specified ingredients in the specified amounts. Accordingly, pharmaceutical compositions containing the compounds of the present invention as the active ingredient as well as methods of preparing the instant compounds are also part of the present invention.

To prepare the pharmaceutical compositions of this invention, one or more compounds of Formula (I), Formula (II) or salt thereof as the active ingredient, is intimately admixed with a pharmaceutical carrier according to conventional pharmaceutical compounding techniques, which carrier may take a wide variety of forms depending of the form of preparation desired for administration (e.g. oral or parenteral). Suitable pharmaceutically acceptable carriers are well known in the art. Descriptions of some of these

WO 02/076945

PCT/US02/06475

pharmaceutically acceptable carriers may be found in The Handbook of Pharmaceutical Excipients, published by the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain.

- 5 Methods of formulating pharmaceutical compositions have been described in numerous publications such as Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3, edited by Lieberman, et al.; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2, edited by Avis, et al.; and Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2, edited by Lieberman, et al.; published by Marcel Dekker, Inc.

- 15 In preparing a pharmaceutical composition of the present invention in liquid dosage form for oral, topical and parenteral administration, any of the usual pharmaceutical media or excipients may be employed. Thus, for liquid dosage forms, such as suspensions (i.e. colloids, emulsions and dispersions) and solutions, suitable carriers and additives include but are not limited to pharmaceutically acceptable wetting agents, dispersants, flocculation agents, thickeners, pH control agents (i.e. buffers), osmotic agents, coloring agents, 20 flavors, fragrances, preservatives (i.e. to control microbial growth, etc.) and a liquid vehicle may be employed. Not all of the components listed above will be required for each liquid dosage form.

- 25 In solid oral preparations such as, for example, powders, granules, capsules, caplets, gelcaps, pills and tablets (each including immediate release, timed release and sustained release formulations), suitable carriers and additives include but are not limited to diluents, granulating agents, lubricants, binders, glidants, disintegrating agents and the like. Because of their ease of administration, tablets and capsules represent the most advantageous oral 30 dosage unit form, in which case solid pharmaceutical carriers are obviously employed. If desired, tablets may be sugar coated, gelatin coated, film coated or enteric coated by standard techniques.

WO 02/076945

PCT/US02/06475

The pharmaceutical compositions herein will contain, per dosage unit, e.g., tablet, capsule, powder, injection, teaspoonful and the like, an amount of the active ingredient necessary to deliver an effective dose as described above. The pharmaceutical compositions herein will contain, per unit dosage unit, e.g.,
5 tablet, capsule, powder, injection, suppository, teaspoonful and the like, of from about 0.01 mg to about 300 mg (preferably, from about 0.1 mg to about 100 mg; and, more preferably, from about 1 mg to about 30 mg) and may be given at a dosage of from about 0.01 mg/kg/day to about 300 mg/kg/day (preferably, from about 0.1 mg/kg/day to about 100 mg/kg/day; and, more preferably, from
10 about 1 mg/kg/day to about 30 mg/kg/day). Preferably, in the method for treating thrombotic disorders described in the present invention and using any of the compounds as defined herein, the dosage form will contain a pharmaceutically acceptable carrier containing between about 0.01 mg and 100 mg; and, more preferably, between about 5 mg and 50 mg of the compound; and,
15 may be constituted into any form suitable for the mode of administration selected. The dosages, however, may be varied depending upon the requirement of the subjects, the severity of the condition being treated and the compound being employed. The use of either daily administration or post-periodic dosing may be employed.

20
Preferably these compositions are in unit dosage forms such as tablets, pills, capsules, powders, granules, lozenges, sterile parenteral solutions or suspensions, metered aerosol or liquid sprays, drops, ampoules, autoinjector devices or suppositories for administration by oral, intranasal, sublingual,
25 *intraocular, transdermal, parenteral, rectal, vaginal, inhalation or insufflation means. Alternatively, the composition may be presented in a form suitable for once-weekly or once-monthly administration; for example, an insoluble salt of the active compound, such as the decanoate salt, may be adapted to provide a depot preparation for intramuscular injection.*

30
For preparing solid pharmaceutical compositions such as tablets, the principal active ingredient is mixed with a pharmaceutical carrier, e.g. conventional tableting ingredients such as diluents, binders, adhesives,

WO 02/076945

PCT/US02/06475

disintegrants, lubricants, antiadherents and glidants. Suitable diluents include, but are not limited to, starch (i.e. corn, wheat, or potato starch, which may be hydrolyzed), lactose (granulated, spray dried or anhydrous), sucrose, sucrose-based diluents (*confectioner's sugar; sucrose plus about 7 to 10 weight percent*

5 *invert sugar; sucrose plus about 3 weight percent modified dextrins; sucrose plus invert sugar, about 4 weight percent invert sugar, about 0.1 to 0.2 weight percent cornstarch and magnesium stearate*), dextrose, inositol, mannitol, sorbitol, microcrystalline cellulose (i.e. AVICEL[™] microcrystalline cellulose available from FMC Corp.), dicalcium phosphate, calcium sulfate dihydrate,

10 *calcium lactate trihydrate and the like. Suitable binders and adhesives include, but are not limited to acacia gum, guar gum, tragacanth gum, sucrose, gelatin, glucose, starch, and cellulosics (i.e. methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, ethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, and the like), water soluble or dispersible binders (i.e. alginic acid and salts thereof, magnesium aluminum silicate,*

15 *hydroxyethylcellulose [i.e. TYLOSE[™] available from Hoechst Celanese], polyethylene glycol, polysaccharide acids, bentonites, polyvinylpyrrolidone, polymethacrylates and pregelatinized starch) and the like. Suitable disintegrants include, but are not limited to, starches (corn, potato, etc.),*

20 *sodium starch glycolates, pregelatinized starches, clays (magnesium aluminum silicate), celluloses (such as crosslinked sodium carboxymethylcellulose and microcrystalline cellulose), alginates, pregelatinized starches (i.e. corn starch, etc.), gums (i.e. agar, guar, locust bean, karaya, pectin, and tragacanth gum), cross-linked polyvinylpyrrolidone and the like. Suitable lubricants and*

25 *antiadherents include, but are not limited to, stearates (magnesium, calcium and sodium), stearic acid, talc waxes, stearowet, boric acid, sodium chloride, DL-leucine, carbowax 4000, carbowax 6000, sodium oleate, sodium benzoate, sodium acetate, sodium lauryl sulfate, magnesium lauryl sulfate and the like. Suitable glidants include, but are not limited to, talc, cornstarch, silica (i.e. CAB-*

30 *O-SIL[™] silica available from Cabot, SYLOID[™] silica available from W.R. Grace/Davison, and AEROSIL[™] silica available from Degussa) and the like. Sweeteners and flavorants may be added to chewable solid dosage forms to improve the palatability of the oral dosage form. Additionally, colorants and*

WO 02/076945

PCT/US02/06475

coatings may be added or applied to the solid dosage form for ease of identification of the drug or for aesthetic purposes. These carriers are formulated with the pharmaceutical active to provide an accurate, appropriate dose of the pharmaceutical active with a therapeutic release profile.

5

Generally these carriers are mixed with the pharmaceutical active to form a solid preformulation composition containing a homogeneous mixture of the pharmaceutical active of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Generally the preformulation will be formed by one of
10 three common methods: (a) wet granulation, (b) dry granulation and (c) dry blending. When referring to these preformulation compositions as homogeneous, it is meant that the active ingredient is dispersed evenly throughout the composition so that the composition may be readily subdivided into equally effective dosage forms such as tablets, pills and capsules. This
15 solid preformulation composition is then subdivided into unit dosage forms of the type described above containing from about 0.1 mg to about 500 mg of the active ingredient of the present invention. The tablets or pills containing the novel compositions may also be formulated in multilayer tablets or pills to provide a sustained or provide dual-release products. For example, a dual
20 release tablet or pill can comprise an inner dosage and an outer dosage component, the latter being in the form of an envelope over the former. The two components can be separated by an enteric layer, which serves to resist disintegration in the stomach and permits the inner component to pass intact into the duodenum or to be delayed in release. A variety of materials can be
25 used for such enteric layers or coatings, such materials including a number of polymeric materials such as shellac, cellulose acetate such as cellulose acetate phthalate, polyvinyl acetate phthalate, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, methacrylate and ethylacrylate copolymers, methacrylate and methyl methacrylate copolymers
30 and the like. Sustained release tablets may also be made by film coating or wet granulation using slightly soluble or insoluble substances in solution (which for a wet granulation acts as the binding agents) or low melting solids a molten form (which in a wet granulation may incorporate the active ingredient). These

WO 02/076945

PCT/US02/06475

materials include natural and synthetic polymers waxes, hydrogenated oils, fatty acids and alcohols (i.e. beeswax, carnauba wax, cetyl alcohol, cetylstearyl alcohol, and the like), esters of fatty acids metallic soaps, and other acceptable materials that can be used to granulate, coat, entrap or otherwise limit the

5 solubility of an active ingredient to achieve a prolonged or sustained release product.

The liquid forms in which the novel compositions of the present invention may be incorporated for administration orally or by injection include, but are not

10 limited to aqueous solutions, suitably flavored syrups, aqueous or oil suspensions, and flavored emulsions with edible oils such as cottonseed oil, sesame oil, coconut oil or peanut oil, as well as elixirs and similar pharmaceutical vehicles. Suitable suspending agents for aqueous suspensions, include synthetic and natural gums such as, acacia, agar,

15 alginate (i.e. propylene alginate, sodium alginate and the like), guar, karaya, locust bean, pectin, tragacanth, and xanthan gum, cellulose such as sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose, and combinations thereof, synthetic polymers such as

20 polyvinyl pyrrolidone, carbomer (i.e. carboxypolymethylene), and polyethylene glycol; clays such as bentonite, hectorite, attapulgit or sepiolite; and other pharmaceutically acceptable suspending agents such as lecithin, gelatin or the like. Suitable surfactants include but are not limited to sodium docusate, sodium lauryl sulfate, polysorbate, octoxynol-9, nonoxynol-10, polysorbate 20,

25 polysorbate 40, polysorbate 60, polysorbate 80, polyoxamer 188, polyoxamer 235 and combinations thereof. Suitable deflocculating or dispersing agent include pharmaceutical grade lecithins. Suitable flocculating agent include but are not limited to simple neutral electrolytes (i.e. sodium chloride, potassium, chloride, and the like), highly charged insoluble polymers and polyelectrolyte

30 species, water soluble divalent or trivalent ions (i.e. calcium salts, alums or sulfates, citrates and phosphates (which can be used jointly in formulations as pH buffers and flocculating agents). Suitable preservatives include but are not limited to parabens (i.e. methyl, ethyl, *n*-propyl and *n*-butyl), sorbic acid,

WO 02/076945

PCT/US02/06475

thimerosal, quaternary ammonium salts, benzyl alcohol, benzoic acid, chlorhexidine gluconate, phenylethanol and the like. There are many liquid vehicles that may be used in liquid pharmaceutical dosage forms, however, the liquid vehicle that is used in a particular dosage form must be compatible with the suspending agent(s). For example, nonpolar liquid vehicles such as fatty esters and oils liquid vehicles are best used with suspending agents such as low HLB (Hydrophile-Lipophile Balance) surfactants, stearylaluminum hectorite, water insoluble resins, water insoluble film forming polymers and the like. Conversely, polar liquids such as water, alcohols, polyols and glycols are best used with suspending agents such as higher HLB surfactants, clays silicates, gums, water soluble cellulose, water soluble polymers and the like. For parenteral administration, sterile suspensions and solutions are desired. Liquid forms useful for parenteral administration include sterile solutions, emulsions and suspensions. Isotonic preparations which generally contain suitable preservatives are employed when intravenous administration is desired.

Furthermore, compounds of the present invention can be administered in an intranasal dosage form via topical use of suitable intranasal vehicles or via transdermal skin patches, the composition of which are well known to those of ordinary skill in that art. To be administered in the form of a transdermal delivery system, the administration of a therapeutic dose will, of course, be continuous rather than intermittent throughout the dosage regimen.

Compounds of the present invention can also be administered in the form of liposome delivery systems, such as small unilamellar vesicles, large unilamellar vesicles, multilamellar vesicles and the like. Liposomes can be formed from a variety of phospholipids, such as cholesterol, stearylamine, phosphatidylcholines and the like.

Compounds of the present invention may also be delivered by the use of monoclonal antibodies as individual carriers to which the compound molecules are coupled. The compounds of the present invention may also be coupled with soluble polymers as targetable drug carriers. Such polymers can include, but are

WO 02/076945

PCT/US02/06475

- not limited to polyvinylpyrrolidone, pyran copolymer, polyhydroxypropylmethacrylamidephenol, polyhydroxy-ethylaspartamidephenol, or polyethyl eneoxidepolylysine substituted with palmitoyl residue. Furthermore, the compounds of the present invention may be coupled to a class of
- 5 biodegradable polymers useful in achieving controlled release of a drug, for example, to homopolymers and copolymers (which means polymers containing two or more chemically distinguishable repeating units) of lactide (which includes lactic acid d-, l- and meso lactide), glycolide (including glycolic acid), ϵ -caprolactone, p-dioxanone (1,4-dioxan-2-one), trimethylene carbonate (1,3-
- 10 dioxan-2-one), alkyl derivatives of trimethylene carbonate, δ -valerolactone, β -butyrolactone, γ -butyrolactone, ϵ -decalactone, hydroxybutyrate, hydroxyvalerate, 1,4-dioxepan-2-one (including its dimer 1,5,8,12-tetraoxacyclotetradecane-7,14-dione), 1,5-dioxepan-2-one, 6,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-one, polyorthoesters, polyacetals, polydihydropyrans,
- 15 polycyanoacrylates and cross-linked or amphipathic block copolymers of hydrogels and blends thereof.

Compounds of this invention may be administered in any of the foregoing compositions and dosage regimens or by means of those compositions and

20 dosage regimens established in the art whenever treatment of serine protease or dual-serine protease mediated disorders is required for a subject in need thereof.

The daily dose of a pharmaceutical composition of the present invention may be varied over a wide range from about 0.7 mg to about 21,000 mg per 70

25 kilogram (kg) adult human per day; preferably in the range of from about 0.7 mg to about 7,000 mg per adult human per day; and, more preferably, in the range of from about 0.7 mg to about 2,100 mg per adult human per day. For oral administration, the compositions are preferably provided in the form of tablets containing, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 200,

30 250 and 500 milligrams of the active ingredient for the symptomatic adjustment of the dosage to the subject to be treated. A therapeutically effective amount of the drug is ordinarily supplied at a dosage level of from about 0.01 mg/kg to about 300 mg/kg of body weight per day. Preferably, the range is from about 0.1 mg/kg

WO 02/076945

PCT/US02/06475

to about 100 mg/kg of body weight per day; and, most preferably, from about 1 mg/kg to about 30 mg/kg of body weight per day. Advantageously, compounds of the present invention may be administered in a single daily dose or the total daily dosage may be administered in divided doses of two, three or four times daily.

Optimal dosages to be administered may be readily determined by those skilled in the art, and will vary with the particular compound used, the mode of administration, the strength of the preparation, and the advancement of the disease condition. In addition, factors associated with the particular subject being treated, including subject age, weight, diet and time of administration, will result in the need to adjust the dose to an appropriate therapeutic level.

In the examples and throughout this application, the following abbreviations have the meanings recited hereinafter:

Boc	<i>t</i> -Butoxycarbonyl
Cpd or Cpmd	Compound
DCC	1,3-Dicyclohexylcarbodiimide
DIPEA	Diisopropylethylamine
DMF	<i>N, N</i> -Dimethylformamide
EtOAc	Ethyl acetate
h	Hour
KHSO ₄	Potassium bisulfate
MeOH	Methanol
min	Minute
mL	Milliliter
NaBH ₄	Sodium borohydride
Na ₂ SO ₄	Sodium sulfate
NaHCO ₃	Sodium bicarbonate
rt	room temperature
TFA	Trifluoroacetic acid

General Synthetic Examples

Representative compounds of the present invention can be synthesized in accordance with the general synthetic methods described below and are

WO 02/076945

PCT/US02/06475

illustrated more particularly in the schemes that follow. Since the schemes are illustrations, the invention should not be construed as being limited by the chemical reactions and conditions expressed. The preparation of the various starting materials used in the schemes is well within the skill of persons versed
5 in the art.

The following scheme describes general synthetic methods whereby intermediate and target compounds of the present invention may be prepared. Additional representative compounds of the present invention can be
10 synthesized using the intermediates prepared in accordance with the schemes and other materials, compounds and reagents known to those skilled in the art.

General Synthetic Examples

Representative compounds of the present invention can be synthesized
15 in accordance with the general synthetic methods described below and are illustrated more particularly in the schemes that follow. Since the schemes are illustrations, the invention should not be construed as being limited by the chemical reactions and conditions expressed. The preparation of the various starting materials used in the schemes is well within the skill of persons versed
20 in the art.

The following scheme describes general synthetic methods whereby intermediate and target compounds of the present invention may be prepared. Additional representative compounds of the present invention can be
25 synthesized using the intermediates prepared in accordance with the schemes and other materials, compounds and reagents known to those skilled in the art.

Scheme A illustrates a general synthetic route for compounds of Formula (I).
30

In a modification of a known procedure (*Syn. Comm.* **1992**, 22(19) 2357), the 3-aminopyrrolidine Compound **A1** was treated with an aldehyde in a solvent such as toluene and the mixture was heated at reflux with water removal by a

WO 02/076945

PCT/US02/06475

Dean-Stark apparatus. The required pyrrolidine intermediate for preparing compounds wherein R_2 is oxo may be made according to PCT application WO 98/05336. The required intermediate for compounds wherein R_1 is H may be made by using a commercially available 3-butyloxycarbonylamino pyrrolidine
5 or other known analog. Upon cooling to rt, the solution was treated with a protecting group reagent such as di-*tert*-butyl dicarbonate. The intermediate imine was dissolved in an anhydrous solvent such as methanol and treated with a reducing agent such as NaBH_4 to afford an amine Compound **A2**. Treatment of Compound **A2** with an acid chloride such as 4-nitrobenzoyl
10 chloride in a solvent such as CH_2Cl_2 followed by solvent removal and treatment with TFA afforded Compound **A3**.

Sulfonylation of Compound **A3** can be carried out by treating Compound **A3** with a sulfonyl halide in a solvent such as CH_2Cl_2 in the presence of an
15 amine base such as DIPEA to afford Compound **A4**.

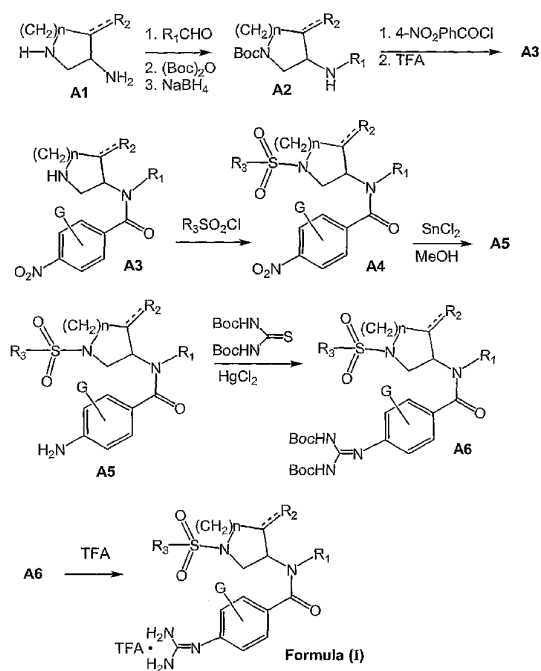
Treatment of Compound **A4** with a reducing agent such as SnCl_2 in the presence of a mineral acid such as HCl in an alcoholic solvent such as MeOH afforded Compound **A5**.
20

Guanylation of Compound **A5** was carried out by treating Compound **A5** with a guanylation agent such as *N,N'*-bis-*tert*-butoxycarbonylthiourea in the presence of HgCl_2 , an amine base such as triethylamine in a solvent such as DMF to afford Compound **A6**. Treatment of Compound **A6** with trifluoroacetic
25 acid yielded the target compound of **Formula (I)**.

Scheme A

WO 02/076945

PCT/US02/06475



Scheme B illustrates the general synthetic route for compounds of Formula (II).

5

The intermediate Compound **A2** (Scheme A) was treated with a sulfonyl halide in a solvent such as CH_2Cl_2 in the presence of an amine base such as DIPEA to afford Compound **B1**. Treatment of Compound **B1** with TFA in a solvent such as CH_2Cl_2 gave Compound **B2**. A mixture of Compound **B2**, an aromatic carboxylic acid chloride such as 4-nitrobenzoyl chloride and a base such as DIPEA in a solvent such as CH_2Cl_2 were stirred at rt to afford

WO 02/076945

PCT/US02/06475

Compound **B3**.

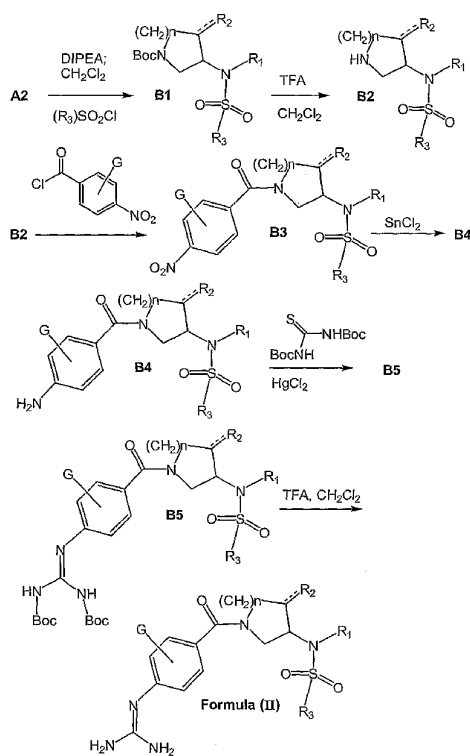
Treatment of Compound **B3** with a reducing agent such as SnCl_2 in the presence of a mineral acid such as HCl in an alcoholic solvent such as MeOH
5 afforded Compound **B4**.

Guanylation of Compound **B4** was carried out by treating Compound **B4** with a guanylation agent such as *N,N'*-bis-*tert*-butoxycarbonylthiourea in the presence of HgCl_2 and an amine base such as triethylamine in a solvent such
10 as DMF to afford Compound **B5**. Treatment of Compound **B5** with trifluoroacetic acid in a solvent such as CH_2Cl_2 yielded the target compound of **Formula (II)**.

WO 02/076945

PCT/US02/06475

Scheme B

Specific Synthetic Examples

- 5 Specific compounds which are representative of this invention were prepared as per the following examples and reaction sequences; the examples and the diagrams depicting the reaction sequences are offered by way of illustration, to aid in the understanding of the invention and should not be construed to limit in

WO 02/076945

PCT/US02/06475

any way the invention set forth in the claims which follow thereafter. The depicted intermediates may also be used in subsequent examples to produce additional compounds of the present invention. No attempt has been made to optimize the yields obtained in any of the reactions. One skilled in the art would know how to increase such yields through routine variations in reaction times, temperatures, solvents and/or reagents.

All chemicals were obtained from commercial suppliers and used without further purification. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on a Bruker AC 300B (300 MHz proton) or a Bruker AM-400 (400 MHz proton) spectrometer with Me₄Si as an internal standard (s = singlet, d = doublet, t = triplet, br = broad). APCI-MS and ES-MS were recorded on a VG Platform II mass spectrometer. TLC was performed with Whatman 250-μm silica gel plates. Preparative TLC was performed with Analtech 1000-μm silica gel GF plates. Flash column chromatography was conducted with flash column silica gel (40-63 μm) and column chromatography was conducted with standard silica gel. HPLC separations were carried out on three Waters PrepPak® Cartridges (25 x 100 mm, Bondapak® C18, 15-20 μm, 125 Å) connected in series; detection was at 254 nm on a Waters 486 UV detector. Analytical HPLC was carried out on a Supelcosil ABZ+PLUS column (5 cm x 2.1 mm), with detection at 254 nm on a Hewlett Packard 1100 UV detector. Microanalysis was performed by Robertson Microlit Laboratories, Inc.

Representative Chemical Abstracts Service (CAS) Index-like names for the compounds of the present invention were derived using the ACD/LABS SOFTWARE™ Index Name Pro Version 4.5 nomenclature software program provided by Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Ontario, Canada.

Example 1

4-[[[1-[[[(E)-2-(4-chlorophenyl)ethenyl]sulfonyl]-3-pyrrolidinyl][4-[(diaminomethylene)amino]benzoyl]amino]methyl]-benzoic acid (Compound 5)

To a solution of Compound 1A (1.4g, 16.0 mMol) in toluene (65 mL) was added

WO 02/076945

PCT/US02/06475

methyl 4-formyl benzoate (2.6g, 16.0 mMol). The reaction was refluxed (Dean-Stark trap) until water distillation ended (~30 min). The solution was cooled to rt and treated with di-*tert*-butyl dicarbonate (3.1 g, 16.0 mMol) in one portion. After stirring overnight, the reaction was concentrated to yield Compound **1B** as a yellow-brown oil: ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.37-1.58 (m, 9H), 1.71-2.22 (overlapping m, 3H), 3.32-3.73 (overlapping m, 4H), 3.88-4.09 (overlapping m, 4H), 7.71 (d, 2H), 8.09 (d, 2H), 8.37 (s, 1H) ppm.

To a solution of Compound **1B** at 0°C in 50 mL of MeOH was added excess NaBH₄ (0.8 g, 21.1 mMol). The ice bath was removed and the solution was warmed to rt. To the solution was added 3 mL of acetone, and the solution was concentrated to yield a gummy solid which was partitioned between EtOAc and brine. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined extracts were filtered and dried over Na₂SO₄. The solution was filtered through Celite and concentrated to yield Compound **1C** as an orange oil: 5.5g; HPLC: 2.42 min, 100%; ES-MS 335(MH⁺); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.48 (s, 9H), 1.66-1.81 (m, 1H), 1.98-2.11 (m, 1H), 3.04-3.22 (m, 1H), 3.26-3.62 (overlapping m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 7.4 (d, 2H), 8.0 (d, 2H).

To a solution of Compound **1C** (1.1 g, 3.4 mMol) in CH₂Cl₂ (30 mL) was added DIPEA (0.6 mL, 3.4 mMol) followed by *p*-nitrobenzoyl chloride (0.6 g, 3.4 mMol). After 40 min, the reaction was concentrated and the residue was treated with 25 mL of TFA and stirred for 25 min. The solution was concentrated to yield Compound **1D** as an orange oil: HPLC 2.55 min, 91%; ES-MS 384 (MH⁺).

To a solution of Compound **1D** in CH₂Cl₂ (30 mL) was added DIPEA (6.5 mL, 37.3 mMol) followed by 0.9 g, 3.7 mMol of *p*-chlorolstyrylsulfonyl chloride (prepared as in WO 96/10022) and stirred for 30 min. The reaction solution was washed sequentially with 2X 1N KHSO₄, 2X sat. NaHCO₃, 1X brine, and filtered. The filtrate was dried over Na₂SO₄, filtered through Celite, and concentrated to yield Compound **1E** as a brown foam: 2.0g; HPLC 4.04 min, 85%.

WO 02/076945

PCT/US02/06475

To a suspension of Compound **1E** (1.8 g, 3.1 mMol) in MeOH (40 mL) was added a solution of SnCl₂ (2.9 g, 15.4 mMol) in concentrated HCl (10 mL) and refluxed for 1.5h. The solution was concentrated, made basic (blue litmus) 1N NaOH and extracted twice with EtOAc. The combined extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to yield 1.5 g of Compound **1F** as a yellow glass; HPLC 3.38 min, 81%.

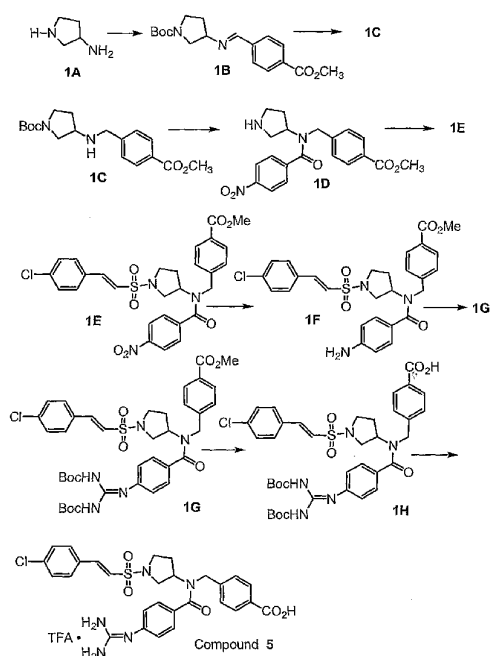
To a solution of Compound **1F** (1.6 g, 2.9 mMol) in DMF (30 mL) was added (1.2 g, 4.4 mMol) of *N,N*-bis-*tert*-butoxycarbonylthiourea (*Syn. Comm.* **1993**, 23(10), 1443.) followed by TEA (1.4 mL, 9.7 mMol). To the solution was added 1.2g (4.4 mMol) of HgCl₂. After 5 h, the black reaction mixture was diluted with EtOAc (150 mL) and filtered through Celite. The resulting light orange solution was washed sequentially with water and brine, filtered, dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂:MeOH; 100% -> 99:1) to yield Compound **1G** as a white solid: (0.9g, 38.5%); HPLC 99% 4.48 min; ES-MS 796 (MH⁺).

To a solution of Compound **1G** (0.1 g, 0.1 mMol) in 1,4-dioxane (18 mL) was added a solution of LiOH·H₂O (16 mg, 0.4 mMol) in H₂O (2 mL) and stirred overnight. The reaction solution was concentrated, acidified with excess 1N KHSO₄, and extracted three times with EtOAc. The combined extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 98:2 CH₂Cl₂:MeOH) to afford Compound **1H** as a white powder: (48 mg, 51%); HPLC 4.25 min; 99%.

A solution of Compound **1H** (48 mg, 0.06 mMol) was dissolved in 2 mL of TFA and stirred for 30 min. The solution was concentrated to yield a clear oil which was triturated 2X Et₂O and dried under vacuum at rt to yield Compound **5** as a white solid: (37.0 mg, 85%); HPLC 2.76 min, 100%. ES-MS 582 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.88-2.12 (broad s, 2H), 2.92-3.53 (overlapping m, 4H), 4.38-4.58 (overlapping m, 3H), 7.07-7.98 (m, 18H), 9.98 (broad s, 1H).

WO 02/076945

PCT/US02/06475



Using the procedure of Example 1 and the appropriate reagents and starting materials known to those skilled in the art, other compounds of the present invention may be prepared including, but not limited to:

Cpd	Name	ES-MS m/z (MH ⁺)
1	<i>N</i> -[1-[[<i>(E)</i> -2-(4-chlorophenyl)ethenyl]sulfonyl]-3-pyrrolidinyl]-4-[[[diaminomethylene]amino]- <i>N</i> -(phenylmethyl)-benzamide]	538
2	<i>N</i> -[1-[[<i>(E)</i> -2-(4-chlorophenyl)ethenyl]sulfonyl]-3-	554

WO 02/076945

PCT/US02/06475

	pyrrolidinyl]-4-[(diaminomethylene)amino]-N-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-benzamide	
3	4-[[[1-[(E)-2-(4-chlorophenyl)ethenyl]sulfonyl]-3-pyrrolidinyl][4-[(diaminomethylene)amino]benzoyl]amino]methyl]-benzoic acid methyl ester	596
4	3-[[[1-[(E)-2-(4-chlorophenyl)ethenyl]sulfonyl]-3-pyrrolidinyl][4-[(diaminomethylene)amino]benzoyl]amino]methyl]-benzoic acid methyl ester	586
6	3-[[[1-[(E)-2-(4-chlorophenyl)ethenyl]sulfonyl]-3-pyrrolidinyl][4-[(diaminomethylene)amino]benzoyl]amino]methyl]-benzoic acid	582
7	N-[1-[(E)-2-(4-chlorophenyl)ethenyl]sulfonyl]-3-pyrrolidinyl]-4-[(diaminomethylene)amino]-N-[(3-hydroxyphenyl)methyl]-benzamide	554
8	[3-[[[1-[(E)-2-(4-chlorophenyl)ethenyl]sulfonyl]-3-pyrrolidinyl][4-[(diaminomethylene)amino]benzoyl]amino]methyl]phenoxy]-acetic acid methyl ester	626
9	N-[4-(aminocarbonyl)phenyl]methyl]-N-[1-[(E)-2-(4-chlorophenyl)ethenyl]sulfonyl]-3-pyrrolidinyl]-4-[(diaminomethylene)amino]-benzamide,	581
10	[4-[[[1-[(E)-2-(4-chlorophenyl)ethenyl]sulfonyl]-3-pyrrolidinyl][4-[(diaminomethylene)amino]benzoyl]amino]methyl]benzoate	653
11	[3-[[[1-[(E)-2-(4-chlorophenyl)ethenyl]sulfonyl]-3-pyrrolidinyl][4-[(diaminomethylene)amino]benzoyl]amino]methyl]phenoxy]-acetic acid	612
12	[4-[[[1-[(E)-2-(4-chlorophenyl)ethenyl]sulfonyl]-3-pyrrolidinyl][4-[(diaminomethylene)amino]benzoyl]amino]methyl]benzoate	639
13	[3-[[[1-[(E)-2-(4-chlorophenyl)ethenyl]sulfonyl]-3-pyrrolidinyl][4-[(diaminomethylene)amino]benzoyl]amino]methyl]benzoate	653
14	[3-[[[1-[(E)-2-(4-chlorophenyl)ethenyl]sulfonyl]-3-pyrrolidinyl][4-[(diaminomethylene)amino]benzoyl]amino]methyl]benzoate	639

WO 02/076945

PCT/US02/06475

15	3-[[[1-[[[(E)-2-(4-chlorophenyl)ethenyl]sulfonyl]-3-pyrrolidinyl]4-[(diaminomethylene)amino]benzoyl]amino]methyl]-benzamide	581
24	N-[4-[(aminoiminomethyl)amino]phenyl]methyl-N-[1-[[[(E)-2-(4-chlorophenyl)ethenyl]sulfonyl]-3-pyrrolidinyl]-4-[(diaminomethylene)amino]-benzamide	595
25	5-[[[1-[[[(E)-2-(4-chlorophenyl)ethenyl]sulfonyl]-3-pyrrolidinyl]4-[(diaminomethylene)amino]benzoyl]amino]methyl]-2-hydroxy-benzoic acid methyl ester	612
26	N-[1-[[[(E)-2-(4-chlorophenyl)ethenyl]sulfonyl]-3-pyrrolidinyl]-4-[(diaminomethylene)amino]-benzamide	448
27	4-[(aminoiminomethyl)amino]-N-(2-benzofuranyl)methyl-N-[1-[[[(E)-2-(4-chlorophenyl)ethenyl]sulfonyl]-3-pyrrolidinyl]-benzamide	578

Example 2

4-[[[[(E)-2-(4-chlorophenyl)ethenyl]sulfonyl]

[1-[4-[(diaminomethylene)amino]benzoyl]-3-pyrrolidinyl]amino]methyl]-
benzoic acid (Compound **21**)

- 5 To a solution of Compound **1C** (prepared in Example 1; 0.90 g, 2.7 mMol) in CH₂Cl₂ (30 mL) was added DIPEA (0.5 mL, 2.7 mMol) followed by *p*-chlorostyrylsulfonyl chloridel (0.7 g, 2.7 mMol) and stirred at rt overnight. The reaction was cooled to rt and washed sequentially with 1N KHSO₄ and brine.
- 10 The combined extracts were dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated to afford Compound **2A** as an orange foam: HPLC 4.31 min; 86%. Compound **2A** was treated with 20 mL of TFA and stirred for 3.25 h. The solution was concentrated to afford Compound **2B** as a brown oil: 2.3 g. To a solution of Compound **2B** in CH₂Cl₂ (30 mL) was added DIPEA (2.0 mL, 11.5 mMol)
- 15 followed by *p*-nitrobenzoyl chloride (0.4 g, 2.3 mMol) and stirred for 1h. The solution was washed sequentially with 1N HCl, H₂O, 1N NaOH, and brine, then dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated to yield Compound **2C**: 1.5 g; HPLC: 4.0 min, 75%.
- 20 To a suspension of Compound **2C** (1.5 g, 2.5 mMol) in MeOH (30 mL) was added SnCl₂ (2.4 g, 12.7 mMol) dissolved in conc. HCl (15 mL) and the

WO 02/076945

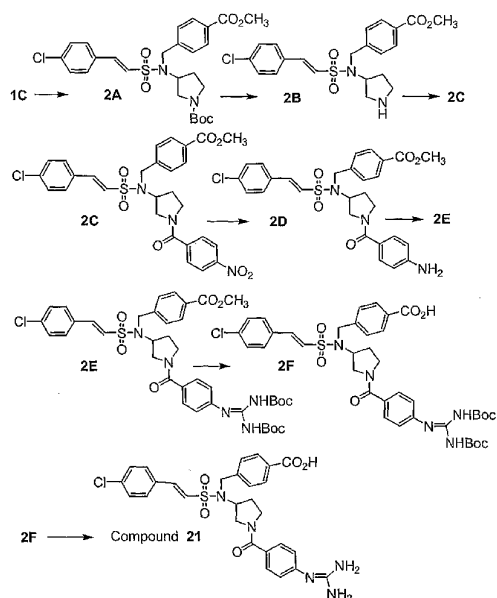
PCT/US02/06475

- resulting suspension heated to reflux. After 30 min at reflux, the reaction was cooled to rt, concentrated, and made basic with 1N NaOH. The mixture was extracted twice with EtOAc, and the combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (Biotage Flash 40 column, Isco UA-6 gradient pump; CH₂Cl₂:MeOH; 98:2 -> 94:6) to yield Compound **2D** as an off white solid: (0.4 g, 31%); HPLC 3.34 min, 100%; ES-MS 595 (MH⁺).
- 10 A solution of Compound **2D** (0.4 g, 0.8 mMol) and *N,N*-bis-*tert*-butoxycarbonylthiourea (*Syn. Comm.* **1993**, 23(10), 1443; 0.3 g, 1.2 mMol) in 15 mL of DMF was treated with TEA (0.4 mL, 2.6 mMol) followed by HgCl₂ (1.8 mMol, 0.5 g) and the reaction was stirred overnight. The black suspension was diluted with EtOAc (150 mL) and filtered through Celite. The filtrate was washed sequentially with H₂O and brine, filtered, dried (Na₂SO₄), and
- 15 concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (Biotage Flash 40 column, Isco UA-6 gradient pump; CH₂Cl₂:MeOH; 100% -> 96:4) to yield Compound **2E** as a white solid: (0.5 g, 73%); HPLC 4.51 min, 100%.
- 20 To a solution of Compound **2E** (0.4 g, 0.5 mMol) in 1,4-dioxane (18 mL) was added a solution of LiOH·H₂O (58 mg, 1.4 mMol) in H₂O (2 mL) and stirred for 48 hr. The solution was concentrated, acidified with 1N KHSO₄, and extracted twice with EtOAc. The combined extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered through Celite and concentrated. The residue was purified by
- 25 flash column chromatography (Biotage Flash 40 column, Isco UA-6 gradient pump; CH₂Cl₂:MeOH; 100% -> 94:6) to yield Compound **2F** as a white powder: (0.2 g, 33%); HPLC: 4.31 min, 100%.
- 30 A solution of Compound **2F** (63 mg, 0.08 mMol) in 2 mL of 100% TFA was stirred for 45 min. The solution was concentrated to yield a clear oil which was triturated twice with Et₂O and dried under vacuum at rt to yield Compound **2I** as a white solid: (43 mg, 77%); HPLC: 3.0 min 94%; ES-MS 582 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.75-2.13 (m, 2H), 3.12-3.79 (overlapping m, 4H), 4.31-4.68

WO 02/076945

PCT/US02/06475

(overlapping m, 3H), 7.08-8.11 (overlapping m, 18H), 10.0 (broad s, 1H).



Using the procedure of Example 2 and the appropriate reagents and starting materials known to those skilled in the art, other compounds of the present invention may be prepared including, but not limited to:

Cpd	Name	ES-MS m/z (MH ⁺)
16	2-(4-chlorophenyl)-N-[1-[4- [(diaminomethylene)amino]benzoyl]-3-pyrrolidinyl]- N-(phenylmethyl)-(E)-ethenesulfonamide	538
17	2-(4-chlorophenyl)-N-[1-[4- [(diaminomethylene)amino]benzoyl]-3-pyrrolidinyl]- N-[[4-(phenylmethoxy)phenyl]methyl]-(E)- ethenesulfonamide	645

WO 02/076945

PCT/US02/06475

18	2-(4-chlorophenyl)-N-[1-[4- [(diaminomethylene)amino]benzoyl]-3-pyrrolidinyl]- N-[4-(dimethylamino)phenyl]methyl]-(E)- ethenesulfonamide	582
19	2-(4-chlorophenyl)-N-[1-[4- [(diaminomethylene)amino]benzoyl]-3-pyrrolidinyl]- N-[4-(methoxyphenyl)methyl]-(E)- ethenesulfonamide	569
20	2-(4-chlorophenyl)-N-[1-[4- [(diaminomethylene)amino]benzoyl]-3-pyrrolidinyl]- N-(3-phenylpropyl)-(E)-ethenesulfonamide	567
22	4-[[[(E)-2-(4-chlorophenyl)ethenyl]sulfonyl][1-[4- [(diaminomethylene)amino]benzoyl]-3- pyrrolidinyl]amino]methyl]-benzoic acid methyl ester	596
23	N-[1-[4-[(diaminomethylene)amino]benzoyl]-3- pyrrolidinyl]-7-methoxy-N-(phenylmethyl)-2- naphthalenesulfonamide	558

Biological Examples

- The utility of the compounds of the present invention as serine protease or dual-serine protease inhibitors and, particularly, as Factor Xa or tryptase inhibitors useful as agents for the treatment of serine protease or dual-serine protease mediated disorders can be determined according to the procedures described herein.

Enzyme-Catalyzed Hydrolysis Assays

- 10 *Factor Xa Inhibition*
- Enzyme-catalyzed hydrolysis rates were measured spectrophotometrically using commercial human Factor Xa (American Diagnostica), the chromogenic substrate (MeO-CO-D-CHG-Gly-Arg-pNa (American Diagnostica); in aqueous buffer (50 mM Trisna Base, 0.1% Tween 80, pH 8.4), and a microplate reader (Molecular Devices). Changes in absorbance at 405 nM were monitored using the software program Softmax (Molecular Devices), upon addition of enzyme, with and without inhibitor present at 37°C for 30 minutes. The IC₅₀ values were determined by fixing the enzyme and substrate concentrations (5.7 nM Factor Xa, 500 μM Factor Xa substrate) and varying the inhibitor concentration.
- 20 Percent inhibition was calculated by comparing the initial reaction slopes of the

WO 02/076945

PCT/US02/06475

without inhibitor samples to those with inhibitor. Inhibition constants (K_i) were determined by fixing the enzyme concentrations (5.7 nM Factor Xa) and inhibitor concentrations and varying the substrate concentrations (30 – 700 μ M Factor Xa substrate. Michaelis-Menton kinetics were applied to the initial
 5 reaction slopes using the program Kcat (Bio Metallics Inc.).

Table 1 summarizes assay results for Factor Xa inhibition for certain compounds of the present invention:

10

Table 1

Cpd	Factor Xa K_i (μ M)
1	1.6
2	0.3
3	0.4
4	7.7
5	0.2
6	0.6
7	0.3
8	1.1
9	0.3
10	0.2
11	0.6
12	0.4
13	0.2
14	0.3
15	0.6
17	4.4
22	7.1
23	21
27	0.1

Tryptase Inhibition

The rate of increase in absorbance at 405 nM due to hydrolysis of synthetic chromogenic peptide substrates ([S]: 500 μ M N-p-Tosyl-GLY-PRO-
 15 LYS-pNA; Sigma T-6140) is measured in the presence and absence of inhibitors (I) with a microplate reader at 37°C. The enzyme reaction is started

WO 02/076945

PCT/US02/06475

by the addition of enzyme ([E]: 1.0 nM human Lung Tryptase; Cortex Biochem CP3033). Data is collected over a period of 30 min. and the initial rate of substrate hydrolysis (V_0 (mOD/min)) is calculated. Inhibition is calculated by comparing to wells containing no inhibitor (vehicle) and IC_{50} s are determined using a four parameter fit logistics model.

Table 2 summarizes assay results for tryptase inhibition for certain compounds of the present invention:

10

Table 2	
Cpd	Tryptase IC_{50} (μ M)
2	0.9
24	4.0
25	0.7
26	0.6

While the foregoing specification teaches the principles of the present invention, with examples provided for the purpose of illustration, it will be understood that the practice of the invention encompasses all of the usual variations, adaptations and/or modifications as come within the scope of the following claims and their equivalents.

15

WO 02/076945

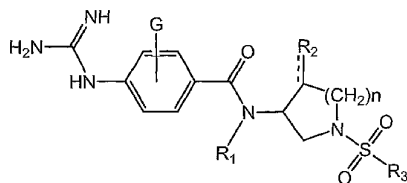
PCT/US02/06475

CLAIMS

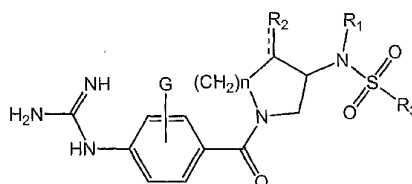
What is claimed is:

1. A compound selected from the group consisting of Formula (I) and

5 Formula (II):



Formula (I)



Formula (II)

wherein

- R₁ is selected from the group consisting of hydrogen, C₁₋₈alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, aryl, aryl(C₁₋₈)alkyl, aryl(C₂₋₈)alkenyl, heteroaryl(C₁₋₈)alkyl, heteroaryl(C₂₋₈)alkenyl and R₄C(O)CH₂-; wherein aryl and heteroaryl are optionally substituted with one to two substituents independently selected from R₄;
- 10

- R₂ is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, C₁₋₈alkoxy, aryloxy and aryl(C₁₋₈)alkoxy; with the proviso that R₂ is bonded to the heterocyclyl ring by a single bond; alternatively, R₂ is oxo; with the proviso that R₂ is bonded to the heterocyclyl ring by a double bond;
- 15

WO 02/076945

PCT/US02/06475

R₃ is selected from the group consisting of aryl, aryl(C₁₋₈)alkyl, aryl(C₂₋₈)alkenyl, heteroaryl(C₁₋₈)alkyl, heteroaryl(C₂₋₈)alkenyl; wherein aryl and heteroaryl are optionally substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of halogen, C₁₋₈alkyl, C₁₋₈alkoxy, amino, (C₁₋₄alkyl)amino, di(C₁₋₄alkyl)amino, trihalo(C₁₋₈)alkyl and trihalo(C₁₋₈)alkoxy;

R₄ is selected from the group consisting of hydroxy, amino, C₁₋₈alkyl, (C₁₋₄alkyl)amino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₈alkoxy, carboxy, carboxy(C₁₋₈)alkyl, carboxy(C₁₋₈)alkoxy, (carboxy)amino, (carboxy(C₁₋₄)alkyl)amino, (carboxyaryl)amino, (carboxyaryl(C₁₋₄)alkyl)amino, (carboxy(C₁₋₄)alkylaryl)amino, aryloxy, aryl(C₁₋₈)alkoxy, (aryl)amino, (aryl(C₁₋₄)alkyl)amino, (C₁₋₄alkylaryl)amino, (arylcarboxy)amino, di(aryl)amino, di(aryl(C₁₋₄)alkyl)amino, C₁₋₈alkoxycarbonyl, C₁₋₈alkoxycarbonyl(C₁₋₈)alkoxy, aminocarbonyl, (C₁₋₈alkyl)aminocarbonyl, (carboxy(C₁₋₈)alkyl)aminocarbonyl, (C₁₋₈alkoxycarbonyl(C₁₋₈)alkyl)aminocarbonyl and guanidino; and,

G is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, C₁₋₄alkyl, C₁₋₈alkoxy, aryl, aryloxy, aryl(C₁₋₈)alkyl, aryl(C₁₋₈)alkoxy, amino, carboxy, alkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, trihalo(C₁₋₈)alkyl and trihalo(C₁₋₈)alkoxy;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. The compound of claim 1 wherein R₁ is selected from the group consisting of hydrogen, aryl(C₁₋₈)alkyl and heteroaryl(C₁₋₈)alkyl, wherein the aryl and heteroaryl portion of arylalkyl and heteroarylalkyl are optionally substituted with a substituent selected from R₄.
3. The compound of claim 1 wherein R₁ is selected from the group consisting of hydrogen, benzyl, phenethyl, phenylpropyl and benzofurylmethyl, wherein phenyl, the phenyl portion of benzyl and the benzofuryl portion of benzofurylmethyl are optionally substituted with a

WO 02/076945

PCT/US02/06475

substituent selected from R₄.

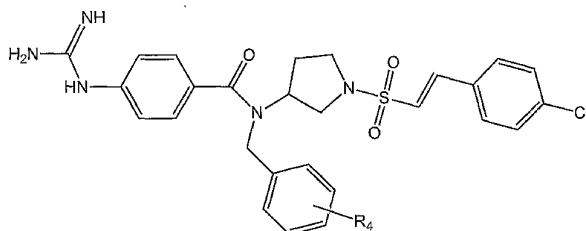
4. The compound of claim 1 wherein R₁ is selected from the group consisting of hydrogen, benzyl, phenylpropyl and benzofurylmethyl,
- 5 wherein phenyl, the phenyl portion of benzyl and the benzofuryl portion of benzofurylmethyl are optionally substituted with a substituent selected from R₄.
5. The compound of claim 1 wherein R₂ is hydrogen.
- 10 6. The compound of claim 1 wherein R₃ is aryl(C₂₋₈)alkenyl, wherein aryl is optionally substituted with one to three substituents independently selected from halogen.
- 15 7. The compound of claim 1 wherein R₃ is a substituent independently selected from the group consisting of phenethenylene and phenylpropenylene, wherein phenyl is optionally substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of chlorine and fluorine.
- 20 8. The compound of claim 1 wherein R₃ is phenethenylene, wherein phenyl is substituted with one to three substituents selected from chlorine.
- 25 9. The compound of claim 1 wherein R₄ is selected from the group consisting of hydroxy, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₈alkoxy, carboxy, carboxy(C₁₋₈)alkoxy, aryl(C₁₋₈)alkoxy, C₁₋₈alkoxycarbonyl, C₁₋₈alkoxycarbonyl(C₁₋₈)alkoxy, aminocarbonyl, (C₁₋₈alkyl)aminocarbonyl, (carboxy(C₁₋₈)alkyl)aminocarbonyl and C₁₋₈alkoxycarbonyl(C₁₋₈)alkyl)aminocarbonyl.
- 30 10. The compound of claim 1 wherein R₄ is selected from the group consisting of hydroxy, carboxy, carboxy(C₁₋₈)alkoxy, C₁₋₈alkoxycarbonyl, C₁₋₈alkoxycarbonyl(C₁₋₈)alkoxy, aminocarbonyl,

WO 02/076945

PCT/US02/06475

(carboxy(C₁₋₈)alkyl)aminocarbonyl and
C₁₋₈alkoxycarbonyl(C₁₋₈)alkyl)aminocarbonyl.

11. The compound of claim 1 wherein R₄ is selected from the group
5 consisting of hydroxy, carboxy, carboxymethoxy, methoxycarbonyl,
aminocarbonyl, (carboxymethylene)aminocarbonyl and
methoxycarbonylmethyleneaminocarbonyl.
12. The compound of claim 1 wherein G is selected from the group
10 consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, C₁₋₄alkyl, C₁₋₈alkoxy, aryl,
aryloxy, aryl(C₁₋₈)alkyl, aryl(C₁₋₈)alkoxy, amino and trihalo(C₁₋₈)alkyl.
13. The compound of claim 1 wherein G is hydrogen.
- 15 14. The compound of claim 1 of the formula:



wherein R₄ is selected from the group consisting of

R ₄
4-OH;
4-CO ₂ CH ₃ ;
3-CO ₂ CH ₃ ;
4-CO ₂ H;
3-CO ₂ H;
3-OH;
3-OCH ₂ CO ₂ CH ₃ ;
4-CONH ₂ ;
4-CONHCH ₂ CO ₂ CH ₃ ;
3-OCH ₂ CO ₂ H;

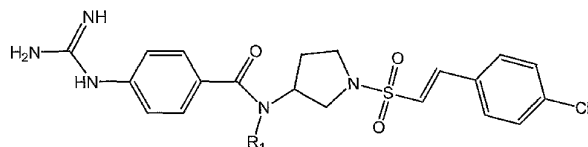
WO 02/076945

PCT/US02/06475

4-CONHCH₂CO₂H;
 3-CONHCH₂CO₂CH₃;
 3-CONHCH₂CO₂H;
 3-CONH₂;
 4-NHC(=NH)NH₂; and,
 3-CO₂CH₃-4-OH;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

15. The compound of claim 1 of the formula:

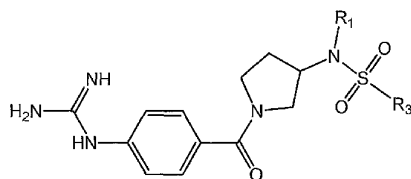


wherein R₁ is:

R₁
 PhCH₂;
 H; and,
 2-benzofuranylCH₂;

5 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

16. The compound of claim 1 of the formula:



wherein R₁ and R₃ are independently selected from the group consisting of

<u>R₁</u>	<u>R₃</u>
PhCH ₂	4-ClPh(CH ₂) ₂ ;
4-(PhCH ₂ O)PhCH ₂	4-ClPh(CH ₂) ₂ ;

WO 02/076945

PCT/US02/06475

4-[(CH ₃) ₂ N]PhCH ₂	4-ClPh(CH ₂) ₂ ;
4-(CH ₃ O)PhCH ₂	4-ClPh(CH ₂) ₂ ;
Ph(CH ₂) ₃	4-ClPh(CH ₂) ₂ ;
4-CO ₂ HPhCH ₂	4-ClPh(CH ₂) ₂ ;
4-[CH ₃ OC(O)]PhCH ₂	4-ClPh(CH ₂) ₂ ; and,
PhCH ₂	7-CH ₃ O-2-naphthalenyl;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.


17. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 5 18. A pharmaceutical composition made by mixing a compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 10 19. A process for preparing a pharmaceutical composition comprising mixing a compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 15 20. A method for treating a serine protease or dual-serine protease mediated disorder in a subject in need thereof comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of claim 1.
21. The method of claim 20 wherein the disorder is mediated by selective inhibition of a serine protease.
- 20 22. The method of claim 21 wherein the serine protease is selected from the group consisting of Factor Xa and tryptase.
23. The method of claim 20 wherein the disorder is mediated by dual inhibition of at least two serine proteases.
- 25 24. The method of claim 23 wherein the serine protease is selected from the group consisting of at least Factor Xa and tryptase.

WO 02/076945

PCT/US02/06475

25. The method of claim 20 wherein the serine protease or dual-serine protease mediated disorder is selected from the group consisting of thrombotic disorders, arterial thrombosis, venous thrombosis, restenosis, hypertension, heart failure, arrhythmia, myocardial infarction, acute
5 myocardial infarction, reocclusion following thrombolytic therapy, reocclusion following angioplasty, inflammation, angina, unstable angina, stroke, atherosclerosis, ischemic conditions, neurodegenerative disorders (associated with thrombotic or ischemic conditions), asthma and inflammatory bowel syndrome.
- 10 26. The method of claim 20 wherein the therapeutically effective amount of the compound of claim 1 is from about 0.001 mg/kg/day to about 300 mg/kg/day.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		In  Application No. PCT/US 02/06475												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D207/48 C07D207/14 A61K31/40														
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 98 57934 A (DU PONT MERCK PHARMA) 23 December 1998 (1998-12-23) page 1, line 1-11; claim 1 -----</td> <td>1-26</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 5 770 600 A (ARDECKY ROBERT JOHN ET AL) 23 June 1998 (1998-06-23) column 1, line 15-24; claim 1 -----</td> <td>1-26</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>EP 0 623 595 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 9 November 1994 (1994-11-09) page 26, line 24-54; claim 1 -----</td> <td>1-26</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	WO 98 57934 A (DU PONT MERCK PHARMA) 23 December 1998 (1998-12-23) page 1, line 1-11; claim 1 -----	1-26	A	US 5 770 600 A (ARDECKY ROBERT JOHN ET AL) 23 June 1998 (1998-06-23) column 1, line 15-24; claim 1 -----	1-26	A	EP 0 623 595 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 9 November 1994 (1994-11-09) page 26, line 24-54; claim 1 -----	1-26
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
A	WO 98 57934 A (DU PONT MERCK PHARMA) 23 December 1998 (1998-12-23) page 1, line 1-11; claim 1 -----	1-26												
A	US 5 770 600 A (ARDECKY ROBERT JOHN ET AL) 23 June 1998 (1998-06-23) column 1, line 15-24; claim 1 -----	1-26												
A	EP 0 623 595 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 9 November 1994 (1994-11-09) page 26, line 24-54; claim 1 -----	1-26												
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.														
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family														
Date of the actual completion of the international search 19 July 2002		Date of mailing of the international search report 26/07/2002												
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Samsam Bakhtiyar, M												

International Application No. PCT/US 02/06475

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 20-26 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	national application No. PCT/US 02/06475
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)	
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
<div style="margin-left: 20px;">1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: — because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210</div>	
<div style="margin-left: 20px;">2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: — because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:</div>	
<div style="margin-left: 20px;">3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: — because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</div>	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:	
<div style="margin-left: 20px;">1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.</div>	
<div style="margin-left: 20px;">2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.</div>	
<div style="margin-left: 20px;">3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:</div>	
<div style="margin-left: 20px;">4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:</div>	
<div style="margin-left: 20px;">Remark on Protest<div style="display: flex; align-items: center; margin-top: 5px;"><div style="flex: 1;"><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</div></div></div>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 02/06475

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9857934	A	23-12-1998	AU	7976998 A		04-01-1999
			EP	0993448 A1		19-04-2000
			WO	9857934 A1		23-12-1998
<hr/>						
US 5770600	A	23-06-1998	US	5658939 A		19-08-1997
			US	5681844 A		28-10-1997
			US	5776927 A		07-07-1998
			AT	195947 T		15-09-2000
			AU	2360995 A		10-11-1995
			DE	69518648 D1		05-10-2000
			EP	0765340 A1		02-04-1997
			JP	9512022 T		02-12-1997
			WO	9528420 A1		26-10-1995
			US	5646165 A		08-07-1997
<hr/>						
EP 0623595	A	09-11-1994	AU	6183494 A		10-11-1994
			CA	2122397 A1		04-11-1994
			EP	0623595 A1		09-11-1994
			JP	6329627 A		29-11-1994
			US	5583146 A		10-12-1996
			US	5741792 A		21-04-1998
			US	5741799 A		21-04-1998
<hr/>						

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/04	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/06	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 9/08	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 9/10	1 0 3
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 25/28	
C 0 7 D 405/12	A 6 1 P 29/00	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	C 0 7 D 405/12	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 マリアノフ, ブルース・イー

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 8 9 2 2 フォレストグローブ・デボンシャードライブ 4 0 2 9

(72)発明者 ホーキンス, マイケル・ジェイ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 0 0 2 アンブラー・ヘクラーストリート 3 1 8

(72)発明者 ボイド, ロバート・イー

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 0 4 4 ホーシャム・ダンブリツジドライブ 3

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC76 DD03 EE01

4C069 AA23 BC28

4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 GA02 GA07 MA01 MA04 MA17 MA22

MA23 MA31 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA57 MA58 MA59

MA60 MA63 MA66 NA14 ZA15 ZA36 ZA37 ZA39 ZA40 ZA42

ZA45 ZA54 ZA59 ZA66 ZB11 ZC20