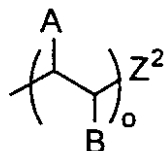




## 【化 9 3】



であって、

ここでアルキルは、鎖中に 1 ~ 4 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状であり、

$Z^2$  は、フェニルであり、

A および B は、水素または一緒になって結合であり、

$o$  は、1 または 2 であり、

$R^4$  は、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換された（フェニル置換されたフェニル）、または場合により置換された（フェニル置換されたヘテロアリール）であり、

ここでシクロアルキルは、3 ~ 10 個の炭素原子を有する、非芳香族性の単環式または多環式の環構造であり、

ここで場合により置換されるのは、ハロ、アルコキシ、 $Y^1 Y^2 N$  - アルキル -、 $Y^1 Y^2 NCO$  -、およびオキソ（ $O =$ ）であり、

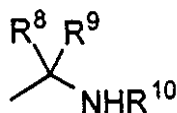
ここでヘテロアリールは、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、1,2,4 - チアジアゾリル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジル、イミダゾ[1,2 - a]ピリジン、イミダゾ[2,1 - b]チアゾリル、ベンゾフラザニル、インドリル、アザインドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イミダゾリル、チエノピリジル、キナゾリニル、チエノピリミジル、ピロロピリジル、イミダゾピリジル、イソキノリニル、ベンゾアザインドール、および 1,2,4 - トリアジニル基から選ばれた基であり、

ここで  $Y^1 Y^2 N$  - は、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ピロリジン、ペペリジン、ベンジルアミノおよびフェネチルアミノ基から選ばれた基であり、

$R^7$  は、水素であり、

$Z^3$  は、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、またはペペリジンであり、ここでこれらは非置換であるか、またはそれらの環の N 原子の位置において式

## 【化 9 4】



（ここで、 $R^8$  および  $R^9$  は一緒になって  $=NR^{11}$  であり、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、独立して水素、 $HO$  -、または  $R^{12}O_2C$  - であり、そして  $R^{12}$  は鎖中に 1 ~ 4 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキルである）部分により置換されている]

の化合物、またはその医薬上許容しうる塩。

## 【請求項 2】

$n$  が 1 である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

$Z^3$  が、 $Z^3$  が分子の残りに付いている位置に対して  $Z^3$  の環構造のメタまたはパラ位でアミノ基により置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

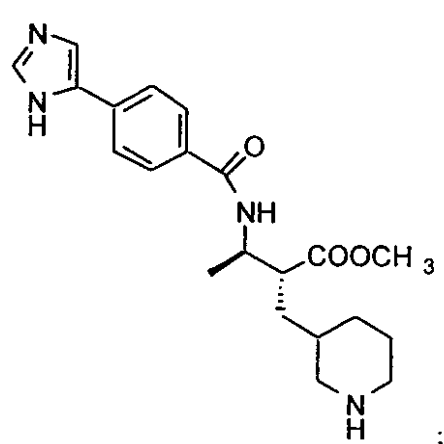
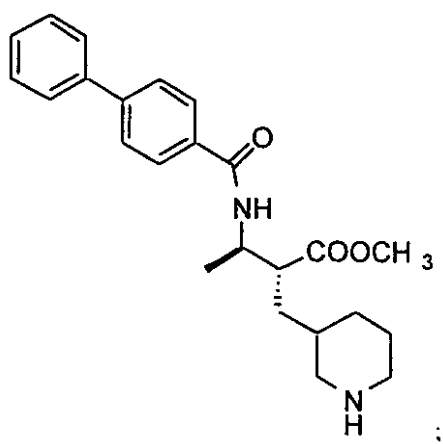
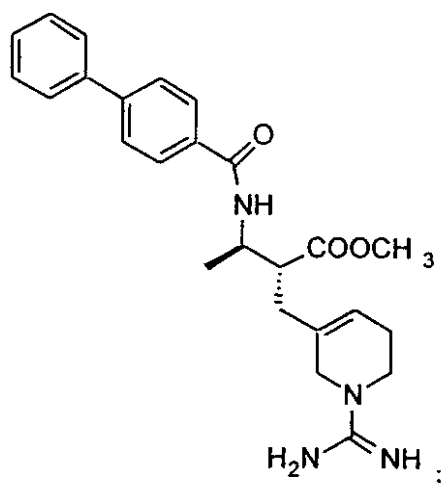
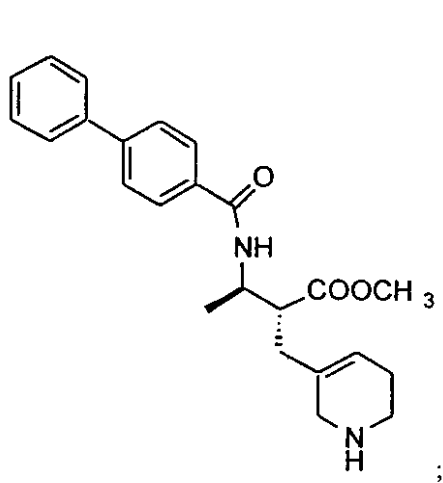
10

20

30

40

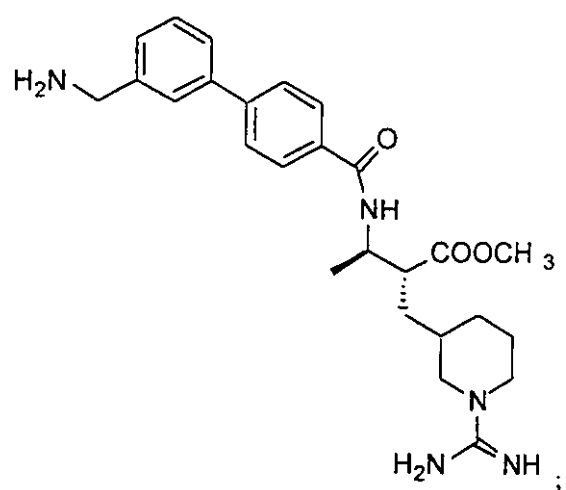
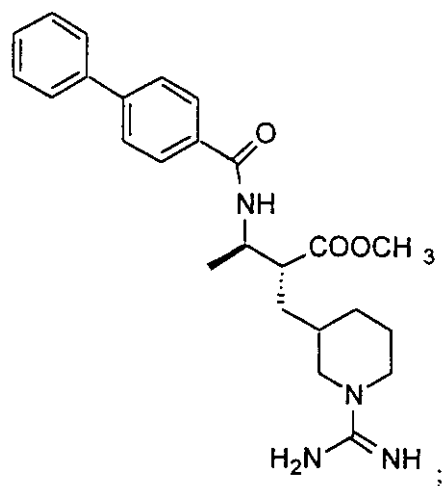
【化 9 5】



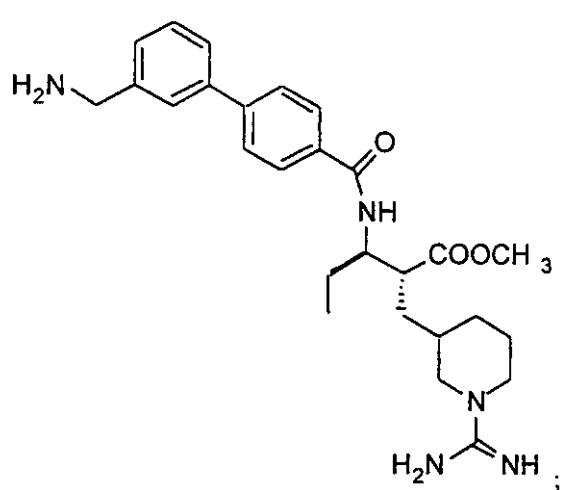
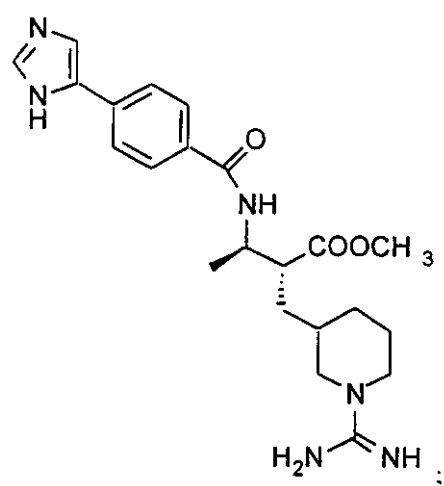
10

20

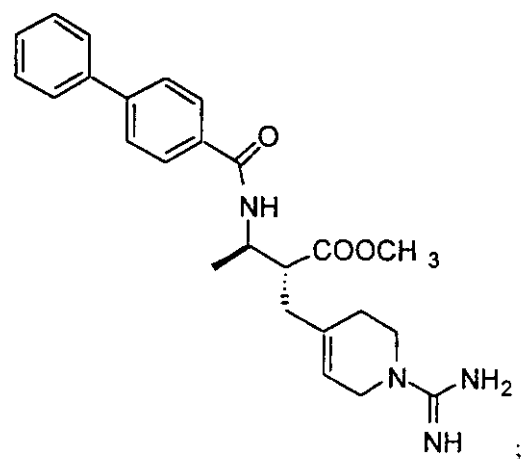
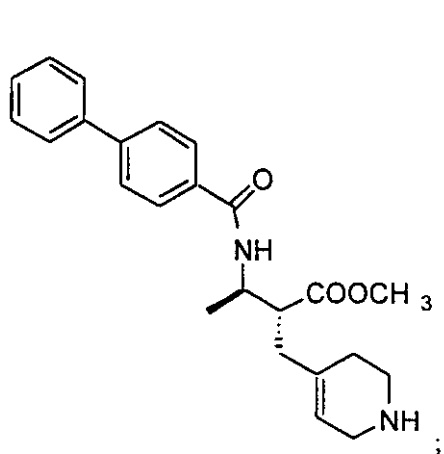
【化 9 6】



10



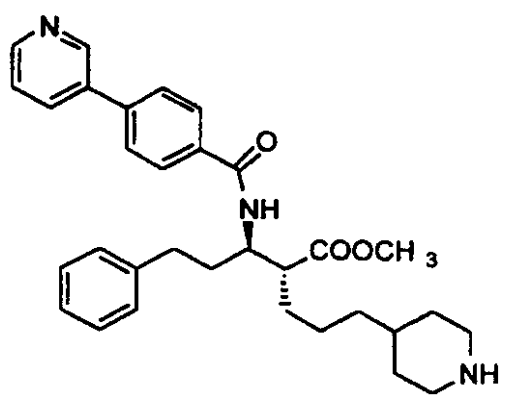
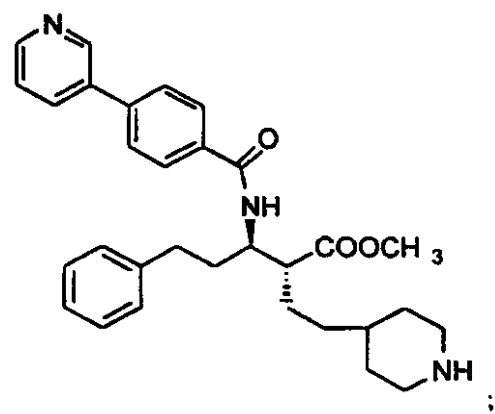
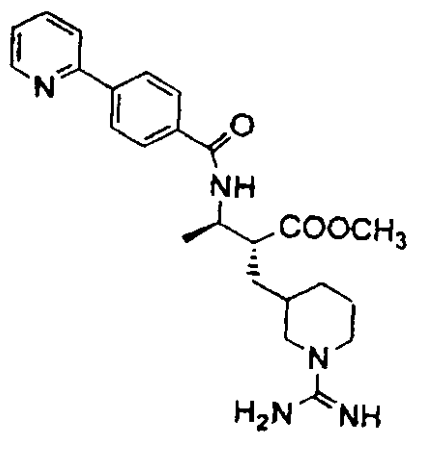
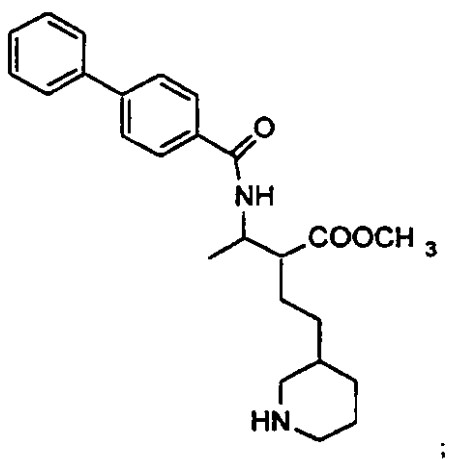
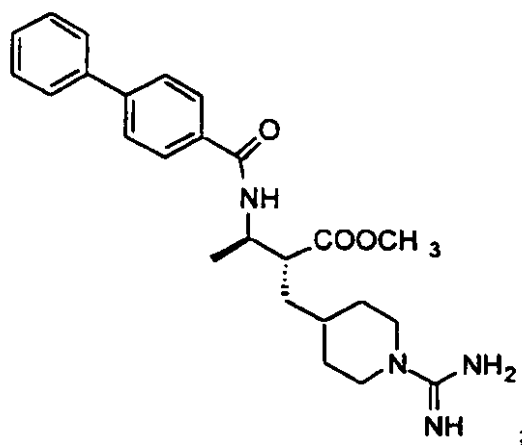
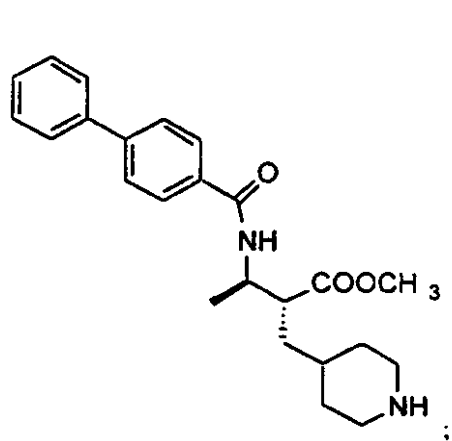
20



30

40

【化 9 7】

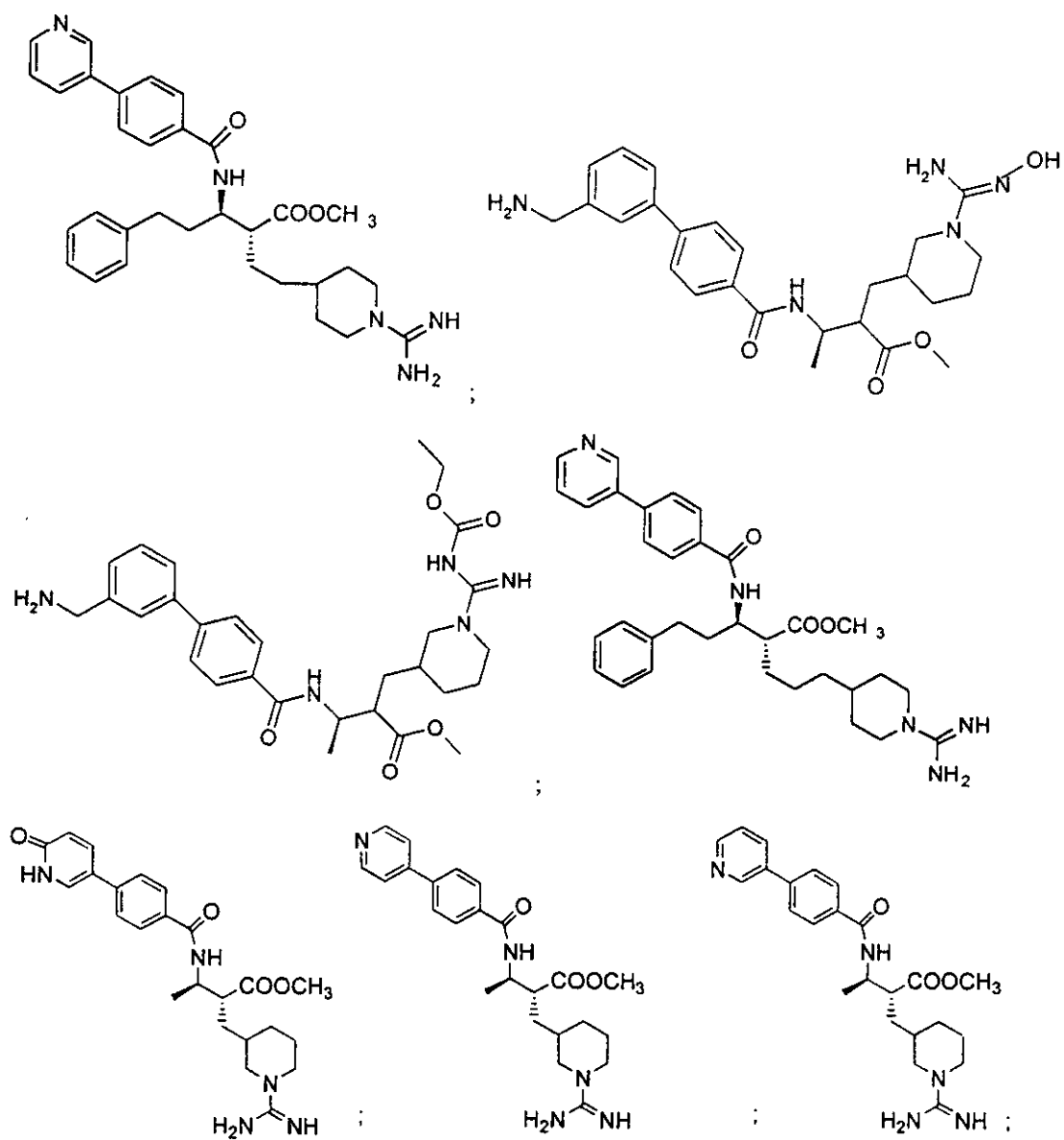


10

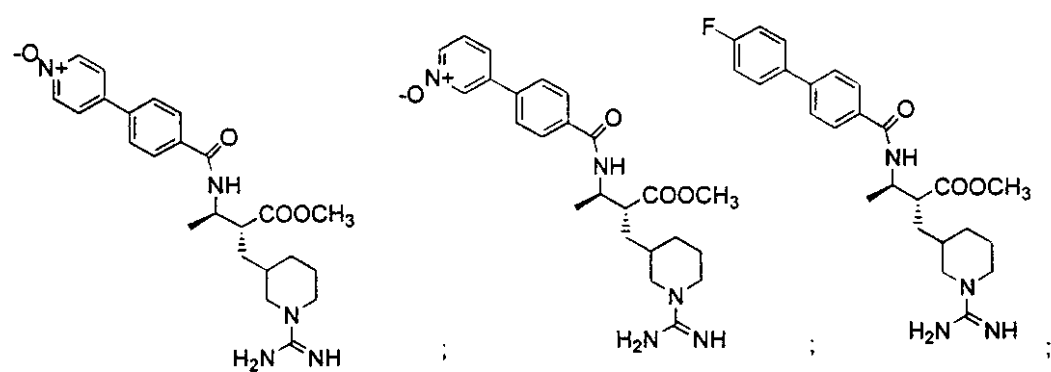
20

30

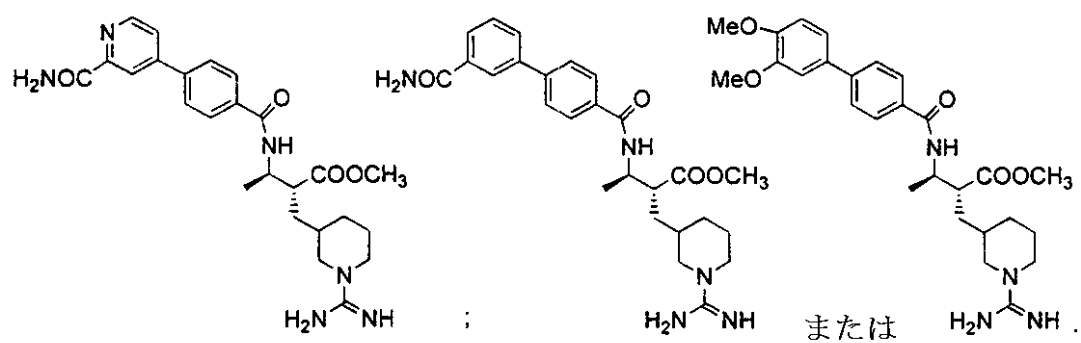
【化 9 8】



【化 9 9】



10

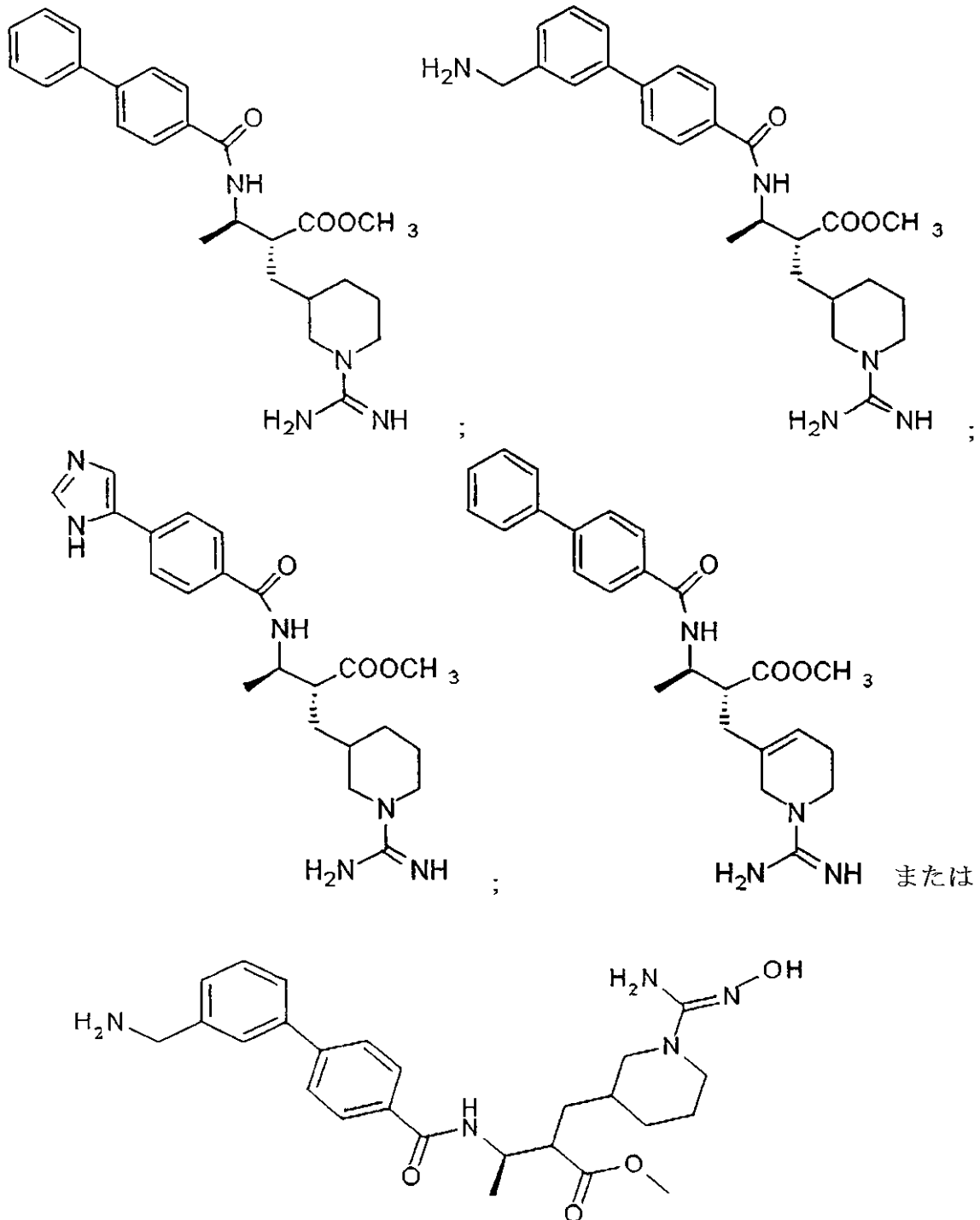


20

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

## 【化 1 0 0】



である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【 0 0 0 1】

## 【技術分野】

式 I の化合物は、第 X a 因子の活性を阻害するために有用であり、そしてまた有用な薬理活性を示す。したがって、その化合物は医薬組成物に組み込まれ、そしてある種の医学的な疾患にかかっている患者の治療に利用される。より具体的には、それは第 X a 因子の阻害剤である。本発明は、式 I の化合物、その中間体、式 I の化合物を含む組成物およびその使用に関し、第 X a 因子を阻害することおよび前記患者に医薬上許容しうる量の第 X a 因子の前記阻害剤を投与することによって改善可能な生理学的な状態になっているか、またはなりやすい患者を治療することが含まれる。



## 【 0 0 0 2 】

第 X a 因子は、凝固カスケードの最後から 2 番目の酵素である。遊離第 X a 因子およびプロトロンビナーゼ複合体（第 X a 因子、第 V a 因子、カルシウムおよびリン脂質）に集められた第 X a 因子は、式 I の化合物により阻害される。第 X a 因子の阻害は、阻害剤と酵素との間で直接錯体を形成することによって得られ、したがって血漿の補因子アンチトロンビン III から独立している。有効な第 X a 因子の阻害は、第 X a 因子がプロトロンビンからトロンビンの形成を誘発するのを防ぐという所望の効果を得るため、経口投与、持続点滴静脈内注射、ポータル静脈内投与または他の任意の非経口経路のいずれかによって化合物を投与することにより達成される。

## 【 0 0 0 3 】

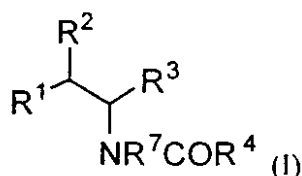
抗凝固療法は、静脈および動脈の血管の様々な血栓症の状態の治療および予防に必要である。動脈系では、病的な血栓形成は、主に冠状動脈、大脳および末梢血管系の動脈と関連がある。血栓症によるこれらの血管の閉塞と関連する疾患には、主に急性心筋梗塞症（A M I）、不安定狭心症、血栓塞栓症、血栓溶解療法および経皮経管冠動脈形成術（P T C A）と関連する緊急の血管閉鎖、一過性脳虚血発作、卒中、間欠性跛行および冠状動脈（C A B G）または末梢動脈のバイパス移植が含まれる。長期にわたる抗凝血療法は、P T C A および C A B G の後にしばしば生じる血管腔狭窄症（再狭窄）を防ぐ際に、および長期の血液透析患者の血管進路開通性の維持に有益でありうる。静脈血管系に関して、病的な血栓形成は、腹部、膝および股関節部の手術の後の下肢静脈においてしばしば生じる（深部静脈血栓症、D V T）。さらに D V T では、患者は肺血栓塞栓症のリスクの素因がより高くなる。全身に広がった血管内の凝固障害（D I C）は、一般に敗血症性ショック、ある種のウイルス感染症および癌の際に両血管系で生じる。この状態は、凝固因子およびその血漿阻害剤の急速な消耗を特徴としており、いくつかの臓器系の微小血管系の全体にわたって生命を危うくする凝血塊の形成が起こる。上で論議される適応症には、抗凝固療法が認められる可能性のある臨床状況のいくつかが含まれているが、すべてではない。この分野の経験がある者は、緊急のまたは長期的な予防の抗凝固療法のいずれもが必要されている状況をよく認識している。

## 【 0 0 0 4 】

## 【発明の概要】

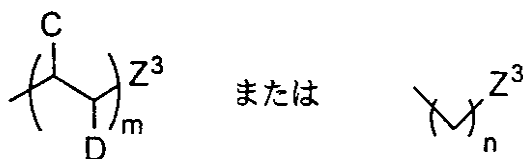
本発明は、第 X a 因子を含む組成物と組み合わせることによって、第 X a 因子の活性を阻害するために有用な式 I の化合物に関し、ここで前記化合物は、以下：

## 【化 1 9】



[ 式中、R<sup>1</sup>は、式

## 【化 2 0】



の基であり、

R<sup>2</sup>は、水素、-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>、-CONR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>、-CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>または-CH<sub>2</sub>SR<sup>6</sup>であり、

R<sup>3</sup>は、水素、場合により置換されたアルキル、Z<sup>1</sup>-アルキルまたは式

10

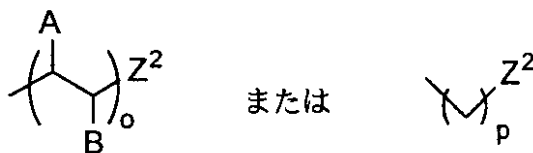
20

30

40

50

## 【化 2 1】



の基であり、

## 【 0 0 0 5】

R<sup>4</sup>は、アルキル、アルケニル、アルキニル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクレニル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロアラルキル、場合により置換されたアラルケニル、場合により置換されたヘテロアラルケニル、場合により置換されたアラルキニルまたは場合により置換されたヘテロアラルキニルであり、

R<sup>5</sup>は、水素または低級アルキルであり、

R<sup>6</sup>は、水素、低級アルキル、Z<sup>2</sup> - (低級アルキル)、低級アシル、アロイルまたはヘテロアロイルであり、

R<sup>7</sup>は、水素または低級アルキルであり、

## 【 0 0 0 6】

AおよびBは水素であるか、または一緒になって結合であり、

CおよびDは水素であるか、または一緒になって結合であり、

Z<sup>1</sup>は、R<sup>6</sup>O - または R<sup>6</sup>S - または Y<sup>1</sup>Y<sup>2</sup>N - であり、

Z<sup>2</sup>は、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたヘテロシクリル、および場合により置換されたヘテロシクレニルであり、

Z<sup>3</sup>は、置換されたアリール、置換されたシクロアルキル、置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクレニル、置換された縮合アリールシクロアルキル、置換された縮合アリールシクロアルケニル、場合により置換された縮合ヘテロアリールシクロアルキル、場合により置換された縮合ヘテロアリールシクロアルケニル、場合により置換された縮合ヘテロアリールヘテロシクリル、場合により置換された縮合ヘテロアリールヘテロシクレニル（その際、環構造の置換基の少なくとも一つは、少なくとも一つの塩基性の窒素原子を含むか、または少なくとも一つの窒素原子が、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはヘテロシクレニル部分の環構造に組み込まれている）であり、

## 【 0 0 0 7】

Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は、独立して水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシルまたはアロイルであり、そして

mおよびoは、独立して1または2であり、

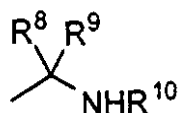
nおよびpは、独立して1、2または3である]

またはその医薬上許容しうる塩、そのN - オキシド、その溶媒和物、その酸生物同配体 (acid bioisostere)、またはそのプロドラッグであるが、

## 【 0 0 0 8】

但し、式

## 【化 2 2】



10

20

30

40

50

(式中 $R^8$ および $R^9$ は、水素であるかまたは一緒に $=NR^{11}$ であり、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は、水素である)の部分により置換される場合、 $Z^3$ はフェニル以外である。

【0009】

また、本発明は、式Iの化合物を含む組成物、その製造法、その使用、例えばトロンビンの形成を阻害する際に、または生理的に有害な過剰量のトロンビンによる疾病状態にかかっているか、もしくはかかりやすい患者を治療する際の使用に関する。

【0010】

【発明の詳述】

上記および本発明の記述の全体にわたって使用されているように、特に明記しない限り、以下の用語は以下の意味を有するものと理解される：

10

定義

「酸生物同配体」というのは、カルボキシ基に広く類似した生物学的性質を生じる化学的および物理的な類似性を有する群のことである(Lipinski, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 1986, 21, p.283 “Bioisosterism In Drug Design”; Yun, Hwahak Sekye, 1993, 33, p.576-579 “Application Of Bioisosterism To New Drug Design”; Zhao, Huaxue Tongbao, 1995, p.34-38 “Bioisosteric Replacement And Development Of Lead Compounds In Drug Design”; Graham, Theochem. 1995, 343, p.105-109 “Theoretical Studies Applied To Drug Design: ab initio Electronic Distributions In Bioisosteres” 参照)。適切な酸生物同配体の例には、 $-C(=O)-NH-OH$ 、 $-C(=O)-CH_2OH$ 、 $-C(=O)-CH_2SH$ 、 $-C(=O)-NH-CN$ 、スルホ、ホスホノ、アルキル  
スルホニルカルバモイル、テトラゾリル、アリールスルホニルカルバモイル、ヘテロアリールスルホニルカルバモイル、N-メトキシカルバモイル、3-ヒドロキシ-3-シクロブテン-1,2-ジオン、3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジニルまたは複素環式フェノール、例えば3-ヒドロキシイソオキサゾリルおよび3-ヒドロキシ-1-メチルピラゾリルが含まれる。

20

【0011】

「アシルアミノ」は、アシル-NH-基(ここで、アシルは本明細書中で定義された通りである)である。

「アルケニル」は、炭素-炭素二重結合を含む脂肪族炭化水素基のことであり、これは鎖中で約2~約15個の炭素原子を有して直鎖状または分枝状であってもよい。好ましいアルケニル基は、鎖中に2~約12個の炭素原子を有し、そしてより好ましくは、鎖中に約2~約4個の炭素原子を有する。分枝状というのは、一つまたはそれ以上の低級アルキル基、例えばメチル、エチルまたはプロピルが線状アルケニル鎖に付いているということである。「低級アルケニル」というのは、直鎖状または分枝状でありうる鎖中に炭素原子が約2~約4個ということである。アルケニル基は、一つまたはそれ以上の八口またはシクロアルキル基により置換されていてもよい。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニル、n-ブテニル、i-ブテニル、3-メチルブタ-2-エニル、n-ペンテニル、ヘプテニル、オクテニル、シクロヘキシルブテニルおよびデセニルが含まれる。

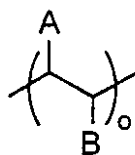
30

【0012】

「アルケニレン」は、

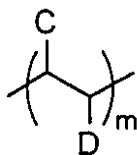
40

【化23】



基(ここでAおよびBは直接結合を形成し、そしてoは1または2である)、または

【化24】



基（ここでCおよびDは直接結合を形成し、そしてmは1または2である）のことである。

#### 【0013】

「アルコキシ」は、アルキル - O - 基（ここで、アルキル基は本明細書中に記載された通りである）のことである。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、i - プロポキシ、n - ブトキシおよびヘプトキシが含まれる。

10

「アルコキシアルキル」は、アルキル - O - アルキル - 基（ここで、アルキル基は独立して本明細書中に記載された通りである）のことである。アルコキシ基の例としては、メトキシエチル、エトキシメチル、n - ブトキシメチルおよびシクロペンチルメチルオキシエチルが含まれる。

「アルコシカルボニル」は、アルキル - O - CO - 基（ここで、アルキル基は、本明細書中に定義された通りである）のことである。アルコシカルボニル基の例としては、メトシカルボニル、エトシカルボニルまたはt - ブチルオキシカルボニルが含まれる。

#### 【0014】

「アルキル」は、鎖中約1～約20個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状でありうる脂肪族炭化水素基のことである。好ましいアルキル基は、鎖中に1～約12個の炭素原子を有する。分枝状というのは、一つまたはそれ以上の低級アルキル基、例えばメチル、エチルまたはプロピルが、線状アルキル鎖に付いているということである。「低級アルキル」は、直鎖状または分枝状でありうる鎖中に炭素原子が約1～約4個ということである。アルキルは、一つまたはそれ以上の「アルキル基の置換基」で置換されていてもよく、それらは同じかまたは異なってもよく、そしてハロ、シクロアルキル、カルボキシ、アルコシカルボニル、アラキルオキシカルボニル、ヘテロアラキルオキシカルボニルまたは $Y^1Y^2NCO-$ （ここで、 $Y^1$ および $Y^2$ は、独立して水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラキルもしくは場合により置換されたヘテロアラキルであるか、または $Y^1$ および $Y^2$ は、 $Y^1$ および $Y^2$ が結合している窒素原子と一緒に4～7員のヘテロシクリルを形成する）が含まれる。アルキル基の例としては、メチル、トリフルオロメチル、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、n - ペンチル、3 - ペンチル、カルボキシメチル、メトシカルボニルエチル、ベンジルオキシカルボニルメチル、ピリジルメチルオキシカルボニルメチルが含まれる。

20

30

#### 【0015】

「アルキルスルフィニル」は、アルキル - SO - 基（ここで、アルキル基は上記定義された通りである）のことである。好ましい基は、アルキル基が低級アルキルであるものである。

「アルキルスルホニル」は、アルキル - SO<sup>2</sup> - 基（ここで、アルキル基は上記定義された通りである）のことである。好ましい基は、アルキル基が低級アルキルであるものである。

40

「アルキルチオ」は、アルキル - S - 基（ここで、アルキル基は本明細書中に記載された通りである）のことである。アルキルチオ基の例としては、メチルチオ、エチルチオ、i - プロピルチオおよびヘプチルチオが含まれる。

#### 【0016】

「アルキニル」は、炭素 - 炭素三重結合を含む脂肪族炭化水素基のことであり、これは鎖中に約2～約15の炭素原子を有し、直鎖状または分枝状であってもよい。好ましいアルキニル基は、鎖中に2～約12の炭素原子、そしてさらに好ましくは鎖中に約2～約4個の炭素原子を有する。分枝状というのは、一つまたはそれ以上の低級アルキル基、例えば

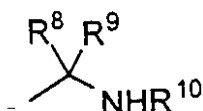
50

メチル、エチルまたはプロピルが、線状アルキニル鎖に付いているということである。「低級アルキニル」というのは、直鎖状または分枝状でありうる鎖中に炭素原子が約 2 ~ 約 4 個ということである。アルキニル基は、一つまたはそれ以上のハロにより置換されていてもよい。アルキニル基の例としては、エチニル、プロピニル、n - ブチニル、2 - ブチニル、3 - メチルブチニル、n - ペンチニル、ヘプチニル、オクチニルおよびデシニルが含まれる。

【 0 0 1 7 】

「アミジノ」または「アミジン」は、式

【 化 2 5 】



【 式中、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、一緒になって = NR<sup>11</sup>（ここでR<sup>11</sup>は、水素、R<sup>12</sup>O<sub>2</sub>C -、R<sup>12</sup>O -、HO -、R<sup>12</sup>C(O) -、HCO -、シアノ、場合により置換された低級アルキル、ニトロまたはY<sup>1a</sup>Y<sup>2a</sup>N - から選ばれる）であり、R<sup>10</sup>は、水素、HO -、場合により置換された低級アルキル、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたヘテロアラルキルおよびR<sup>12</sup>O<sub>2</sub>C -（ここでR<sup>12</sup>は、独立してアルキル、場合により置換されたアラルキルまたは場合により置換されたヘテロアラルキルである）から選ばれ、そしてY<sup>1a</sup>およびY<sup>2a</sup>は、独立して水素またはアルキルである】の基のことである。好ましいアミジノ基は、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>が = NR<sup>11</sup>（ここでR<sup>11</sup>は、水素、HO -、R<sup>12</sup>Oまたは場合により置換された低級アルキルから選ばれる）であり、そしてR<sup>10</sup>は上記定義された通りであるものである。より好ましいアミジノ基は、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>が = NR<sup>11</sup>であり、そしてR<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>が、独立して水素、HO - およびR<sup>12</sup>O<sub>2</sub>C - であるものである。

【 0 0 1 8 】

「アミノ酸」は、本明細書中で定義された天然および非天然のアミノ酸からなる群から選ばれたアミノ酸のことである。好ましいアミノ酸は、 - アミノ基を有するものである。アミノ酸は、側鎖の置換基に応じて中性、陽性または陰性であってもよい。「中性アミノ酸」は、荷電されていない側鎖置換基を含むアミノ酸のことである。中性アミノ酸の例としては、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、メチオニン、グリシン、セリン、スレオニンおよびシステインが含まれる。「陽性アミノ酸」は、側鎖置換基が生理学的な pH で正に帯電しているアミノ酸のことである。陽性アミノ酸の例としては、リシン、アルギニンおよびヒスチジンが含まれる。「陰性アミノ酸」は、側鎖置換基が生理学的な pH で正味の負電荷を帯びているアミノ酸のことである。陰性アミノ酸の例としては、アスパラギン酸およびグルタミン酸が含まれる。好ましいアミノ酸は、 - アミノ酸である。より好ましいアミノ酸は、 - 炭素で L - 立体化学を有する - アミノ酸である。天然アミノ酸の例は、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、メチオニン、グリシン、セリン、スレオニン、システイン、チロシン、アスパラギン、グルタミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、アスパラギン酸およびグルタミン酸である。

【 0 0 1 9 】

「アミン保護基」は、合成操作の際にアミノ基を望ましくない反応から保護し、選択的に除去することができる当分野でよく知られた容易に着脱可能な基のことである。アミン保護基の使用は、合成操作の際の望ましくない反応に対する保護基に関して当分野でよく知られており、そしてこのような保護基は、たくさん知られており、例えば参照により本明細書に組み込まれている T. H. Greene および P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第2版, John Wiley & Sons, New York(1991) を参照のこと。好ましいアミン保護基は、ホルミル、アセチル、クロロアセチル、トリクロロアセチル、o - ニトロフェニルアセチル、o - ニトロフェノキシアセチル、トリフルオロアセチル、アセトアセチル、4 - クロロブチリル、イソブチリル、o - ニトロシンナモイル、ピコリノイル、

10

20

30

40

50

アシルイソチオシアネート、アミノカプロイル、アシル、ベンゾイル等、およびメトキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、2,2,2-トリフルオロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、t-ブチルオキシカルボニル(BOC)、1,1-ジメチルプロピニルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル(CBZ)、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、2,4-ジクロロベンジルオキシカルボニル等を含めたアシロキシである。

【0020】

「酸に不安定なアミン保護基」は、他の試薬に対して比較的安定なままで酸を用いた処理によって容易に除去される上記定義されたアミン保護基のことである。好ましい酸に不安定なアミン保護基は、tert-ブトキシカルボニル(BOC)である。

10

「水素化に不安定なアミン保護基」は、他の試薬に対して比較的安定なままで水素化によって容易に除去される上記定義されたアミン保護基のことである。好ましい水素化に不安定なアミン保護基は、ベンジルオキシカルボニル(CBZ)である。

「水素化に不安定な酸保護基」は、他の試薬が比較的安定なままで水素化によって容易に除去される上記定義された酸保護基のことである。好ましい水素化に不安定な酸保護基は、ベンジルである。

【0021】

「アラルコキシカルボニル」は、アラルキル-O-CO-基(ここで、アラルキル基は本明細書中に記載された通りである)のことである。アラルコキシカルボニルの例は、ベンジルオキシカルボニルである。

20

「アラルキル」は、アリールアルキル-基(ここで、アリールおよびアルキルは、本明細書中に記載された通りである)のことである。好ましいアラルキルには、低級アルキル部分が含まれる。アラルキル基の例としては、ベンジル、2-フェネチルおよびナフチレンメチルが含まれる。

「アラルキルアミノ」は、アリールアルキル-NH-基(ここで、アリールおよびアルキルは本明細書中で定義された通りである)のことである。

「アラルキルチオ」は、アラルキル-S-基(ここで、アラルキル基は、本明細書中に記載された通りである)のことである。アラルキルチオ基の例は、ベンジルチオである。

【0022】

「芳香族」は、下で定義されたようなアリールまたはヘテロアリールのことである。好ましい芳香族基には、フェニル、ハロ置換されたフェニルおよびアザヘテロアリールが含まれる。

30

「アロイル」は、アリールCO-基(ここで、アリール基は本明細書中に記載された通りである)のことである。基の例には、ベンゾイルおよび1-および2-ナフトイルが含まれる。

「アロイルアミノ」は、アロイル-NH-基(ここで、アロイルは本明細書中で定義された通りである)である。

【0023】

「アリール」は、約6~約14個の炭素原子、好ましくは約6~約10個の炭素原子の芳香族単環式または多環式の環構造のことである。アリールは、場合により一つまたはそれ以上の「環構造置換基」で置換されており、これらは同じかまたは異なってもよく、本明細書中で定義された通りである。代表的なアリール基には、フェニルもしくはナフチルまたは置換されたフェニルもしくは置換されたナフチルが含まれる。

40

「アリールアゾ」は、アリールアゾ-基(ここで、アリールおよびアゾ基は、本明細書中で定義された通りである)のことである。

【0024】

「縮合アリールシクロアルケニル」は、縮合されたアリールおよびシクロアルケニル(本明細書中で定義された通りである)のことである。好ましい縮合アリールシクロアルケニルは、アリールがフェニルであり、シクロアルケニルが約5~約6個の環原子を含むものである。変種としての縮合アリールシクロアルケニルは、その環構造の結合可能な任意の原

50

子を通して結合できる。縮合アリールシクロアルケニルは、場合により一つまたはそれ以上の環構造置換基（ここで「環構造置換基」は、本明細書中で定義された通りである）により置換されていてもよい。代表的な縮合アリールシクロアルケニルには、1,2 - ジヒドロナフチレン、インデン等が含まれる。

【0025】

「縮合アリールシクロアルキル」は、縮合されたアリールおよびシクロアルキル（本明細書中で定義された通りである）のことである。好ましい縮合アリールシクロアルキルは、そのアリールがフェニルであり、シクロアルキルが約5～約6個の環原子を含むものである。変種としての縮合アリールシクロアルキルは、その環構造の結合可能な任意の原子を通して結合できる。縮合アリールシクロアルキルは、場合により一つまたはそれ以上の環構造置換基（ここで「環構造置換基」は、本明細書中で定義された通りである）により置換されていてもよい。代表的な縮合アリールシクロアルキルには、1,2,3,4 - テトラヒドロナフチレン等が含まれる。

【0026】

「縮合アリールヘテロシクレニル」は、縮合されたアリールおよびヘテロシクレニル（本明細書中で定義された通りである）のことである。好ましい縮合アリールヘテロシクレニルは、そのアリールがフェニルであり、ヘテロシクレニルが約5～約6個の環原子を含むものである。変種としての縮合アリールヘテロシクレニルは、その環構造の結合可能な任意の原子を通して結合できる。縮合アリールヘテロシクレニルのヘテロシクレニル部分の前の接頭語としてのアザ、オキサまたはチアの表示は、それぞれ環原子として少なくとも窒素、酸素または硫黄原子が存在すると定義される。縮合アリールヘテロシクレニルは、場合により一つまたはそれ以上の環構造置換基（ここで「環構造置換基」は、本明細書中で定義された通りである）により置換されていてもよい。縮合アリールヘテロシクレニルの窒素原子は、塩基性の窒素原子であってもよい。また、縮合アリールヘテロシクレニルのヘテロシクレニル部分の窒素または硫黄原子は、場合により対応するN - オキシド、S - オキシドまたはS, S - ジオキシドに酸化できる。代表的な縮合アリールヘテロシクレニルには、3H - インドリニル、1H - 2 - オキソキノリル、2H - 1 - オキソイソキノリル、1,2 - ジヒドロキノリニル、3,4 - ジヒドロキノリニル、1,2 - ジヒドロイソキノリニル、3,4 - ジヒドロイソキノリニル等が含まれる。

【0027】

「縮合アリールヘテロシクリル」は、縮合されたアリールおよびヘテロシクリル（本明細書中で定義された通りである）のことである。好ましい縮合アリールヘテロシクリルは、そのアリールがフェニルであり、ヘテロシクリルが約5～約6個の環原子を含むものである。変種としての縮合アリールヘテロシクリルは、その環構造結合可能な任意の原子を通して結合できる。縮合アリールヘテロシクリルのヘテロシクリル部分の前の接頭語としてのアザ、オキサまたはチアの表示は、それぞれ環原子として少なくとも窒素、酸素または硫黄原子が存在すると定義される。縮合アリールヘテロシクリルは、場合により一つまたはそれ以上の環構造置換基（ここで「環構造置換基」は本明細書中で定義された通りである）により置換されていてもよい。縮合アリールヘテロアリールの窒素原子は、塩基性の窒素原子であってもよい。また、縮合アリールヘテロシクリルのヘテロシクリル部分の窒素または硫黄原子は、場合により対応するN - オキシド、S - オキシドまたはS, S - ジオキシドに酸化できる。代表的な好ましい縮合アリールヘテロシクリル環構造には、インドリニル、1,2,3,4 - テトラヒドロイソキノリン、1,2,3,4 - テトラヒドロキノリン、1H - 2,3 - ジヒドロイソインドール - 2 - イル、2,3 - ジヒドロベンゾ[f]イソインドール - 2 - イル、1,2,3,4 - テトラヒドロベンゾ[g]イソキノリン - 2 - イル等が含まれる。

【0028】

「アリールオキシ」は、アリールO - 基（ここでアリール基は、本明細書中で定義された通りである）のことである。基の例としては、フェノキシおよび2 - ナフチルオキシが含まれる。

「アリールオキシカルボニル」は、アリールO - CO - 基（ここで、アリール基は本明細

10

20

30

40

50

書中で定義された通りである) のことである。アリールオキシカルボニル基の例としては、フェノキシカルボニルおよびナフトキシカルボニルが含まれる。

「アリールスルホニル」は、アリール  $\text{SO}_2$  - 基 (ここで、アリール基は、本明細書中で定義された通りである) のことである。

【0029】

「アリールスルフィニル」は、アリール  $\text{SO}$  - 基 (ここで、アリール基は本明細書で定義された通りである) のことである。

「アリールチオ」は、アリール  $\text{S}$  - 基 (ここで、アリール基は本明細書中に記載された通りである) のことである。

アリールチオ基の例としては、フェニルチオおよびナフチルチオが含まれる。

「塩基性窒素原子」は、プロトン化することができる非結合電子対を有する  $\text{sp}^2$  または  $\text{sp}^3$  混成の窒素原子のことである。塩基性窒素原子の例には、場合により置換されたイミノ、場合により置換されたアミノおよび場合により置換されたアミジノ基が含まれる。

「カルボキシ」は、 $\text{HO}(\text{O})\text{C}$  - (カルボン酸) 基のことである。

【0030】

「本発明の化合物」および同等の表現は、先に記載された一般式 (I) の化合物を包含するものである、そしてこの表現には、状況により、プロドラッグ、医薬上許容しうる塩および溶媒和物、例えば水和物が含まれる。同様に、中間体との関連というのは、それ自体、特許請求されるかどうかにかかわらず、状況によりそれらの塩および溶媒和物を包含する。明確にするために、状況により特定の例をしばしば本明細書中に記載したが、これらの例は、単なる例として示したものであって、状況により他の例を排除しようとするものではない。

【0031】

「シクロアルキル」は、約 3 ~ 約 10 個炭素原子、好ましくは約 5 ~ 約 10 個の炭素原子の芳香族でない単環式または多環式の環構造のことである。環構造の環の好ましい環サイズには、約 5 ~ 約 6 個の環原子が含まれる。シクロアルキルは、場合により一つまたはそれ以上の「環構造置換基」(それらは、同じかまたは異なってもよく、本明細書中で定義された通りである) で置換されている。代表的な単環式シクロアルキルには、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が含まれる。代表的な多環式シクロアルキルは、1 - デカリン、ノルボルニル、アダマント - (1 - または 2 - ) イル等が含まれる。シクロアルキルのための好ましい環構造置換基はアミジノまたは、 $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}$  - (本明細書中で定義されている) である。

【0032】

「シクロアルケニル」は、約 3 ~ 約 10 個の炭素原子、好ましくは約 5 ~ 約 10 個の炭素原子の少なくとも一つの炭素 - 炭素二重結合を含む芳香族ではない単環式または多環式の環構造のことである。環構造の環の好ましい環サイズには、約 5 ~ 約 6 個の環原子が含まれる。シクロアルケニルは、場合により一つまたはそれ以上の「環構造置換基」(それらは、同じかまたは異なってもよく、本明細書中で定義された通りである) で置換されている。代表的な単環式シクロアルケニルには、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル等が含まれる。代表的な多環式シクロアルケニルは、ノルボルニレニルである。シクロアルキルのための好ましい環構造置換基はアミジノまたは  $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}$  - (本明細書中で定義された通り) である。

【0033】

「誘導体」は、化学的に修飾された化合物 (この場合、修飾は普通の熟練した化学者による慣用的な操作である)、例えばアルコールまたはチオールについてはベンジル基、そしてアミンについては *tert* - ブトキシカルボニルといったような酸保護基のエステルまたはアミドのことである。

「ジアルキルアミノ」は、(アルキル)(アルキル) - アミノ基 (ここで、アルキル基は独立して本明細書中に定義された通りである) のことである。

「ジアゾ」は、二価の  $\text{N}=\text{N}$  - 基のことである。



「有効な量」は、望ましい治療上の効果を生じる際に有効な本発明による化合物／組成物の量のことである。

【0034】

「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロムまたはヨードのことである。好ましいのは、フルオロ、クロロまたはブロムであり、そしてさらに好ましいのはフルオロまたはクロロである。

「ヘテロアラルケニル」は、ヘテロアリールアルケニル基（ここで、ヘテロアリールおよびアルケニルは、本明細書中に記載された通りである）のことである。好ましいヘテロアラルケニルには、低級アルケニル部分が含まれる。アラルケニル基の例は、4 - ピリジルビニル、チエニルエテニル、ピリジルエテニル、イミダゾリルエテニルおよびピラジニルエテニルである。

10

「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリールアルキル - 基（ここで、ヘテロアリールおよびアルキルは、本明細書中に記載された通りである）のことである。好ましいヘテロアラルキルには、低級アルキル部分が含まれる。ヘテロアラルキル基の例には、チエニルメチル、ピリジルメチル、イミダゾリルメチルおよびピラジニルメチルを含めることができる。

【0035】

「ヘテロアラルキニル」は、ヘテロアリールアルキニル - 基（ここで、ヘテロアリールおよびアルキニルは、本明細書中に記載された通りである）のことである。好ましいヘテロアラルキニルには、低級アルキニル部分が含まれる。ヘテロアラルキニル基の例としては、ピリド - 3 - イルアセチレニルおよびキノリン - 3 - イルアセチレニルおよび4 - ピリ

20

ジルエチニルである。

「ヘテロアロイル」は、ヘテロアリールCO - 基（ここで、ヘテロアリール基は、本明細書中に記載された通りである）のことである。基の例としては、チオフェノイル、ニコチノイル、ピロ - ル - 2 - イルカルボニルならびに1 - および2 - ナフトイルおよびピリジノイルが含まれる。

【0036】

「ヘテロアリール」は、環構造の一つまたはそれ以上の炭素原子は、炭素以外のヘテロ元素、例えば窒素、酸素または硫黄である、約5 ~ 約14個の炭素原子、好ましくは、約5 ~ 約10個の炭素原子の芳香族の単環式または多環式環構造のことである。環構造の環の好ましい環サイズには、約5 ~ 約6個の環原子が含まれる。また、「ヘテロアリール」は、一つまたはそれ以上の「環構造置換基（それらは、同じかまたは異なってもよくて、本明細書中で定義された通りである）により置換されていてよい。アザ、オキサまたはヘテロアリールの前の接頭語としてのチアの表示は、それぞれ環原子として少なくとも窒素、酸素または硫黄原子が存在すると定義される。ヘテロアリールの窒素原子は、塩基性の窒素原子であってもよく、また場合により対応するN - オキシドに酸化することもできる。代表的なヘテロアリールおよび置換されたヘテロアリール基には、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾ[1.2 - a]

30

40

【0037】

「ヘテロアリールアルケニル」は、ヘテロアリールアルケニル基（ここで、ヘテロアリールおよびアルケニル部分は、本明細書中に記載された通りである）のことである。好ましいヘテロアリールアルケニル基には、C<sub>2-12</sub>アルケニル部分が含まれる。ヘテロアリールアルケニル基の例としては、ピリジルペンテニル、ピリジルヘキセニルおよびピリジルヘ

50

プテニルが含まれる。

「ヘテロアリールアルキニル」は、アリールアルキニル - 基（ここで、ヘテロアリールおよびアルキニル部分は、本明細書中に記載された通りである）のことである。好ましいヘテロアリールアルキニル基には、 $C_{2-12}$ アルキニル部分が含まれる。ヘテロアリールアルキニル基の例としては、3 - ビリジル - ブタ - 2 - イニルおよびビリジルプロピニルが含まれる。

「ヘテロアリールジアゾ」は、ヘテロアリールアゾ - 基（ここで、ヘテロアリールおよびアゾ基は本明細書中で定義された通りである）のことである。

【0038】

「縮合ヘテロアリールシクロアルケニル」は、縮合されたヘテロアリールおよびシクロアルケニル（本明細書中で定義された通りである）のことである。好ましい縮合ヘテロアリールシクロアルケニルは、そのヘテロアリールがフェニルであり、シクロアルケニルが約5～約6個の環原子を含むものである。変種としての縮合ヘテロアリールシクロアルケニルは、その環構造の結合可能な任意の原子を通して結合できる。縮合ヘテロアリールシクロアルケニルのヘテロアリール部分の前の接頭語としてのアザ、オキサまたはチアの表示は、環原子としてそれぞれ少なくとも窒素、酸素または硫黄原子が存在すると定義される。縮合ヘテロアリールシクロアルケニルは、場合により一つまたはそれ以上の環構造置換基（ここで、「環構造置換基」は、本明細書中で定義された通りである）により置換されてもよい。縮合ヘテロアリールシクロアルケニルの窒素原子は、塩基性の窒素原子であってもよい。また、縮合ヘテロアリールシクロアルケニルのヘテロアリール部分の窒素原子は、場合により対応するN - オキシドに酸化してもよい。代表的な縮合ヘテロアリールシクロアルケニルには、5,6 - ジヒドロキノリル、5,6 - ジヒドロイソキノリル、5,6 - ジヒドロキノキサリニル、5,6 - ジヒドロキナゾリニル、4,5 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾリル、4,5 - ジヒドロベンゾオキサゾリル等が含まれる。

【0039】

「縮合ヘテロアリールシクロアルキル」は、縮合されたヘテロアリールおよびシクロアルキル（本明細書中で定義された通りである）のことである。好ましい縮合ヘテロアリールシクロアルキルは、そのヘテロアリールが約5～約6個の環原子からなり、そしてシクロアルキルが約5～約6個の環原子からなるものである。変種としての縮合ヘテロアリールシクロアルキルは、その環構造の結合可能な任意の原子によって結合できる。縮合ヘテロアリールシクロアルキルのヘテロアリール部分の前の接頭語としてのアザ、オキサまたはチアの表示は、環原子としてそれぞれ少なくとも窒素、酸素または硫黄原子が存在すると定義される。縮合ヘテロアリールシクロアルキルは、場合により一つまたはそれ以上の環構造置換基（ここで、「環構造置換基」は、本明細書中で定義された通りである）により置換されてもよい。縮合ヘテロアリールシクロアルキルの窒素原子は、塩基性の窒素原子であってもよい。また、縮合ヘテロアリールシクロアルキルのヘテロアリール部分の窒素原子は、場合により対応するN - オキシドに酸化してもよい。代表的な縮合ヘテロアリールシクロアルキルには、5,6,7,8 - テトラヒドロキノリニル、5,6,7,8 - テトラヒドロイソキノリル、5,6,7,8 - テトラヒドロキノキサリニル、5,6,7,8 - テトラヒドロキナゾリル、4,5,6,7 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾリル、4,5,6,7 - テトラヒドロベンゾオキサゾリル、1H - 4 - オキサ - 1,5 - ジアザナフタレン - 2 - オニル、1,3 - ジヒドロイミジゾール - [4,5] - ピリジン - 2 - オニル等が含まれる。

【0040】

「縮合ヘテロアリールヘテロシクレニル」は、縮合されたヘテロアリールおよびヘテロシクレニル（本明細書中で定義された通りである）のことである。好ましい縮合ヘテロアリールヘテロシクレニルは、そのヘテロアリールは、約5～約6個の環原子からなりヘテロシクレニルが約5～約6個の環原子からなるものである。変種としての縮合ヘテロアリールヘテロシクレニルは、その環構造の結合可能な任意の原子を通して結合できる。縮合ヘテロアリールヘテロシクレニルのヘテロアリールまたはヘテロシクレニル部分の前の接頭語としてのアザ、オキサまたはチアの表示は、環原子としてそれぞれ少なくとも窒素、酸

10

20

30

40

50

素または硫黄原子が存在すると定義される。縮合ヘテロアリアルヘテロシクレニルは、場合により一つまたはそれ以上の環構造置換基（ここで、「環構造置換基」は、本明細書中で定義された通りである）により置換されてもよい。縮合ヘテロアリアルアザヘテロシクレニルの窒素原子は、塩基性の窒素原子であってもよい。また、縮合ヘテロアリアルヘテロシクリルのヘテロアリアル部分の窒素または硫黄原子は、場合により対応するN - オキシドに、酸化できる。また、縮合ヘテロアリアルヘテロシクリルのヘテロアリアルまたはヘテロシクリル部分の窒素または硫黄原子は、場合により対応するN - オキシド、S - オキシドまたはS, S - ジオキシドに酸化してもよい。代表的な縮合ヘテロアリアルヘテロシクレニルには、7,8 - ジヒドロ[1,7]ナフチリジニル、1,2 - ジヒドロ[2,7]ナフチリジニル、6,7 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ[4,5 - c]ピリジル、1,2 - ジヒドロ - 1,5 - ナフチリジニル、1,2 - ジヒドロ - 1,6 - ナフチリジニル、1,2 - ジヒドロ - 1,7 - ナフチリジニル、1,2 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジニル、1,2 - ジヒドロ - 2,6 - ナフチリジニル等が含まれる。

10

#### 【0041】

「縮合ヘテロアリアルヘテロシクリル」は、縮合されたヘテロアリアルおよびヘテロシクリル（本明細書中で定義された通りである）のことである。好ましい縮合ヘテロアリアルヘテロシクリルは、そのヘテロアリアルが、約5～約6個の環原子からなり、ヘテロシクリルが約5～約6個の環原子からなるものである。変種としての縮合ヘテロアリアルヘテロシクリルは、その環構造の結合可能な任意の原子を通して結合できる。縮合ヘテロアリアルヘテロシクリルのヘテロアリアルまたはヘテロシクリル部分の前の接頭語としてのアザオキサまたはチアの表示は、環原子としてそれぞれ少なくとも窒素、酸素または硫黄原子が存在すると定義される。縮合ヘテロアリアルヘテロシクリルは、場合により一つまたはそれ以上の環構造置換基（ここで、「環構造置換基」は、本明細書中で定義された通りである）により置換されてもよい。縮合ヘテロアリアルヘテロシクリルの窒素原子は、塩基性の窒素原子であってもよい。また、縮合ヘテロアリアルヘテロシクリルのヘテロアリアル部分の窒素または硫黄原子は、場合により対応しているN - オキシドに酸化してもよい。また、縮合ヘテロアリアルヘテロシクリルのヘテロアリアルまたはヘテロシクリル部分の窒素または硫黄原子は、場合により対応するN - オキシド、S - オキシドまたはS, S - ジオキシドに酸化してもよい。代表的な縮合ヘテロアリアルヘテロシクリルには、2,3 - ジヒドロ - 1Hピロ - ル[3,4 - b]キノリン - 2 - イル、1,2,3,4 - テトラヒドロベンゾ[b][1,7]ナフチリジン - 2 - イル、1,2,3,4 - テトラヒドロベンゾ[b][1,6]ナフチリジン - 2 - イル、1,2,3,4 - テトラヒドロ - 9H - ピリド[3,4 - b]インドール - 2 - イル、1,2,3,4 - テトラヒドロ - 9H - ピリド[4,3 - b]インドール - 2 - イル、2,3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3,4 - b]インドール - 2 - イル、1H - 2,3,4,5 - テトラヒドロアゼピノ[3,4 - b]インドール - 2 - イル、1H - 2,3,4,5 - テトラヒドロアゼピノ[4,3 - b]インドール - 3 - イル、1H - 2,3,4,5 - テトラヒドロアゼピノ[4,5 - b]インドール - 2 - イル、5,6,7,8 - テトラヒドロ[1,7]ナフチリジニル、1,2,3,4 - テトラヒドロ[2,7]ナフチリジニル、2,3 - ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3 - b]ピリジル、2,3 - ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3 - b]ピリジル、3,4 - ジヒドロ - 2H - 1 - オキサ[4,6]ジアザナフタレニル、4,5,6,7 - テトラヒドロ - 3H - イミダゾ[4,5 - c]ピリジル、6,7 - ジヒドロ[5,8]ジアザナフタレニル、1,2,3,4 - テトラヒドロ[1,5]ナフチリジニル、1,2,3,4 - テトラヒドロ[1,6]ナフチリジニル、1,2,3,4 - テトラヒドロ[1,7]ナフチリジニル、1,2,3,4 - テトラヒドロ[1,8]ナフチリジニル、1,2,3,4 - テトラヒドロ[2,6]ナフチリジニル等が含まれる。

20

30

40

#### 【0042】

「ヘテロシクレニル」は、環構造の中の一つまたはそれ以上の炭素原子が炭素以外のヘテロ原子、例えば窒素、酸素または硫黄原子であり、少なくとも一つの炭素 - 炭素二重結合または炭素 - 窒素二重結合を含む、約3～約10個の炭素原子、好ましくは約5～約10個の炭素原子の芳香族でない単環式または多環式炭化水素環構造のことである。環構造の環の好ましい環サイズには、約5～約6個の環原子が含まれる。ヘテロシクレニルの前の接頭語としてのアザ、オキサまたはチアの表示は、環原子としてそれぞれ少なくとも窒素

50

、酸素または硫黄原子が存在すると定義される。ヘテロシクレニルは、場合により一つまたはそれ以上の環構造置換基（ここで、「環構造置換基」は、本明細書中で定義された通りである）により置換されてもよい。ヘテロシクレニルの窒素原子は、塩基性の窒素原子であってもよい。また、ヘテロシクレニルの窒素または硫黄原子は、場合により対応する N - オキシド、S - オキシドまたは S, S - ジオキシドに酸化してもよい。代表的な単環式ヘテロシクレニルには、1,2,3,4 - テトラヒドロピリジン、1,2 - ジヒドロピリジン、1,4 - ジヒドロピリジン、1,2,3,6 - テトラヒドロピリジン、1,4,5,6 - テトラヒドロピリミジン、3,4 - ジヒドロ - 2H - ピラン、2 - ピロリニル、3 - ピロリニル、2 - イミダゾリニル、2 - ピラゾリニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル等が含まれる。好ましいヘテロシクレニル基置換基には、アミジノ、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキルまたは Y<sup>1</sup>Y<sup>2</sup>N - （本明細書中で定義された通りである）が含まれる。

10

#### 【0043】

「ヘテロシクリル」は、環構造の中の一つまたはそれ以上の炭素原子が炭素以外のヘテロ原子、例えば窒素、酸素または硫黄である、約 3 ～ 約 10 個の炭素原子、好ましくは約 5 ～ 約 10 個の炭素原子の芳香族でない飽和した単環式または多環式環構造のことである。環構造の環の好ましい環サイズでは、約 5 ～ 約 6 個の環原子が含まれる。ヘテロシクリルの前の接頭語としてのアザ、オキサまたはチアの表示は、環原子としてそれぞれ少なくとも窒素、酸素または硫黄原子が存在すると定義される。ヘテロシクリルは、場合により一つまたはそれ以上の「環構造置換基（これは、同じかまたは異なってもよく、本明細書中で定義された通りである）により置換されてもよい。ヘテロシクリルの窒素原子は、塩基性の窒素原子であってもよい。また、ヘテロシクリルの窒素または硫黄原子は、場合により対応する N - オキシド、S - オキシドまたは S, S - ジオキシドに酸化してもよい。代表的な単環式ヘテロシクリル環には、ピペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1,3 - ジオキサニル、1,4 - ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル等が含まれる。好ましいヘテロシクリル基の置換基は、アミジノ、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキルまたは Y<sup>1</sup>Y<sup>2</sup>N - （本明細書中で定義された通りである）が含まれる。

20

#### 【0044】

「水和物」は、溶媒和物のことであり、ここでは溶媒分子は H<sub>2</sub>O である。

30

「ヒドロキシアルキル」は、HO - アルキル - 基（ここで、アルキルは本明細書中で定義された通りである）のことである。好ましいヒドロキシアルキルには、低級アルキルが含まれる。ヒドロキシアルキル基の例としては、ヒドロキシメチルおよび 2 - ヒドロキシエチルが含まれる。

#### 【0045】

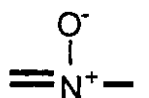
「調整する」というのは、直接的に（リガンドとしてレセプターに結合することによって、）または間接的に（リガンドのための前駆体または前駆体からリガンドの産出を促進する誘導物質として）ホルモン制御下に維持された遺伝子の発現を誘発する、またはこのような制御下に維持された遺伝子の発現を抑制するための化合物の能力である。

40

#### 【0046】

「N - オキシド」は、以下：

#### 【化 26】



の構造部分のことである。

#### 【0047】

「患者」には、ヒトおよび他の哺乳動物の両方が含まれる。

50

「医薬上許容しうるカチオン」は、ヒトおよび下等動物の組織との接触において、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などがなく、使用するのに適した安全な医療判断の範囲内にあり、かつ妥当な効能／危険度の比率に相応しているそれらの塩基付加塩のことである。医薬上許容しうるカチオンは、当分野でよく知られている。例えば、S. M Berge. 等は、J. Pharmaceutical Sciences. 1977. 66: p.1 - 19に詳細に医薬上許容しうる塩を記載している。代表的な医薬上許容しうるカチオンには、アルカリまたはアルカリ土類金属カチオン、例えばナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなど、ならびに無毒性アンモニウム、第四級アンモニウムおよびアミンカチオンが含まれ、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミン等が含まれるがこれらに限定されない。

10

【 0 0 4 8 】

「医薬上許容しうるエステル」は、生体内で加水分解するエステルのことであり、そして人体中で容易に分解され、親化合物またはその塩から離れるものが含まれる。適切なエステル基には、例えば医薬上許容しうる脂肪族カルボン酸、特にアルカン酸、アルケン酸、シクロアルカン酸およびアルカン二酸（ここで、各々のアルキルまたはアルケニル部分は、6個より多い炭素原子を有するのが都合がよい）から誘導されるものが含まれる。特定のエステルの例には、ホルメート、アセテート、プロピオネート、ブチレート、アクリレートおよびエチルスクシネートが含まれる。

【 0 0 4 9 】

20

本明細書中で使用される「医薬上許容しうるプロドラッグ」は、安全な医学的な判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー - 応答などを有するヒトおよび下等動物の組織と接触する使用に適しており、妥当な効果／リスク比率に相応しており、そしてそれらの意図された使用のための有効である本発明の化合物のプロドラッグおよび可能ならば本発明の化合物の双極性形態のことである。「プロドラッグ」の用語は、例えば血液中での加水分解によって生体内で速やかに変換され上式の親化合物を生じる化合物のことである。代謝による切断によって生体内で速やかに変換できる官能基は、本発明の化合物のカルボキシル基と反応性のある種の基を形成する。それらには、アルカノイル（例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル等）、未置換のおよび置換されたアロイル（例えばベンゾイルおよび置換されたベンゾイル）、アルコキシカルボニル（例えばエトキシカルボニル）トリアルキルシリル（例えばトリメチル - およびトリエチルシリル）、ジカルボン酸（例えばスクシニル）で形成されたモノエステル等のような基が含まれるが、これらに限定されない。本発明の化合物の代謝的に切断可能な基は、生体内で切断され易いため、このような基を有する化合物はプロドラッグとして作用する。代謝的に切断可能な基を有する化合物は、代謝的に切断可能な基の存在によって親化合物の溶解性および／または吸収速度が高められた結果、改善された生物学的利用能を示すことができるという利点を有する。プロドラッグの詳細な解説は、以下：Design of Prodrugs, H. Bundgaard, ed., Elsevier, 1985 ; Methods in Enzymology, . K. Widder 等 Ed., Academic Press, 42, p.309-396, 1985 ; A Textbook of Drug Design and Development. Krogsgaard - Larsen and H. Bundgaard, ed., Chapter 5 ; “Design and Applications of Prodrugs” p.113-191, 1991 ; Advanced Drug Delivery Reviews, H. Bundgaard, 8. p.1-38, 1992 ; Journal of Pharmaceutical Sciences. 77, p.285, 1988 ; Chem. Pharm. Bull., N. Nakaya 等, 32, p.692, 1984 ; Pro - drugs as Novel Delivery Systems. T. Higuchi and V. Stella, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, および Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B . Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press. 1987 : に提供されており、これらは参照により本明細書に組み込まれている。

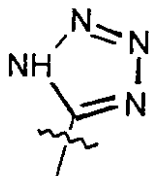
30

40

【 0 0 5 0 】

「場合により置換されたテトラゾリル」は、式

【 化 2 7 】



(ここで、その水素原子は、アルキル、カルボキシアルキルまたはカルボアルコキシアルキルにより置換されてもよい)の基のことである。

#### 【0051】

「環構造置換基」は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アシル、アロイル、ハロ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、ヘテロアリールスルフィニル、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アラルキルチオ、ヘテロアラルキルチオ、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、アリールジアゾ、ヘテロアリールジアゾ、アミジノ、 $Y^1Y^2N-$ 、 $Y^1Y^2N-$ アルキル-、 $Y^1Y^2NCO-$ または $Y^1Y^2NSO_2-$  (ここで、 $Y^1$ および $Y^2$ は、独立して水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキルまたは場合により置換されたヘテロアラルキルであるか、または置換基が $Y^1Y^2N-$ 、 $Y^1Y^2N-$ アルキル-である場合、 $Y^1$ および $Y^2$ の一方は、アシルまたはアロイル (本明細書中で定義された通りである) であってもよく、そして $Y^1$ および $Y^2$ のもう一方は先に定義された通りであるか、もしくは置換基が $Y^1Y^2NCO-$ または $Y^1Y^2NSO_2-$ である場合、 $Y^1$ および $Y^2$ は一緒になって $Y^1$ および $Y^2$ が結合しているN原子と共に4~7員のヘテロシクリルまたはヘテロシクレニルを形成する)を含めた、芳香族または芳香族でない環構造に付いた置換基のことである。環構造が飽和または部分的に飽和している場合、「環構造置換基」には、更にメチレン( $H_2C=$ )、オキソ( $O=$ )、チオキソ( $S=$ )が含まれる。塩基性の窒素原子を包含している環構造置換基には、場合により置換されたアミジノ、場合により置換されたイミノおよび場合により置換されたアミン基が含まれる。好ましい環構造置換基には、ハロ、アルコキシ、 $Y^1Y^2N-$ アルキル- $Y^1Y^2NCO-$ およびオキソ( $O=$ )が含まれる。

#### 【0052】

「溶媒和物」は、本発明の化合物と一つまたはそれ以上の溶媒分子との物理的な会合体のことである。この物理的な会合体には、水素結合を含む、種々の程度のイオン結合および共有結合が含まれている。ある種の例において、例えば一つまたはそれ以上の溶媒分子が結晶固形物の結晶格子に組み込まれた時に、溶媒和物は単離が可能である。「溶媒和物」は、溶液相および単離可能な溶媒和物の両方を包含する。代表的な溶媒和物には、エタノレート、メタノレート等が含まれる。

#### 【0053】

「 $Y^1Y^2N-$ 」は、置換されたまたは未置換のアミノ基のことであり、 $Y^1$ および $Y^2$ は、本明細書中に記載された通りである。例となる基は、アミノ( $H_2N-$ )、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ピロリジン、ピペリジン、ベンジルアミノまたはフェネチルアミノが含まれる。

「 $Y^1Y^2NCO-$ 」は、置換されたまたは未置換のカルバモイル基のことであり、 $Y^1$ および $Y^2$ は、本明細書中に記載された通りである。例となる基は、カルバモイル( $H_2NCO-$ )およびジメチルアミノカルバモイル( $Me_2NCO-$ )である。

「 $Y^1Y^2NSO_2-$ 」は、置換されたまたは未置換のスルファモイル基のことであり、 $Y^1$ および $Y^2$ は、本明細書中に記載された通りである。例となる基は、アミノスルファモイル( $H_2NSO_2-$ )およびジメチルアミノスルファモイル( $Me_2NSO_2-$ )である。

#### 【0054】

特定の実施態様において、「約」または「およそ」の用語は、所定の数値または範囲の 20 % 以内、好ましくは 10 % 以内、そして好ましくは 5 % 以内であることを意味する。

【0055】

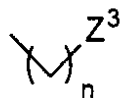
好ましい実施態様

本発明の好適な実施態様は、患者に医薬上有効な量の式の化合物 I またはその医薬上許容しうる塩を投与することからなる、過剰で有害な第 X a 因子活性に関連した患者の疾病状態を治療する方法である。

【0056】

本発明の好ましい別の態様は、 $R^1$  が式

【化28】



の基である式 I の化合物である。

【0057】

本発明の好ましい別の態様は、 $R^2$  が、水素、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CH_2OR^6$  または  $-CH_2SR^6$  である式 I の化合物である。

本発明の好ましい別の態様は、 $R^2$  が、水素、 $-CO_2R^5$ 、 $-CH_2OR^6$  または  $-CH_2SR^6$  であり、より好ましいのは  $R^2$  が水素、 $-CO_2R^5$  または  $-CH_2OR^6$  である式 I の化合物である。

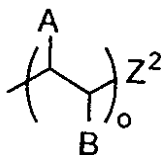
好ましい別の本発明の態様は、 $R^2$  が  $-CO_2R^5$  であり、そして  $R^5$  が低級アルキルである式 I の化合物である。

本発明の好ましい別の態様は、 $R^2$  が  $-CH_2OR^6$  または  $-CH_2SR^6$  であり、 $R^6$  が水素または低級アルキルである式 I の化合物である。

【0058】

本発明の好ましい別の態様は、 $R^3$  が、低級アルキル、 $R^6O$  (低級アルキル) - または式

【化29】

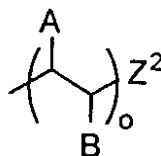


の基である式 I の化合物である。

【0059】

本発明の好ましい別の態様は、 $R^3$  が、水素、アルキル、 $Z^1$  - アルキルまたは式

【化30】



の基である式 I の化合物である。

【0060】

本発明の好ましい別の態様は、 $R^4$  が、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換された縮合アリールシクロアルキル、場合により置換された縮合アリールシクロアルケニル、場合により置換された縮合アリールヘテロアリール、場合により置換された縮合ヘテロアリールアリール、場合により置換された縮合ヘテロアリールシクロアルキル、場合により置換された縮合ヘテロアリール

シクロアルケニル、場合により置換された縮合ヘテロアリールヘテロシクリル、場合により置換された縮合ヘテロアリールヘテロシクレニルである式 I の化合物である。

【 0 0 6 1 】

本発明の好ましい別の態様は、 $R^4$ が、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアラルキルまたは場合により置換されたアラルキニルである式 I の化合物である。

本発明の好ましい別の態様は、 $R^4$ が、場合により置換されたフェニル、場合により置換されたナフチルまたは場合により置換されたヘテロアリールである式 I の化合物である。  
本発明の好ましい別の態様は、 $R^4$ が、フェニル、ビフェニル、ナフチル、フェニルまたはヘテロビフェニルである式 I の化合物である。

10

【 0 0 6 2 】

本発明の好ましい別の態様は、 $R^4$ が、場合により置換された（フェニル置換されたフェニル）、場合により置換された（ヘテロアリール置換されたフェニル）、場合により置換された（フェニル置換されたヘテロアリール）または場合により置換された（ヘテロアリール置換されたヘテロアリール）（ここで括弧の用語の前の「場合により置換された」という用語は、それらの定義ごとに言及されているように、そのフェニルまたはヘテロアリール部分がさらに置換されてもよいことを意味する）である式 I の化合物である。

【 0 0 6 3 】

本発明の好ましい別の態様は、 $R^5$ が低級アルキルである式 I の化合物である。

20

本発明の好ましい別の態様は、 $R^6$ が水素または低級アルキルである式 I の化合物である。

本発明の好ましい別の態様は、 $R^6$ が水素または低級アルキルである式 I の化合物である。

本発明の好ましい別の態様は、 $R^7$ が水素である式 I の化合物である。

本発明の好ましい別の態様は、A および B が一緒に直接結合である式 I の化合物である。

本発明の好ましい別の態様は、C および D が一緒に直接結合である式 I の化合物である。

本発明の好ましい別の態様は、A および B が水素である式 I の化合物である。

本発明の好ましい別の態様は、C および D が水素である式 I の化合物である。

本発明の好ましい別の態様は、 $Z^1$ が、 $R^6O-$ である式 I の化合物である。

30

【 0 0 6 4 】

本発明の好ましい別の態様は、 $Z^3$ が、場合により置換されたアザヘテロアリール、場合により置換されたアザヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクレニル、場合により置換された縮合アザヘテロアリールシクロアルキル、場合により置換された縮合アザヘテロアリールシクロアルケニル、場合により置換された縮合アザヘテロアリールヘテロシクリル、場合により置換された縮合アザヘテロアリールヘテロシクレニル、場合により置換された縮合アザヘテロアリールアザヘテロシクリル、場合により置換された縮合アザヘテロアリールアザヘテロシクレニルである式 I の化合物である。

本発明の好ましい別の態様は、 $Z^3$ が、場合により置換されたジヒドロピリジン、場合により置換されたテトラヒドロピリジンまたは場合により置換されたピペリジンである式 I の化合物である。

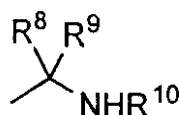
40

本発明の好ましい別の態様は、 $Z^3$ が、少なくとも  $Y^1Y^2N-$  または  $Y^1Y^2N-$  アルキル - により置換されている式 I の化合物である。

【 0 0 6 5 】

本発明の好ましい別の態様は、 $Z^3$ が、式

【 化 3 1 】



50



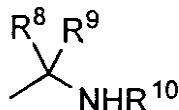
[ 式中、 $R^{10}$ が、水素、 $HO-$ または $R^{12}O_2C-$ であり、そして $R^8$ および $R^9$ が水素であるかまたは一緒に $=NR^{11}$ であり、そして $R^{11}$ が、水素、 $R^{12}O_2C-$ 、 $R^{12}O-$ 、 $HO-$ 、 $R^{12}C(O)-$ 、 $HCO-$ 、シアノ、場合により置換された低級アルキル、ニトロまたは $Y^{1a}Y^{2a}N-$ から選ばれる（ここで、 $R^{12}$ はアルキル、場合により置換されたアラルキルまたは場合により置換されたヘテロアラルキルであり、そして $Y^{1a}$ および $Y^{2a}$ は、独立して水素またはアルキルである）]の部分により置換された式 I の化合物である。本発明の好ましい別の態様は、 $Z^3$ が、少なくともアミノ基により置換されている式 I の化合物である。

【0066】

本発明の好ましい別の態様は、 $Z^3$ が、少なくとも式

10

【化32】



( 式中、 $R^8$ および $R^9$ は、一緒に $=NR^{11}$ であり、そして $R^{11}$ は水素である ) のアミノ基により置換されている式 I の化合物である。

【0067】

本発明の好ましい別の態様は、 $Z^3$ は、置換されたアザヘテロシクリルまたは置換されたアザヘテロシクレニルであり、そして置換されたアザヘテロシクリルまたは置換されたアザヘテロシクレニルの環構造置換基の少なくとも一つが、アミノ基である式 I の化合物である。

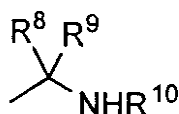
20

本発明の好ましい別の態様は、 $Z^3$ が、分子の残りに $Z^3$ が付いている位置に対して $Z^3$ の環構造のメタまたはパラ位で少なくともアミノ基により置換されている式 I の化合物である。

【0068】

本発明の好ましい別の態様は、 $Z^3$ が、式

【化33】



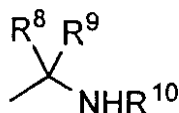
30

( ここで、 $R^8$ および $R^9$ は、一緒に水素である ) の部分により置換されている式 I の化合物である。

【0069】

本発明の好ましい別の態様は、 $Z^3$ が、式

【化34】



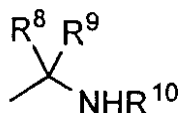
40

( ここで、 $R^8$ および $R^9$ は $=NR^{11}$ であり、そして $R^{11}$ は $HO-$ である ) の部分により置換されている式 I の化合物である。

【0070】

本発明の好ましい別の態様は、 $Z^3$ が、式

【化35】



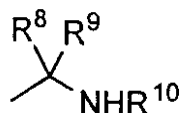
50

(ここで、 $R^{10}$ は水素である)の部分により置換されている式 I の化合物である。

【0071】

本発明の好ましい別の態様は、 $Z^3$ が、式

【化36】



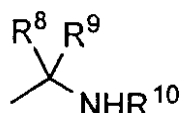
(ここで、 $R^{10}$ は、 $HO-$ である)の部分により置換されている式 I の化合物である。

【0072】

10

本発明の好ましい別の態様は、 $Z^3$ が、式

【化37】



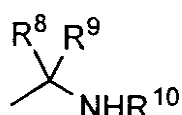
(ここで、 $R^{10}$ は、 $R^{12}O_2C-$ である)の部分により置換されている式 I の化合物である。

【0073】

本発明の好ましい別の態様は、 $Z^3$ が、式

20

【化38】



[ここで、 $R^8$ および $R^9$ は、 $=NR^{11}$ であり、そして $R^{11}$ は水素、 $R^{12}O_2C-$ 、 $R^{12}O-$ 、 $HO-$ 、 $R^{12}C(O)-$ (ここで、 $R^{12}$ は低級アルキルである)から選ばれる]の部分により置換されている式 I の化合物である。

【0074】

本発明の好ましい別の態様は、 $m$ が1である式 I の化合物である。

30

本発明の好ましい別の態様は、 $o$ が1である式 I の化合物である。

本発明の好ましい別の態様は、 $n$ が1または3である式 I の化合物である。

本発明の好ましい別の態様は、 $p$ が1または3である式 I の化合物である。

本発明の好ましい別の態様は、 $p$ が1である式 I の化合物である。

本発明の好ましい別の態様は、 $A$ および $B$ が水素であり、そして $o$ が1である式 I の化合物である。

本発明の好ましい別の態様は、 $A$ 、 $B$ 、 $C$ 、 $D$ 、 $R^7$ および $R^{10}$ が、水素である式 I の化合物である。

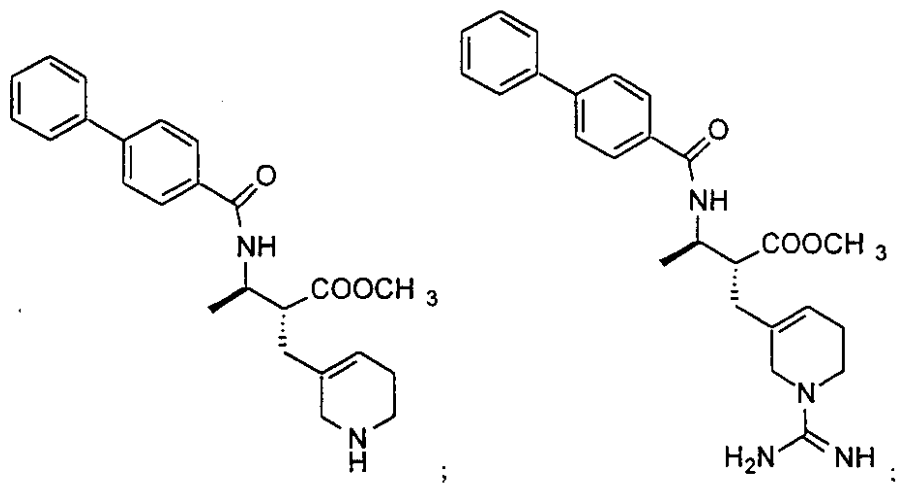
【0075】

発明の種は、以下：

40

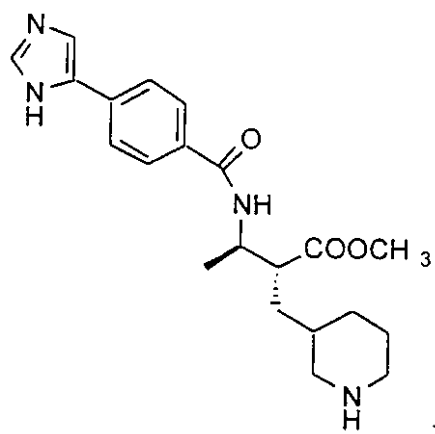
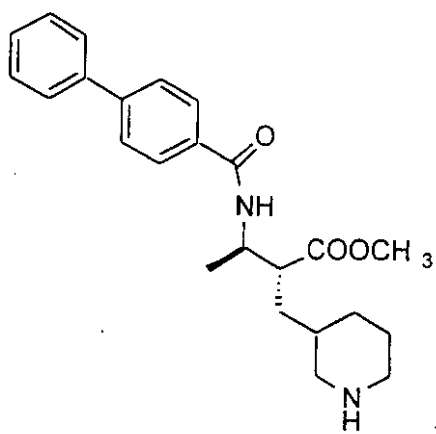
【0076】

【化39】

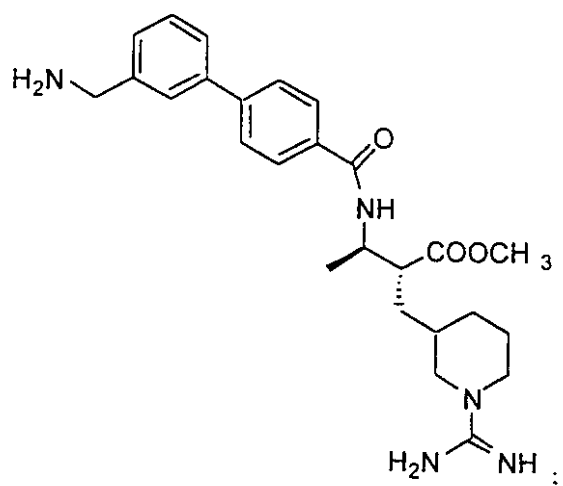
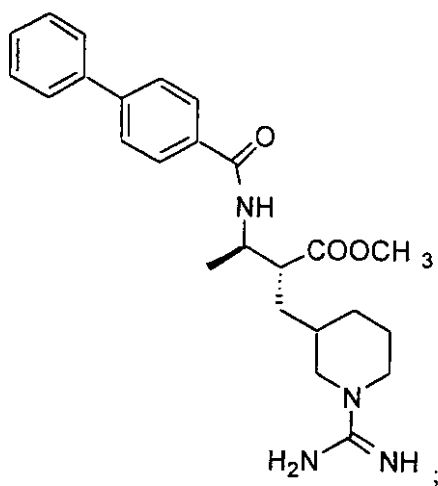


【 0 0 7 7 】

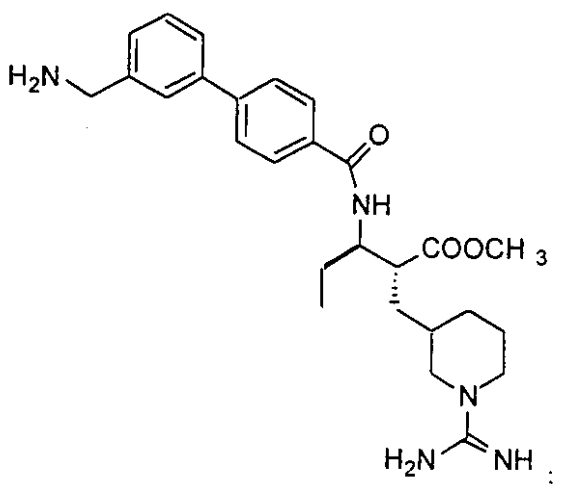
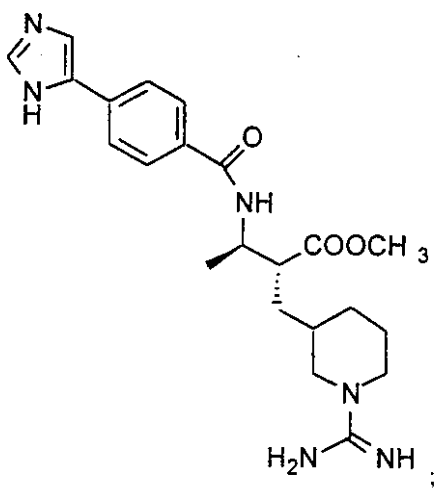
【 化 4 0 】



10



20

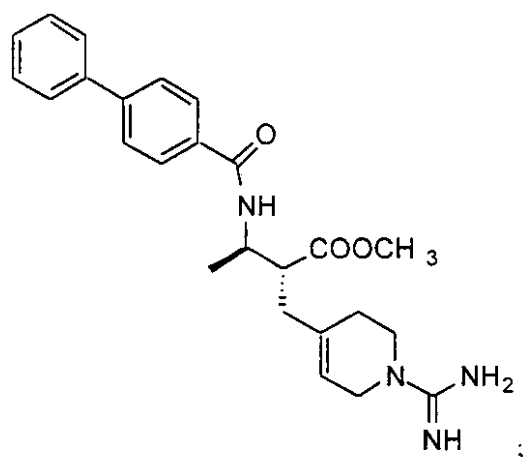
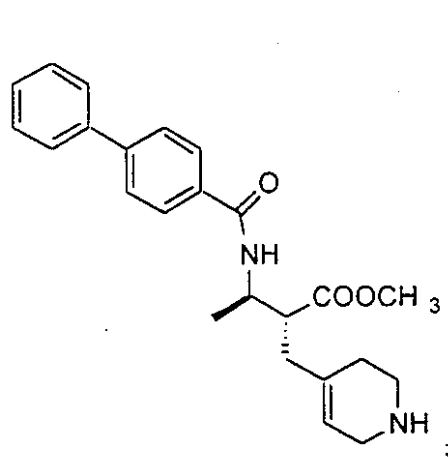


30

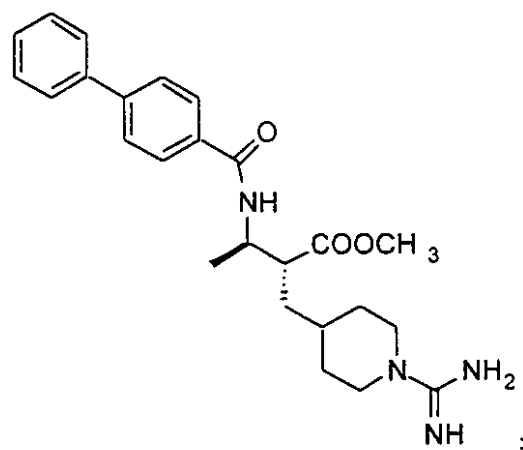
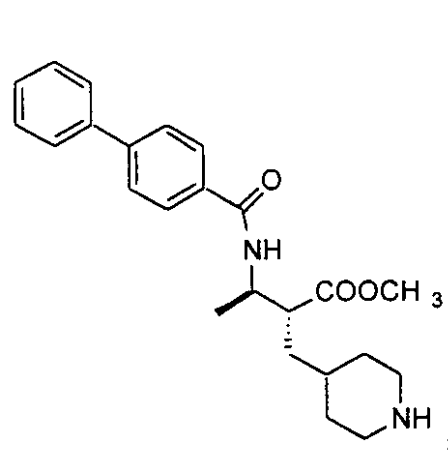
【 0 0 7 8 】

【 化 4 1 】

40



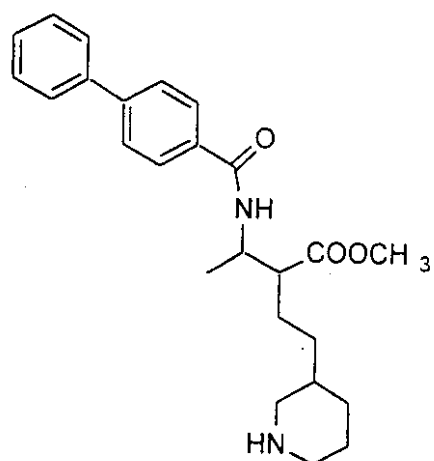
10



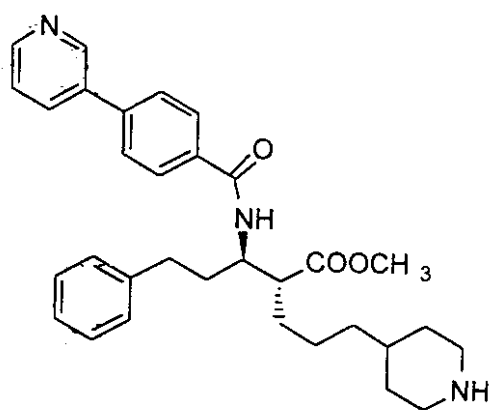
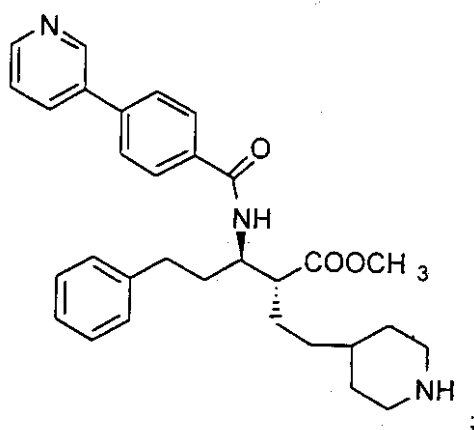
20

【 0 0 7 9 】

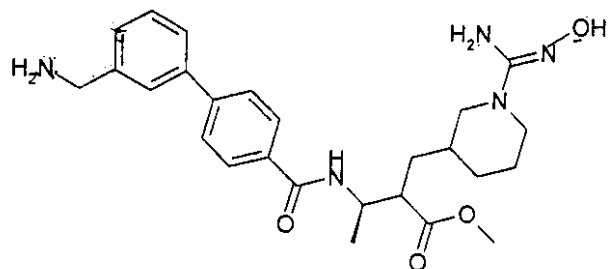
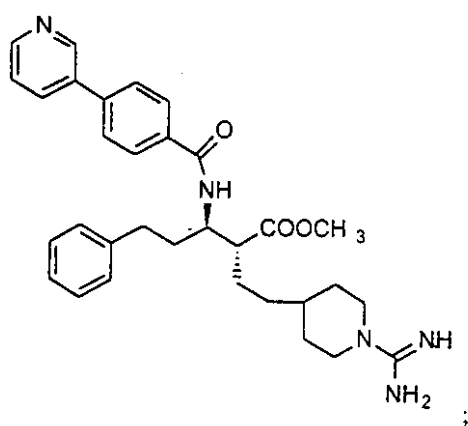
【 化 4 2 】



10



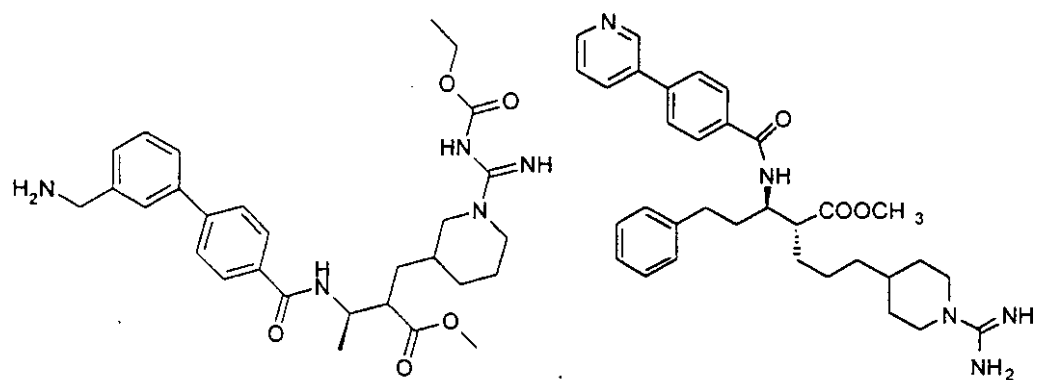
20



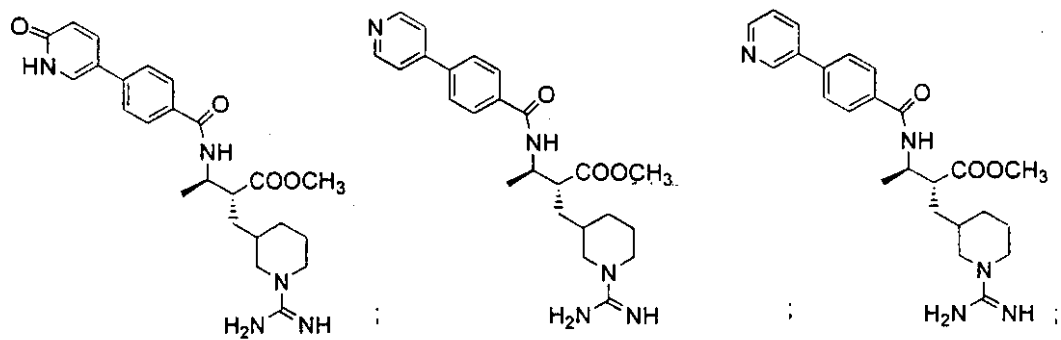
30

【 0 0 8 0 】

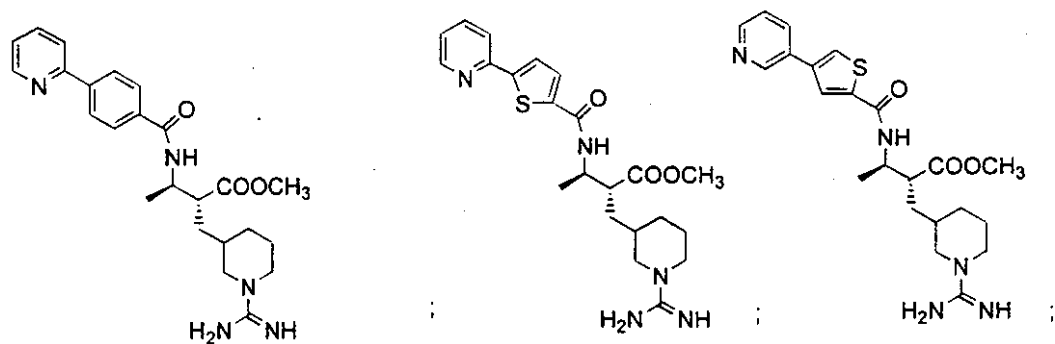
【 化 4 3 】



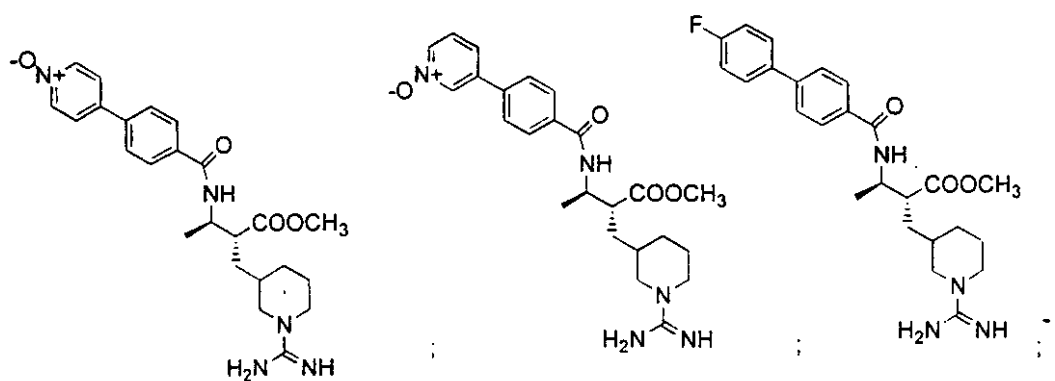
10



20



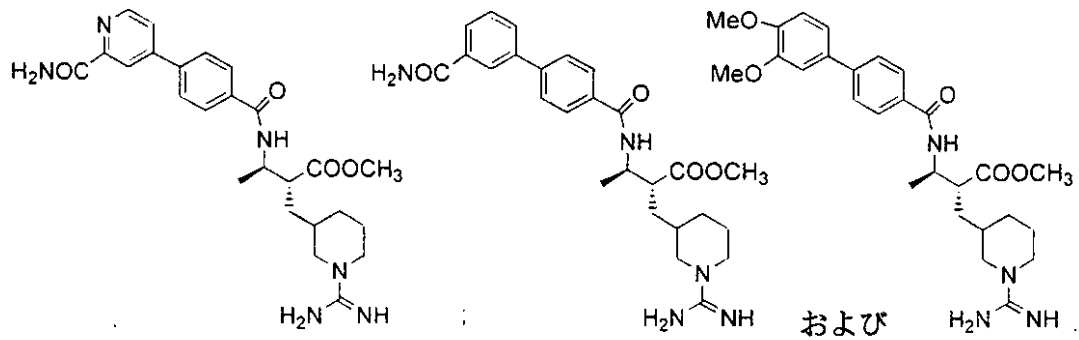
30



40

【 0 0 8 1 】

【 化 4 4 】



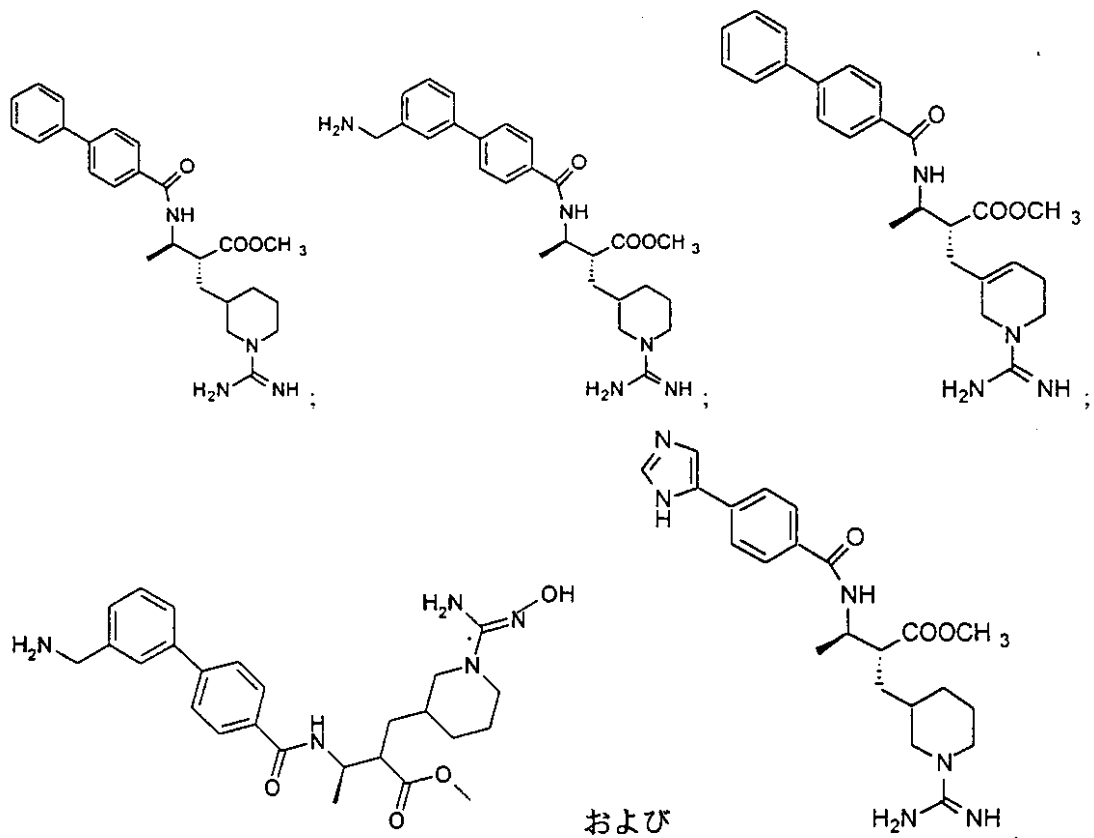
10

から選ばれる。

【 0 0 8 2 】

好ましい種は以下：

【 化 4 5 】



20

30

から選ばれる。

【 0 0 8 3 】

また、本発明は、本明細書中で示された好ましい本発明の態様の全ての組合せを包含する

40

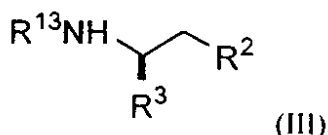
式 I の化合物は、知られている方法（これは、今まで利用されたまたは文献に記載された方法のことである）を適用または適合させることによってまたは本発明の本明細書中の方法によって製造できる。

【 0 0 8 4 】

式 (III)

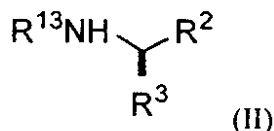
【 化 4 6 】





(ここで、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ は、先に定義された通りであり、そして $\text{R}^{13}$ は、適当なアミン保護基である)の化合物は、対応するアミン保護された式(II)

【化47】



10

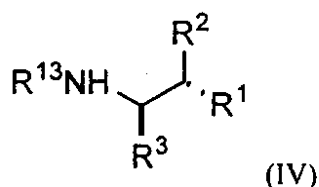
(ここで、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^{13}$ は、先に定義された通りであり、 $\text{R}^2$ は、 $\text{COOR}^5$ であり、そして $\text{R}^5$ は水素である)の - アミノ化合物を、アルント - アイシュテルト合成として知られている方法(J March, Advanced Organic Chemistry, 第3版, Wiley Intersciences : Meier 等, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 14, p.32-43, 1975参照)によって、変換することで製造できる。例えば、 $\text{R}^2$ をハロゲン化アシルに転化し、次いでこれを適当な溶媒中でジアゾメタンまたは類似物と反応させると、ジアゾケトン誘導体が形成される。ジアゾケトン誘導体を水(またはアルコール)および酸化銀等で処理すると式(III)の化合物が得られる。

20

【0085】

式(IV)

【化48】



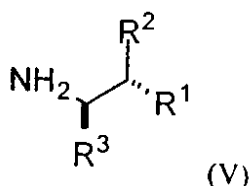
30

[ここで、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^{13}$ は、先に定義された通りであり、 $\text{R}^2$ は、 $\text{CO}_2\text{R}^5$ (ここで、 $\text{R}^5$ は、低級アルキルである)である]の化合物は、適当な塩基を用いて化合物(III)を - 位で脱プロトン化し、その後で適当なハロゲン化アルキル $\text{R}^1\text{-X}$ (ここで、 $\text{R}^1$ は、先に定義された通りである)を用いてアルキル化することによって製造することができる。

【0086】

式(V)

【化49】



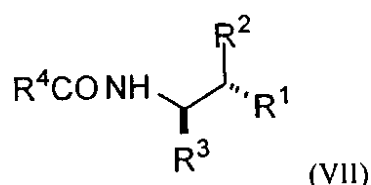
40

(ここで、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ は、先に定義された通りである)の化合物は、式(IV)の化合物のアミノ保護基 $\text{R}^{13}$ をアミノ基を脱保護するための知られている方法を利用して選択的に除去することによって合成できる。例えば、 $\text{R}^{13}$ は、酸に不安定なアミノ保護基(例えば、tert - ブトキシカルボニル(BOC)である場合、アミノ保護基は、酸処理によって除去できる。

【0087】

50

式 (VII)  
【化 5 0】



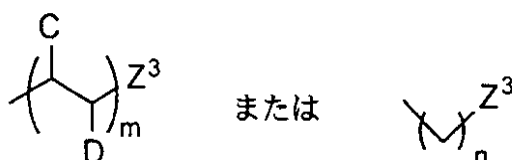
(ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、先に定義された通りである)のアミド化合物は、標準的なペプチド結合法、例えば不活性の溶媒、例えばジクロロメタンまたはテトラヒドロフラン中ではぼ室温位の温度で塩基、例えばトリエチルアミンの存在下でカルボジミド、例えばジシクロヘキシルカルボジイミドまたは2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートを用いた処理下で、式(V)の化合物を式(VI)



(ここで $R^4$ は、先に定義された通りである)の化合物と反応させることによって合成できる。

【0088】

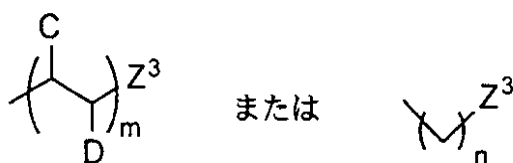
式(VII) [ここで、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^1$ は、先に定義された通りであり、 $R^1$ は、式【化 5 1】



の基であり、そして $Z^3$ は、置換されたアリール、置換されたシクロアルキル、置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクレニル、置換された縮合アリールシクロアルキル、置換された縮合アリールシクロアルケニル、場合により置換された縮合ヘテロアリールシクロアルキル、場合により置換された縮合ヘテロアリールシクロアルケニル、場合により置換された縮合ヘテロアリールヘテロシクリル、場合により置換された縮合ヘテロアリールヘテロシクレニル(ここで、環構造置換基の少なくとも一つは少なくとも一つの保護されていない窒素原子を含むか、または保護されていない窒素原子がヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはヘテロシクレニル部分の環構造に組み込まれている)である]の化合物は、アミノ基を脱保護するための知られている方法を利用して式(VII)(ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、先に定義された通りであり、そして $Z^3$ の環構造置換基の少なくとも一つが少なくとも一つのアミン保護された窒素原子を含むか、またはアミン保護された窒素原子が、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはヘテロシクレニル部分の環構造において、組み込まれている)の化合物からアミノ保護基を選択的に除去することによって合成できる。例えば、アミノ保護基が、水素化に不安定なアミン保護基である場合、アミノ保護基は、水素化によって除去できる。好ましい水素化に不安定なアミン保護基は、ベンジルオキシカルボニル(CBZ)である。

【0089】

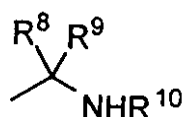
式(VIII) {ここで、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、先に定義された通りであり、 $R^1$ は、式【化 5 2】



の基であり、そして  $Z^3$  は、置換されたアザヘテロアリール、置換されたアザヘテロシクリル、置換されたアザヘテロシクレニル、置換された縮合アザヘテロアリールシクロアルキル、置換された縮合アザヘテロアリールシクロアルケニル、置換された縮合アザヘテロアリールヘテロシクリル、置換された縮合アザヘテロアリールヘテロシクレニル、置換された縮合アザヘテロアリールアザヘテロシクリル、置換された縮合アザヘテロアリールアザヘテロシクレニル [ここで、環構造に組み込まれた少なくとも一つの窒素原子は、

【 0 0 9 0 】

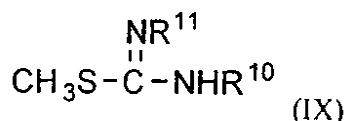
【 化 5 3 】



(ここで、 $R^8$ 、 $R^9$  は  $=NR^{11}$  であり、そして  $R^{10}$  および  $R^{11}$  は本明細書中で先に定義された通りである) により置換される] である } の化合物は、約 0 から約室温の温度で、塩化水銀 (II)、アミン塩基および適当な溶媒の存在下で、

式 (VII) [ここで、 $Z^3$  は、置換されたアリール、置換されたシクロアルキル、置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクレニル、置換された縮合アリールシクロアルキル、置換された縮合アリールシクロアルケニル、場合により置換された縮合ヘテロアリールシクロアルキル、場合により置換された縮合ヘテロアリールシクロアルケニル、場合により置換された縮合ヘテロアリールヘテロシクリル、場合により置換された縮合ヘテロアリールヘテロシクレニル (ここで、環構造窒素原子の少なくとも一つは、塩基性の窒素原子である) である] の化合物を式 (IX)

【 化 5 4 】



(ここで、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、本明細書中で先に定義された通りである) の化合物と反応させることによって合成できる。

【 0 0 9 1 】

記載された反応において、反応性官能基、例えばヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオまたはカルボキシ基は、これらが最終的な生成物中で望まれるならば、反応におけるそれらの不必要な参入を回避するため保護する必要がある。慣用の保護基は、標準的な方法に従って利用することができ、例えば T. W. Green and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991 を参照のこと。

【 0 0 9 2 】

式 I のある種の化合物が、異性、例えば幾何異性、例えば E または Z 異性、および光学異性、例えば R または S 配置を示すことができることは当業者にとって明らかである。幾何異性体には、アルケニル部分を有する本発明の化合物のシスおよびトランス型が含まれる。式 I およびその混合物の範囲内の個々の幾何異性体および立体異性体は、本発明の範囲内である。

このような異性体は、知られている方法、例えばクロマトグラフィ技術および再結晶技術を適用または適合させることによって、それらの混合物から分離されることができ、また

はそれとは別に、それらは例えば本明細書中に記載された方法を適用または適合させることによってそれらの中間体の適当な異性体から製造される。

【 0 0 9 3 】

一つまたはそれ以上の窒素環原子、好ましくはイミン (= N - ) を含むヘテロアリール基を有する式 I の化合物は、約室温から還流までの温度、好ましくは高められた温度で、好ましくは過酸、例えば酢酸中のペル酢酸またはジクロロメタンのような不活性溶媒中の m - クロロペルオキシ安息香酸と反応させることによって対応する化合物 (ここではヘテロアリール部分の一つまたはそれ以上の窒素環原子が、N - オキシドに酸化されている) に転化することができる。

本発明の化合物は、遊離塩基もしくは酸の形態またはその医薬上許容しうる塩の形態で有用である。全ての形態が本発明の範囲内である。

【 0 0 9 4 】

本発明の化合物を塩基性部分で置換すると酸付加塩が形成され、そしてこれは単に使用するのにより都合がよい形態である。そして実際問題としては、塩形態の使用は、本質的に遊離塩基形態の使用に等しい。酸付加塩を製造するのに使用できる酸には、好ましくは遊離塩基と組み合わせた時に、遊離塩基に固有の第 X a 因子における有益な阻害作用がアニオンに起因する副作用によって損なわれないような医薬上許容しうる塩、すなわちそのアニオンが塩の医薬用量で患者に対して非毒性である塩を生じるものが含まれる。前記塩基性の化合物の医薬上許容しうる塩が好ましいが、特定の塩が、それ自体中間生成物としてのみ所望の場合、例えば塩が精製および同定の目的でのみ形成される場合、または塩がイオン交換方法によって、医薬上許容しうる塩を製造する際の中間体として利用される場合であっても全ての酸の付加塩は、遊離塩基形態の源として有用である。本発明の範囲内の医薬上許容しうる塩は、以下の酸：無機酸、例えば塩酸、硫酸、リン酸およびスルファミン酸：および有機酸、例えば、酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、マロン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、シクロヘキシルスルファミン酸、キナ酸等から誘導されるものである。対応する酸付加塩には、それぞれ以下：ヒドロハライド、例えば塩酸塩および臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、スルファミン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、マロン酸塩、シュウ酸塩、サリチル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、メチレン -

【 0 0 9 5 】

さらなる本発明の特徴によれば、本発明の化合物の酸付加塩は、知られている方法を適用または適合させて遊離塩基を適当な酸と反応させることにより製造される。例えば、本発明の化合物の酸付加塩は、遊離塩基を適当な酸を含む水性もしくは水性アルコール溶液または他の適切な溶媒に溶解し、そして溶液を蒸発させて塩を単離することによって、または有機溶媒中で遊離塩基および酸を反応させる (この場合、塩は直接分離するかまたは溶液の濃縮によって得ることができる) ことによるいずれかで製造される。

本発明の化合物の酸の付加塩は、知られている方法を適用または適合させることによって塩から再生できる。例えば、本発明の親化合物は、アルカリ、例えば重炭酸ナトリウム水溶液またはアンモニア水溶液を用いた処理によってそれらの酸の付加塩から再生できる。

【 0 0 9 6 】

本発明の化合物が酸性部分で置換される場合、塩基付加塩を形成することができ、これは単に使用のためにより都合がよい形態である。そして、実際には、塩形態の使用は、本質的に遊離の酸形態の使用に等しい。塩基付加塩を製造するのに使用できる塩基は、好ましくは遊離酸と合わせた時に、遊離酸に固有の第 X a 因子における有益な阻害作用がカチオンに起因する副作用によって損なわれないような医薬上許容しうる塩、すなわちそのカチオンが塩の医薬用量で動物の生体に非毒性である塩を生じるものが含まれる。医薬上許容

しうる塩には、例えばアルカリおよびアルカリ土類金属塩が含まれ、本発明範囲内では、以下：水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウム、水酸化リチウム、水酸化マグネシウム、水酸化亜鉛、アンモニア、エチレンジアミン、N - メチル - グルカミン、リシン、アルギニン、オルニチン、コリン、N , N - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、N - ベンジルフェネチルアミン、ジエチルアミン、ピペラジン、トリス（ヒドロキシメチル） - アミノメタン、テトラメチル水酸化アンモニウム等の塩基から誘導されるものである。

【 0 0 9 7 】

本発明の化合物の金属塩は、水性または有機溶媒中の選ばれた金属の水素化物、水酸化物、炭酸塩または類似の反応性化合物を遊離酸形態の化合物と接触させることによって得ることができる。使用される水性溶媒は、水であってもよく、または水と有機溶媒、好ましくはアルコール、例えばメタノールまたはエタノール、ケトン、例えばアセトン、脂肪族エーテル、例えばテトラヒドロフラン、またはエステル、例えば酢酸エチルとの混合物であってもよい。このような反応は通常、周囲温度で行われるが、しかし所望により、加熱して行うこともできる。

【 0 0 9 8 】

本発明の化合物のアミン塩は、水性または有機溶媒中のアミンを遊離の酸形態の化合物と接触させることによって得ることができる。適切な水性溶媒には、水、および水とアルコール、例えばメタノールまたはエタノール、エーテル、例えばテトラヒドロフラン、ニトリル、例えばアセトニトリル、またはケトン、例えばアセトンの混合物が含まれる。アミノ酸塩は同様に製造できる。

本発明の化合物の塩基付加塩は、知られている方法を適用または適合させることによって塩から再生できる。例えば、本発明の親化合物は、酸、例えば塩酸を用いた処理によってその塩基付加塩から再生できる。

【 0 0 9 9 】

また、医薬上許容しうる塩には、第四級低級アルキルアンモニウム塩が含まれる。第四級塩は、化合物の塩基性窒素原子を徹底的にアルキル化することにより製造される。本発明によれば、上記には、芳香族でないおよび芳香族の塩基性の窒素原子、すなわち窒素部分の非結合電子対をアルキル化剤、例えばハロゲン化メチル、特にヨウ化メチル、または硫酸ジメチルを用いてアルキル化することが含まれる。四級化すると窒素部分が正に帯電し、それに結合した負の対イオンを有するようになる。

【 0 1 0 0 】

当業者に自明であるように、本発明のいくつかの化合物は、安定な塩を形成しない。しかし、酸の付加塩は、窒素を含むヘテロアリール基を有するおよび / または化合物が置換基としてアミノ基を含む本発明の化合物によって形成することがより適当である。本発明の化合物の好ましい酸付加塩は、酸に不安定な基がないものである。

【 0 1 0 1 】

本発明の化合物の塩は、活性化合物としてそれ自体有用なだけでなく、例えば当業者によく知られた技術によって塩および親化合物、副生成物および / または出発物質間の溶解性の違いを利用することによって化合物を精製することにも有用である。

【 0 1 0 2 】

出発物質および中間体は、知られている方法、例えば参照例に記載した方法もしくはそれらの明らかに化学的に同等なものを適用または適合させることによって、または本発明による方法によって製造される。

本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の化合物の製造を説明する以下の実施例によって制限されない。

【 0 1 0 3 】

核磁気共鳴スペクトル（NMR）では、化学シフトは、テトラメチルシランと比べた ppm で表示した。

10

20

30

40

50

略語は、以下の意味を有する：

s = シングレット：

d = ダブルレット：

t = トリプレット：

m = マルチプレット：

d d = ダブルレットのダブルレット：

d d d = ダブルレットのダブルレットのダブルレット：

d t = トリプレットのダブルレット：

b = ブロード。

実験

実験における「処理」とは、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、そして真空下で濃縮することである。

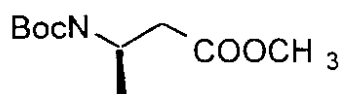
【0104】

【実施例】

中間体実施例 1

N - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (R) - メチル - アラニンメチルエステル

【化55】



乾燥テトラヒドロフラン 80 mL 中の N - Boc - D - アラニン (38 ミリモル) の溶液に、-20 で、N - メチルモルホリン (38 ミリモル) を一度に添加し、続いてイソブチルクロロホルメート (38 ミリモル) を同じようにして添加した。反応混合物を -20 で 10 分間撹拌して、0 で予め形成されたジアゾメタン (~70 ミリモル) のエーテル溶液中にろ過した。得られた溶液を 0 で 20 分間放置した。氷酢酸を滴加して過剰のジアゾメタンを分解し、そして溶媒を真空下で除去した。

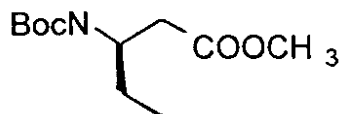
得られた油状物を乾燥メタノール 150 mL に溶解した。室温でトリエチルアミン 17 mL 中の安息香酸銀 (8 ミリモル) の溶液を撹拌しながらゆっくりと添加した。得られた黒色の反応混合物を室温で 45 分間撹拌した。メタノールを真空下で除去し、および残留物を酢酸エチル 700 mL 中にとった。セライトを通して混合物をろ過し、飽和重炭酸ナトリウム (3 x 150 mL)、水 (1 x 150 mL)、1 N 重硫酸カリウム (3 x 150 mL) およびブライン (1 x 150 mL) で順に洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン：酢酸エチル 3：1) によって精製した。

【0105】

中間体実施例 2

N - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (R) - エチル - アラニンメチルエステル

【化56】



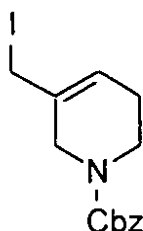
中間体実施例 2 の化合物は、中間体実施例 1 の化合物と同様にして、N - Boc - D - アラニンを 2 - (R) - アミノ - ブタン酸に代えて製造した。

【0106】

中間体実施例 3

N - ベンジルオキシカルボニル - 3 - ヨードメチル - 1,2,5,6 - テトラヒドロピリジン

【化57】



(A) エタノール 30 mL 中の 3 - ピリジルカルビノール (100 ミリモル) の溶液に、室温で滴下ロートを通して臭化ベンジル (110 ミリモル) を滴加した。室温で 2 時間撹拌を続け、溶媒を真空下で除去した。残留物をアセトニトリル (100 mL) に取り、ヘキサン (3 × 100 mL) で洗浄した。アセトニトリル層を真空下で濃縮し、真空下で乾燥して N - ベンジル - 3 - ピリジルカルビノールブロミドを得た。

【0107】

(B) エタノール 250 mL 中のこの物質 (54 ミリモル) に、0 で 10 分かけて少しずつ水素化ホウ素ナトリウム (161 ミリモル) を添加した。撹拌を 0 で 90 分間続けた。エタノールを真空下で蒸発させ、そして残留物を塩化メチレン (600 mL) および飽和重炭酸ナトリウム溶液 (150 mL) の間で分配した。有機層をさらに飽和重炭酸ナトリウム (3 × 100 mL) およびブラインで洗浄した。有機層を処理し、そして酢酸エチル : ヘキサン 1 : 1 を用いた分取クロマトグラフィによって精製し、N - ベンジル - 3 - ヒドロキシメチル - 1,2,5,6 - テトラヒドロピリジンを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.40-7.25 (m, 5H), 5.67 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.54 (t, J=9.6 Hz, 2H), 2.22-2.12 (m, 2H)。

【0108】

(C) 塩化メチレン 100 mL 中のこの物質 (27 ミリモル) の溶液に、0 でトリエチルアミン (51 ミリモル) を一度に添加し、続いて 0 で滴下ロートを通して無水酢酸 (51 モル) を滴加した。反応混合物を室温に加温させ、さらに 2 時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、そして残留物を真空下で乾燥させた。

【0109】

(D) この物質を塩化メチレン 200 mL に溶解させた。プロトンスポンジ (2.5 ミリモル) を一度に添加し、反応混合物を 0 に冷却した。滴下ロートを通してクロロ蟻酸ベンジル (53 ミリモル) を滴加し、そして反応混合物を室温に加温させた。撹拌を室温で 2 時間続けた。反応混合物を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、1 N 塩酸 (3 × 100 mL)、水およびブラインで洗浄した。有機層を処理して N - ベンジルオキシカルボニル - 3 - アセトキシメチル - 1,2,5,6 - テトラヒドロピリジンを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.40-7.25 (m, 5H), 5.90 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.54 (t, J=9.6 Hz, 2H), 2.23-2.13 (m, 2H), 2.04 (s, 3H)。

【0110】

(E) メタノール 75 mL 中のアセテート (20 ミリモル) の溶液に 0 で少しずつナトリウムメトキシド (20 ミリモル) を添加した。撹拌を 0 で 30 分続けた。反応混合物を 1 N 塩酸 (10 mL) で希釈し、そしてメタノールを真空下で除去した。残留物を酢酸エチル (200 mL) に取り、水 (3 × 50 mL) で洗浄した。有機相を処理してアルコールを得た。テトラヒドロフラン 100 mL 中のこのアルコール溶液に、0 で一度にトリフェニルホスフィン (22 ミリモル) を添加し、続いて同様にして四臭化炭素 (22 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温に加温にさせて、室温で 16 時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、そして溶離液として塩化メチレンを用いてシリカゲルカラムを通して残留物をろ過した。このようにして得た臭化物を、ヨウ化ナトリウム (30 ミリモル) とともにアセトン 200 mL に溶解し、そして反応混合物を 90 分間還流下で加熱した。冷ました後にアセトンを真空下で除去し、残留物を酢酸エチル (300 mL) 中に取り、そして水 (2 × 100 mL) で洗浄した。有機層を処理し、そしてさらに精製することなく N - ベンジルオキシカルボニル - 3 - ヨードメチル - 1,2,5,6 - テトラヒドロピリジンを使用した。<sup>1</sup>H NMR (C

10

20

30

40

50

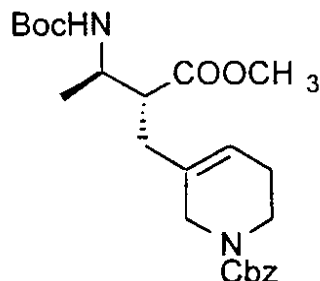
D C 1<sub>3</sub>) 7.40-7.25 (m, 5H), 6.04 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.53 (t, J=9.6Hz, 2H), 2.13-1.98 (m, 2H)。

【 0 1 1 1 】

#### 中間体実施例 4

N - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - (R) - ( ( N - ベンジルオキシカルボニル ) - 3 - ( 1,2,5,6 - テトラヒドロピリジルメチル ) ) - 3 - (R) - メチル - アラニンメチルエステル

【 化 5 8 】



10

乾燥テトラヒドロフラン 70 mL 中の中間体実施例 1 の化合物 ( 11 ミリモル ) の溶液を、  
- 78 に冷却し、そしてテトラヒドロフラン中のリチウムヘキサメチルジシラジドの溶  
液 ( 33 ミリモル ) を、温度が - 60 より上に上昇しないような速度でシリンジを通し  
て添加した。反応混合物を 40 分かけて - 25 に暖め、そして - 78 に再冷却した。  
テトラヒドロフラン 20 mL 中の中間体実施例 3 ( 27 ミリモル ) の化合物の溶液を、温度  
が - 60 より上に上昇しないような速度でシリンジを通して添加した。反応混合物を室  
温に戻し、室温で 1 時間撹拌した。

20

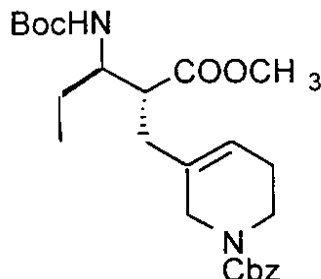
飽和重炭酸ナトリウム 125 mL を添加し、そしてテトラヒドロフランを真空下で除去した。  
。残留物質を酢酸エチル 500 mL および飽和重炭酸ナトリウム 150 mL の間で分配した。  
有機相を飽和重炭酸ナトリウム ( 2 × 100 mL ) およびブラインでさらに洗浄した。有機層  
を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物を、4 : 1 のヘキサン  
：酢酸エチル 40 mL で磨砕した。固体成分は、ろ去して廃棄した。所望の生成物を含む  
液を真空下で濃縮した。

【 0 1 1 2 】

#### 中間体実施例 5

N - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - (R) - ( ( N - ベンジルオキシカルボニル ) - 3 - ( 1,2,5,6 - テトラヒドロピリジルメチル ) ) - 3 - (R) - エチル - アラニンメチルエステル

【 化 5 9 】



40

中間体実施例 5 の化合物は、中間体実施例 4 の化合物と同様にして、中間体実施例 1 の化  
合物を中間体実施例 2 の化合物に代えて製造した。

【 0 1 1 3 】

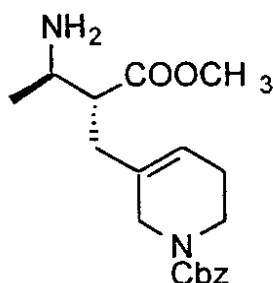
#### 中間体実施例 6

2 - (R) - ( ( N - ベンジルオキシカルボニル ) - 3 - ( 1,2,5,6 - テトラヒドロピリジ  
ルメチル ) ) - 3 - (R) - メチル - アラニンメチルエステル

【 化 6 0 】

50





塩化メチレン 60 mL 中の中間体実施例 4 の化合物 (5 ミリモル) の溶液に、0 でトリフル  
ルオロ酢酸 20 mL を滴加した。得られた溶液を 0 で 2 時間攪拌した。溶媒を真空下で除  
去し、そして 0.1 % トリフルオロ酢酸を含む水中で 30 % ~ 70 % のアセトニトリルの  
勾配を用いた逆相 HPLC によって、残留物を精製した。

10

アセトニトリルを真空下で除去し、そして残留物質を飽和重炭酸ナトリウムおよび酢酸エ  
チルの間で分配した。水性層を酢酸エチルで二回抽出し、そして合わせた有機層を硫酸マ  
グネシウムで乾燥し、ろ過し、そして真空下で濃縮した。

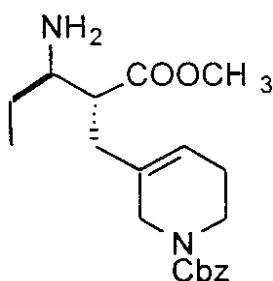
【0114】

中間体実施例 7

2 - (R) - ( (N - ベンジルオキシカルボニル) - 3 - (1,2,5,6 - テトラヒドロピリジ  
ルメチル) ) - 3 - (R) - エチル - アラニンメチルエステル

【化 6 1】

20



中間体実施例 7 の化合物は、中間体実施例 6 の化合物と同様にして、中間体実施例 4 の化  
合物を中間体実施例 5 の化合物に代えて製造した。

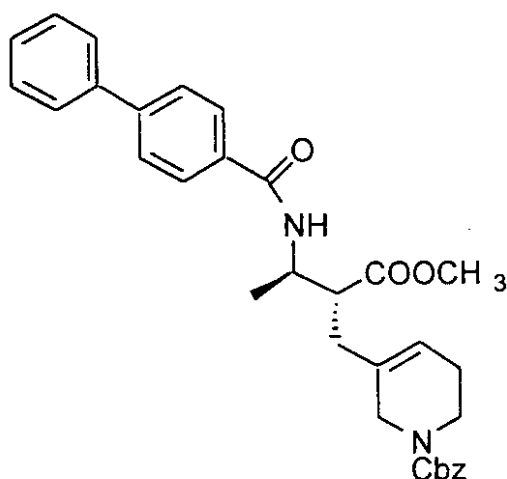
30

【0115】

中間体実施例 8

N - (4 - フェニル) - ベンゾイル - 2 - (R) - ( (N - ベンジルオキシカルボニル) -  
3 - (1,2,5,6 - テトラヒドロピリジルメチル) ) - 3 - (R) - メチル - アラニンメチ  
ルエステル

【化 6 2】



40

50

D M F 10 mL中の4 - フェニル - 安息香酸 (2 ミリモル) の溶液に、室温で一度にジイソプロピルエチルアミン (2 ミリモル) を添加し、続いて同様にして2 - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1,1,3,3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (2 ミリモル) を添加した。反応混合物を、室温で2 分間攪拌し、そしてジメチルホルムアミド 15 mL中の中間体実施例 6 (2 ミリモル) の化合物の溶液を、一度に添加した。攪拌を室温で一夜続けた。

反応混合物を酢酸エチル 300 mLで希釈し、そして1 N塩酸 (3 × 75mL)、水、飽和重炭酸ナトリウム (3 × 75mL) およびブラインで順に洗浄した。有機相を処理した。

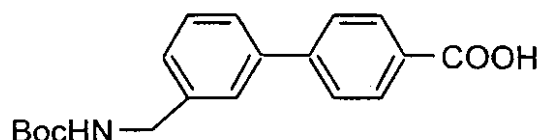
【0116】

中間体実施例 9

10

4 - ( (3 - N - (tert - ブトキシカルボニル) - アミノメチル) - フェニル) - 安息香酸

【化63】



(A) 11.8 mLのテトラヒドロフラン 13 mL中のヘキサン中 n - ブチルリチウム (19 ミリモル) の溶液に、 - 78 でシリンジによりテトラヒドロフラン 2 mL中の1 - ブロモ - 3 - シアノ - ベンゼン (19 ミリモル) の溶液を滴加した。攪拌を - 78 で1 時間続けた。テトラヒドロフラン 38 mL中の塩化亜鉛 (19 ミリモル) の溶液を、 - 78 で2 分間かけて添加した。得られた溶液を40 分かけて室温に戻した。

20

【0117】

(B) テトラヒドロフラン 11 mL中のビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムジクロリド (1 ミリモル) の溶液に、室温でジイソブチルアルミニウムヒドリド (1 ミリモル) をヘキサン中の溶液として添加し、次いでメチルヨードベンゾエート (16 ミリモル) を一度に室温で添加した。

【0118】

溶液 (A) を溶液 (B) に添加し、反応混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物をジエチルエーテル 300 mLで希釈し、1 N塩酸 (3 × 75mL) およびブラインで洗浄した。有機層を処理して4 - (3 - シアノフェニル) - 安息香酸メチルを得た。

30

【0119】

メタノール 200 mL中のニトリル (24 ミリモル) の懸濁液中に5 分間アンモニアガスをバブリングした。得られた溶液に、アルミナ上のロジウム (5 g) を添加し、そして懸濁液を水素正圧下で36 時間振盪した。触媒をろ去し、メタノールを真空下で除去して油状物を得、これをエーテルで磨砕してろ過した。

【0120】

ジメチルホルムアミド 60 mL中のアミン (15.4 ミリモル)、トリエチルアミン (17 ミリモル)、ジ - tert - ブチルジカーボネート (15.4 ミリモル) および4 - ジメチルアミノピリジン (1.5 ミリモル) の溶液を室温で一夜攪拌した。溶液を酢酸エチル 800 mLで希釈し、そして1 N塩酸 (3 × 150mL) およびブラインで洗浄した。有機層を処理してフラッシュクロマトグラフィ (3 : 2 ヘキサン : 酢酸エチル) によって精製した。

40

【0121】

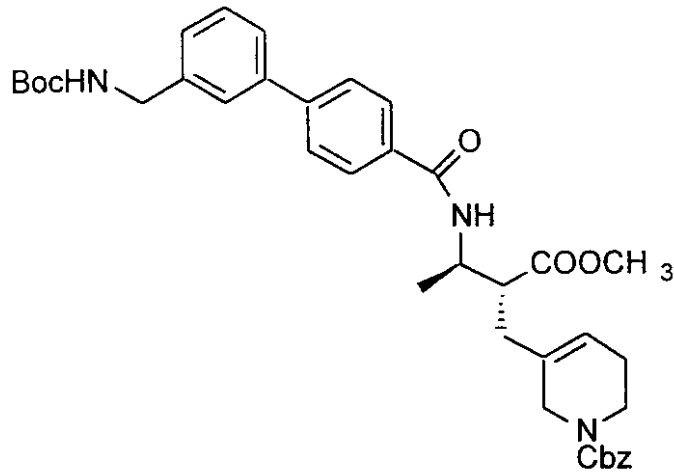
メタノール 10 mLおよびテトラヒドロフラン 20 mL中のこの物質 (1.6 ミリモル) の懸濁液に、室温で2 N水酸化ナトリウム 10 mLを滴加した。得られた溶液を、室温で2 時間攪拌した。有機溶媒は真空で除去し、そして残留物を水 20 mLで希釈し、1 N塩酸を用いてpH 2にした。固体物質をろ去し、真空下で乾燥して4 - ( (3 - N - (tert - ブトキシカルボニル) - アミノメチル) - フェニル) - 安息香酸を得た。

【0122】

50

## 中間体実施例 10

N - 4 - ( ( 3 - N - (tert - ブトキシカルボニル) - アミノメチル) - フェニル) - ベン  
 ゾイル - 2 - (R) - ( ( N - ベンジルオキシカルボニル) - 3 - (1,2,5,6 - テトラヒド  
 ロピリジルメチル) ) - 3 - (R) - メチル - アラニンメチルエステル  
 【化 6 4】



10

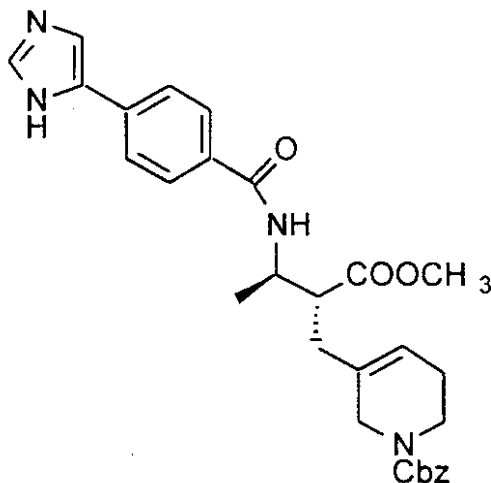
中間体実施例 10 の化合物は、中間体実施例 8 の化合物と同じやり方で、4 - フェニル安  
 息香酸を中間体実施例 9 の化合物に代えて製造した。

20

## 【 0 1 2 3 】

## 中間体実施例 11

4 - ( 5 - イミダゾリル) - ベンゾイル - 2 - (R) - ( ( N - ベンジルオキシカルボニル)  
 ) - 3 - (1,2,5,6 - テトラヒドロピリジルメチル) ) - 3 - (R) - メチル - アラニン  
 メチルエステル  
 【化 6 5】



30

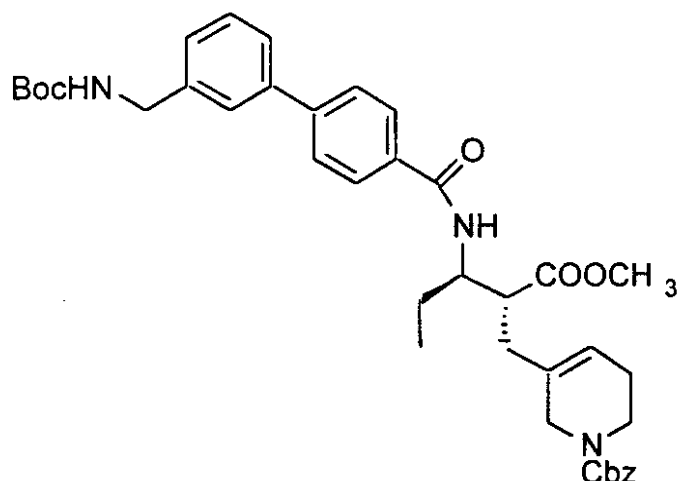
中間体実施例 11 の化合物は、中間体実施例 8 の化合物と同じやり方で、4 - ( 5 - イミ  
 ダゾリル) - 安息香酸を 4 - フェニル安息香酸に代えて製造した。

40

## 【 0 1 2 4 】

## 中間体実施例 12

N - 4 - ( ( 3 - N - (tert - ブトキシカルボニル) - アミノメチル) - フェニル) - ベン  
 ゾイル - 2 - (R) - ( ( N - ベンジルオキシカルボニル) - 3 - (1,2,5,6 - テトラヒド  
 ロピリジルメチル) ) - 3 - (R) - エチル - アラニンメチルエステル  
 【化 6 6】



10

中間体実施例 12 の化合物は、中間体実施例 10 の化合物と同じやり方で、中間体実施例 6 の化合物を中間体実施例 7 の化合物に代えて製造した。

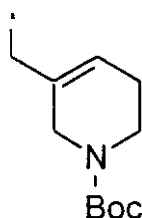
【0125】

中間体実施例 13

N - tert - ブトキシカルボニル - 3 - ヨードメチル - 1,2,5,6 - テトラヒドロピリジン

【化67】

20



塩化メチレン 200 mL 中の中間体実施例 3 (C) の化合物の溶液に、0 でプロトンスポンジ (2.5 ミリモル) を一度に添加した。1 - クロロエチルクロロホルメート (53 ミリモル) を、滴下ポートを通して滴加し、そして反応混合物を室温に加温させた。攪拌を室温で 2 時間続けた。反応混合物を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、1 N 塩酸 (3 × 10 0 mL)、水およびブラインで洗浄した。有機層を処理して、N - 2 - クロロエトキシカルボニル - 3 - アセトキシメチル - 1,2,5,6 - テトラヒドロピリジンを得た。この物質をメタノール 150 mL に溶解し、還流下で 1 時間加熱し、溶媒を真空下で除去した後、3 - アセトキシメチル - 1,2,5,6 - テトラヒドロピリジンを得た。

30

【0126】

ジメチルホルムアミド 60 mL 中のこの物質 (15.4 ミリモル)、トリエチルアミン (17 ミリモル)、ジ - tert - ブチルジカーボネート (15.4 ミリモル) および 4 - ジメチルアミノピリジン (1.5 ミリモル) の溶液を、室温で一夜攪拌した。溶液を酢酸エチル 800 mL で希釈し、1 N 塩酸 (3 × 150 mL) およびブラインで洗浄した。有機層を処理し、フラッシュクロマトグラフィ (3 : 2 ヘキサン : 酢酸エチル) により精製して N - tert - ブトキシカルボニル - 3 - アセトキシメチル - 1,2,5,6 - テトラヒドロピリジンを得た。

40

この物質を、実施例 3 (E) に記載された方法を用いて N - tert - ブトキシカルボニル - 3 - ヨードメチル - 1,2,5,6 - テトラヒドロピリジンに転化した。

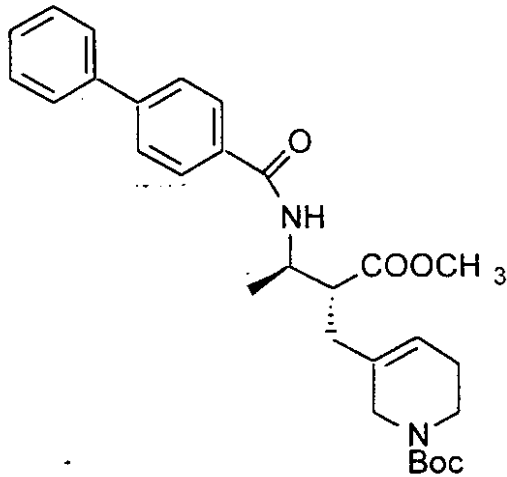
【0127】

中間体実施例 14

N - (4 - フェニル) - ベンゾイル - 2 - (R) - ((N - tert - ブトキシカルボニル) - 3 - (1,2,5,6 - テトラヒドロピリジルメチル)) - 3 - (R) - メチル - アラニンメチルエステル

【化68】

50



10

中間体実施例 14 の化合物は、中間体実施例 8 の化合物と実質的に同様のやり方で中間体実施例 3 の化合物と中間体実施例 13 の化合物の順序を代えて製造した。

【0128】

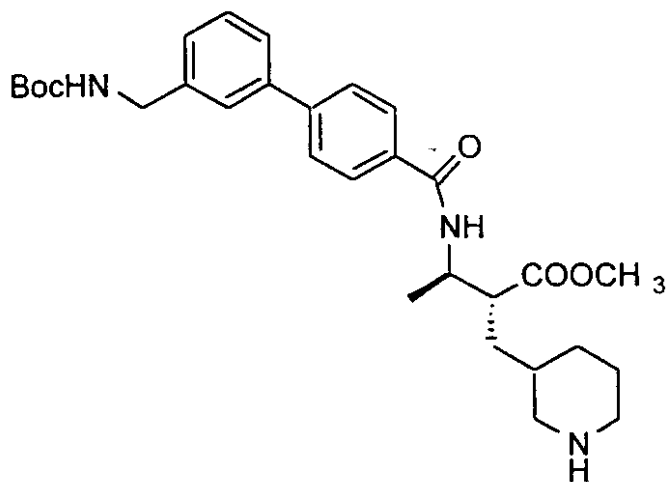
中間体実施例 15

N - 4 - ( ( 3 - N - (tert - ブトキシカルボニル) - アミノメチル ) - フェニル ) - ベンゾイル - 2 - ( R ) - 3 - ( ピペリジニルメチル ) - 3 - ( R ) - メチル - アラニンメチル

20

エステル

【化69】



30

中間体実施例 15 の化合物は、実施例 3 の化合物と同じやり方で中間体実施例 8 の化合物を中間体実施例 10 の化合物に代えて製造した。

【0129】

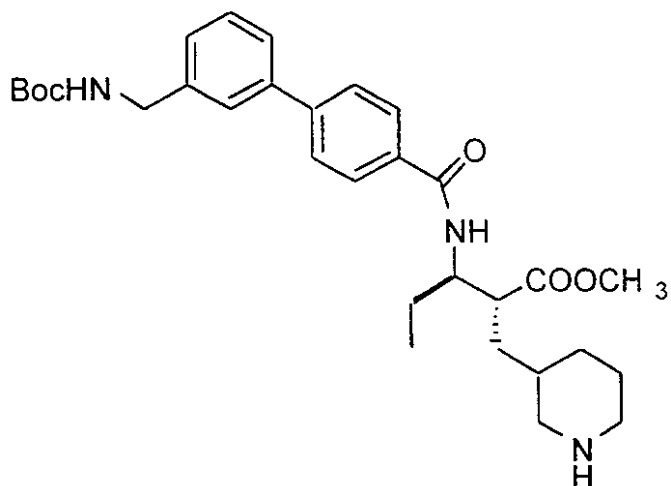
中間体実施例 16

N - 4 - ( ( 3 - N - (tert - ブトキシカルボニル) - アミノメチル - フェニル ) - ベンゾイル - 2 - ( R ) - 3 - ( ピペリジニルエチル ) - 3 - ( R ) - メチル - アラニンメチル

40

エステル

【化70】



10

中間体実施例 16 の化合物は、実施例 3 の化合物と同じやり方で、中間体実施例 8 の化合物を中間体実施例 12 の化合物に代えて製造した。

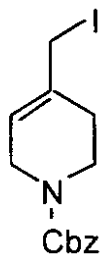
【0130】

中間体実施例 17

N - ベンジルオキシカルボニル - 4 - ヨードメチル - 1,2,5,6 - テトラヒドロピリジン

【化 7 1】

20



中間体実施例 17 の化合物は、4 - ピリジルカルビノールから出発して中間体実施例 3 の化合物と同じやり方で製造した。

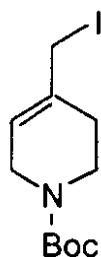
30

【0131】

中間体実施例 18

N - tert - ブトキシカルボニル - 4 - ヨードメチル - 1,2,5,6 - テトラヒドロピリジン

【化 7 2】



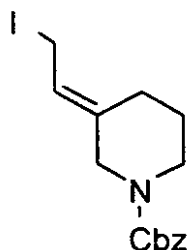
40

中間体実施例 17 の化合物は、4 - ピリジルカルビノールから出発して中間体実施例 13 の化合物と同じやり方で製造した。

【0132】

中間体実施例 19

【化 7 3】



塩化メチレン 200 mL 中の 3 - ピペリドン (12 ミリモル) の溶液に、トリエチルアミン (18 ミリモル) を室温で一度に添加し、そして反応混合物を 0 に冷やした。クロロ蟻酸ベンジル (12 ミリモル) を滴下ロートを通して滴加し、反応混合物を室温に加温させた。攪拌を室温で 2 時間続けた。反応混合物を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、そして 1 N 塩酸 (3 × 100 mL)、水およびブラインで洗浄した。有機層を処理して N - ベンジルオキシカルボニル - 3 - ピペリドンを得た。

【0133】

トルエン中この物質 (12 ミリモル) およびメチルトリフェニルホスホラニリデンアセテート (12 ミリモル) の溶液を、還流下で 16 時間加熱した。トルエンを真空下で除去し、そして残留物をフラッシュクロマトグラフィ (1 : 9 酢酸エチル : ヘキサン) にかけて、メチル (N - ベンジルオキシカルボニル) - 3 - ピペリジニリデンアセテートを得た。

【0134】

テトラヒドロフラン 30 mL 中のメチルエステル (3 ミリモル) の溶液に、-20 でテトラヒドロフラン中の 1 M 溶液としてジイソブチルアルミニウムヒドリド (6 ミリモル) をシリンジにより滴加した。反応混合物を 0 に加温し、2 時間攪拌した。反応混合物を -78 に冷却し、そしてメタノールを滴加することによって、過剰のジイソブチルアルミニウムヒドリドを急冷した。溶媒を真空下で除去し、残留物を酢酸エチル (200 mL) に取り、そして酒石酸ナトリウム (3 × 100 mL) および水 (2 × 100 mL) の飽和溶液で洗浄した。有機層を処理し、N - ベンジルオキシカルボニル) - 3 - ピペリジニリデンエタノールを得た。

【0135】

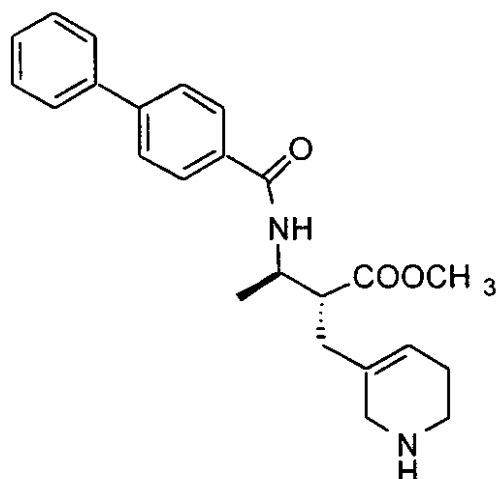
テトラヒドロフラン 100 mL 中のこのアルコールの溶液に、0 で一度にトリフェニルホスフィン (3 ミリモル) を添加し、続いて同様に四臭化炭素 (3 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温に加温し、室温で 16 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、そして溶離液として塩化メチレンを用いてシリカゲルカラムを通して残留物をろ過した。このようにして得た臭化物をヨウ化ナトリウム (30 ミリモル) と共にアセトン 200 mL に溶解し、そして反応混合物を還流下で 90 分間加熱した。冷ました後にアセトンを真空下で除去し、残留物を酢酸エチル (300 mL) に取り、そして水 (2 × 100 mL) で洗浄した。有機層を処理し、そして 2 - ((N - ベンジルオキシカルボニル) - 3 - ピペリジニリデン) - 1 - ヨードエタンをさらに精製することなく使用した。

【0136】

実施例 1

N - (4 - フェニル) - ベンゾイル - 2 - (R) - (3 - (1,2,5,6 - テトラヒドロピリジルメチル)) - 3 - (R) - メチル - アラニンメチルエステル

【化 74】



10

塩化メチレン 60 mL 中の中間体実施例 14 の化合物 (5 ミリモル) の溶液に、0 でトリフルオロ酢酸 20 mL を滴加した。得られた溶液を、0 で 2 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、そして残留物を、0.1 % トリフルオロ酢酸を含む水中の 10 % ~ 60 % のアセトニトリルの勾配を用いて逆相 HPLC によって精製した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 7.9 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.7 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.6 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.4-7.6 (m, 3H), 5.7 (s, 1H), 4.5-4.6 (m, 1H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, 2H), 2.8-2.9 (m, 1H), 2.3-2.6 (m, 4H), 1.30 (d, J=8.0Hz, 3H), MS (FAB) (M+H)<sup>+</sup> 394。

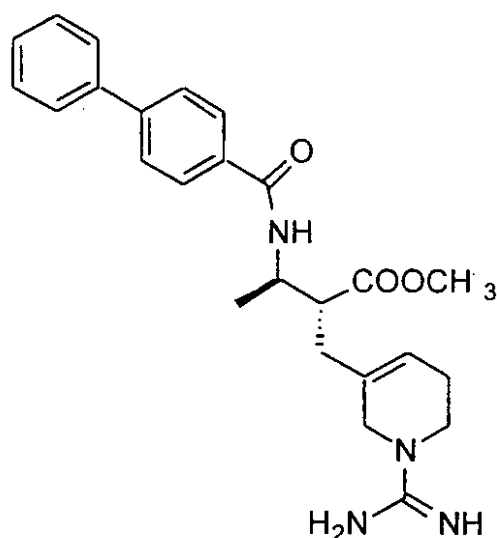
20

【0137】

実施例 2

N - (4 - フェニル) - ベンゾイル - 2 - (R) - (3 - (N - アミノイミノメチル) - (1,2,5,6 - テトラヒドロピリジルメチル)) - 3 - (R) - メチル - アラニンメチルエステル

【化 75】



30

40

第 1 部：塩化メチレン 2 mL 中の実施例 1 の化合物 (0.3 ミリモル) の溶液に、0 でトリエチルアミン (1.2 ミリモル) を一度に添加した。(N - Boc - アミノ - N - Boc - イミノ - メチル) - メチルチオエーテル (0.33 ミリモル) を 0 で少しずつ添加し、続いて同様にして塩化水銀 (II) (0.33 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温に戻し、そして 16 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を塩化メチレン (25 mL) で希釈し、そして 5 % 塩酸 (1 × 10 mL) およびブライン (1 × 25 mL) で洗浄した。有機相を処理した。

50



## 【 0 1 3 8 】

第 2 部：塩化メチレン 6 mL 中のこの物質の溶液に、0 でトリフルオロ酢酸 2 mL を滴加した。得られた溶液を 0 で 2 時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、そして残留物を 0.1 % トリフルオロ酢酸を含む水中の 10 % ~ 60 % のアセトニトリルの勾配を用いて逆相 HPLC によって、精製した。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.2 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H), 7.9 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.8 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.7 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.3-7.5 (m, 3H), 5.6 (s, 1H), 4.5-4.6 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.5-3.7 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 2H), 2.9-3.0 (m, 1H), 2.2-2.6 (m, 4H), 1.30 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H). MS (FAB) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  432。

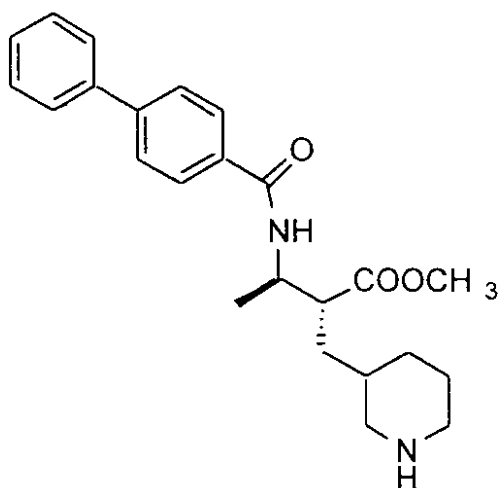
## 【 0 1 3 9 】

10

## 実施例 3

N - ( 4 - フェニル ) - ベンゾイル - 2 - ( R ) - 3 - ( ピペリジニルメチル ) - 3 - ( R ) - メチル - アラニンメチルエステル

## 【 化 7 6 】



20

メタノール 100 mL および酢酸 10 mL 中の中間体実施例 8 の化合物 (5 ミリモル) の溶液に、木炭上の 10 % パラジウム (50 重量 %) を添加した。反応混合物を水素正圧下 (4 5 psi) で 16 時間振盪させた。セライトを通して反応混合物をろ過し、そしてろ液を真空下で濃縮した。残留物を酢酸エチル (200 mL) に取り、そして飽和重炭酸ナトリウム (3 x 100 mL) で洗浄した。有機層を処理して N - ( 4 - フェニル ) - ベンゾイル - 2 - ( R ) - 3 - ( ピペリジニルメチル ) - 3 - ( R ) - メチル - アラニンメチルエステルを得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) (ジアステレオマーの 1 : 1 混合物) 8.2 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.9 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.8 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.75 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.3-7.5 (m, 3H), 4.5-4.6 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.9 (s, 1.5H), 3.7 (s, 1.5H), 3.2-3.3 (m, 2H), 2.7-3.0 (m, 3H), 1.8-2.0 (m, 2H), 1.5-1.8 (m, 7H), 1.30 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1.5Hz), 1.0-1.2 (m, 1H). MS (FAB) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  396。

30

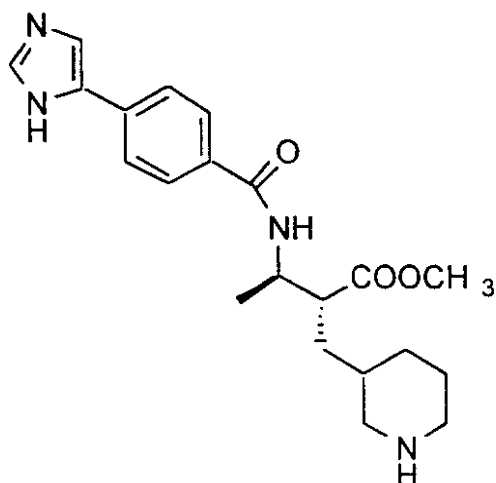
## 【 0 1 4 0 】

40

## 実施例 4

4 - ( 5 - イミダゾリル ) - ベンゾイル - 2 - ( R ) - 3 - ( ピペリジニルメチル ) - 3 - ( R ) - メチル - アラニンメチルエステル

## 【 化 7 7 】



10

実施例 4 の化合物は、実施例 3 の化合物と同じやり方で中間体実施例 8 の化合物を中間体実施例 11 の化合物に代えて製造した。

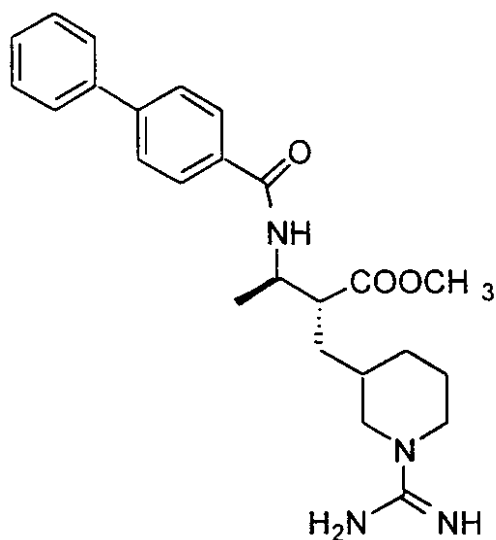
【 0 1 4 1 】

実施例 5

N - ( 4 - フェニル ) - ベンゾイル - 2 - ( R ) - 3 - ( N - ( アミノイミノメチル ) - ピペリジニルメチル ) - 3 - ( R ) - メチル - アラニンメチルエステル

20

【 化 7 8 】



30

実施例 5 の化合物は、実施例 2 の化合物と同じやり方で、実施例 1 の化合物を実施例 3 の化合物に代えて製造した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) (ジアステレオマーの 1 : 1 混合物)

8.3 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.9 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.8 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.7 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.4-7.6 (m, 3H), 4.5-4.6 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.7 (s, 1.5H), 3.6 (s, 1.5H), 2.8-3.1 (m, 3H), 1.4-2.0 (m, 8H), 1.30 (d, J=8.0Hz, 3H). MS (FAB) (M+H)<sup>+</sup> 434.

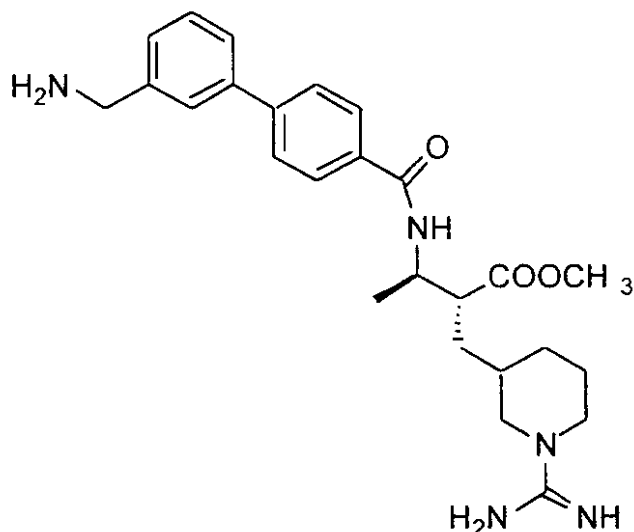
40

【 0 1 4 2 】

実施例 6

N - 4 - ( ( 3 - アミノメチル ) - フェニル ) - ベンゾイル - 2 - ( R ) - 3 - N - ( アミノイミノメチル ) - ピペリジニルメチル ) - 3 - ( R ) - メチル - アラニンメチルエステル

【 化 7 9 】



10

実施例 6 の化合物は、実施例 2 の化合物と同じやり方で、実施例 1 の化合物を中間体実施例 15 の化合物に代えて製造した。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) (ジアステレオマーの 1 : 1 混合物) 8.3 (dd,  $J=4.0$ ,  $10.0\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.8-7.9 (m, 4H), 7.4-7.6 (m, 2H), 4.4-4.6 (m, 1H), 4.2 (s, 2H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.7 (s, 1.5H), 3.6 (s, 1.5H), 3.2-3.0 (m, 1H), 2.8-3.1 (m, 2H), 1.4-2.0 (m, 8H), 1.30 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1.5Hz), 1.27 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1.5Hz), MS (FAB) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  581。

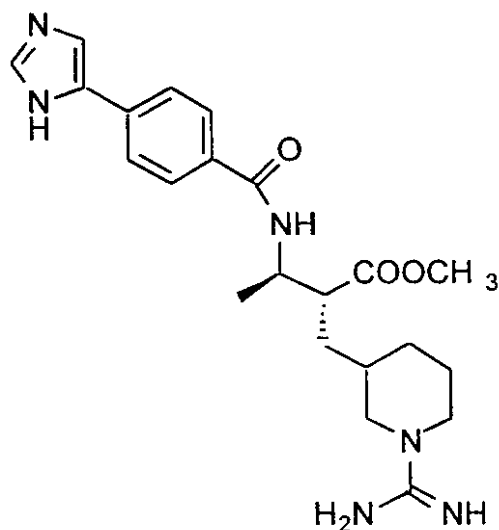
20

【 0 1 4 3 】

実施例 7

4 - ( 5 - イミダゾリル ) - ベンゾイル - 2 - ( R ) - 3 - N - ( アミノイミニメチル ) - ピペリジニルメチル ) - 3 - ( R ) - メチル - アラニンメチルエステル

【 化 8 0 】



30

40

実施例 7 の化合物は、実施例 2 の化合物と同じやり方で、実施例 1 の化合物を実施例 4 の化合物に代えて製造した。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) (ジアステレオマーの 1 : 1 混合物) 9.0 (s, 1H), 8.4 (dd,  $J=4.0$ ,  $10.0\text{Hz}$ , 1H), 8.1 (s, 1H), 8.0 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.9 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 4.5-4.6 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.9 (s, 1.5H), 3.7 (s, 1.5H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.8-3.0 (m, 2H), 1.4-2.0 (m, 8H), 1.30 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1.5Hz), 1.25 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1.5Hz), 1.1-1.3 (m, 1H). MS (FAB) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  542。

【 0 1 4 4 】

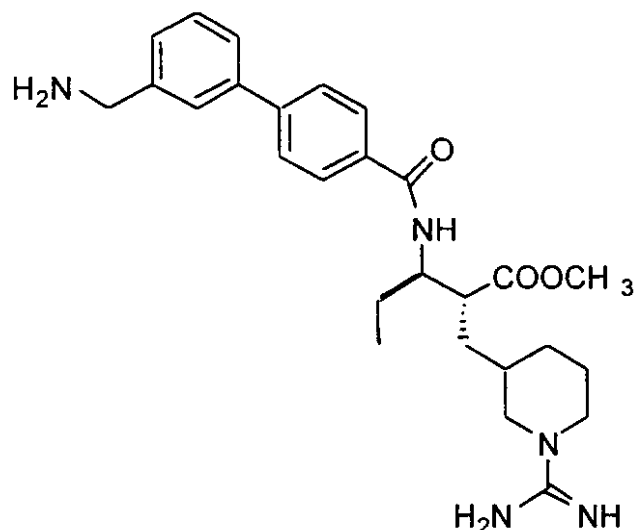
実施例 8

N - 4 - ( ( 3 - アミノメチル ) - フェニル ) - ベンゾイル - 2 - ( R ) - 3 - N - ( アミ

50

ノイミノメチル) - ピペリジニルメチル) - 3 - (R) - エチル - アラニンメチルエステル

【化 8 1】



10

実施例 8 の化合物は、実施例 2 の化合物と同じやり方で実施例 1 の化合物を中間体実施例 16 の化合物に代えて製造した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) (ジアステレオマーの 1 : 1 混合物) 7.95-7.86 (m, 2H), 7.83-7.70 (m, 4H), 7.60-7.45 (m, 2H), 4.32-4.22 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.82-3.72 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.70-3.1 (m, 3H), 2.07-1.83 (m, 1H), 1.82-1.38 (m, 7H), 1.35-1.12 (m, 1H), 0.98 (t, J=8.4 Hz, 3H)。

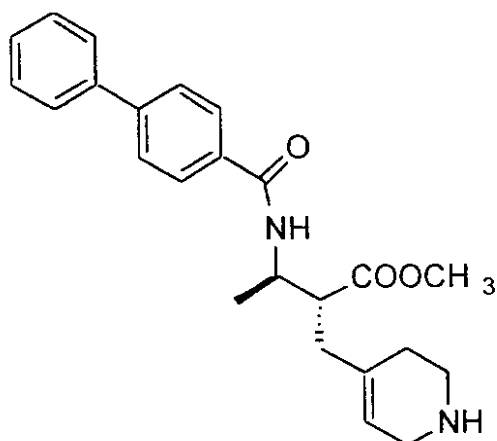
20

【 0 1 4 5 】

実施例 9

N - ( 4 - フェニル ) - ベンゾイル - 2 - ( R ) - ( 4 - ( 1,2,5,6 - テトラヒドロピリジニルメチル ) ) - 3 - ( R ) - メチル - アラニンメチルエステル

【化 8 2】



30

実施例 9 の化合物は、中間体実施例 13 の化合物と中間体実施例 18 の化合物の順序を代えて実施例 1 の化合物と同様にして製造した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 7.9 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.8 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.7 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.4-7.6 (m, 3H), 5.8 (s, 1H), 4.5-4.6 (m, 1H), 3.6-3.9 (m, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.2-3.4 (m, 2H), 2.8-2.9 (m, 1H), 2.3-2.5 (m, 4H), 1.30 (d, J=8.0 Hz, 3H). MS (FAB) (M+H)<sup>+</sup> 394。

40

【 0 1 4 6 】

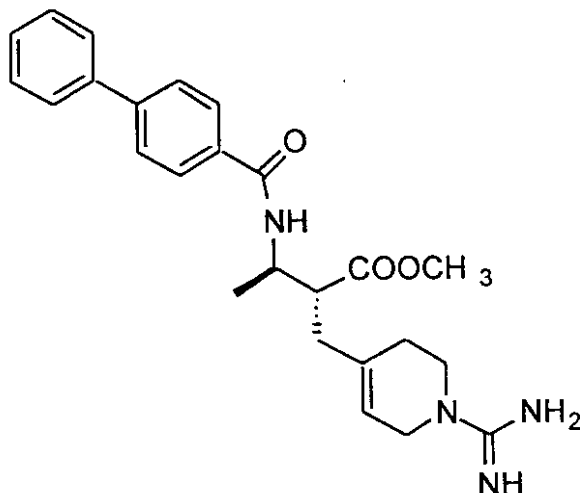
実施例 10

N - ( 4 - フェニル ) - ベンゾイル - 2 - ( R ) - ( 4 - ( N - アミノイミノメチル ) - (

50

1,2,5,6 - テトラヒドロピリジルメチル ) ) - 3 - ( R ) - メチル - アラニンメチルエステル

【化 8 3】



10

実施例 10 の化合物は、実施例 2 の化合物と同様にして、中間体実施例 13 の化合物と中間体実施例 18 の化合物の順序を代えて製造した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.3 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.9 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.8 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.7 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.4-7.5 (m, 3H), 5.8 (s, 1H), 4.4-4.5 (m, 1H), 3.8-4.0 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, 1H), 2.9-3.1 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 2H), 1.30 (d, J=8.0Hz, 3H). MS (FAB) (M+H)<sup>+</sup> 436.

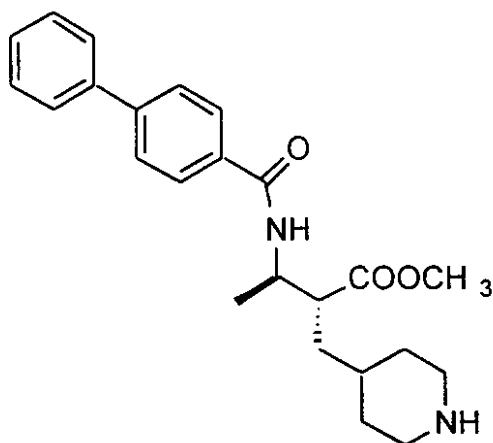
20

【0147】

実施例 11

N - ( 4 - フェニル ) - ベンゾイル - 2 - ( R ) - 4 - ( ピペリジニルメチル ) - 3 - ( R ) - メチル - アラニンメチルエステル

【化 8 4】



30

実施例 11 の化合物は、実施例 3 の化合物を製造するのに使用したものと実質的に類似した方法を用いて、中間体実施例 3 の化合物と中間体実施例 18 の化合物の順序を代えて製造した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) (ジアステレオマーの 1 : 1 混合物) 8.3 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.9 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.7 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.6 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.4-7.5 (m, 3H), 4.4-4.5 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 2.8-3.0 (m, 4H), 1.3-2.1 (m, 8H), 1.30 (d, J=8.0Hz, 3H). MS (FAB) (M+H)<sup>+</sup> 396.

40

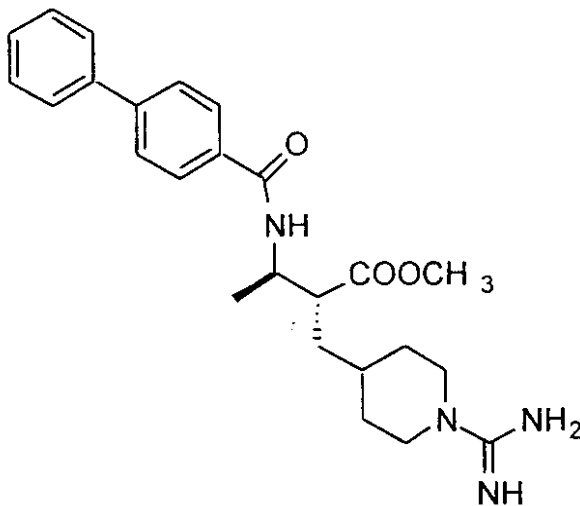
【0148】

実施例 12

N - ( 4 - フェニル ) - ベンゾイル - 2 - ( R ) - 4 - ( N - ( アミノイミノメチル ) - ピ

50

ペリジニルメチル) - 3 - (R) - メチル - - アラニンメチルエステル  
【化 8 5】



10

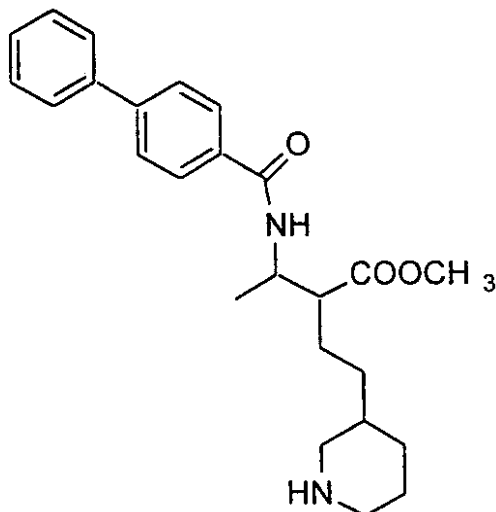
実施例 12 の化合物は、実施例 5 の化合物を製造するのに使用したものと実質的に類似の方法を用いて、中間体実施例 3 の化合物と中間体実施例 18 の化合物の順序を代えて製造した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) (ジアステレオマーの 1 : 1 混合物) 8.3 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.9 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.7 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.6 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.3-7.5 (m, 3H), 4.4-4.5 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 2.8-3.1 (m, 3H), 1.4-2.1 (m, 7H), 1.2-1.3 (m, 1H), 1.30 (d, J=8.0Hz, 3H). MS (FAB) (M+H)<sup>+</sup> 438.

20

【 0 1 4 9 】

実施例 13

【化 8 6】



30

実施例 13 の化合物は、実施例 3 の化合物に同じやり方で、合成順序において、中間体実施例 19 の化合物を代えて製造した。

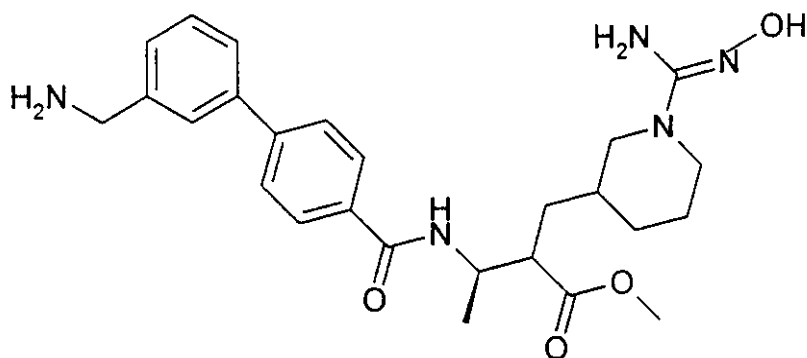
40

【 0 1 5 0 】

実施例 14

3 - (R) - [(3 - アミノメチルピフェニル - 4 - カルボニル) アミノ] - 2 - [1 - (N - ヒドロキシカルバミドイル) - ピペリジン - 3 - イルメチル] - 酪酸メチルエステル  
ジトリフルオロアセテート

【化 8 7】



10

中間体実施例 15 の化合物 (2.5 ミリモル) を、メタノール (20 mL)、酢酸ナトリウム (12.5 ミリモル) および臭化シアン (5 ミリモル) で処理した。室温で 1 時間後、反応物を水および酢酸エチルで処理した。有機層を分離し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、濃縮した。残留物 (~1.82 ミリモル) を、ヒドロキシルアミンの溶液、すなわち塩酸ヒドロキシルアミン (1.82 ミリモル)、炭酸ナトリウム (0.91 ミリモル) およびメタノールを 0.5 時間反応させた溶液で処理した。3 時間後、反応物を飽和重炭酸塩および酢酸エチルで希釈した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で蒸発させて 1 g の残留物を得た。この物質を、0 で 3 時間トリフルオロ酢酸 (15 mL) および塩化メチレン (45 mL) で処理した。揮発性物質を真空下で除去し、そして残留物を HPLC にかき、次いで凍結乾燥して表題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) (ジアステレオマーの 1 : 1 混合物); MS (M+H=482)、8.35, 8.2 (two d, 1H), 7.9-8.0 (m, 2H), 7.7-7.8 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 4.35-4.5 (m, 1H), 4.2 (s, 2H), 3.7-3.9 (m, 5H), 3.0-3.1 (m, 1H), 2.7-3.0 (m, 2H), 1.9-2.1 (m, 1H), 1.4-1.8 (m, 8H), 1.2-1.3 (m, 4H)。

20

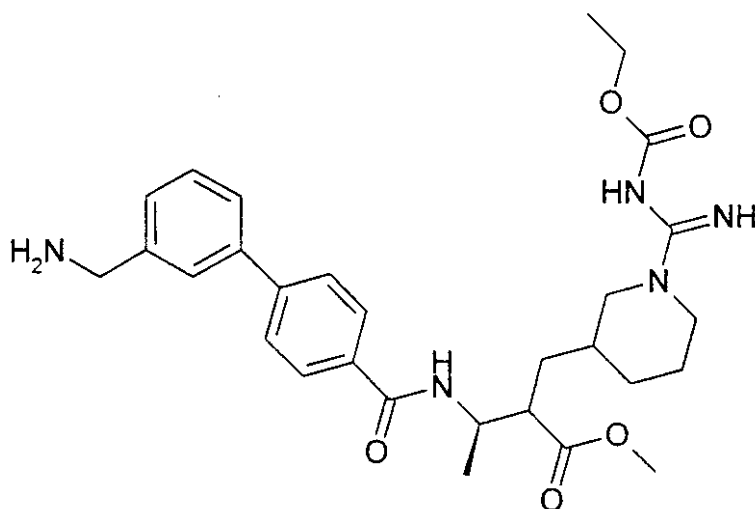
【0151】

実施例 15

3 - (R) - [(3 - アミノメチルピフェニル - 4 - カルボニル) アミノ] - 2 - [1 - (N - エトキシカルボニルアミノ - イミノ - メチル) - ピペリジン - 3 - イルメチル] - 酪酸メチルエステルジトリフルオロアセテート

【化 88】

30



40

中間体実施例 15 の化合物を実施例 2、第 1 部に記載したように処理して N - 4 - ((3 - tert - ブトキシカルボニルアミノメチル) - フェニル) - ベンゾイル - 2 - (R) - 3 - N - (アミノイミノメチル) - ピペリジニルメチル - 3 - (R) - メチル - アラニンメチルエステル 0.18 ミリモルを得た。この物質を、DMF (1 mL) および塩化メチレン (9 mL) 中の N - メチルピペリジン (87 μL, 0.18 mM) およびクロロ蟻酸エチル (18 μL, 0.72 mM) で処理した。溶液を室温で一夜撹拌した。新しい N - メチルピペリ

50

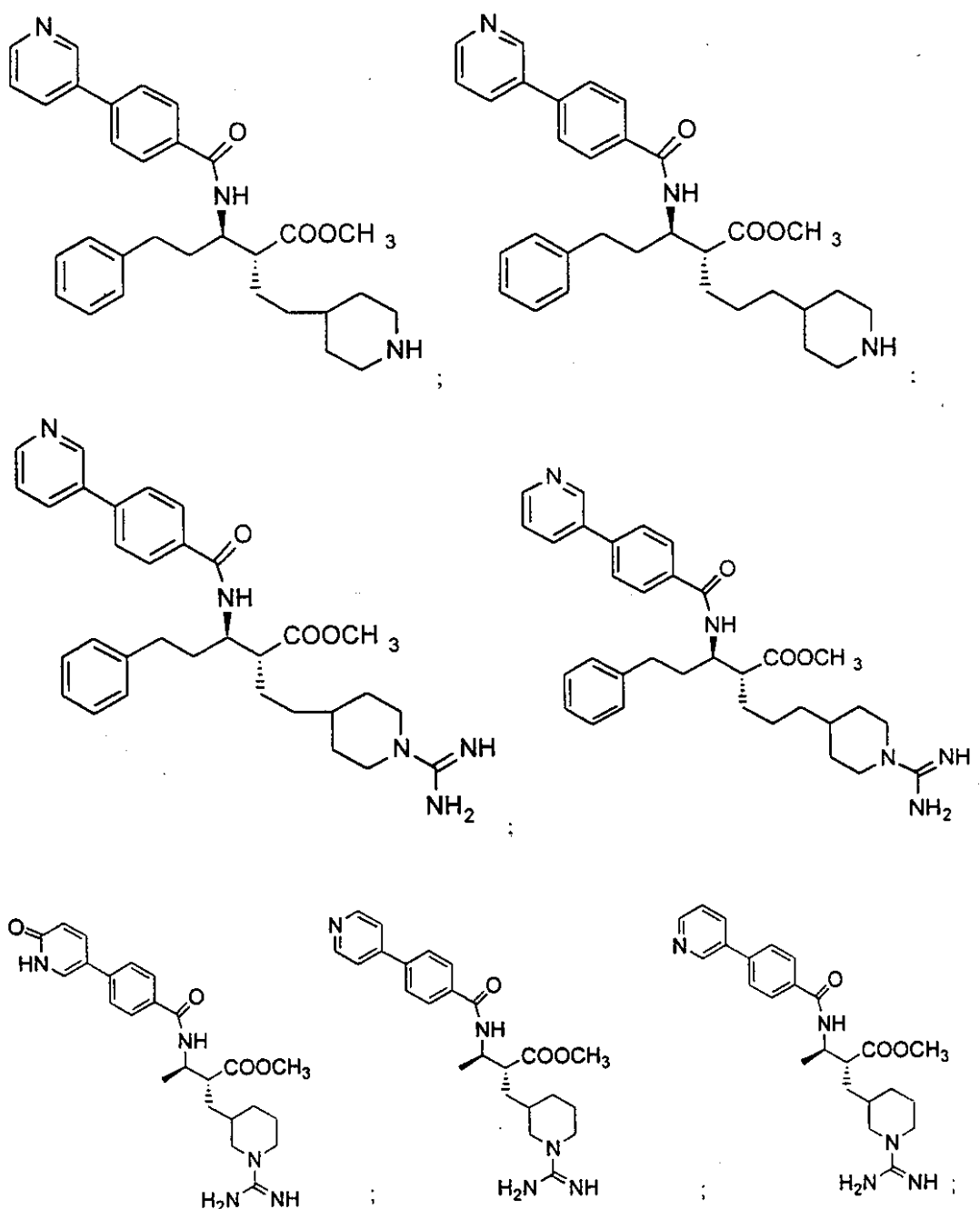
ジン (20  $\mu$ L) およびエチルクロロホルメート (18  $\mu$ L) を添加し、そして反応物をさらに2時間撹拌した。溶液を、酢酸エチルで希釈し、水、10%重炭酸塩で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して残留物約110mg (0.17mM) を得た。何回かの操作の生成物を合わせ (0.83ミリモル) そして実施例14に記載したように、トリフルオロ酢酸および塩化メチレンで処理した。得られた残留物を、HPLCによって精製し、表題化合物 (0.64ミリモル) を得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) (ジアステレオマーの1:1混合物) 8.5, 8.4 (two d, 1H), 8.0-8.1 (m, 2H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.7 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 4.5-4.6 (m, 1H), 4.4 (q, 2H), 4.3 (s, 2H), 3.9-4.1 (m, 2H), 3.8 (d, 3H), 3.2-3.3 (m, 1H), 2.9-3.1 (m, 2H), 1.9-2.1 (m, 1H), 1.6-1.9 (m, 8H), 1.3-1.5 (m, 7H); MS ( $\text{M}+\text{H}=538$ )。 10

## 【0152】

以下の化合物は、上に記載された方法と同様のやり方で製造した：

## 【0153】

## 【化89】



## 【0154】

10

20

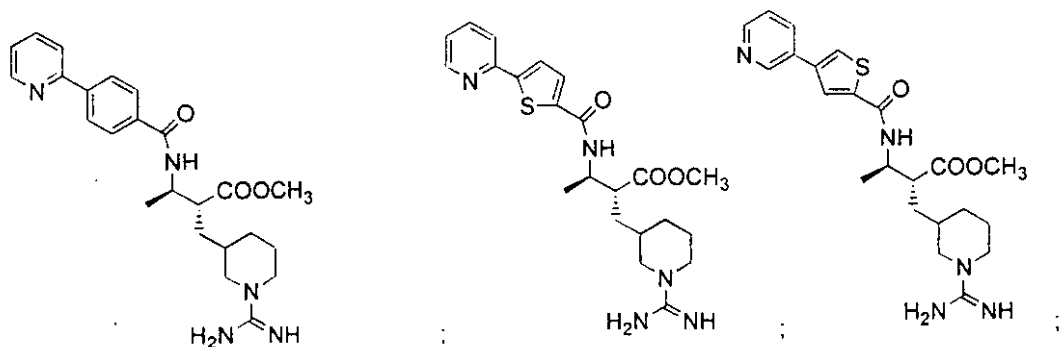
30

40

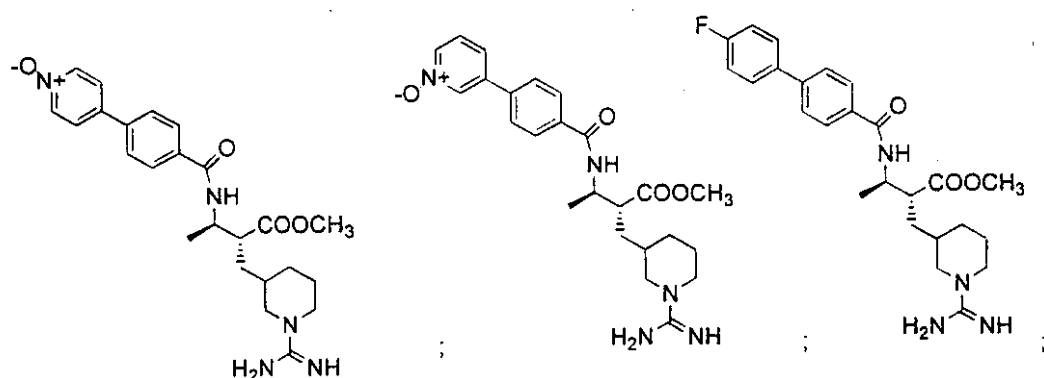
50



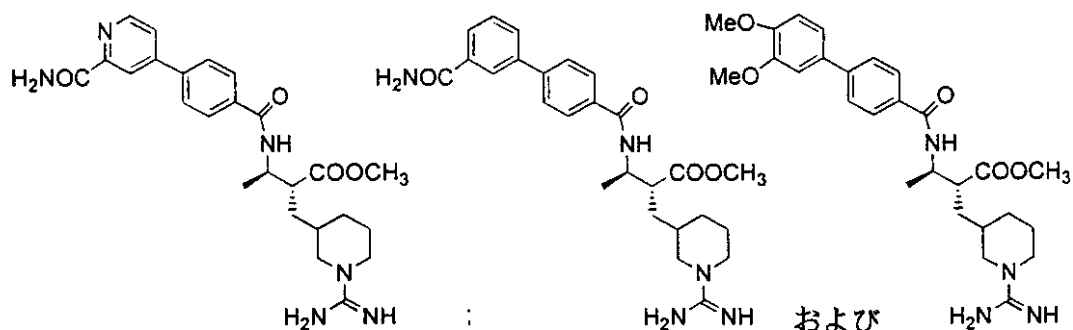
## 【化 9 0】



10



20



30

## 【 0 1 5 5】

本明細書中に記載された分子は、第 X a 因子の活性を阻害するそれらの能力によって血液凝固を阻害する。遊離第 X a 因子およびプロトロンビナーゼ複合体（第 X a 因子、第 V a 因子、カルシウムおよびリン脂質）に集まっている第 X a 因子が阻害される。第 X a 因子の阻害は、阻害剤と酵素との間で直接錯体を形成することによって、得られ、したがって血漿の補因子アンチトロンビン III から独立している。有効な第 X a 因子の阻害は、第 X a 因子がプロトロンビンからトロンビンの形成を誘発するのを防ぐという所望の効果が得られるように、経口投与、持続点滴静脈内注射、ポールス静脈内投与または他の任意の非経口経路のいずれかによって化合物を投与することにより達成される。

40

## 【 0 1 5 6】

抗凝固療法は、静脈および動脈の血管の様々な血栓症の状態の治療および予防に必要である。動脈系では、病的な血栓形成は、主に冠状動脈、大脳および末梢血管系の動脈と関連がある。これらの血管の血栓症の閉塞と関連する疾患には、主に急性心筋梗塞症（AMI）、不安定狭心症、血栓塞栓症、血栓溶解療法および経皮経管冠動脈形成術（PTCA）と関連する緊急の血管閉鎖、一過性脳虚血発作、卒中、間欠性跛行および冠状動脈（CABG）または末梢動脈のバイパス移植が含まれる。長期にわたる抗凝血療法は、PTCA および CABG の後にしばしば生じる血管腔狭窄症（再狭窄）を防ぐ際に、および長期の血液透析患者の血管進路開通性の維持に有益でありうる。静脈血管系に関して、病的な血栓形成は、腹部、膝および股関節部の手術の後の下肢静脈において、しばしば生じる、深

50

部静脈血栓症、DVT。さらにDVTでは、患者は肺血栓塞栓症のリスクの素因がより高くなる。全身に広がった血管内の凝固障害(DIC)は、一般に敗血症性ショック、ある種のウイルス感染症および癌の際に両方の血管系で生じる。この状態は、凝固因子およびその血漿阻害剤の急速な消耗を特徴としており、いくつかの臓器系の微小血管系の全体にわたって生命を危うくする凝血塊の形成が起こる。上で論議される適応症には、抗凝固療法が認められる可能性のある臨床状況のいくつかが含まれているが、すべてではない。この分野の経験がある者は、緊急のまたは長期的な予防の抗凝固療法のいずれもが必要されている状況をよく知っている。

#### 【0157】

これらの化合物は、単独でまたは他の診断剤、抗凝血物質、抗血小板物質または線維素溶解素と組み合わせて使用できる。例えば標準ヘパリン、低分子量ヘパリン、直接トロンビン阻害剤(すなわちヒルジン)、アスピリン、フィブリノーゲン受容体拮抗薬、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼおよび/または組織プラスミノーゲンアクチベータを用いて第Xa因子阻害剤の補助投与を行うと、抗血栓性もしくは血栓崩壊性の効力または有効度がより大きくなることがある。本明細書中に記載された化合物は、様々な動物、例えばヒト、ヒツジ、ウマ、ウシ、ブタ、イヌ、ラットおよびマウスを含む霊長類の血栓症の合併症を治療するために投与できる。第Xa因子の阻害は、血栓症の状態にある人の抗凝血療法に有用だけでなく、保存された全血の凝固を防ぐ、および検定または貯蔵のための他の生体試料の凝固を防ぐといったような血液凝固の阻害が必要な場合はいつでも有用である。したがって、すべての第Xa因子阻害剤は、血液凝固が阻害されるのが望ましい第Xa因子を含むかまたは含むと推測されるすべての媒体に添加または接触させることができる。

#### 【0158】

抗凝固療法におけるそれらの使用に加えて、第Xa因子阻害剤は、トロンビン生成が病的な役割に関与していると示された他の疾患の治療または予防に有用性を見いだすことができる。例えば、トロンピンは、細胞表面のトロンピン受容体の特定の開裂および活性化による多くの異なる細胞タイプを調節するその能力によって、関節炎、癌、アテローム性動脈硬化症およびアルツハイマー病といったような長期的で退行性の疾患の罹患率および死亡率に関与していると考えられてきた。第Xa因子を阻害すると効果的にトロンビン生成が妨げられ、したがって、種々の細胞タイプ上でトロンピンの任意の病的効果が中和される。

#### 【0159】

さらなる本発明の特徴によれば、医薬上有効な量の式Iの化合物または式Iの化合物を含む組成物を患者に投与することからなる、第Xa因子の阻害剤の投与によって、改善できる状態、例えば先に記載した状態にかかっているか、またはかかりやすいヒトまたは動物の患者の治療法が提供される。

また、本発明には、少なくとも一つの式Iの化合物を医薬上許容しうる担体またはコーティングと合わせてなる医薬処方物もその範囲内に含まれる。

実際には、本発明の化合物は、一般に非経口的に、静脈内、皮下、筋内、結腸内、鼻腔内、腹膜内、直腸または経口的に投与できる。

#### 【0160】

本発明の生成物は、最も適切な経路によって、投与できる形態で提供することができ、そしてまた本発明は、医学または獣医学での使用に適した本発明による少なくとも一つの生成物を含む医薬組成物に関する。これらの組成物は、一つまたはそれ以上の医薬上許容しうる補助剤または賦形剤を用いて慣用の方法に従って製造できる。補助剤には、とりわけ希釈剤、滅菌水性媒体および種々の無毒性有機溶媒が含まれる。組成物は、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、水溶液もしくは懸濁液、注射可能な溶液、エリキシル剤またはシロップ剤の形で提供することができ、そして医薬上許容しうる製剤を得るためには、香味料、甘味料、着色剤または安定剤からなる群から選ばれる一つまたはそれ以上の剤を含むことができる。

#### 【0161】

ビヒクルの選択およびビヒクル中の活性物質の含量は、一般に生成物の溶解性および化学的性質、特定の投与形式ならびに医薬業務において、遵守される規定に従って決まる。例えば、賦形剤、例えばラクトース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸二カルシウムおよび崩壊剤、例えばデンプン、アルギン酸、ならびに滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルクと組み合わせたある種の複合体シリケートは、錠剤を製造するために使用できる。カプセル剤を製造するには、ラクトースおよび高分子量ポリエチレングリコールを用いるのが好都合である。水性懸濁液を使用する場合、それは乳化剤または懸濁を容易にする剤を含むことができる。また、希釈剤、例えばショ糖、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロールおよびクロロホルムまたはそれらの混合物を使用できる。

10

**【 0 1 6 2 】**

非経口投与では、植物油、例えばゴマ油、ラッカセイ油もしくはオリーブ油または水性有機溶液、例えば水およびプロピレングリコール、注射可能な有機エステル、例えばオレイン酸エチル中の本発明の生成物の乳濁液、懸濁液または溶液および医薬上許容しうる塩の滅菌水溶液が用いられる。本発明の生成物の塩の溶液は、特に筋内または皮下注射による投与に有用である。また、純粋な蒸留水中の塩の溶液を含む水溶液は、それらのpHが最適に調整され、注意深く緩衝化され、十分な量のグルコースまたは塩化ナトリウムで等張性にされており、かつ加熱、照射または微細ろ過により殺菌されたという条件付きで静脈内投与に使用できる。

**【 0 1 6 3 】**

20

本発明の化合物を含む適切な組成物は、慣用の手段によって製造できる。例えば、本発明の化合物は、噴霧器または懸濁液もしくは溶液エアゾル剤に使用するための適切な担体に溶解もしくは懸濁できるし、または乾燥粉末吸入器に使用するための適切な固体担体に吸収もしくは吸着させることができる。

直腸投与のための固形組成物は、知られている方法に従って処方され、そして少なくとも一つの式Iの化合物を含む坐剤が含まれる。

**【 0 1 6 4 】**

本発明の組成物の活性成分のパーセンテージは、変化させることができるが適切な用量が得られる比率にする必要がある。いくつかの単位剤形を、ほぼ同じ時間に投与できることは明らかである。使用する用量は医師により決定され、そして所望の治療上の効果、投与の経路および治療の接続時間ならびに患者の状態に左右される。成人の場合、一般に用量は、吸入法では1日当たり約0.01~約100、好ましくは約0.01~約10mg/kg体重であり、経口投与では1日当たり約0.01~約100、好ましくは0.1~70、より特別には0.5~10mg/kg体重であり、そして静脈内投与では1日当たり約0.01~約50、好ましくは0.01~10mg/kg体重である。各々の特定の場合、用量は、治療する被験者に特徴的な因子、例えば年齢、体重、健康の一般的な状態および医薬品の効力に影響を与える可能性がある他の特徴に従って決定される。

30

**【 0 1 6 5 】**

本発明の生成物は、所望の治療上の効果を得るのに必要な頻度で投与できる。何人かの患者は、より高いまたはより低い用量に速やかに応答できるので、さらにもっと少ない適切な維持量を見いだすことができる。別の患者では、各々の特定の患者の生理学的な必要によって、1日当たり1~4用量の割合で長期間治療する必要がある場合もある。一般に、活性生成物は1日当たり1~4回経口投与できる。他の患者では、1日当たり1または2用量より多く処方する必要がないことは言うまでもない。

40

本発明の化合物は、また他の治療薬、例えば本明細書中に記載された式Iの化合物の適用によって、改善できる薬理学的状態を扱うための薬剤と併せてまたは治療上の技術の適用と併せて処方できる。

**【 0 1 6 6 】**

本発明の化合物は、任意の抗凝血物質、抗血小板物質、抗血栓剤または線維素溶解剤 (profibrinolytic agent) と組み合わせて使用できる。介入処置を安全に実施するまたは血

50

栓形成の有害な効果を防ぐために、これらの種類の薬剤を用いた介入処置の前、間および後に患者はしばしば平行して治療される。抗凝血物質、抗血小板物質、抗血栓剤または線維素溶解剤として知られる種類の薬剤のいくつかの例には、ヘパリン、低分子量ヘパリン、五糖類、フィブリノーゲン受容体、拮抗薬、トロンビン阻害剤、第Xa因子阻害剤または第VIIa因子阻害剤の任意の処方物が含まれる。

#### 【0167】

本発明の化合物は、任意の血圧降下剤またはコレステロールもしくは脂質調節剤と組み合わせ、または再狭窄、アテローム性動脈硬化症もしくは高血圧症の治療と並行して使用できる。高血圧症の治療において、本発明の化合物と組み合わせる有用である薬剤のいくつかの例には、ベータ遮断薬、ACE阻害剤、カルシウムチャンネル拮抗剤および受容体拮抗剤であることが知られている化合物が含まれる。高いコレステロールレベルまたは非調節の脂質レベルの治療において、本発明の化合物と組み合わせる有用である薬剤のいくつかの例には、HMGCoAレダクターゼ阻害剤であると知られている化合物、フィブリンと種類の化合物が含まれる。

#### 【0168】

本発明は、本発明の化合物と一つまたはそれ以上の上述した治療上の種類の薬剤との組合せを含むものと理解される。

本発明の範囲内の化合物は、文献および以下に記載された試験で著しい薬理活性を示し、この試験結果はヒトおよび他の哺乳動物の薬理活性に相関すると考えられる。

#### 【0169】

酵素アッセイ：

第Xa因子、トロンビン、トリプシン、組織プラスミノゲンアクチベータ(t-PA)、ウロキナーゼ-プラスミノゲンアクチベータ(u-PA)、プラスミンおよび活性化プロテインCの阻害剤として作用する本発明の化合物の能力を、精製された酵素を使用して酵素活性が50%損失した阻害剤の濃度(IC50)を測定することによって、評価した。

#### 【0170】

全ての酵素アッセイは、1nMの最終酵素濃度を使用して96-穴マイクロタイタープレート中室温で実施した。第Xa因子およびトロンビンの濃度は、活性サイト滴定によって、測定し、そして他の全ての酵素濃度は、製造者により供給されたタンパク質濃度に基づく。本発明の化合物をDMSOに溶解し、それぞれ緩衝剤で希釈し、そして最大最終DMSO濃度1.25%で検定した。化合物の希釈物を緩衝剤および酵素を含む穴に添加し、そして5~30分間予備平衡させた。基質の添加によって、酵素反応を開始し、そしてペプチド-p-ニトロアニリド基質の加水分解から発現された色をVmaxマイクロプレートリーダー(Molecular Devices)において、405nmで5分間連続的にモニターした。全ての検定において、この条件下で10%未満の基質を利用した。測定された最初の速度は、調節速度(IC50)が50%減少した阻害剤の量を計算するために使用した。次いで見かけのKi値を、競合的阻害速度論を仮定しているCheng-Prusoff反応式( $IC_{50} = K_i [1 + [S] / K_m]$ )に従って決定した。

#### 【0171】

正常ヒト血漿における本発明の化合物の効力を評価するために、追加のin vitro検定を使用できる。活性化部分トロンボプラスチン時間は、第Xa因子の原位置生成、プロトロンビナーゼ複合体中へのその集合ならびに次なるトロンビンおよびフィブリンの生成による血漿ベースの凝固アッセイであり、アッセイ終点で最終的に凝血塊の形成が生じる。このアッセイは、現在、一般に使用されている抗凝血薬ヘパリンおよび臨床評価を受けている直接作用の抗トロンビン剤のex vivo効果をモニターするために臨床的に使用されている。したがって、このin vitroアッセイの活性は、in vivo抗凝固活性のための代替の標識とみなされている。

#### 【0172】

ヒト血漿ベースの凝固アッセイ：

活性化部分トロンボプラスチン凝固時間は、MLA Electra 800機器で重複して測定した。100  $\mu$ lの量のクエン酸塩加正常ヒトプール血漿(George King Biomedical)をトリス / NaCl 緩衝剤 (pH 7.5) 中の本発明の化合物 100  $\mu$ lを含むキュベットに添加し、そして機器中に置いた。3分の加温期間の後、機器は100  $\mu$ lの活性化セファロプラスミン試薬 (Actin, Dade)、続いて凝固反応を開始するために100  $\mu$ lの0.035 M CaCl<sub>2</sub>を自動的に添加した。凝血塊形成は、分光測光法により数秒で測定された。化合物効力は、本発明の化合物の不存在下でヒト血漿を用いて測定された対照凝固時間を二倍にするのに必要な濃度として数量化された。

【0173】

また、発明の化合物は、二種の確立した急性血管血栓症の動物実験モデルにおいて、その *in vivo* 抗血栓性の効力について評価することができる。ヒト静脈血栓症および動脈血栓症のそれぞれ明瞭な動物モデルの範例において、これらの化合物の抗血栓性の活性を示すために、頸静脈血栓症のウサギモデルおよび頸動脈血栓症のラットモデルを使用した。

【0174】

*in vivo* ウサギ静脈血栓症実験モデル：

これは、文献で実証されたフィブリンに富んだ静脈血栓症のかなり特徴的なモデルであり、ヘパリンを含むいくつかの抗凝血薬に対する感受性を示している (Antithrombotic Effect of Recombinant Truncated Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI 1-161) in Experimental Venous Thrombosis - a Comparison with Low Molecular Weight Heparin, J. Holst, B. Lindblad, D. Bergqvist, O. Nordfang, P.B. Ostergaard, J.G.L. Petersen, G. Nielsen and U. Hedner. Thrombosis and Haemostasis, 71, 214-219 (1994)。このモデルを利用する目的は、頸静脈中の損傷および不完全なうっ血部位で、生体内に生じた静脈血栓 (凝血塊) 形成を防ぐための化合物の能力を評価するためである。

【0175】

1 mL / kgの体積中 35 mg / kgのケタミンおよび 5 mg / kgのキシラジンをを用いて体重 1.5 ~ 2 kgの雄および雌のニュージーランド白ウサギに麻酔をかけた (i.m.)。麻酔剤の注入 (約 0.5 mL / 時間の速度でケタミン / キシラジン 17 / 2.5 mg / kg / 時) および試験物質の投与のために右頸静脈にカニユーレを挿入した。動脈血圧の記録および血液サンプルの収集のために右頸動脈にカニユーレを挿入した。GAYMAR T-PUMPを用いて体温を 39 に維持した。左外頸静脈を隔離し、露出された 2 ~ 3 cmの血管に沿った全ての横の分枝を縛った。内頸静脈では、一般の頸静脈の分岐部よりちょっと上にカニユーレを挿入しそしてカニユーレの先端を、一般の頸静脈のちヨード基部に進めた。静脈の 1 cmの部分を、非外傷性の血管クランプで隔離し、そして末端の最大クランプのちヨード下で 18 Gの針を用いて静脈にひもを結びつけることによって相対的な狭窄症をつくった。これにより損傷部位で流れの低下した不完全なうっ血領域がつくられる。隔離された分節を、内頸のカニユーレを通して生理食塩水で 2 ~ 3 回穏やかにすすいだ。その後で、隔離された分節を 0.5 % ポリオキシエチレンエーテル (W-1) 0.5 mLで 5 分間満した。W-1 は、分節の内皮細胞内層を崩壊させる洗浄剤であり、したがって凝血塊形成を始めるためのトロンビン生成表面が提供される。5 分後、W-1 を分節から回収し、そして分節を生理食塩水で 2 ~ 3 回再び穏やかにすすいだ。次いで血管のクランプを取りはずし、血管のこの部分中の血流を元に戻した。凝血塊を形成させ 30 分間増大させ、その後、狭窄の結びのちヨード下で静脈を切断し、そして血流量について検査した (血流量がないのは、完全な閉塞として記録した)。次いで静脈の隔離された分節全体を結さつし、そして形成された凝血塊を除去して計量した (湿潤重量)。最終的な凝血塊重量における試験剤の効果を、一次終点として使用した。抗凝血の最終的な薬力学的基準を得るために、さらに 30 分間動物を維持した。W-1 を用いた血管損傷の 15 分前に薬剤投与を開始し、そして凝血塊形成および熟成の期間を続けた。止血薬パラメータの評価のため、3つの血液サンプル (それぞれ 3 mL) : 一つは W-1 投与直前、二つめは血管クランプの除去 30 分後、および三つめは実験の停止反応時を得た。抗血栓性の効力は、ビヒクル治療された対照動物と比べて発明の化合物を用いて治療された標本中の最終的な凝血塊重量の減少として表される。

## 【0176】

in vivoラット動脈血栓症実験モデル：

血小板に富んだ動脈血栓症に対する第Xa因子阻害剤の抗血栓性の効力は、十分に特徴づけられたラット頸動脈F e C l<sub>2</sub>-誘発血栓症モデルを使用して評価できる。(Superior Activity of a Thromboxane Receptor Antagonist as Compared with Aspirin in Rat Models of Arterial and Venous Thrombosis, W. A. Schumacher, C. L. Heran, T. E. Steinbacher, S. Youssef and ML. Ogletree. Journal of Cardiovascular Pharmacology. 22 . 526 - 533 (1993); Rat Model of Arterial Thrombosis Induced by Ferric Chloride. K. D. Kurtz, B. W. Main, and G. E. Sandusky. Thrombosis Research, 60, 269-280 (1990); The Effect of Thrombin Inhibition in a Rat Arterial Thrombosis Model. R. J . Broersina, L. W. Kutcher and E. F. Hemmger. Thrombosis Research 64, 405-412 (1991)。このモデルは、ヘパリンおよび直接作用トロンビン阻害剤を含む様々な薬剤の抗血栓性の可能性を評価するのに広く使用されている。

## 【0177】

体重375～450gのSprague Dawleyラットに、ペントバルビタールナトリウム(50mg/kg i.p.)を用いて麻酔をかけた。許容しうる麻酔高に達すると、首前方の表面を剃り、無菌手術の準備をした。心電図の電極を接続し、そして実験の間ずっと鉛IIをモニターした。本発明の化合物を投与するため、そして血液サンプルを得て血圧をモニターするためそれぞれ右大腿静脈および動脈にPE-50細管を用いてカニュレを挿入した。首前方の表面で中線切開を行った。気管を露出し、気道開通性を確保するためにPE-240細管を挿管した。右頸動脈を隔離し、そして器具使用を容易にするため2本の4-0絹製縫合糸を血管のまわりに置いた。電磁式の流れ探針(0.95-1.0mmルーメン)を、血管のまわりに置き、血流を測定した。探針から離れて4×4mmのパラフィルム細片を血管の下に置き、それを周囲の筋層から隔離した。基線流量測定をした後、35%F e C l<sub>2</sub>中で予め飽和させた2×5mmのろ紙細片を探針から下流の血管上に10分間置き、それから取りはずした。F e C l<sub>2</sub>は、動脈の下にある分節に拡散し、脱内皮化(deendothelialization)を引き起こし急性の血栓形成を生じると考えられる。F e C l<sub>2</sub>に浸せられたろ紙を適用した後、血圧、頸動脈血流量および心拍数を60分の観察時間の間モニターした。血管の閉塞(ゼロ血流量の達成として定義する)に続いてまたはろ紙適用の60分後開通性が維持される場合、損傷の領域の近くおよび遠くで動脈を結さつし血管を切り取った。血栓を除去して直ちに計量し、研究の第一終点として記録した。

## 【0178】

外科器具使用により対照血液サンプル(B1)を抽出した。全ての血液サンプルは、動脈のカテーテルから集めて、凝固を防ぐためにクエン酸ナトリウムと混合した。各血液サンプル採取後、カテーテルを0.9%生理食塩水0.5mLで洗い流した。F e C l<sub>2</sub>適用の5分前に発明の化合物の静脈内投与(i.v.)を開始した。F e C l<sub>2</sub>を適用したのと頸動脈血流量がゼロに至った時間の間の時間を閉塞(TTO)時間として記録した。60分以内に閉塞しない血管については、TTOを60分の値に設定した。F e C l<sub>2</sub>適用の5分後、第二血液サンプルを抽出した(B2)。F e C l<sub>2</sub>曝露の10分後、ろ紙を血管から取り外し、そして残りの実験について動物をモニターした。血液に血流量がゼロになると、第三の血液サンプルを抽出し(B3)そして凝血塊を除去して計量した。テンプレート出血時間測定は、前肢足指パッドで実施し、同時にその血液サンプルを得た。活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)およびプロトロンビン時間(PT)からなる凝固プロフィールを、全ての血液サンプルで実施した。いくつかの例では、本発明の化合物を経口的に投与できる。標準的な技術を用いて手でラットを拘束し、そして18ゲージの曲がった投薬針(5mL/kgの体積)を使用して胃内ガバージュによって化合物を投与した。胃内投薬の15分後、動物に麻酔をかけて、上記のように用具類を取り付けた。次いで、上記プロトコールに従って実験を実施した。

## 【0179】

本発明は、その精神または本質的な特性から逸脱することなく他の特定の形態で実施でき

10

20

30

40

50

る。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/4535 (2006.01)	A 6 1 K 31/4535
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/02
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10

(72)発明者 ケヴィン・アール・ゲアティン  
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 7 4 2 4 . リトルフォールズ . ロングヒルロード 1 8 1 . ア  
パートメント 6 - 2

審査官 齋藤 恵

(56)参考文献 特表平 1 1 - 5 1 3 6 8 6 ( J P , A )  
特開平 0 8 - 2 6 9 0 0 1 ( J P , A )  
特表平 0 6 - 5 0 6 2 0 0 ( J P , A )  
特表平 0 9 - 5 0 4 5 3 5 ( J P , A )  
特表平 1 0 - 5 1 0 5 3 9 ( J P , A )  
特表平 1 1 - 5 1 2 7 2 2 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 211/00-34  
C07D 401/00-12  
C07D 409/00-14  
A61K 31/00-4545  
CA/REGISTRY(STN)