

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6526796号
(P6526796)

(45) 発行日 令和1年6月5日 (2019. 6. 5)

(24) 登録日 令和1年5月17日 (2019. 5. 17)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/06	(2006. 01)	C O 7 D 401/06	C S P
C O 7 D 401/12	(2006. 01)	C O 7 D 401/12	
C O 7 D 403/06	(2006. 01)	C O 7 D 403/06	
C O 7 D 403/12	(2006. 01)	C O 7 D 403/12	
C O 7 D 409/12	(2006. 01)	C O 7 D 409/12	

請求項の数 13 (全 69 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-512780 (P2017-512780)
 (86) (22) 出願日 平成27年9月3日 (2015. 9. 3)
 (65) 公表番号 特表2017-525744 (P2017-525744A)
 (43) 公表日 平成29年9月7日 (2017. 9. 7)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/048212
 (87) 国際公開番号 W02016/036893
 (87) 国際公開日 平成28年3月10日 (2016. 3. 10)
 審査請求日 平成30年8月31日 (2018. 8. 31)
 (31) 優先権主張番号 62/045, 589
 (32) 優先日 平成26年9月4日 (2014. 9. 4)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 391015708
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 BRISTOL-MYERS SQUIB
 B COMPANY
 アメリカ合衆国08543 ニュージャージ
 ー州 プリンストン、ルート206 アンド
 ・プロビンス・ライン・ロード
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74) 代理人 100162684
 弁理士 呉 英燦

最終頁に続く

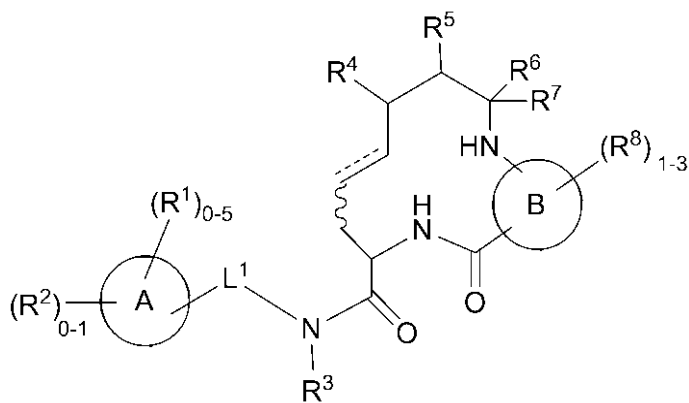
(54) 【発明の名称】 F X I A阻害剤であるジアミドマクロ環

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



[式中 :

【化 2】

は任意の結合であり ;

環 A は、 C_{3-10} 炭素環、ならびに炭素原子と、N、NH、N(C_{1-4} アルキル)、 $NC(=NH)NH_2$ 、O および S より選択される 1 - 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ないし 10 員のヘテロ環より独立して選択され；

環 B は、アリアル、および 5 ないし 10 員のヘテロ環より独立して選択され；

L^1 は、結合手、 $-CR^5R^5-$ 、 $-CHR^5CHR^5-$ 、 $-CR^5=CR^5-$ 、 $-CC-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CHR^5NH-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-SO_2CH_2-$ および $-CH_2NH-$ より独立して選択され；

R^1 は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} ハロアルキル、OH、 $=O$ 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NH_2 、NH(C_{1-4} アルキル)、N(C_{1-4} アルキル) $_2$ 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $CO(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-OCH_2CO_2H$ 、 $-NHCO(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHCO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHSO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ および $-C(=NH)NH_2$ より、各々独立して、選択され；

R^2 は、炭素原子と、N、NH、N(C_{1-4} アルキル)、O および $S(O)_2$ より選択される 1 - 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ないし 7 員のヘテロ環であり、ここで該ヘテロ環は 0 - 2 個の R^{2a} で置換され；

R^{2a} は、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 $-CH_2OH$ 、 C_{1-4} アルコキシ、OH、 CF_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、CN、 NH_2 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 COC_{1-4} アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CON(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1-4}$ アルキル) および $-SO_2N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ より、各々独立して、選択され；

R^3 は、H および C_{1-4} アルキルより独立して選択され；

あるいはまた、 L^1 と R^3 は、それらの結合する窒素原子と一緒にあって、環を形成し；

R^4 は、H、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシル、F、 CF_3 および C_{3-6} シクロアルキルより選択され；

R^5 は、H および C_{1-4} アルキルより選択され；

R^6 は、H、ハロゲン、 $C(O)OH$ および $C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)より選択され；

R^7 は H、 C_{1-4} アルキル および CF_3 より選択されるか；

あるいはまた、 R^6 と R^7 は一緒になって $=O$ であり；および

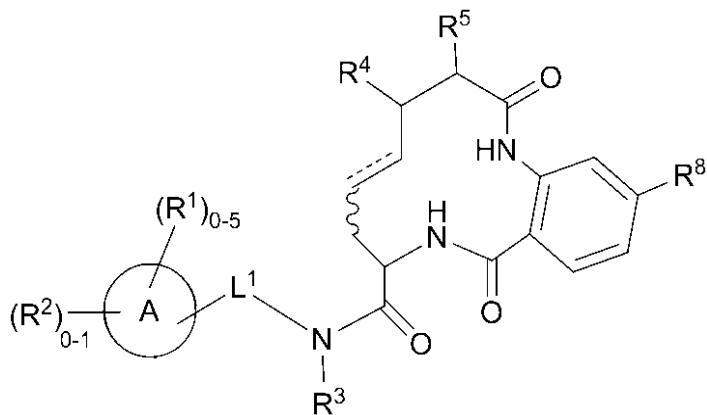
R^8 は、H、ハロゲン、 $NHCO_2C_{1-4}$ アルキル、CN、OH、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-(CH_2)_2CO_2H$ 、 $-CH_2CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-(CH_2)_2CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 NH_2 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-NHCO(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHCO_2(CH_2)_{1-2}O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHCO_2(CH_2)_{1-3}O(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHCO_2CH_2CH(C_{1-4}$ アルキル) $O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHCO_2(CH_2)_{1-2}OH$ 、 $-NHCO_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHC(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHC(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)N(5 ないし 6 員のヘテロ環)、 $-NHSO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CON(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ および $-CH_2CONH_2$ より、各々独立して、選択される]

で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項 2】

式 (II)：

【化3】



(I I)

【式中：

【化4】

は任意の結合であり；

環 A は、 C_{3-10} 炭素環、ならびに炭素原子と、N、NH、 $N(C_{1-4}$ アルキル)、 $NC(=N)NH_2$ および S より選択される 1 - 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ないし 10 員のヘテロ環より独立して選択され；

L^1 は、結合手、 $-CR^5R^5-$ および $-CHR^5CHR^5-$ より独立して選択され；

R^1 は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} ハロアルキル、OH、=O、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、CN、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $CO(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-OCH_2CO_2H$ 、 $-NHCO(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHCO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHSO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ および $-C(=NH)NH_2$ より、各々独立して、選択され；

R^2 は、炭素原子と、N、NH および $N(C_{1-4}$ アルキル) より選択される 1 - 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ないし 7 員のヘテロ環であり；

R^3 は、H および C_{1-4} アルキル より独立して選択されるか；

あるいはまた、 L^1 と R^3 は、それらの結合する窒素原子と一緒にあって、環を形成し；

R^4 は、H、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシルおよび C_{3-6} シクロアルキル より選択され；

R^5 は、H および C_{1-4} アルキル より選択され；および

R^8 は、H、ハロゲン、 $NHCO_2C_{1-4}$ アルキル、CN、OH、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-(CH_2)_2CO_2H$ 、 $-CH_2CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-(CH_2)_2CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 NH_2 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-NHCO(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHCO_2(CH_2)_{1-2}O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHCO_2(CH_2)_{1-3}O(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHCO_2CH_2CH(C_{1-4}$ アルキル) $O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHCO_2(CH_2)_{1-2}OH$ 、 $-NHCO_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHC(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHC(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_{1-4}$ アルキル) $N[5$ ないし 6 員のヘテロ環]、 $-NHSO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CON(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ および $-CH_2CONH_2$ より独立して選択される]

で示される請求項 1 に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的

10

20

30

40

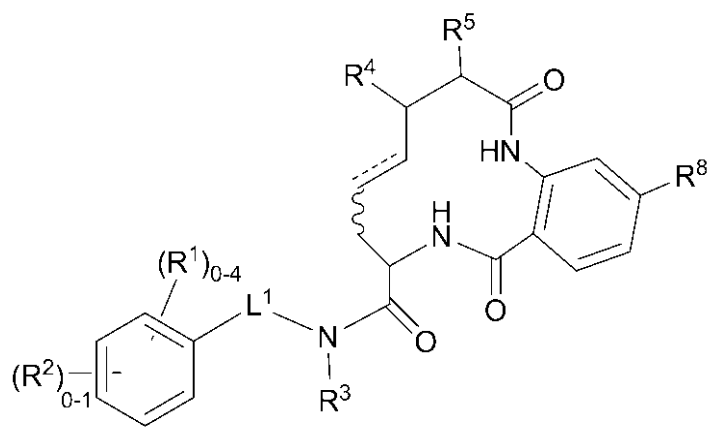
50

に許容される塩。

【請求項 3】

式 (I I I) :

【化 5】



10

[式中 :

【化 6】

20

は任意の結合であり ;

L^1 は、結合手、 $-C R^5 R^5-$ および $-C H R^5 C H R^5-$ より独立して選択され ;

R^1 は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} ハロアルキル、OH、=O、 $O C H_2 F$ 、 $O C H F_2$ 、 $O C F_3$ 、CN、 $N H_2$ 、 $N H (C_{1-4} \text{ アルキル})$ および $N (C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ より、各々独立して、選択され ;

R^2 は、炭素原子と、N および NH より選択される 1 - 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ないし 7 員のヘテロ環であり ;

R^3 は、H および C_{1-4} アルキルより独立して選択され ;

R^4 は、H、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシルおよび C_{3-6} シクロアルキルより選択され ;

30

R^5 は、H および C_{1-4} アルキルより選択され ; および

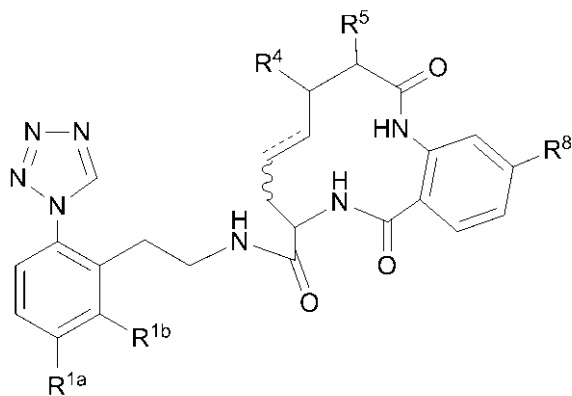
R^8 は、H、ハロゲン、 $N H C O_2 C_{1-4}$ アルキル、CN、OH、 $O - C_{1-4}$ アルキル、 $C F_3$ 、 $-O C F_3$ 、 $-O C H F_2$ 、 $-C H F_2$ 、 $-C H_2 F$ 、 $C O_2 H$ および $C O_2 (C_{1-4} \text{ アルキル})$ より独立して選択される]

で示される請求項 2 に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項 4】

式 (I V) :

【化 7】



(IV)

10

[式中 :

【化 8】

は任意の結合であり ;

 R^{1a} は、H、F および C 1 より選択され ; R^{1b} は、H および F より選択され ; R^4 は、H、C₁₋₄ アルキルおよびヒドロキシルより選択され ;

20

 R^5 は、H および C₁₋₄ アルキルより選択され ; および

R^8 は、H、ハロゲン、 $\text{NHCO}_2\text{C}_{1-4}$ アルキル、CN、OH、 $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 CO_2H および $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ アルキル) より独立して選択される]

で示される請求項 3 に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項 5】

【化 9】

30

が任意の結合であり ;

環 A が、炭素原子と、N、NH、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) および $\text{NC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ より選択される 1 - 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ないし 10 員のヘテロ環であり ;

 L^1 が結合手、 $-\text{CR}^5\text{R}^5-$ および $-\text{CHR}^5\text{CHR}^5-$ より独立して選択され ; R^1 が、ハロゲン、C₁₋₆ アルキルおよび = O より、各々独立して、選択され ; R^3 が、H および C₁₋₄ アルキルより独立して選択され ;

R^4 が、H、C₁₋₄ アルキル、ヒドロキシルおよび C₃₋₆ シクロアルキルより選択され ;

 R^5 が、H および C₁₋₄ アルキルより選択され ; および

R^8 が、H、ハロゲンおよび $\text{NHCO}_2\text{C}_{1-4}$ アルキルより独立して選択される、
請求項 2 に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩。

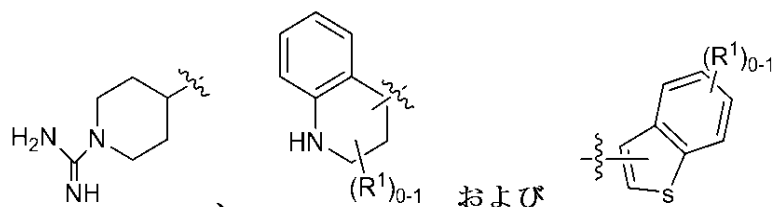
40

【請求項 6】

 L^1 が、結合手、 $-\text{CH}-$ および $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ より独立して選択され ;

環 A が

【化 10】



より選択される 5 ないし 10 員のヘテロ環であり；

R^1 が、ハロゲンおよび $=O$ より、各々独立して、選択される

請求項 5 に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩。

10

【請求項 7】

【化 11】

が任意の結合であり；

環 A がフェニルであり；

R^1 が、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキルおよび OH より、各々独立して、選択され；

L^1 と R^3 が、それらの結合する窒素原子と一緒にあって、環を形成し；

20

R^4 が、 H 、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシルおよび C_{3-6} シクロアルキルより選択され；

R^5 が、 H および C_{1-4} アルキルより選択され；

R^8 が、 H 、ハロゲンおよび $NHCO_2C_{1-4}$ アルキルより独立して選択される

請求項 2 に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項 8】

(\pm) - メチル N - [8 - ({ 2 - [5 - クロロ - 2 - (1 H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] エチル } カルバモイル) - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカヒドロ - 1, 9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 13 -

30

イル] カルバマート；
メチル N - [8 - ({ 2 - [5 - クロロ - 2 - (1 H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] エチル } カルバモイル) - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカヒドロ - 1, 9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 13 - イル] カルバマート；

メチル N - [8 - ({ 2 - [5 - クロロ - 2 - (1 H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] エチル } カルバモイル) - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカヒドロ - 1, 9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 13 - イル] カルバマート；

(\pm) - メチル N - { 8 - [(1 - カルバミミドイルピペリジン - 4 - イル) カルバモイル] - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカヒドロ - 1, 9 -

40

ベンゾジアザシクロドデシン - 13 - イル } カルバマート；
(\pm) - メチル N - (8 - { [(1 - カルバミミドイルピペリジン - 4 - イル) メチル] カルバモイル } - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカヒドロ - 1, 9 -

ベンゾジアザシクロドデシン - 13 - イル) カルバマート；
(\pm) - メチル N - (8 - { [2 - (1 - カルバミミドイルピペリジン - 4 - イル) エチル] カルバモイル } - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカヒドロ - 1, 9 -

ベンゾジアザシクロドデシン - 13 - イル) カルバモイル] - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 -

50

カヒドロ - 1, 9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 13 - イル } カルバマート ;

(±) - メチル N - (8 - { [(5 - クロロ - 1 - ベンゾチオフェン - 3 - イル) メチル] カルバモイル } - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカヒドロ - 1, 9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 13 - イル) カルバマート ;

(±) - メチル N - { 8 - [3 - (3 - クロロフェニル) ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカヒドロ - 1, 9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 13 - イル } カルバマート ;

(±) - メチル N - { 8 - [3 - (3 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1 - カルボニル] - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカヒドロ - 1, 9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 13 - イル } カルバマート ;

(±) - メチル N - [8 - ({ 2 - [5 - クロロ - 2 - (1H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] エチル } カルバモイル) - 4 - メチル - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカヒドロ - 1, 9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 13 - イル] カルバマート ;

メチル N - [8 - ({ 2 - [5 - クロロ - 2 - (1H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] エチル } カルバモイル) - 4 - メチル - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカヒドロ - 1, 9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 13 - イル] カルバマート ;

(±) - メチル N - [8 - ({ 2 - [5 - クロロ - 2 - (1H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] エチル } カルバモイル) - 3 - メチル - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカヒドロ - 1, 9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 13 - イル] カルバマート ;

メチル N - [8 - ({ 2 - [5 - クロロ - 2 - (1H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] エチル } カルバモイル) - 3 - メチル - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカヒドロ - 1, 9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 13 - イル] カルバマート ;

(E / Z) - (±) - メチル N - [8 - ({ 2 - [5 - クロロ - 2 - (1H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] エチル } カルバモイル) - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 1, 9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 13 - イル] カルバマート ;

(Z) - メチル N - [8 - ({ 2 - [5 - クロロ - 2 - (1H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] エチル } カルバモイル) - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 1, 9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 13 - イル] カルバマート ;

(E) - メチル N - [8 - ({ 2 - [5 - クロロ - 2 - (1H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] エチル } カルバモイル) - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 1, 9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 13 - イル] カルバマート ;

(E / Z) - (±) - N - { 2 - [5 - クロロ - 2 - (1H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] エチル } - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 1, 9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 8 - カルボキシアミド ;

(±) - N - { 2 - [5 - クロロ - 2 - (1H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] エチル } - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカヒドロ - 1, 9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 8 - カルボキシアミド ;

(E / Z) - (±) - N - [(1 - カルバミミドイルピペリジン - 4 - イル) メチル] - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 1, 9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 8 - カルボキシアミド ;

(Z) - (±) - N - (1 - カルバミミドイルピペリジン - 4 - イル) - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 1, 9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 8 - カルボキシアミド ;

10

20

30

40

50

(E) - (±) - N - (1 - カルバミドイルピペリジン - 4 - イル) - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 1, 9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 8 - カルボキシアミド;

(Z) - (±) - メチル N - [8 - ({2 - [5 - クロロ - 2 - (1H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] エチル} カルバモイル) - 4 - メチル - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 1, 9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 13 - イル] カルバマート;

(E) - (±) - メチル N - [8 - ({2 - [5 - クロロ - 2 - (1H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] エチル} カルバモイル) - 4 - メチル - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 1, 9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 13 - イル] カルバマート; および

(E) - メチル N - [8 - ({2 - [5 - クロロ - 2 - (1H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] エチル} カルバモイル) - 4 - メチル - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 1, 9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 13 - イル] カルバマート

より選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

請求項 1 - 8 のいずれか一項に記載の 1 または複数の化合物、および医薬的に許容される担体または希釈剤を含む、医薬組成物。

【請求項 10】

請求項 1 - 8 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩を含む、血栓塞栓性障害の治療および / または予防のための医薬組成物。

【請求項 11】

血栓塞栓性障害が、動脈心血管血栓塞栓性障害、静脈心血管血栓塞栓性障害、および心臓チャンバーにおける、または末梢循環における血栓塞栓性障害からなる群より選択される、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

血栓塞栓性障害が、不安定狭心症、急性冠症候群、心房細動、心筋梗塞、一過性虚血性発作、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、末梢閉塞性動脈症、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠動脈性血栓症、脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎臓塞栓症、肺塞栓症、および血栓症（医療移植片、装置、または血液が人工物表面に曝され、血栓形成を促進する操作よりもたらされる血栓症）より選択される、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

療法にて用いるための請求項 1 - 8 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は、2014 年 9 月 4 日出願の米国仮特許出願番号 62 / 045, 589 について 35 U.S.C. 第 119 条 (e) に従って優先権が付与されるものであり、それらの内容は本明細書に取り込まれるものとする。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、一般に、第 XI a 因子および / または血漿カリクレインの阻害剤である、新規な大環状化合物およびそのアナログ、それらを含む組成物、ならびに例えば、血栓塞栓性障害の治療または予防のための、あるいは糖尿病性網膜症および糖尿病性黄斑浮腫に付随する網膜血管透過性障害の治療のためのそれらの使用方法に関する。

10

20

30

40

50

【背景技術】

【0003】

血栓塞栓性疾患は、ワルファリン (warfarin) (COUMADIN (登録商標))、ヘパリン、低分子量ヘパリン (LMWH) および合成 5 糖類などの抗凝血剤、ならびにアスピリンおよびクロピドグレル (clopidogrel) (PLAVIX (登録商標)) などの抗血小板剤が利用可能であるにも拘わらず、依然として先進国における死亡の第一の原因である。経口抗凝血剤のワルファリンは、血液凝固第 V II、IX、X 因子、およびプロトロンビンの翻訳後の成熟を阻害し、静脈性および動脈性の両方の血栓症に効果的であることが証明されている。しかしながら、それは治療指数が狭く、治療の効き目が遅く、多くの食物および薬物と相互作用し、モニター観察および用量調整を必要とするため、その利用は制限される。かくして、広範囲に及ぶ血栓塞栓性障害を予防および治療するための安全で効果的な経口抗凝血剤を見出し、開発することがますます重要となっている。

10

【0004】

一の解決方法が、血液凝固第 X I a (F X I a) 因子の阻害を標的とすることでトロンビンの生成を阻害することである。第 X I a 因子は、インビボにて、組織因子 (TF) が第 V I I 因子 (F V I I) に結合し、第 V I I a 因子 (F V I I a) を産生することで始まる血液凝固の制御に関与する血漿セリンプロテアーゼである。得られた TF : F V I I a 複合体は、第 I X 因子 (F I X) および第 X 因子 (F X) を活性化し、第 X a 因子 (F X a) の産生をもたらす。生成された F X a は、この経路が組織因子経路阻害剤 (TFPI) によりシャットダウンされる前に、プロトロンビンの少量のトロンビンへの変換に対して触媒作用を及ぼす。血液凝固のプロセスは、次に、触媒量のトロンビンによる第 V、V I I I および X I 因子のフィードバック活性化を介してさらに伝播される (Gailani, D. ら、Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 27 : 2507 - 2513 (2007))。その結果として、トロンビンのバーストは、フィブリノーゲンを、重合して血餅の構造的枠組みを形成し、血液凝固の重要な細胞成分である血小板を活性化するフィブリンに変換する (Hoffman, M., Blood Reviews, 17 : S1 - S5 (2003))。したがって、第 X I a 因子は、この増幅ループの伝播にて重要な役割を果たし、かくして抗血栓療法の魅力的な標的である。

20

【0005】

血漿プレカリクレインはトリプシン様セリンプロテアーゼの酵素前駆体であり、血漿中に 35 ~ 50 $\mu\text{g} / \text{mL}$ の濃度で存在する。遺伝子構造は第 X I 因子のそれと類似する。血漿カリクレインの全体としてのアミノ酸配列は第 X I 因子と 58 % の相同性を有する。血漿カリクレインは多くの炎症障害にて一の役割を果たすと考えられる。血漿カリクレインの主たる阻害剤がセルピン C 1 エステラーゼ阻害剤である。C 1 エステラーゼ阻害剤にて遺伝的欠損を示す患者は、遺伝性血管浮腫 (HAE) に罹患しており、それは顔、手、咽喉、消化管および生殖器において間欠的な腫脹をもたらす。急性発症の間に形成される水膨れは高濃度の血漿カリクレインを含有し、それは高分子量のキニノーゲンを切断し、ブラジキニン遊離させ、血管透過性の増加をもたらす。ラージタンパク質である血漿カリクレイン阻害剤での治療は、血管透過性の増加を惹起するブラジキニンの放出を妨げることにより、HAE を効果的に治療することが明らかにされた (Lehmann, A., 「遺伝性血管浮腫の治療、およびオン・ポンプ心臓胸部手術における失血の防止のためのエカランチド (DX - 88)、血漿プレカリクレイン阻害剤 (Ecallantide (DX - 88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on - pump cardiothoracic surgery)」, Expert Opin. Biol. Ther. 8: 1187 - 1199 (2008))。

30

40

【0006】

血漿カリクレイン - キニン系は、進行した糖尿病性黄斑浮腫の患者において異常に豊富に存在する。血漿カリクレインが糖尿病ラットの網膜血管機能不全に寄与することが最近になって公開された (Clermont, A. ら、「血漿カリクレインは、糖尿病ラットにおいて、網膜血管機能不全を媒介し、網膜肥大を誘発する (Plasma Kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats)」, Diabet

50

es, 60: 1590 - 1598 (2011))。その上、血漿カリクレイン阻害剤 A S P - 4 4 0 の投与は、糖尿病性ラットにおける網膜血管透過性および網膜血流異常性の両方を改善した。したがって、血漿カリクレイン阻害剤は、糖尿病性網膜症および糖尿病性黄斑浮腫に伴う網膜血管透過性を低下させる治療剤としての効用がある。脳出血、腎障害、心筋症、および神経障害などの糖尿病の他の合併症は、そのすべてが血漿カリクレインに関連しており、血漿カリクレイン阻害剤の標的であるとも考えられる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 7 】

今日まで、小分子合成の血漿カリクレイン阻害剤が医療用に承認されたことはない。ラージタンパク質である血漿カリクレイン阻害剤は、エカランチド (Ecallantide) で報告されるように、アナフィラキシー反応の危険性を示す。かくして、血漿カリクレインを阻害し、アナフィラキシーを誘発せず、そして経口的に利用可能な化合物に対する要求がある。その上、その既知の分野における分子は、極性が高く、イオン性グアニジンおよびアミジン官能基の特徴を示す。かかる官能基は消化管透過性を制限し、したがって経口的利用可能性を制限することがよく知られている。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 8 】

本発明は、セリンプロテアーゼ酵素、特に第 X I a 因子および / または血漿カリクレインの選択的阻害剤として有用である、新規な大環状化合物、それらのアナログ (その立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩または溶媒和物を含む) を提供する。

【 0 0 0 9 】

本発明はまた、本発明の化合物を製造するための方法および中間体を提供する。

【 0 0 1 0 】

本発明はまた、医薬的に許容される担体と、少なくとも 1 つの本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩または溶媒和物とを含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 1 1 】

本発明の化合物は、血栓塞栓性障害の治療および / または予防に使用されてもよい。

【 0 0 1 2 】

本発明の化合物は、糖尿病性網膜症および糖尿病性黄斑浮腫に付随する網膜血管透過性障害の治療にて使用されてもよい

【 0 0 1 3 】

本発明の化合物は療法にて使用されてもよい。

【 0 0 1 4 】

本発明の化合物は、血栓塞栓性障害の治療および / または予防のための医薬を製造するのに使用されてもよい。

【 0 0 1 5 】

本発明の化合物は、単独で、本発明の他の化合物と組み合わせて、あるいは 1 または複数の、好ましくは 1 または 2 種の他の薬剤と組み合わせて使用され得る。

【 0 0 1 6 】

本発明の、これらの、および他の特徴は、読み進むにつれて、幅広い形態にて示される。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 7 】

I . 発明の化合物

一の態様において、本発明は、とりわけ、式 (I) :

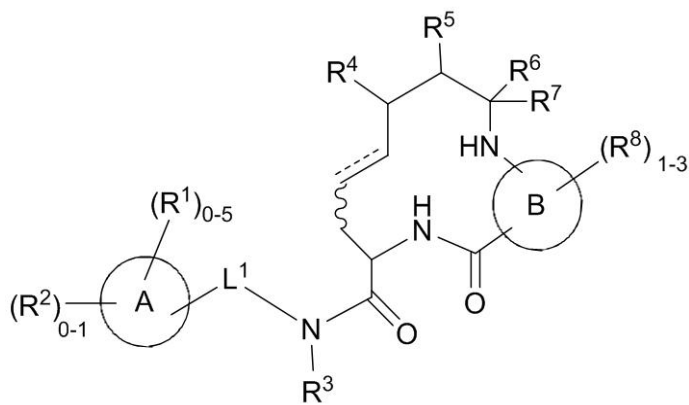
10

20

30

40

【化 1】



(I)

[式中 :

【化 2】

は任意の結合であり ;

環 A は、 C_{3-10} 炭素環、ならびに炭素原子と、N、NH、N(C_{1-4} アルキル)、 $NC(=NH)NH_2$ 、O および S より選択される 1 - 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ないし 10 員のヘテロ環より独立して選択され ;

環 B は、アリール、および 5 ないし 10 員のヘテロ環より独立して選択され ;

L^1 は、結合手、 $-CR^5R^5-$ 、 $-CHR^5CHR^5-$ 、 $-CR^5=CR^5-$ 、 $-CC-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CHR^5NH-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-SO_2CH_2-$ および $-CH_2NH-$ より独立して選択され ;

R^1 は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} ハロアルキル、OH、=O、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NH_2 、NH(C_{1-4} アルキル)、N(C_{1-4} アルキル) $_2$ 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $CO(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-OCH_2CO_2H$ 、 $-NHCO(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHCO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHSO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ および $-C(=NH)NH_2$ より、各々独立して、選択され ;

R^2 は、炭素原子と、N、NH、N(C_{1-4} アルキル)、O および S(O) $_2$ より選択される 1 - 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ないし 7 員のヘテロ環であり、ここで該ヘテロ環は 0 - 2 個の R^{2a} で置換され ;

R^{2a} は、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 $-CH_2OH$ 、 C_{1-4} アルコキシ、OH、 CF_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、CN、 NH_2 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 COC_{1-4} アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CON(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1-4}$ アルキル) および $-SO_2N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ より、各々独立して、選択され ;

R^3 は、H および C_{1-4} アルキルより独立して選択されるか ;

あるいはまた、 L^1 と R^3 は、それらの結合する窒素原子と一緒にあって、環を形成し ;

R^4 は、H、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシル、F、 CF_3 および C_{3-6} シクロアルキルより選択され ;

R^5 は、H および C_{1-4} アルキルより選択され ;

R^6 は、H、ハロゲン、 $C(O)OH$ および $C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)より選択され ;

R^7 は H、 C_{1-4} アルキル および CF_3 より選択され ;

あるいはまた、 R^6 と R^7 は一緒になって = O であり ; および

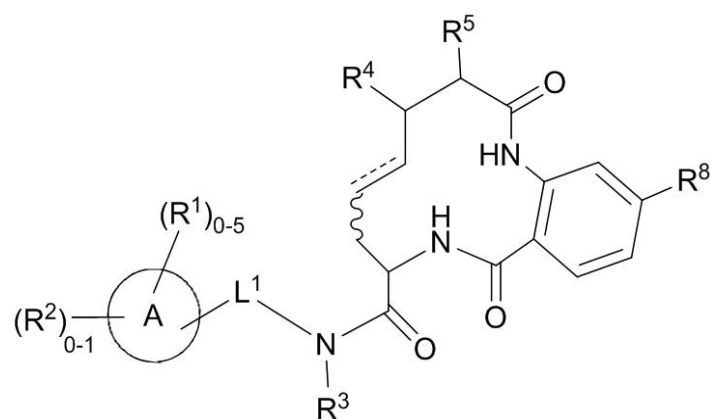
R^8 は、H、ハロゲン、 $\text{NHCO}_2\text{C}_{1-4}$ アルキル、CN、OH、 $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 CO_2H 、 CO_2 (C_{1-4} アルキル)、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2$ (C_{1-4} アルキル)、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2$ (C_{1-4} アルキル)、 NH_2 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCO}$ (C_{1-4} アルキル)、 $-\text{NHCO}_2$ (CH_2) $_{1-2}$ O (C_{1-4} アルキル)、 $-\text{NHCO}_2$ (CH_2) $_{1-3}$ O (C_{1-4} アルキル)、 $-\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}$ (C_{1-4} アルキル) O (C_{1-4} アルキル)、 $-\text{NHCO}_2$ (CH_2) $_{1-2}$ OH、 $-\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2$ (C_{1-4} アルキル)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ (C_{1-4} アルキル)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}$ (C_{1-4} アルキル) $_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ (C_{1-4} アルキル) N (5 ないし 6 員のヘテロ環)、 $-\text{NHSO}_2$ (C_{1-4} アルキル)、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}$ (C_{1-4} アルキル)、 $-\text{CON}$ (C_{1-4} アルキル) $_2$ および $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ より、各々独立して、選択される]

で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0018】

もう一つ別の態様にて、本発明は、式 (II) :

【化3】



(II)

[式中 :

【化4】

は任意の結合であり ;

環 A は、 C_{3-10} 炭素環、ならびに炭素原子と、N、NH、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{NC}(=\text{N})\text{NH}_2$ および S より選択される 1 - 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ないし 10 員のヘテロ環より独立して選択され ;

L^1 は、結合手、 $-\text{CR}^5\text{R}^5-$ および $-\text{CHR}^5\text{CHR}^5-$ より独立して選択され ;

R^1 は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} ハロアルキル、OH、=O、 OCH_2F 、 OCHF_2 、 OCF_3 、CN、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 CO_2 (C_{1-4} アルキル)、 $\text{CO}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHCO}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $-\text{NHCO}_2$ (C_{1-4} アルキル)、 $-\text{NHSO}_2$ (C_{1-4} アルキル)、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ および $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ より、各々独立して、選択され ;

R^2 は、炭素原子と、N、NH および $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) より選択される 1 - 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ないし 7 員のヘテロ環であり ;

R^3 は、H および C_{1-4} アルキルより独立して選択され ;

あるいはまた、 L^1 と R^3 は、それらの結合する窒素原子と一緒に、環を形成し ;

10

20

30

40

50

R^4 は、H、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシルおよび C_{3-6} シクロアルキルより選択され；

R^5 は、H および C_{1-4} アルキルより選択され；および

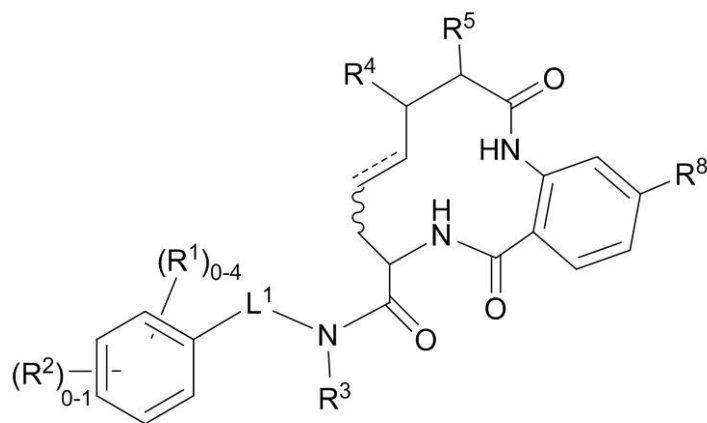
R^8 は、H、ハロゲン、 $NHCO_2C_{1-4}$ アルキル、CN、OH、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-(CH_2)_2CO_2H$ 、 $-CH_2CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-(CH_2)_2CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 NH_2 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-NHCO(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHCO_2(CH_2)_{1-2}O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHCO_2(CH_2)_{1-3}O(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHCO_2CH_2CH(C_{1-4}$ アルキル) $O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHCO_2(CH_2)_{1-2}OH$ 、 $-NHCO_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHC(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHC(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_{1-4}$ アルキル) $N[5$ ないし 6 員のヘテロ環]、 $-NHSO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CON(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ および $-CH_2CONH_2$ より独立して選択される]

で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0019】

もう一つ別の態様にて、本発明は、式 (III)：

【化5】



[式中：

【化6】

は任意の結合であり；

L^1 は、結合手、 $-CR^5R^5-$ および $-CHR^5CHR^5-$ より独立して選択され；

R^1 は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} ハロアルキル、OH、=O、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、CN、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル) および $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ より、各々独立して、選択され；

R^2 は、炭素原子と、N および NH より選択される 1 - 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ないし 7 員のヘテロ環であり；

R^3 は、H および C_{1-4} アルキルより独立して選択され；

R^4 は、H、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシルおよび C_{3-6} シクロアルキルより選択され；

R^5 は、H および C_{1-4} アルキルより選択され；および

R^8 は、H、ハロゲン、 $NHCO_2C_{1-4}$ アルキル、CN、OH、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 CO_2H および C

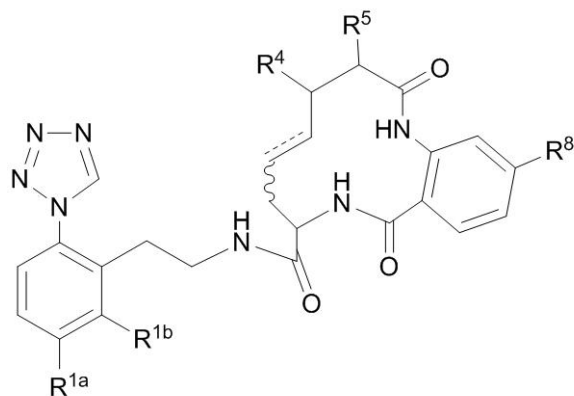
O_2 (C_{1-4} アルキル) より独立して選択される]

で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0020】

もう一つ別の態様にて、本発明は、式 (IV) :

【化7】



(IV)

[式中 :

【化8】

は任意の結合であり ;

R^{1a} は、H、F および C_{1-4} より選択され ;

R^{1b} は、H および F より選択され ;

R^4 は、H、 C_{1-4} アルキルおよびヒドロキシルより選択され ;

R^5 は、H および C_{1-4} アルキルより選択され ; および

R^8 は、H、ハロゲン、 $NHCO_2C_{1-4}$ アルキル、CN、OH、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 CO_2H および C_{1-4} アルキル) より独立して選択される]

で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0021】

もう一つ別の態様にて、本発明は、式 (II) で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグであって、こ

【化9】

が任意の結合であり ;

環 A が、炭素原子と、N、NH、 $N(C_{1-4}$ アルキル) および $NC(=NH)NH_2$ より選択される 1 - 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ないし 10 員のヘテロ環であり ;

L^1 が結合手、 $-CR^5R^5-$ および $-CHR^5CHR^5-$ より独立して選択され ;

R^1 が、ハロゲン、 C_{1-6} アルキルおよび $=O$ より、各々独立して、選択され ;

R^3 が、H および C_{1-4} アルキルより独立して選択され ;

R^4 が、H、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシルおよび C_{3-6} シクロアルキルより選択され ;

R^5 が、H および C_{1-4} アルキルより選択され ; および

R^8 が、H、ハロゲンおよび $NHCO_2C_{1-4}$ アルキルより独立して選択され ; および

他の可変基が上記の式 (II) にて定義されるとおりである

化合物等を提供する。

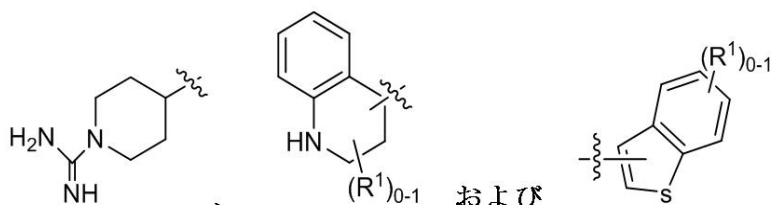
【0022】

もう一つ別の態様にて、本発明は、式(II)で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグであって、
ここで：

L^1 が、結合手、 $-CH-$ および $-CH_2CH_2-$ より独立して選択され；

環 A が

【化10】



10

より選択される5ないし10員のヘテロ環であり；

R^1 が、ハロゲンおよび $=O$ より、各々独立して、選択され；および

他の可変基が上記の式(II)にて定義されるとおりである

化合物等を提供する。

【0023】

もう一つ別の態様にて、本発明は、式(II)で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグであって、
ここで：

【化11】

が任意の結合であり；

環 A がフェニルであり；

R^1 が、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキルおよび OH より、各々独立して、選択され；

L^1 と R^3 が、それらの結合する窒素原子と一緒にあって、環を形成し；

R^4 が、 H 、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシルおよび C_{3-6} シクロアルキルより選択され；

R^5 が、 H および C_{1-4} アルキルより選択され；

R^8 が、 H 、ハロゲンおよび $NHCO_2C_{1-4}$ アルキルより独立して選択され；および

他の可変基が上記の式(II)にて定義されるとおりである

化合物等を提供する。

【0024】

もう一つ別の態様において、本発明は、本願明細書にて具体的に示される下位群の化合物より選択される一の化合物を提供する。

もう一つ別の実施態様において、本発明の化合物は、 $\leq 10 \mu M$ の第XIa因子または血漿カリクレインの K_i 値を有する。

もう一つ別の実施態様において、本発明の化合物は、 $\leq 1 \mu M$ の第XIa因子または血漿カリクレインの K_i 値を有する。

もう一つ別の実施態様において、本発明の化合物は、 $\leq 0.5 \mu M$ の第XIa因子または血漿カリクレインの K_i 値を有する。

もう一つ別の実施態様において、本発明の化合物は、 $\leq 0.1 \mu M$ の第XIa因子または血漿カリクレインの K_i 値を有する。

【0025】

II. 本発明の他の実施態様

50

もう一つ別の実施態様において、本発明は、少なくとも1つの本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む組成物を提供する。

【0026】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、医薬的に許容される担体と、少なくとも1つの本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物とを含む医薬組成物を提供する。

【0027】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、医薬的に許容される担体と、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物とを含む医薬組成物を提供する。

10

【0028】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、該発明の化合物の製造方法を提供する。

【0029】

もう一つ別の実施態様において、本発明は該発明の化合物の製造のための中間体を提供する。

【0030】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、さらなる治療剤をさらに含む医薬組成物を提供する。好ましい実施態様において、本発明は、さらなる治療剤が抗血小板剤またはそれらの組み合わせである医薬組成物を提供する。好ましくは、該抗血小板剤は、クロピド

20

【0031】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害の治療および/または予防方法であって、かかる治療および/または予防を必要とする患者に、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを特徴とする、方法を提供する。

【0032】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、治療に用いるための本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0033】

30

もう一つ別の実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害の治療および/または予防のための療法に用いるための本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0034】

もう一つ別の実施態様において、本発明はまた、血栓塞栓性障害の治療剤および/または予防剤の製造のための本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【0035】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害の治療および/または予防方法であって、その治療および/または予防を必要とする患者に、治療上の有効量の第1および第2の治療剤を投与することを特徴とし、ここで第1の治療剤が本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、第2の治療剤が、アピキサバン、リバロキサバン、ベトリキサバン、エドキサバンなどの第Xa因子阻害剤、抗凝固剤、抗血小板剤、ダビガトランなどのトロンビン阻害剤、血栓溶解剤および線維素溶解剤から選択される少なくとも1つの薬剤である、方法を提供する。好ましくは、第2の治療剤は、ワルファリン、未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、合成5糖類、ヒルジン、アルガトロバン、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、スリンダク、インドメタシン、メフェナム酸塩、ドロキシカム、ジクロフェナク、スルフィンピラゾン、ピロキシカム、チクロピジン、クロピドグレル、チロフィバン、エプチフィバチド、アブキシマブ、メラガトラン、デスルファトヒルジン、組織プラスミノゲンアク

40

50

チペーター、改変型組織プラスミノゲンアクチペーター、アニストレプラーゼ、ウロキナーゼおよびストレプトキナーゼから選択される少なくとも1つの薬剤である。好ましくは、第2の治療剤は、少なくとも1つの抗血小板剤である。好ましくは、該抗血小板剤は、クロピドグレルおよび/またはアスピリン、またはそれらの組み合わせである。

【0036】

血栓塞栓性障害は、動脈性心血管系血栓塞栓性障害、静脈性心血管系血栓塞栓性障害、脳動脈血栓塞栓性障害、および脳静脈血栓塞栓性障害を含む。血栓塞栓性障害の例は、例えば、限定されないが、不安定狭心症、急性冠症候群、心房細動、初回心筋梗塞、再発性心筋梗塞、虚血性突然死、一過性脳虚血発作、脳卒中、アテローム動脈硬化症、末梢性閉塞性動脈疾患、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠動脈血栓症、大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、および血栓症を促進する血液が人工表面に曝される医療移植片、装置または操作からもたらされる血栓症を包含する。

10

【0037】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、炎症性障害の治療および/または予防方法であって、その治療および/または予防を必要とする患者に、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを特徴とする方法を提供する。炎症性障害の例は、限定されないが、敗血症、急性呼吸窮迫症候群、および全身性炎症反応症候群を包含する。

【0038】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、血漿カリクレイン活性が関与する疾患または症状の予防方法であって、そのような治療および/または予防を必要とする患者に、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、または溶媒和物を投与することを特徴とする、方法を提供する。

20

【0039】

血漿カリクレイン活性が関与する疾患または症状として、以下に限定されないが、視力障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、遺伝性血管浮腫、糖尿病、膵炎、腎障害、心筋症、神経障害、炎症性腸疾患、関節炎、炎症、敗血症ショック、低血圧、癌、成人呼吸窮迫症候群、汎発性血管内血液凝固および心肺バイパス術による症状が挙げられる。

【0040】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、同時に、別々にまたは連続して治療に用いるための、本発明の化合物およびさらなる治療剤の併用剤を提供する。

30

【0041】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、同時に、別々にまたは連続して血栓塞栓性障害の治療および/または予防に用いるための、本発明の化合物およびさらなる治療剤の併用剤を提供する。

【0042】

本発明はその精神および本質から逸脱することなく別の特定の形態に具体化され得る。本発明は、本明細書中に記載される本発明の全ての好ましい態様の組み合わせを包含する。本発明のありとあらゆる実施態様が任意の他の実施態様と組み合わせられてさらなる実施態様を記載すると理解される。実施態様のそれぞれ個々の要素もそれ自体が独立した実施態様であると理解される。さらには、実施態様の任意の要素が任意の実施態様のありとあらゆる別の要素と組み合わせられ、さらなる実施態様を記載すると理解される。

40

【0043】

III. 化学

本明細書および添付される特許請求の範囲を通し、所定の化学式または名称は、異性体が存在する場合には、そのすべての立体および光学異性体ならびにそのラセミ体を包含する。特に断りがなければ、すべてのキラル（エナンチオマーおよびジアステレオマーのキラル）およびラセミ体は本発明の範囲内にある。C=C二重結合、C=N二重結合、環系等の多数の幾何異性体も本発明の化合物において存在することができ、かかるすべての安定した異性体は本発明に含まれるものとする。本発明の化合物のシス-およびトランス-

50

(あるいはE - およびZ -)幾何異性体が記載され、異性体の混合物としてあるいは分離した異性体の形態として単離されてもよい。本発明の化合物は光学活性な形態またはラセミ形態にて単離され得る。光学活性体は、ラセミ体を分割することにより、あるいは光学活性な出発物質より合成することにより、調製されてもよい。本発明の化合物を調製するのに使用されるすべての方法およびその方法の中で製造される中間体は本発明の一部であると考えられる。エナンチオマーまたはジアステレオマーの生成物が調製される場合、それらは従来の方法、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶により分離されてもよい。その方法の条件に応じて、本発明の最終生成物は、遊離(中性)または塩の形態のいずれかで得られる。これらの最終生成物の遊離および塩の両方の形態が本発明の範囲内にある。所望により、化合物の一の形態を別の形態に変換されてもよい。遊離塩基または酸は塩に変換されてもよく;塩は遊離化合物または他の塩に変換されてもよく;本発明の異性体の化合物の混合物は、個々の異性体に分離されてもよい。本発明の化合物、その遊離形態および塩は、水素原子が該分子の他の部分に転位し、該分子の原子間の化学結合がそれに伴って再編成された複数の互変異性体の形態にて存在してもよい。存在する限り、すべての互変異性体の形態が本発明に含まれることは明らかである。

【0044】

「立体異性体」なる語は、同じ構成で、空間におけるそれらの原子の配置が異なる異性体をいう。エナンチオマーおよびジアステレオマーは立体異性体の例である。「エナンチオマー」なる語は、相互に鏡像体であり、重ね合わせることができない一対の分子種の一方をいう。「ジアステレオマー」なる語は、鏡像体でない立体異性体をいう。「ラセミ体」または「ラセミ混合物」なる語は、等モル量の2つのエナンチオマー種からなる組成物であって、光学活性を有しない組成物をいう。

【0045】

「R」および「S」なる符号は、キラル炭素原子の回りの置換基の配置をいう。異性体の記述子である「R」および「S」は、本明細書で記載されるように、コア分子に対する原子配置を示すのに使用され、文献(IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68, 2193 - 2222 (1996))で定義されるように使用されるものとする。

【0046】

「キラル」なる語は、一の化合物をその鏡像体に重ね合わせることが不可能とする分子の構造的特徴をいう。「ホモキラル」なる語は、エナンチオマーとして純粋である状態をいう。「光学活性」なる語は、ホモキラル分子またはキラル分子の非ラセミ混合物が偏向面を回転させる程度をいう。

【0047】

本明細書で用いるように、「アルキル」または「アルキレン」なる語は、特定される数の炭素原子を有する分枝鎖および直鎖の飽和脂肪族炭化水素基の両方を含むものとする。例えば、「C₁ ~ C₁₀ アルキル」または「C₁ - C₁₀ アルキル」(またはアルキレン)は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉ および C₁₀ アルキル基を含むものとする。また、例えば、「C₁ ~ C₆ アルキル」または「C₁ - C₆ アルキル」は1ないし6個の炭素原子を有するアルキルを意味する。アルキル基は置換されていなくても、少なくとも1つの水素が別の化学基で置き換えられるように置換されていてもよい。アルキル基の例として、以下に限定されないが、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(例えば、n-プロピルおよびイソプロピル)、ブチル(例えば、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル)、およびペンチル(例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)が挙げられる。「C₀ アルキル」または「C₀ アルキレン」が用いられる場合、直接結合を意味するものとする。

【0048】

「アルキニル」または「アルキニレン」は、鎖内の任意の安定な位置にて存在し得る、1または複数の、好ましくは1ないし3個の炭素-炭素三重結合を有する直鎖または分枝鎖の配置の炭化水素鎖を包含するものとする。例えば、「C₂ ~ C₆ アルキニル」または「C₂ - C₆ アルキニル」(またはアルキニレン)は、C₂、C₃、C₄、C₅ および C₆

アルキニル基；エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルおよびヘキシニル等を含むものとする。

【0049】

「アルコキシ」または「アルキルオキシ」なる語は、 $-O-$ アルキル基をいう。「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ」または「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ」（またはアルキルオキシ）は C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 および C_6 アルコキシ基を含むことを意図とする。アルコキシ基の例として、以下に限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、 n -プロポキシおよびイソプロポキシ）および t -ブトキシが挙げられる。同様に、「アルキルチオ」または「チオアルコキシ」は、硫黄架橋を介して結合した上と同義の特定される数の炭素原子を有するアルキル基；例えば、メチル-S-およびエチル-S-を表す。

10

【0050】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを含む。「ハロアルキル」は特定数の炭素原子を有し、1または複数のハロゲンで置換される分枝鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図とする。ハロアルキルの例として、以下に限定されないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ペンタクロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピルおよびヘプタクロロプロピルが挙げられる。ハロアルキルの例としてはまた、特定数の炭素原子を有し、1または複数のフッ素原子で置換される分枝鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むものとする、「フルオロアルキル」が挙げられる。

20

【0051】

「ハロアルコキシ」または「ハロアルキルオキシ」は、酸素架橋を介して結合した所定の数の炭素原子を有する上記のハロアルキル基を表す。例えば、「 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ」または「 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ」は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 および C_6 ハロアルコキシ基を含むものとする。ハロアルコキシの例として、以下に限定されないが、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、およびペンタフルオロエトキシが挙げられる。同様に、「ハロアルキルチオ」または「チオハロアルコキシ」は、硫黄架橋を介して結合した所定の数の炭素原子を有する上記のハロアルキル基；例えば、トリフルオロメチル-S-、およびペンタフルオロエチル-S-を表す。

30

【0052】

本明細書にて使用される「アルコキシアルキル」なる語は、1、2または3個のアルコキシ基で置換されたアルキル基をいう。

本明細書にて使用される「アミノ」なる語は $-NH_2$ をいう。

本明細書にて使用される「置換アミノ」なる語は、「アリールアミノ」、「アルキルアミノ」、「アリールアミノ」等などの接尾語に「アミノ」を付した下記に示される用語をいう。

【0053】

本明細書にて使用される「アルコキシアルキルアミノ」なる語は、 $-NHR$ （ここで R はアルコキシアルキル基である）をいう。

本明細書にて使用される「アルコキシカルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子に結合したアルコキシ基をいう。

40

本明細書にて使用される「アルコキシカルボニルアミノ」なる語は、 $-NHR$ （ここで R はアルコキシカルボニル基である）をいう。

【0054】

本明細書にて使用される「アルキルアミノ」なる語は、 $-NHR$ （ここで R はアルキル基である）をいう。

本明細書にて使用される「アルキルカルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子に結合したアルキル基をいう。

本明細書にて使用される「アルキルカルボニルアミノ」なる語は、 $-NHR$ （ここで R はアルキルカルボニル基である）をいう。

50

【 0 0 5 5 】

本明細書にて使用される「アミノスルホニル」なる語は、 $-SO_2NH_2$ をいう。

本明細書にて使用される「アリールアルキル」なる語は、1、2または3個のアリール基で置換されるアルキル基をいう。

本明細書にて使用される「アリールアミノ」なる語は、 $-NHR$ （ここでRはアリール基である）をいう。

【 0 0 5 6 】

本明細書にて使用される「アリールカルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子に結合したアリール基をいう。

本明細書にて使用される「アリールカルボニルアミノ」なる語は、 $-NHR$ （ここでRはアリールカルボニル基である）をいう。

本明細書にて使用される「カルボニル」なる語は、 $-C(O)-$ をいう。

【 0 0 5 7 】

本明細書にて使用される「シアノ」なる語は、 $-CN$ をいう。

本明細書にて使用される「シクロアルキルアミノ」なる語は、 $-NHR$ （ここでRはシクロアルキル基である）をいう。

本明細書にて使用される「シクロアルキルカルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子に結合したシクロアルキル基をいう。

【 0 0 5 8 】

本明細書にて使用される「シクロアルキルカルボニルアミノ」なる語は、 $-NHR$ （ここでRはシクロアルキルカルボニル基である）をいう。

本明細書にて使用される「シクロアルキルオキシ」なる語は、酸素原子を介して親分子に結合したシクロアルキル基をいう。

本明細書にて使用される「ジアルキルアミノ」なる語は、 NR_2 （ここでRは、各々、アルキル基である）をいう。2個のアルキル基は同じであるか、または異なる。

【 0 0 5 9 】

本明細書にて使用される「ハロアルコキシ」なる語は、酸素原子を介して親分子に結合したハロアルキル基をいう。

本明細書にて使用される「ハロアルキル」なる語は、1、2、3または4個のハロゲン原子で置換されるアルキル基をいう。

本明細書にて使用される「ハロアルキルアミノ」なる語は、 $-NHR$ （ここでRはハロアルキル基である）をいう。

【 0 0 6 0 】

「カルボニル」なる語は $C(=O)$ をいう。

「カルボキシ」なる語は $C(=O)OH$ をいう。

本明細書にて使用される「ハロアルキルカルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子に結合したハロアルキル基をいう。

【 0 0 6 1 】

本明細書にて使用される「ハロアルキルカルボニルアミノ」なる語は、 $-NHR$ （ここでRはハロアルキルカルボニル基である）をいう。

「アルキルカルボニル」なる語は、カルボニルに結合したアルキルまたは置換アルキルをいう。

本明細書にて使用される「アルコキシカルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子に結合したアルコキシ基をいう。

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」なる語は OH をいう。

【 0 0 6 2 】

「シクロアルキル」なる語は、単環式、二環式または多環式環系を含む、環状アルキル基をいう。「 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル」または「 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル」は C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 および C_7 シクロアルキル基を包含するものとする。シクロアルキル基の例として、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シ

10

20

30

40

50

クロヘキシルおよびノルボルニルが挙げられる。1 - メチルシクロプロピルおよび2 - メチルシクロプロピルなどの分枝したシクロアルキル基は「シクロアルキル」の定義に含まれる。

【0063】

本明細書で用いる「炭素環」または「炭素環残基」は、いずれか安定した3、4、5、6、7または8員の単環式または二環式あるいは7、8、9、10、11、12または13員の二環式または三環式炭化水素環を意味するものとし、そのいずれも飽和、部分不飽和、不飽和または芳香族であってもよい。かかる炭素環の例として、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘブテニル、シクロヘブチル、シクロヘブテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン(デカリン)、[2.2.2]ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、アントラセニルおよびテトラヒドロナフチル(テトラリン)が挙げられる。上記されるように、架橋環はまた、炭素環(例えば、[2.2.2]ビシクロオクタン)の定義に含まれる。好ましい炭素環は、特に断りがなければ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニルおよびインダニルである。「炭素環」なる語が使用される場合、「アリール」を包含するものとする。架橋環は1または複数の炭素原子が2個の隣接しない炭素原子を連結する場合に派生する。好ましい架橋は1または2個の炭素原子からなる。架橋は単環式環を三環式環に常に変換することに留意する。環が架橋されると、その環にある置換基はまた架橋上に存在してもよい。

【0064】

本明細書で用いる「二環式炭素環」または「二環式炭素環基」なる語は、2個の縮合環を含有し、炭素原子からなる安定した9または10員の炭素環式環系を意味するものとする。2個の縮合環のうち1つの環は第二の環に縮合したベンゾ環であり；第二の環は、飽和、部分不飽和または不飽和の5または6員の炭素環である。二環式炭素環基は任意の炭素原子でそのペンダント基に結合し、安定な構造となっていてよい。本明細書に記載の二環式炭素環基は、得られる化合物が安定しているならば、いずれの炭素上で置換されてもよい。二環式炭素環基の例として、以下に限定されないが、ナフチル、1,2 - ジヒドロナフチル、1,2,3,4 - テトラヒドロナフチルおよびインダニルが挙げられる。

【0065】

「アリール」基は、単環式または多環式芳香族炭化水素をいい、例えば、フェニル、ナフチルおよびフェナントラニルを包含する。アリール基は周知であり、例えば、Lewis, R. J. 編、Hawleys Condensed Chemical Dictionary、第13版、J. Wiley & Sons, Inc., New York (1997)に記載されている。「C₆またはC₁₀アリール」または「C₆₋₁₀アリール」はフェニルおよびナフチルをいう。特に断りがなければ、「アリール」、「C₆またはC₁₀アリール」または「C₆₋₁₀アリール」あるいは「芳香族残基」は、置換されていないか、あるいは1ないし5個の基、好ましくは1ないし3個の基、OH、OCH₃、Cl、F、Br、I、CN、NO₂、NH₂、N(CH₃)H、N(CH₃)₂、CF₃、OCF₃、C(=O)CH₃、SCH₃、S(=O)CH₃、S(=O)₂CH₃、CH₃、CH₂CH₃、CO₂HおよびCO₂CH₃で置換されていてもよい。

【0066】

本明細書で用いる「ベンジル」なる語は、水素原子の1つがフェニル基で置き換えられているメチル基をいい、該フェニル基は、所望により、OH、OCH₃、Cl、F、Br、I、CN、NO₂、NH₂、N(CH₃)H、N(CH₃)₂、CF₃、OCF₃、C(=O)CH₃、SCH₃、S(=O)CH₃、S(=O)₂CH₃、CH₃、CH₂CH₃、CO₂H、およびCO₂CH₃より選択される、1ないし5個の基、好ましくは1ないし3個の基で置換されていてもよい。

【0067】

本明細書で用いるように、「ヘテロ環」または「ヘテロ環基」は、飽和、部分不飽和ま

10

20

30

40

50

たは完全に不飽和であり、炭素原子およびN、OおよびSからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する、安定した3、4、5、6または7員の単環式または二環式あるいは7、8、9、10、11、12、13または14員の多環式ヘテロ環式環を意味するものとし；上記のヘテロ環式環がベンゼン環に縮合するいずれの多環式基も包含する。窒素および硫黄ヘテロ原子は所望により酸化されてもよい（すなわち、N⁺OおよびS(O)_pであり、ここでpは0、1または2である）。窒素原子は置換されていても、置換されていなくてもよい（すなわち、NまたはNRであり、ここでRは、定義されるとすれば、Hまたは他の置換基である）。ヘテロ環式環は、安定な構造をもたらす、任意のヘテロ原子または炭素原子でそのペンダント基に結合してもよい。本明細書に記載のヘテロ環式環は、得られる化合物が安定しているならば、炭素原子上でまたは窒素原子で置換されていてもよい。ヘテロ環の窒素は所望により四級化されてもよい。ヘテロ環中のSおよびO原子の総数は1を超える場合、これらのヘテロ原子は相互に隣接しないことが好ましい。ヘテロ環中のSおよびO原子の総数は1以下であることが好ましい。「ヘテロ環」なる語が用いられる場合、ヘテロアリールを包含するものとする。

【0068】

ヘテロ環の例として、以下に限定されないが、アクリジニル、アゼチジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4aHカルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H,6H-1,5,2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、イミダゾロピリジニル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾロピリジニル、イソキサゾリル、イソキサゾロピリジニル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾロピリジニル、オキサゾリジニルペリミジニル、オキソインドリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2-ピロリドニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H-1,2,5-チアジアジニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チアゾロピリジニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフエニル、トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリルおよびキサンテニルが挙げられる。また、例えば上記のヘテロ環を含有する、縮合環およびスピロ化合物も包含される。

【0069】

5ないし10員のヘテロ環の例として、以下に限定されないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジ

10

20

30

40

50

アジニル、チアアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、ベンズイミダゾリル、1H-インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズテトラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、オキソインドリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、イサチノイル、イソキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキサゾロピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、イソチアゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、イミダゾロピリジニルおよびピラゾロピリジニルが挙げられる。

【0070】

5 ないし 6 員のヘテロ環の例として、以下に限定されないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアアジアジニル、チアアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニルおよびトリアゾリルが挙げられる。また、例えば上記のヘテロ環を含有する、縮合環およびスピロ化合物も包含される。

【0071】

本明細書で用いる「二環式ヘテロ環」、「二環式ヘテロ環」または「二環式ヘテロ環基」は、2 個の縮合環を含有し、炭素原子および N、O および S からなる群より独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とから構成される安定した 9 または 10 員のヘテロ環式環系を意味するものとする。2 個の縮合環のうち、一の環は、5 員のヘテロアリール環、6 員のヘテロアリール環またはベンゾ環を含む 5 または 6 員の単環式芳香族環であり、それぞれが第二の環に縮合する。第二の環は、飽和、部分不飽和または不飽和であり、5 員のヘテロ環、6 員のヘテロ環または炭素環を含む（ただし、第二の環が炭素環の場合、第一の環はベンゾ以外の環である）、5 または 6 員の単環式環である。

【0072】

二環式ヘテロ環基は、任意のヘテロ原子または炭素原子を介してそのペンダント基に結合し、安定構造となってもよい。本明細書に記載の二環式ヘテロ環基は、得られる化合物が安定しているならば、炭素または窒素原子上で置換されていてもよい。ヘテロ環での S および O 原子の総数が 1 を越える場合、その時はこれらヘテロ原子は相互に隣接しないことが好ましい。ヘテロ環での S および O 原子の総数は 1 を越えないことが好ましい。

【0073】

二環式ヘテロ環基の例は、以下に限定されないが、キノリニル、イソキノリニル、フラジニル、キナゾリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、5,6,7,8-テトラヒドロキノリニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、クロマニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリニルおよび 1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリニルである。

【0074】

本明細書で用いる「芳香族ヘテロ環基」または「ヘテロアリール」なる語は、硫黄、酸素または窒素等の少なくとも 1 のヘテロ原子の環構成員を含む、安定した単環式および多環式芳香族炭化水素を意味するものとする。ヘテロアリール基は、限定されないが、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1,2,4-チアアジアゾリル、イソチアゾリル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニル、ベンゾジオキサニルおよびベンゾジオキサンを包含する。ヘテロアリール基は置換されていても、置換されていなくてもよい。窒素原子は置換されていても、置換されていなくてもよい（すなわち、N または NR であり、ここで定義されるとすれば、R は H または別の置換基である）。窒素および硫黄ヘテロ原子は所望により酸化されていてもよい（すなわち、N=O および

$S(O)_p$ であり、ここで p は 0、1 または 2 である)。

【0075】

架橋環もまたヘテロ環の定義に含まれる。架橋環は、1 または複数の原子(すなわち、C、O、N または S) が 2 個の隣接しない炭素または窒素原子を連結する場合に得られる。架橋環の例として、以下に限定されないが、1 個の炭素原子、2 個の炭素原子、1 個の窒素原子、2 個の窒素原子、および炭素-窒素基を含む。架橋は常に単環式環を三環式環に変換することに留意する。環が架橋している場合、該環に示される置換基は架橋上に存在してもよい。

【0076】

「対イオン」なる語は、塩化物、臭化物塩、水酸化物、アセテートおよびサルフェートなどの負に帯電したものを表すのに使用される。

10

【0077】

点線が環構造式で使用される場合、これは環構造が飽和、部分不飽和または不飽和であってもよいことを示す。

【0078】

本明細書中で言及されるように、「置換」なる語は、少なくとも 1 つの水素原子が水素以外の基と置き換えられているが、ただし通常の原子価が維持され、置換が安定した化合物をもたらすことを意味する。置換基がケト(すなわち、 $=O$)である場合、その場合にはその原子上の 2 個の水素が置き換えられている。ケト置換基は芳香族部分には存在しない。環系(例えば、炭素環またはヘテロ環系)がカルボニル基または二重結合で置換されるような場合、カルボニル基または二重結合は環の一部である(すなわち、範囲内にある)ものとする。本明細書で使用されるように、環二重結合は、2 個の隣接する環原子(例えば、 $C=C$ 、 $C=N$ または $N=N$) の間で形成される二重結合である。

20

【0079】

本発明の化合物で窒素原子(例えば、アミン)がある場合、これらの原子は、酸化剤(例えば、 $mCPBA$ および / または過酸化水素)で処理することにより N-オキシドに変換され、本発明の他の化合物を得てもよい。かくして、特定および請求される窒素原子は特定される窒素およびその N-オキシド($N-O$)誘導体の両方に及ぶものと考えられる。

【0080】

30

任意の変換基が化合物の成分または式中で 2 回以上示される場合、その定義は、各々、他の場合のその定義からは独立している。かくして、例えば、一の基が 0 ~ 3 個の R 基で置換して示される場合、その場合、該基は 3 個までの R 基で所望により置換されてもよく、R は、各々、R の定義から独立して選択される。また、置換基および / または変換基の組み合わせは、かかる組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。

【0081】

置換基への結合が環の 2 つの原子を連結する結合と交差して示される場合、その場合にはかかる置換基は環上の任意の原子に結合してもよい。置換基が所定の式で示される化合物の残りと結合する原子を示すことなく、かかる置換基が示される場合、その場合にはかかる置換基はその置換基にある任意の原子を介して結合してもよい。置換基および / または変換基の組み合わせは、かかる組み合わせが安定した化合物をもたらす場合にのみ許容される。

40

【0082】

「医薬的に許容される」なる語は、正常な医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー反応および / または他の問題または合併症がなく、合理的な利点 / 危険性の割合を考慮して、ヒトおよび動物の組織または臓器と接触して使用するのに適する、それらの化合物、材料、組成物および / または剤形をいうのに本明細書中で利用される。

【0083】

本明細書で用いるように、「医薬的に許容される塩」は開示される化合物の誘導体をいい、ここで親化合物はその酸または塩基塩を製造することで修飾される。医薬的に許容さ

50

れる塩の例として、以下に限定されないが、アミノ等の塩基性基の鉱酸または有機酸塩；カルボン酸等の酸性基のアルカリまたは有機塩基塩である。医薬的に許容される塩は、例えば、無毒の無機または有機酸より形成される、親化合物の通常の無毒の塩または四級アンモニウム塩を包含する。例えば、かかる通常の無毒の塩は、無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸および硝酸等）より誘導される塩；有機酸（酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2 - アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸およびイセチオン酸等）から誘導される塩を包含する。

10

【0084】

本発明の医薬的に許容される塩は、従来の化学的方法により、塩基性または酸性の部分を含有する親化合物より合成され得る。一般に、かかる塩は、遊離した酸または塩基の形態のこれらの化合物を、化学量論量の適切な塩基または酸と、水または有機溶媒、あるいはその2種の混合液（一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリル等の非水性媒体が好ましい）中で反応させることにより調製することができる。適当な塩の一覧は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990) に記載されており、その開示は引用することで本明細書に組み込まれるものとする。

【0085】

20

また、式Iの化合物はプロドラッグの形態を有してもよい。インビボにて変換して生物活性剤（すなわち、式Iの化合物）を提供する化合物はいずれも、本発明の範囲内および精神内にあるプロドラッグである。種々の形態のプロドラッグが当該分野にて周知である。かかるプロドラッグ誘導体の例として、以下の文献を参照のこと：

a) Bundgaard, H. 編, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)、および Widder, K. 編, Methods in Enzymology, 112: 309 - 396, Academic Press (1985)；

b) Bundgaard, H., Chapter 5, 「プロドラッグの設計および用途 (Design and Application of Prodrugs)」, A Textbook of Drug Design and Development, pp.113 - 191, Krosgaard - Larsen, P. 編, Harwood Academic Publishers (1991)；

c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8: 1 - 38 (1992)；

30

d) Bundgaard, H. 編, J. Pharm. Sci., 77: 285 (1988)；および

e) Kakeya, N. 編, Chem. Pharm. Bull., 32: 692 (1984)

【0086】

カルボキシ基を含む化合物は、体内で加水分解されることで式Iの化合物そのものを生成するプロドラッグとして役立つ、生理学的に加水分解され得るエステルを形成し得る。かかるプロドラッグは、加水分解が、大抵の場合で、主に消化酵素の影響下で生じるため、経口投与されるのが好ましい。非経口投与は、エステルそのものが活性であるか、または加水分解が血中で起こる場合に、使用され得る。式Iの化合物の生理学的に加水分解可能なエステルの例として、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルベンジル、4 - メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ - C_{1-6} アルキル（例えば、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチルまたはプロピオニルオキシメチル）、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ - C_{1-6} アルキル（例えば、メトキシカルボニルオキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシロキシメチル、フェニルグリシロキシメチル、(5 - メチル - 2 - オキソ - 1,3 - ジオキソレン - 4 - イル)メチル、ならびに、例えば、ペニシリンおよびセファロスポリンの分野にて使用される別の周知の生理的に加水分解されるエステルである。かかるエステルは当該分野で公知の一般的技法により製造され得る。

40

【0087】

プロドラッグの調製は当該分野で周知であり、例えば、King, F.D. 編, Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1

50

994) ; Testa, B. A., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley - VCH, Zurich, Switzerland (2003) ; Wermuth, C.G. 編、The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, CA (1999) に記載されている。

【0088】

本発明は、本発明の化合物に含まれる原子のすべての同位体を包含するものとする。同位体は原子番号が同じであるが、質量数の異なる原子を包含する。一般的な例として、限定されないが、水素の同位体は重水素および三重水素を含む。

【0089】

炭素の同位体は ^{13}C および ^{14}C を包含する。本発明の同位体標識された化合物は、通常、当業者に公知の一般的技法により、あるいは通常であれば使用される非標識の試薬の代わりに適切に同位体標識された試薬を用いて、本明細書に記載の方法に類似する方法により調製され得る。かかる化合物は、種々の使用の可能性、例えば、潜在的な医薬化合物と標的タンパク質または受容体との結合能を測定する標体および試薬として、あるいは本発明の化合物のインビボまたはインビトロでの生物学的受容体への結合を画像化するのに、使用され得る。

【0090】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物から有用な純度に至るまで単離し、効果的な治療薬に処方しても残存するほどに十分に強固である化合物を意味する。本発明の化合物は、N-ハロ、S(O)₂HまたはS(O)H基を含まないことが好ましい。

【0091】

「溶媒和物」なる語は、本発明の化合物と、有機または無機溶媒のいずれかの、1または複数の溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合は水素結合を包含する。ある場合には、溶媒和物は、例えば、1または複数の溶媒分子が結晶固体の結晶格子に組み込まれた場合に、単離可能となる。溶媒和物中の溶媒分子は、規則的配置および/または非規則的配置にて存在し得る。溶媒和物は化学量論量または非化学量論量の溶媒分子を含みうる。「溶媒和物」は液相および分離可能な溶媒和物の両方を包含する。溶媒和物の例は、以下に限定されないが、水和物、エタノレート、メタノレート、およびイソプロパノレートを包含する。溶媒和の方法は一般に当該分野で公知である。

【0092】

本明細書で使用される略語は以下のように定義される：「1x」は1回と、「2x」は2回と、「3x」は3回と、「°」は摂氏温度と、「eq」は当量と、「g」はグラムと、「mg」はミリグラムと、「L」はリットルと、「mL」はミリリットルと、「μL」はマイクロリットルと、「N」は規定度と、「M」はモルと、「mmol」はミリモルと、「min」は分と、「h」は時間と、「rt」は室温と、「RT」は保持時間と、「RBF」は丸底フラスコと、「atm」は大気圧と、「psi」はポンド毎平方インチと、「conc.」は濃縮と、「RCM」は閉環メタセシスと、「sat」または「sat'd」は飽和と、「SFC」は超臨界流体クロマトグラフィーと、「MW」は分子量と、「mp」は融点と、「ee」はエナンチオマー過剰率と、「MS」または「Mass Spec」は質量分析と、「ESI」はエレクトロスプレーイオン化質量分析と、「HR」は高分解能と、「HRMS」は高分解能質量分析と、「LCMS」は液体クロマトグラフィー質量分析と、「HPLC」は高速液体クロマトグラフィーと、「RPHPLC」は逆相HPLCと、「TLC」または「tlc」は薄層クロマトグラフィーと、「NMR」は核磁気共鳴分光法と、「NOE」は核オーバーハウザー効果分光法と、「 ^1H 」はプロトンと、「Δ」はデルタと、「s」は一重項と、「d」は二重項と、「t」は三重項と、「q」は四重項と、「m」は多重項と、「br」はブロードなど、「Hz」はヘルツと定義され、「R」、「S」、「E」および「Z」は当業者に周知の立体化学表示である。

【0093】

10

20

30

40

【表 1】

Me	メチル	
Et	エチル	
Pr	プロピル	
i-Pr	イソプロピル	
Bu	ブチル	
i-Bu	イソブチル	
t-Bu	tert-ブチル	
Ph	フェニル	
Bn	ベンジル	
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル	10
Boc ₂ O	ジ-tert-ブチルジカーボネート	
AcOHまたはHOAc	酢酸	
AlCl ₃	塩化アルミニウム	
AIBN	アゾビスイソブチロニトリル	
BBR ₃	三臭化ホウ素	
BCl ₃	三塩化ホウ素	
BEMP	2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルペルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン	
BOP試薬	ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム・ヘキサフルオロホスファート	
バージェス試薬	1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニル-メタンイミダート	20
CBz	カルボベンジルオキシ	
DCMまたはCH ₂ Cl ₂	ジクロロメタン	
CH ₃ CNまたはACN	アセトニトリル	
CDCl ₃	重水素クロロホルム	
CHCl ₃	クロロホルム	
mCPBAまたはm-CPBA	メタ-クロロ過安息香酸	
Cs ₂ CO ₃	炭酸セシウム	
Cu(OAc) ₂	酢酸銅 (II)	
Cy ₂ NMe	N-シクロヘキシル-N-メチルシクロヘキサンアミン	30
DBU	1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン	

【表 2】

DCE	1,2-ジクロロエタン	
DEA	ジエチルアミン	
デス・マーチン	1,1,1-トリス(アセチルオキシ)-1,1-ジヒドロ -1,2-ベンジオドキシソール-3-(1H)-オン	
DICまたはDIPCDI	ジイソプロピルカルボジイミド	
DIEA、DIPEAまた はヒューニツヒ塩基	ジイソプロピルエチルアミン	
DMAF	4-ジメチルアミノピリジン	
DME	1,2-ジメトキシエタン	
DMF	ジメチルホルムアミド	10
DMSO	ジメチルスルホキシド	
cDNA	相補的DNA	
Dppp	(R)-(+) - 1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ) プロパン	
DuPhos	(+)-1,2-ビス((2S,5S)-2,5-ジエチル ホスホラノ)ベンゼン	
EDC	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカル ボジイミド	
EDCI	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカル ボジイミド・塩酸塩	
EDTA	エチレンジアミンテトラ酢酸	20
(S,S)-EtDuPhos	(+)-1,2-ビス((2S,5S)-2,5-ジエチル ホスホラノ)ベンゼン	
Rh(I)	(1,5-シクロオクタジエン)ロ ジウム(I)トリフルオロメタンスルホナート	
Et ₃ NまたはTEA	トリエチルアミン	
EtOAc	酢酸エチル	
Et ₂ O	ジエチルエーテル	
EtOH	エタノール	
GMF	ガラスマイクロファイバーフィルター	
グラブスII	(1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)-2- イミダゾリジニリデン)ジクロロ(フェニルメチレン) (トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム	30
HCl	塩酸	
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N, N'-テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロホ スファート	
HEPES	4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-エタンス ルホン酸	
Hex	ヘキサン	
HOBTまたはHOBT	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
IBX	2-ヨードキシ安息香酸	
H ₂ SO ₄	硫酸	
ジョーンズ試薬	水性H ₂ SO ₄ 中2M CrO ₃	
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム	40
K ₂ HPO ₄	二塩基性リン酸カリウム	
KOAc	酢酸カリウム	
K ₃ PO ₄	リン酸カリウム	

【表 3】

LAH	水素化アルミニウムリチウム	
LG	脱離基	
LiOH	水酸化リチウム	
MeOH	メタノール	
MgSO ₄	硫酸マグネシウム	
MsOHまたはMSA	メチルスルホン酸	
NaCl	塩化ナトリウム	
NaH	水素化ナトリウム	
NaHCO ₃	炭酸水素ナトリウム	
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム	10
NaOH	水酸化ナトリウム	
Na ₂ SO ₃	亜硫酸ナトリウム	
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	
NBS	N-ブロモコハク酸イミド	
NCS	N-クロロコハク酸イミド	
NH ₃	アンモニア	
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム	
NH ₄ OH	水酸化アンモニウム	
NH ₄ COOH	ギ酸アンモニウム	
OTf	トリフラートまたはトリフルオロメタンスルホナート	
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)	20
Pd(OAc) ₂	酢酸パラジウム(II)	
Pd/C	パラジウム炭素	
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン] ジクロロパラジウム(II)	
Ph ₃ PCl ₂	トリフェニルホスフィンジクロリド	
PG	保護基	
POCl ₃	オキシ塩化リン	
i-PrOHまたはIPA	イソプロパノール	
PS	ポリスチレン	
SEM-Cl	2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド	
SiO ₂	酸化ケイ素	30
SnCl ₂	塩化スズ(II)	
TBAI	ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TMSCHN ₃	トリメチルシリルジアゾメタン	
T3P(登録商標)	無水プロパンホスホン酸	
TRIS	トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン	
pTsOH	p-トルエンスルホン酸	

【0094】

本発明の化合物は有機合成の分野における当業者に公知の多くの方法にて調製され得る。 40

【0095】

IV. 生化学

血液凝固は生物の止血を制御するのに不可欠である一方で、それは多くの病的状態にも関与する。血栓症においては、血餅または血栓が形成され、それらが循環系を局所的に塞ぎ、虚血および組織損傷を引き起こす。あるいはまた、血栓形成として知られるプロセスにおいては、血餅が剥がれ、その後で遠く離れた血管でそれがトラップされ、そこで再び虚血および組織損傷を引き起こすこととなる。病的な血栓形成から起こる疾患は総合的に血栓塞栓性障害と称され、急性冠症候群、不安定狭心症、心筋梗塞、心腔における血栓症、虚血性脳卒中、深部静脈血栓症、末梢閉塞性動脈症、一過性虚血性発作および肺塞栓症 50

が挙げられる。さらに、血栓症は、血液と接触する人工物の表面、例えば、カテーテル、ステント、人工心臓弁、および血液透析膜においても起こりうる。

【 0 0 9 6 】

いくつかの条件（例えば、血管壁の変化、血流の変化、および血管のコンパートメントの組成の変化）が血栓症を発症するリスクに寄与する。これらの危険因子は、総合的には、ウェルヒョーの3要素（Virchow's triad）と称される（Colman, R.W.ら編、Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice, 5th Edition, p.853, Lippincott Williams & Wilkins（2006））。

【 0 0 9 7 】

抗血栓剤は、ウィルヒョーの3要素の1つまたは複数の素因となる危険因子があるため、閉塞性血栓形成を予防（一次予防）するのに、血栓塞栓性疾患を発症するリスクがある患者に頻繁に投与される。例えば、整形外科手術時（例えば、股関節置換および膝置換）において、抗血栓剤は外科手術に先立って頻繁に投与される。抗血栓剤は、血流の変化（うっ血）により為される血栓形成促進性の刺激、外科手術により起こる可能性のある血管壁の損傷、ならびに外科手術に関連する急性期応答による血液組成の変化を相殺する。一次予防のために抗血栓剤を用いる別の一例が、血栓性循環器疾患を発症するリスクのある患者への血小板活性化阻害剤であるアスピリンの投与である。この状況で十分に認識されている危険因子は、年齢、男性、高血圧、糖尿病、脂質の変化、および肥満を包含する。

【 0 0 9 8 】

抗血栓剤はまた、初回血栓性エピソードの後の二次予防にも適用される。例えば、第V因子の変異（第V因子ライデン変異としても公知）およびさらなる危険因子（例えば、妊娠）のある患者には、静脈血栓症の再発を予防するために抗凝固剤が投与される。別の一例は、急性心筋梗塞または急性冠動脈症候群の病歴のある患者における心血管イベントの二次予防を含む。臨床の場合は、アスピリンとクロピドグレル（または他のチエノピリジン類）の併用が第二の血栓性イベントを防止するのに用いられ得る。

【 0 0 9 9 】

抗血栓剤はまた、既に発症後の疾患状態を治療するために（即ち、その進行を停止させることで治療するためにも）投与される。例えば、深部静脈血栓症を呈する患者は、静脈閉塞のさらなる進行を防ぐために抗凝固剤（即ち、ヘパリン、ワルファリン、またはLMWH）で処置される。これらの薬剤はまた、経時的に、血栓形成促進性因子と抗凝固剤/線維素溶解促進性経路のバランスが後者側に移動することにより、疾患状態の退縮を引き起こす。動脈血管床に関する例として、血管閉塞のさらなる進行を防ぎ、最終的に血栓性閉塞の退縮を引き起こすための、急性心筋梗塞または急性冠動脈症候群の患者をアスピリンおよびクロピドグレルで治療することが挙げられる。

【 0 1 0 0 】

かくして、抗血栓剤は、血栓塞栓性障害の一次予防および二次予防（即ち、予防またはリスクの軽減）、ならびに既に存在する血栓形成プロセスの治療に広く用いられる。血液凝固を阻害する薬物、または抗凝固剤は、「pivotal agents for prevention and treatment of thromboembolic disorders」（Hirsh, J.ら、Blood, 105 : 453 - 463（2005））に記載される。

【 0 1 0 1 】

血液凝固を開始する別の経路は、血液が人工物の表面に（例えば、血液透析中に、「オンポンプ」心臓血管外科手術の間に、血管移植片に、細菌性敗血症の治療の間に）、細胞表面、細胞の受容体、細胞片、DNA、RNA、および細胞外マトリックス上に曝された場合に作動する。この過程は、接触活性化とも呼ばれる。第XII因子の表面への吸着により第XII因子の分子内で構造変化が起こり、タンパク分解活性を有する第XII因子分子（第XIIa因子および第XII f 因子）への活性化が促進される。第XIIa因子（または第XII f 因子）は多くの標的タンパク（血漿プレカリクレインおよび第XI因子を含む）を有する。活性な血漿カリクレインは、第XII因子をさらに活性化し、接触活性化の増幅を引き起こす。あるいは、セリンプロテアーゼであるプロリルカルボキシル

10

20

30

40

50

ペプチダーゼは、細胞およびマトリックス表面で形成される多タンパク質複合体における高分子量キニノーゲンと複合体を形成した血漿カリクレインを活性化しうる (Shariat - Madarら、Blood, 108: 192 - 199 (2006))。接触活性化は、血栓症および炎症の制御に部分的に関与する表面介在性プロセスであり、線維素溶解性の、補体による、キニノーゲン / キニンの、および他の液性または細胞性経路により少なくとも部分的に媒介される (報文として: Coleman, R., 「Contact Activation Pathway」, Hemostasis and Thrombosis, pp. 103 - 122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier, A.H., 「Contact Activation」, Thrombosis and Hemorrhage, pp. 105 - 128 (1998))。接触活性化のシステムと血栓塞栓性疾患との生物学的関連は、第XII因子欠損マウスの表現型により支持される。より具体的には、第XII因子欠損マウスは、数種の血栓症モデルおよび脳卒中モデルにおいて血栓性血管閉塞から保護されており、第XII因子欠損マウスの表現型は第XI因子欠損マウスのものと同じであった (Renneら、J.Exp.Med., 202: 271 - 281 (2005)); Kleinschmitzら、J.Exp.Med., 203: 513 - 518 (2006))。第XI因子が第XIIa因子より下流にあるという事実を、第XII因子および第XI因子欠損マウスの表現型が同じであることと合わせると、接触活性化のシステムがインビボにおいて第XI因子の活性化に重要な役割を果たすことが示唆される。

10

【0102】

第XI因子は、トリプシン様セリンプロテアーゼの酵素前駆体であり、血漿中に比較的低濃度で存在する。内部R369 - I370結合でのタンパク質分解活性化で、重鎖 (369アミノ酸) および軽鎖 (238アミノ酸) が生じる。後者は、典型的なトリプシン様の触媒性3要素 (H413、D464およびS557) を含有する。トロンピンによる第XI因子の活性化は負に帯電した表面、特に活性化血小板の表面で起こると考えられている。血小板は活性化された第XI因子に高親和性 (0.8 nM) の特異的部位 (130 - 500 / 血小板) を含む。活性化後、第XIa因子は表面に結合した状態で留まり、第IX因子をその正常な高分子基質として認識する (Galiani, D., Trends Cardiovasc. Med., 10: 198 - 204 (2000))。

20

【0103】

上記のフィードバック活性化メカニズムに加え、トロンピンは、フィブリンのC末端側のリシンおよびアルギニン残基を切断し、フィブリンの組織型プラスミノノーゲンアクチベーター (tPA) 依存性プラスミノノーゲン活性化促進能を弱める血漿カルボキシペプチダーゼであるトロンピン活性化線溶阻害因子 (TAFI) を活性化する。FXIaに対する抗体の存在下において、血餅の分解は血漿TAFI濃度に依存することなくより迅速に起こる (Bouma, B.N.ら、Thromb. Res., 101: 329 - 354 (2001))。かくして、第XIa因子の阻害剤は抗凝固性および線維素溶解促進性であることが期待される。

30

【0104】

第XI因子を標的とすることによる抗血栓塞栓性効果に関するさらなる証拠は、第XI因子欠損マウスから得られる。第XI因子を完全に欠損させることにより、塩化鉄 (FeCl₃) 誘発性頸動脈血栓症からマウスが保護されることが示されている (Rosenら、Thromb. Haemost., 87: 774 - 777 (2002); Wangら、J.Thromb.Haemost., 3: 695 - 702 (2005))。また、第XI因子の欠損により、完全なプロテインC欠損の出生時致死性の表現型がレスキューされる (Chanら、Amer.J.Pathol., 158: 469 - 479 (2001))。さらに、ヒト第XI因子に対するヒヒ交差反応性機能遮断抗体により、ヒヒが動脈 - 静脈シャント血栓症から保護される (Gruberら、Blood, 102: 953 - 955 (2003))。第XIa因子の低分子阻害剤が抗血栓性作用を有する証拠が、米国特許公開番号第2004 / 0180855A1においても開示される。総合的に判断すると、これらの研究は、第XI因子を標的とすることにより血栓性および血栓塞栓性疾患の罹患が低減する傾向にあることを示唆する。

40

【0105】

遺伝学的証拠は、第XI因子が正常な止血には必要とされないことを示唆しており、競合的な抗血栓性のメカニズムと比べて第XI因子のメカニズムの優れた安全性プロファイルを示唆する。血友病A (第VIII因子の欠損) または血友病B (第IX因子の欠損)

50

とは異なり、第XⅠ因子欠損を引き起こす第XⅠ因子遺伝子の変異（血友病C）は、主に術後または外傷後であるが、稀に突発性出血を特徴とする軽度から中度だけの出血素因を生じさせる。術後出血は殆どの場合、内因性の線維素溶解性活性が高レベルにある組織（例えば、口腔および泌尿生殖器系）で起こる。大半のケースでは、幸運なことに、出血の病歴のない術前のaPTT（内因系）を拡大することにより特定される。

【0106】

第XⅠa因子を阻害する抗凝血療法としての大きな安全性は、第XⅠ因子ノックアウトマウス（検出可能な第XⅠ因子タンパクが存在しない）が正常な発達を遂げ、正常な寿命を有するという事実によりさらに支持される。突発性出血の証拠は記録されていない。aPTT（内因系）は遺伝子量に依存する様式にて拡大される。興味深いことに、血液凝固系の激しい刺激（尾の切断）後においてさえ、出血時間は野生型およびヘテロ接合性同腹仔に比べて有意に伸びることはなかった（Gailani,D., *Frontiers in Bioscience*, 6: 201 - 207 (2001); Gailani,D.ら、*Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 8: 134 - 144 (1997)）。総合的に考えると、これらの観察結果により、第XⅠa因子の阻害が高レベルでよく耐用され得ることが示唆される。これは、第XⅠ因子を除く他の凝固因子の遺伝子を標的とした実験と対照的である。

【0107】

インビボにおける第XⅠ因子の活性化は、C1阻害剤またはアルファ1アンチトリプシンとの複合体の形成により測定され得る。50人の急性心筋梗塞（AMI）の患者を用いる研究において、約25%の患者が複合体のELISAにおける正常値の上限を上回る値を有していた。この研究は、少なくともAMI患者の部分集団において、第XⅠ因子の活性化がトロンビン形成に寄与することの証拠であると見做すことができる（Minnema,M.C.ら、*Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.*, 20: 2489 - 2493 (2000)）。別の研究により、冠動脈硬化症の程度と、アルファ1アンチトリプシンとの複合体中の第XⅠa因子との間で正の相関関係が確立される（Murakami,T.ら、*Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.*, 15: 1107 - 1113 (1995)）。別の研究で、患者の中で90パーセント値を超える第XⅠ因子レベルが、静脈血栓症についてその危険性が2.2倍増大したと関連付けられた（Meijers,J.C.M.ら、*N.Engl.J.Med.*, 342: 696 - 701 (2000)）。

【0108】

また、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）またはプロトロンビン時間（PT）アッセイなどのインビトロ凝血アッセイにて、既知のセリンプロテアーゼ阻害剤に比べて改善された活性を有する新たな化合物を見出すことも望ましい（aPTTおよびPTアッセイに関する記載は、Goodnight, S.H.ら、「Screening Tests of Hemostasis」, *Disorders of Thrombin and Hemostasis: A Clinical Guide*, 第2版, pp. 41 - 51, McGraw-Hill, New York (2001)を参照のこと）。

【0109】

以下に例として挙げられるが、それに限定されない、1つまたは複数のカテゴリー：（a）経口バイオアベイラビリティ、半減期およびクリアランスを含む薬物動態学的特徴；（b）薬理学的特徴；（c）必要な用量；（d）血中濃度の最高最低間特性を低減する因子；（e）受容体に活性である薬物の濃度を上昇させる因子；（f）臨床における薬剤-薬剤間相互作用の不利益を低減する因子；（g）有害な副作用の可能性を低減する因子（他の生物学的標的に対する選択性を含む）；および（h）製造のコストまたは成否の可能性を改善する因子において、既知のセリンプロテアーゼ阻害剤に比べて有利かつ改善された特性を有する化合物を見出すこともまた、望ましく、かつ好ましい

【0110】

前臨床的な研究により、動脈血栓症のウサギおよびラットモデルにおいて、止血が維持される用量で、小分子の第XⅠa因子阻害剤の有意な抗血栓効果が証明された（Wong P.C.ら、*American Heart Association Scientific Sessions*, Abstract No 6118, November 12 - 15, 2006; Schumacher,W.ら、*J.Thromb.Haemost.* 3 (Suppl.1): P1228 (2005); Schumacher,W.A.ら、*Eur.J.Pharmacol.*, 167 - 174 (2007)）。さらに、特異的な第XⅠa因子

阻害剤によるインピトロでのaPTTの拡張は、本発明者らの血栓症モデルにおける効果の優れた予測因子である。かくして、インピトロでのaPTT検査はインピボにおける効果の代替試験として用いることができる。

【0111】

本明細書中で用いられる「患者」なる語は全ての哺乳類を包含する。

本明細書中で用いられる「治療する」または「治療」は、哺乳類、特にヒトにおける疾患状態の治療を包含し、(a)疾患状態を阻害すること、即ち、その進行を停止させること；および/または(b)疾患状態を軽減すること、即ち、疾患状態の退縮を引き起こすことを包含する。

【0112】

本明細書中で用いられる「予防」または「防止」は、臨床的な疾患状態が出現する可能性を低減することを目的とした哺乳類、特にヒトにおける亜臨床的な疾患状態の予防的治療にまで及ぶ。一般的な集団に比べて臨床的な疾患状態に罹患するリスクを増大させることが知られている因子に基づき、患者は予防的治療のために選択される。「予防」的治療は(a)一次予防および(b)二次予防に分類できる。一次予防は、未だ臨床的な疾患状態を呈していない対象における治療と定義され、それに対して二次予防は、同じまたは類似の臨床的な疾患状態の2回目の出現を防止するものとして定義される。

【0113】

本明細書中で用いられるように、「リスクの軽減」は、臨床的な疾患状態の発症率を低下させる治療にまで及ぶ。一次および二次予防の治療それ自体がリスクの軽減の例である。

【0114】

「治療上の有効量」は、第XIa因子および/または血漿カリクレインを阻害し、および/または本明細書中で提示される障害を予防もしくは治療するために単独でまたは併用して投与された場合に効果的である本発明の化合物の量を包含するものとする。併用に適用される場合、該語は、組み合わせて、連続して、または同時に投与されるかどうかで予防または治療効果をもたらす活性成分の組み合わせた量をいう。

【0115】

「血栓症」なる語は、本明細書中で用いられるように、血栓の形成または出現；該血管により血液が供給される組織の虚血または梗塞を引き起こし得るような血管における凝血塊の形成をいう。「塞栓形成」なる語は、本明細書中で用いられるように、血流によりその堆積拠点に運搬された凝血塊または異物による動脈の突然の遮断をいう。「血栓塞栓形成」なる語は、本明細書中で用いられるように、血流によりその形成場所から運搬されて別の血管を塞ぐ血栓性物質による血管の閉塞をいう。「血栓塞栓性障害」なる語は、「血栓性」および「塞栓性」障害(上と同義)を含意する。

【0116】

「血栓塞栓性障害」なる語は、本明細書中で用いられるように、動脈性心血管系血栓塞栓性障害、静脈性心血管系または脳血管血栓塞栓性障害、および心臓チャンバーまたは末梢血液循環における血栓塞栓性障害を含む。「血栓塞栓性障害」なる語はまた、本明細書中で用いられるように、限定されないが、不安定狭心症もしくは他の急性冠症候群、心房細動、初回もしくは再発性心筋梗塞、虚血性突然死、一過性脳虚血発作、脳卒中、アテローム動脈硬化症、末梢性閉塞性動脈疾患、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠血栓、大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、ならびに医療用インプラント、デバイス、または血栓症を促進するような人工物の表面に血液を曝露するような治療による血栓症から選択される特定の障害を含む。医療用インプラントまたはデバイスは、例えば、限定されないが、人工弁、人造弁、留置カテーテル、ステント、血液酸素付加装置、シャント、動脈ライン、心臓補助装置および人工心臓もしくは人工心、ならびに血管移植片である。該治療は、例えば、限定されないが、心肺バイパス術、経皮的冠動脈形成術、および血液透析である。別の実施態様において、「血栓塞栓性障害」なる語は、急性冠症候群、脳卒中、深部静脈血栓症、および肺塞栓症を含む。

10

20

30

40

50

【 0 1 1 7 】

別の実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害（ここで、血栓塞栓性障害は、不安定狭心症、急性冠症候群、心房細動、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、脳卒中、アテローム動脈硬化症、末梢性閉塞性動脈疾患、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠血栓、大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、ならびに医療用インプラント、デバイス、または血液が血栓症を促進する人工物の表面に曝されるような治療により引き起こされる血栓症から選択される）の治療方法を提供する。別の実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害（ここで、血栓塞栓性障害は、急性冠症候群、脳卒中、静脈血栓症、心房細動、ならびに医療用インプラントおよびデバイスにより引き起こされる血栓症から選択される）の治療方法を提供する。

10

【 0 1 1 8 】

別の実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害（ここで、血栓塞栓性障害は、不安定狭心症、急性冠症候群、心房細動、心筋梗塞、虚血性突然死、一過性脳虚血発作、脳卒中、アテローム動脈硬化症、末梢性閉塞性動脈疾患、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠血栓、大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、ならびに医療用インプラント、デバイス、または血液が血栓症を促進する人工物の表面に曝されるような治療により引き起こされる血栓症から選択される）の一次予防のための方法を提供する。別の実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害（ここで、血栓塞栓性障害は、急性冠症候群、脳卒中、静脈血栓症、ならびに医療用インプラントおよびデバイスにより引き起こされる血栓症から選択される）の一次予防のための方法を提供する。

20

【 0 1 1 9 】

別の実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害（ここで、血栓塞栓性障害は、不安定狭心症、急性冠症候群、心房細動、再発性心筋梗塞、一過性脳虚血発作、脳卒中、アテローム動脈硬化症、末梢性閉塞性動脈疾患、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠血栓、大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、ならびに医療用インプラント、デバイス、または血液が血栓症を促進する人工物の表面に曝されるような治療により引き起こされる血栓症から選択される）の二次予防のための方法を提供する。別の実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害（ここで、血栓塞栓性障害は、急性冠症候群、脳卒中、心房細動および静脈血栓症から選択される）の二次予防のための方法を提供する。

30

【 0 1 2 0 】

「脳卒中」なる語は、本明細書中で用いられるように、総頸動脈、内頸動脈、または脳内動脈における閉塞性血栓により起こる塞栓性脳卒中またはアテローム血栓性脳卒中を意味する。

【 0 1 2 1 】

血栓症が血管の閉塞（例えば、バイパス手術後の）および再狭窄（例えば、経皮的冠動脈形成術中または後の）を含むことは記載しておくべきである。血栓塞栓性障害は、例えば、限定されないが、アテローム動脈硬化症、外科手術または外科合併症、長期に亘る安静、心房細動、後天性血栓素因、癌、糖尿病、薬物療法またはホルモンの作用、および妊娠合併症の病状により引き起こされることもある。

40

【 0 1 2 2 】

血栓塞栓性障害はアテローム動脈硬化症の患者と関連付けられることが多い。アテローム動脈硬化症の危険因子は、例えば、限定されないが、男性であること、年齢、高血圧、脂質障害、糖尿病である。アテローム動脈硬化症の危険因子は、同時に、アテローム動脈硬化症の合併症、即ち、血栓塞栓性障害の危険因子である。

【 0 1 2 3 】

同様に、心房細動は血栓塞栓性障害と関連付けられることが多い。心房細動およびそれに続く血栓塞栓性障害の危険因子は、循環器疾患、リウマチ性心疾患、非リウマチ性僧帽弁疾患、高血圧性循環器疾患、慢性肺疾患、ならびに多岐に亘る様々な心臓の異常および甲状腺中毒症である。

50

【 0 1 2 4 】

糖尿病はアテローム動脈硬化症および血栓塞栓性障害と関連付けられることが多い。よく見られる 2 型のものの危険因子は、例えば、限定されないが、家族歴、肥満、運動不足、人種 / 民族性、空腹時血糖または糖負荷試験における異常の病歴、妊娠糖尿病の病歴もしくは「ビッグ・ベビー」の分娩歴、高血圧、低 H D L コレステロール、および多嚢胞性卵巣症候群である。

【 0 1 2 5 】

先天性血栓素因の危険因子は、例えば、血液凝固因子の機能獲得型変異、または抗凝固もしくは線維素溶解性経路の機能欠失型変異である。

【 0 1 2 6 】

血栓症は様々なタイプの腫瘍、例えば、膵臓癌、乳癌、脳腫瘍、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、消化器悪性腫瘍、およびホジキン病または非ホジキンリンパ腫と関連する。近年の研究により、血栓症を伴う患者の頻度が一般集団において特定のタイプの癌の頻度を反映することが示唆された (Levitan, N. ら、Medicine (Baltimore), 78(5) : 285 - 291 (1999) ; Levine M. ら、N. Engl. J. Med., 334(11) : 677 - 681 (1996) ; Blom, J. W. ら、JAMA, 293(6) : 715 - 722 (2005))。即ち、男性における血栓症を伴う最も多い癌は前立腺癌、結腸直腸癌、脳腫瘍および肺癌であり、女性においては、乳癌、卵巣癌、および肺癌である。癌患者において見られる静脈血栓塞栓形成 (V T E) 速度は著しく高い。異なるタイプの腫瘍における様々な V T E 速度は、患者集団の選択と関連している可能性が最も高い。血栓症のリスクを有する癌患者は、以下の危険因子のいずれかまたは全てを有する可能性がある : (i) 癌のステージ (即ち、転移の存在)、(i i) 中心静脈カテーテル法を行っていること、(i i i) 外科手術および化学療法を含む抗癌療法、(i v) ホルモン類および抗血管新生薬。故に、血栓塞栓性障害を予防するために進行した癌患者にヘパリンまたは低分子ヘパリンを投与することは臨床現場で一般的に行われることである。多くの低分子量ヘパリン製剤がこの目的のために F D A に認可されている。

【 0 1 2 7 】

医療的な癌患者において V T E の予防を考慮する際には 3 つの主要な臨床的状況が存在する : (i) 患者が長期間病臥中であること ; (i i) 外来患者が化学療法または放射線療法を受けていること ; (i i i) 患者が中心静脈カテーテルを留置されていること。未分画ヘパリン (U F H) および低分子量ヘパリン (L M W H) は、外科手術を受けている患者における有効な抗血栓剤である (Mismetti, P. ら、Brit. J. Surg., 88 : 913 - 930 (2001))。

【 0 1 2 8 】

A . インビトロアッセイ

本発明の化合物の、血液凝固第 X I a、V I I a、I X a、X a、X I I a 因子、血漿カリクレインまたはトロンビンの阻害剤としての有効性は、その各々と関連する精製セリンプロテアーゼおよび適当な合成基質を用いて測定することができる。関連するセリンプロテアーゼによる化学発光基質または蛍光基質の加水分解速度は、本発明の化合物の有無の下で測定された。基質が加水分解されることで p N A (パラニトロアニリン) が放出され、それを吸光度 (4 0 5 n m) の増加を測定することにより分光光度的にモニター観察するか、あるいは、放出される A M C (アミノメチルクマリリン) を、3 8 0 n m の励起に伴う 4 6 0 n m の発光の増加を測定することにより分光蛍光分析的にモニター観察した。阻害剤の存在下における吸光度または蛍光の変化率の減少は酵素の阻害を意味する。かかる方法は当業者に周知のものである。このアッセイの結果は、阻害定数 K i として表される。

【 0 1 2 9 】

第 X I a 因子の測定は、p H 7 . 4 における 5 0 m M H E P E S バッファー (1 4 5 m M N a C l、5 m M K C l、および 0 . 1 % P E G 8 0 0 0 (ポリエチレングリコール (J T Baker または Fisher Scientific) 含有) 中で行われた。測定は、最終濃度 2 5 - 2 0 0 p M (Haematologic Technologies) の精製ヒト第 X I a 因子および 0 . 0 0 0 2

10

20

30

40

50

- 0.001 M の濃度の合成基質 S - 2366 (pyroGlu - Pro - Arg - pNA ; CHROMOGENIX (登録商標) または AnaSpec) を用いて行われた。

【0130】

第 V I I a 因子の測定は、0.005 M 塩化カルシウム、0.15 M 塩化ナトリウム、0.05 M HEPES バッファー (0.1% PEG 8000 含有、pH 7.5) 中で行った。測定は、最終濃度 0.5 - 10 nM の精製ヒト第 V I I a 因子 (Haematologic Technologies) または組み換えヒト第 V I I a 因子 (Novo Nordisk)、10 - 40 nM の濃度の組み換え可溶性組織因子、および 0.001 - 0.0075 M の濃度の合成基質 H - D - Ile - Pro - Arg - pNA (S - 2288 ; CHROMOGENIX (登録商標) または BMPM - 2 ; AnaSpec) を用いて行われた。

10

【0131】

第 I X a 因子の測定は、0.005 M 塩化カルシウム、0.1 M 塩化ナトリウム、0.000001 M レフルダン (Berlex)、0.05 M TRIS 塩基および 0.5% PEG 8000 (pH 7.4) 中で行われた。レフルダンは、市販のヒト第 I X a 因子製品中の少量のトロンピンを阻害するために加えられた。測定は、最終濃度 20 - 100 nM の精製ヒト第 I X a 因子 (Haematologic Technologies) および 0.0004 - 0.0005 M の濃度の合成基質 PCIXA2100 - B (CenterChem) または Pefluor IXa 3688 (H - D - Leu - P h' Gly - Arg - AMC ; CenterChem) を用いて行われた。

【0132】

第 X a 因子の測定は、0.1 M リン酸ナトリウムバッファー (pH 7.5、0.2 M 塩化ナトリウムおよび 0.5% PEG 8000 含有) 中で行った。測定は、最終濃度 150 - 1000 pM の精製ヒト第 X a 因子 (Haematologic Technologies) および 0.0002 - 0.00035 M の濃度の合成基質 S - 2222 (Bz - Ile - Glu (gamma - OMe, 50%) - Gly - Arg - pNA ; CHROMOGENIX (登録商標)) を用いて行われた。

20

【0133】

第 X I I a 因子の測定は、0.05 M HEPES バッファー (pH 7.4、0.145 M NaCl、0.005 M KCl、および 0.1% PEG 8000 含有) 中で行われた。測定は、最終濃度 4 nM の精製ヒト第 X I I a 因子 (American Diagnostica) および 0.00015 M の濃度の合成基質 SPECTROZYME (登録商標) #312 (K - D - CHT - Gly - L - Arg - pNA.2AcOH ; American Diagnostica) を用いて行われた。

30

【0134】

血漿カリクレインの測定は、0.1 M リン酸ナトリウムバッファー (pH 7.5、0.1 - 0.2 M 塩化ナトリウムおよび 0.5% PEG 8000 含有) 中で行われた。測定は、最終濃度 200 pM の精製ヒト血漿カリクレイン (Enzyme Research Laboratories) および 0.00008 - 0.0004 M の濃度の合成基質 S - 2302 (H - (D) - Pro - Phe - Arg - pNA ; CHROMOGENIX (登録商標)) を用いて行われた。

【0135】

トロンピンの測定は、0.1 M リン酸ナトリウムバッファー (pH 7.5、0.2 M 塩化ナトリウムおよび 0.5% PEG 8000 含有) 中で行われた。測定は、最終アッセイ濃度 200 - 250 pM の精製ヒトアルファトロンピン (Haematologic Technologies or Enzyme Research Laboratories) および 0.0002 - 0.00026 M の濃度の合成基質 S - 2366 (pyroGlu - Pro - Arg - pNA ; CHROMOGENIX (登録商標) または AnaSpec) を用いて行われた。

40

【0136】

各プロテアーゼによる基質の加水分解のミカエリス定数 K_m は、25 または 37 で阻害剤の不存在の下で決定された。 K_i 値はプロテアーゼを阻害剤の存在下において基質と反応させることにより決定された。反応は 20 - 180 分間 (時間はプロテアーゼに依存する) 実施され、その速度 (時間に対する吸光度または蛍光の変化率) を測定した。以下の関係式を用いて K_i 値を算出した：

$$(V_{max} * S) / (K_m + S) ;$$

50

$(v_o - v_s) / v_s = I / (K_i (1 + S / K_m))$ (結合部位が1個の場合の競合阻害剤について) ; または

$v_s / v_o = A + (B - A) / (1 + (I / IC_{50})^n)$; および

$K_i = IC_{50} / (1 + S / K_m)$ (競合阻害剤について)

ここで、

v_o は阻害剤の非存在下におけるコントロールの速度 ;

v_s は阻害剤の存在下における速度 ;

V_{max} は最大反応速度 ;

I は阻害剤濃度 ;

A は残存最小活性 (通常は0に固定) ;

B は残存最大活性 (通常は1.0に固定) ;

n はヒル係数 (予測される阻害剤結合部位の数および協同性の尺度) ;

IC_{50} はアッセイ条件下において50%の阻害が得られる阻害剤濃度 ;

K_i は酵素 - 阻害剤複合体の解離定数 ;

S は基質濃度 ;

K_m は基質のミカエリス定数である。

【0137】

化合物の選択性は、該プロテアーゼの K_i 値と対象のプロテアーゼの K_i 値の比を取ることにより判断できる (即ち、第X Ia因子のプロテアーゼPに対する選択性 = プロテアーゼPの K_i / 第X Ia因子の K_i)。 > 20の選択比を有する化合物を選択的であると見做す。

【0138】

本発明の化合物の、血液凝固の阻害剤としての、有効性は、標準的な凝固アッセイまたは改変した凝固アッセイを用いて測定することができる。阻害剤の存在下における血漿凝固時間の延長は抗血液凝固作用の指標となる。相対的血液凝固時間は、阻害剤存在下における血液凝固時間を、阻害剤非存在下における血液凝固時間で割ったものである。このアッセイの結果は、凝固時間を50または100%まで増大させるのに必要な阻害剤濃度である、各々、 $IC_{1.5x}$ または IC_{2x} として表される。 $IC_{1.5x}$ または IC_{2x} は、 $IC_{1.5x}$ または IC_{2x} に及ぶ阻害剤濃度を用い、相対的血液凝固時間と阻害剤濃度のプロットの線形補間により求められる。

【0139】

血液凝固時間は、クエン酸塩添加正常ヒト血漿および多くの実験動物 (例えば、ラットまたはウサギ) から得た血漿を用いて測定される。化合物を10 mM DMSOストックから始めて血漿中に希釈する。DMSOの最終濃度は2%未満とする。結晶凝固アッセイは自動血液凝固測定装置 (シスメックス (SYSMEX) (登録商標)、デイド - ベーリング、イリノイ州) で行われる。同様に、血液凝固時間は本発明の化合物を投与した実験動物またはヒトから求めることができる。

【0140】

活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) は、アクチン (ACTIN) (登録商標) FSL (デイド - ベーリング、イリノイ州) を用いて添付説明書の指示に従い測定される。血漿 (0.05 mL) を37 °Cで1分間加温する。アクチン (登録商標) FSL (0.05 mL) を該血漿に加え、さらに2 ~ 5分間インキュベートする。塩化カルシウム (25 mM、0.05 mL) を反応混合物に加えて凝固を開始させる。血液凝固時間は、塩化カルシウムを添加した瞬間から血餅が検出されるまでの時間 (秒) である。

【0141】

プロトロンビン時間 (PT) は、トロンボプラスチン (トロンボプラスチンCプラスまたはインノビン (INNOVINE) (登録商標)、デイド - ベーリング、イリノイ州) を用いて添付説明書の指示に従い測定される。血漿 (0.05 mL) を37 °Cで1分間加熱する。トロンボプラスチン (0.1 mL) を該血漿に加えて凝固を開始させる。血液凝固時間は、トロンボプラスチンを添加した瞬間から血餅が検出されるまでの時間 (秒) である。

【 0 1 4 2 】

下記に示される具体的な実施例の化合物を上記される第 X I a 因子アッセイにて試験し、第 X I a 因子阻害活性を有することが判明した。 $\leq 10 \mu\text{M}$ (10000 nM) の一連の第 X I a 因子阻害活性 (K_i 値) が観察された。第 X I a 因子の K_i 値を次の実施例について 37 で測定した。

【 0 1 4 3 】

【表 4】

表 1

実施例番号	第 X I a 因子 K_i (nM)
1	17.89
2	2177.00
3	41.87
4	1495.00
5	825.00
6	627.40
7	708.00
8	1337.00
9	2065.00
10	2621.00
11	73.61
12	81.83
13	34.33
14	336.30
15	812.00
16	73.25
17	104.20
18	54.32
19	595.90
20	9293.00
21	14.09
22	<5.00
23	156.90
24	153.30
25	<5.00
26	64.08
27	39.08
28	338.00
29	1405.00
30	2197.00
31	811.20

【 0 1 4 4 】

10

20

30

40

【表 5】

表 1

実施例番号	第X I a因子K i (nM)
32	17.43
33	6.24
34	<5.00
35	216.30

□

10

【0145】

V. 医薬組成物、製剤および合剤

本発明の化合物は、錠剤、カプセル剤（それぞれ、徐放性製剤または放出遅延製剤を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁液、シロップ剤および乳剤といった経口投与剤形で投与することができる。それらはまた、静脈内（ボラスまたは点滴）、腹腔内、皮下、または筋肉内剤形の全て製剤学分野の当業者に周知である投与剤形を用いて投与することができる。それらはそれ自体のみで投与されてもよいが、通常、投与経路および標準的な製剤学的基準に基づき選択される医薬的担体と共に投与されるであろう。

【0146】

20

「医薬組成物」なる語は、本発明の化合物を少なくとも1つのさらなる医薬的に許容される担体と組み合わせて含む組成物を意味する。「医薬的に許容される担体」は、投与経路および投与剤形の性質に依存する、哺乳類、特にヒトへの生理活性薬剤の送達分野で一般的に許容される媒体、例えば、佐剤、希釈剤などの賦形剤もしくはベヒクル、保存料、増量剤、流動性制御剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味料、香料、芳香剤、抗菌剤、抗真菌剤、滑沢剤および分散剤を意味する。医薬的に許容される担体は、当業者に周知の数多くの因子に従い製剤化される。これらは、例えば、限定されないが、製剤化される活性薬剤の種類および性質；薬剤を含む組成物が投与される対象；該組成物の意図される投与経路；目標の治療指標である。医薬的に許容される担体は水性および非水性の液体媒体、ならびに様々な固形および半固形の投与剤形を含む。かかる担体は活性成分に加えて数多くの異なる成分および添加剤を含み得、かかるさらなる成分は、当業者に周知の様々な理由、例えば、活性薬剤の安定化、結合剤などの理由で該生成物剤に含まれる。適切な医薬的に許容される担体およびそれらの選択に關与する因子に關する記述は、容易に入手できる様々な情報源、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (1990)に見られる。

30

【0147】

本発明の化合物の用量レジメンは、当然のことながら、特定の薬剤の薬物動態学的性質ならびにその投与方法および投与経路；レシピエントの種、年齢、性別、健康状態、医学的状态、および体重；症状の性質および度合い；現在行われている治療の種類；治療頻度；投与経路、患者の腎機能および肝機能、ならびに目的とする効果といった周知の因子に依存して異なる。医師または獣医師は血栓塞栓性障害を予防、対抗、またはその進行を停止させるために必要な薬剤の有効量を決定、処方することができる。

40

【0148】

一般的な指標として、各活性成分の1日あたりの経口投与量は、指示された効果に用いる場合、1日あたり約0.001から約1000mg/kg体重、好ましくは約0.01から約100mg/kg体重、最も好ましくは約0.1から約20mg/kg/日の範囲にある。静脈内投与の場合、もっとも好ましい用量は持続静注において約0.001から約10mg/kg/分の範囲にある。本発明の化合物は1日あたり単回投与でもよく、あるいは、1日あたりの総用量を1日2、3、または4回に分割した用量で投与してもよい。

【0149】

50

本発明の化合物はまた、非経口投与（例えば、静脈内、動脈内、筋肉内もしくは皮下）で投与されてもよい。静脈内または動脈内投与される場合、投与量は連続的または断続的に投与されてもよい。さらに、製剤は、活性薬理成分を徐放するために筋肉内または皮下送達用を開発されてもよい。一の実施態様において、医薬組成物は固形製剤、例えば、噴霧乾燥組成物であり、そのまま用いられてもよく、あるいは医師または患者が使用前に溶媒および/または希釈剤を加えてもよい。

【0150】

本発明の化合物は、適切な経鼻用ベヒクルを局所的に用いた経鼻投与剤形、または経皮パッチを用いた経皮経路で投与することができる。経皮送達システムの剤形で投与される場合、用量の投与は、当然のことながら、用量レジメンを通して断続的ではなく連続的なものとなる。

10

【0151】

該化合物は、典型的には、意図される投与剤形、例えば、経口錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、およびシロップ剤などに基づき、一般的な製剤学的基準に一致して適切に選択される適切な医薬的希釈剤、賦形剤または担体（本明細書中では医薬的担体と総称する）との混合物において投与される。

【0152】

例えば、錠剤またはカプセル剤の剤形における経口投与では、活性薬剤成分は経口用の無毒な医薬的に許容される不活性な担体、例えば、ラクトース、デンプン、スクロース、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトールなどと組み合わせて投与することができ；液剤の剤形の経口投与では、経口薬剤成分は任意の経口用の無毒な医薬的に許容される不活性な担体、例えば、エタノール、グリセロール、水などと組み合わせて投与することができる。さらに、望ましいまたは必要な場合、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、および着色料もまた、混合物に組み込まれてもよい。適切な結合剤は、例えば、デンプン、ゼラチン、グルコースもしくはベータ-ラクトースといった天然糖、トウモロコシ甘味料、天然もしくは合成ゴム（アカシア粘液、トラガカントもしくはアルギン酸ナトリウムなど）、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどである。これらの投与剤形に用いられる滑沢剤は、例えば、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどである。崩壊剤は、例えば、限定されないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどである。

20

30

【0153】

本発明の化合物はまた、小単ラメラ小胞、大単ラメラ小胞、および多重膜小胞といったリポソーム送達システムの剤形において投与することができる。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミン、またはホスファチジルコリンといった様々なリン脂質から調製することができる。

【0154】

本発明の化合物はまた、標的指向化が可能な薬剤単体としての可溶性ポリマーと組み合わせて投与されてもよい。かかるポリマーは、例えば、ポリビニルピロリドン、ピラン共重合体、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トアミドフェノール、またはパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシド-ポリリジンである。さらに、本発明の化合物は、薬剤の放出制御の達成に有用な種類の生物分解性ポリマー類、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸およびポリグリコール酸の共重合体、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル類、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアシレート、およびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロック共重合体と組み合わせて投与されてもよい。固溶体は固体分散体とも称される。ある実施態様において、本明細書に記載の化合物を噴霧乾燥分散体（SDD）として処方する。SDDはポリマーマトリックス中の薬物の単相非晶質分子分散体である。それは薬物およびポリマーを溶媒（例えば、アセトン、メタノール

40

50

等)に溶解させ、該溶液を噴霧乾燥させることにより調製される固溶体である。溶滴から溶媒が速やかに蒸発し、ポリマーと薬物の混合物が固化し、薬物が非晶質分子分散体として非晶質形態にてトラップされる。

【0155】

投与に適した投与剤形(医薬組成物)は、用量単位当たり約1ミリグラムから約1000ミリグラムの活性成分を含んでいてもよい。これらの医薬組成物において、活性成分は、一般的に、該医薬組成物の総重量の約0.1 - 95重量%の量において存在するであろう。

【0156】

ゼラチンカプセルは活性成分および粉末の担体、例えば、ラクトース、デンプン、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などを含んでいてもよい。同様の希釈剤が圧縮錠剤の製造に用いることができる。錠剤およびカプセル剤は共に、長時間に亘り薬剤の継続的な放出を提供する徐放性製剤として製造されてもよい。圧縮錠剤は、任意の不快感をマスクするために糖衣またはフィルムコーティングされてもよく、あるいは、胃腸管における選択的な崩壊のために腸溶性コーティングが施されてもよい。

【0157】

経口投与用の液剤剤形は患者が服薬しやすくするため、着色料および香料を含んでもよい。

【0158】

一般的に、水、適切な油脂、生理食塩水、デキストロース(グルコース)水溶液、および関連する糖の溶液、ならびにプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなどのグリコール類は、非経口溶液の適切な担体である。非経口投与用の溶液は、活性成分の水溶性の塩、適切な安定化剤、および必要な場合、緩衝物質を含んでいてもよい。亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、またはアスコルビン酸は、単独または組み合わせにおいて、適切な安定化剤である。クエン酸およびその塩、ならびにEDTAナトリウムも用いられる。さらに、非経口溶液は、塩化ベンザルコニウム、メチル - またはプロピルパラベン、およびクロロブタノールなどの防腐剤を含んでいてもよい。

【0159】

適切な医薬的担体は、この分野のスタンダードなテキストであるRemington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Companyに記載される。

【0160】

本発明の化合物が別の抗凝固剤と組み合わせられる場合、例えば、日用量は患者の体重1kgあたり約0.1から約100ミリグラムの本発明の化合物および約0.1から約100ミリグラムの別の抗凝固剤となろう。経口投与錠剤の場合、一般的に、本発明の化合物は約5から約300ミリグラム/投与単位、第2の抗凝固剤は約1から約500ミリグラム/投与単位で存在する。

【0161】

本発明の化合物が抗血小板薬と組み合わせ投与される場合、一般的な指標として、典型的には日用量は患者の体重1キログラムあたり約0.01から約300ミリグラムの本発明の化合物および約50から約150ミリグラムの抗血小板薬、好ましくは約0.1から約4ミリグラムの本発明の化合物および約1から約3ミリグラムの抗血小板薬となろう。

【0162】

本発明の化合物が血栓溶解剤と組み合わせ投与される場合、典型的には、日用量は、患者の体重1キログラムあたり約0.1から約100ミリグラムの本発明の化合物になり、血栓溶解剤に関しては、本発明の化合物と組み合わせられる場合、単独で投与される場合の通常の用量を約50 - 80%減らしてもよい。

【0163】

特に単一投与単位として提供される場合、組み合わせられた活性成分間の化学的相互作用が起こる可能性がある。このため、本発明の化合物および第2の治療薬が単一の投与単位

10

20

30

40

50

に組み合わせられる場合、それらは、活性成分が単一の投与単位に組み合わせられるが、活性成分間の物理的接触は最小限に抑えられる（即ち、軽減される）ように単一投与単位に製剤化される。例えば、1つの活性成分が腸溶性コーティングされてもよい。1つの活性成分を腸溶性コーティングすることにより、組み合わせられた活性成分間の物理的接触が最小限になるだけでなく、これらの成分の1つは胃で放出されずに小腸で放出されるようになり、これらの成分の1つを胃腸管内において放出制御することが可能となる。活性成分の1つは、胃腸管内を通し持続放出に作用し、組み合わせられた活性成分の物理的接触を最小限にするように働く物質によりコーティングされてもよい。さらに、持続放出成分は、該成分の放出が小腸でのみ起こるようにさらに腸溶性コーティングされてもよい。さらなる別のアプローチは、1つの成分を持続および/または腸放出ポリマーでコーティングし、活性成分をさらに分離するため、他の成分を低粘度グレードのヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）もしくは当業者に周知の別の物質などのポリマーでコーティングした組み合わせ産物の製剤に関連する。該ポリマーコーティングは、他の成分との相互作用に対するさらなるバリアーとして機能する。

【0164】

本発明の組み合わせ製剤における成分間の接触を最小限にするためのこれらのならびに別の方法は、単一投与剤形で投与されるか、または別々の剤形だが同時に同じ方法で投与されるかにかかわらず、本開示に触れた当業者には容易に明らかとなる。

【0165】

別の実施態様において、本発明は、カリウムチャネル開口薬、カリウムチャネル遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、 Na^+/H^+ 交換輸送体阻害剤、抗不整脈薬、抗アテローム硬化薬、抗凝固剤、抗血栓剤、血栓溶解促進剤、フィブリノーゲンアンタゴニスト、利尿薬、降圧剤、ATPase阻害剤、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ阻害剤、抗糖尿病薬、抗炎症薬、抗酸化剤、血管新生モジュレーター、骨粗鬆症治療薬、ホルモン補充療法、ホルモン受容体モジュレーター、経口避妊薬、抗肥満薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗増殖薬、抗腫瘍薬、抗潰瘍薬および胃食道逆流症治療薬、成長ホルモン剤および/または成長ホルモン分泌促進薬、甲状腺ホルモン模倣薬、感染症治療薬、抗ウィルス薬、抗菌薬、抗真菌薬、コレステロール/脂質低下薬および脂質プロファイル療法、ならびに虚血プレコンディショニングおよび/または心筋収縮不全を模倣する薬剤、またはそれらの組み合わせから選択されるさらなる治療薬を含む医薬組成物を提供する。

【0166】

別の実施態様において、本発明は、抗不整脈薬、降圧薬、抗凝固剤、抗血小板薬、トロンビン阻害剤、血栓溶解剤、線維素溶解薬、カルシウムチャネル遮断薬、カリウムチャネル遮断薬、コレステロール/脂質低下薬、またはそれらの組み合わせから選択されるさらなる治療薬を含む医薬組成物を提供する。

【0167】

別の実施態様において、本発明は、ワルファリン、未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、合成5糖類、ヒルジン、アルガトロバン、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、スリンダク、インドメタシン、メフェナム酸塩、ジピリダモール、ドロキシカム、ジクロフェナク、スルフィンピラゾン、ピロキシカム、チクロピジン、クロピドグレル、チロフィバン、エプチフィバチド、アブシキシマブ、メラガトラン、キシメラガトラン、ジスルファトヒルジン、組織プラスミノゲンアクチベーター、改変型組織プラスミノゲンアクチベーター、アニストレプラーゼ、ウロキナーゼ、およびストレプトキナーゼ、またはそれらの組み合わせから選択される治療薬を含む医薬組成物を提供する。

【0168】

別の実施態様において、本発明は、さらなる治療薬が、ACE阻害剤、AT-1受容体アンタゴニスト、ベータ-アドレナリン受容体アンタゴニスト、ETA受容体アンタゴニスト、デュアルETA/AT-1受容体アンタゴニスト、レニン阻害剤（アリスキリン）およびバソペプチダーゼ阻害剤から選択される降圧薬、IKur阻害剤から選択される抗

10

20

30

40

50

不整脈薬、トロンビン阻害剤、アンチトロンビン - I I I アクチベーター、ヘパリン副因子アクチベーター、他の第 X I a 因子阻害剤、他のカリクレイン阻害剤、プラスミノゲンアクチベーターインヒビター (P A I - 1) アンタゴニスト、トロンビン活性化線溶阻害因子 (T A F I) 阻害剤、第 V I I a 因子阻害剤、第 I X a 因子阻害剤、および第 X a 因子阻害剤から選択される抗凝固剤、または G P I I b / I I I a 遮断薬、G P I b / I X 遮断薬、プロテアーゼ活性化受容体 1 (P A R - 1) アンタゴニスト、プロテアーゼ活性化受容体 4 (P A R - 4) アンタゴニスト、プロスタグランジン E 2 受容体 E P 3 アンタゴニスト、コラーゲン受容体アンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ - I I I 阻害剤、P 2 Y ₁ 受容体アンタゴニスト、P 2 Y _{1 2} アンタゴニスト、トロンボキサン受容体アンタゴニスト、シクロオキシゲナーゼ - 1 阻害剤、およびアスピリンから選択される抗血小板薬、またはそれらの組み合わせから選択されるものである医薬組成物を提供する。

10

【 0 1 6 9 】

別の実施態様において、本発明は、さらなる治療薬が、抗血小板薬またはその組み合わせである医薬組成物を提供する。

【 0 1 7 0 】

別の実施態様において、本発明は、さらなる治療薬が、抗血小板薬クロピドグレルである医薬組成物を提供する。

【 0 1 7 1 】

本発明の化合物は単独で投与されてもよく、あるいは1つまたはそれ以上のさらなる治療薬と組み合わせて投与されてもよい。「組み合わせで投与される」または「組み合わせ療法」により、本発明の化合物および1つまたはそれ以上のさらなる治療薬が治療される哺乳類に併用されることを意味する。組み合わせで投与される場合、各成分は同時または時間差で任意の順序において異なる時点で投与されてもよい。故に、各成分は、別々であるが目的の治療効果が提供されるに十分に近接した時点において投与されてもよい。

20

【 0 1 7 2 】

本発明の化合物と組み合わせて投与することができる化合物は、例えば、限定されないが、抗凝固剤、抗トロンビン薬、抗血小板薬、線維素溶解促進薬、脂質低下薬、降圧薬、および抗虚血薬である。

【 0 1 7 3 】

本発明の化合物と組み合わせて用いられ得る他の抗凝固剤（または血液凝固阻害剤）は、例えば、ワルファリン、ヘパリン（未分画ヘパリンまたはいずれの市販の低分子量ヘパリン、例えば、ラブノックス（LOVENOX）（登録商標））、合成5糖類、直接作動性トロンビン阻害剤（ヒルジンおよびアルガトロバン）、ならびに他の第 V I I a 因子阻害剤、第 I X a 因子阻害剤、第 X a 因子阻害剤（例えば、アリクストラ（ARIXTRA）（登録商標））、アピキサバン、リパロキサバン、L Y - 5 1 7 7 1 7、D U - 1 7 6 b、D X - 9 0 6 5 a、ならびに W O 9 8 / 5 7 9 5 1、W O 0 3 / 0 2 6 6 5 2、W O 0 1 / 0 4 7 9 1 9、および W O 0 0 / 0 7 6 9 7 0 で開示されるもの）、第 X I a 因子阻害剤、ならびに当業者に周知の活性化 T A F I 阻害剤および P A I - 1 阻害剤である。

30

【 0 1 7 4 】

「抗血小板薬（または血小板阻害薬）」なる語は、本明細書中で用いられるように、例えば、血小板の凝集、接着または顆粒内容物分泌を阻害することにより血小板の機能を阻害する薬剤を意味する。かかる薬剤は、例えば、限定されないが、様々な周知の非ステロイド性抗炎症薬（N S A I D）（アセトアミノフェン、アスピリン、コデイン、ジクロフェナク、ドロキシカム、フェンタニル、イブプロフェン、インドメタシン、ケトロラク、メフェナム酸塩、モルヒネ、ナプロキセン、フェナセチン、ピロキシカム、スフェンタニル、スルフィンピラゾン、スリダク）およびその医薬的に許容される塩またはプロドラッグである。N S A I D の内、アスピリン（アセチルサリチル酸または A S A）およびピロキシカムが好ましい。他の適切な血小板阻害薬は、例えば、糖タンパク質 I I b / I I I a アンタゴニスト（例えば、チロフィバン、エプチフィバチド、アブキシマブ、およびインテグレリン）、トロンボキサン - A 2 - 受容体アンタゴニスト（例えば、イフェト

40

50

ロバン)、トロンボキササンA-シンターゼ阻害剤、ホスホジエステラーゼ-I I I (P D E - I I I) 阻害剤(例えば、ジピリダモール、シロスタゾール)、およびP D E - V 阻害剤(例えば、シルデナフィル)、プロテアーゼ活性化受容体1(P A R - 1)アンタゴニスト(例えば、E - 5 5 5 5、S C H - 5 3 0 3 4 8、S C H - 2 0 3 0 9 9、S C H - 5 2 9 1 5 3 およびS C H - 2 0 5 8 3 1)、ならびにそれらの医薬的に許容される塩またはプロドラッグである。

【0175】

本発明の化合物と、または本発明の化合物およびアスピリンと組み合わせて用いられ得る適切な抗血小板薬の他の例は、A D P (アデノシン二リン酸)受容体アンタゴニスト、好ましくはプリン受容体P 2 Y₁ およびP 2 Y_{1,2} のアンタゴニストであり、P 2 Y_{1,2} 含有より好ましい。好ましいP 2 Y_{1,2} 受容体アンタゴニストは、例えば、クロピドグレル、チクロピジン、プラスグレル、チカグレロール、およびカングレロール(Cangrelor)、ならびにそれらの医薬的に許容される塩またはプロドラッグである。使用に際しアスピリンに比べて胃腸管に対する影響が穏やかであることが知られているため、チクロピジンおよびクロピドグレルも好ましい化合物である。クロピドグレルがさらに好ましい薬剤である。

10

【0176】

好ましい例は、本発明の化合物、アスピリン、および別の1つの抗血小板薬の3つを組み合わせたものである。好ましくは、抗血小板薬はクロピドグレルまたはプラスグレルであり、より好ましくは、クロピドグレルである。

20

【0177】

「トロンピン阻害剤(または抗トロンピン薬)」なる語は、本明細書中で用いられるように、セリンプロテアーゼトロンピンの阻害剤を意味する。トロンピンを阻害することにより、様々なトロンピンを介したプロセス、例えば、トロンピンを介した血小板の活性化(即ち、例えば、血小板凝集および/またはセロトニンを含む血小板顆粒内容物の分泌)および/またはフィブリンの形成が妨害される。数多くのトロンピン阻害剤が当業者に周知であり、これらの阻害剤を本発明の化合物と組み合わせて用いられることが意図される。かかる阻害剤は、例えば、限定されないが、ボロアルギニン誘導体、ボロペプチド、ヘパリン、ヒルジン、アルガトロバン、ダビガトラン、A Z D - 0 8 3 7、ならびにW O 9 8 / 3 7 0 7 5 およびW O 0 2 / 0 4 4 1 4 5 で開示されるもの、ならびにそれらの医薬的に許容される塩およびプロドラッグである。ボロアルギニン誘導体およびボロペプチドは、N - アセチルおよびボロン酸のペプチド誘導体、例えば、リシン、オルニチン、アルギニン、ホモアルギニンのC - 末端のα - アミノボロン酸誘導体およびそれらの対応するイソチオウロニウムアナログを含む。「ヒルジン」なる語は、本明細書中で用いられるように、ジスルファートヒルジンといったヒルジンの適切な誘導体またはアナログ(本明細書中ではヒルログと呼ぶ)を含む。

30

【0178】

「血栓溶解(または線維素溶解)薬(または血小板溶解薬もしくは線溶剤)」なる語は、本明細書中で用いられるように、血餅(血栓)を溶解する薬剤を意味する。かかる薬剤は、例えば、組織プラスミノゲンアクチベーター(T P A、天然または組み換え)およびその修飾体、アニストレプラーゼ、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ、テネクテプラーゼ(T N K)、ラノテプラーゼ(n P A)、第V I I a 因子阻害剤、トロンピン阻害剤、第I X a、X a およびX I a 因子阻害剤、P A I - I 阻害剤(即ち、組織プラスミノゲンアクチベーターインヒビターの失活剤)、活性化T A F I の阻害剤、アルファ - 2 - アンチプラスミン阻害剤、およびアニソイル化プラスミノゲンストレプトキナーゼアクチベーター複合体、ならびにそれらの医薬的に許容される塩またはプロドラッグである。

40

「アニストレプラーゼ」なる語は、本明細書中で用いられるように、例えば、欧州特許出願番号第028489号に開示されるアニソイル化プラスミノゲンストレプトキナーゼアクチベーター複合体であり、その開示を引用により本明細書中に取り込む。用語「ウロキナーゼ」は、本明細書中で用いられるように、2本鎖および1本鎖のウロキナーゼを意

50

味すると意図され、後者を本明細書中においてプロウロキナーゼと呼ぶ。

【0179】

本発明の化合物と組み合わせて用いられ得る適切なコレステロール/脂質低下薬および脂質プロファイル治療薬の例は、例えば、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤（例えば、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、および他のスタチン類）、低密度リポタンパク質（LDL）受容体活性モジュレーター（例えば、HOE-402、PCSK9阻害剤）、胆汁酸捕捉剤（例えば、コレスチラミンおよびコレスチポル）、ニコチン酸またはその誘導体（例えば、NIASPAN（登録商標））、GPR109B（ニコチン酸受容体）モジュレーター、フェノフィブール酸誘導体（例えば、ゲムフィブロジル、クロフィブレート、フェノフィブレートおよびベザフィブレート）および他のペルオキシソーム増殖剤活性化受容体（PPAR）アルファモジュレーター、PPARデルタモジュレーター（例えば、GW-501516）、PPARガンマモジュレーター（例えば、ロシグリタゾン）、PPARアルファ、PPARガンマおよびPPARデルタの様々な組み合わせの活性をモジュレートする複数の機能を有する化合物、プロブコールまたはその誘導体（例えば、AGI-1067）、コレステロール吸収阻害剤およびまたはニーマン・ピックC1様トランスポーター阻害剤（例えば、エゼチミベ）、コレステロールエステル転送タンパク阻害剤（例えば、CP-529414）、スクアレンシンターゼ阻害剤およびまたはスクアレンエポキシダーゼ阻害剤またはそれらの混合物、アシルCoA・コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ACAT）1阻害剤、ACAT2阻害剤、デュアルACAT1/2阻害剤、回腸胆汁酸輸送阻害剤（またはアピカルナトリウム共依存性胆汁酸輸送阻害剤）、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク阻害剤、肝臓X受容体（LXR）アルファモジュレーター、LXRベータモジュレーター、LXRデュアルアルファ/ベータモジュレーター、FXRモジュレーター、オメガ3脂肪酸（例えば、3-PUFA）、植物スタノールおよび/または植物スタノールの脂肪酸エステル（例えば、ベネコール（BENECOL）（登録商標）マーガリンに用いられるシトスタノールエステル）、内皮リパーゼ阻害剤、およびコレステロールの逆転送を活性化するHDL機能模倣剤（例えば、アポAⅠ誘導体またはアポAⅠペプチド模倣剤）である。

【0180】

本発明の化合物はまた、例えば、トロンビン、第VIIa、IXa、Xa、XIa因子、および/または血漿カリクレインの阻害に関連する試験またはアッセイの品質基準またはコントロールとして、スタンダードまたはリファレンス化合物として有用である。かかる化合物は、市販のキット、例えば、トロンビン、第VIIa、IXa、Xa、XIa因子および/または血漿カリクレインに関わる薬学研究に用いるための市販のキットにおいて提供することができる。例えば、本発明の化合物は、その既知の活性を未知の活性を有する化合物と比較するアッセイにおけるリファレンスとして用いることができる。これにより、そのアッセイが正しく行われたことを実施者が確認し、特に、試験化合物がリファレンス化合物の誘導体である場合、比較の根拠が提供される。新たなアッセイまたはプロトコルを開発する場合、本発明の化合物はそれらの有効性の評価に用いることができる。

【0181】

本発明の化合物はまた、トロンビン、第VIIa、IXa、Xa、XIa因子、および/または血漿カリクレインが関与する診断アッセイに用いられてもよい。例えば、未知のサンプルにおけるトロンビン、第VIIa、IXa、Xa、XIa、および/または血漿カリクレインの存在は、関連する発色性基質（例えば、第XIa因子の場合はS2366）、および適宜本発明の化合物の1つを一連の試験サンプル含有溶液に加えることにより決定することができる。pNAの産生が試験サンプルを含む溶液で観察されるが、本発明の化合物の存在下では観察されない場合、第XIa因子が存在したと結論される。

【0182】

標的プロテアーゼに対し0.001 μM以下のK_i値を有し、他のプロテアーゼに対し0.1 μM以上のK_i値を有する本発明の非常に強力かつ選択的である化合物は、血清サ

10

20

30

40

50

ンプルにおけるトロンビン、第ⅤⅠⅠa、ⅠⅩa、Ⅹa、ⅩⅠa因子、および/または血漿カリクレインの定量化に関する診断アッセイに用いることもできる。例えば、血清サンプル中の第ⅩⅠa因子の量は、本発明の強力な第ⅩⅠa因子阻害剤を用い、関連する発色性基質S2366の存在下においてプロテアーゼ活性を注意深く滴定することにより決定することができる。

【0183】

本発明の化合物はまた、製造品も包含する。本明細書中で用いられるように、製造品は、例えば、限定されないが、キットおよびパッケージを包含すると意図される。本発明の製造品は、(a)第1の容器；(b)第1の容器内に位置する医薬組成物（ここで、該組成物は、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む第1の治療薬を含む）；(c)該医薬組成物が血栓塞栓性および/または炎症性障害（上と同義）の治療に用いることができる旨を記載した添付説明書を含む。別の実施態様において、該添付説明書には、該医薬組成物が第2の治療薬と組み合わせて（上と同義）、血栓塞栓性および/または炎症性障害の治療に用いることができる旨が記載される。該製造品はさらに、(d)第2の容器（ここで、構成要素(a)および(b)は第2の容器内に位置し、構成要素(c)は第2の容器内または容器外に位置する）を含んでいてもよい。第1および第2の容器内に位置するとは、各容器が該アイテムをその領域内に保持することを意味する。

10

【0184】

第1の容器は、医薬組成物の保持に用いられる容器である。この容器は、製造、貯蔵、運搬、および/または個別/大量販売のためのものである。第1の容器は、ボトル、ジャー、バイアル、フラスコ、シリンジ、チューブ（例えば、クリーム製剤用のもの）、または医薬製剤の製造、保持、貯蔵、または流通に用いられる任意の別の容器を包含するものとする。

20

【0185】

第2の容器は、第1の容器、および適宜添付説明書を保持するために用いられるものである。第2の容器の例は、例えば、限定されないが、箱（例えば、ダンボールまたはプラスチック）、木箱、紙箱（carton）、袋（例えば、紙またはプラスチックの袋）、ポーチ、および布袋（sack）である。添付説明書は、テープ、接着剤、ホッチキス、または他の付着方法により第1の容器に物理的に付着していてもよいが、または、第1の容器と物理的に付着する手段を用いることなく第2の容器内に置かれていてもよい。あるいは、添付説明書は第2の容器の外に位置していてもよい。第2の容器の外に位置する場合、添付説明書はテープ、接着剤、ホッチキス、または他の付着方法により物理的に付着していることが好ましい。あるいは、物理的に付着することなく第2の容器に近接または接触した状態であってもよい。

30

【0186】

添付説明書は、第1の容器内に位置する医薬組成物に関連する情報が記載されたラベル、タグ、マーカなどである。該情報は、通常、該製造品が販売される地域を管理する規制当局（例えば、アメリカ食品医薬品局）により決定されるであろう。好ましくは、添付説明書は、特に、該医薬組成物が認可された事柄の表示を記載したものである。添付説明書は、それ上またはそれ内に含まれる情報が識別可能な任意の材料で作られていてもよい。好ましくは、添付説明書は、それ上に目的の情報が形成される（例えば、印刷または貼り付ける）印刷可能な材料（例えば、紙、プラスチック、ダンボール、ホイール、紙またはプラスチック製のシール）である。

40

【0187】

本発明の別の特徴は、発明を説明する目的で提供され、その限定を意図するものはない、以下の例示としての実施態様の記載から明らかとなる。以下の実施例は、本明細書中で開示される方法を用いて製造、単離、および特徴付けられた。

【0188】

ⅤⅠ．スキームを用いる一般的合成

本発明の化合物は、有機化学の分野の当業者に利用可能な多くの方法により合成され得

50

る。本発明の化合物を調製するための一般的合成スキームを以下に記載する。これらのスキームは例示であって、当該分野の当業者が本明細書に開示の化合物を調製するのに用いる可能性のある技法を限定するものではない。本発明の化合物を調製する別法は当業者に明らかである。また、その合成における種々の工程は、所望の化合物を製造するのに別の反応経路で実施されてもよい。

【0189】

一般的スキームに記載の方法により調製される本発明の化合物の例を、後記する中間体および実施例のセクションに示す。実施例の化合物は、典型的には、ラセミ混合物として調製される。ホモキラルな実施例の化合物の調製は当業者に公知の技法により実施されてもよい。例えば、ホモキラル化合物はラセミ生成物をキラル相プレパラティブHPLCで分離することで調製されてもよい。あるいはまた、実施例の化合物はエナンチオマーに富む生成物を得るのに既知の方法により調製されてもよい。これらは、以下に限定されないが、キラル補助官能基を、変形物質のジアステレオ選択性を調整するのに供するラセミ中間体に組み入れ、キラル補助基を切断してエナンチオに富む生成物を得ることを包含する。

10

【0190】

本発明の化合物は、有機合成の分野における当業者に既知の多数の方法にて、調製され得る。本発明の化合物は、以下に記載の方法を、合成有機化学の分野にて既知の合成方法と一緒に用いて、あるいは該方法に当業者が認識しうる変形を加えることにより、合成され得る。好ましい方法は、限定されないが、後記される方法を包含する。その反応は、変換が行われるのに利用され、その変換に適する試薬および材料に適切な溶媒または混合溶媒において行われる。分子上に存在する官能基が提案される変換と整合性がなければならぬことは有機合成の分野の当業者であれば理解するであろう。このことは、時に、本発明の所望の化合物を得るために、合成工程の順序を修飾するか、あるいは一の特定のプロセススキームを別のプロセススキームに優先して選択する、判断を要求するであろう。

20

【0191】

この分野でのいずれかの合成経路を計画するにおいてもう一つ別の考慮すべき大きな要因が、本発明にて記載される化合物に存在する反応性官能基を保護するために用いる保護基の賢明な選択にあることも理解されよう。当業者に対して様々な選択肢を提供する信頼できるアカウントがグリーンらの文献である(Protective Groups in Organic Synthesis、第4版、Wiley - Interscience (2006))。

30

【0192】

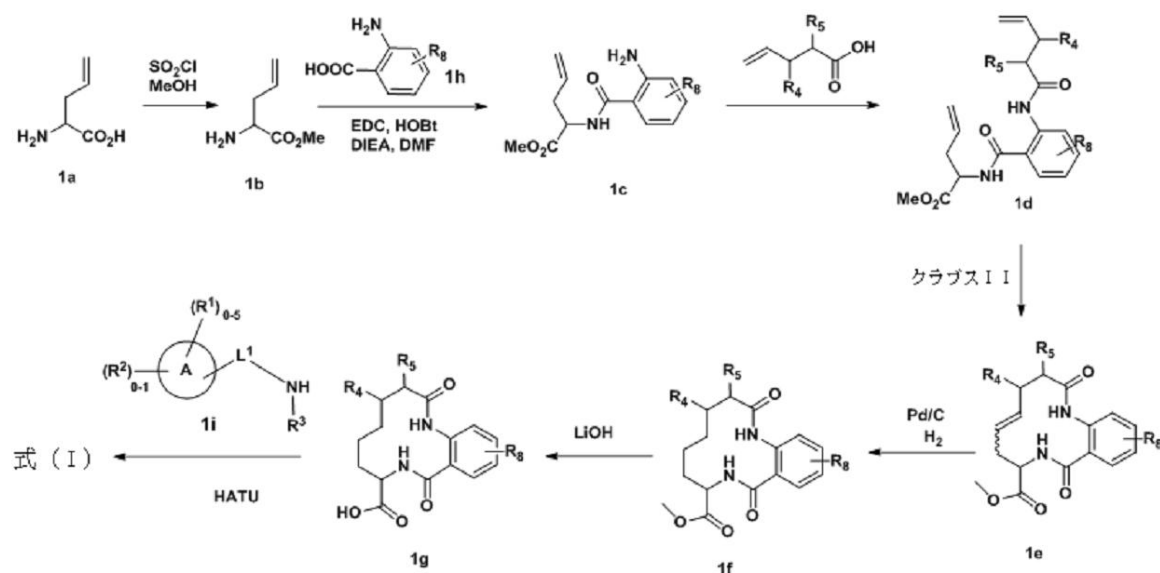
本発明の代表的化合物は、その合成がスキーム1に記載される、中間体1 gより誘導され得る。アミノ酸1 aをエステル化に付し、アミノエステル1 bを得る。次にアミノエステル1 bは、EDC/HOBtなどのカップリング剤を用い、適宜置換されたカルボン酸1 hとカップリングさせることができる。ついで、アニリン1 cは、T3P(登録商標)およびピリジンなどの塩基を用いて適宜置換されたカルボン酸1 jとカップリングさせ、アミド1 dを得ることができる。ラブリー(Lovely)により記載の操作(Tetrahedron Lett., 44: 1379 (2003))を修飾して用い、DCM、DCEまたはトルエンなどの適切な溶媒中、高温でグラブス(Grubbs)(II)などの触媒を用いる閉環メタセシスを介して1 dは環化され、マクロ環1 eを得ることができる。該アルケンパラジウム炭素または酸化白金のいずれかを用いて水素で還元され、エステル1 fを得ることができる。該エステル1 fを加水分解に付し、酸1 gを得る。式(I)の化合物はHATUなどのカップリング試薬を用いることにより1 gとアミン1 iをカップリング反応に供することから合成され得る。

40

【0193】

【化 1 2】

スキーム 1



10

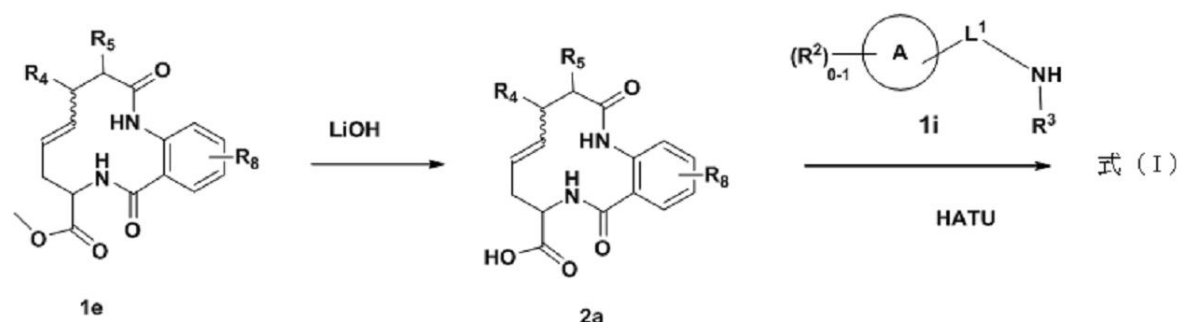
【 0 1 9 4 】

本発明のオレフィン含有のマクロ環はスキーム 2 に従っても調製され得る。エステル 1e を加水分解に付し、酸 2a を得る。式 (I) の化合物は H A T U などのカップリング試薬を用いることにより酸 2a およびアミン 1i をカップリング反応に供することから合成され得る。

【 0 1 9 5 】

【化 1 3】

スキーム 2



30

【 0 1 9 6 】

中間体および最終生成物の精製は、順相または逆相のいずれかのクロマトグラフィーを介して実施された。順相クロマトグラフィーは、特記されない限り、 SiO_2 を予め充填したカートリッジを用い、ヘキサンおよび酢酸エチルまたは D C M および M e O H のいずれかの勾配で溶出して実施された。逆相プレパラティブ H P L C は、C 1 8 カラムを用い、溶媒 A (9 0 % 水、1 0 % M e O H、0 . 1 % T F A) および溶媒 B (1 0 % 水、9 0 % M e O H、0 . 1 % T F A、U V 2 2 0 n m) の勾配で、または溶媒 A (9 0 % 水、1 0 % A C N、0 . 1 % T F A) および溶媒 B (1 0 % 水、9 0 % A C N、0 . 1 % T F A、U V 2 2 0 n m) の勾配で、あるいは溶媒 A (9 8 % 水、2 % A C N、0 . 0 5 % T F A) および溶媒 B (9 8 % A C N、2 % 水、0 . 0 5 % T F A、U V 2 2 0 n m) の勾配で溶出して、(または) サンファイア (SunFire) プレパラティブ C 1 8 O B D 5 μ 3 0 x 1 0 0 m m、0 - 1 0 0 % B を 2 5 分間の勾配 ; A = H ₂ O / A C N / T F A 9

40

50

0 : 10 : 0.1 ; B = ACN / H₂O / TFA 90 : 10 : 0.1 を用いて実施された。

【0197】

特記されない限り、最終生成物の分析は、逆相 HPLC 分析により実施された。

【0198】

方法 A : HPLC 分析の大多数はサンファイア (SunFire) (4.6 x 150 mm) (15 分間にわたって 95 : 5 H₂O / ACN から 95 : 5 ACN / H₂O - 0.05 % TFA の勾配とする) であった。

方法 B : HPLC 分析の少数はゾルボックス (ZORBAX) (登録商標) (4.6 x 75 mm) (8 分間にわたって 10 : 90 MeOH / H₂O から 90 : 10 MeOH / H₂O - 0.2 % H₃PO₄ の勾配とする) であった。 10

方法 C : ウォーターズ・アクイティ (Waters Acquity) UPLC・BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 温度 : 50 ; 勾配 : 3 分間にわたって 0 - 100 % B とし、次に 100 % B で 0.75 分間保持する ; 流速 : 1.11 mL / 分

方法 D : ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 0.1 % TFA ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 0.1 % TFA ; 温度 : 50 ; 勾配 : 3 分間にわたって 0 - 100 % B とし、次に 100 % B で 0.75 分間保持する ; 流速 : 1.11 mL / 分 20

【0199】

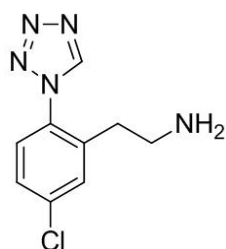
質量分析の大多数は、LCMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ フェノメネックス (PHENOMENEX) (登録商標) ルナ (Luna) C18 (2 x 30 mm) (2 分間にわたって 90 % H₂O / 10 % MeOH / 0.1 % TFA から 90 % MeOH / 10 % H₂O / 0.1 % TFA の勾配とする) であるか、(または) BEH C18 2.1 x 50 mm - 2 分間にわたって 0 - 100 % B とする (A : 90 / 10 / 0.1 H₂O / ACN / ; B : 90 / 10 / 0.1 ACN / H₂O / TFA) であった。

【0200】

中間体 1

2 - (5 - クロロ - 2 - (1H - テトラゾール - 1 - イル) フェニル) エタナミン 30

【化14】



【0201】

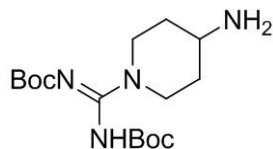
中間体 1 : 中間体 1 は文献に記載の操作 (Pinto, D.J.P. ら、WO 08 / 157162) に従って調製された。 ¹H NMR (CDCl₃) : 9.11 (s, 1H)、7.54 - 7.46 (dd, J = 1.2 および 8.5 Hz, 1H)、7.39 - 7.23 (m, 2H) ; MS (ESI) m/z : 224.2 (M + H)⁺ 40

【0202】

中間体 2

tert - ブチル ((4 - アミノピペリジン - 1 - イル) ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) メチレン) カルバマート

【化 15】



【0203】

中間体 2 A : ベンジル N - { 1 - [(1 Z) - { [(tert - ブトキシ) カルボニル] アミノ } ({ [(tert - ブトキシ) カルボニル] イミノ }) メチル] ピペリジン - 4 - イル } カルバマート : ベンジル ピペリジン - 4 - イルカルバマート (3 5 9 m g 、 1 . 5 3 1 ミリモル) の D M F (1 5 m l) 中溶液に、tert - ブチル (((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) (1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチレン) カルバマート (4 7 5 m g 、 1 . 5 3 1 ミリモル) およびヒューニツヒ塩基 (3 . 2 m l 、 1 8 . 3 7 ミリモル) を添加した。その混合物を室温で一夜攪拌した。L C M S は該生成物について望ましい質量を示した。混合物を E t O A c で希釈し、N a H C O ₃ 飽和水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーに付して精製し、中間体 2 A (6 7 0 m g 、 1 . 4 0 6 ミリモル、収率 9 2 %) を得た。M S (E S I) m / z : 4 7 7 . 4 (M + H) ⁺

10

【0204】

中間体 2 : 中間体 2 A (7 0 0 m g 、 1 . 4 6 9 ミリモル) の E t O H (2 9 m l) 中溶液に、炭素上パラジウム (1 5 6 m g 、 0 . 1 4 7 ミリモル) を添加した。その反応混合物を H ₂ バルーン下で 4 時間攪拌した。該反応混合物をセライト (CELITE) (登録商標) を通して濾過して濃縮した。次の反応を行うのに該生成物は十分に純粋であった。¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 1 0 . 1 8 (b r . s , 1 H) 、 3 . 3 4 - 3 . 1 8 (m , 1 H) 、 3 . 0 3 (b r . s , 4 H) 、 1 . 9 3 - 1 . 7 2 (m , 4 H) 、 1 . 6 6 - 1 . 2 6 (m , 1 8 H) ; M S (E S I) m / z : 3 4 3 . 4 (M + H) ⁺

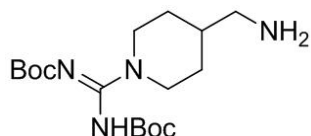
20

【0205】

中間体 3

tert - ブチル ((4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - イル) ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) メチレン) カルバマート

【化 16】



【0206】

中間体 3 は、ベンジル ピペリジン - 4 - イルカルバマートがベンジル (ピペリジン - 4 - イルメチル) カルバマートに取って代えられることを除き、中間体 2 と同様の操作を用いて調製された。¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 C D ₃ O D) 4 . 1 3 (d , J = 1 1 . 9 H z , 2 H) 、 3 . 0 6 - 2 . 6 8 (m , 5 H) 、 1 . 8 1 (d , J = 1 2 . 8 H z , 2 H) 、 1 . 5 8 - 1 . 0 3 (m , 2 0 H) ; M S (E S I) m / z : 3 5 7 . 3 (M + H) ⁺

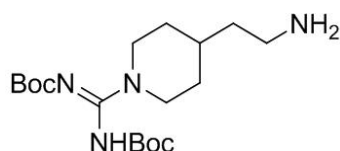
40

【0207】

中間体 4

tert - ブチル ((4 - (2 - アミノエチル) ピペリジン - 1 - イル) ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) メチレン) カルバマート

【化 17】



50

【 0 2 0 8 】

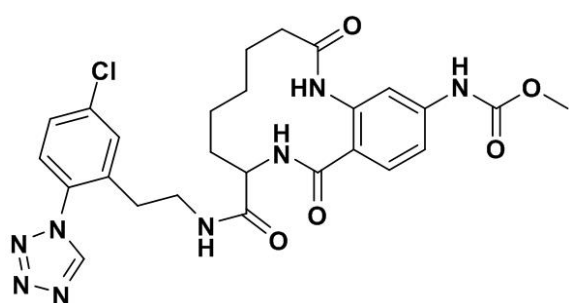
中間体 4 は、ベンジル ピペリジン - 4 - イルカルバマートがベンジル (2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル) カルバマートに取って代えられることを除き、中間体 2 と同様の操作を用いて調製された。¹ H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 4 . 3 5 - 3 . 8 6 (m , 2 H) , 2 . 9 1 (b r . s , 4 H) , 1 . 8 7 - 1 . 5 4 (m , 5 H) , 1 . 5 1 - 1 . 3 9 (m , 1 8 H) , 1 . 3 6 - 1 . 1 2 (m , 2 H) ; M S (E S I) m / z : 3 7 1 . 2 (M + H) ⁺

【 0 2 0 9 】

実施例 1

(±) - メチル N - [8 - ({ 2 - [5 - クロロ - 2 - (1 H - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] エチル } カルバモイル) - 2 , 1 0 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 - デカヒドロ - 1 , 9 - ベンゾジアザシクロドデシン (benzodiazacyclododecin) - 1 3 - イル] カルバマート

【 化 1 8 】



【 0 2 1 0 】

1 A . (±) - メチル 2 - アミノペンタ - 4 - エノアート・H C l 塩 : 2 - アミノペンタ - 4 - エン酸 (1 . 9 g , 1 6 . 5 0 ミリモル) の M e O H (5 0 m L) 中懸濁液に、塩化チオニル (2 . 1 6 8 m L , 2 9 . 7 ミリモル) を 0 で滴下して加えた。添加後に、冷却浴を取り外し、反応物を室温で一晩攪拌した。溶媒を除去し、白色の固体を得た。¹ H NMR (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) 5 . 7 9 (d d , J = 1 0 . 1 , 7 . 5 H z , 1 H) , 5 . 4 2 - 5 . 1 1 (m , 2 H) , 3 . 8 4 (s , 3 H) , 2 . 9 0 - 2 . 3 5 (m , 2 H)

【 0 2 1 1 】

1 B . (±) - メチル 2 - (2 - アミノ - 4 - ニトロベンズアミド) ペンタ - 4 - エノアート : 2 - アミノ - 4 - ニトロ安息香酸 (2 . 1 9 9 g , 1 2 . 0 8 ミリモル) の D M F (2 4 m l) 中溶液に、1 A (2 g , 1 2 . 0 8 ミリモル) 、 H O B T (0 . 9 2 5 g , 6 . 0 4 ミリモル) 、 D I E A (6 . 3 3 m l , 3 6 . 2 ミリモル) および E D C (2 . 5 5 g , 1 3 . 2 8 ミリモル) を室温で添加した。反応物を A r 下の室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を E t O A c で希釈し、1 M H C l 、 N a H C O ₃ 飽和水溶液およびブラインで洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーに付して精製し、1 B (1 . 7 g , 5 . 8 0 ミリモル、収率 4 8 . 0 %) を得た。¹ H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 5 8 - 7 . 4 3 (m , 3 H) , 6 . 6 3 (d , J = 6 . 8 H z , 1 H) , 5 . 8 8 - 5 . 6 7 (m , 3 H) , 5 . 2 2 - 5 . 1 7 (m , 1 H) , 4 . 9 2 - 4 . 7 9 (m , 1 H) , 3 . 8 4 (s , 3 H) , 2 . 7 0 (d t , J = 1 9 . 3 , 6 . 5 H z , 2 H) ; M S (E S I) m / z : 2 9 3 . 9 (M + H) ⁺

【 0 2 1 2 】

1 C . (±) - メチル 2 - (4 - ニトロ - 2 - (ペンタ - 4 - エナミド) ベンズアミド) ペンタ - 4 - エノアート : 1 B (2 2 0 m g , 0 . 7 5 0 ミリモル) の酢酸エチル (1 5 m l) 中溶液に、ペンタ - 4 - エン酸 (1 5 0 m g , 1 . 5 0 ミリモル) 、 D I E A (6 5 5 μ l , 3 . 7 5 ミリモル) および 2 , 4 , 6 - トリプロピル - 1 , 3 , 5 , 2 , 4 , 6 - トリオキサトリホスフィナン 2 , 4 , 6 - トリオキシド (1 . 3 m l , 2 . 2 5 0 ミリモ

ル)を室温で添加した。反応物をAr下の50で16時間攪拌した。水(15mL)を添加して反応物をクエンチさせた。その反応物をEtOAcで希釈し、有機層をNa₂SO₄上で乾燥させた。有機層を濾過して濃縮した。その粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーに付して精製し、1C(220mg、0.586ミリモル、収率78%)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 10.87(br.s, 1H)、9.53(d, J=2.0Hz, 1H)、7.92(dd, J=8.7、2.1Hz, 1H)、7.66(d, J=8.8Hz, 1H)、6.80(d, J=7.3Hz, 1H)、5.88(dd, J=16.8、10.5Hz, 1H)、5.80-5.63(m, 1H)、5.28-4.98(m, 4H)、4.84(d, J=7.0Hz, 1H)、3.84(s, 3H)、2.93-2.62(m, 2H)、2.58-2.43(m, 4H); MS(ESI) m/z : 376.2(M+H)⁺

10

【0213】

1D.(±)-メチル 13-ニトロ-2,10-ジオキソ-1,2,3,4,7,8,9,10-オクタヒドロベンゾ[b][1,5]ジアザシクロドデシン-8-カルボキシラート:バイアルに、1C(170mg、0.453ミリモル)およびDCM(90mL)を添加した。その透明な溶液をArで15分間脱気処理に付し、次にグラブスII触媒(154mg、0.181ミリモル)を添加した。反応物を40で16時間攪拌した。LCMSはその生成物について望ましい質量を示した。シリカゲルクロマトグラフィーに付して精製し、1D(140mg、0.403ミリモル、収率89%)を得た。MS(ESI) m/z : 348.3(M+H)⁺

20

【0214】

1E.(±)-メチル 13-アミノ-2,10-ジオキソ-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-デカヒドロベンゾ[b][1,5]ジアザシクロドデシン-8-カルボキシラート:1D(34mg、0.098ミリモル)のEtOH(1.9mL)中溶液に、炭素上パラジウム(10.42mg、9.79マイクロモル)を加えた。反応混合物をH₂(1atm)下で4時間攪拌した。反応混合物をセライト(CELITE)(登録商標)を通して濾過し、濃縮した。その粗混合物をさらに精製することなく次の工程に用いた。MS(ESI) m/z : 320.3(M+H)⁺

【0215】

1F.(±)-メチル 13-(メトキシカルボニル)アミノ-2,10-ジオキソ-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-デカヒドロベンゾ[b][1,5]ジアザシクロドデシン-8-カルボキシラート:1E(25mg、0.078ミリモル)のDCM(783μL)中溶液に、ピリジン(31.7μL、0.391ミリモル)およびクロロギ酸メチル(6.06μL、0.078ミリモル)を0で添加した。反応物をAr下の0で30分間攪拌した。次にその反応混合物をEtOAcで希釈し、1M HCl、NaHCO₃飽和水溶液およびブラインで洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーに付して精製し、1F(20mg、68%)を得た。MS(ESI) m/z : 378.1(M+H)⁺

30

【0216】

1G.(±)-13-(メトキシカルボニル)アミノ-2,10-ジオキソ-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-デカヒドロベンゾ[b][1,5]ジアザシクロドデシン-8-カルボン酸:1F(30mg、0.079ミリモル)のTHF(4mL)および水(2mL)中溶液に、LiOH(0.199mL、0.397ミリモル)を0で添加した。反応物をAr下の0で攪拌した。1時間後、LCMSは反応が完了したことを示した。1当量の1.0N HCl溶液を該反応混合物に添加し、溶媒を除去して粗生成物を白色の固体として得、それをさらに精製することなく次の工程にそのまま用いた。MS(ESI) m/z : 364.1.1(M+H)⁺

40

【0217】

実施例1:1G(35mg、0.096ミリモル)のDMF(963μL)中溶液に、中間体1(50.1mg、0.193ミリモル)、HATU(73.2mg、0.193ミリ

50

モル)およびDIEA(336 μ l、1.926ミリモル)を室温で添加した。反応物をAr下の室温で一夜攪拌した。その粗生成物をプレパラティブHPLCに付して精製した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 9.94(s, 1H)、9.79(s, 1H)、9.69(s, 1H)、8.02(br.s, 1H)、7.65-7.50(m, 4H)、7.45-7.23(m, 3H)、4.30-4.07(m, 1H)、3.68(s, 3H)、2.40-2.27(m, 4H)、2.23-2.09(m, 1H)、1.88-1.08(m, 9H); MS(ESI) m/z: 569.1(M+H)⁺; HPLC分析(方法A): RT=6.6分間

【0218】

実施例2(エナンチオマー1)および実施例3(エナンチオマー2)

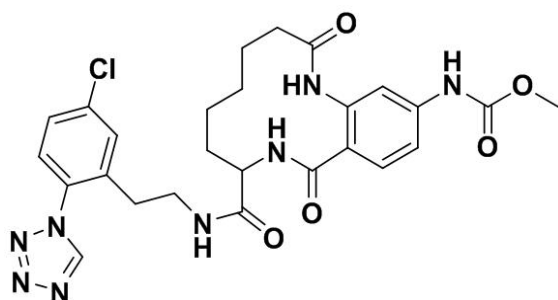
10

メチル N-[8-({ 2-[5-クロロ-2-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]エチル}カルバモイル)-2,10-ジオキソ-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-デカヒドロ-1,9-ベンゾジアザシクロドデシン-13-イル]カルバマート(エナンチオマー1)、および

メチル N-[8-({ 2-[5-クロロ-2-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]エチル}カルバモイル)-2,10-ジオキソ-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-デカヒドロ-1,9-ベンゾジアザシクロドデシン-13-イル]カルバマート(エナンチオマー2)

【化19】

20



【0219】

実施例2および実施例3:実施例1のラセミ混合物をキラルプレパラティブSFCで分離し、実施例2および実施例3を単一のエナンチオマーとして得た。

30

実施例2:エナンチオマー1(初期に溶出するエナンチオマー); ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 10.11-9.74(m, 2H)、9.69(s, 1H)、8.01(s, 1H)、7.70-7.50(m, 4H)、7.45-7.18(m, 3H)、4.25(br.s, 1H)、3.68(s, 3H)、3.24-3.02(m, 2H)、2.44-2.30(m, 2H)、2.23-2.05(m, 1H)、1.79-1.18(m, 9H); MS(ESI) m/z: 569.1(M+H)⁺; HPLC分析(方法A): RT=6.6分間

実施例3:エナンチオマー2(後期に溶出するエナンチオマー); ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 9.93(s, 1H)、9.80(s, 1H)、9.69(s, 1H)、8.01(s, 1H)、7.70-7.50(m, 4H)、7.45-7.18(m, 3H)、4.25(br.s, 1H)、3.69(s, 3H)、3.24-3.02(m, 2H)、2.44-2.30(m, 2H)、2.23-2.05(m, 1H)、1.79-1.18(m, 9H); MS(ESI) m/z: 569.1(M+H)⁺; HPLC分析(方法A): RT=6.6分間

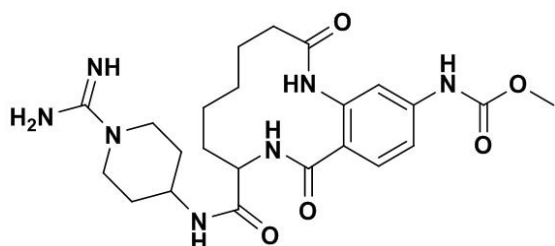
40

【0220】

実施例4

(±)-メチル N-{8-[(1-カルバミドイルピペリジン-4-イル)カルバモイル]-2,10-ジオキソ-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-デカヒドロ-1,9-ベンゾジアザシクロドデシン-13-イル}カルバマート

【化20】



【0221】

実施例4：1 G (35 mg、0.096ミリモル)のDMF (963 μ l) 中溶液に、
 中間体2 (66.0 mg、0.193ミリモル)、HATU (73.2 mg、0.193ミリ
 モル) およびDIEA (336 μ l、1.926ミリモル)を室温で添加した。反応物を
 Ar下の室温で一夜攪拌した。その粗生成物を逆相プレパラティブ-HPLCに付して精
 製した。残渣を3 mlのDCMおよび1 mlのTFAに溶かした。2時間後、溶媒を除去
 し、実施例4 (2 TFA塩、7 mg、9.29マイクロモル、収率9.65%)を得た。¹H
 NMR (400 MHz、CD₃OD) 9.57 (s, 1H)、8.15 (d, J
 = 7.0 Hz, 1H)、7.92 - 7.76 (m, 1H)、7.51 - 7.33 (m, 3H)
 、4.49 (br.s, 1H)、4.04 - 3.79 (m, 3H)、3.74 (s, 3H)、
 3.20 (br.s, 4H)、2.55 - 2.43 (m, 1H)、2.39 - 2.28 (m, 1
 H)、1.98 - 1.25 (s, 10H) ; MS (ESI) m/z : 488.2 (M+H
)⁺ ; HPLC分析 (方法A) : RT = 2.8 分間

10

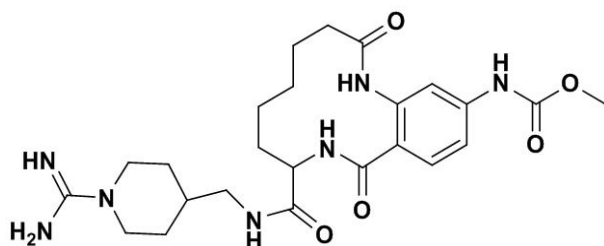
20

【0222】

実施例5

(±)-メチル N-(8-{[(1-カルバミドイルピペリジン-4-イル)メチル]
 カルバモイル}-2,10-ジオキソ-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-デカヒドロ
 -1,9-ベンゾジアザシクロドデシン-13-イル)カルバマート

【化21】



30

【0223】

実施例5は、中間体2が中間体3に取って代えられることを除き、実施例4と同様の操
 作を用いて調製された。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 9.58 (s
 , 1H)、8.31 - 8.02 (m, 1H)、7.94 - 7.81 (m, 1H)、7.57 -
 7.35 (m, 3H)、7.18 (br.s, 1H)、4.45 (d, J = 7.0 Hz, 1H
)、3.88 (d, J = 12.8 Hz, 2H)、3.75 (s, 3H)、3.21 - 2.93
 (m, 5H)、2.63 - 2.44 (m, 1H)、2.41 - 2.25 (m, 1H)、1.9
 5 - 1.17 (m, 12H) ; MS (ESI) m/z : 502.3 (M+H)⁺ ; HPLC
 分析 (方法A) : RT = 3.1 分間

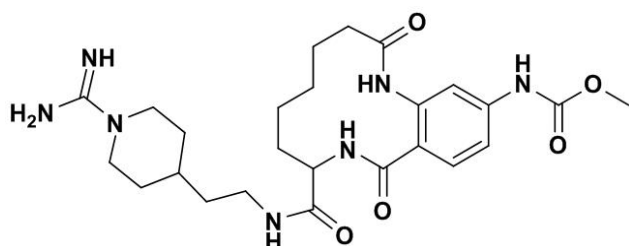
40

【0224】

実施例6

(±)-メチル N-(8-{[2-(1-カルバミドイルピペリジン-4-イル)エ
 チル]カルバモイル}-2,10-ジオキソ-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-デカヒ
 ドロ-1,9-ベンゾジアザシクロドデシン-13-イル)カルバマート

【化 2 2】



【 0 2 2 5】

実施例 6 は、中間体 2 が中間体 4 に取って代えられることを除き、実施例 4 と同様の操作を用いて調製された。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 7.53 - 7.35 (m, 3H)、4.45 (dd, J = 10.3、3.3 Hz, 1H)、3.86 (d, J = 13.6 Hz, 2H)、3.75 (s, 3H)、3.26 (td, J = 6.9、2.3 Hz, 2H)、3.05 (t, J = 13.0 Hz, 2H)、2.49 (dd, J = 8.0、4.5 Hz, 1H)、2.41 - 2.23 (m, 1H)、1.93 - 1.77 (m, 5H)、1.75 - 1.42 (m, 11H)、1.38 - 1.09 (m, 3H); MS (ESI) m/z: 516.2 (M+H)⁺; HPLC 分析 (方法 A): RT = 3.4 分間

10

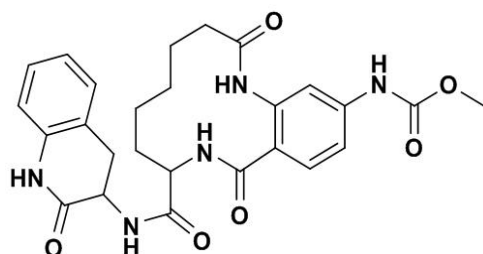
【 0 2 2 6】

実施例 7

(±)-メチル N-{2,10-ジオキソ-8-[(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-イル)カルバモイル]-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-デカヒドロ-1,9-ベンゾジアザシクロドデシン-13-イル}カルバマート

20

【化 2 3】



30

【 0 2 2 7】

実施例 7 は、中間体 2 が 3-アミノ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンに取って代えられることを除き、実施例 4 と同様の操作を用いて調製された。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 10.33 (d, J = 12.7 Hz, 1H)、9.91 (s, 1H)、9.72 (d, J = 11.3 Hz, 1H)、7.48 - 7.31 (m, 3H)、7.27 - 7.10 (m, 2H)、7.01 - 6.78 (m, 2H)、4.62 - 4.32 (m, 2H)、3.70 (s, 3H)、3.15 - 3.00 (m, 1H)、2.89 (s, 1H)、2.46 - 2.34 (m, 1H)、2.26 - 2.14 (m, 1H)、1.92 - 1.32 (m, 8H); MS (ESI) m/z: 508.1 (M+H)⁺; HPLC 分析 (方法 C): RT = 1.2 分間

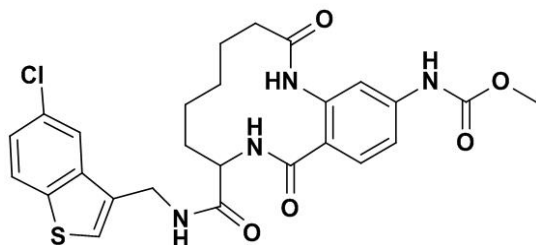
40

【 0 2 2 8】

実施例 8

(±)-メチル N-(8-{[(5-クロロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)メチル]カルバモイル}-2,10-ジオキソ-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-デカヒドロ-1,9-ベンゾジアザシクロドデシン-13-イル)カルバマート

【化 2 4】



【 0 2 2 9】

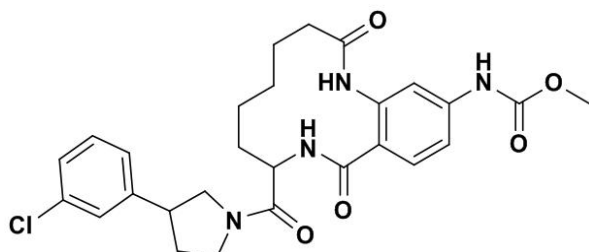
実施例 8 は、中間体 2 が (5 - クロロベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) メタナミン
 に取って代えられることを除き、実施例 4 と同様の操作を用いて調製された。¹H NMR
 (500 MHz、DMSO - d₆) 9.91 (s, 1H)、9.67 (br.s, 1H)、8.62 - 8.42 (m, 1H)、8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.9
 2 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.75 - 7.61 (m, 2H)、7.47 - 7.27 (m, 4H)、4.60 - 4.33 (m, 3H)、3.69 (s, 3H)、2.44 - 2.32
 (m, 1H)、2.24 - 2.08 (m, 1H)、1.76 - 1.27 (m, 8H)

【 0 2 3 0】

実施例 9

(±) - メチル N - { 8 - [3 - (3 - クロロフェニル) ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカヒドロ - 1, 9 - ベン
 ゾジアザシクロドデシン - 13 - イル } カルバマート

【化 2 5】



【 0 2 3 1】

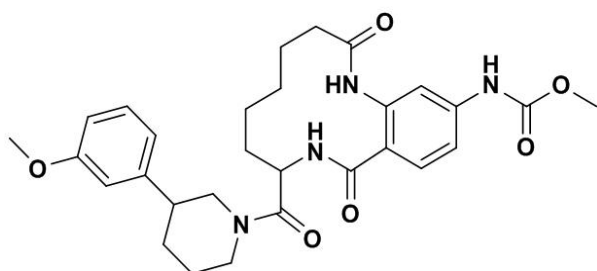
実施例 9 は、中間体 2 が 3 - (3 - クロロフェニル) ピロリジンに取って代えられるこ
 とを除き、実施例 4 と同様の操作を用いて調製された。¹H NMR (500 MHz、D
 MSO - d₆) 9.93 (br.s, 1H)、9.74 (br.s, 1H)、7.89
 - 7.66 (m, 1H)、7.51 - 7.22 (m, 7H)、4.61 (d, J = 19.8 Hz, 1H)、4.23 - 3.77 (m, 2H)、3.69 (s, 3H)、3.62 - 3.45
 (m, 2H)、3.29 - 3.12 (m, 1H)、2.47 - 1.89 (m, 4H)、1.8
 1 - 1.28 (m, 8H)

【 0 2 3 2】

実施例 10

(±) - メチル N - { 8 - [3 - (3 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1 - カルボニ
 ル] - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカヒドロ - 1, 9 - ベ
 ンゾジアザシクロドデシン - 13 - イル } カルバマート

【化 26】



【0233】

10

実施例 10 は、中間体 2 が (5 - クロロベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) メタナミンに取って代えられることを除き、実施例 4 と同様の操作を用いて調製された。 ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 9.92 (br.s, 1H)、9.84 - 9.56 (m, 1H)、7.78 - 7.55 (m, 1H)、7.47 - 7.12 (m, 4H)、6.97 - 6.71 (m, 3H)、4.86 (br.s, 1H)、4.51 - 4.25 (m, 1H)、4.08 - 3.86 (m, 1H)、3.74 (s, 3H)、3.69 (s, 3H)、3.27 - 3.06 (m, 1H)、2.77 - 2.56 (m, 2H)、2.45 - 2.32 (m, 1H)、2.24 - 2.08 (m, 1H)、1.96 - 1.31 (m, 14H); MS (ESI) m/z : 537.4 ($M+H$) $^+$; HPLC 分析 (方法 C): RT = 2.5 分間

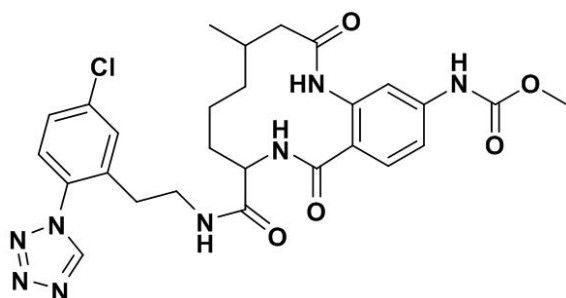
【0234】

20

実施例 11 (ジアステレオマー混合物)

(±) - メチル N - [8 - ({2 - [5 - クロロ - 2 - (1H - 1,2,3,4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] エチル} カルバモイル) - 4 - メチル - 2,10 - ジオキソ - 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10 - デカヒドロ - 1,9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 13 - イル] カルバマート

【化 27】



30

【0235】

実施例 11 は、工程 1C においてペンタ - 4 - エン酸が 3 - メチルペンタ - 4 - エン酸に取って代えられることを除き、実施例 1 と同様の操作を用いて調製された。MS (ESI) m/z : 583.2 ($M+H$) $^+$

【0236】

メジャーラセミ体対: ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) 9.90 (s, 1H)、9.79 (s, 1H)、9.72 - 9.64 (m, 1H)、7.99 (t, J = 5.7 Hz, 1H)、7.67 - 7.55 (m, 4H)、7.37 (s, 2H)、7.32 - 7.28 (m, 1H)、4.14 (br.s, 1H)、3.69 (s, 3H)、3.26 - 3.05 (m, 2H)、2.55 (s, 2H)、2.43 - 2.28 (m, 1H)、2.18 - 2.08 (m, 1H)、2.06 - 1.86 (m, 1H)、1.59 - 1.38 (m, 3H)、1.33 - 1.13 (m, 3H)、0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

40

【0237】

マイナーラセミ体対: ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) 9.91 (s, 1H)、9.80 (s, 1H)、9.60 (s, 1H)、7.98 (s, 1H)、7.65 - 7.56 (m, 3H)、7.53 - 7.46 (m, 1H)、7.35 (s, 3H)、4

50

.44 - 4.28 (m, 1H)、3.69 (s, 3H)、3.26 - 3.05 (m, 2H)、2.13 (br.s, 4H)、1.75 - 1.47 (m, 3H)、1.45 - 1.06 (m, 4H)、0.94 (d, J = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 583.2 (M + H)⁺

【0238】

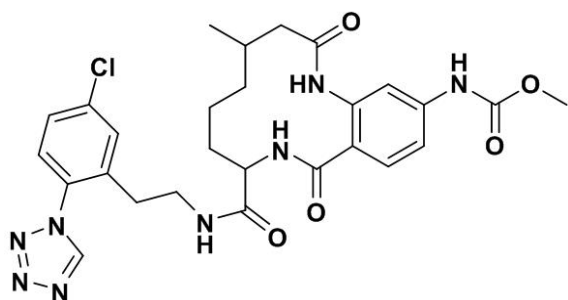
HPLC分析(方法A): RT = 6.5分間(マイナーラセミ体対)、RT = 6.8分間(メジャーラセミ体対)

【0239】

実施例12(エナンチオマー1)、実施例13(エナンチオマー2)、実施例14(エナンチオマー3)および実施例15(エナンチオマー4)

メチル N - [8 - ({ 2 - [5 - クロロ - 2 - (1 H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] エチル } カルバモイル) - 4 - メチル - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカヒドロ - 1, 9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 13 - イル] カルバマート

【化28】



【0240】

実施例12、実施例13、実施例14および実施例15: 実施例11のジアステレオマー混合物は、キラルプレパラティブSFCにより分離され、実施例12、実施例13、実施例14および実施例15を単一のエナンチオマーとして得た。

【0241】

実施例12: エナンチオマー1(最初に溶出するエナンチオマー); ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.90 (s, 1H)、9.79 (s, 1H)、9.72 - 9.64 (m, 1H)、7.99 (t, J = 5.7 Hz, 1H)、7.67 - 7.55 (m, 4H)、7.37 (s, 2H)、7.32 - 7.28 (m, 1H)、4.14 (br.s, 1H)、3.69 (s, 3H)、3.26 - 3.05 (m, 2H)、2.55 (s, 2H)、2.43 - 2.28 (m, 1H)、2.18 - 2.08 (m, 1H)、2.06 - 1.86 (m, 1H)、1.59 - 1.38 (m, 3H)、1.33 - 1.13 (m, 3H)、0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 583.2 (M + H)⁺; HPLC分析(方法A): RT = 6.8分間

【0242】

実施例13: エナンチオマー2(二番目に溶出するエナンチオマー); ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.91 (s, 1H)、9.80 (s, 1H)、9.60 (s, 1H)、7.98 (s, 1H)、7.65 - 7.56 (m, 3H)、7.53 - 7.46 (m, 1H)、7.35 (s, 3H)、4.44 - 4.28 (m, 1H)、3.69 (s, 3H)、3.26 - 3.05 (m, 2H)、2.13 (br.s, 4H)、1.75 - 1.47 (m, 3H)、1.45 - 1.06 (m, 4H)、0.94 (d, J = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 583.2 (M + H)⁺; HPLC分析(方法A): RT = 6.4分間

【0243】

実施例14: エナンチオマー3(三番目に溶出するエナンチオマー); ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.90 (s, 1H)、9.79 (s, 1H)、9.72 - 9.64 (m, 1H)、7.99 (t, J = 5.7 Hz, 1H)、7.67 - 7.55

(m, 4H)、7.37 (s, 2H)、7.32 - 7.28 (m, 1H)、4.14 (br. s, 1H)、3.69 (s, 3H)、3.26 - 3.05 (m, 2H)、2.55 (s, 2H)、2.43 - 2.28 (m, 1H)、2.18 - 2.08 (m, 1H)、2.06 - 1.86 (m, 1H)、1.59 - 1.38 (m, 3H)、1.33 - 1.13 (m, 3H)、0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 583.2 (M+H)⁺; HPLC分析 (方法A): RT = 6.8 分間

【0244】

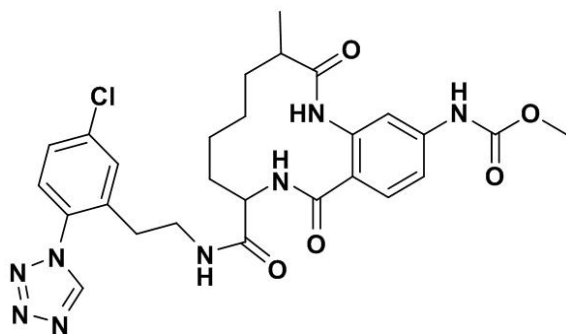
実施例15: エナンチオマー4 (四番目に溶出するエナンチオマー); ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.91 (s, 1H)、9.80 (s, 1H)、9.60 (s, 1H)、7.98 (s, 1H)、7.65 - 7.56 (m, 3H)、7.53 - 7.46 (m, 1H)、7.35 (s, 3H)、4.44 - 4.28 (m, 1H)、3.69 (s, 3H)、3.26 - 3.05 (m, 2H)、2.13 (br. s, 4H)、1.75 - 1.47 (m, 3H)、1.45 - 1.06 (m, 4H)、0.94 (d, J = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 583.2 (M+H)⁺; HPLC分析 (方法A): RT = 6.4 分間

【0245】

実施例16 (ラセミ体1) および実施例17 (ラセミ体2)

(±)-メチル N-[8-({2-[5-クロロ-2-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]エチル}カルバモイル)-3-メチル-2,10-ジオキソ-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-デカヒドロ-1,9-ベンゾジアザシクロドデシン-13-イル]カルバマート

【化29】



【0246】

実施例16および実施例17は、工程1Cにおいてペンタ-4-エン酸が2-メチルペンタ-4-エン酸に取って代えられることを除き、実施例1と同様の操作を用いて調製された。

【0247】

実施例16: ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.91 (s, 1H)、9.80 (s, 1H)、9.45 (s, 1H)、7.99 (br. s, 1H)、7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.69 - 7.52 (m, 3H)、7.46 - 7.22 (m, 3H)、4.30 - 4.13 (m, 1H)、3.68 (s, 3H)、3.18 - 3.03 (m, 3H)、2.46 - 2.24 (m, 2H)、1.57 (br. s, 4H)、1.24 (br. s, 4H)、1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 583.3 (M+H)⁺; HPLC分析 (方法A): RT = 6.3 分間

【0248】

実施例17: ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 9.54 (s, 1H)、7.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.50 (d, J = 2.6 Hz, 2H)、7.47 - 7.35 (m, 4H)、7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、4.29 (s, 1H)、3.74 (s, 3H)、2.68 (t, J = 6.3 Hz, 3H)、2.56 - 2.39 (m, 1H)、2.25 - 2.01 (m, 1H)、1.89 - 1.61 (m, 2H)、1.57 - 1.37 (m, 2H)、1.35 - 1.26 (m, 2H)、1.22 - 1.18 (m, 3H)

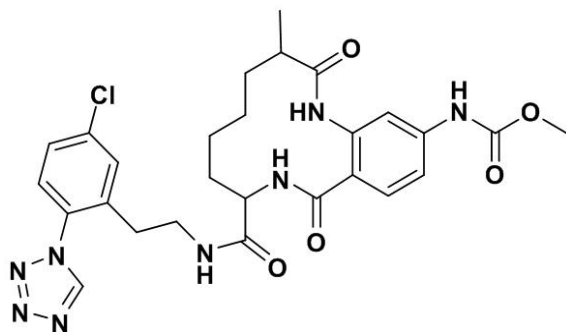
、1.08 - 0.99 (m, 1H)、0.77 - 0.61 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z : 583.4 (M+H)⁺ ; HPLC分析 (方法A) : RT = 6.0 分間

【0249】

実施例18 (エナンチオマー1)、実施例19 (エナンチオマー2)、実施例20 (エナンチオマー3) および実施例21 (エナンチオマー4)

メチル N - [8 - ({ 2 - [5 - クロロ - 2 - (1H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] エチル } カルバモイル) - 3 - メチル - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカヒドロ - 1, 9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 13 - イル] カルバマート

【化30】



【0250】

実施例18および実施例19 : ラセミ混合物の実施例16は、キラルプレパラティブSFCによって分離され、実施例18および実施例19を単一のエナンチオマーとして得た。

【0251】

実施例18 : エナンチオマー1 (初期に溶出するエナンチオマー) ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 9.91 (s, 1H)、9.80 (s, 1H)、9.45 (s, 1H)、7.99 (br.s, 1H)、7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.69 - 7.52 (m, 3H)、7.46 - 7.22 (m, 3H)、4.30 - 4.13 (m, 1H)、3.68 (s, 3H)、3.18 - 3.03 (m, 3H)、2.46 - 2.24 (m, 2H)、1.57 (br.s, 4H)、1.24 (br.s, 4H)、1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H) ; MS (ESI) m/z : 583.3 (M+H)⁺ ; HPLC分析 (方法A) : RT = 6.3 分間

【0252】

実施例19 : エナンチオマー2 (後期に溶出するエナンチオマー) ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 9.91 (s, 1H)、9.80 (s, 1H)、9.45 (s, 1H)、7.99 (br.s, 1H)、7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.69 - 7.52 (m, 3H)、7.46 - 7.22 (m, 3H)、4.30 - 4.13 (m, 1H)、3.68 (s, 3H)、3.18 - 3.03 (m, 3H)、2.46 - 2.24 (m, 2H)、1.57 (br.s, 4H)、1.24 (br.s, 4H)、1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H) ; MS (ESI) m/z : 583.3 (M+H)⁺ ; HPLC分析 (方法A) : RT = 6.3 分間

【0253】

実施例20および実施例21 : ラセミ混合物の実施例17は、キラルプレパラティブSFCによって分離され、実施例20および実施例21を単一のエナンチオマーとして得た。

【0254】

実施例20 : エナンチオマー3 (初期に溶出するエナンチオマー) ; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 9.54 (s, 1H)、7.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.50 (d, J = 2.6 Hz, 2H)、7.47 - 7.35 (m, 4H)、7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、4.29 (s, 1H)、3.74 (s, 3H)、2.68

(t, J = 6.3 Hz, 3H)、2.56 - 2.39 (m, 1H)、2.25 - 2.01 (m, 1H)、1.89 - 1.61 (m, 2H)、1.57 - 1.37 (m, 2H)、1.35 - 1.26 (m, 2H)、1.22 - 1.18 (m, 3H)、1.08 - 0.99 (m, 1H)、0.77 - 0.61 (m, 1H); MS (ESI) m/z: 583.4 (M+H)⁺; HPLC分析 (方法A): RT = 6.0分間

【0255】

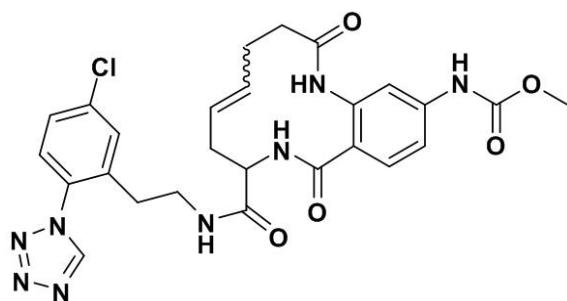
実施例21: エナンチオマー4 (後期に溶出するエナンチオマー); ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 9.54 (s, 1H)、7.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.50 (d, J = 2.6 Hz, 2H)、7.47 - 7.35 (m, 4H)、7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、4.29 (s, 1H)、3.74 (s, 3H)、2.68 (t, J = 6.3 Hz, 3H)、2.56 - 2.39 (m, 1H)、2.25 - 2.01 (m, 1H)、1.89 - 1.61 (m, 2H)、1.57 - 1.37 (m, 2H)、1.35 - 1.26 (m, 2H)、1.22 - 1.18 (m, 3H)、1.08 - 0.99 (m, 1H)、0.77 - 0.61 (m, 1H); MS (ESI) m/z: 583.4 (M+H)⁺; HPLC分析 (方法A): RT = 6.0分間

【0256】

実施例22

(E/Z) - (±) - メチル N - [8 - ({ 2 - [5 - クロロ - 2 - (1H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] エチル } カルバモイル) - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 1, 9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 13 - イル] カルバマート

【化31】



【0257】

22A. (E/Z) - メチル 13 - アミノ - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロベンゾ [b] [1, 5] ジアザシクロドデシン - 8 - カルボキシレート: 1D (140 mg、0.403ミリモル) のメタノール (30 mL) 中溶液に、塩化アンモニウム (108 mg、2.015ミリモル) および亜鉛 (132 mg、2.015ミリモル) を0 で添加した。反応物をAr下の室温で16時間攪拌した。LCMSは反応が完了していることを示した。固体を濾去し、濾液を濃縮して白色の固体を得、それをさらに精製することなく次の工程に用いた。MS (ESI) m/z: 318.3 (M+H)⁺

【0258】

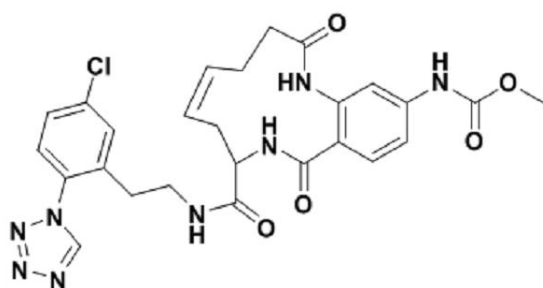
実施例22は、工程1Gにおいて1Fが22Aに取って代えられることを除き、実施例1と同様の操作を用いて調製された。MS (ESI) m/z: 567.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 9.94 - 9.83 (d, 1H)、9.81 - 9.76 (d, 1H)、8.01 (dt, J = 5.8 Hz, 1H)、7.64 - 7.57 (m, 3H)、7.52 - 7.32 (m, 4H)、5.54 - 5.46 (m, 1H)、5.31 - 5.22 (m, 1H)、4.55 - 4.30 (m, 1H)、3.72 - 3.65 (2つの一重項、3H)、2.56 (t, J = 7.0 Hz, 3H)、2.46 - 1.99 (m, 7H); HPLC分析 (方法A): RT = 6.3分間

【0259】

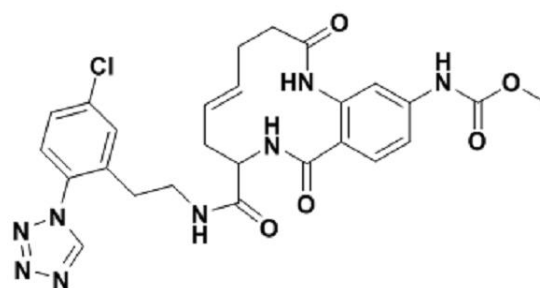
実施例23 (Z - エナンチオマー1)、実施例24 (Z - エナンチオマー2)、実施例2

5 (E - エナンチオマー 1) および実施例 26 (E - エナンチオマー 2)
 (Z) - メチル N - [8 - ({ 2 - [5 - クロロ - 2 - (1 H - 1, 2, 3, 4 - テトラ
 ゴール - 1 - イル) フェニル] エチル } カルバモイル) - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3,
 4, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 1, 9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 13 - イル]
 カルバマート、および
 (E) - メチル N - [8 - ({ 2 - [5 - クロロ - 2 - (1 H - 1, 2, 3, 4 - テトラ
 ゴール - 1 - イル) フェニル] エチル } カルバモイル) - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3,
 4, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 1, 9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 13 - イル]
 カルバマート
 【化 3 2】

10



実施例 23 および 24



実施例 25 および 26

20

【 0 2 6 0 】

実施例 23、実施例 24、実施例 25 および実施例 26：実施例 22 のジアステレオマ
 ー混合物は、キラルプレパラティブ SFC により分離され、実施例 23、実施例 24、実
 施例 25 および実施例 26 を単一のエナンチオマーとして得た。

【 0 2 6 1 】

実施例 23：Z - エナンチオマー 1 (最初に溶出するエナンチオマー)；¹H NMR
 (400 MHz、DMSO - d₆) 9.96 (s, 1H)、9.79 (s, 1H)、
 8.12 (br.s, 1H)、5.64 - 5.44 (m, 1H)、5.29 - 5.11 (m, 1
 H)、4.63 - 4.42 (m, 1H)、3.69 (s, 3H)、3.24 - 3.09 (m,
 4H)、2.41 - 2.11 (m, 6H)；MS (ESI) m/z：567.2 (M + H
)⁺；HPLC 分析 (方法 B)：RT = 4.3 分間

30

【 0 2 6 2 】

実施例 24：Z - エナンチオマー 2 (二番目に溶出するエナンチオマー)；¹H NM
 R (400 MHz、DMSO - d₆) 9.96 (s, 1H)、9.79 (s, 1H)
 、8.12 (br.s, 1H)、5.64 - 5.44 (m, 1H)、5.29 - 5.11 (m,
 1H)、4.63 - 4.42 (m, 1H)、3.69 (s, 3H)、3.24 - 3.09 (m
 , 4H)、2.41 - 2.11 (m, 6H)；MS (ESI) m/z：567.2 (M +
 H)⁺；HPLC 分析 (方法 B)：RT = 4.3 分間

【 0 2 6 3 】

実施例 25：E - エナンチオマー 1 (三番目に溶出するエナンチオマー)；¹H NMR
 (400 MHz、DMSO - d₆) 9.82 (s, 1H)、9.73 (s, 1H)、
 9.26 (s, 1H)、7.91 (t, J = 5.9 Hz, 1H)、7.63 - 7.21 (m,
 7H)、5.41 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、5.24 - 5.11 (m, 1H)、4.3
 1 - 4.18 (m, 1H)、3.60 (s, 3H)、3.17 - 2.99 (m, 4H)、2.
 37 - 1.92 (m, 6H)；MS (ESI) m/z：567.2 (M + H)⁺；HPL
 C 分析 (方法 A)：RT = 6.5 分間

40

【 0 2 6 4 】

実施例 26：E - エナンチオマー 2 (四番目に溶出するエナンチオマー)；¹H NMR
 (400 MHz、DMSO - d₆) 9.82 (s, 1H)、9.73 (s, 1H)、
 9.26 (s, 1H)、7.91 (t, J = 5.9 Hz, 1H)、7.63 - 7.21 (m,

50

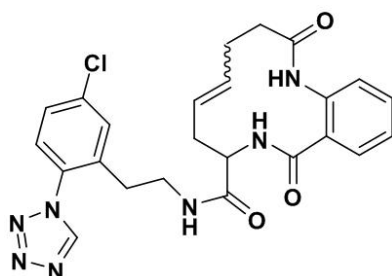
7 H)、5.41 (d, J = 7.3 Hz, 1 H)、5.24 - 5.11 (m, 1 H)、4.31 - 4.18 (m, 1 H)、3.60 (s, 3 H)、3.17 - 2.99 (m, 4 H)、2.37 - 1.92 (m, 6 H); MS (ESI) m/z: 567.2 (M + H)⁺; HPLC 分析 (方法 A): RT = 6.5 分間

【0265】

実施例 27

(E/Z) - (±) - N - {2 - [5 - クロロ - 2 - (1H - 1,2,3,4 - テトラゾール - 1 - イル)フェニル]エチル} - 2,10 - ジオキソ - 1,2,3,4,7,8,9,10 - オクタヒドロ - 1,9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 8 - カルボキシアミド

【化33】



【0266】

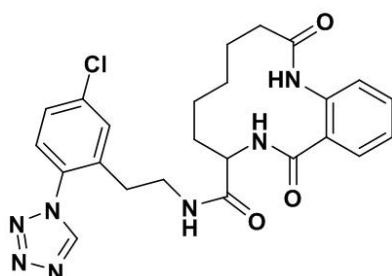
実施例 27 は、工程 1B において 2 - アミノ - 4 - ニトロ安息香酸が 2 - アミノ安息香酸に取って代えられることを除き、実施例 1 と同様の操作を用いて調製された。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 9.81 (br. s, 1 H)、9.22 (br. s, 1 H)、7.98 (br. s, 1 H)、7.73 (d, J = 7.2 Hz, 1 H)、7.66 - 7.54 (m, 3 H)、7.50 - 7.38 (m, 2 H)、7.36 - 7.19 (m, 2 H)、5.50 (br. s, 1 H)、5.37 - 5.18 (m, 1 H)、4.39 (br. s, 1 H)、3.22 (br. s, 2 H)、2.57 (br. s, 4 H)、2.47 - 2.00 (m, 6 H); MS (ESI) m/z: 494.0 (M + H)⁺; HPLC 分析 (方法 D): RT = 1.3 分間

【0267】

実施例 28

(±) - N - {2 - [5 - クロロ - 2 - (1H - 1,2,3,4 - テトラゾール - 1 - イル)フェニル]エチル} - 2,10 - ジオキソ - 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10 - デカヒドロ - 1,9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 8 - カルボキシアミド

【化34】



【0268】

実施例 28: 実施例 27 (6 mg、0.012 ミリモル) の MeOH (25 mL) 中懸濁液を超音波処理に付し、次にそのフラスコをエバキュエーションに付し、Ar (3 x) で再び満たし、PtO₂ (0.276 mg、1.215 マイクロモル) を添加した。該フラスコをエバキュエーションに供し、H₂ (3 x) で再び満たし、次に H₂ (1 atm) 下の室温で攪拌した。LCMS は反応が完了していることを示した。反応混合物を濃縮し、ついで DMF に溶かし、濾過し、プレパラティブ HPLC に付して精製し、実施例 28 (5.1 mg、81%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 9.

10

20

30

40

50

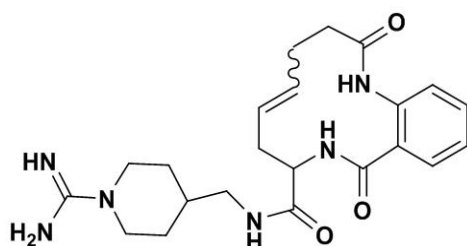
7.9 (s, 1H)、9.74 - 9.60 (m, 1H)、8.00 (s, 1H)、7.70 - 7.51 (m, 3H)、7.51 - 7.42 (m, 2H)、7.37 - 7.26 (m, 1H)、7.23 - 7.12 (m, 1H)、4.37 - 4.15 (m, 1H)、3.25 - 3.10 (m, 2H)、2.62 - 2.54 (m, 2H)、2.42 - 2.31 (m, 1H)、2.27 - 2.15 (m, 1H)、1.80 - 1.55 (m, 3H)、1.53 - 1.27 (m, 5H); MS (ESI) m/z : 496.2 (M+H)⁺; HPLC分析(方法D): RT = 1.3分間

【0269】

実施例29

(E/Z) - (±) - N - [(1 - カルバミミドイルピペリジン - 4 - イル)メチル] - 2,10 - ジオキソ - 1,2,3,4,7,8,9,10 - オクタヒドロ - 1,9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 8 - カルボキシアミド

【化35】



【0270】

実施例29は実施例5と同様の操作を用いて調製された。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 9.27 (s, 1H)、7.95 - 7.86 (m, 1H)、7.79 - 7.66 (m, 1H)、7.52 - 7.40 (m, 2H)、7.34 (s, 5H)、5.75 - 5.48 (m, 1H)、5.44 - 5.25 (m, 1H)、4.55 - 4.33 (m, 1H)、3.90 - 3.75 (m, 2H)、2.99 (d, J = 13.5 Hz, 4H)、2.63 - 2.54 (m, 1H)、2.45 - 2.16 (m, 5H)、1.68 (d, J = 13.2 Hz, 3H)、1.17 - 0.99 (m, 2H); MS (ESI) m/z : 427.2 (M+H)⁺; HPLC分析(方法C): RT = 0.8分間

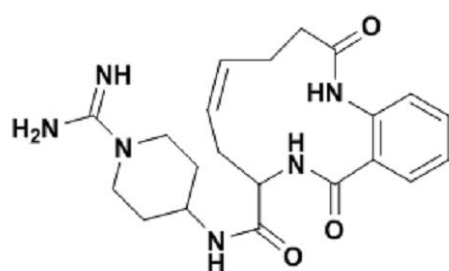
【0271】

実施例30 (Z - 異性体) および実施例31 (E - 異性体)

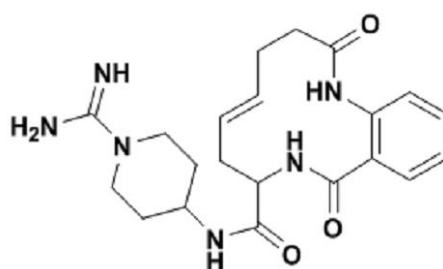
(Z) - (±) - N - [(1 - カルバミミドイルピペリジン - 4 - イル) - 2,10 - ジオキソ - 1,2,3,4,7,8,9,10 - オクタヒドロ - 1,9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 8 - カルボキシアミド、および

(E) - (±) - N - [(1 - カルバミミドイルピペリジン - 4 - イル) - 2,10 - ジオキソ - 1,2,3,4,7,8,9,10 - オクタヒドロ - 1,9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 8 - カルボキシアミド

【化36】



実施例30



実施例31

【 0 2 7 2 】

実施例 30 および実施例 31 は実施例 4 と同様の操作を用いて調製された。E / Z 異性体はプレパラティブ HPLC により分離された。

【 0 2 7 3 】

実施例 30 : ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 9.25 (s, 1 H)、7.95 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H)、7.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H)、7.50 - 7.32 (m, 7 H)、7.30 - 7.22 (m, 1 H)、5.54 (dd, $J = 14.7$ 、7.0 Hz, 1 H)、5.37 (dt, $J = 10.0$ 、4.8 Hz, 1 H)、4.61 - 4.42 (m, 1 H)、3.96 - 3.68 (m, 3 H)、3.16 (t, $J = 11.6$ Hz, 2 H)、2.55 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H)、2.45 - 2.13 (m, 5 H)、1.81 (dd, $J = 9.2$ 、4.0 Hz, 2 H)、1.40 (dd, $J = 13.6$ 、11.1 Hz, 2 H); MS (ESI) m/z : 413.2 ($M+H$) $^+$; HPLC 分析 (方法 D): RT = 0.9 分間

10

【 0 2 7 4 】

実施例 31 : ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 9.83 (br.s, 1 H)、8.12 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H)、7.57 - 7.15 (m, 6 H)、5.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H)、5.40 - 5.24 (m, 1 H)、4.66 (br.s, 1 H)、4.00 - 3.72 (m, 2 H)、3.15 (t, $J = 11.6$ Hz, 3 H)、2.46 - 2.16 (m, 4 H)、1.81 (t, $J = 9.2$ Hz, 2 H)、1.46 - 1.31 (m, 4 H); MS (ESI) m/z : 413.2 ($M+H$) $^+$; HPLC 分析 (方法 D): RT = 0.9 分間

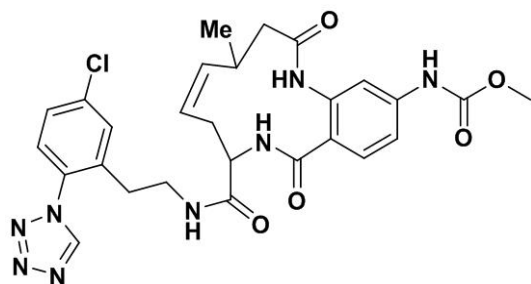
20

【 0 2 7 5 】

実施例 32

(Z) - (±) - メチル N - [8 - ({ 2 - [5 - クロロ - 2 - (1 H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] エチル } カルバモイル) - 4 - メチル - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 1, 9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 13 - イル] カルバマート

【 化 3 7 】



30

【 0 2 7 6 】

実施例 32 は実施例 23 と同様の操作を用いて調製された。 ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 9.88 (s, 1 H)、9.81 (s, 1 H)、9.25 (s, 1 H)、8.02 (s, 1 H)、7.97 (s, 1 H)、7.67 - 7.57 (m, 3 H)、7.49 (s, 2 H)、7.37 (s, 2 H)、5.62 (dd, $J = 15.5$ 、7.3 Hz, 1 H)、5.38 - 5.13 (m, 1 H)、4.36 (d, $J = 4.7$ Hz, 1 H)、3.68 (s, 3 H)、3.29 - 3.11 (m, 2 H)、2.63 - 2.54 (m, 3 H)、2.47 - 2.36 (m, 2 H)、2.31 - 2.22 (m, 1 H)、2.21 - 2.05 (m, 1 H)、1.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z : 581.2 ($M+H$) $^+$; HPLC 分析 (方法 D): RT = 1.5 分間

40

【 0 2 7 7 】

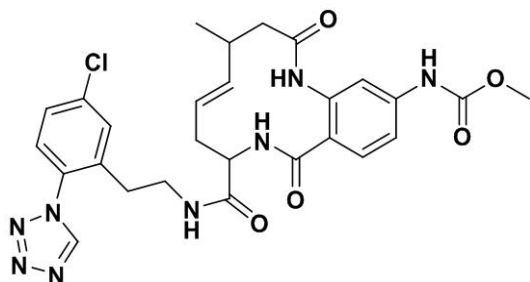
実施例 33

(E) - (±) - メチル N - [8 - ({ 2 - [5 - クロロ - 2 - (1 H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] エチル } カルバモイル) - 4 - メチル - 2, 10

50

- ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 1, 9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 13 - イル] カルバマート

【化 38】



10

【0278】

実施例 33 は実施例 25 と同様の操作を用いて調製された。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) 9.84 - 9.80 (m, 1H)、9.75 - 9.71 (m, 1H)、9.34 - 9.23 (m, 1H)、7.89 (s, 1H)、7.61 - 7.48 (m, 3H)、7.45 - 7.35 (m, 2H)、7.27 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H)、5.23 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H)、4.22 (ddd, $J = 12.2$ 、8.1、4.0 Hz, 1H)、3.61 (s, 3H)、3.17 - 3.01 (m, 2H)、2.44 (br.s, 4H)、2.35 - 1.87 (m, 4H)、0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 581.3 ($M+H$) $^+$; HPLC 分析 (方法 A): RT = 6.8 分間

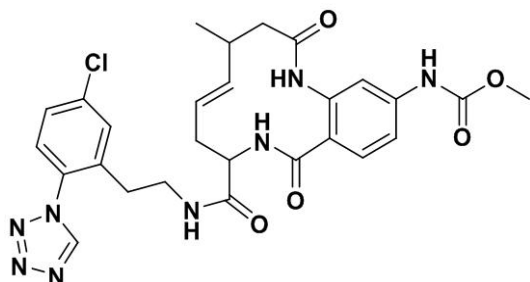
20

【0279】

実施例 34 (エナンチオマー 1) および実施例 35 (エナンチオマー 2)

(E) - メチル N - [8 - ({2 - [5 - クロロ - 2 - (1H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] エチル} カルバモイル) - 4 - メチル - 2, 10 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 1, 9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 13 - イル] カルバマート

【化 39】



30

【0280】

実施例 34 および実施例 35: 実施例 33 はキラルプレパラティブ SFC により分離され、実施例 34 および実施例 35 を 2 種のメジャーな単一のエナンチオマーとして得た。

【0281】

実施例 34: ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) 9.94 - 9.83 (m, 1H)、9.80 (s, 1H)、9.33 (s, 1H)、8.00 - 7.91 (m, 1H)、7.59 (s, 3H)、7.52 - 7.43 (m, 2H)、7.39 - 7.23 (m, 2H)、5.32 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、5.26 - 5.13 (m, 1H)、4.30 (ddd, $J = 12.2$ 、8.1、4.3 Hz, 1H)、3.26 - 3.10 (m, 2H)、2.59 - 2.53 (m, 3H)、2.45 - 2.38 (m, 1H)、2.35 - 2.28 (m, 1H)、2.25 - 2.14 (m, 1H)、2.11 - 1.97 (m, 1H)、1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 581.2 ($M+H$) $^+$; HPLC 分析 (方法 A): RT = 6.9 分間

40

【0282】

実施例 35: ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) 9.94 - 9.83

50

(m, 1H)、9.80 (s, 1H)、9.33 (s, 1H)、8.00 - 7.91 (m, 1H)、7.59 (s, 3H)、7.52 - 7.43 (m, 2H)、7.39 - 7.23 (m, 2H)、5.32 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、5.26 - 5.13 (m, 1H)、4.30 (ddd, J = 12.2、8.1、4.3 Hz, 1H)、3.26 - 3.10 (m, 2H)、2.59 - 2.53 (m, 3H)、2.45 - 2.38 (m, 1H)、2.35 - 2.28 (m, 1H)、2.25 - 2.14 (m, 1H)、2.11 - 1.97 (m, 1H)、1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 581.2 (M+H)⁺; HPLC 分析 (方法 A) : RT = 6.9 分間

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/395 (2006.01)	A 6 1 K	31/395
A 6 1 K	31/41 (2006.01)	A 6 1 K	31/41
A 6 1 K	31/4523 (2006.01)	A 6 1 K	31/4523
A 6 1 K	31/4709 (2006.01)	A 6 1 K	31/4709
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
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/10 1 0 3
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
		A 6 1 P	13/12

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 シ・ジュン

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン - ロッキー・ヒル・ロード
3 1 1 番、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ウィリアム・アール・ユーイング

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン - ロッキー・ヒル・ロード
3 1 1 番、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ローラ・ニールセン

アメリカ合衆国 7 4 0 0 6 オクラホマ州バートルズビル、プレイリー・リッジ・コート 1 2 8 番

(72)発明者 ジルン・フー

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン - ロッキー・ヒル・ロード
3 1 1 番、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ミミ・エル・クワン

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン - ロッキー・ヒル・ロード
3 1 1 番、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 阿久津 江梨子

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

特表 2 0 1 3 - 5 1 9 6 7 9 (J P , A)

特表 2 0 1 4 - 5 2 1 7 0 1 (J P , A)

特表 2 0 1 4 - 5 2 1 7 0 0 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 4 / 0 2 2 7 6 6 (W O , A 1)

特表 2 0 0 9 - 5 2 1 5 0 5 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D 4 0 1 / 0 6

A 6 1 K 3 1 / 3 9 5

A 6 1 K 3 1 / 4 1

A 6 1 K 3 1 / 4 5 2 3

A 6 1 K 3 1 / 4 7 0 9

A 6 1 P 7 / 0 2

A 6 1 P 9 / 1 0

A 6 1 P 1 1 / 0 0

A 6 1 P 1 3 / 1 2

C 0 7 D 4 0 1 / 1 2

C07D 403/06

C07D 403/12

C07D 409/12

CAplus/REGISTRY(STN)