

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-519866

(P2005-519866A)

(43) 公表日 平成17年7月7日(2005.7.7)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 211/56</b>	C O 7 D 211/56	4 C O 5 4
<b>A61K 31/451</b>	A 6 1 K 31/451	4 C O 5 5
<b>A61K 31/495</b>	A 6 1 K 31/495	4 C O 5 6
<b>A61K 31/50</b>	A 6 1 K 31/50	4 C O 8 4
<b>A61K 31/513</b>	A 6 1 K 31/513	4 C O 8 6
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 121 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2003-532466 (P2003-532466)	(71) 出願人	502427323 ファルマシア・コーポレーション アメリカ合衆国ミズーリ州63017-1 732, チェスターフィールド, チェスタ ーフィールド・パークウェイ・ウエスト 700
(86) (22) 出願日	平成14年10月3日 (2002. 10. 3)	(74) 代理人	100089705 弁理士 社本 一夫
(85) 翻訳文提出日	平成16年5月24日 (2004. 5. 24)	(74) 代理人	100076691 弁理士 増井 忠式
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/031769	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(87) 国際公開番号	W02003/029216	(74) 代理人	100080137 弁理士 千葉 昭男
(87) 国際公開日	平成15年4月10日 (2003. 4. 10)		
(31) 優先権主張番号	60/326, 721		
(32) 優先日	平成13年10月3日 (2001. 10. 3)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/338, 623		
(32) 優先日	平成13年10月24日 (2001. 10. 24)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/332, 857		
(32) 優先日	平成13年11月6日 (2001. 11. 6)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 凝固カスケードの選択阻害に有用な6員複素環式化合物

## (57) 【要約】

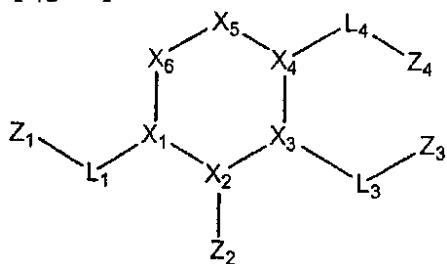
本発明は、血栓性状態を哺乳動物において予防及び治療するのに有用な化合物とそのプロドラッグ、組成物、及び方法に関する。本発明の化合物とそのプロドラッグは、凝固カスケードの特定プロテアーゼを選択的に阻害する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

構造：

## 【化 1】



10

[ 式中：

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、及び $X_6$ は、それぞれ、6員複素環式環を規定する環原子であり；

$X_1$ 、 $X_3$ 、及び $X_4$ は、独立して、炭素又は窒素であり；

$X_2$ 、 $X_5$ 、及び $X_6$ は、独立して、炭素、窒素、酸素、又はイオウであり、ここで $X_5$ 及び $X_6$ は、ハロゲンで置換されていてもよい；

但し、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、及び $X_6$ のうち4つ以下は、 $sp^2$ 混成であり；

$L_1$ 、 $L_3$ 、及び $L_4$ は連結であり、それを介してそれぞれ $Z_1$ 、 $Z_3$ 、及び $Z_4$ が、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、及び $X_6$ により規定される6員複素環式環の異なる環原子へ共有結合し、ここで $Z_1$ は $X_1$ へ共有結合し、 $Z_3$ は $X_3$ へ共有結合し、そして $Z_4$ は $X_4$ へ共有結合し、 $L_1$ 、 $L_3$ 、及び $L_4$ のそれぞれは、独立して、共有結合であるか、又は $Z_1$ 、 $Z_3$ 、及び $Z_4$ が、それぞれ $X_1$ 、 $X_3$ 、及び $X_4$ へ共有結合するのに介する1以上の原子を含んでなり；

20

$Z_1$ は、ヒドロカルビル又は置換ヒドロカルビルであり；

$Z_2$ は、水素、電子対、又は $X_2$ へ共有若しくは供与結合する水素結合アクセプターであり；

$Z_3$ は、アミジン若しくは誘導化アミジン基で置換される5若しくは6員の複素環式若しくは芳香族環を含み、 $Z_3$ の5若しくは6員の複素環式若しくは芳香族環の環原子は、炭素、イオウ、窒素、又は酸素であり、ここで該5若しくは6員環は、どの位置でもハロゲン、ヒドロキシ、ハロアルキル、アルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、又はヒドロカルビルオキシで置換されていてもよい；そして、

30

$Z_4$ は、5若しくは6員の複素環式若しくは炭素環式環を含み、 $Z_4$ の5若しくは6員の複素環式若しくは炭素環式環の環原子は、炭素、窒素、酸素、又はイオウである]を有する化合物。

## 【請求項 2】

$Z_2$ が、 $X_2$ へ共有若しくは供与結合する水素結合アクセプターであり；

$Z_3$ が、アミジン若しくは誘導化アミジン基で置換される5若しくは6員の複素環式若しくは芳香族環を含み、 $Z_3$ の5若しくは6員の複素環式若しくは芳香族環の環原子は、炭素、イオウ、窒素、又は酸素であり、ここで該5若しくは6員環は、どの位置でもハロゲン、ヒドロキシ、ハロアルキル、又はアルキルで置換されていてもよい；

40

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $L_1$ 、 $L_3$ 、 $L_4$ 、 $Z_1$ 、及び $Z_4$ が、請求項1に定義される通りである、請求項1の化合物。

## 【請求項 3】

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、及び $X_6$ が、独立して、炭素及び窒素より選択され、但し、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、及び $X_6$ の少なくとも1つは窒素である、請求項1の化合物。

## 【請求項 4】

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、及び $Z_2$ が、ピペリジノン、ジヒドロピリミジ

50

ノン、テトラヒドロピリミジノン、デヒドロピペリジンジオン、ジヒドロピリダジノン、ジヒドロイソオキサジノン、テトラヒドロトリアジンジオン、テトラヒドロトリアジノン、ピペリジン、及びピペラジンからなる群より選択される複素環式環を提供するように選択される、請求項 1 又は 2 の化合物。

【請求項 5】

$L_1$  が  $X_6$  へ直接共有結合して縮合環を生じる、請求項 1 又は 2 の化合物。

【請求項 6】

$L_1$  が  $X_9$  NH であり、ここで  $X_9$  は  $Z_1$  へ共有結合し、 $X_9$  は結合又は  $(CH_2)_m$  であり、ここで  $m$  は 1 ~ 5 である、請求項 1 又は 2 の化合物。

【請求項 7】

$X_9$  が結合である、請求項 6 の化合物。

【請求項 8】

$L_3$  が、グリシン誘導体、アラニン誘導体、アミノ誘導体、及びスルホニル誘導体からなる群より選択される、請求項 1 又は 2 の化合物。

【請求項 9】

$L_3$  が  $CH_2CONHCH_2$  である、請求項 8 の化合物。

【請求項 10】

$L_4$  が、結合、メチレン、エチレン、又は、窒素、酸素、イオウ、及びリンより選択される置換されていてもよいヘテロ原子からなる群より選択される、請求項 1 の化合物。

【請求項 11】

$L_4$  が結合である、請求項 10 の化合物。

【請求項 12】

$Z_1$  が、どの置換可能位置でもフッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、又はアルコキシカルボニルで置換されていてもよい、シクロプロピル、イソプロピル、メチル、エチル、シクロブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、及びフェニルからなる群より選択される、請求項 1 の化合物。

【請求項 13】

5 若しくは 6 員の複素環式若しくは芳香族環を含んでなる  $Z_3$  が、加水分解、酸化、還元、又は脱離によりアミジン基を生じる誘導化アミジンで置換される、請求項 1 又は 2 の化合物。

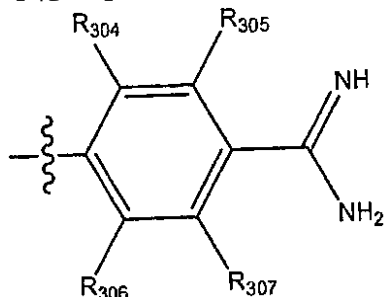
【請求項 14】

$Z_3$  が、置換されたフェニル、チエニル、又はフラニル環を含み、該フェニル、チエニル、又はフラニル環は、アミジン若しくは誘導化アミジン基で置換され、どの置換可能位置でもフッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、又はヒドロカルビルオキシでさらに置換されていてもよい、請求項 1 の化合物。

【請求項 15】

$Z_3$  が：

【化 2】



[ 式中：

$R_{304}$  及び  $R_{306}$  は、独立して、水素、フッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、ヒドロカルビルオキシ、及びアルコキシカルボニルからなる群より選択され；そして

$R_{305}$  及び  $R_{307}$  は、独立して、水素、フッ素、メトキシ、ヒドロキシ、及びカル

10

20

30

40

50

ボキシからなる群より選択される]である、請求項14の化合物。

【請求項16】

5若しくは6員の複素環式若しくは芳香族環を含んでなる $Z_3$ が、どの位置でもフッ素、メチル、又はヒドロキシで置換されていてもよい、請求項2の化合物。

【請求項17】

$Z_4$ が、5若しくは6員の複素環式若しくは炭素環式環を含み、 $Z_4$ の環原子は、 $Z_4$ が5員環であるとき $Z_{40}$ 、 $Z_{41}$ 、 $Z_{42}$ 、 $Z_{44}$ 、及び $Z_{45}$ であり、 $Z_4$ が6員環であるとき $Z_{40}$ 、 $Z_{41}$ 、 $Z_{42}$ 、 $Z_{43}$ 、 $Z_{44}$ 、及び $Z_{45}$ であり、 $Z_{40}$ 、 $Z_{41}$ 、 $Z_{42}$ 、 $Z_{43}$ 、 $Z_{44}$ 、及び $Z_{45}$ は、炭素、窒素、酸素、又はイオウであって、 $Z_{40}$ は環原子であり、それを介して $Z_4$ は複素環式コア環へ付き、 $Z_{41}$ 及び $Z_{45}$ は、 $Z_{40}$ に対してそれぞれ位にあり、 $Z_{42}$ 及び $Z_{44}$ は、 $Z_{40}$ に対してそれぞれ位にあり、 $Z_{43}$ は、 $Z_4$ が6員環であるとき $Z_{40}$ に対して位にあり、 $Z_4$ は、 $Z_{42}$ へ共有付加した置換基 $R_{42}$ と、 $Z_{41}$ 、 $Z_{43}$ 、 $Z_{44}$ 、又は $Z_{45}$ の1つへ結合する第二の置換基を有し、該置換基は、 $Z_{41}$ へ結合するときは $R_{41}$ であり、該置換基は、 $Z_{43}$ へ結合するときは $R_{43}$ であり、該置換基は、 $Z_{44}$ へ結合するときは $R_{44}$ であり、そして該置換基は、 $Z_{45}$ へ結合するときは $R_{45}$ であり；

10

$R_{42}$ がアミノであり；そして

$R_{41}$ 、 $R_{43}$ 、 $R_{44}$ 、及び $R_{45}$ が、独立して、水素、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヘテロシクロ、ハロゲン、又は、窒素、酸素、イオウ、及びリンより選択される置換又は未置換ヘテロ原子であり、但し、 $R_{41}$ 、 $R_{43}$ 、 $R_{44}$ 、又は $R_{45}$ の少なくとも1つは水素以外である、請求項1の化合物。

20

【請求項18】

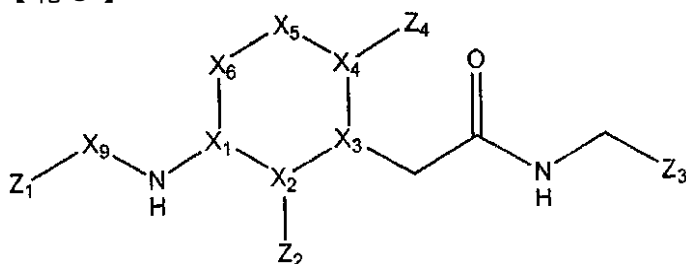
$R_{44}$ が、水素、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロ、ハロゲン、アセトアミド、グアニジノ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、アミドスルホニル、アシルアミド、ヒドロカルビルオキシ、置換ヒドロカルビルオキシ、ヒドロカルビルチオ、置換ヒドロカルビルチオ、ヒドロカルビルスルホニル、及び置換ヒドロカルビルスルホニルからなる群より選択される、請求項17の化合物。

【請求項19】

構造：

【化3】

30



[式中：

$X_9$ は、結合又は $(CH_2)_m$ であり(ここで $m$ は1又は2である)；そして

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、及び $Z_4$ は、請求項1に定義される通りである]を有する、請求項1の化合物。

40

【請求項20】

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、及び $X_6$ が、独立して、炭素及び窒素より選択され、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、及び $X_6$ の少なくとも1つが窒素である、請求項19の化合物。

【請求項21】

$X_2$ が炭素であり、 $Z_2$ が、水素、フッ素、酸素、又はイオウである、請求項1又は19の化合物。

【請求項22】

$X_2$ が、窒素、酸素、又はイオウであり、 $Z_2$ が、水素、電子対、又は水素結合アクセ

50

ブターである、請求項 1 又は 19 の化合物。

【請求項 23】

$X_2$  が窒素であり、 $Z_2$  が、水素、酸素、アミノ、又はアシルである、請求項 1 又は 19 の化合物。

【請求項 24】

$X_3$  が窒素である、請求項 1 又は 19 の化合物。

【請求項 25】

$X_2$  が炭素であり、 $X_3$  が窒素である、請求項 1 又は 19 の化合物。

【請求項 26】

$X_9$  が結合である、請求項 19 の化合物。

10

【請求項 27】

$Z_1$  が、どの置換可能位置でもフッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、又はアルコキシカルボニルで置換されていてもよい  $C_1 \sim C_5$  アルキルである、請求項 26 の化合物。

【請求項 28】

$Z_1$  が、どの置換可能位置でもフッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、又はアルコキシカルボニルで置換されていてもよい、シクロプロピル、イソプロピル、メチル、エチル、シクロブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、及びフェニルからなる群より選択される、請求項 19 の化合物。

【請求項 29】

5 若しくは 6 員の複素環式若しくは芳香族環を含んでなる  $Z_3$  が、加水分解、酸化、還元、又は脱離により、又はこれらのどの組合せでもアミジン基を生じる誘導化アミジンで置換される、請求項 19 の化合物。

20

【請求項 30】

$Z_3$  が、加水分解、酸化、還元、又は脱離により、又はこれらのどの組合せでも、生理学的条件の下でアミジン基を生じる誘導化アミジンで置換されるフェニルである、請求項 19 の化合物。

【請求項 31】

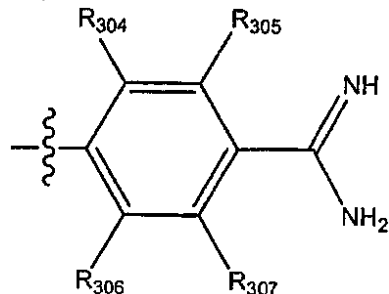
$Z_3$  が、置換されたフェニル、チエニル、又はフラニル環を含み、該フェニル、チエニル、又はフラニル環は、アミジン若しくは誘導化アミジン基で置換され、どの置換可能位置でもフッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、又はヒドロカルビルオキシでさらに置換されていてもよい、請求項 19 の化合物。

30

【請求項 32】

$Z_3$  が：

【化 4】



40

[ 式中：

$R_{304}$  及び  $R_{306}$  は、独立して、水素、フッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、ヒドロカルビルオキシ、及びアルコキシカルボニルからなる群より選択され；そして

$R_{305}$  及び  $R_{307}$  は、独立して、水素、フッ素、メトキシ、ヒドロキシ、及びカルボキシからなる群より選択される ] である、請求項 31 の化合物。

【請求項 33】

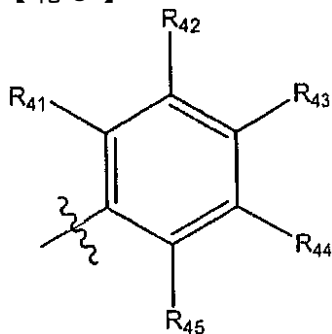
$Z_4$  が、置換された 6 員炭素環式芳香族環である、請求項 1 又は 19 の化合物。

【請求項 34】

50

Z<sub>4</sub> が :

【化 5】



10

[ 式中 :

R<sub>42</sub> はアミノであり ;

R<sub>44</sub> は、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ハロゲン、又は、酸素、窒素、及びイオウからなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子であり ; そして

R<sub>41</sub>、R<sub>43</sub>、及び R<sub>45</sub> は、独立して、水素、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ハロゲン、又は、窒素、酸素、及びイオウからなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子である ] である、請求項 19 の化合物。

【請求項 35】

R<sub>41</sub>、R<sub>43</sub>、及び R<sub>45</sub> が、独立して、水素、ハロゲン、アルコキシ、又は、ハロゲン若しくはアルコキシで置換されていてもよいアルキルであり、R<sub>42</sub> 及び R<sub>44</sub> が請求項 34 に定義される通りである、請求項 34 の化合物。

20

【請求項 36】

R<sub>44</sub> が、フッ素で置換されていてもよい、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、アセトアミジル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルスルホニル、ハロアルコキシ、ハロアルキルチオ、アルコシカルボニル、カルボキシ、スルホンアミド、カルボキサミド、及びスルホンアミジルからなる群より選択される、請求項 34 の化合物。

【請求項 37】

R<sub>44</sub> が、ヒドロキシ、カルボキシ、カルボキサミド、アルコキシ、アルキルスルホニル、スルホンアミド、又はアルコシカルボニルからなる群より選択される、請求項 36

30

【請求項 38】

R<sub>44</sub> が、sec-ブチルアミド、カルボキシ、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソプロピルアミド、又はヒドロキシである、請求項 37 の化合物。

【請求項 39】

R<sub>44</sub> が、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、アセトアミド、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキルチオ、カルボアルコキシ、カルボキシ、カルボキサミドアルキル、及びカルボキサミドアルキルアリアルからなる群より選択される、請求項 34 の化合物。

40

【請求項 40】

R<sub>41</sub>、R<sub>43</sub>、及び R<sub>45</sub> のそれぞれが水素である、請求項 39 の化合物。

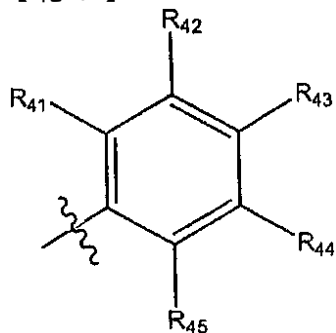
【請求項 41】

Z<sub>41</sub>、Z<sub>43</sub>、又は Z<sub>45</sub> が、フッ素又は塩素で置換される、請求項 36 の化合物。

【請求項 42】

Z<sub>4</sub> が :

## 【化6】



10

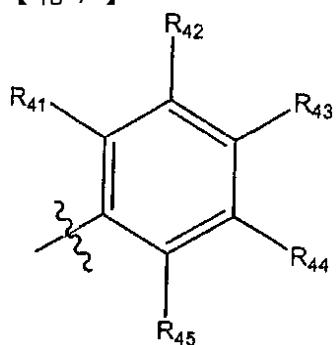
[ 式中 :

R<sub>42</sub> はアミノであり ;R<sub>43</sub> は、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ハロゲン、又は、酸素、窒素、及びイオウからなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子であり ; そしてR<sub>41</sub>、R<sub>43</sub>、及び R<sub>45</sub> は、独立して、水素、ハロゲン、又はアルコキシである ]  
である、請求項 19 の化合物。

## 【請求項 43】

Z<sub>4</sub> が :

## 【化7】



20

[ 式中 :

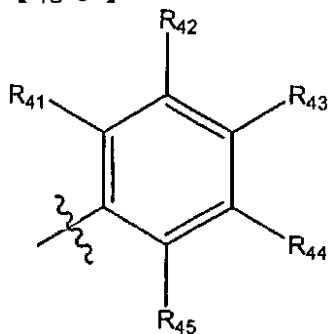
R<sub>42</sub> はアミノであり ;R<sub>45</sub> は、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ハロゲン、又は、酸素、窒素、及びイオウからなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子であり ; そしてR<sub>41</sub>、R<sub>43</sub>、及び R<sub>44</sub> は、独立して、水素、ハロゲン、又はアルコキシである ]  
である、請求項 19 の化合物。

30

## 【請求項 44】

Z<sub>4</sub> が :

## 【化8】



40

[ 式中 :

R<sub>42</sub> はアミノであり ;R<sub>41</sub> は、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ハロゲン、又は、酸素、窒素、及びイオウからなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子であり ; そして

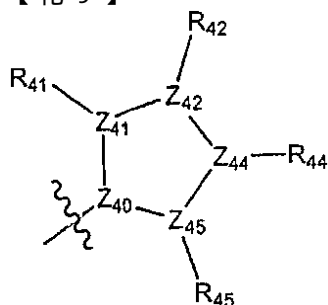
50

$R_{43}$ 、 $R_{44}$ 、及び $R_{45}$ は、独立して、水素、ハロゲン、又はアルコキシである]である、請求項19の化合物。

【請求項45】

$Z_4$ が以下の構造：

【化9】



10

[式中：

$Z_{40}$ 、 $Z_{41}$ 、 $Z_{42}$ 、 $Z_{44}$ 、及び $Z_{45}$ は、独立して、炭素、窒素、酸素、及びイオウからなる群より選択され；

$R_{42}$ はアミノであり；

$R_{44}$ は、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ハロゲン、又は、酸素、窒素、及びイオウからなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子であり；そして

$R_{41}$ 及び $R_{45}$ は、独立して、水素、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ハロゲン、又は、酸素、窒素、及びイオウからなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子である]を有する、請求項19の化合物。

20

【請求項46】

$R_{41}$ 及び $R_{45}$ が、独立して、水素、ハロゲン、アルコキシ、又は、ハロゲン若しくはアルコキシで置換されていてもよいアルキルであり、 $R_{42}$ 及び $R_{44}$ が請求項45に定義される通りである、請求項45の化合物。

【請求項47】

$R_{44}$ が、ヒドロキシ、カルボキシ、カルボキサミド、アルコキシ、アルキルスルホン、スルホンアミド、又はアルコキシカルボニルからなる群より選択される、請求項45の化合物。

30

【請求項48】

$R_{44}$ が、*sec*-ブチルアミド、カルボキシ、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソプロピルアミド、又はヒドロキシである、請求項47の化合物。

【請求項49】

$X_9$ が結合であり、 $Z_1$ が、シクロプロピル、イソプロピル、シクロブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、メチル、エチル、及びフェニルからなる群より選択され、 $Z_3$ がアミジン基で置換されるフェニルである、請求項1又は19の化合物。

【請求項50】

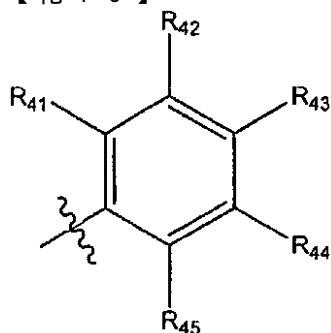
$X_9$ が結合であり、 $Z_4$ が、置換された6員炭素環式芳香族環であり、 $Z_3$ が、加水分解、酸化、還元、又は脱離により、生理学的条件の下でアミジン基を生じる誘導化アミジンで置換されるフェニルであり、 $Z_1$ が、シクロプロピル、イソプロピル、メチル、エチル、シクロブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、及びフェニルからなる群より選択される、請求項1又は19の化合物。

40

【請求項51】

$X_9$ が結合であり、 $Z_1$ が、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及びフェニルからなる群より選択され、 $Z_3$ が、加水分解、酸化、還元、又は脱離により、生理学的条件の下でアミジン基を生じる誘導化アミジンで置換されるフェニルであり、 $Z_4$ が：

## 【化 1 0】



10

[ 式中 :

$R_{42}$  はアミノであり ;

$R_{44}$  は、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ハロゲン、及び、酸素、窒素、及びイオウからなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子からなる群より選択され ; そして

$R_{41}$ 、 $R_{43}$ 、及び  $R_{45}$  は、独立して、水素、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ハロゲン、及び、酸素、窒素、及びイオウからなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子からなる群より選択される ] である、請求項 1 又は 19 の化合物。

【請求項 5 2】

$R_{44}$  が、ヒドロキシ、アルキルスルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキルチオ、カルボキサミドアルキル、及びカルボキサミドアルキルアールからなる群より選択される、請求項 5 1 の化合物。

20

【請求項 5 3】

$R_{41}$ 、 $R_{43}$ 、及び  $R_{45}$  のそれぞれが水素である、請求項 5 1 の化合物。

【請求項 5 4】

$R_{44}$  が、フッ素で置換されていてもよい、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、アセトアミジル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルスルホニル、ハロアルコキシ、ハロアルキルチオ、アルコキシカルボニル、カルボキシ、スルホンアミド、カルボキサミド、及びスルホンアミジルからなる群より選択され ;  $Z_{41}$ 、 $Z_{43}$ 、及び  $Z_{45}$  のそれぞれが、フッ素又は塩素で置換されていてもよい、請求項 5 1 の化合物。

30

【請求項 5 5】

$R_{44}$  が、*sec*-ブチルアミド、カルボキシ、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソプロピルアミド、又はヒドロキシである、請求項 5 4 の化合物。

【請求項 5 6】

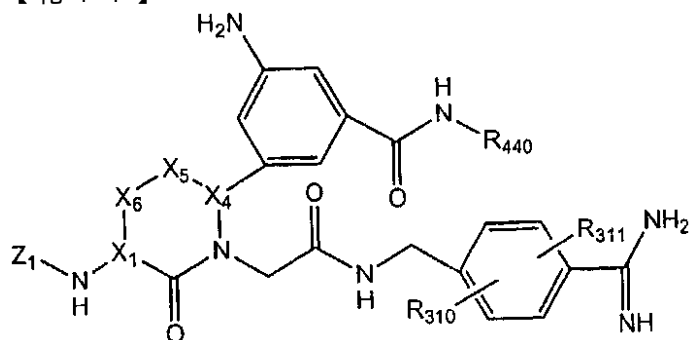
$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、及び  $Z_2$  により規定される 6 員複素環式環が、ペリジノン、ジヒドロピリミジノン、テトラヒドロピリミジノン、テトラヒドロトリアジノン、ペリジン、及びピペラジンからなる群より選択される、請求項 1 又は 19 のいずれかの化合物。

【請求項 5 7】

構造 :

40

## 【化 1 1】



10

[ 式中 :

$X_1$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、及び $X_6$ は、独立して、炭素又は窒素であり；

$Z_1$ は、フッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、又はアルコキシカルボニルで置換されていてもよい、シクロプロピル、イソプロピル、メチル、エチル、シクロブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、及びフェニルからなる群より選択され；

$R_{440}$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、アラルキル、カルボキシ、又はカルボキシアルキルであって、ここで前記アルキル、アリール、アラルキル、カルボキシ、又はカルボキシアルキルは、フッ素によりさらに置換されていてもよく；そして

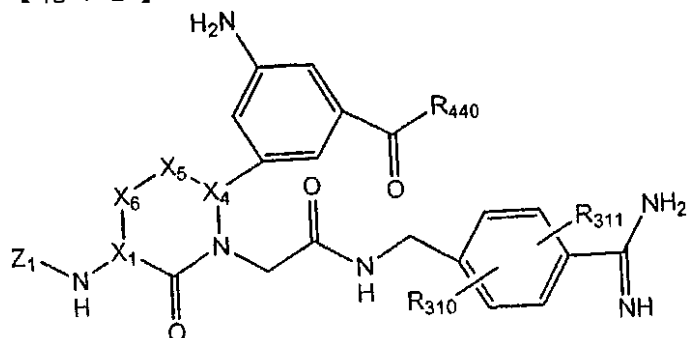
$R_{310}$ 及び $R_{311}$ は、独立して、水素、フッ素、ヒドロキシ、アルコキシ、及びカルボキシからなる群より選択される]を有する、請求項 1 の化合物。

20

## 【請求項 5 8】

構造：

## 【化 1 2】



30

[ 式中 :

$X_1$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、及び $X_6$ は、独立して、炭素又は窒素であり；

$Z_1$ は、フッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、又はアルコキシカルボニルで置換されていてもよい、シクロプロピル、イソプロピル、メチル、エチル、シクロブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、及びフェニルからなる群より選択され；

$R_{440}$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、アラルキル、カルボキシ、又はカルボキシアルキルであって、ここで前記アルキル、アリール、アラルキル、カルボキシ、又はカルボキシアルキルは、フッ素によりさらに置換されていてもよく；そして

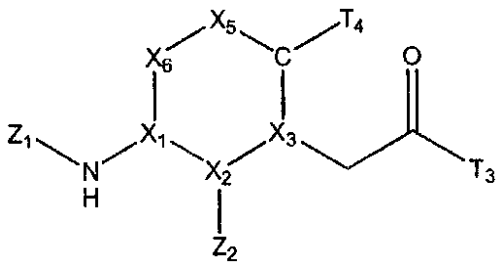
$R_{310}$ 及び $R_{311}$ は、独立して、水素、フッ素、ヒドロキシ、アルコキシ、及びカルボキシからなる群より選択される]を有する、請求項 1 の化合物。

40

## 【請求項 5 9】

構造：

## 【化13】



[ 式中 :

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_5$ 、及び $X_6$ は、複素環式環のメンバーであり；

$X_1$ 、 $X_2$ 、及び $X_3$ は、独立して、炭素又は窒素であり；

$X_5$ 及び $X_6$ は、独立して、窒素、酸素、イオウ、炭素、 $C(F)$ 、及び $C(Br)$ からなる群より選択され；

但し、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、及び $X_6$ のうち4つ以下は、 $sp^2$ 混成であり；

$T_3$ は、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、及び置換アミノからなる群より選択され；

$T_4$ は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-S(CH_3)$ 、及び $-OSO_2(CF_3)$ からなる群より選択され；

$Z_1$ は、ヒドロカルビル、又は置換ヒドロカルビルであり；そして

$Z_2$ は、 $X_2$ へ共有若しくは供与結合する水素結合アクセプターである]を有する化合物。

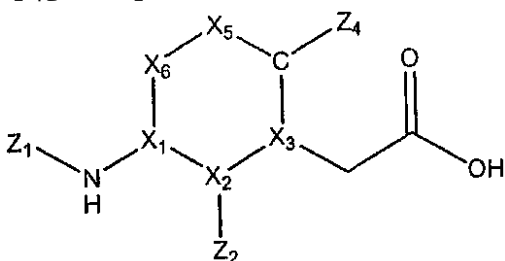
10

20

## 【請求項60】

構造：

## 【化14】



[ 式中 :

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_5$ 、及び $X_6$ は、複素環式環のメンバーであり；

$X_1$ 、 $X_2$ 、及び $X_3$ は、独立して、炭素又は窒素であり；

$X_5$ 及び $X_6$ は、独立して、窒素、酸素、イオウ、炭素、 $C(F)$ 、及び $C(Br)$ からなる群より選択され；

但し、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、及び $X_6$ のうち4つ以下は、 $sp^2$ 混成であり；

$Z_4$ は、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、又は5若しくは6員の複素環式若しくは炭素環式環を含み、 $Z_4$ の5若しくは6員の複素環式若しくは炭素環式環の環原子は、炭素、窒素、酸素、又はイオウであり；

$Z_1$ は、ヒドロカルビル、又は置換ヒドロカルビルであり；そして

$Z_2$ は、 $X_2$ へ共有若しくは供与結合する水素結合アクセプターである]を有する化合物。

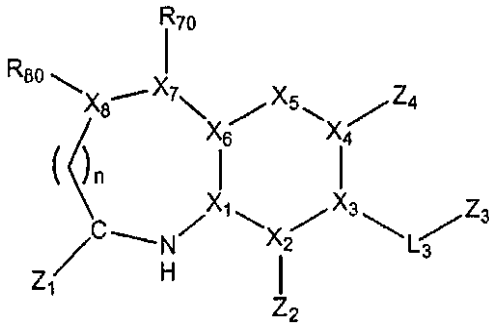
30

40

## 【請求項61】

構造：

## 【化15】



10

[ 式中 :

Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>、L<sub>3</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、及びX<sub>5</sub>は、請求項1に定義される通りであり；

X<sub>6</sub>は、炭素又は窒素であり；

X<sub>7</sub>及びX<sub>8</sub>は、独立して、炭素、窒素、酸素、又はイオウであり；

R<sub>70</sub>及びR<sub>80</sub>は、独立して、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヒドロキシにより置換されていてもよいフェニル、アミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキル、又はハロゲンからなる群より選択され、但し、X<sub>7</sub>が結合であるときR<sub>70</sub>は存在せず、X<sub>8</sub>が結合であるときR<sub>80</sub>は存在しない；又は、R<sub>70</sub>及びR<sub>80</sub>は、それぞれが付く環原子と一緒に5若しくは6員の飽和環を生じ；そして

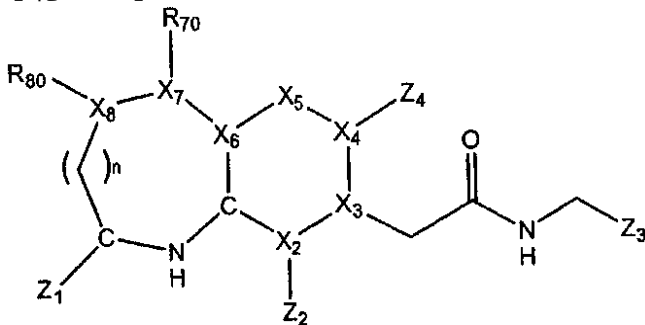
20

nは、0～2である]を有する、請求項1の化合物。

## 【請求項62】

構造：

## 【化16】



30

[ 式中 :

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、X<sub>5</sub>、X<sub>6</sub>、X<sub>7</sub>、X<sub>8</sub>、Z<sub>1</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>、R<sub>70</sub>、R<sub>80</sub>、及びnは、請求項61に定義される通りである]を有する、請求項61の化合物。

## 【請求項63】

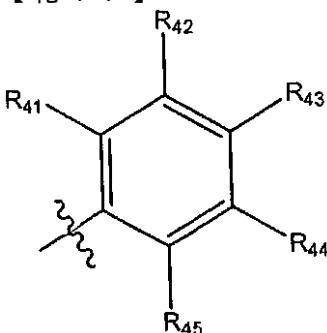
X<sub>7</sub>及びX<sub>8</sub>が炭素である、請求項62の化合物。

## 【請求項64】

Z<sub>4</sub>が：

40

## 【化17】



50

[ 式中 :

$R_{42}$  はアミノであり ;

$R_{44}$  は、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ハロゲン、又は、酸素、窒素、及びイオウからなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子であり ; そして

$R_{41}$ 、 $R_{43}$ 、及び  $R_{45}$  は、独立して、水素、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ハロゲン、又は、酸素、窒素、及びイオウからなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子である ] である、請求項 62 の化合物。

【請求項 65】

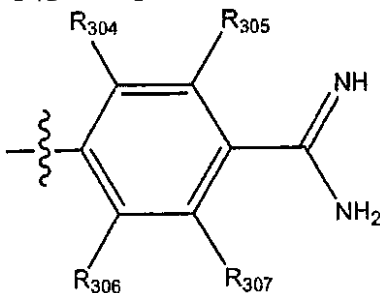
$Z_1$  が、どの置換可能位置でもフッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、又はアルコシカルボニルで置換されていてもよい、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、sec-ブチル、tert-ブチル、及びシクロブチルである、請求項 62 の化合物。

10

【請求項 66】

$Z_3$  が :

【化 18】



20

[ 式中 :

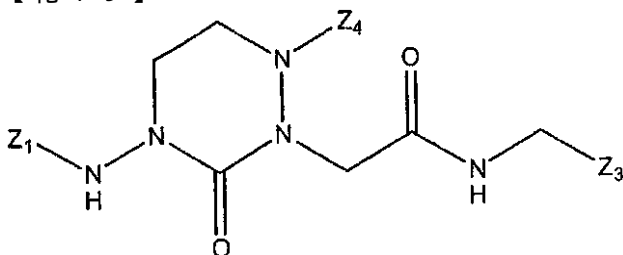
$R_{304}$  及び  $R_{306}$  は、独立して、水素、フッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、ヒドロカルビルオキシ、及びアルコシカルボニルからなる群より選択され ; そして

$R_{305}$  及び  $R_{307}$  は、独立して、水素、フッ素、メトキシ、ヒドロキシ、及びカルボキシからなる群より選択される ] である、請求項 62 の化合物。

【請求項 67】

構造 :

【化 19】



30

[ 式中 :

$Z_1$  は、置換されていてもよい  $C_2 \sim C_8$  アルキル、置換されていてもよい  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、及び置換されていてもよいフェニルからなる群より選択され ;

40

$Z_3$  は、アミジン、又は加水分解、酸化、還元、又は脱離によりアミジン基を生じる誘導化アミジン基で置換される 5 若しくは 6 員の複素環式若しくは芳香族環を含み、 $Z_3$  の 5 若しくは 6 員の複素環式若しくは芳香族環の環原子は、炭素、イオウ、窒素、又は酸素であり ;

$Z_4$  は、5 若しくは 6 員の複素環式若しくは炭素環式環を含み、 $Z_4$  の環原子は、 $Z_4$  が 5 員環であるとき  $Z_{40}$ 、 $Z_{41}$ 、 $Z_{42}$ 、 $Z_{44}$ 、及び  $Z_{45}$  であり、 $Z_4$  が 6 員環であるとき  $Z_{40}$ 、 $Z_{41}$ 、 $Z_{42}$ 、 $Z_{43}$ 、 $Z_{44}$ 、及び  $Z_{45}$  であり、 $Z_{40}$ 、 $Z_{41}$ 、 $Z_{42}$ 、 $Z_{43}$ 、 $Z_{44}$ 、及び  $Z_{45}$  は、炭素、窒素、酸素、又はイオウであって、 $Z_{40}$  は環原子であり、それを介して  $Z_4$  は複素環式コア環へ付き、 $Z_{41}$  及び  $Z_{45}$  は、 $Z_{40}$  に対してそれぞれ 位にあり、 $Z_{42}$  及び  $Z_{44}$  は、 $Z_{40}$  に対してそれぞれ

50

位にあり、 $Z_{43}$  は、 $Z_4$  が 6 員環であるとき  $Z_{40}$  に対して 位にあり、 $Z_4$  は、 $Z_{42}$  へ共有付加した置換基  $R_{42}$  と、 $Z_{41}$ 、 $Z_{43}$ 、 $Z_{44}$ 、又は  $Z_{45}$  の 1 つへ結合する第二の置換基を有し、該置換基は、 $Z_{41}$  へ結合するときは  $R_{41}$  であり、該置換基は、 $Z_{43}$  へ結合するときは  $R_{43}$  であり、該置換基は、 $Z_{44}$  へ結合するときは  $R_{44}$  であり、そして該置換基は、 $Z_{45}$  へ結合するときは  $R_{45}$  であり；

$R_{42}$  はアミノであり；そして

$R_{41}$ 、 $R_{43}$ 、 $R_{44}$ 、及び  $R_{45}$  は、独立して、水素、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヘテロシクロ、ハロゲン、又は、窒素、酸素、イオウ、及びリンより選択される置換又は未置換ヘテロ原子であり、但し、 $R_{41}$ 、 $R_{43}$ 、 $R_{44}$ 、又は  $R_{45}$  の少なくとも 1 つは水素以外である ] を有する化合物。

10

【請求項 68】

$Z_1$  が、どの置換可能位置でもフッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、又はアルコキシカルボニルで置換されていてもよい、シクロプロピル、イソプロピル、メチル、エチル、シクロブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、及びフェニルからなる群より選択される、請求項 67 の化合物。

【請求項 69】

$Z_1$  が、どの置換可能位置でもフッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、又はアルコキシカルボニルで置換されていてもよい、シクロプロピル又はイソプロピルである、請求項 68 の化合物。

【請求項 70】

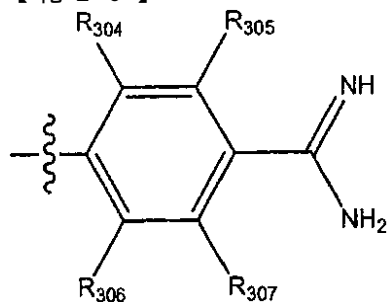
$Z_3$  が、置換されたフェニル、チエニル、又はフラニル環を含み、該フェニル、チエニル、又はフラニル環は、アミジン若しくは誘導化アミジン基で置換され、どの置換可能位置でもフッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、又はヒドロカルビルオキシでさらに置換されていてもよい、請求項 67 の化合物。

20

【請求項 71】

$Z_3$  が：

【化 20】



30

[ 式中：

$R_{304}$  及び  $R_{306}$  は、独立して、水素、フッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、ヒドロカルビルオキシ、及びアルコキシカルボニルからなる群より選択され；そして

$R_{305}$  及び  $R_{307}$  は、独立して、水素、フッ素、メトキシ、ヒドロキシ、及びカルボキシからなる群より選択される ] である、請求項 70 の化合物。

40

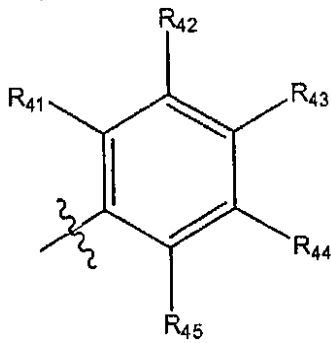
【請求項 72】

5 若しくは 6 員の複素環式若しくは芳香族環を含んでなる  $Z_3$  が、加水分解、酸化、還元、又は脱離により、又はこれらのどの組合せでもアミジン基を生じる誘導化アミジンで置換される、請求項 70 の化合物。

【請求項 73】

$Z_4$  が以下の構造：

## 【化 2 1】



10

[ 式中 :

R<sub>42</sub> はアミノであり ;R<sub>44</sub> は、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ハロゲン、又は、酸素、窒素、及びイオウからなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子であり ; そしてR<sub>41</sub>、R<sub>43</sub>、及び R<sub>45</sub> は、独立して、水素、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ハロゲン、又は、酸素、窒素、及びイオウからなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子である ] を有する、請求項 6 7 の化合物。

## 【請求項 7 4】

R<sub>41</sub>、R<sub>43</sub>、及び R<sub>45</sub> が、独立して、水素、ハロゲン、アルコキシ、又は、ハロゲン若しくはアルコキシで置換されていてもよいアルキルであり、R<sub>42</sub> 及び R<sub>44</sub> が請求項 7 3 に定義される通りである、請求項 7 3 の化合物。

20

## 【請求項 7 5】

R<sub>44</sub> が、ヒドロキシ、カルボキシ、カルボキサミド、アルコキシ、アルキルスルホン、スルホンアミド、又はアルコキシカルボニルからなる群より選択される、請求項 7 3 の化合物。

## 【請求項 7 6】

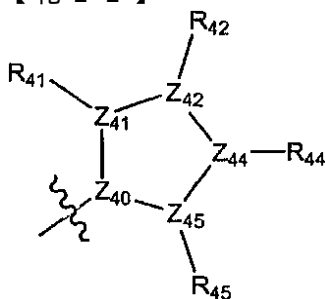
R<sub>44</sub> が、sec-ブチルアミド、カルボキシ、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソプロピルアミド、又はヒドロキシである、請求項 7 5 の化合物。

## 【請求項 7 7】

Z<sub>4</sub> が以下の構造 :

30

## 【化 2 2】



40

[ 式中 :

Z<sub>40</sub>、Z<sub>41</sub>、Z<sub>42</sub>、Z<sub>44</sub>、及び Z<sub>45</sub> は、独立して、炭素、窒素、酸素、及びイオウからなる群より選択され ;R<sub>42</sub> はアミノであり ;R<sub>44</sub> は、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ハロゲン、又は、酸素、窒素、及びイオウからなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子であり ; そしてR<sub>41</sub> 及び R<sub>45</sub> は、独立して、水素、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ハロゲン、又は、酸素、窒素、及びイオウからなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子である ] を有する、請求項 6 7 の化合物。

## 【請求項 7 8】

50

R<sub>4 1</sub> 及び R<sub>4 5</sub> が、独立して、水素、ハロゲン、アルコキシ、又は、ハロゲン若しくはアルコキシで置換されていてもよいアルキルであり、R<sub>4 2</sub> 及び R<sub>4 4</sub> が請求項 77 に定義される通りである、請求項 77 の化合物。

【請求項 79】

R<sub>4 4</sub> が、ヒドロキシ、カルボキシ、カルボキサミド、アルコキシ、アルキルスルホニル、スルホンアミド、又はアルコキシカルボニルからなる群より選択される、請求項 77 の化合物。

【請求項 80】

R<sub>4 4</sub> が、sec-ブチルアミド、カルボキシ、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソプロピルアミド、又はヒドロキシである、請求項 79 の化合物。

10

【請求項 81】

請求項 1 又は 19 の化合物と製剤的に許容される担体を含んでなる、血液中の血栓性状態を実質的に阻害するための組成物。

【請求項 82】

請求項 81 の組成物の治療有効量を血液へ加えることを含んでなる、血液中の血栓性状態を実質的に阻害する方法。

【請求項 83】

請求項 81 の組成物の治療有効量を血液へ加えることを含んでなる、血液中の血小板凝集物の形成を実質的に阻害する方法。

20

【請求項 84】

請求項 81 の組成物の治療有効量を血液へ加えることを含んでなる、血液中の血栓形成を実質的に阻害する方法。

【請求項 85】

請求項 81 の組成物の治療有効量を哺乳動物へ投与することを含んでなる、静脈性血栓塞栓症及び肺塞栓症を哺乳動物において治療するか又は予防する方法。

【請求項 86】

請求項 81 の組成物の治療有効量を哺乳動物へ投与することを含んでなる、深在性静脈血栓症を哺乳動物において治療するか又は予防する方法。

【請求項 87】

請求項 81 の組成物の治療有効量を哺乳動物へ投与することを含んでなる、心原性血栓塞栓症を哺乳動物において治療するか又は予防する方法。

30

【請求項 88】

請求項 81 の組成物の治療有効量を哺乳動物へ投与することを含んでなる、血栓塞栓性卒中を哺乳動物において治療するか又は予防する方法。

【請求項 89】

請求項 81 の組成物の治療有効量を哺乳動物へ投与することを含んでなる、癌及び癌化学療法に関連した血栓症を哺乳動物において治療するか又は予防する方法。

【請求項 90】

請求項 81 の組成物の治療有効量を哺乳動物へ投与することを含んでなる、不安定型狭

40

【請求項 91】

請求項 81 の組成物の治療有効量をフィブリノーゲン受容体アンタゴニストの治療有効量とともに血液へ加えることを含んでなる、血液中の血栓形成を実質的に阻害する方法。

【請求項 92】

哺乳動物がヒトである、請求項 85 ~ 91 のいずれかの方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

50

本発明は、冠動脈及び脳血管の疾患のような血栓性状態を予防及び治療するための化合物、組成物、及び方法に関する。より特別には、本発明は、凝固カスケードのセリンプロテアーゼを選択的に阻害する化合物とそのプロドラッグに関する。

#### 【0002】

##### 発明の背景

出血、血管内血栓症、及び塞栓症は、多くの疾患の共通した臨床症状である（「ハリソン内科学原理（Harrison's Principles of Internal Medicine）」（J. D. Wilson et al. 監修、第12版、1991年）、ニューヨーク、マクグロウヒルブック社、348-351頁中の R. I. Handin を参照のこと）。正常な止血系は、血管壁の成分、循環血の血小板、及び血漿タンパク質の間の正確に調節された相互作用によって血液損失を限定する。しかしながら、止血系が非調節に活性化されると血栓症を引き起こす場合があり、これにより脳や心筋のようなきわめて重要な臓器への血流が抑制されることがある。

10

#### 【0003】

生理学的な系は、哺乳動物において血液の流動性を制御する（「グッドマン・ギルマン薬理書（Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics）」（J. G. Hardman & L. E. Limbird, 監修、第9版、1996年）、ニューヨーク、マクグロウヒルブック社、1341-1343頁中の P. W. Majerus, et al. を参照のこと）。血液は、血管系の内側では流体でなければならないが、それでも速やかに止血を行なうことができなければならない。止血、又は血塊形成は、まず、損傷及び/又は障害を受けた血管の内皮下領域にある高分子へ血小板が付着するときに始まる。これらの血小板は、凝集して初期の止血栓を形成し、血漿凝固の局所活性化を刺激し、この凝集血小板を強化するフィブリン血塊の産生をもたらす。プロテアーゼ酵素原とも呼ばれる血漿凝固因子には、II、V、VII、VIII、IX、X、XI、及びXII因子が含まれる。これらの凝固因子又はプロテアーゼ酵素原はセリンプロテアーゼにより活性化され、いわゆる「凝固カスケード」又は連鎖反応において凝固をもたらす。

20

#### 【0004】

凝固又は血塊形成は、異なる経路を介した2つのやり方で起こる。内因性又は接触経路は、XIIからXIIa、XIa、IXaをもたらす、そしてXのXIaへの変換をもたらす。XIa因子は、Va因子と組み合せて、プロトロンビン（II）をトロンビン（IIa）へ変換し、これがフィブリノーゲンのフィブリンへの変換をもたらす。フィブリンの重合化がフィブリン血塊をもたらす。外因性経路は、XIa因子による、凝固因子VIIのVIIaへの変換で始まる。VIIa因子、血漿プロテアーゼは、内皮下に構成的に存在する、その必須補因子の組織因子（TF）へ曝露され、それと結合する。生じるVIIa因子/TF複合体は、その基質であるIX因子及びX因子をタンパク分解的に活性化し、上記のようなトロンビン及びフィブリン血塊の産生をもたらす反応カスケードの引き金を引く。

30

#### 【0005】

血管への損傷の結果としての血塊形成は、哺乳動物にとってきわめて重要な生理学的プロセスであるが、血塊形成はまた、疾患状態をもたらす場合がある。血栓症と呼ばれる病理学的プロセスは、血小板凝集及び/又はフィブリン血塊が血管を遮断する（即ち、閉塞させる）ときに生じる。動脈血栓症は、動脈により供給される組織の虚血壊死をもたらす場合がある。血栓症が冠動脈において起こると、心筋梗塞又は心臓発作が生じる可能性がある。静脈中に起こる血栓症は、静脈により排出される組織が浮腫又は炎症状態になることを引き起こす場合がある。深在性静脈の血栓症には、肺塞栓症が合併する場合がある。血管において血塊を予防するか又は治療することは、血小板凝集物の形成を阻害すること、フィブリンの形成を阻害すること、血栓形成を阻害すること、塞栓形成を阻害することによって、そして不安定型狭心症、難治性狭心症、心筋梗塞、一過性虚血発作、動脈細動、血栓性脳卒中、塞栓性卒中、深在性静脈血栓症、播種性血管内凝固、フィブリンの眼内蓄積（ocular build up）、及び再疎通化した血管の再閉塞若しくは再狭窄を治療するか又は予防するのに、治療上有用であり得る。

40

50

## 【0006】

こうした状態を治療するために、研究者は、血塊形成プロセスを効果的かつ選択的に制御する化学化合物を発見することを模索してきた。さらに、こうした化合物は、凝固プロセスに参与する経路のよりよい理解を提供するかもしれない。

## 【0007】

これまで、発見された化合物の多くは、所望の生物学的活性の完全な原因となる極性若しくは塩基性の官能基を保有する。しばしば、この極性官能基は、例えば、グアニジン、アルキルアミジン、又はアリアルアミジン基の窒素原子である。これらの官能基 (functionalities) はきわめて塩基性であるので、それらは、生理学的に関連した pH ではプロトン化したままである。こうしたプロトン化分子種のイオン特性は、親油性の膜を通過するその透過性を妨げ、その薬剤が経口投与されるとき、バイオアベイラビリティを低下させる可能性がある。

## 【0008】

こうした問題を回避するには、薬剤が中性に荷電してより親油性になることによって薬物の吸収を促進するように、極性官能基の誘導化又は化学修飾を実施することがしばしば有利である。しかしながら、誘導化が有用であるためには、この誘導化が標的部位又は所望の薬理的活性の部位で生物変換可能であり、正常な生理学的条件の下で切断されて、生物学的に活性な薬物を生じなければならない。用語「プロドラッグ」は、こうした化学修飾中間体を指すために使用されてきた。

## 【0009】

## 発明の概要

故に、本発明の様々な側面には、凝固カスケードに作用することによって血栓性状態を哺乳動物において予防及び治療する、特定の酵素の選択阻害に有用な化合物の提供がある。

## 【0010】

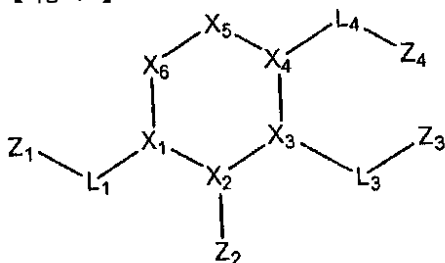
本発明の別の側面は、凝固カスケードに作用し、それにより血栓性状態を哺乳動物において予防及び治療する、特定の酵素の選択阻害に有用なプロドラッグ化合物の提供である。一般に、これらのプロドラッグ化合物は、誘導化アミジン基のところで加水分解、酸化、還元、又は脱離を受けて、活性化合物を生じる。

## 【0011】

故に、簡潔に言えば、本発明は、化合物そのものへ、該化合物のプロドラッグへ、該化合物又はプロドラッグと製剤的に許容される担体を含んでなる医薬組成物へ、及び、使用の方法へ向けられる。該化合物は、式(1)：

## 【0012】

## 【化1】



(1)

## 【0013】

[式中:]

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、及び $X_6$ は、それぞれ、6員複素環式環を規定する環原子であり；

$X_1$ 、 $X_3$ 、及び $X_4$ は、独立して、炭素又は窒素であり；

$X_2$ 、 $X_5$ 、及び $X_6$ は、独立して、炭素、窒素、酸素、又はイオウであり、ここでX

10

20

30

40

50

5 及び  $X_6$  は、ハロゲンで置換されていてもよい、但し、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、及び  $X_6$  のうち4つ以下は、 $sp^2$  混成であり；

$L_1$ 、 $L_3$ 、及び  $L_4$  は連結であり、それを介してそれぞれ  $Z_1$ 、 $Z_3$ 、及び  $Z_4$  が、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、及び  $X_6$  により規定される6員複素環式環の異なる環原子へ共有結合し、ここで  $Z_1$  は  $X_1$  へ共有結合し、 $Z_3$  は  $X_3$  へ共有結合し、そして  $Z_4$  は  $X_4$  へ共有結合し、 $L_1$ 、 $L_3$ 、及び  $L_4$  のそれぞれは、独立して、共有結合であるか、又は  $Z_1$ 、 $Z_3$ 、及び  $Z_4$  が、それぞれ  $X_1$ 、 $X_3$ 、及び  $X_4$  へ共有結合するのに介する1以上の原子を含んでなり；

$Z_1$  は、ヒドロカルビル又は置換ヒドロカルビルであり；

$Z_2$  は、水素、電子対、又は  $X_2$  へ共有若しくは供与結合する水素結合アクセプターであり； 10

$Z_3$  は、アミジン若しくは誘導化アミジン基で置換される5若しくは6員の複素環式若しくは芳香族環を含み、 $Z_3$  の5若しくは6員の複素環式若しくは芳香族環の環原子は、炭素、イオウ、窒素、又は酸素であり、ここで該5若しくは6員環は、どの位置でもハロゲン、ヒドロキシ、ハロアルキル、アルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、又はヒドロカルビルオキシで置換されていてもよい；そして、

$Z_4$  は、5若しくは6員の複素環式若しくは炭素環式環を含み、 $Z_4$  の5若しくは6員の複素環式若しくは炭素環式環の環原子は、炭素、窒素、酸素、又はイオウである]に対応する。

#### 【0014】

20

本発明の他の側面及び特徴は、以下に一部明瞭になり、一部指摘される。

#### 略語と諸定義

本明細書に使用される用語「脱離」は、以下の反応のいずれか1つ又はそれ以上を含むことを概して意味する：(1)化合物を2以上の化合物へ断片化することを生じる反応；及び(2)化合物から、他の基により置換されることなく、1以上の基が除去されることを生じる反応。

#### 【0015】

本明細書に使用される用語「酸化」は、以下の反応のいずれか1つ又はそれ以上を含むことを概して意味する：(1)化合物中のある原子(該原子は、非荷電か又は荷電している、フリーであるか又は共有結合している)の酸化数の増加をもたらす反応；(2)化合物から水素の消失をもたらす反応；(3)1以上のプロトンの同時消失若しくは除去を伴うか又は伴わずに、化合物から1以上の電子の消失若しくは除去をもたらす反応；(4)化合物を酸素と反応させる作用又は方法；及び(5)1以上の酸素原子の化合物への付加をもたらす反応。 30

#### 【0016】

本明細書に使用される用語「還元」は、以下の反応のいずれか1つ又はそれ以上を含むことを概して意味する：(1)化合物中のある原子の酸化数の減少をもたらすあらゆる反応；及び(2)化合物から酸素が除去される、それへ水素が付加される、又は(プロトンの付加を伴うか又は伴わずに)電子が付加されるあらゆる反応。

#### 【0017】

40

本明細書に使用される用語「加水分解」は、以下の反応のいずれか1つ又はそれ以上を含むことを概して意味する：(1)求核体の化合物への付加により、該化合物からの基の同時消失とともに、新たな結合を生じるあらゆる反応；(2)化合物への水の付加をもたらすあらゆる反応；及び(3)水の元素との反応やその付加を伴う反応により1以上の化学結合の断裂をもたらすあらゆる反応。

#### 【0018】

用語「生理学的条件」は、生物の(ヒトの)健康又は正常な機能に特徴的な状態である。

本明細書に使用される用語「炭化水素」及び「ヒドロカルビル」は、炭素及び水素の元素から専ら構成される有機の化合物若しくはラジカルを記載する。これらの部分(moieti 50

es)には、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びアリール部分が含まれる。これらの部分にはまた、アルカリール、アルケンアリール、及びアルキンアリールのように、他の脂肪族若しくは環式炭化水素基で置換されるアルキル、アルケニル、アルキニル、及びアリール部分も含まれる。他に断らなければ、これらの部分は、好ましくは、1～20の炭素原子を含む。

**【0019】**

本明細書に記載の「置換ヒドロカルビル」部分は、炭素以外の少なくとも1つの原子で置換されたヒドロカルビル部分であり、窒素、酸素、ケイ素、リン、ホウ素、イオウ、又はハロゲン原子のようなヘテロ原子で炭素鎖原子が置換されている部分が含まれる。例示の置換ヒドロカルビル部分には、ヘテロシクロ、アルコキシアルキル、アルケニルオキシアルキル、アルキニルオキシアルキル、アリールオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、保護化ヒドロキシアルキル、ケト、アシル、ニトロアルキル、アミノアルキル、シアノ、アルキルアルキルチオ、アリールアルキルチオ、ケタール、アセタール、アミド、酸、エステル、等が含まれる。

10

**【0020】**

用語「ヘテロ原子」は、炭素及び水素以外の原子を意味する。

他に断らなければ、本明細書に記載のアルキル基は、好ましくは、1～8の炭素原子を主鎖に含有する、20までの炭素原子の低級アルキルである。それらは、直鎖でも、分岐鎖でも、環式でもよく、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、ヘキシル、等が含まれる。

20

**【0021】**

他に断らなければ、本明細書に記載のアルケニル基は、好ましくは、2～8の炭素原子を主鎖に含有する、20までの炭素原子の低級アルケニルである。それらは、直鎖でも、分岐鎖でも、環式でもよく、エテニル、プロベニル、イソプロベニル、ブテニル、イソブテニル、ヘキセニル、等が含まれる。

**【0022】**

他に断らなければ、本明細書に記載のアルキニル基は、好ましくは、2～8の炭素原子を主鎖に含有する、20までの炭素原子の低級アルキニルである。それらは、直鎖でも、分岐鎖でもよく、エチニル、プロピニル、ブチニル、イソブチニル、ヘキシニル、等が含まれる。

30

**【0023】**

本明細書に単独でか又は別の基の一部として使用される用語「アリール」若しくは「アル(ar)」は、置換されていてもよい同素環式芳香族基、好ましくは、6～12の炭素を環部分に含有する、フェニル、ピフェニル、ナフチル、置換フェニル、置換ピフェニル、又は置換ナフチルのような、単環式若しくは二環式基を意味する。フェニル及び置換フェニルは、より好ましいアリールである。

**【0024】**

本明細書に単独でか又は別の基の一部として使用される用語「ハロゲン」若しくは「ハロ」は、塩素、臭素、フッ素、及びヨウ素を意味する。

本明細書に単独でか又は別の基の一部として使用される用語「ヘテロシクロ」若しくは「複素環式」は、少なくとも1つの環に少なくとも1つのヘテロ原子と、好ましくはそれぞれの環に5又は6の原子を有する、置換されていてもよい、完全に飽和しているか又は不飽和の単環式若しくは二環式の芳香族若しくは非芳香族基を意味する。ヘテロシクロ基は、好ましくは、1又は2の酸素原子、1又は2のイオウ原子、及び/又は1～4の窒素原子を環に有し、炭素又はヘテロ原子を介して分子の残りへ結合する場合がある。例示のヘテロシクロには、フラニル、チエニル、ピリジル、オキサゾリル、ピロリル、インドリル、キノリニル、又はイソキノリニル、等のような複素芳香族が含まれる。例示の置換基には、以下の基の1以上が含まれる：ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ケト、ヒドロキシ、保護化ヒドロキシ、アシル、アシルオキシ、アルコキシ、アルケノキシ、アルキノキシ、アリールオキシ、ハロゲン、アミド、アミノ、ニトロ、シアノ、チオール、ケタ

40

50

ール、アセタール、エステル、及びエーテル。

【0025】

本明細書に単独でか又は別の基の一部として使用される用語「複素芳香族」は、少なくとも1つの環に少なくとも1つのヘテロ原子と、好ましくはそれぞれの環に5又は6の原子を有する、置換されていてもよい芳香族基を意味する。複素芳香族基は、好ましくは、1又は2の酸素原子、1又は2のイオウ原子、及び/又は1~4の窒素原子を環に有し、炭素又はヘテロ原子を介して分子の残りへ結合する場合がある。例示の複素芳香族には、フラニル、チエニル、ピリジル、オキサゾリル、ピロリル、インドリル、キノリニル、又はイソキノリニル、等が含まれる。例示の置換基には、以下の基の1以上が含まれる：ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ケト、ヒドロキシ、保護化ヒドロキシ、アシル、アシルオキシ、アルコキシ、アルケノキシ、アルキノキシ、アリールオキシ、ハロゲン、アミド、アミノ、ニトロ、シアノ、チオール、ケタール、アセタール、エステル、及びエーテル。

10

【0026】

本明細書に使用される用語「アセトアミジル」は、式： $NR_1COR_2$ により表される化学部分を記載する。

本明細書に使用される用語「カルボキサミド」は、式： $C(O)NR_1R_2$ により表される化学部分を記載する。

【0027】

本明細書に使用される用語「アルコキシカルボニル」は、式： $C(O)OR$ により表される化学部分を記載する。

20

本明細書に使用される用語「スルホンアミド」は、式： $SO_2NR_1R_2$ により表される化学部分を記載する。

【0028】

本明細書に使用される用語「アルキルスルホニル」は、式： $SO_2R$ により表される化学部分を記載する。

本明細書に使用される用語「スルホンアミジル」は、式： $NRSO_2R$ により表される化学部分を記載する。

【0029】

用語「アセトアミジル」、「カルボキサミド」、「アルコキシカルボニル」、「スルホンアミド」、「アルキルスルホニル」、及び「スルホンアミジル」については本明細書に記載のように、 $R$ 、 $R_1$ 、及び $R_2$ は、独立して、水素、アルキル、アリール、及びアリーラルキルであり、ハロゲン、ヒドロキシ、又はアルコキシで置換されていてもよい。

30

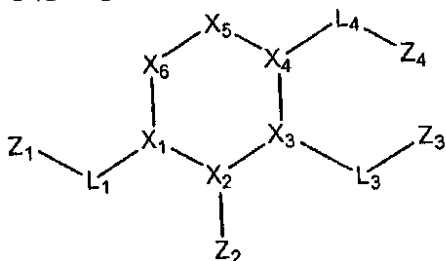
【0030】

好ましい態様の説明

本発明の1つの態様において、化合物は、式(1)：

【0031】

【化2】



40

(1)

【0032】

[式中：

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、及び $X_6$ は、それぞれ、6員複素環式環を規定する環

50

原子であり；

$X_1$ 、 $X_3$ 、及び $X_4$ は、独立して、炭素又は窒素であり；

$X_2$ 、 $X_5$ 、及び $X_6$ は、独立して、炭素、窒素、酸素、又はイオウであり、ここで $X_5$ 及び $X_6$ は、ハロゲンで置換されていてもよい、但し、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、及び $X_6$ のうち4つ以下は、 $sp^2$ 混成であり；

$L_1$ 、 $L_3$ 、及び $L_4$ は連結であり、それを介してそれぞれ $Z_1$ 、 $Z_3$ 、及び $Z_4$ が、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、及び $X_6$ により規定される6員複素環式環の異なる環原子へ共有結合し、ここで $Z_1$ は $X_1$ へ共有結合し、 $Z_3$ は $X_3$ へ共有結合し、そして $Z_4$ は $X_4$ へ共有結合し、 $L_1$ 、 $L_3$ 、及び $L_4$ のそれぞれは、独立して、共有結合であるか、又は $Z_1$ 、 $Z_3$ 、及び $Z_4$ が、それぞれ $X_1$ 、 $X_3$ 、及び $X_4$ へ共有結合するのに介する1以上の原子を含んでなり；

10

$Z_1$ は、ヒドロカルビル又は置換ヒドロカルビルであり；

$Z_2$ は、水素、電子対、又は $X_2$ へ共有若しくは供与結合する水素結合アクセプターであり；

$Z_3$ は、アミジン若しくは誘導化アミジン基で置換される5若しくは6員の複素環式若しくは芳香族環を含み、 $Z_3$ の5若しくは6員の複素環式若しくは芳香族環の環原子は、炭素、イオウ、窒素、又は酸素であり、ここで該5若しくは6員環は、どの位置でもハロゲン、ヒドロキシ、ハロアルキル、アルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、又はヒドロカルビルオキシで置換されていてもよい；そして、

$Z_4$ は、5若しくは6員の複素環式若しくは炭素環式環を含み、 $Z_4$ の5若しくは6員の複素環式若しくは炭素環式環の環原子は、炭素、窒素、酸素、又はイオウである]に対応する。

20

#### 【0033】

本発明の1つの側面には、 $X_1$ 、 $X_3$ 、及び $X_4$ が、独立して、炭素又は窒素であり、 $X_2$ 、 $X_5$ 、及び $X_6$ が、独立して、炭素、窒素、酸素、又はイオウである、式(1)に対応する化合物が含まれる。典型的には、この態様において、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、及び $X_6$ のうち4つ以下が $sp^2$ 混成である。この態様の1つの代替物(alternative)において、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、及び $X_6$ は、独立して、炭素又は窒素であり、但し、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、及び $X_6$ のうち少なくとも1つは窒素である。この態様の別の代替物において、 $X_3$ は窒素であり、 $X_2$ は炭素であり、そして $Z_2$ は、水素、フッ素、酸素、又はイオウである。この態様のなお別の代替物において、 $X_2$ は、窒素、酸素、又はイオウであり、そして $Z_2$ は、水素、電子対、又は水素結合アクセプターである。この態様のなお別の代替物において、 $X_2$ は窒素であり、そして $Z_2$ は、水素、酸素、アミノ、又はアシルである。この態様のさらに別の代替物において、 $X_2$ は炭素であり、 $X_3$ は窒素である。この態様のさらに別の代替物には、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、及び $X_6$ のうち少なくとも1つが炭素であり、この炭素が $sp^3$ 混成である化合物が含まれる。この態様の代替物のそれぞれで、 $X_5$ は、ハロゲンで置換されていてもよい。好ましいハロゲンは、塩素である。より好ましいハロゲンは、フッ素である。

30

#### 【0034】

式(1)に対応する化合物の別の側面において、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、及び $Z_2$ は、上記の式(1)を有する化合物に定義される通りであり、以下の6員複素環式環を形成するように選択される：ピペリジノン、ジヒドロピリミジノン、テトラヒドロピリミジノン、デヒドロピペリジンジオン、ジヒドロピリダジノン、ジヒドロイソキサジノン、テトラヒドロトリアジンジオン、テトラヒドロトリアジノン、ピペリジン、及びピペラジン。この態様の別の代替物において、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、及び $Z_2$ は、テトラヒドロトリアジノン、ピペリジノン、ジヒドロピリミジノン、テトラヒドロピリミジノン、ピペリジン、及びピペラジンより選択される複素環式環を形成するように選択される。この態様の1つの代替物において、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、及び $Z_2$ は、テトラヒドロトリアジノン、ピペリジノン、ジヒドロピリミジノン、及びテトラヒドロピリミジノンより選択される複素環式環を形成するように選択される。こ

40

50

の態様の好ましい代替物において、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、及び $Z_2$ により規定される複素環式環は、テトラヒドロトリアジノンである。

【0035】

式(1)を有する化合物の1つの態様において、 $L_1$ は $X_9$ NHであり、ここで $X_9$ は $Z_1$ へ共有結合し、 $X_9$ は、結合又は $(CH_2)_m$ であり、ここで $m$ は1~5である。この態様の1つの代替物において(即ち、 $L_1$ が $X_9$ NHである場合)、 $m$ は、1~2である。この態様の別の代替物において、 $L_1$ は $X_9$ NHであり、ここで $X_9$ は $Z_1$ へ共有結合し、結合である。この態様のなお別の代替物において、 $L_1$ は、メチレン若しくはエチレン基である。この態様の別の代替物において、 $L_1$ は、 $X_6$ への結合を含有していてもよく、複素環式環と縮合環を形成する。

10

【0036】

式(1)に対応する化合物の1つの態様において、 $L_3$ は、グリシン誘導体、アラニン誘導体、アミノ誘導体、及びスルホニル誘導体からなる群より選択される。この態様の1つの代替物において、 $L_3$ はグリシン誘導体である。この態様の別の代替物において、 $L_3$ は $CH_2CONHCH_2$ であり、ここで $Z_3$ は、アミン基へ結合するメチレンへ結合する。

【0037】

式(1)に対応する化合物の1つの態様において、 $L_4$ は、結合、メチレン、エチレン、又は、窒素、酸素、イオウ、及びリンより選択される置換されていてもよいヘテロ原子からなる群より選択される。この態様の1つの代替物において、 $L_4$ は $(CH_2)_m$ であり、ここで $m$ は0~2である。この態様の好ましい代替物において、 $L_4$ は結合である。

20

【0038】

式(1)に対応する化合物の1つの態様において、 $Z_1$ は、ヒドロカルビル又は置換ヒドロカルビルである。この態様の1つの代替物において(即ち、 $Z_1$ が、ヒドロカルビル又は置換ヒドロカルビルである場合)、 $Z_1$ は、置換されていてもよい $C_2 \sim C_8$ アルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、及び置換されていてもよいフェニルである。この態様の別の代替物において、 $Z_1$ は、置換されていてもよいシクロプロピル、イソプロピル、シクロブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、メチル、エチル、及びフェニルからなる群より選択される。この態様の別の代替物において、 $Z_1$ は、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、又は $C_2 \sim C_8$ アルキニルであり、該アルキル、アルケニル、又はアルキニルは、フッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、又はアルコキシカルボニルで置換されていてもよい。この態様のなお別の代替物において、 $Z_1$ は、どの置換可能位置でもフッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、又はアルコキシカルボニルで置換されていてもよい、シクロプロピル、イソプロピル、メチル、エチル、シクロブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、及びフェニルからなる群より選択される。この態様のなお別の代替物において、 $Z_1$ は、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、*tert*-ブチル、及びシクロブチルである。この態様の別の代替物において、 $Z_1$ は、どの置換可能位置でもフッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、又はアルコキシカルボニルで置換されていてもよい、シクロプロピル又はイソプロピルである。この態様のさらに別の代替物において、 $Z_1$ は、フッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、又はアルコキシカルボニルで置換されていてもよいフェニルである、この態様のなお別の代替物において、 $Z_1$ は、トリフルオロエチル又はカルボキシメチルである。

30

40

【0039】

式(1)に対応する化合物の1つの態様において、 $Z_2$ は水素結合アクセプターである。一般に、水素結合アクセプターは、水素結合に利用可能な孤立電子対を有するヘテロ原子である。 $Z_2$ が付く炭素と一緒になるととき、好適な水素結合アクセプターは、 $C(O)$ 、 $C(S)$ 、 $C(Cl)$ 、 $C(Br)$ 、 $C(F)$ 、 $C(OH)$ 、 $COCH_3$ 、 $COR$ 、 $C(SH)$ 、 $CSR$ 、及び $CNR_1R_2$ からなる群より選択され、ここで $R$ 、 $R_1$ 、及び $R_2$ は、独立して、水素、アルキル、アリール、及びアリールアルキルであり、ハロゲン、ヒドロキシ、又はアルコキシで置換されていてもよい。

50

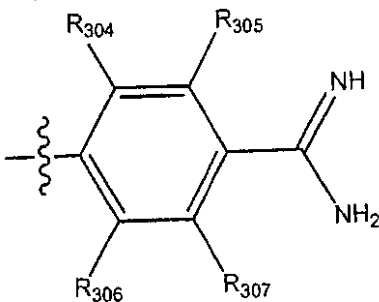
## 【 0 0 4 0 】

式(1)に対応する化合物の1つの態様において、 $Z_3$ は、アミジン若しくは誘導化アミジン基で置換される5若しくは6員の複素環式若しくは芳香族環であり、どの置換可能位置でもハロゲン、ヒドロキシ、ハロアルキル、アルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、又はヒドロカルビルオキシ、又はこれらのあらゆる組合せで置換されていてもよい。好ましいハロゲンは、フッ素である。式(1)の化合物のプロドラッグへ向けられた、この態様の1つの代替物において、5若しくは6員の複素環式若しくは芳香族環を含んでなる $Z_3$ は、加水分解、酸化、還元、又は脱離により、又はこれらのどの組合せでもアミジン基を生じる誘導化アミジンで置換される。この態様の別の代替物において、 $Z_3$ は、アミジン基か、又はプロドラッグに対して向けられる態様では、誘導化アミジンのいずれかで置換された6員炭素環式芳香族環である。なお別の態様において、 $Z_3$ は、置換されたフェニル、チエニル、又はフラニル環を含み、該フェニル、チエニル、又はフラニル環は、アミジン若しくは誘導化アミジン基で置換され、どの置換可能位置でもフッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、又はヒドロカルビルオキシでさらに置換されていてもよい。プロドラッグに対して向けられる態様では、アミジン基が、以下により詳しく記載される態様のいずれかに従って誘導化される。この態様のなお別の代替物において、 $Z_3$ は、式(a)：

10

## 【 0 0 4 1 】

## 【化3】



20

(a)

## 【 0 0 4 2 】

[ 式中：

$R_{304}$  及び  $R_{306}$  は、独立して、水素、フッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、ヒドロカルビルオキシ、及びアルコキシカルボニルからなる群より選択され；そして

$R_{305}$  及び  $R_{307}$  は、独立して、水素、フッ素、メトキシ、ヒドロキシ、及びカルボキシからなる群より選択される ] に対応する。

30

## 【 0 0 4 3 】

$Z_3$  が式(a)に対応する化合物の1つの代替物において、 $Z_3$ は、ベンズアミジン-4-イル、3-ヒドロキシベンズアミジン-4-イル、3,5-ジヒドロキシベンズアミジン-4-イル、2,5,6-トリフルオロ-3-ヒドロキシベンズアミジン-4-イル、2-ヒドロキシベンズアミジン-4-イル、及び3,5,6-トリフルオロ-2-ヒドロキシベンズアミジン-4-イルからなる群より選択される。

40

## 【 0 0 4 4 】

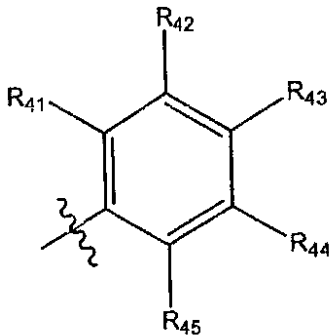
式(1)に対応する化合物の1つの態様において、 $Z_4$ は、5若しくは6員の複素環式若しくは炭素環式環を含み、 $Z_4$ の5若しくは6員の複素環式若しくは炭素環式環の環原子は、炭素、窒素、酸素、又はイオウである。この態様の1つの代替物において、 $Z_4$ は、5若しくは6員の複素環式若しくは炭素環式環を含み、 $Z_4$ の環原子は、 $Z_4$ が5員環であるとき  $Z_{40}$ 、 $Z_{41}$ 、 $Z_{42}$ 、 $Z_{44}$ 、及び  $Z_{45}$  であり、 $Z_4$ が6員環であるとき  $Z_{40}$ 、 $Z_{41}$ 、 $Z_{42}$ 、 $Z_{43}$ 、 $Z_{44}$ 、及び  $Z_{45}$  であり、 $Z_{40}$ 、 $Z_{41}$ 、 $Z_{42}$ 、 $Z_{43}$ 、 $Z_{44}$ 、及び  $Z_{45}$  は、炭素、窒素、酸素、又はイオウであって、 $Z_{40}$ は環原子であり、それを介して  $Z_4$  は複素環式コア環へ付き、 $Z_{41}$  及び  $Z_{45}$  は、 $Z_{40}$

50

に対してそれぞれ 位にあり、 $Z_{42}$  及び  $Z_{44}$  は、 $Z_{40}$  に対してそれぞれ 位にあり、 $Z_{43}$  は、 $Z_4$  が 6 員環であるとき  $Z_{40}$  に対して 位にあり、 $Z_4$  は、 $Z_{42}$  へ共有付加した置換基  $R_{42}$  と、 $Z_{41}$ 、 $Z_{43}$ 、 $Z_{44}$ 、又は  $Z_{45}$  の 1 つへ結合する第二の置換基を有し、該置換基は、 $Z_{41}$  へ結合するときは  $R_{41}$  であり、該置換基は、 $Z_{43}$  へ結合するときは  $R_{43}$  であり、該置換基は、 $Z_{44}$  へ結合するときは  $R_{44}$  であり、そして該置換基は、 $Z_{45}$  へ結合するときは  $R_{45}$  であり； $R_{42}$  はアミノであり；そして、 $R_{41}$ 、 $R_{43}$ 、 $R_{44}$ 、及び  $R_{45}$  は、独立して、水素、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヘテロシクロ、ハロゲン、又は、窒素、酸素、イオウ、及びリンより選択される置換又は未置換ヘテロ原子であり、但し、 $R_{41}$ 、 $R_{43}$ 、 $R_{44}$ 、又は  $R_{45}$  の少なくとも 1 つは水素以外である。この態様の別の代替物において、 $Z_4$  は、置換された 6 員炭素環式芳香族環である。この態様の別の代替物において、 $Z_4$  は、式 (b)：

【0045】

【化4】



(b)

【0046】

[ 式中：

$R_{42}$  はアミノであり；

$R_{44}$  は、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヘテロシクロ、ハロゲン、又は、窒素、酸素、イオウ、及びリンより選択される置換又は未置換ヘテロ原子であり；そして、 $R_{41}$ 、 $R_{43}$ 、及び  $R_{45}$  は、独立して、水素、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ハロゲン、又は、酸素、窒素、及びイオウからなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子である ] に対応する。

【0047】

$Z_4$  が式 (b) に対応する化合物の 1 つの態様において、 $R_{44}$  は、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロ、ハロゲン、アセトアミド、グアニジノ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、アミドスルホニル、アシルアミド、ヒドロカルビルオキシ、置換ヒドロカルビルオキシ、ヒドロカルビルチオ、置換ヒドロカルビルチオ、ヒドロカルビルスルホニル、又は置換ヒドロカルビルスルホニルである。 $Z_4$  が式 (b) に対応する、この態様の 1 つの代替物において、 $R_{44}$  は、ヒドロキシ、アルキルスルホニル、ハロアルキル、カルボキサミドアルキル、又はカルボキサミドアルキルアリアルである。 $Z_4$  が式 (b) に対応する、この態様の別の代替物において、 $R_{44}$  は、フッ素で置換されていてもよい、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、アセトアミジル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルスルホニル、ハロアルコキシ、ハロアルキルチオ、アルコキシカルボニル、カルボキシ、スルホンアミド、カルボキサミド、及びスルホンアミジルからなる群より選択される。この態様のさらに別の代替物において、 $R_{44}$  は、ヒドロキシ、カルボキシ、カルボキサミド、アルコキシ、アルキルスルホニル、スルホンアミド、及びアルコキシカルボニルからなる群より選択される。この態様の好ましい代替物において、 $R_{44}$  は、sec-ブチルアミド、カルボキシ、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソプロピルアミド、又はヒドロキシである。この態様のなお別の代替物において、 $R_{41}$ 、 $R_{43}$ 、及び  $R_{45}$  のそれぞれは、水素で

ある。この態様のさらになお別の代替物において、 $Z_{41}$ 、 $Z_{43}$ 、又は $Z_{45}$ は、フッ素又は塩素で置換される。本発明の別の態様において、 $R_{44}$ は、ヒドロキシ、アルキルスルホニル、ハロアルキル、カルボキサミドアルキル、又はカルボキサミドアルキルアールである。

## 【0048】

$Z_4$ が式(b)に対応する化合物の1つの代替物において、 $R_{42}$ はアミノであり； $R_{43}$ は、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ハロゲン、又は、酸素、窒素、及びイオウからなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子であり；そして、 $R_{41}$ 、 $R_{44}$ 、及び $R_{45}$ は、独立して、水素、ハロゲン、又はアルコキシである。

## 【0049】

$Z_4$ が式(b)に対応する化合物の別の代替物において、 $R_{42}$ はアミノであり； $R_{43}$ は、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ハロゲン、又は、酸素、窒素、及びイオウからなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子であり；そして、 $R_{41}$ 、 $R_{43}$ 、及び $R_{44}$ は、独立して、水素、ハロゲン、又はアルコキシである。

## 【0050】

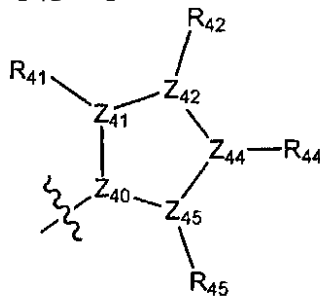
$Z_4$ が式(b)に対応する化合物のなお別の代替物において、 $R_{42}$ はアミノであり； $R_{43}$ は、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ハロゲン、又は、酸素、窒素、及びイオウからなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子であり；そして、 $R_{43}$ 、 $R_{44}$ 、及び $R_{45}$ は、独立して、水素、ハロゲン、又はアルコキシである。

## 【0051】

式(1)の化合物の別の態様において、 $Z_4$ は、式(c)：

## 【0052】

## 【化5】



(c)

## 【0053】

[ 式中：

$Z_{40}$ 、 $Z_{41}$ 、 $Z_{42}$ 、 $Z_{44}$ 、及び $Z_{45}$ は、独立して、炭素、窒素、酸素、又はイオウであり、そして、 $R_{41}$ 、 $R_{42}$ 、 $R_{44}$ 、及び $R_{45}$ は、6員炭素環式芳香環に関連して定義される通りである ] に対応する。

## 【0054】

本発明の別の側面において、式(1)の化合物は、式(2)：

## 【0055】

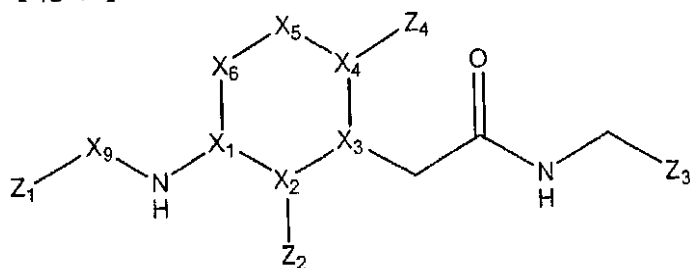
10

20

30

40

## 【化6】



(2)

10

## 【0056】

[式中：X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、X<sub>5</sub>、X<sub>6</sub>、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、及びZ<sub>4</sub>は、構造式(1)を有する化合物について記載される通りであり、X<sub>9</sub>は、直接の結合又は(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>であり、ここでmは1又は2である]により表される場合がある。この態様の1つの代替物において、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、X<sub>5</sub>、X<sub>6</sub>、及びZ<sub>2</sub>は、ピペリジノン、ジヒドロピリミジノン、テトラヒドロピリミジノン、デヒドロピペリジンジオン、ジヒドロピリダジノン、ジヒドロイソキサジノン、テトラヒドロトリアジンジオン、テトラヒドロトリアジノン、ピペリジン、及びピペラジンの複素環式環を提供するように選択され、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、及びZ<sub>4</sub>は、式(1)に記載される通りであり、X<sub>9</sub>は結合である。この態様の別の代替物において、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、X<sub>5</sub>、X<sub>6</sub>、及びZ<sub>2</sub>は、テ

20

## 【0057】

式(2)に対応する化合物の好ましい態様において、X<sub>9</sub>は結合であり；Z<sub>1</sub>は、どの置換可能位置でもフッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、又はアルコキシカルボニルで置換されていてもよい、シクロプロピル、メチル、エチル、イソブチル、tert-ブチル、及びsec-ブチルからなる群より選択され；Z<sub>3</sub>は、式(a)に対応し、どの置換可能位置でもフッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、又はヒドロカルビルオキシで置換されていてもよい；Z<sub>4</sub>は、式(b)に対応し、ここでR<sub>42</sub>はアミノであり；R<sub>44</sub>は、フッ素で置換されていてもよい、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、アセトアミジル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルスルホニル、ハロアルコキシ、ハロアルキルチオ、アルコキシカルボニル、カルボキシ、スルホンアミド、カルボキサミド、及びスルホンアミジルからなる群より選択され；そして、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、X<sub>5</sub>、X<sub>6</sub>、及びZ<sub>2</sub>は、式(1)を有する化合物について上記に定義される通りである。

30

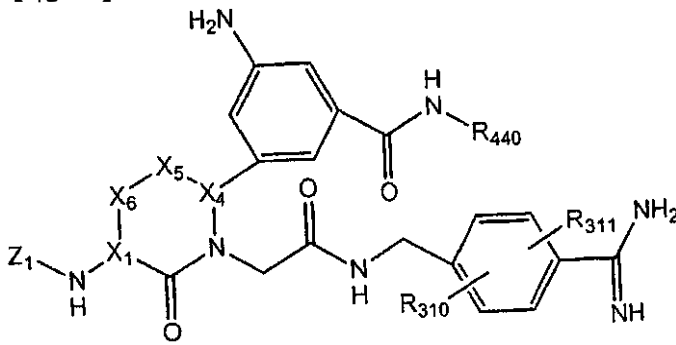
## 【0058】

好ましい態様において、式(2)に対応する化合物は、式(2-a)：

40

## 【0059】

## 【化7】



(2-a)

10

## 【0060】

[式中:]

$X_1$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、及び $X_6$ は、独立して、炭素又は窒素であり；

$Z_1$ は、フッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、又はアルコキシカルボニルで置換されていてもよい、シクロプロピル、イソプロピル、メチル、エチル、シクロブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、及びフェニルからなる群より選択され；

$R_{440}$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、アラルキル、カルボキシ、又はカルボキシアルキルであって、ここで前記アルキル、アリール、アラルキル、カルボキシ、又はカルボキシアルキルは、フッ素によりさらに置換されていてもよく；そして

20

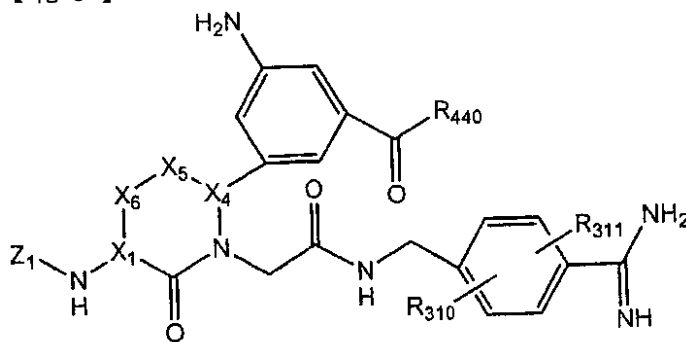
$R_{310}$ 及び $R_{311}$ は、独立して、水素、フッ素、ヒドロキシ、アルコキシ、及びカルボキシからなる群より選択される]により表される場合がある。

## 【0061】

別の好ましい態様において、式(2)に対応する化合物は、式(2-b)：

## 【0062】

## 【化8】



(2-b)

30

## 【0063】

[式中:]

$X_1$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、及び $X_6$ は、独立して、炭素又は窒素であり；

$Z_1$ は、フッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、又はアルコキシカルボニルで置換されていてもよい、シクロプロピル、イソプロピル、メチル、エチル、シクロブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、及びフェニルからなる群より選択され；

40

$R_{440}$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、アラルキル、カルボキシ、又はカルボキシアルキルであって、ここで前記アルキル、アリール、アラルキル、カルボキシ、又はカルボキシアルキルは、フッ素によりさらに置換されていてもよく；そして

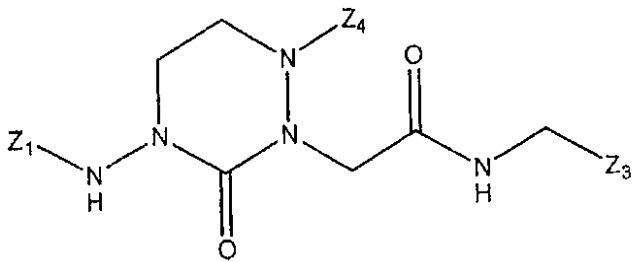
$R_{310}$ 及び $R_{311}$ は、独立して、水素、フッ素、ヒドロキシ、アルコキシ、及びカルボキシからなる群より選択される]により表される場合がある

式(2)に対応する化合物の好ましい代替物において、該化合物は、式(2-c)：

50

【 0 0 6 4 】

【 化 9 】



(2-c)

10

【 0 0 6 5 】

[ 式中 :

Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、及びZ<sub>3</sub>は、上記の式(1)及び式(2)のいずれか一方を有する化合物について定義される通りである]を有するテトラヒドロトリアジノン複素環式環を保有する。

【 0 0 6 6 】

この態様の1つの代替物(即ち、テトラヒドロトリアジノン複素環式環コアを有する化合物)において、Z<sub>1</sub>は、置換されていてもよいC<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル、及び置換されていてもよいフェニルである。好ましいZ<sub>1</sub>置換基は、置換されていてもよいシクロプロピル、イソプロピル、シクロブチル、メチル、エチル、及びフェニルである。この態様の別の代替物において、Z<sub>4</sub>は、置換された6員の複素環式若しくは炭素環式芳香族環である。

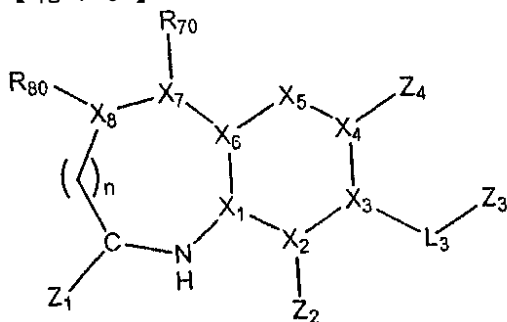
20

【 0 0 6 7 】

本発明の別の側面には、以下の縮合環、式(3) :

【 0 0 6 8 】

【 化 1 0 】



(3)

30

【 0 0 6 9 】

[ 式中 :

Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>、L<sub>3</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、及びX<sub>5</sub>は、上記の式(1)又は(2)を有する化合物について定義される通りであり ;

40

X<sub>6</sub>は、炭素又は窒素であり ;

X<sub>7</sub>及びX<sub>8</sub>は、独立して、炭素、窒素、酸素、又はイオウであり ;

R<sub>70</sub>及びR<sub>80</sub>は、独立して、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、アリール(ここでアリールは、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル、又はハロゲンにより置換されていてもよいフェニルである)からなる群より選択され、但し、X<sub>7</sub>が結合であるときR<sub>70</sub>は存在せず、X<sub>8</sub>が結合であるときR<sub>80</sub>は存在しない ; 又は、R<sub>70</sub>及びR<sub>80</sub>は、それぞれが付く環原子と一緒に5若しくは6員の飽和環を生じ ; そして

nは、0~2である]を有する、式(1)に対応する化合物が含まれる。

50

## 【0070】

式(3)の化合物の好ましい態様において、 $L_3$ は、 $CH_2CONHCH_2$ である。この態様の1つの代替物において(即ち、 $L_3$ が $CH_2CONHCH_2$ である場合)、 $X_7$ 及び $X_8$ は、炭素である。この態様の別の代替物において、 $Z_3$ は式(a)に対応し、 $Z_4$ は式(b)に対応する。

## 【0071】

本発明の別の側面において、式(1)、(2)、又は(3)のいずれかに対応する化合物は、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、又は $Z_3$ のどの1つでもヒドロキシ若しくはカルボキシ置換基を保有する。

## 【0072】

式(1)、(2)、又は(3)のいずれかに対応する化合物についての本発明の別の側面において、 $Z_3$ は、 $-R_{300}C(=NR_{301})NR_{302}R_{303}$ であり、ここで $R_{300}$ は6員炭素環式芳香族環であり、 $R_{301}$ 、 $R_{302}$ 、 $R_{303}$ は、独立して、水素、ハロゲン、置換されていてもよいヒドロカルビル、及び、酸素、窒素、リン、及びイオウからなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子からなる群より選択され、但し、 $R_{301}$ 、 $R_{302}$ 、 $R_{303}$ のうち少なくとも1つは、水素以外である。この態様のなお別の代替物において、 $Z_3$ は、 $-R_{300}C(=NR_{301})NR_{302}R_{303}$ であり、ここで $R_{300}$ は6員炭素環式芳香族環であり、 $R_{301}$ 、 $R_{302}$ 、 $R_{303}$ のうち少なくとも2つは、複素環式環の環原子である。この態様の代替物において、 $Z_3$ は、 $-R_{300}C(=NR_{301})NR_{302}R_{303}$ であり、ここで $R_{300}$ は6員炭素環式芳香族環であり、 $R_{301}$ 、 $R_{302}$ 、 $R_{303}$ のうち少なくとも1つは、 $R_{300}$ へ縮合する複素環式環の環原子である。

## 【0073】

式(1)、(2)、又は(3)のいずれにも対応する化合物についての本発明のなお別の側面において、 $Z_3$ は、カルボニル、チオカルボニル、イミノ、エンアミノ(enamino)、リン、及びイオウより選択される1以上の基で誘導されるベンズアミジンであり、ここでこのベンズアミジン誘導体は、生理学的条件の下で加水分解し、ベンズアミジンを生じる。さらなる態様において、 $Z_3$ は、置換されていてもよいヒドロカルビル(但し、アミジンへ直接結合する炭素原子は、 $sp^3$ 混成である)とアリールより選択される1以上の基で誘導されるベンズアミジンであり、ここでこのベンズアミジン誘導体は、生理学的条件の下で酸化され、ベンズアミジンを生じる。なお別の態様において、 $Z_3$ は、酸素、その最も還元された状態の窒素、及びその最も還元された状態のイオウより選択される1以上のヘテロ原子で誘導されるベンズアミジンであり、ここでこのベンズアミジン誘導体は、生理学的条件の下で還元され、ベンズアミジンを生じる。さらに別の態様において、 $Z_3$ は、炭素でカルボニル、スルホニル、スルフィニル、シアノ、ニトロに置換されるヒドロカルビル、及び、アミジン基へ直接結合した炭素で酸素、窒素、又はイオウに置換されるアルキル、アリール、又は複素環式基より選択される1以上の置換で誘導されるベンズアミジンであり、ここでこのベンズアミジン誘導体は、生理学的条件の下で脱離を受け、ベンズアミジンを生じる。

## 【0074】

式(1)、(2)、又は(3)のいずれにも対応する化合物についてのさらなる態様において、 $Z_3$ は、式(d)：

## 【0075】

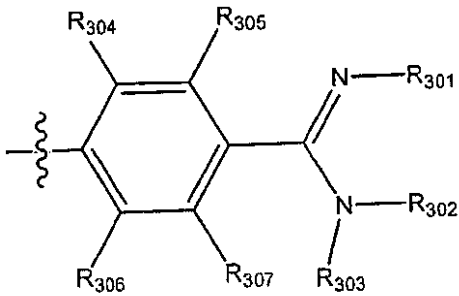
10

20

30

40

## 【化 1 1】



(d)

10

## 【0076】

[ 式中 :

$R_{301}$ 、 $R_{302}$ 、及び  $R_{303}$  は、独立して :

( i ) 水素、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-S(=O)OR_a$ 、 $-S(=O)SR_a$ 、 $-S(=O)_2OR_a$ 、 $-S(=O)_2SR_a$ 、及びアルケニル(ここで、 $R_a$  は、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、及びヘテロシクロからなる群より選択されるが、但し、アミジンへ直接結合する  $R_{301}$ 、 $R_{302}$ 、及び  $R_{303}$  の炭素原子は、 $R_{301}$ 、 $R_{302}$ 、及び  $R_{303}$  がアルケニルであるとき、 $sp^2$  混成である)、

( ii ) 水素、置換されていてもよいヒドロカルビル、及びアリール(但し、アミジンへ直接結合する  $R_{301}$ 、 $R_{302}$ 、及び  $R_{303}$  の炭素原子は、 $R_{301}$ 、 $R_{302}$ 、及び  $R_{303}$  が置換されていてもよいヒドロカルビルであるとき、 $sp^3$  混成である)、

( iii ) 水素、 $-OR_b$ 、 $-SR_b$ 、 $-NR_b$ 、又は  $-N(R_b)_2$  (ここで、それぞれの  $R_b$  は、独立して、置換されていてもよいヒドロカルビル、及びヘテロシクロである) 及び

( iv ) 水素、置換ヒドロカルビル{ここで、アミジン基へ結合する炭素は、 $-OR_c$ 、 $-SR_c$ 、 $-NR_c$ 、又は  $-N(R_c)_2$  で置換され、ここでそれぞれの  $R_c$  は、独立して、 $-C(O)R_d$ 、 $-C(O)NR_d$ 、 $-C(O)OR_d$ 、 $-C(O)N(R_d)_2$  であり、それぞれの  $R_d$  は、独立して、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、又はヘテロシクロであり、アミジン基への付加の点に対して である炭素原子を有する置換アルキルは、不飽和の電子吸引基であるが、但し、 $R_{301}$ 、 $R_{302}$ 、及び  $R_{303}$  の少なくとも1つは、水素以外である}からなる群より選択され ;

$R_{304}$  は、ハロゲン、水素、ヒドロキシル、アルキル、スルフヒドリル、アルコキシ、及びアルキルチオからなる群より選択され ;

$R_{305}$  は、酸素、イオウ、ハロゲン、水素、ヒドロキシル、アルキル、スルフヒドリル、アルコキシ、及びアルキルチオからなる群より選択され ;

$R_{306}$  は、ハロゲン、水素、ヒドロキシル、アルキル、スルフヒドリル、アルコキシ、及びアルキルチオからなる群より選択され ; そして、

$R_{307}$  は、酸素、イオウ、ハロゲン、水素、ヒドロキシル、アルキル、スルフヒドリル、アルコキシ、及びアルキルチオからなる群より選択される] に対応する。

## 【0077】

1つの態様において、 $Z_3$  が式 ( d ) を有するベンズアミジン誘導体であり、 $R_{301}$ 、 $R_{302}$ 、及び  $R_{303}$  が、独立して、水素、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-S(=O)OR_a$ 、 $-S(=O)SR_a$ 、 $-S(=O)_2OR_a$ 、 $-S(=O)_2SR_a$ 、及びアルケニル(ここで、 $R_a$  は、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、及びヘテロシクロからなる群より選択されるが、但し、アミジンへ直接結合する  $R_{301}$ 、 $R_{302}$ 、及び  $R_{303}$  の炭素原子は、 $R_{301}$ 、 $R_{302}$ 、及び  $R_{303}$  がアルケニルであるとき、 $sp^2$  混成である)より選択される場合、ベンズアミジン誘導体は、生理学的条件の下で加水分解されて、ベンズアミジンを生じる。

## 【0078】

さらなる態様において、 $Z_3$  が式 ( d ) を有するベンズアミジン誘導体であり、 $R_{30}$

50

1、 $R_{302}$ 、及び $R_{303}$ が、独立して、水素、置換されていてもよいヒドロカルビル、及びアリアル（但し、アミジンへ直接結合する $R_{301}$ 、 $R_{302}$ 、及び $R_{303}$ の炭素原子は、 $R_{301}$ 、 $R_{302}$ 、及び $R_{303}$ が置換されていてもよいヒドロカルビルであるとき、 $sp^3$ 混成である）より選択される場合、ベンズアミジン誘導体は、生理学的条件の下で酸化されて、ベンズアミジンを生じる。

## 【0079】

さらに別の態様において、 $Z_3$ が式(d)を有するベンズアミジン誘導体であり、 $R_{301}$ 、 $R_{302}$ 、及び $R_{303}$ が、独立して、水素、 $-OR_b$ 、 $-SR_b$ 、 $-NR_b$ 、又は $-N(R_b)_2$ （ここで、それぞれの $R_b$ は、独立して、置換されていてもよいヒドロカルビル、及びヘテロシクロである）より選択される場合、ベンズアミジン誘導体は、生理学的条件の下で還元されて、ベンズアミジンを生じる。

10

## 【0080】

別の態様において、 $Z_3$ が式(d)を有するベンズアミジン誘導体であり、 $R_{301}$ 、 $R_{302}$ 、及び $R_{303}$ が、独立して、水素、置換ヒドロカルビル{ここで、アミジン基へ結合する炭素は、 $-OR_c$ 、 $-SR_c$ 、 $-NR_c$ 、又は $-N(R_c)_2$ で置換され、ここでそれぞれの $R_c$ は、独立して、 $-C(O)R_d$ 、 $-C(O)NR_d$ 、 $-C(O)OR_d$ 、 $-C(O)N(R_d)_2$ であり、それぞれの $R_d$ は、独立して、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、又はヘテロシクロであり、アミジン基への付加の点に対してである炭素原子を有する置換アルキルは、不飽和の電子吸引基である}より選択される場合、ベンズアミジン誘導体は、生理学的条件で脱離を受けて、ベンズアミジンを生じる。

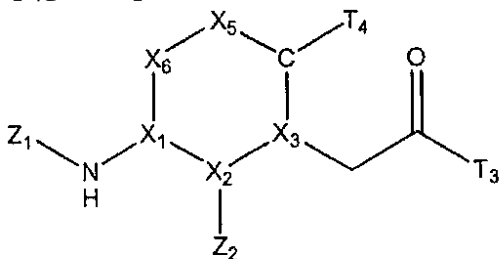
20

## 【0081】

本発明の別の側面には、2つの式のいずれかを有する中間化合物が含まれる。この式の1つに対応する化合物は、式(4)：

## 【0082】

## 【化12】



30

(4)

## 【0083】

[式中:]

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_5$ 、及び $X_6$ は、複素環式環のメンバーであり；

$X_1$ 、 $X_2$ 、及び $X_3$ は、独立して、炭素又は窒素であり；

$X_5$ 及び $X_6$ は、独立して、窒素、酸素、イオウ、炭素、 $C(F)$ 、及び $C(Br)$ からなる群より選択され；

40

但し、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、及び $X_6$ のうち4つ以下は、 $sp^2$ 混成であり；

$Z_1$ は、ヒドロカルビル又は置換ヒドロカルビルであり；

$Z_2$ は、 $X_2$ へ共有若しくは供与結合する水素結合アクセプターであり；

$T_3$ は、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、及び置換アミノからなる群より選択され；そして

$T_4$ は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-S(CH_3)$ 、及び $-OSO_2(CF_3)$ からなる群より選択される]により表される場合がある。

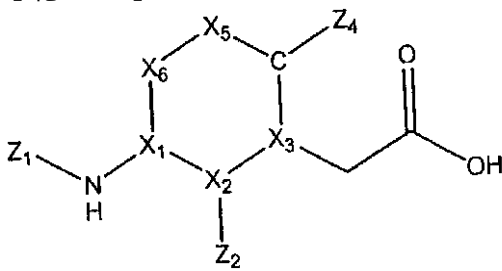
## 【0084】

他の式により表される中間化合物は、式(5)：

50

【 0 0 8 5 】

【 化 1 3 】



(5)

10

【 0 0 8 6 】

[ 式中 :

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_5$ 、及び $X_6$ は、複素環式環のメンバーであり；

$X_1$ 、 $X_2$ 、及び $X_3$ は、独立して、炭素又は窒素であり；

$X_5$ 及び $X_6$ は、独立して、窒素、酸素、イオウ、炭素、 $C(F)$ 、及び $C(Br)$ からなる群より選択され；

但し、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、及び $X_6$ のうち4つ以下は、 $sp^2$ 混成であり；

$Z_1$ は、ヒドロカルビル又は置換ヒドロカルビルであり；

$Z_2$ は、 $X_2$ へ共有若しくは供与結合する水素結合アクセプターであり；そして

$Z_4$ は、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、又は5若しくは6員の複素環式若しくは炭素環式環を含み、 $Z_4$ の5若しくは6員の複素環式若しくは炭素環式環の環原子は、炭素、窒素、酸素、又はイオウである]に対応する。

20

【 0 0 8 7 】

故に、好ましい態様には、式(1)、(2)、又は(3)のいずれか1つの対応する化合物があり、ここで $X_9$ は直接の結合であり、 $Z_4$ は、置換された6員炭素環式芳香族環であり、 $Z_3$ は、アミジン又は、生理学的条件下での加水分解、酸化、還元、又は脱離によりアミジン基を生じる誘導化アミジン基で置換されるベンゼンであり、そして $Z_1$ は、シクロプロピル、イソプロピル、メチル、シクロブチル、トリフルオロエチル、カルボキシメチル、及びフェニルからなる基より選択される。この態様の代替物において、 $Z_4$ は、2つの置換基、 $R_{42}$ 及び $R_{44}$ で置換されたフェニルであり、ここで $R_{42}$ 及び $R_{44}$ は、式(1)、(2)、又は(3)のいずれにも記載される通りである。

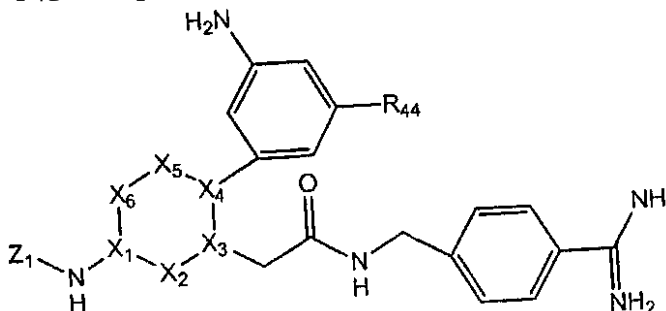
30

【 0 0 8 8 】

本明細書の「スキーム」、「実施例」、又は随所に記載される方法に従って、式A、B、C、及びDのいずれかに対応して、表1に識別される置換基の組合せのいずれかを有する化合物を製造することができる。

【 0 0 8 9 】

【 化 1 4 】

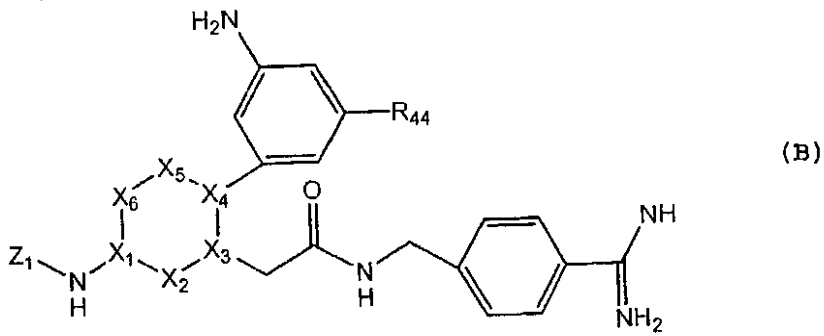


(A)

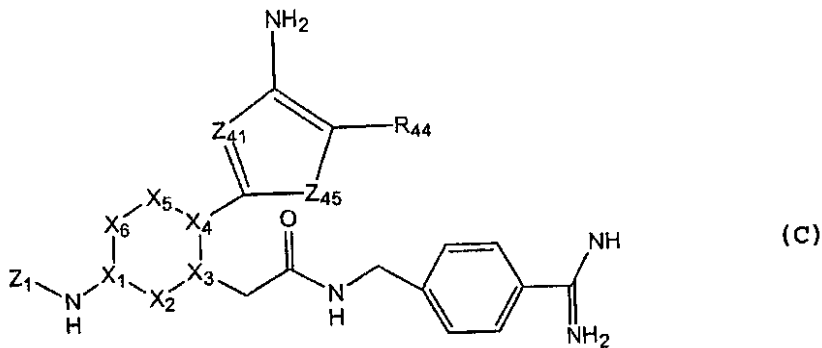
40

【 0 0 9 0 】

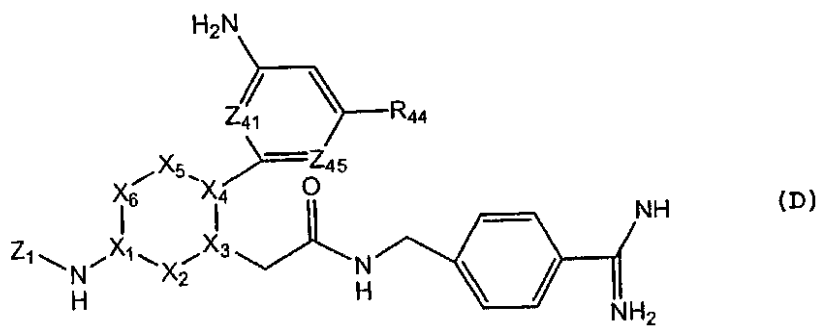
## 【化 1 5】



10



20



30

## 【0091】

[式中： $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、及び $X_6$ は、以下の複素環式環：ピペリジノン、ジヒドロピリミジノン、テトラヒドロピリミジノン、デヒドロピペリジンジオン、ジヒドロピリダジノン、ジヒドロイソオキサジノン、テトラヒドロトリアジンジオン、テトラヒドロトリアジノン、ピペリジン、及びピペラジンを提供するように選択され、構造(C)では、 $Z_{41}$ 及び $Z_{45}$ の一方がイオウであるのに対し、他方は炭素であり、そして構造(D)では、 $Z_{41}$ 及び $Z_{45}$ の一方が窒素であるのに対し、他方は炭素である。他に断らなければ、本明細書に利用される「コア」は、 $Z_1$ 、 $Z_3$ 、及び $Z_4$ がそのそれぞれの連結を介して付く、6員環を意味する。

## 【0092】

【表 1】

表 1		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
ピペリジノン	置換アルキル	ヒドロキシ
ピペリジノン	置換アルキル	イソブチルスルホニル
ピペリジノン	置換アルキル	トリフルオロメチル
ピペリジノン	置換アルキル	カルボキサミドベンジル
ピペリジノン	置換アルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
ピペリジノン	置換アルキル	イソブチルアミド
ピペリジノン	置換アルキル	イソブトキシ
ピペリジノン	置換アルキル	カルボエトキシ
ピペリジノン	置換アルキル	カルボキシル
ピペリジノン	置換アルキル	アミノ
ジヒドロピリミジノン	置換アルキル	ヒドロキシ
ジヒドロピリミジノン	置換アルキル	イソブチルスルホニル
ジヒドロピリミジノン	置換アルキル	トリフルオロメチル
ジヒドロピリミジノン	置換アルキル	カルボキサミドベンジル
ジヒドロピリミジノン	置換アルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
ジヒドロピリミジノン	置換アルキル	イソブチルアミド
ジヒドロピリミジノン	置換アルキル	イソブトキシ

10

20

【 0 0 9 3 】

【表 2】

表 1		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
ジヒドロピリミジノン	置換アルキル	カルボエトキシ
ジヒドロピリミジノン	置換アルキル	カルボキシル
ジヒドロピリミジノン	置換アルキル	アミノ
テトラヒドロピリミジノン	置換アルキル	ヒドロキシ
テトラヒドロピリミジノン	置換アルキル	イソブチルスルホニル
テトラヒドロピリミジノン	置換アルキル	トリフルオロメチル
テトラヒドロピリミジノン	置換アルキル	カルボキサミドベンジル
テトラヒドロピリミジノン	置換アルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
テトラヒドロピリミジノン	置換アルキル	イソブチルアミド
テトラヒドロピリミジノン	置換アルキル	イソプトキシ
テトラヒドロピリミジノン	置換アルキル	カルボエトキシ
テトラヒドロピリミジノン	置換アルキル	カルボキシル
テトラヒドロピリミジノン	置換アルキル	アミノ
デヒドロペリジンジオン	置換アルキル	ヒドロキシ
デヒドロペリジンジオン	置換アルキル	イソブチルスルホニル
デヒドロペリジンジオン	置換アルキル	トリフルオロメチル
デヒドロペリジンジオン	置換アルキル	カルボキサミドベンジル
デヒドロペリジンジオン	置換アルキル	カルボキサミドブチル-2-イル

10

20

【 0 0 9 4 】

【表 3】

表 1		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
デヒドロペリジンジオン	置換アルキル	イソブチルアミド
デヒドロペリジンジオン	置換アルキル	イソブトキシ
デヒドロペリジンジオン	置換アルキル	カルボエトキシ
デヒドロペリジンジオン	置換アルキル	カルボキシル
デヒドロペリジンジオン	置換アルキル	アミノ
ジヒドロピリダジノン	置換アルキル	ヒドロキシ
ジヒドロピリダジノン	置換アルキル	イソブチルスルホニル
ジヒドロピリダジノン	置換アルキル	トリフルオロメチル
ジヒドロピリダジノン	置換アルキル	カルボキサミドベンジル
ジヒドロピリダジノン	置換アルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
ジヒドロピリダジノン	置換アルキル	イソブチルアミド
ジヒドロピリダジノン	置換アルキル	イソブトキシ
ジヒドロピリダジノン	置換アルキル	カルボエトキシ
ジヒドロピリダジノン	置換アルキル	カルボキシル
ジヒドロピリダジノン	置換アルキル	アミノ
ジヒドロイソキサジノン	置換アルキル	ヒドロキシ
ジヒドロイソキサジノン	置換アルキル	イソブチルスルホニル
ジヒドロイソキサジノン	置換アルキル	トリフルオロメチル

10

20

【 0 0 9 5 】

【表 4】

表 1		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
ジヒドロイソキサジノン	置換アルキル	カルボキサミドベンジル
ジヒドロイソキサジノン	置換アルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
ジヒドロイソキサジノン	置換アルキル	イソブチルアミド
ジヒドロイソキサジノン	置換アルキル	イソブトキシ
ジヒドロイソキサジノン	置換アルキル	カルボエトキシ
ジヒドロイソキサジノン	置換アルキル	カルボキシル
ジヒドロイソキサジノン	置換アルキル	アミノ
テトラヒドロトリアジンジオン	置換アルキル	ヒドロキシ
テトラヒドロトリアジンジオン	置換アルキル	イソブチルスルホニル
テトラヒドロトリアジンジオン	置換アルキル	トリフルオロメチル
テトラヒドロトリアジンジオン	置換アルキル	カルボキサミドベンジル
テトラヒドロトリアジンジオン	置換アルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
テトラヒドロトリアジンジオン	置換アルキル	イソブチルアミド
テトラヒドロトリアジンジオン	置換アルキル	イソブトキシ
テトラヒドロトリアジンジオン	置換アルキル	カルボエトキシ
テトラヒドロトリアジンジオン	置換アルキル	カルボキシル
テトラヒドロトリアジンジオン	置換アルキル	アミノ
テトラヒドロトリアジノン	置換アルキル	ヒドロキシ

10

20

【 0 0 9 6 】

【表 5】

表 1		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
テトラヒドロトリアジノン	置換アルキル	イソブチルスルホニル
テトラヒドロトリアジノン	置換アルキル	トリフルオロメチル
テトラヒドロトリアジノン	置換アルキル	カルボキサミドベンジル
テトラヒドロトリアジノン	置換アルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
テトラヒドロトリアジノン	置換アルキル	イソブチルアミド
テトラヒドロトリアジノン	置換アルキル	イソプトキシ
テトラヒドロトリアジノン	置換アルキル	カルボエトキシ
テトラヒドロトリアジノン	置換アルキル	カルボキシル
テトラヒドロトリアジノン	置換アルキル	アミノ
ピペリジン	置換アルキル	ヒドロキシ
ピペリジン	置換アルキル	イソブチルスルホニル
ピペリジン	置換アルキル	トリフルオロメチル
ピペリジン	置換アルキル	カルボキサミドベンジル
ピペリジン	置換アルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
ピペリジン	置換アルキル	イソブチルアミド
ピペリジン	置換アルキル	イソプトキシ
ピペリジン	置換アルキル	カルボエトキシ
ピペリジン	置換アルキル	カルボキシル

10

20

【 0 0 9 7 】

【表 6】

表 1		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
ピペリジン	置換アルキル	アミノ
ピペラジン	置換アルキル	ヒドロキシ
ピペラジン	置換アルキル	イソブチルスルホニル
ピペラジン	置換アルキル	トリフルオロメチル
ピペラジン	置換アルキル	カルボキサミドベンジル
ピペラジン	置換アルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
ピペラジン	置換アルキル	イソブチルアミド
ピペラジン	置換アルキル	イソブトキシ
ピペラジン	置換アルキル	カルボエトキシ
ピペラジン	置換アルキル	カルボキシル
ピペラジン	置換アルキル	アミノ
ピペリジノン	アルキル	ヒドロキシ
ピペリジノン	アルキル	イソブチルスルホニル
ピペリジノン	アルキル	トリフルオロメチル
ピペリジノン	アルキル	カルボキサミドベンジル
ピペリジノン	アルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
ピペリジノン	アルキル	イソブチルアミド
ピペリジノン	アルキル	イソブトキシ
ピペリジノン	アルキル	カルボエトキシ
ピペリジノン	アルキル	カルボキシル
ピペリジノン	アルキル	アミノ
ジヒドロピリミジノン	アルキル	ヒドロキシ

10

20

30

【 0 0 9 8 】

【表 7】

表 1		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
ジヒドロピリミジノン	アルキル	イソブチルスルホニル
ジヒドロピリミジノン	アルキル	トリフルオロメチル
ジヒドロピリミジノン	アルキル	カルボキサミドベンジル
ジヒドロピリミジノン	アルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
ジヒドロピリミジノン	アルキル	イソブチルアミド
ジヒドロピリミジノン	アルキル	イソプトキシ
ジヒドロピリミジノン	アルキル	カルボエトキシ
ジヒドロピリミジノン	アルキル	カルボキシル
ジヒドロピリミジノン	アルキル	アミノ
テトラヒドロピリミジノン	アルキル	ヒドロキシ
テトラヒドロピリミジノン	アルキル	イソブチルスルホニル
テトラヒドロピリミジノン	アルキル	トリフルオロメチル
テトラヒドロピリミジノン	アルキル	カルボキサミドベンジル
テトラヒドロピリミジノン	アルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
テトラヒドロピリミジノン	アルキル	イソブチルアミド
テトラヒドロピリミジノン	アルキル	イソプトキシ
テトラヒドロピリミジノン	アルキル	カルボエトキシ
テトラヒドロピリミジノン	アルキル	カルボキシル
テトラヒドロピリミジノン	アルキル	アミノ
デヒドロペリジンジオン	アルキル	ヒドロキシ
デヒドロペリジンジオン	アルキル	イソブチルスルホニル
デヒドロペリジンジオン	アルキル	トリフルオロメチル
デヒドロペリジンジオン	アルキル	カルボキサミドベンジル
デヒドロペリジンジオン	アルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
デヒドロペリジンジオン	アルキル	イソブチルアミド
デヒドロペリジンジオン	アルキル	イソプトキシ
デヒドロペリジンジオン	アルキル	カルボエトキシ

10

20

30

【 0 0 9 9 】

40

【表 8】

表1		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
デヒドロペリジンジオン	アルキル	カルボキシル
デヒドロペリジンジオン	アルキル	アミノ
ジヒドロピリダジノン	アルキル	ヒドロキシ
ジヒドロピリダジノン	アルキル	イソブチルスルホニル
ジヒドロピリダジノン	アルキル	トリフルオロメチル
ジヒドロピリダジノン	アルキル	カルボキサミドベンジル
ジヒドロピリダジノン	アルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
ジヒドロピリダジノン	アルキル	イソブチルアミド
ジヒドロピリダジノン	アルキル	イソブトキシ
ジヒドロピリダジノン	アルキル	カルボエトキシ
ジヒドロピリダジノン	アルキル	カルボキシル
ジヒドロピリダジノン	アルキル	アミノ
ジヒドロイソキサジノン	アルキル	ヒドロキシ
ジヒドロイソキサジノン	アルキル	イソブチルスルホニル
ジヒドロイソキサジノン	アルキル	トリフルオロメチル
ジヒドロイソキサジノン	アルキル	カルボキサミドベンジル
ジヒドロイソキサジノン	アルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
ジヒドロイソキサジノン	アルキル	イソブチルアミド
ジヒドロイソキサジノン	アルキル	イソブトキシ
ジヒドロイソキサジノン	アルキル	カルボエトキシ
ジヒドロイソキサジノン	アルキル	カルボキシル
ジヒドロイソキサジノン	アルキル	アミノ
テトラヒドロトリアジンジオン	アルキル	ヒドロキシ
テトラヒドロトリアジンジオン	アルキル	イソブチルスルホニル
テトラヒドロトリアジンジオン	アルキル	トリフルオロメチル
テトラヒドロトリアジンジオン	アルキル	カルボキサミドベンジル
テトラヒドロトリアジンジオン	アルキル	カルボキサミドブチル-2-イル

【 0 1 0 0 】

【表 9】

表 1		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
テトラヒドロトリアジンジオン	アルキル	イソブチルアミド
テトラヒドロトリアジンジオン	アルキル	イソプトキシ
テトラヒドロトリアジンジオン	アルキル	カルボエトキシ
テトラヒドロトリアジンジオン	アルキル	カルボキシル
テトラヒドロトリアジンジオン	アルキル	アミノ
テトラヒドロトリアジノン	アルキル	ヒドロキシ
テトラヒドロトリアジノン	アルキル	イソブチルスルホニル
テトラヒドロトリアジノン	アルキル	トリフルオロメチル
テトラヒドロトリアジノン	アルキル	カルボキサミドベンジル
テトラヒドロトリアジノン	アルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
テトラヒドロトリアジノン	アルキル	イソブチルアミド
テトラヒドロトリアジノン	アルキル	イソプトキシ
テトラヒドロトリアジノン	アルキル	カルボエトキシ
テトラヒドロトリアジノン	アルキル	カルボキシル
テトラヒドロトリアジノン	アルキル	アミノ
ピペリジン	アルキル	ヒドロキシ
ピペリジン	アルキル	イソブチルスルホニル
ピペリジン	アルキル	トリフルオロメチル
ピペリジン	アルキル	カルボキサミドベンジル
ピペリジン	アルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
ピペリジン	アルキル	イソブチルアミド
ピペリジン	アルキル	イソプトキシ
ピペリジン	アルキル	カルボエトキシ
ピペリジン	アルキル	カルボキシル
ピペリジン	アルキル	アミノ
ピペラジン	アルキル	ヒドロキシ
ピペラジン	アルキル	イソブチルスルホニル
ピペラジン	アルキル	トリフルオロメチル

10

20

30

40

【 0 1 0 1 】

【表 10】

表 1		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
ピペラジン	アルキル	カルボキサミドベンジル
ピペラジン	アルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
ピペラジン	アルキル	イソブチルアミド
ピペラジン	アルキル	イソプトキシ
ピペラジン	アルキル	カルボエトキシ
ピペラジン	アルキル	カルボキシル
ピペラジン	アルキル	アミノ
ピペリジノン	置換フェニル	ヒドロキシ
ピペリジノン	置換フェニル	イソブチルスルホニル
ピペリジノン	置換フェニル	トリフルオロメチル
ピペリジノン	置換フェニル	カルボキサミドベンジル
ピペリジノン	置換フェニル	カルボキサミドブチル-2-イル
ピペリジノン	置換フェニル	イソブチルアミド
ピペリジノン	置換フェニル	イソプトキシ
ピペリジノン	置換フェニル	カルボエトキシ
ピペリジノン	置換フェニル	カルボキシル
ピペリジノン	置換フェニル	アミノ
ジヒドロピリミジノン	置換フェニル	ヒドロキシ
ジヒドロピリミジノン	置換フェニル	イソブチルスルホニル
ジヒドロピリミジノン	置換フェニル	トリフルオロメチル

10

20

30

【 0 1 0 2 】

【表 1 1】

表 1		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
ジヒドロピリミジノン	置換フェニル	カルボキサミドベンジル
ジヒドロピリミジノン	置換フェニル	カルボキサミドブチル-2-イル
ジヒドロピリミジノン	置換フェニル	イソブチルアミド
ジヒドロピリミジノン	置換フェニル	イソブトキシ
ジヒドロピリミジノン	置換フェニル	カルボエトキシ
ジヒドロピリミジノン	置換フェニル	カルボキシル
ジヒドロピリミジノン	置換フェニル	アミノ
テトラヒドロピリミジノン	置換フェニル	ヒドロキシ
テトラヒドロピリミジノン	置換フェニル	イソブチルスルホニル
テトラヒドロピリミジノン	置換フェニル	トリフルオロメチル
テトラヒドロピリミジノン	置換フェニル	カルボキサミドベンジル
テトラヒドロピリミジノン	置換フェニル	カルボキサミドブチル-2-イル
テトラヒドロピリミジノン	置換フェニル	イソブチルアミド
テトラヒドロピリミジノン	置換フェニル	イソブトキシ
テトラヒドロピリミジノン	置換フェニル	カルボエトキシ
テトラヒドロピリミジノン	置換フェニル	カルボキシル
テトラヒドロピリミジノン	置換フェニル	アミノ
デヒドロペリジンジオン	置換フェニル	ヒドロキシ

10

20

【 0 1 0 3 】

【表 1 2】

表 1		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
デヒドロペリジンジオン	置換フェニル	イソブチルスルホニル
デヒドロペリジンジオン	置換フェニル	トリフルオロメチル
デヒドロペリジンジオン	置換フェニル	カルボキサミドベンジル
デヒドロペリジンジオン	置換フェニル	カルボキサミドブチル-2-イル
デヒドロペリジンジオン	置換フェニル	イソブチルアミド
デヒドロペリジンジオン	置換フェニル	イソブトキシ
デヒドロペリジンジオン	置換フェニル	カルボエトキシ
デヒドロペリジンジオン	置換フェニル	カルボキシル
デヒドロペリジンジオン	置換フェニル	アミノ
ジヒドロピリダジノン	置換フェニル	ヒドロキシ
ジヒドロピリダジノン	置換フェニル	イソブチルスルホニル
ジヒドロピリダジノン	置換フェニル	トリフルオロメチル
ジヒドロピリダジノン	置換フェニル	カルボキサミドベンジル
ジヒドロピリダジノン	置換フェニル	カルボキサミドブチル-2-イル
ジヒドロピリダジノン	置換フェニル	イソブチルアミド
ジヒドロピリダジノン	置換フェニル	イソブトキシ
ジヒドロピリダジノン	置換フェニル	カルボエトキシ
ジヒドロピリダジノン	置換フェニル	カルボキシル

10

20

【 0 1 0 4 】

【表 1 3】

表1		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
ジヒドロピリダジノン	置換フェニル	アミノ
ジヒドロイソキサジノン	置換フェニル	ヒドロキシ
ジヒドロイソキサジノン	置換フェニル	イソブチルスルホニル
ジヒドロイソキサジノン	置換フェニル	トリフルオロメチル
ジヒドロイソキサジノン	置換フェニル	カルボキサミドベンジル
ジヒドロイソキサジノン	置換フェニル	カルボキサミドブチル-2-イル
ジヒドロイソキサジノン	置換フェニル	イソブチルアミド
ジヒドロイソキサジノン	置換フェニル	イソプトキシ
ジヒドロイソキサジノン	置換フェニル	カルボエトキシ
ジヒドロイソキサジノン	置換フェニル	カルボキシル
ジヒドロイソキサジノン	置換フェニル	アミノ
テトラヒドロトリアジンジオン	置換フェニル	ヒドロキシ
テトラヒドロトリアジンジオン	置換フェニル	イソブチルスルホニル
テトラヒドロトリアジンジオン	置換フェニル	トリフルオロメチル
テトラヒドロトリアジンジオン	置換フェニル	カルボキサミドベンジル
テトラヒドロトリアジンジオン	置換フェニル	カルボキサミドブチル-2-イル
テトラヒドロトリアジンジオン	置換フェニル	イソブチルアミド
テトラヒドロトリアジンジオン	置換フェニル	イソプトキシ

10

20

【 0 1 0 5 】

【表 1 4】

表 1		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>4,4</sub>
テトラヒドロトリアジンジオン	置換フェニル	カルボエトキシ
テトラヒドロトリアジンジオン	置換フェニル	カルボキシル
テトラヒドロトリアジンジオン	置換フェニル	アミノ
テトラヒドロトリアジノン	置換フェニル	ヒドロキシ
テトラヒドロトリアジノン	置換フェニル	イソブチルスルホニル
テトラヒドロトリアジノン	置換フェニル	トリフルオロメチル
テトラヒドロトリアジノン	置換フェニル	カルボキサミドベンジル
テトラヒドロトリアジノン	置換フェニル	カルボキサミドブチル-2-イル
テトラヒドロトリアジノン	置換フェニル	イソブチルアミド
テトラヒドロトリアジノン	置換フェニル	イソプトキシ
テトラヒドロトリアジノン	置換フェニル	カルボエトキシ
テトラヒドロトリアジノン	置換フェニル	カルボキシル
テトラヒドロトリアジノン	置換フェニル	アミノ
ピペリジン	置換フェニル	ヒドロキシ
ピペリジン	置換フェニル	イソブチルスルホニル
ピペリジン	置換フェニル	トリフルオロメチル
ピペリジン	置換フェニル	カルボキサミドベンジル
ピペリジン	置換フェニル	カルボキサミドブチル-2-イル

10

20

【 0 1 0 6 】

【表 15】

表1		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
ピペリジン	置換フェニル	イソブチルアミド
ピペリジン	置換フェニル	イソブトキシ
ピペリジン	置換フェニル	カルボエトキシ
ピペリジン	置換フェニル	カルボキシル
ピペリジン	置換フェニル	アミノ
ピペラジン	置換フェニル	ヒドロキシ
ピペラジン	置換フェニル	イソブチルスルホニル
ピペラジン	置換フェニル	トリフルオロメチル
ピペラジン	置換フェニル	カルボキサミドベンジル
ピペラジン	置換フェニル	カルボキサミドブチル-2-イル
ピペラジン	置換フェニル	イソブチルアミド
ピペラジン	置換フェニル	イソブトキシ
ピペラジン	置換フェニル	カルボエトキシ
ピペラジン	置換フェニル	カルボキシル
ピペラジン	置換フェニル	アミノ
ピペリジノン	フェニル	ヒドロキシ
ピペリジノン	フェニル	イソブチルスルホニル
ピペリジノン	フェニル	トリフルオロメチル
ピペリジノン	フェニル	カルボキサミドベンジル
ピペリジノン	フェニル	カルボキサミドブチル-2-イル

10

20

30

【0107】

【表 1 6】

表 1		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
ピペリジノン	フェニル	イソブチルアミド
ピペリジノン	フェニル	イソブトキシ
ピペリジノン	フェニル	カルボエトキシ
ピペリジノン	フェニル	カルボキシル
ピペリジノン	フェニル	アミノ
ジヒドロピリミジノン	フェニル	ヒドロキシ
ジヒドロピリミジノン	フェニル	イソブチルスルホニル
ジヒドロピリミジノン	フェニル	トリフルオロメチル
ジヒドロピリミジノン	フェニル	カルボキサミドベンジル
ジヒドロピリミジノン	フェニル	カルボキサミドブチル-2-イル
ジヒドロピリミジノン	フェニル	イソブチルアミド
ジヒドロピリミジノン	フェニル	イソブトキシ
ジヒドロピリミジノン	フェニル	カルボエトキシ
ジヒドロピリミジノン	フェニル	カルボキシル
ジヒドロピリミジノン	フェニル	アミノ
テトラヒドロピリミジノン	フェニル	ヒドロキシ
テトラヒドロピリミジノン	フェニル	イソブチルスルホニル
テトラヒドロピリミジノン	フェニル	トリフルオロメチル
テトラヒドロピリミジノン	フェニル	カルボキサミドベンジル
テトラヒドロピリミジノン	フェニル	カルボキサミドブチル-2-イル
テトラヒドロピリミジノン	フェニル	イソブチルアミド
テトラヒドロピリミジノン	フェニル	イソブトキシ
テトラヒドロピリミジノン	フェニル	カルボエトキシ
テトラヒドロピリミジノン	フェニル	カルボキシル
テトラヒドロピリミジノン	フェニル	アミノ
デヒドロピペリジンジオン	フェニル	ヒドロキシ
デヒドロピペリジンジオン	フェニル	イソブチルスルホニル
デヒドロピペリジンジオン	フェニル	トリフルオロメチル

10

20

30

40

【 0 1 0 8 】

【表 17】

表 1		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
デヒドロペリジンジオン	フェニル	カルボキサミドベンジル
デヒドロペリジンジオン	フェニル	カルボキサミドブチル-2-イル
デヒドロペリジンジオン	フェニル	イソブチルアミド
デヒドロペリジンジオン	フェニル	イソプトキシ
デヒドロペリジンジオン	フェニル	カルボエトキシ
デヒドロペリジンジオン	フェニル	カルボキシル
デヒドロペリジンジオン	フェニル	アミノ
ジヒドロピリダジノン	フェニル	ヒドロキシ
ジヒドロピリダジノン	フェニル	イソブチルスルホニル
ジヒドロピリダジノン	フェニル	トリフルオロメチル
ジヒドロピリダジノン	フェニル	カルボキサミドベンジル
ジヒドロピリダジノン	フェニル	カルボキサミドブチル-2-イル
ジヒドロピリダジノン	フェニル	イソブチルアミド
ジヒドロピリダジノン	フェニル	イソプトキシ
ジヒドロピリダジノン	フェニル	カルボエトキシ
ジヒドロピリダジノン	フェニル	カルボキシル
ジヒドロピリダジノン	フェニル	アミノ
ジヒドロイソキサジノン	フェニル	ヒドロキシ
ジヒドロイソキサジノン	フェニル	イソブチルスルホニル
ジヒドロイソキサジノン	フェニル	トリフルオロメチル
ジヒドロイソキサジノン	フェニル	カルボキサミドベンジル
ジヒドロイソキサジノン	フェニル	カルボキサミドブチル-2-イル
ジヒドロイソキサジノン	フェニル	イソブチルアミド
ジヒドロイソキサジノン	フェニル	イソプトキシ
ジヒドロイソキサジノン	フェニル	カルボエトキシ
ジヒドロイソキサジノン	フェニル	カルボキシル
ジヒドロイソキサジノン	フェニル	アミノ

10

20

30

【 0 1 0 9 】

40

【表 18】

表 1		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
テトラヒドロトリアジンジオン	フェニル	ヒドロキシ
テトラヒドロトリアジンジオン	フェニル	イソブチルスルホニル
テトラヒドロトリアジンジオン	フェニル	トリフルオロメチル
テトラヒドロトリアジンジオン	フェニル	カルボキサミドベンジル
テトラヒドロトリアジンジオン	フェニル	カルボキサミドブチル-2-イル
テトラヒドロトリアジンジオン	フェニル	イソブチルアミド
テトラヒドロトリアジンジオン	フェニル	イソブトキシ
テトラヒドロトリアジンジオン	フェニル	カルボエトキシ
テトラヒドロトリアジンジオン	フェニル	カルボキシル
テトラヒドロトリアジンジオン	フェニル	アミノ
テトラヒドロトリアジノン	フェニル	ヒドロキシ
テトラヒドロトリアジノン	フェニル	イソブチルスルホニル
テトラヒドロトリアジノン	フェニル	トリフルオロメチル
テトラヒドロトリアジノン	フェニル	カルボキサミドベンジル
テトラヒドロトリアジノン	フェニル	カルボキサミドブチル-2-イル
テトラヒドロトリアジノン	フェニル	イソブチルアミド
テトラヒドロトリアジノン	フェニル	イソブトキシ
テトラヒドロトリアジノン	フェニル	カルボエトキシ
テトラヒドロトリアジノン	フェニル	カルボキシル
テトラヒドロトリアジノン	フェニル	アミノ
ピペリジン	フェニル	ヒドロキシ
ピペリジン	フェニル	イソブチルスルホニル
ピペリジン	フェニル	トリフルオロメチル
ピペリジン	フェニル	カルボキサミドベンジル
ピペリジン	フェニル	カルボキサミドブチル-2-イル
ピペリジン	フェニル	イソブチルアミド
ピペリジン	フェニル	イソブトキシ

10

20

30

【0110】

40

【表 19】

表 1		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
ピペリジン	フェニル	カルボエトキシ
ピペリジン	フェニル	カルボキシル
ピペリジン	フェニル	アミノ
ピペラジン	フェニル	ヒドロキシ
ピペラジン	フェニル	イソブチルスルホニル
ピペラジン	フェニル	トリフルオロメチル
ピペラジン	フェニル	カルボキサミドベンジル
ピペラジン	フェニル	カルボキサミドブチル-2-イル
ピペラジン	フェニル	イソブチルアミド
ピペラジン	フェニル	イソブトキシ
ピペラジン	フェニル	カルボエトキシ
ピペラジン	フェニル	カルボキシル
ピペラジン	フェニル	アミノ
ピペリジノン	シクロアルキル	ヒドロキシ
ピペリジノン	シクロアルキル	イソブチルスルホニル
ピペリジノン	シクロアルキル	トリフルオロメチル
ピペリジノン	シクロアルキル	カルボキサミドベンジル
ピペリジノン	シクロアルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
ピペリジノン	シクロアルキル	イソブチルアミド
ピペリジノン	シクロアルキル	イソブトキシ
ピペリジノン	シクロアルキル	カルボエトキシ
ピペリジノン	シクロアルキル	カルボキシル
ピペリジノン	シクロアルキル	アミノ
ジヒドロピリミジノン	シクロアルキル	ヒドロキシ
ジヒドロピリミジノン	シクロアルキル	イソブチルスルホニル
ジヒドロピリミジノン	シクロアルキル	トリフルオロメチル
ジヒドロピリミジノン	シクロアルキル	カルボキサミドベンジル

【 0 1 1 1 】

【表 20】

表1		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
ジヒドロピリミジノン	シクロアルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
ジヒドロピリミジノン	シクロアルキル	イソブチルアミド
ジヒドロピリミジノン	シクロアルキル	イソプトキシ
ジヒドロピリミジノン	シクロアルキル	カルボエトキシ
ジヒドロピリミジノン	シクロアルキル	カルボキシル
ジヒドロピリミジノン	シクロアルキル	アミノ
テトラヒドロピリミジノン	シクロアルキル	ヒドロキシ
テトラヒドロピリミジノン	シクロアルキル	イソブチルスルホニル
テトラヒドロピリミジノン	シクロアルキル	トリフルオロメチル
テトラヒドロピリミジノン	シクロアルキル	カルボキサミドベンジル
テトラヒドロピリミジノン	シクロアルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
テトラヒドロピリミジノン	シクロアルキル	イソブチルアミド
テトラヒドロピリミジノン	シクロアルキル	イソプトキシ
テトラヒドロピリミジノン	シクロアルキル	カルボエトキシ
テトラヒドロピリミジノン	シクロアルキル	カルボキシル
テトラヒドロピリミジノン	シクロアルキル	アミノ
デヒドロペリジンジオン	シクロアルキル	ヒドロキシ
デヒドロペリジンジオン	シクロアルキル	イソブチルスルホニル
デヒドロペリジンジオン	シクロアルキル	トリフルオロメチル
デヒドロペリジンジオン	シクロアルキル	カルボキサミドベンジル
デヒドロペリジンジオン	シクロアルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
デヒドロペリジンジオン	シクロアルキル	イソブチルアミド
デヒドロペリジンジオン	シクロアルキル	イソプトキシ
デヒドロペリジンジオン	シクロアルキル	カルボエトキシ
デヒドロペリジンジオン	シクロアルキル	カルボキシル
デヒドロペリジンジオン	シクロアルキル	アミノ
ジヒドロピリダジノン	シクロアルキル	ヒドロキシ

10

20

30

【0112】

40

【表 2 1】

表1		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
ジヒドロピリダジノン	シクロアルキル	イソブチルスルホニル
ジヒドロピリダジノン	シクロアルキル	トリフルオロメチル
ジヒドロピリダジノン	シクロアルキル	カルボキサミドベンジル
ジヒドロピリダジノン	シクロアルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
ジヒドロピリダジノン	シクロアルキル	イソブチルアミド
ジヒドロピリダジノン	シクロアルキル	イソプトキシ
ジヒドロピリダジノン	シクロアルキル	カルボエトキシ
ジヒドロピリダジノン	シクロアルキル	カルボキシル
ジヒドロピリダジノン	シクロアルキル	アミノ
ジヒドロイソキサジノン	シクロアルキル	ヒドロキシ
ジヒドロイソキサジノン	シクロアルキル	イソブチルスルホニル
ジヒドロイソキサジノン	シクロアルキル	トリフルオロメチル
ジヒドロイソキサジノン	シクロアルキル	カルボキサミドベンジル
ジヒドロイソキサジノン	シクロアルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
ジヒドロイソキサジノン	シクロアルキル	イソブチルアミド
ジヒドロイソキサジノン	シクロアルキル	イソプトキシ
ジヒドロイソキサジノン	シクロアルキル	カルボエトキシ
ジヒドロイソキサジノン	シクロアルキル	カルボキシル
ジヒドロイソキサジノン	シクロアルキル	アミノ
テトラヒドロトリアジンジオン	シクロアルキル	ヒドロキシ
テトラヒドロトリアジンジオン	シクロアルキル	イソブチルスルホニル
テトラヒドロトリアジンジオン	シクロアルキル	トリフルオロメチル
テトラヒドロトリアジンジオン	シクロアルキル	カルボキサミドベンジル
テトラヒドロトリアジンジオン	シクロアルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
テトラヒドロトリアジンジオン	シクロアルキル	イソブチルアミド
テトラヒドロトリアジンジオン	シクロアルキル	イソプトキシ
テトラヒドロトリアジンジオン	シクロアルキル	カルボエトキシ

10

20

30

【 0 1 1 3 】

40

【表 2 2】

表 1		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
テトラヒドロトリアジンジオン	シクロアルキル	カルボキシル
テトラヒドロトリアジンジオン	シクロアルキル	アミノ
テトラヒドロトリアジノン	シクロアルキル	ヒドロキシ
テトラヒドロトリアジノン	シクロアルキル	イソブチルスルホニル
テトラヒドロトリアジノン	シクロアルキル	トリフルオロメチル
テトラヒドロトリアジノン	シクロアルキル	カルボキサミドベンジル
テトラヒドロトリアジノン	シクロアルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
テトラヒドロトリアジノン	シクロアルキル	イソブチルアミド
テトラヒドロトリアジノン	シクロアルキル	イソブトキシ
テトラヒドロトリアジノン	シクロアルキル	カルボエトキシ
テトラヒドロトリアジノン	シクロアルキル	カルボキシル
テトラヒドロトリアジノン	シクロアルキル	アミノ
ピペリジン	シクロアルキル	ヒドロキシ
ピペリジン	シクロアルキル	イソブチルスルホニル
ピペリジン	シクロアルキル	トリフルオロメチル
ピペリジン	シクロアルキル	カルボキサミドベンジル
ピペリジン	シクロアルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
ピペリジン	シクロアルキル	イソブチルアミド
ピペリジン	シクロアルキル	イソブトキシ
ピペリジン	シクロアルキル	カルボエトキシ
ピペリジン	シクロアルキル	カルボキシル
ピペリジン	シクロアルキル	アミノ
ピペラジン	シクロアルキル	ヒドロキシ
ピペラジン	シクロアルキル	イソブチルスルホニル
ピペラジン	シクロアルキル	トリフルオロメチル
ピペラジン	シクロアルキル	カルボキサミドベンジル
ピペラジン	シクロアルキル	カルボキサミドブチル-2-イル

【 0 1 1 4 】

10

20

30

40

【表 2 3】

表1		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
ピペラジン	シクロアルキル	イソブチルアミド
ピペラジン	シクロアルキル	イソプトキシ
ピペラジン	シクロアルキル	カルボエトキシ
ピペラジン	シクロアルキル	カルボキシル
ピペラジン	シクロアルキル	アミノ
ピペリジノン	置換シクロアルキル	ヒドロキシ
ピペリジノン	置換シクロアルキル	イソブチルスルホニル
ピペリジノン	置換シクロアルキル	トリフルオロメチル
ピペリジノン	置換シクロアルキル	カルボキサミドベンジル
ピペリジノン	置換シクロアルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
ピペリジノン	置換シクロアルキル	イソブチルアミド
ピペリジノン	置換シクロアルキル	イソプトキシ
ピペリジノン	置換シクロアルキル	カルボエトキシ
ピペリジノン	置換シクロアルキル	カルボキシル
ピペリジノン	置換シクロアルキル	アミノ
ジヒドロピリミジノン	置換シクロアルキル	ヒドロキシ
ジヒドロピリミジノン	置換シクロアルキル	イソブチルスルホニル
ジヒドロピリミジノン	置換シクロアルキル	トリフルオロメチル
ジヒドロピリミジノン	置換シクロアルキル	カルボキサミドベンジル
ジヒドロピリミジノン	置換シクロアルキル	カルボキサミドブチル-2-イル

10

20

30

【 0 1 1 5 】

【表 2 4】

表 1		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
ジヒドロピリミジノン	置換シクロアルキル	イソブチルアミド
ジヒドロピリミジノン	置換シクロアルキル	イソブトキシ
ジヒドロピリミジノン	置換シクロアルキル	カルボエトキシ
ジヒドロピリミジノン	置換シクロアルキル	カルボキシル
ジヒドロピリミジノン	置換シクロアルキル	アミノ
テトラヒドロピリミジノン	置換シクロアルキル	ヒドロキシ
テトラヒドロピリミジノン	置換シクロアルキル	イソブチルスルホニル
テトラヒドロピリミジノン	置換シクロアルキル	トリフルオロメチル
テトラヒドロピリミジノン	置換シクロアルキル	カルボキサミドベンジル
テトラヒドロピリミジノン	置換シクロアルキル	カルボキサミドブチル-2- イル
テトラヒドロピリミジノン	置換シクロアルキル	イソブチルアミド
テトラヒドロピリミジノン	置換シクロアルキル	イソブトキシ
テトラヒドロピリミジノン	置換シクロアルキル	カルボエトキシ
テトラヒドロピリミジノン	置換シクロアルキル	カルボキシル
テトラヒドロピリミジノン	置換シクロアルキル	アミノ
デヒドロペリジンジオン	置換シクロアルキル	ヒドロキシ
デヒドロペリジンジオン	置換シクロアルキル	イソブチルスルホニル
デヒドロペリジンジオン	置換シクロアルキル	トリフルオロメチル

10

20

【 0 1 1 6 】

30

【表 2 5】

表 1		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
デヒドロペリジンジオン	置換シクロアルキル	カルボキサミドベンジル
デヒドロペリジンジオン	置換シクロアルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
デヒドロペリジンジオン	置換シクロアルキル	イソブチルアミド
デヒドロペリジンジオン	置換シクロアルキル	イソブトキシ
デヒドロペリジンジオン	置換シクロアルキル	カルボエトキシ
デヒドロペリジンジオン	置換シクロアルキル	カルボキシル
デヒドロペリジンジオン	置換シクロアルキル	アミノ
ジヒドロピリダジノン	置換シクロアルキル	ヒドロキシ
ジヒドロピリダジノン	置換シクロアルキル	イソブチルスルホニル
ジヒドロピリダジノン	置換シクロアルキル	トリフルオロメチル
ジヒドロピリダジノン	置換シクロアルキル	カルボキサミドベンジル
ジヒドロピリダジノン	置換シクロアルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
ジヒドロピリダジノン	置換シクロアルキル	イソブチルアミド
ジヒドロピリダジノン	置換シクロアルキル	イソブトキシ
ジヒドロピリダジノン	置換シクロアルキル	カルボエトキシ
ジヒドロピリダジノン	置換シクロアルキル	カルボキシル
ジヒドロピリダジノン	置換シクロアルキル	アミノ
ジヒドロイソキサジノン	置換シクロアルキル	ヒドロキシ

10

20

30

【0 1 1 7】

【表 2 6】

表 1		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
ジヒドロイソキサジノン	置換シクロアルキル	イソブチルスルホニル
ジヒドロイソキサジノン	置換シクロアルキル	トリフルオロメチル
ジヒドロイソキサジノン	置換シクロアルキル	カルボキサミドベンジル
ジヒドロイソキサジノン	置換シクロアルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
ジヒドロイソキサジノン	置換シクロアルキル	イソブチルアミド
ジヒドロイソキサジノン	置換シクロアルキル	イソブトキシ
ジヒドロイソキサジノン	置換シクロアルキル	カルボエトキシ
ジヒドロイソキサジノン	置換シクロアルキル	カルボキシル
ジヒドロイソキサジノン	置換シクロアルキル	アミノ
テトラヒドロトリアジンジオン	置換シクロアルキル	ヒドロキシ
テトラヒドロトリアジンジオン	置換シクロアルキル	イソブチルスルホニル
テトラヒドロトリアジンジオン	置換シクロアルキル	トリフルオロメチル
テトラヒドロトリアジンジオン	置換シクロアルキル	カルボキサミドベンジル
テトラヒドロトリアジンジオン	置換シクロアルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
テトラヒドロトリアジンジオン	置換シクロアルキル	イソブチルアミド
テトラヒドロトリアジンジオン	置換シクロアルキル	イソブトキシ
テトラヒドロトリアジンジオン	置換シクロアルキル	カルボエトキシ
テトラヒドロトリアジンジオン	置換シクロアルキル	カルボキシル

10

20

30

【 0 1 1 8 】

【表 27】

表 1		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
テトラヒドロトリアジンジオン	置換シクロアルキル	アミノ
テトラヒドロトリアジノン	置換シクロアルキル	ヒドロキシ
テトラヒドロトリアジノン	置換シクロアルキル	イソブチルスルホニル
テトラヒドロトリアジノン	置換シクロアルキル	トリフルオロメチル
テトラヒドロトリアジノン	置換シクロアルキル	カルボキサミドベンジル
テトラヒドロトリアジノン	置換シクロアルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
テトラヒドロトリアジノン	置換シクロアルキル	イソブチルアミド
テトラヒドロトリアジノン	置換シクロアルキル	イソブトキシ
テトラヒドロトリアジノン	置換シクロアルキル	カルボエトキシ
テトラヒドロトリアジノン	置換シクロアルキル	カルボキシル
テトラヒドロトリアジノン	置換シクロアルキル	アミノ
ピペリジン	置換シクロアルキル	ヒドロキシ
ピペリジン	置換シクロアルキル	イソブチルスルホニル
ピペリジン	置換シクロアルキル	トリフルオロメチル
ピペリジン	置換シクロアルキル	カルボキサミドベンジル
ピペリジン	置換シクロアルキル	カルボキサミドブチル-2-イル
ピペリジン	置換シクロアルキル	イソブチルアミド
ピペリジン	置換シクロアルキル	イソブトキシ

10

20

30

【0119】

【表 2 8】

表 1		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
ピペリジン	置換シクロアルキル	カルボエトキシ
ピペリジン	置換シクロアルキル	カルボキシル
ピペリジン	置換シクロアルキル	アミノ
ピペラジン	置換シクロアルキル	ヒドロキシ
ピペラジン	置換シクロアルキル	イソブチルスルホニル
ピペラジン	置換シクロアルキル	トリフルオロメチル
ピペラジン	置換シクロアルキル	カルボキサミドベンジル
ピペラジン	置換シクロアルキル	カルボキサミドブチル-2 -イル
ピペラジン	置換シクロアルキル	イソブチルアミド
ピペラジン	置換シクロアルキル	イソプトキシ
ピペラジン	置換シクロアルキル	カルボエトキシ
ピペラジン	置換シクロアルキル	カルボキシル
ピペラジン	置換シクロアルキル	アミノ

10

20

## 【0120】

好ましい態様において、該化合物は、式 A、B、C、又は D のいずれかに対応し、コア、Z<sub>1</sub>、及び R<sub>44</sub> は、表 2 に識別される通りである。

## 【0121】

【表 2 9】

表 2		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
ピペリジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	ヒドロキシ
ピペリジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	イソブチルスルホニル
ピペリジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	トリフルオロメチル
ピペリジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボキサミドベンジ ル
ピペリジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボキサミドブチル -2-イル
ピペリジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	イソブチルアミド
ピペリジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	イソブトキシ
ピペリジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボエトキシ
ピペリジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボキシル
ピペリジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	アミノ
ジヒドロピリミジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	ヒドロキシ
ジヒドロピリミジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	イソブチルスルホニル
ジヒドロピリミジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	トリフルオロメチル
ジヒドロピリミジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボキサミドベンジ ル
ジヒドロピリミジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボキサミドブチル -2-イル

10

20

30

40

【 0 1 2 2 】

【表 3 0】

表2		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
ジヒドロピリミジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	イソブチルアミド
ジヒドロピリミジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	イソブトキシ
ジヒドロピリミジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボエトキシ
ジヒドロピリミジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボキシル
ジヒドロピリミジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	アミノ
テトラヒドロピリミジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	ヒドロキシ
テトラヒドロピリミジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	イソブチルスルホニル
テトラヒドロピリミジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	トリフルオロメチル
テトラヒドロピリミジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボキサミドベンジル
テトラヒドロピリミジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボキサミドブチル-2-イル
テトラヒドロピリミジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	イソブチルアミド
テトラヒドロピリミジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	イソブトキシ
テトラヒドロピリミジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボエトキシ

10

20

30

【 0 1 2 3 】

【表 3 1】

表1		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
テトラヒドロピリミジ ノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロ プロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボキシル
テトラヒドロピリミジ ノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロ プロピル、シクロブチル、又はフェニル	アミノ
デヒドロペリジンジ オン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロ プロピル、シクロブチル、又はフェニル	ヒドロキシ
デヒドロペリジンジ オン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロ プロピル、シクロブチル、又はフェニル	イソブチルスルホニル
デヒドロペリジンジ オン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロ プロピル、シクロブチル、又はフェニル	トリフルオロメチル
デヒドロペリジンジ オン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロ プロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボキサミドベンジ ル
デヒドロペリジンジ オン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロ プロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボキサミドブチル -2-イル
デヒドロペリジンジ オン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロ プロピル、シクロブチル、又はフェニル	イソブチルアミド
デヒドロペリジンジ オン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロ プロピル、シクロブチル、又はフェニル	イソプトキシ
デヒドロペリジンジ オン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロ プロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボエトキシ
デヒドロペリジンジ オン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロ プロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボキシル
デヒドロペリジンジ オン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロ プロピル、シクロブチル、又はフェニル	アミノ
ジヒドロピリダジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロ プロピル、シクロブチル、又はフェニル	ヒドロキシ

10

20

30

【 0 1 2 4 】

【表 3 2】

表 2		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
ジヒドロピリダジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	イソブチルスルホニル
ジヒドロピリダジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	トリフルオロメチル
ジヒドロピリダジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボキサミドベンジル
ジヒドロピリダジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボキサミドブチル-2-イル
ジヒドロピリダジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	イソブチルアミド
ジヒドロピリダジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	イソブトキシ
ジヒドロピリダジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボエトキシ
ジヒドロピリダジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボキシル
ジヒドロピリダジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	アミノ
ジヒドロイソキサジン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	ヒドロキシ
ジヒドロイソキサジン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	イソブチルスルホニル
ジヒドロイソキサジン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	トリフルオロメチル
ジヒドロイソキサジン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボキサミドベンジル

10

20

30

【 0 1 2 5 】

【表 3 3】

表 2		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
ジヒドロイソキサジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボキサミドブチル-2-イル
ジヒドロイソキサジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	イソブチルアミド
ジヒドロイソキサジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	イソブトキシ
ジヒドロイソキサジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボエトキシ
ジヒドロイソキサジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボキシル
ジヒドロイソキサジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	アミノ
テトラヒドロトリアジンジオン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	ヒドロキシ
テトラヒドロトリアジンジオン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	イソブチルスルホニル
テトラヒドロトリアジンジオン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	トリフルオロメチル
テトラヒドロトリアジンジオン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボキサミドベンジル
テトラヒドロトリアジンジオン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボキサミドブチル-2-イル
テトラヒドロトリアジンジオン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	イソブチルアミド
テトラヒドロトリアジンジオン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	イソブトキシ

10

20

30

【 0 1 2 6 】

【表 3 4】

表 2		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
テトラヒドロトリアジンジオン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボエトキシ
テトラヒドロトリアジンジオン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボキシ
テトラヒドロトリアジンジオン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	アミノ
テトラヒドロトリアジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	ヒドロキシ
テトラヒドロトリアジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	イソブチルスルホニル
テトラヒドロトリアジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	トリフルオロメチル
テトラヒドロトリアジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボキサミドベンジル
テトラヒドロトリアジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボキサミドブチル-2-イル
テトラヒドロトリアジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	イソブチルアミド
テトラヒドロトリアジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	イソプトキシ
テトラヒドロトリアジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボエトキシ
テトラヒドロトリアジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボキシ
テトラヒドロトリアジノン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	アミノ

10

20

30

【 0 1 2 7 】

【表 3 5】

表 2		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
ピペリジン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	ヒドロキシ
ピペリジン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	イソブチルスルホニル
ピペリジン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	トリフルオロメチル
ピペリジン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボキサミドベンジル
ピペリジン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボキサミドブチル-2-イル
ピペリジン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	イソブチルアミド
ピペリジン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	イソブトキシ
ピペリジン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボエトキシ
ピペリジン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボキシル
ピペリジン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	アミノ
ピペラジン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	ヒドロキシ
ピペラジン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	イソブチルスルホニル
ピペラジン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	トリフルオロメチル

10

20

30

【 0 1 2 8 】

【表 3 6】

表 2		
コア	Z <sub>1</sub>	R <sub>44</sub>
ピペラジン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボキサミドベンジル
ピペラジン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボキサミドブチル-2-イル
ピペラジン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	イソブチルアミド
ピペラジン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	イソブトキシ
ピペラジン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボエトキシ
ピペラジン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	カルボキシル
ピペラジン	メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、又はフェニル	アミノ

10

20

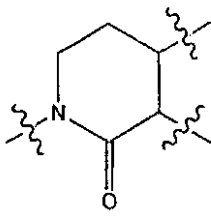
## 【0129】

便宜上、表 1 及び 2 に識別されるコア複素環式環と R<sub>44</sub> 部分のそれぞれを以下に示す。

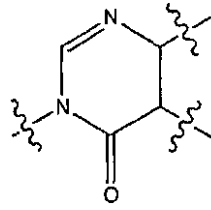
## 【0130】

## 【化 1 6】

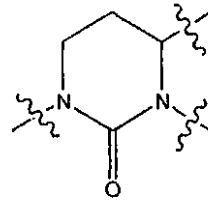
## 複素環式コア環の構造



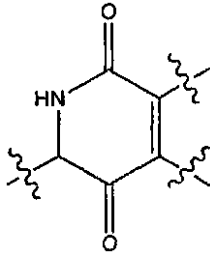
ピペリジノン



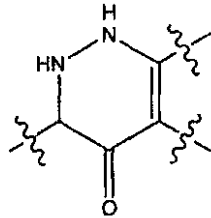
ジヒドロピリミジノン



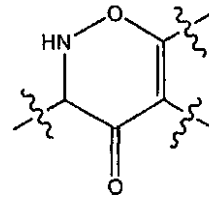
テトラヒドロピリミジノン



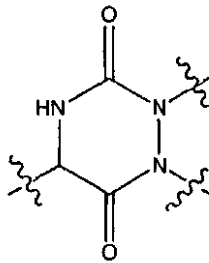
デヒドロピペリジンジオン



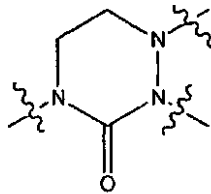
ジヒドロピラジノン



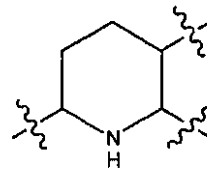
ジヒドロイソキサジノン



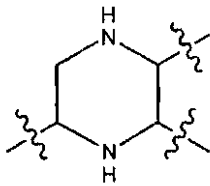
テトラヒドロトリアジンジオン



テトラヒドロトリアジノン



ピペリジン



ピペラジン

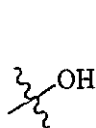
10

20

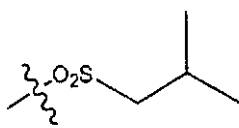
30

## 【 0 1 3 1 】

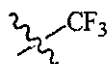
## 【化 1 7】

R<sub>44</sub>部分

ヒドロキシ

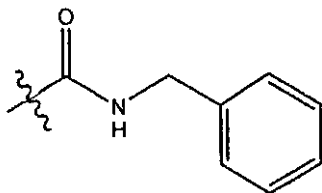


イソブチルスルホニル

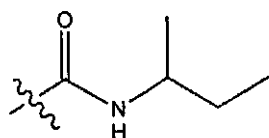


トリフルオロメチル

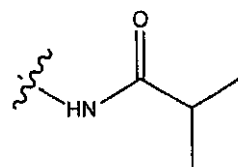
10



カルボキサミドベンジル

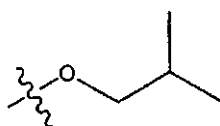


カルボキサミドブチル-2-イル

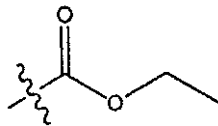


イソブチルアミド

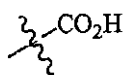
20



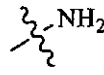
イソブトキシ



カルボエトキシ



カルボキシル



アミノ

## 【0 1 3 2】

別の好ましい態様において、式(1)又は(2)のいずれかに対応する化合物は、以下の表3に例示される化合物の群より選択され、ここではどの化合物でも、Z<sub>1</sub>は、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、トリフルオロエチル、又はカルボキシメチルである。

30

## 【0 1 3 3】

【表 3 7】

表 3	
化合物番号	化合物
1	
2	
3	
4	

10

20

30

【 0 1 3 4 】

【表 3 8】

表 3	
化合物番号	化合物
5	
6	
7	
8	
9	

10

20

30

40

【 0 1 3 5 】

【表 3 9】

表 3	
化合物番号	化合物
10	

10

## 【0136】

1 以上のプロドラッグ部分を分子の一部として有する、本発明のどのプロドラッグ化合物も、生理学的条件の下で、いくつかの化学的及び生物学的機序により生物学的に活性化薬物へ変換することができる。一般用語で言えば、上記に詳述したように、これらのプロドラッグ変換機序は、加水分解、還元、酸化、及び脱離である。例示の目的のために、以下のパラグラフでは、プロドラッグ部分が  $Z_3$  のアミジン基へ共有結合しているプロドラッグについて詳述する。

## 【0137】

1つの態様において、プロドラッグの生物学的に活性化薬物への変換は、プロドラッグ部分が化学的又は酵素的に水で加水分解可能であれば、プロドラッグ部分の加水分解により達成することができる。水との反応は、典型的には、プロドラッグ部分の除去と生物学的に活性化薬物の遊離をもたらす。例を挙げると、アミジン基で加水分解可能なプロドラッグ誘導体は、N-アシルのようなカルボニル誘導体であり得る。加水分解は、アシルのカルボン酸としての除去によって薬物のアミジン基をフリーにすることをもちたす。他の好適な加水分解可能プロドラッグ誘導体には、カルボニル、チオカルボニル、イミン、エンアミン、及び酸素化イオウが含まれる。

20

## 【0138】

本発明のなお別の側面は、プロドラッグ部分の還元によるプロドラッグの生物学的に活性化薬物への変換を提供する。典型的にはこの態様において、プロドラッグ部分は、生理学的条件下、還元酵素方法の存在下で還元可能である。還元は、好ましくは、プロドラッグ部分の除去と生物学的に活性化薬物の遊離をもたらす。アミジン基で還元可能なプロドラッグ誘導体の例は、酸素がアミジンへ直接付いている酸素含有基である。還元は、水又はアルコールとしての酸素の除去によって薬物のアミジン基をフリーにすることをもちたす。一般的に言えば、他の好適な還元可能プロドラッグ誘導体には、窒素含有基とイオウ含有基が含まれる（但し、窒素もイオウも、それぞれ好ましくはその最高の還元状態にある）。

30

## 【0139】

本発明の別の側面において、プロドラッグの生物学的に活性化薬物への変換はまた、プロドラッグ部分の酸化によって達成することができる。典型的にはこの態様において、プロドラッグ部分は、生理学的条件下、酸化酵素方法の存在下で酸化可能である。酸化は、好ましくは、プロドラッグ部分の除去と生物学的に活性化薬物の遊離をもたらす。アミジン基で酸化可能なプロドラッグ誘導体の例は、アミジン基へ直接連結した炭素に対しての炭素に不飽和性を含有するヒドロカルビルである。酸化は、酸素化された中間体の形成をもちたし、これが分解すると、それにより酸素化ヒドロカルビル残基の同時加水分解とともに薬物のアミジン基をフリーにする。他の好適なアミジンの酸化可能プロドラッグ誘導体には、飽和ヒドロカルビル、不飽和の置換されたヒドロカルビル、アリール、及びアラルキルが含まれる。

40

## 【0140】

50

本発明のさらなる側面には、プロドラッグ部分の脱離によるプロドラッグの生物学的に活性な薬物への変換が含まれる。一般的に言って、この態様において、プロドラッグ部分は、生理学的条件下、化学若しくは生物学的な反応で除去される。脱離は、プロドラッグ部分の除去と生物学的に活性な薬物の遊離をもたらす。例を挙げると、アミジン基で脱離可能なプロドラッグ誘導体は、アミジンへ直接連結した炭素に対しての炭素へ結合した不飽和の電子吸引基を含有するヒドロカルビルである。例示目的と具体例のためにより特定すると、このヒドロカルビル基は、アミノ基へ直接結合した炭素に対してのシアノ基を有する場合がある。脱離は、プロドラッグ部分から派生する不飽和ヒドロカルビル残基の同時除去とともに薬物のアミジン基をフリーにすることをもちた。他の好適なアミジンの脱離可能プロドラッグ誘導体には、炭素でカルボニル、アルコキシカルボニル、アミドカルボニル、ニトロ、又はスルホニルに置換されたヒドロカルビル、又はアミジン基へ直接結合した炭素で酸素、窒素、又はイオウに置換されたアルキル基が含まれる。

10

## 【0141】

本発明のどのプロドラッグ化合物も、上記の詳述した機序のあらゆる組合せを受けてプロドラッグを生物学的に活性な化合物へ変換することができる。例えば、特別な化合物は、加水分解、酸化、脱離、及び還元を受けて、このプロドラッグを生物学的に活性な化合物へ変換することができる。同様に、特別な化合物は、これらの機序の1つだけを受けてこのプロドラッグを生物学的に活性な化合物へ変換してよい。

## 【0142】

さらなる態様として、本発明の化合物、又はその製剤的に許容される塩は、冠動脈疾患、脳血管疾患、及び、凝固カスケードに関連した他の障害から被検者において生じる血栓性イベントへの、そうした障害を有する被検者へ本発明の化合物又はその製剤的に許容される塩の治療有効量を投与することを含んでなる、治療及び予防を含む。

20

## 【0143】

本発明の別の側面において、本化合物はまた、保存全血の凝固を予防することや検査又は保存用の他の生物学的試料において凝固を予防することのように、血液凝固の阻害が必要とされるときはいつでも使用してよい。このように、本発明の凝固阻害剤は、保存全血や、血漿凝固因子を含有するか又は含有することが疑われ、血液凝固を阻害することが所望されるあらゆる媒体へ加えるか、又は接触させることができる（例えば、血管移植片、ステント、整形外科プロテーゼ、心臓プロテーゼ、及び体外循環系からなる群より選択される材料と哺乳動物の血液を接触させるとき）。

30

## 【0144】

本発明の化合物は、凝固カスケードに関連したセリンプロテアーゼの活性を阻害することが可能であるので、哺乳動物、血液、血液製品、及び哺乳動物臓器において血小板凝集物の形成を阻害すること、フィブリンの形成を阻害すること、血栓形成を阻害すること、及び塞栓形成を阻害することのように、凝固カスケードのセリンプロテアーゼにより仲介される疾患を予防的若しくは療法的に治療するための医薬品の製造、その方法に使用することが可能であろう。本化合物はまた、不安定型狭心症、難治性狭心症、心筋梗塞、一過性虚血発作、動脈細動、血栓性脳卒中、塞栓性卒中、深在性静脈血栓症、播種性血管内凝固、フィブリンの眼内蓄積、及び再疎通化した血管の再閉塞若しくは再狭窄を哺乳動物において治療するか又は予防することに使用してもよい。本化合物はまた、凝固カスケードのセリンプロテアーゼの作用機序を研究してよりよい阻害剤の設計とよりよいアッセイ法の開発を可能にするために使用してよい。本化合物はまた、脳血管発作（CVA）又は卒中の予防にも有用であろう。

40

## 【0145】

また化合物のファミリーに含まれるのは、その製剤的に許容される塩である。用語「製剤的に許容される塩」には、アルキル金属塩を生じる、及び遊離酸又は遊離塩基の付加塩を生じるために通常使用される塩が含まれる。塩の性質は、それが製剤的に許容されるならば、決定的ではない。式(1)、(2)、又は(3)の化合物の好適な製剤的に許容される酸付加塩は、無機酸からか又は有機酸から製造することができる。そのような無機酸

50

の例は、塩酸、臭酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸、及びリン酸である。適正な有機酸は、脂肪族、環式脂肪族、芳香族、芳香脂肪族 (araliphatic)、複素環式、カルボン酸、及びスルホン酸といった種類の有機酸から選択してよく、その例は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、サリチル酸、p-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸 (パモ酸)、メタンスルホン酸、エチルスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、スルファニル酸、ステアリン酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、アルギン酸、ガラクトロン酸である。式 (1)、(2)、又は (3) の好適な製剤的に許容される塩基付加塩には、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、及び亜鉛からつくられる金属塩、又は、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、コリン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン (N-メチルグルカミン)、及びプロカインからつくられる有機塩が含まれる。上記の塩は、いずれも慣用の手段により、例えば、本発明の化合物と適正な酸若しくは塩基を反応させることによって対応する化合物から製造することができる。

10

## 【0146】

本発明はまた、治療有効量の化合物を少なくとも1つの製剤的に許容される担体、アジュバント、又は希釈剤と一緒に含んでなる医薬組成物を含む。本発明の医薬組成物は、1以上の無毒の製剤的に許容される担体、及び/又は希釈剤、及び/又はアジュバント (本明細書では、「担体」材料と総称する) と、所望されるならば、他の有効成分と一緒に活性化化合物を含む。本発明の活性化化合物は、どの好適な経路によっても、好ましくはそのような経路に適用される医薬組成物の形態で、そして意図される治療に有効な用量で投与してよい。

20

## 【0147】

活性化化合物及び組成物は、例えば、経口、血管内、腹腔内、皮下、筋肉内、眼から、又は局所的に投与することができる。フィブリンの眼内蓄積を治療するには、経口又は非経口的に、並びに眼内又は局所的に本化合物を投与してよい。

## 【0148】

本化合物は、有効成分の持続放出を可能にするようなやり方で製剤化し得る、デポー注射剤又はインプラント調製物の形態で投与することができる。有効成分をペレット又は小筒へ圧縮し、デポー注射剤又はインプラントとして皮下又は筋肉内に埋め込むことができる。インプラントは、生物分解性ポリマーや合成シリコンのような不活性材料、例えば、Silastic、シリコンゴム、又は他のシリコン含有ポリマーを利用する場合がある。

30

## 【0149】

本化合物はまた、小単層小胞、大単層小胞、及び多層小胞のような、リポソーム搬送系の形態でも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、又はホスファチジルコリンのような多様なリン脂質より形成することができる。

## 【0150】

本化合物はまた、本化合物の分子が連結する個別担体としてのモノクローナル抗体の使用によっても搬送することができる。本化合物はまた、標的可能な薬物担体としての可溶性ポリマーと連結させてもよい。こうしたポリマーには、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-メタアクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシエチル-アスパルタミド-フェノール、又はパルミトイル残基で置換したポリエチレンオキシド-ポリリジンが含まれる場合がある。さらに、本化合物は、薬物の制御放出を達成するのに有用な種類の生物分解性ポリマー、例えばポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸及びポリグリコール酸の共重合体、ポリ-ε-カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、及び、ヒドロゲルの架橋連結若しくは両親媒性ブロック共重合体へ連結してよい。

40

## 【0151】

50

経口投与では、医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤（このそれぞれに持続放出又は時間放出製剤が含まれる）、丸剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁液剤、シロップ剤を含む液剤、及び乳剤の形態であってよい。医薬組成物は、好ましくは、特定量の有効成分を含有する投与量単位の形態で製造される。そのような投与量単位の例は、錠剤又はカプセル剤である。有効成分はまた、例えば生理食塩水、デキストロース、又は水が好適な担体として使用可能である組成物として、注射により投与してよい。

【0152】

投与される治療活性化合物の量と、本発明の化合物及び/又は組成物で疾患状態を治療するための投与方式は、被検者の年齢、体重、性別、及び医学的状态、疾患の重症度、投与の経路及び頻度、利用される特定の化合物を含む種々の要因に依存するので、大きく変動する場合がある。 10

【0153】

医薬組成物は、約0.1~2000mgの範囲に、そして好ましくは約0.5~500mgの範囲に有効成分を含有する場合がある。約0.01~100mg/kg体重、そして好ましくは約0.5と約20mg/kg体重の間の1日用量が適正であろう。1日用量は、1日1~4回の用量で投与してよい。

【0154】

本化合物は、例えば、0.075~30%(w/w)、好ましくは0.2~20%(w/w)、及び最も好ましくは0.4~15%(w/w)の全量で有効成分を含有する、局所軟膏剤若しくはクリーム剤において、又は坐剤として製剤化することができる。軟膏剤として製剤化される場合、有効成分はパラフィン又は水混和性軟膏基剤のいずれかと一緒に利用してよい。 20

【0155】

あるいは、有効成分は、水中油系のクリーム基剤とともにクリーム剤において製剤化してよい。所望されるならば、クリーム基剤の水相には、例えば、少なくとも30%(w/w)のプロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、ポリエチレングリコール、及びこれらの混合物のような多価アルコールが含まれる場合がある。この局所製剤には、望ましくは、有効成分の皮膚又は他の影響域を通じた吸収若しくは浸透を高める化合物を含めてよい。そうした皮膚浸透エンハンサーの例には、ジメチルスルホキシドと関連の類似体が含まれる。本発明の化合物はまた、経皮デバイスにより投与してもよい。好ましくは、レザバー及び多孔膜のタイプ、又は固体マトリックスタイプ(variety)のいずれかのパッチ剤を使用して、局所投与を達成してよい。いずれの場合でも、有効薬剤は、レザバー又はマイクロカプセルから膜を経由して、レシピエントの皮膚又は粘膜に接触している、有効薬剤の浸透可能な接着剤へ継続的に搬送される。有効薬剤が皮膚を介して吸収されれば、制御されて、予め決定された有効薬剤の流れがレシピエントへ投与される。マイクロカプセルの場合、被包剤もまた膜として機能する場合がある。 30

【0156】

本発明の乳剤の油相は、既知の成分から既知のやり方で構成してよい。この相が乳化剤だけを含む場合もあるが、それはまた、少なくとも1つの乳化剤と脂質又はオイルあるいは脂質とオイルの両方の混合物を含む場合がある。好ましくは、安定化剤として作用する親油性乳化剤と一緒に、親水性乳化剤が含まれる。また、オイルと脂肪の両方を含むことが好ましい。さらに、安定化剤を伴うか又は伴わない乳化剤はいわゆる乳化ワックスを構成し、このワックスは、オイル及び脂肪と一緒に、クリーム製剤の油性分散相を生じる、いわゆる乳化軟膏基剤を構成する。本発明の製剤における使用に適した乳化剤及び乳化安定化剤には、Tween 60、Span 80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、及びラウリル硫酸ナトリウムが、とりわけ含まれる。 40

【0157】

製剤に適したオイル又は脂肪の選択は、医薬エマルジョン製剤に使用される可能性があ 50

るほとんどのオイルにおける活性化合物の溶解度がきわめて低いので、所望の装飾特性を達成することに基づく。従って、クリーム剤は、好ましくは、管や他の容器からの漏れを回避するのに適したコンシステンシーがある、非脂肪性、非染色性で、洗浄可能な製品であるべきである。ジイソアジピン酸エステル、ステアリン酸イソセチル、ココヤシ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸2-エチルヘキシル、又は分岐鎖エステルの混和物のような、直鎖若しくは分岐鎖の一若しくは二塩基アルキルエステルを使用することができる。これらは、求められる特性に依存して、単独で、又は組み合わせて使用してよい。あるいは、白色軟パラフィン及び/又は流動パラフィンのような高融点脂質、又は他の鉱油も使用可能である。

10

## 【0158】

治療目的のために、本発明の活性化合物は、通常、指定の投与経路に適した1つ以上のアジュバントと組み合わせられる。経口で投与される場合、化合物は、ラクトース、スクロース、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸及び硫酸のナトリウム及びカルシウム塩、ゼラチン、アカシアゴム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、及び/又はポリビニルアルコールと混合してから、簡便な投与のために錠剤化若しくは被包化され得る。そのようなカプセル剤若しくは錠剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース中の活性化合物の分散物に提供されるように、制御放出製剤を含有する場合がある。非経口投与用の製剤は、水性若しくは非水性の等張無菌注射溶液剤若しくは懸濁液剤の形態であり得る。これらの溶液剤及び懸濁液剤は、経口投与用製剤における使用について述べた1以上の担体若しくは希釈剤を有する無菌の散剤若しくは顆粒剤から調製してよい。本化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、落花生油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、及び/又は様々な緩衝液に溶ける可能性がある。他のアジュバントと投与の形式については製剤技術の分野で広くよく知られている。

20

## 【0159】

冠動脈及び脳血管系の疾患から生じる多様な血栓性状態の治療及び予防に本発明の方法を実施するとき、本発明の化合物及び医薬組成物は、単独で、又は互いに組み合わせて、あるいは他の治療薬剤又は *in vivo* 診断薬剤と組み合わせて投与される。本発明の凝固カスケード阻害剤はまた、限定されないが、チクロピジン、クロピドロゲル、又はアスピリン、フィブリノーゲン受容体アンタゴニスト（例えば、不安定型狭心症を治療又は予防するために、又は、血管形成術後の再開塞と再狭窄を予防するために）を含む好適な抗血小板凝集剤、ワルファリン又はヘパリンのような抗凝固薬、プラスミノゲンアクチベーター又はストレプトキナーゼのような血栓溶解剤とともに同時投与して、様々な病態の治療に相乗効果をもたらし、抗高コレステロール血症薬（例えば、メバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、及びフルバスタチンのようなHMG CoAレダクターゼ阻害剤、HMG CoAシクターゼ阻害剤、等）を含む脂質低下剤、抗糖尿病薬、又は他の心臓血管系薬剤（ループ利尿剤、チアジド型利尿剤、亜硝酸塩、アルドステロンアンタゴニスト（即ち、スピロラクトン及びエプレレノン）、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、アンジオテンシンII受容体アンタゴニスト、 $\beta$ -ブロッカー、抗不整脈薬、降圧剤、及びカルシウムチャンネルブロッカー）とともに、アテローム性動脈硬化症を治療又は予防する。例えば、冠動脈疾患に罹患している患者、及び血管形成術を施された患者は、フィブリノーゲン受容体アンタゴニストと本発明の凝固カスケード阻害剤の同時投与より利益を得るだろう。また、凝固カスケード阻害剤は、組織プラスミノゲンアクチベーター仲介性の血栓溶解再灌流の効率を高めることができるだろう。

30

40

## 【0160】

本発明の凝固カスケード阻害剤の他の好適な抗血小板剤、抗凝固剤、心臓血管系治療薬剤、又は血栓溶解剤との典型的な用量は、追加の抗血小板剤、抗凝固剤、心臓血管系治療薬剤、又は血栓溶解剤の同時投与なしに投与される凝固カスケード阻害剤の用量と同じで

50

あっても、追加の抗血小板剤、抗凝固剤、心臓血管系治療薬剤、又は血栓溶解剤の同時投与なしに投与される凝固カスケード阻害剤の用量より実質的に少なくともよく、患者の治療ニーズに依存する。

【0161】

本発明の化合物は、互変異性、幾何異性、又は立体異性の形態で存在し得る。本発明には、*cis*及び*trans*-幾何異性体、*E*及び*Z*-幾何異性体、*R*及び*S*-鏡像異性体、ジアステレオマー、*d*-異性体、*l*-異性体、これらのラセミ混合物、及びこれらの他の混合物を含む、こうした化合物が本発明の範囲内にあるものとしてすべて含まれる。こうした互変異性、幾何異性、又は立体異性の形態の製剤的に許容される塩も本発明の範囲内に含まれる。

10

【0162】

本明細書に使用される用語「*cis*」及び「*trans*」は、二重結合により連結される2つの炭素原子がそれぞれ二重結合の同じ側に（「*cis*」）、又は二重結合の反対側に（「*trans*」）水素原子を有する幾何異性の形態を意味する。

【0163】

記載の化合物の中にはアルケニル基を含有するものがあり、*cis*及び*trans*、又は「*E*」及び「*Z*」幾何異性型を包含することを意味する。

記載の化合物の中には1以上の立体中心を含有するものがあり、存在する各立体中心について、*R*、*S*、並びに、*R*及び*S*型の混合物を包含することを意味する。

【0164】

本新規方法は、好ましくは、ヒトトロンピンII及びヒトXa因子の両方の阻害に優ってヒトTF-VIIaを選択的に阻害する化合物を利用する。好ましくは、本化合物は、0.5 μM未満のヒトTF-VIIa IC<sub>50</sub>を有し、また、少なくとも10、そしてより好ましくは少なくとも100の、TF-VIIa阻害のヒトトロンピンII及びヒトXa因子阻害の両方に対する選択比を有する。なおより好ましくは、本化合物は、0.1 μM未満のヒトTF-VIIa IC<sub>50</sub>を有し、また、少なくとも300、より好ましくは少なくとも1000、そして最も好ましくは少なくとも10,000の、TF-VIIa阻害のヒトトロンピンII及びヒトXa因子阻害の両方に対する選択比を有する。

20

【0165】

すべての記載の参考文献は、あたかも本明細書に著述されたかのように、参照により本明細書に組み込まれる。

30

本発明を特定の態様に関連して記載してきたが、これら態様の詳細は、本発明を限定するものとして解釈されてはならない。さらに詳述しなくても、当業者は、先の記載を使用して、本発明をその最大限まで利用することができる。「スキーム」に例示される構造上の修飾の多数のバリエーションを含有する化合物も本発明に考慮される。当業者は、以下の製法の条件及び方法の既知のバリエーションを使用してこれらの化合物を製造することができることを容易に理解されよう。

【0166】

一般的な合成法と特定の実施例

本発明の化合物は、例えば、以下の手順と以下に示す「スキーム」に従って合成することができる。

40

【0167】

スキーム及び表に使用する略語には以下が含まれる：「AA」はアミノ酸を表し、「AcCN」はアセトニトリルを表し、「AcOH」は酢酸を表し、「BINAP」は2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルを表し、「BnOH」はベンジルアルコールを表し、「BnCHO」は2-フェニルエタナールを表し、「BnSO<sub>2</sub>Cl」は塩化ベンジルスルホニルを表し、「Boc」は*tert*-ブチルオキシカルボニルを表し、「BOP」は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)を表し、「bu」はブチルを表し、「dba」はジベンジリデン-アセトンを表し、「DCC」は1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミドを表し、「DCM」はジクロロ

50

メタン又は塩化メチレンを表し、「DIBAH」又は「DIBAL」は水素化ジイソブチルアルミニウムを表し、「DMF」はジメチルホルムアミドを表し、「DMSO」はジメチルスルホキシドを表し、「DPPA」はアジ化ジフェニルホスホリルを表し、「EDC」は1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩を表し、「Ex.No.」は実施例番号を表し、「Fmoc」は9-フルオレニルメトキシカルボニルを表し、「HOBt」はヒドロキシベンゾートリアゾールを表し、「LDA」はリチウムジイソプロピルアミドを表し、「MW」は分子量を表し、「NMM」はN-メチルモルホリンを表し、「Ph」はフェニル又はアリールを表し、「PTH」はフタロイル基を表し、「pnZ」は4-ニトロベンジルオキシ-カルボニルを表し、「PTC」は相転移触媒を表し、「py」はピリジンを表し、「RNH<sub>2</sub>」は一級有機アミンを表し、「SEM」は塩化2-(トリメチルシリル)エトキシ-メチルを表し、「p-TsOH」はパラトルエンスルホン酸を表し、「TBAF」はフッ化テトラブチルアンモニウムを表し、「TBTU」はテトラフルオロホウ酸ウロニウム2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルを表し、「TEA」はトリエチルアミンを表し、「TFA」はトリフルオロ酢酸を表し、「THF」はテトラヒドロフランを表し、「TMS」はトリメチルシリルを表し、「TMSCN」はシアン化トリメチルシリルを表し、そして「Cbz」又は「Z」はベンジルオキシカルボニルを表す。

#### 【0168】

本発明の複素環式化合物の多くの製造に有用な特定の合成法は、複素環式環又はシクロアルケニル環の $sp^2$ 混成炭素上に好適な脱離基を有することを特徴とする中間化合物のアリール化又はヘテロアリール化である。この反応の生成物において、脱離基はアリール基又はヘテロアリール基に置き換わる。この反応に適した脱離基には、クロロ、ブロモ、ヨード、メチルチオ、及びトリフレートが含まれる。脱離基のある複素環式環若しくはシクロアルケニル環は、好ましくは、ブロモに対しての環原子へ結合した酢酸基又はその誘導体、及び、酢酸基を有する炭素に対してにあり、ブロモ置換の環炭素に対してにある環原子へ結合した置換又は未置換アミノ基を有する。 $sp^2$ 混成炭素で反応するアリール基は、一般に、アリールボロン酸、又はアリールボロン酸のエステルであり；同様に、ヘテロアリールボロン酸又はこれらボロン酸のエステルは、ボロン酸アリールと同じやり方で使用することができる。このボロン酸アリール及びヘテロアリールは、置換されていても、未置換でもよい。このアリール又はヘテロアリールは、アリール若しくはヘテロアリール環へホウ素が付加した点にある $sp^2$ 混成炭素へ結合する。対応するボロン酸エステルの代わりにアリール及びヘテロアリール有機 $S_n$ 化合物を使用してもよい。

#### 【0169】

この変換を行なうのに適した反応条件には：

1. Pd[P(フェニル)<sub>3</sub>]<sub>4</sub>, 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 60-75、ジメトキシエタン(DME), H<sub>2</sub>O, N<sub>2</sub>；
2. Pd[P(フェニル)<sub>3</sub>]<sub>4</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ジオキサン, 100；
3. Pd[P(フェニル)<sub>3</sub>]<sub>4</sub>, Cu(I)-2-チオフェンカルボキシレート, 70-75, 無水THF, アルゴン；
4. Z<sub>4</sub>-Sn(n-ブチル)<sub>3</sub>, Pd[P(フェニル)<sub>3</sub>]<sub>4</sub>, LiCl, 無水ジオキサン, 85, アルゴン又はN<sub>2</sub>；が含まれる。

#### 【0170】

有機パラジウム(Pd[P(フェニル)<sub>3</sub>]<sub>4</sub>)化合物は、1~40モル%の比率で触媒的に使用する。炭酸塩基は、通常、1.2~2モル当量過剰で使用する。好適な溶媒には、ジメトキシエタン(DME)、ジオキサン、1-プロパノール、及びテトラヒドロフランが含まれる。反応の温度は、通常、約50~100の範囲にある。Cu(I)-2-チオフェンカルボキシレート(Cu(I)-TC)は、通常、110~150のモル%で使用する。

#### 【0171】

スキーム2、4、5、及び6は、この特定の合成法の特定の適用を示す。 $sp^2$ 混成炭

素上に好適な脱離基を有し、この特定の合成法における好適な中間体として有用な中間体の複素環式若しくはシクロアルケニル環化合物を製造する手順を上記に列挙するスキーム及び実施例に示す。

【0172】

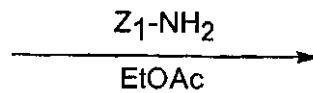
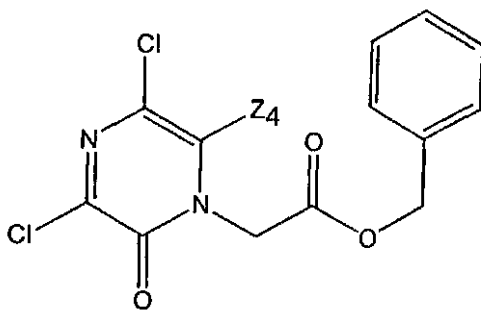
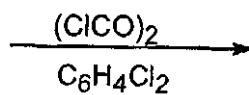
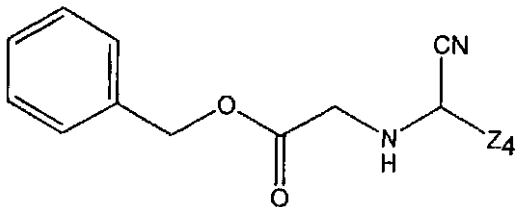
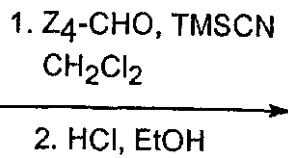
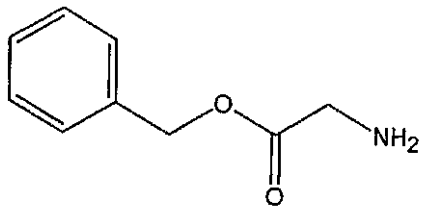
このスキーム及び実施例に使用される、 $L_3$ 、 $Z_1$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 、及び $R_{4a}$ には、図示される他の変数とともに、本明細書に詳述した式のいずれかを有する化合物のそれぞれの態様についてのそれぞれ特別な変数について記載されるそれぞれの基が含まれる。さらに、 $Z_5$ 及び $Z_6$ は、独立して、水素又はハロゲンであり、 $R_{4a}$ 及び $R_{4b}$ は水素であり、そして $L_6$ は結合である。

【0173】

スキーム1：ピペラジン

【0174】

【化18】



【0175】

スキーム1：ピペラジン（続き）

【0176】

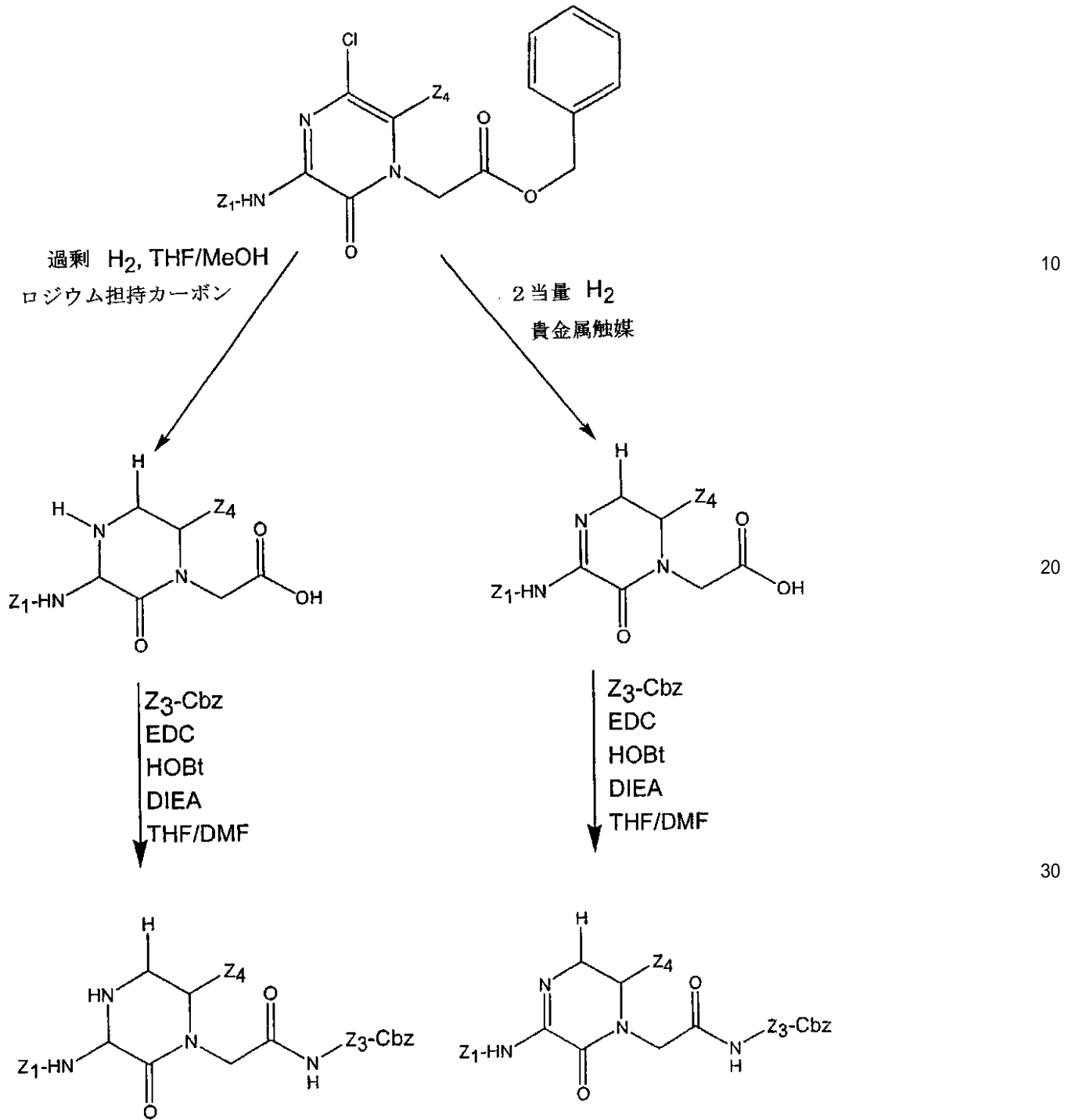
10

20

30

40

【化19】



10

20

30

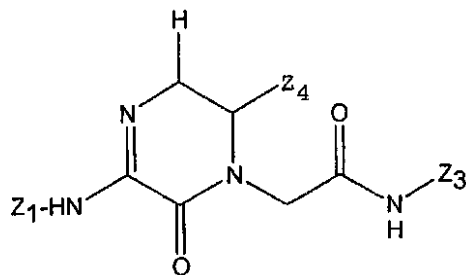
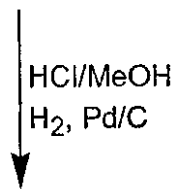
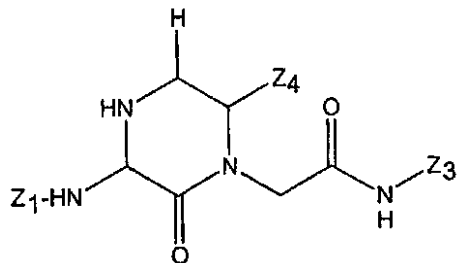
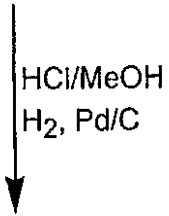
40

【0177】

スキーム1：ピペラジン（続き）

【0178】

【化 2 0】

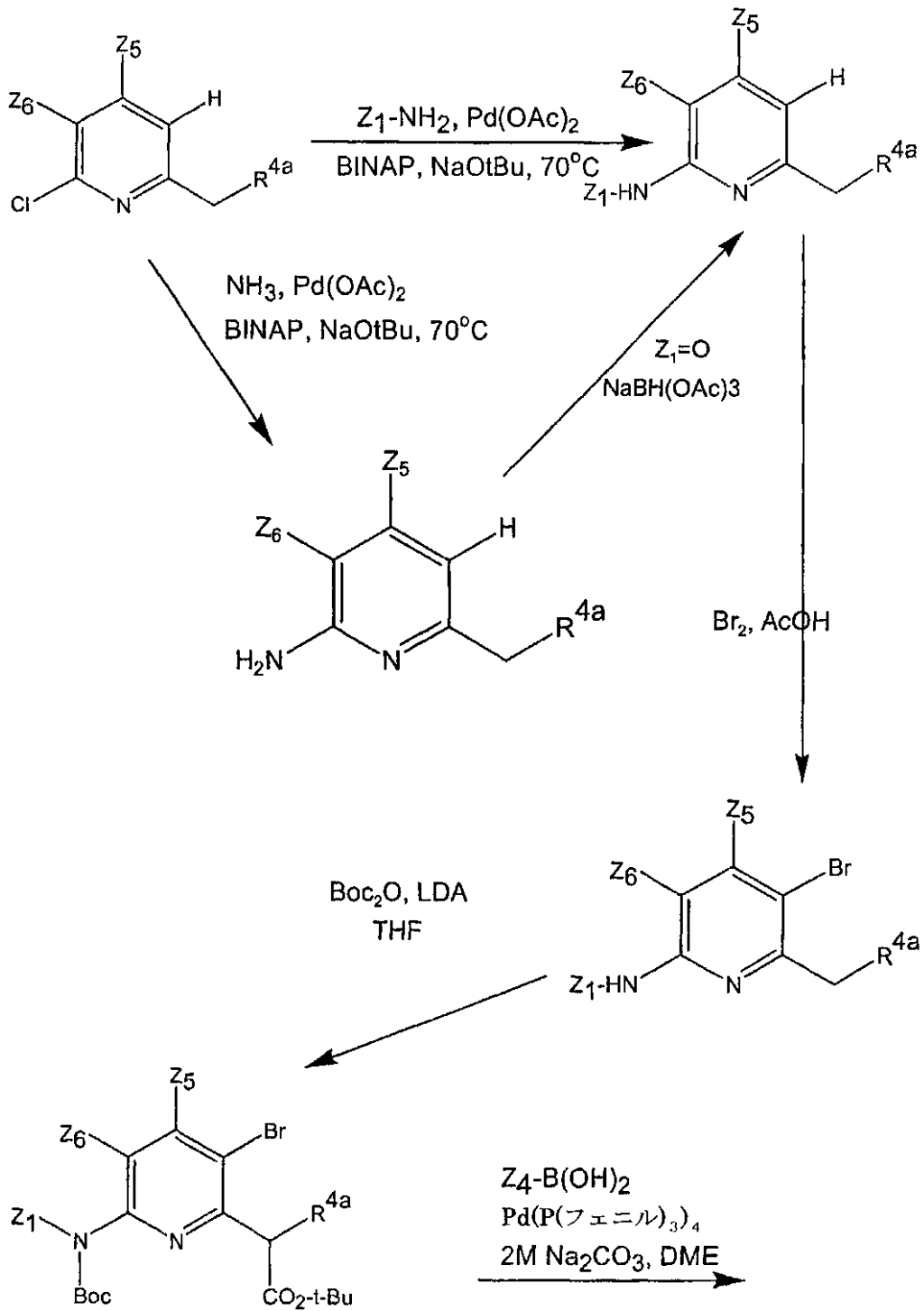


【 0 1 7 9 】

スキーム 2 : ピペリジン

【 0 1 8 0 】

【化 2 1】



10

20

30

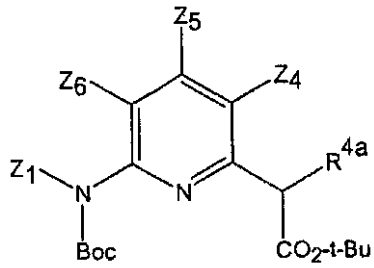
40

【 0 1 8 1】

スキーム 2 : ピペリジン ( 続き )

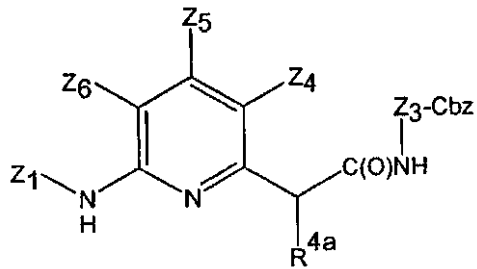
【 0 1 8 2】

【化22】



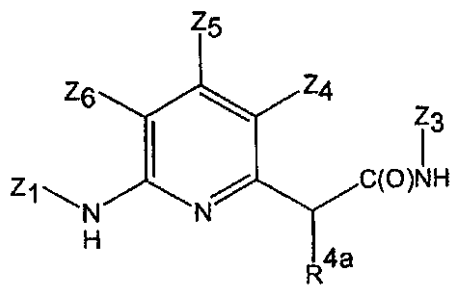
1. HCl, ジオキサン  
 2. NH<sub>2</sub>-Z<sub>1</sub>-Cbz, EDC  
 HOBT, TEA

10



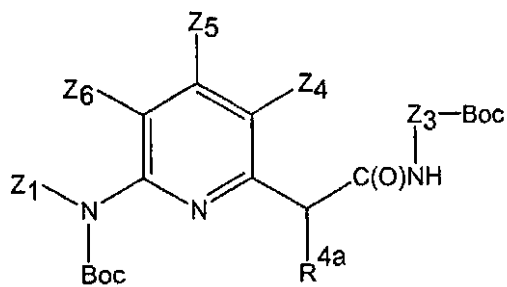
1. 30% HBr/AcOH 2. イオン交換

20



Boc-N<sub>3</sub> ジオキサン

30



Rh/C, H<sub>2</sub>

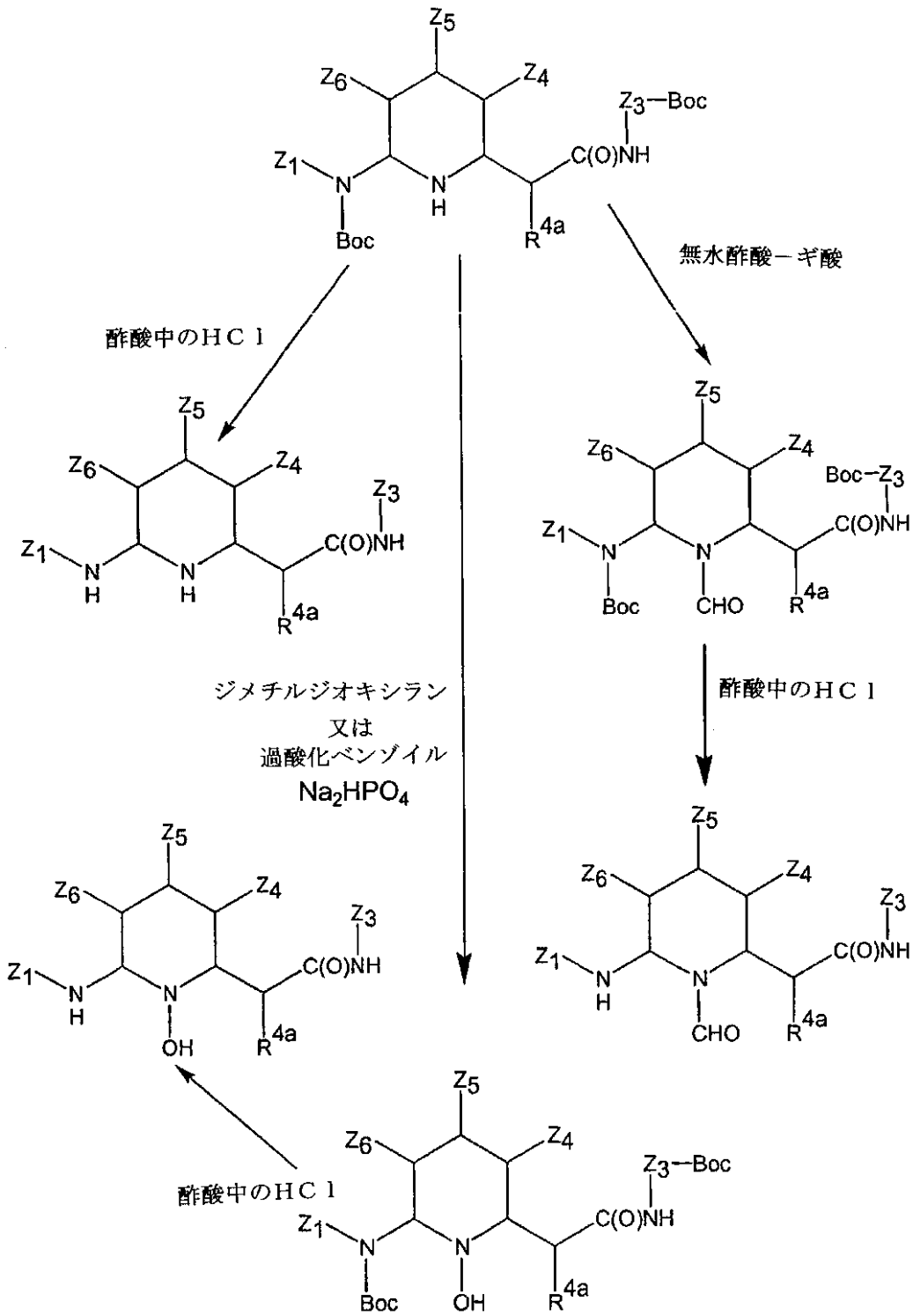
【0183】

スキーム2：ピペリジン（続き）

【0184】

40

【化23】

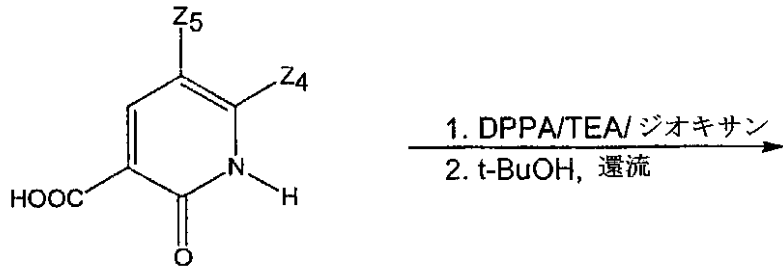
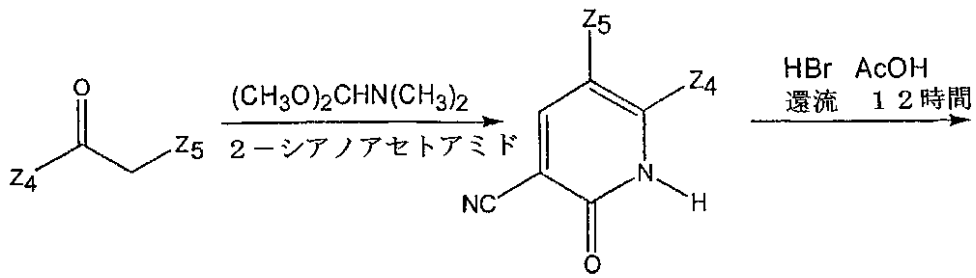


【0185】

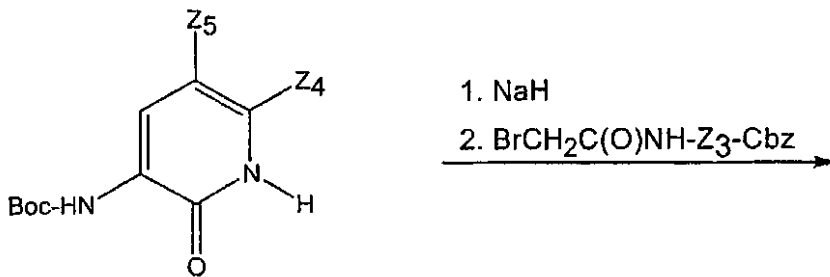
スキーム3：ピペリジノン

【0186】

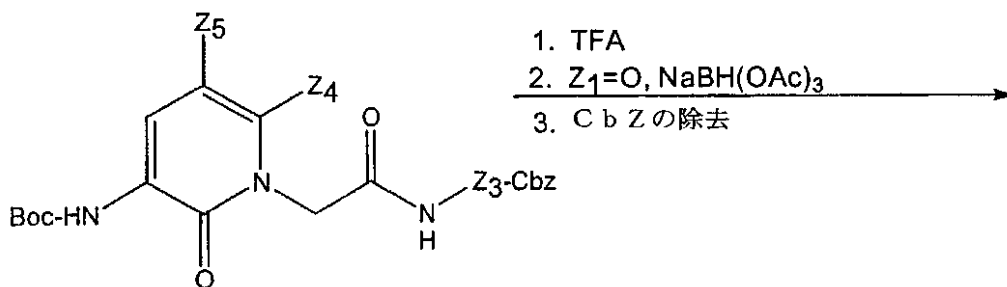
【化 2 4】



10



20



30

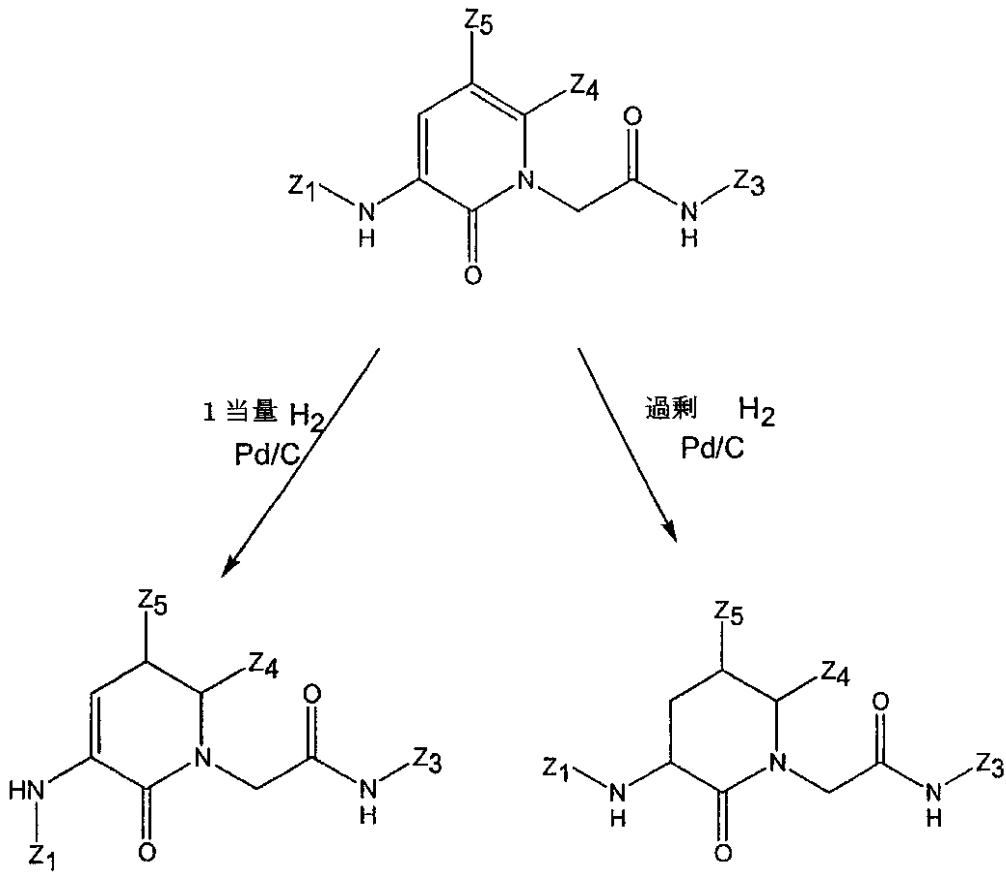
【0187】

スキーム3：ピペリジノン（続き）

【0188】

40

【化 2 5】



10

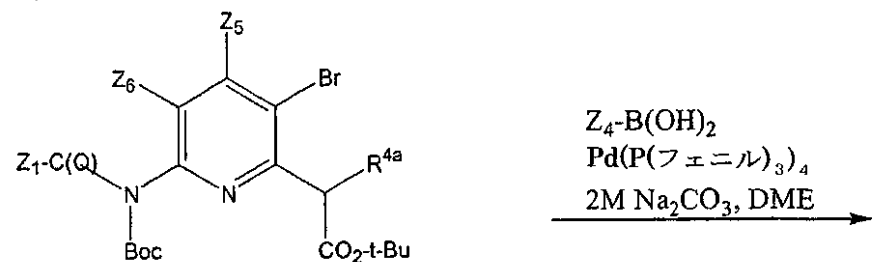
20

【 0 1 8 9 】

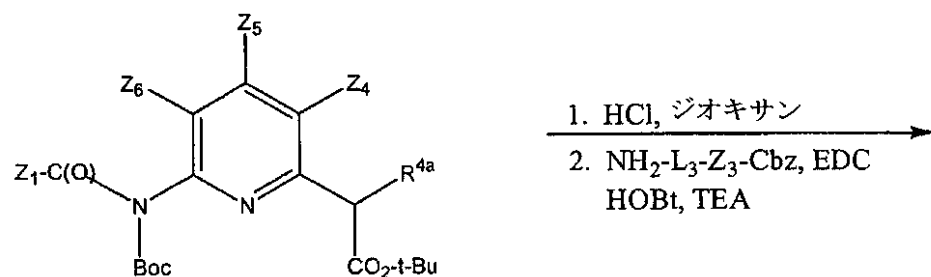
スキーム 4 : ピリジンの一般合成法 ( I )

【 0 1 9 0 】

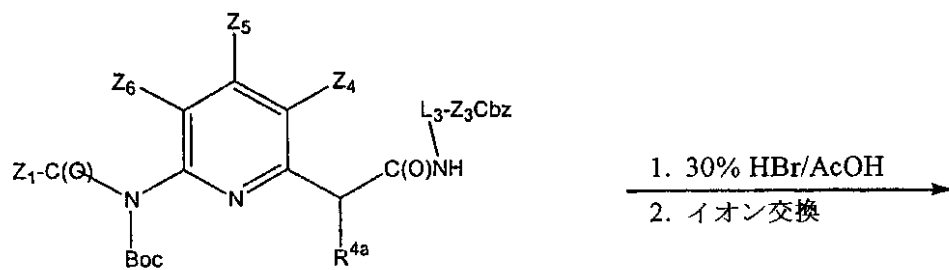
## 【化26】



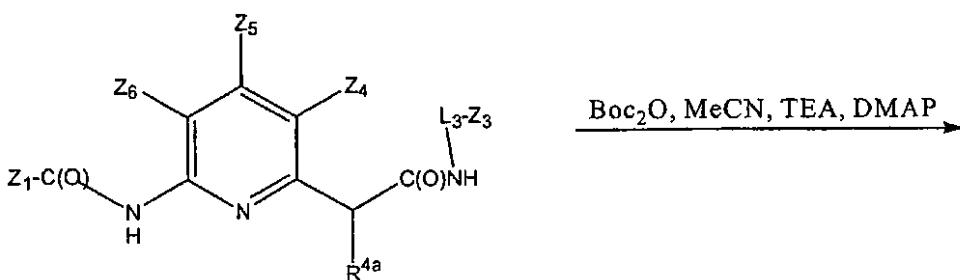
10



20



30

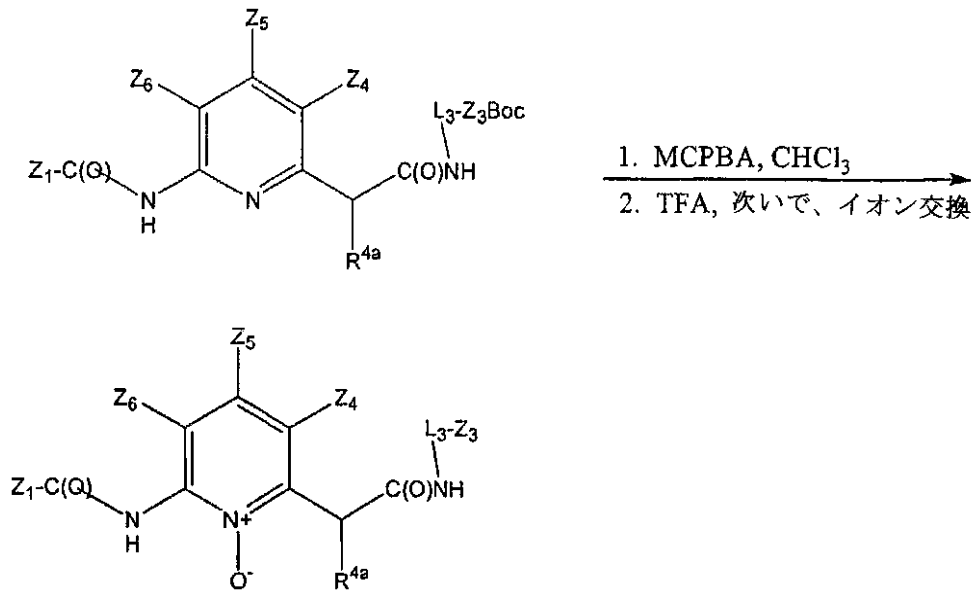


## 【0191】

スキーム4：ピリジンの一般合成法（I）（続き）

## 【0192】

【化 2 7】



10

【 0 1 9 3】

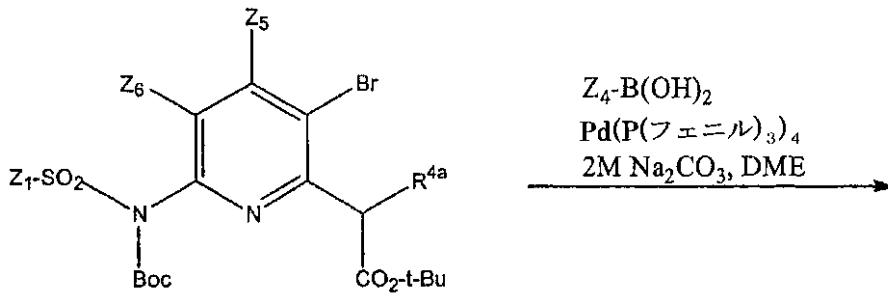
註： $Z_4$  中のアミノ、チオール、及びヒドロキシ基と他の基も Boc 誘導体として保護される。

20

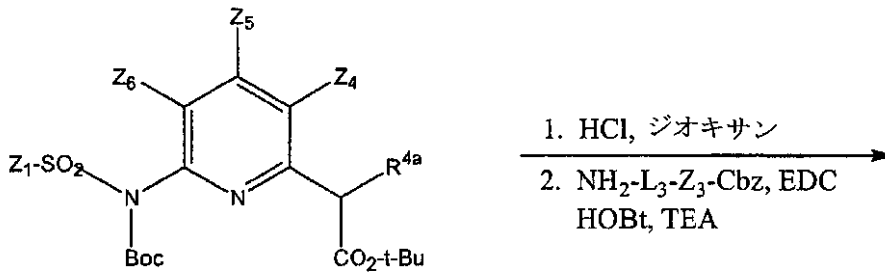
スキーム 5 : ピリジンの一般合成法 ( I I )

【 0 1 9 4】

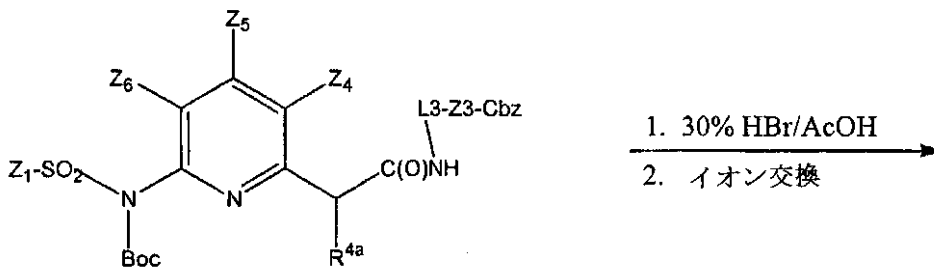
【化 2 8】



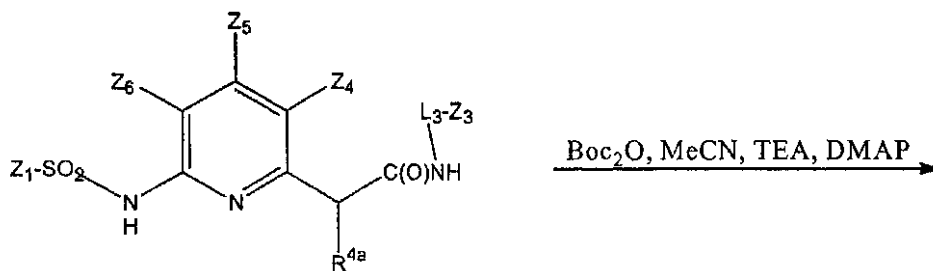
10



20



30



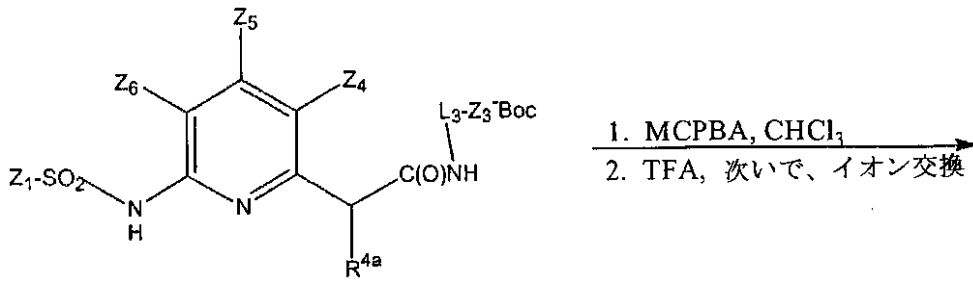
【 0 1 9 5】

スキーム 5 : ピリジンの一般合成法 ( I I ) ( 続き )

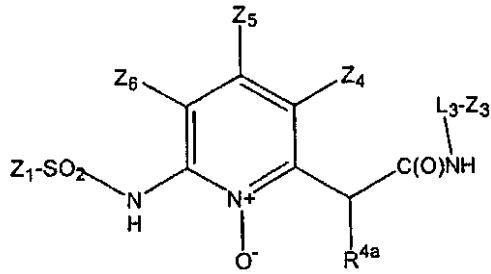
【 0 1 9 6】

40

【化 2 9】



10



【 0 1 9 7】

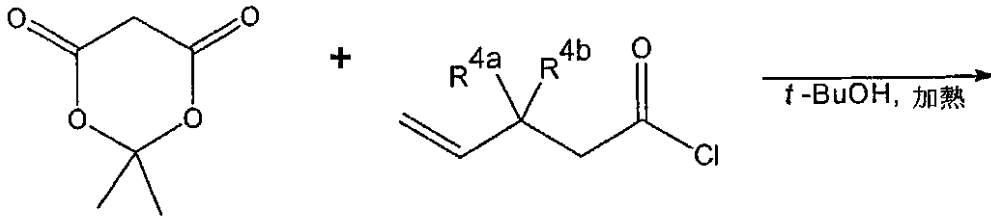
註： $Z_4$  中のアミノ、チオール、及びヒドロキシ基と他の基も Boc 誘導体として保護される。

スキーム 6 : 4 - ピペリジノン

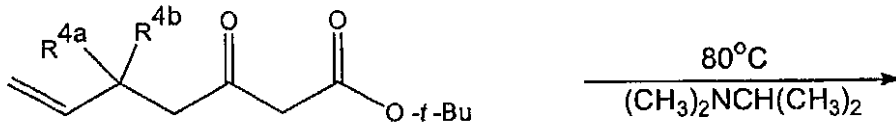
【 0 1 9 8】

20

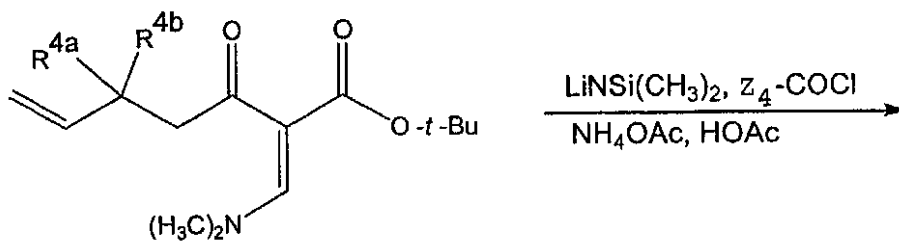
【化30】



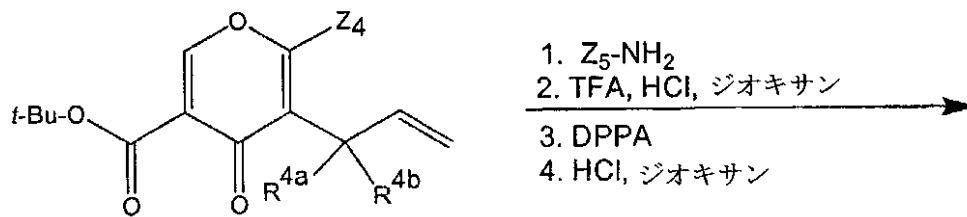
10



20



30

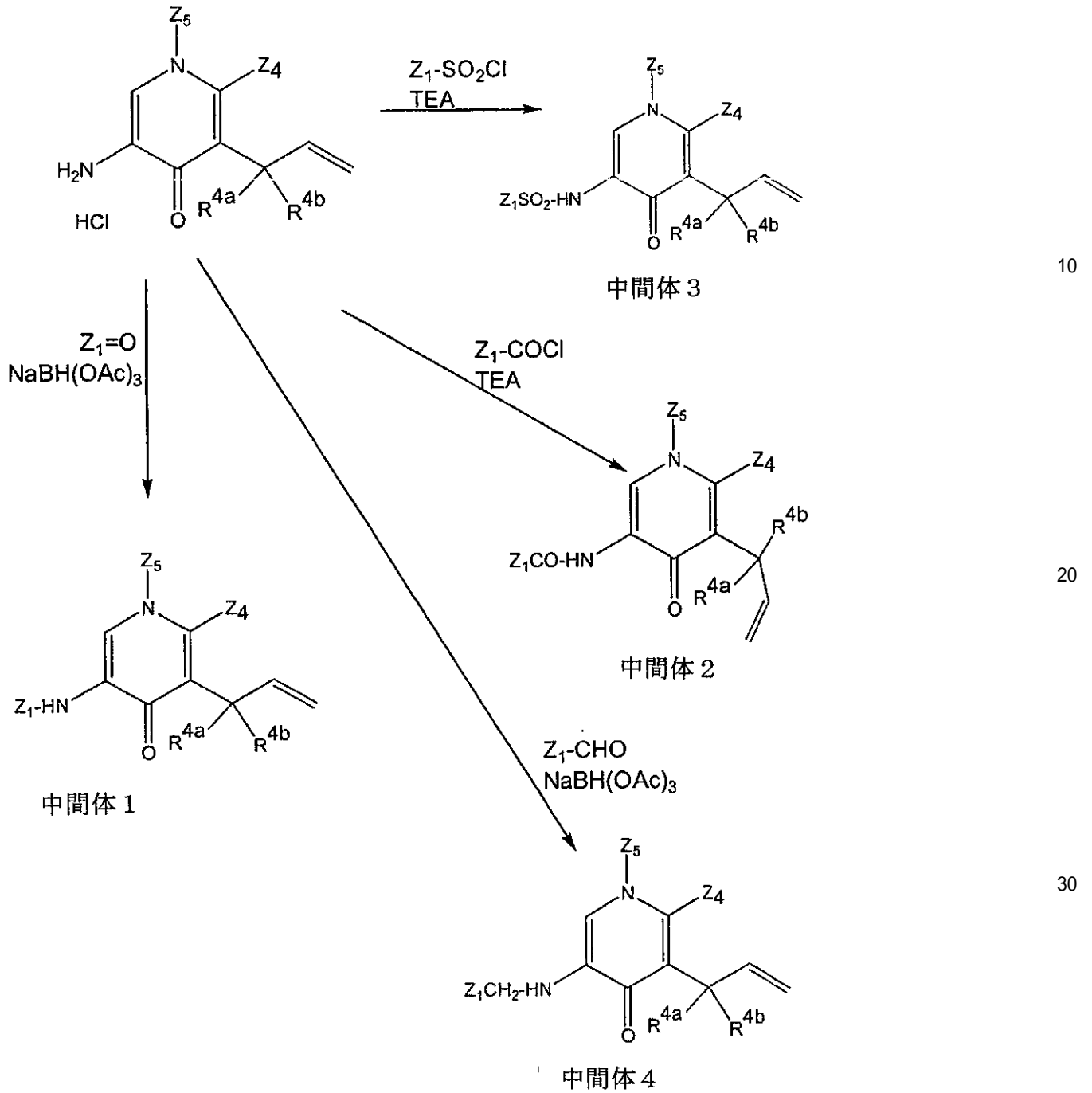


【0199】

スキーム6：4-ピペリジノン(続き)

【0200】

## 【化 3 1】



【 0 2 0 1】

スキーム 6 : 4 - ピペリジノン ( 中間体 1 )

【 0 2 0 2】

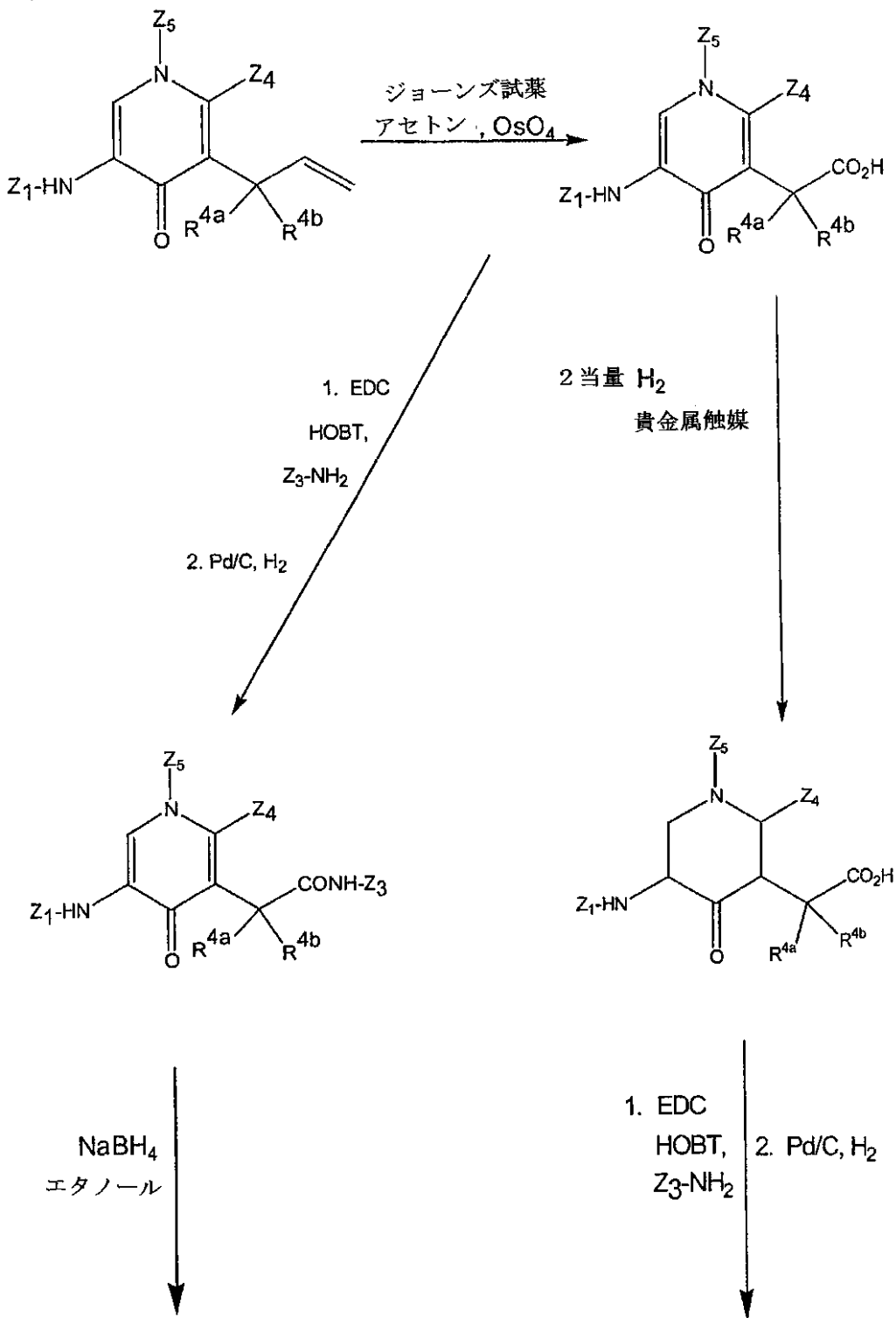
10

20

30

40

【化32】



10

20

30

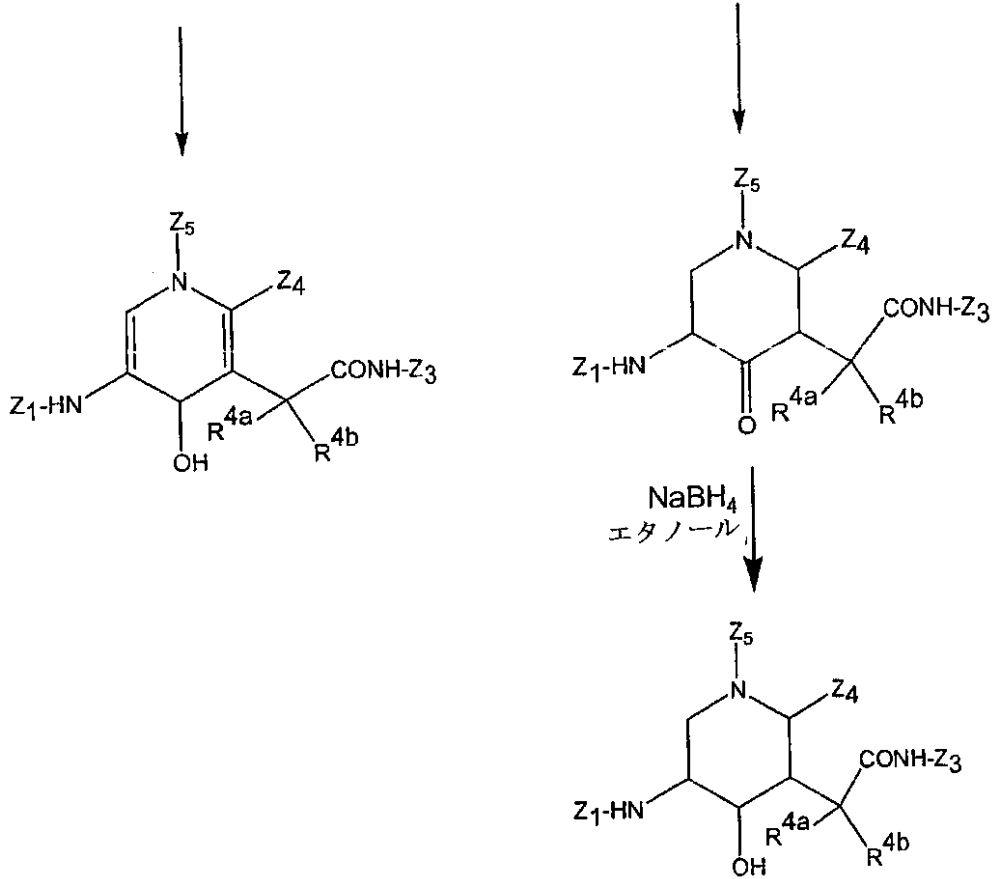
40

【0203】

スキーム6：4-ピペリジノン(中間体1)(続き)

【0204】

【化 3 3】



10

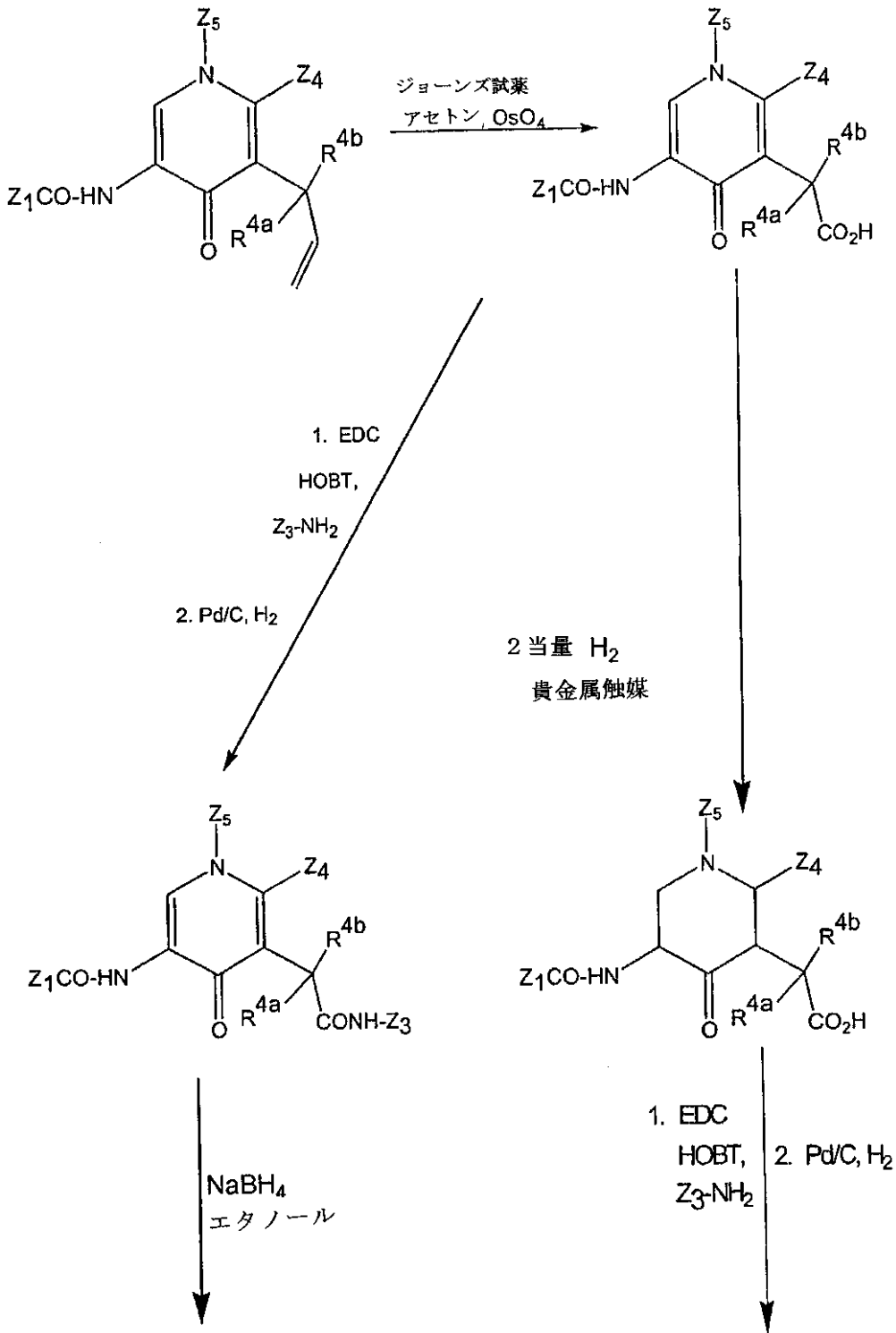
20

【 0 2 0 5】

スキーム 6 : 4 - ピペリジノン ( 中間体 2 )

【 0 2 0 6】

【化 3 4】



10

20

30

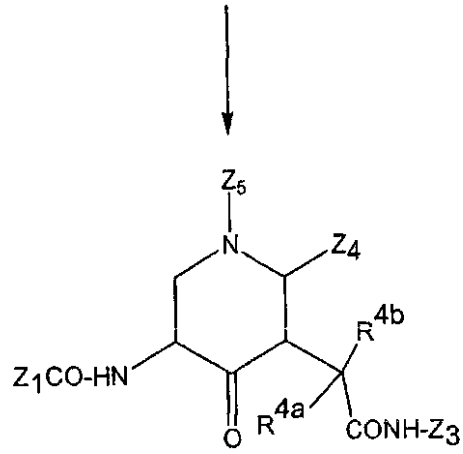
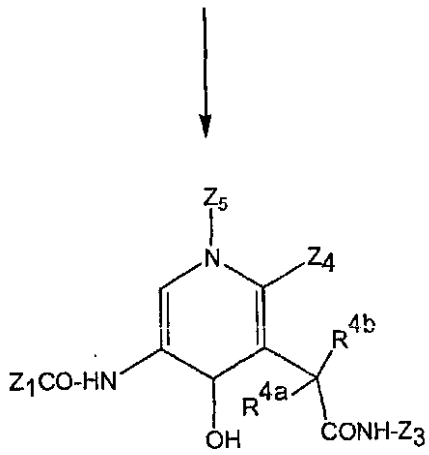
40

【 0 2 0 7 】

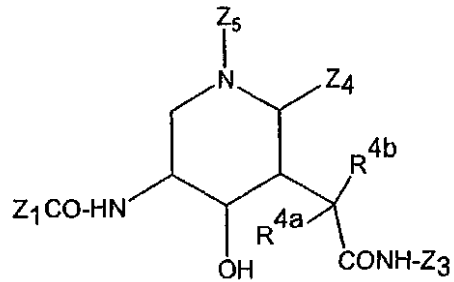
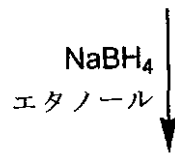
スキーム 6 : 4 - ピペリジノン ( 中間体 2 ) ( 続き )

【 0 2 0 8 】

【化 3 5】



10



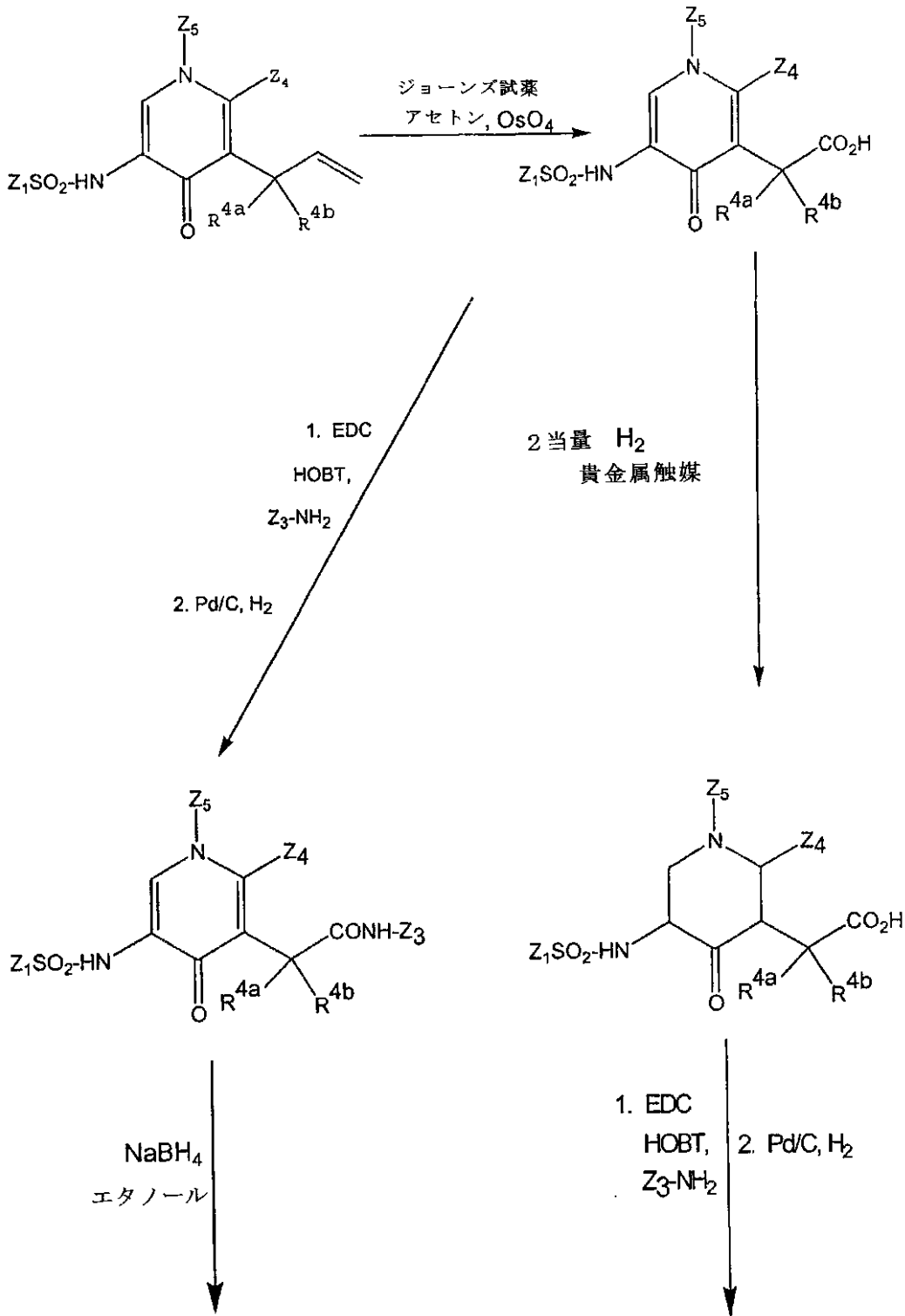
20

【 0 2 0 9 】

スキーム 6 : 4 - ピペリジノン ( 中間体 3 )

【 0 2 1 0 】

## 【化36】

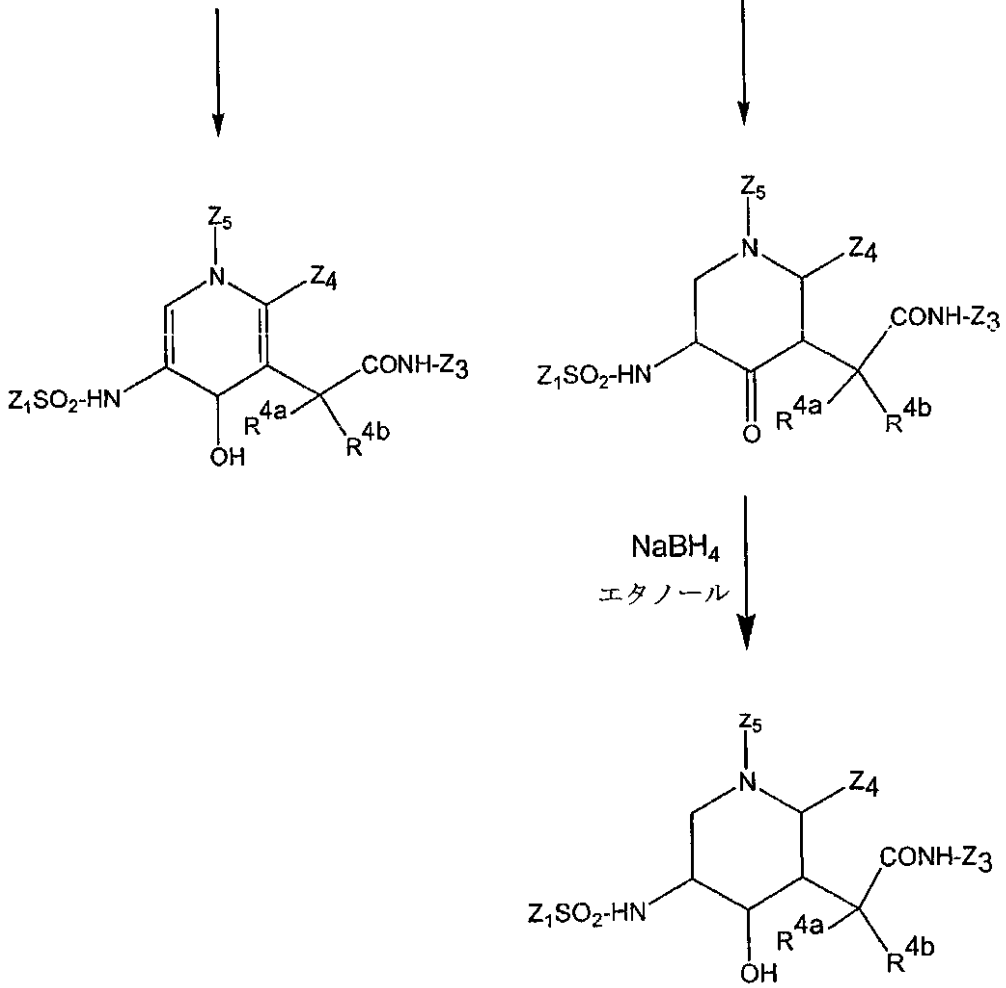


【0211】

スキーム6：4-ピペリジノン(中間体3)(続き)

【0212】

【化 3 7】



10

20

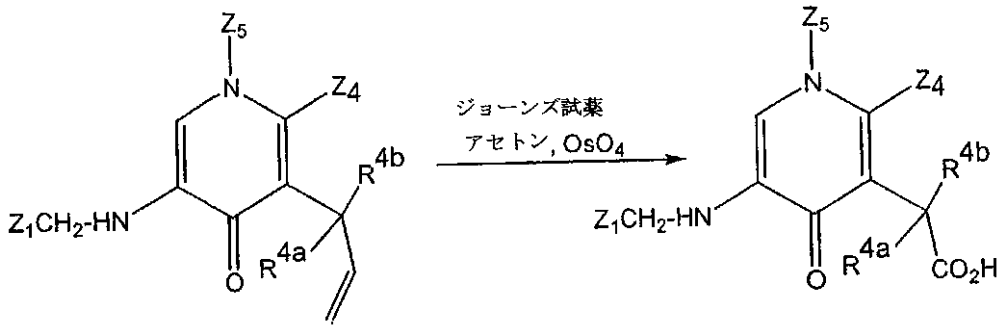
【 0 2 1 3 】

スキーム 6 : 4 - ピペリジノン ( 中間体 4 )

【 0 2 1 4 】

30

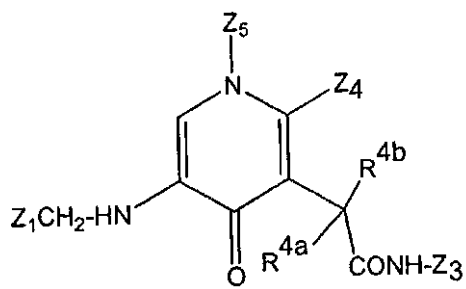
【化 3 8】



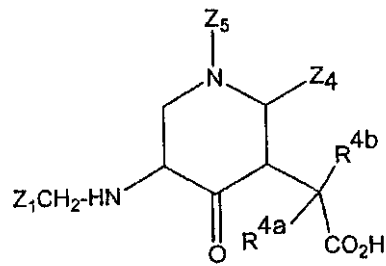
10

1. EDC  
HOBT,  
Z<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>  
2. Pd/C, H<sub>2</sub>

2 当量 H<sub>2</sub>  
貴金属触媒



20



30

NaBH<sub>4</sub>  
エタノール

1. EDC  
HOBT,  
Z<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>  
2. Pd/C, H<sub>2</sub>

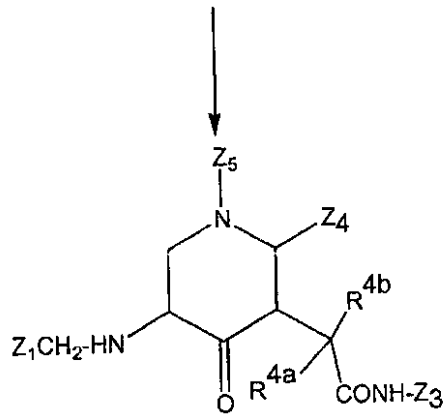
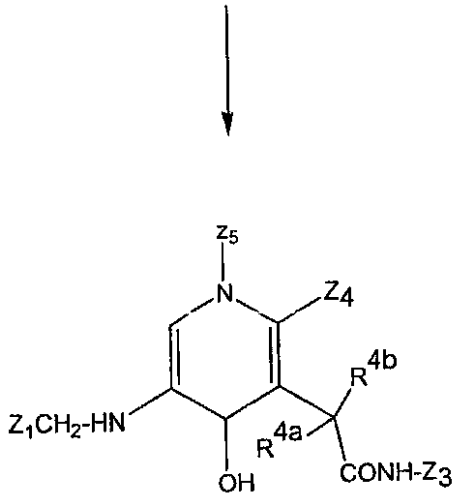
40

【 0 2 1 5】

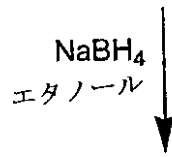
スキーム 6 : 4 - ピペリジノン ( 中間体 4 ) ( 続き )

【 0 2 1 6】

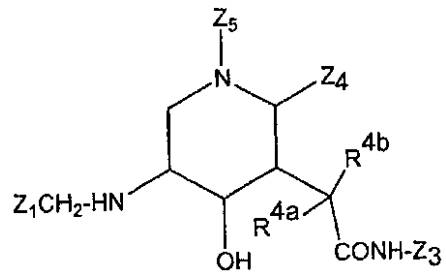
【化 3 9】



10



20



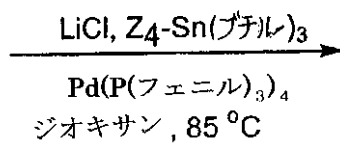
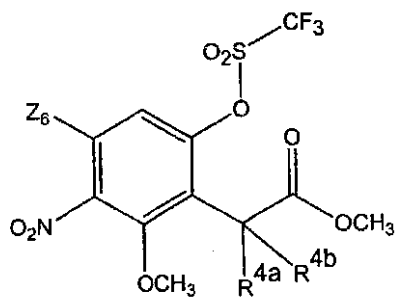
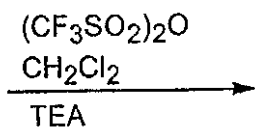
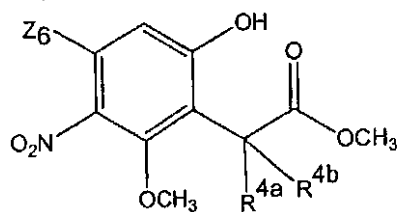
30

【 0 2 1 7 】

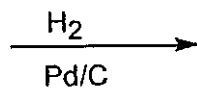
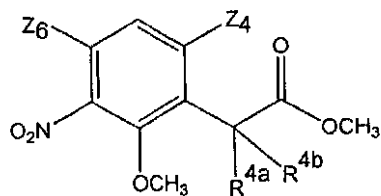
スキーム 7 : シクロアルキル

【 0 2 1 8 】

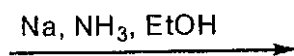
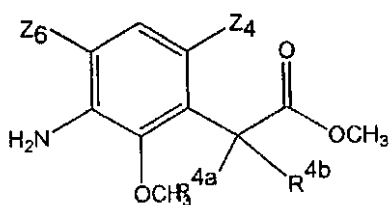
【化40】



10



20



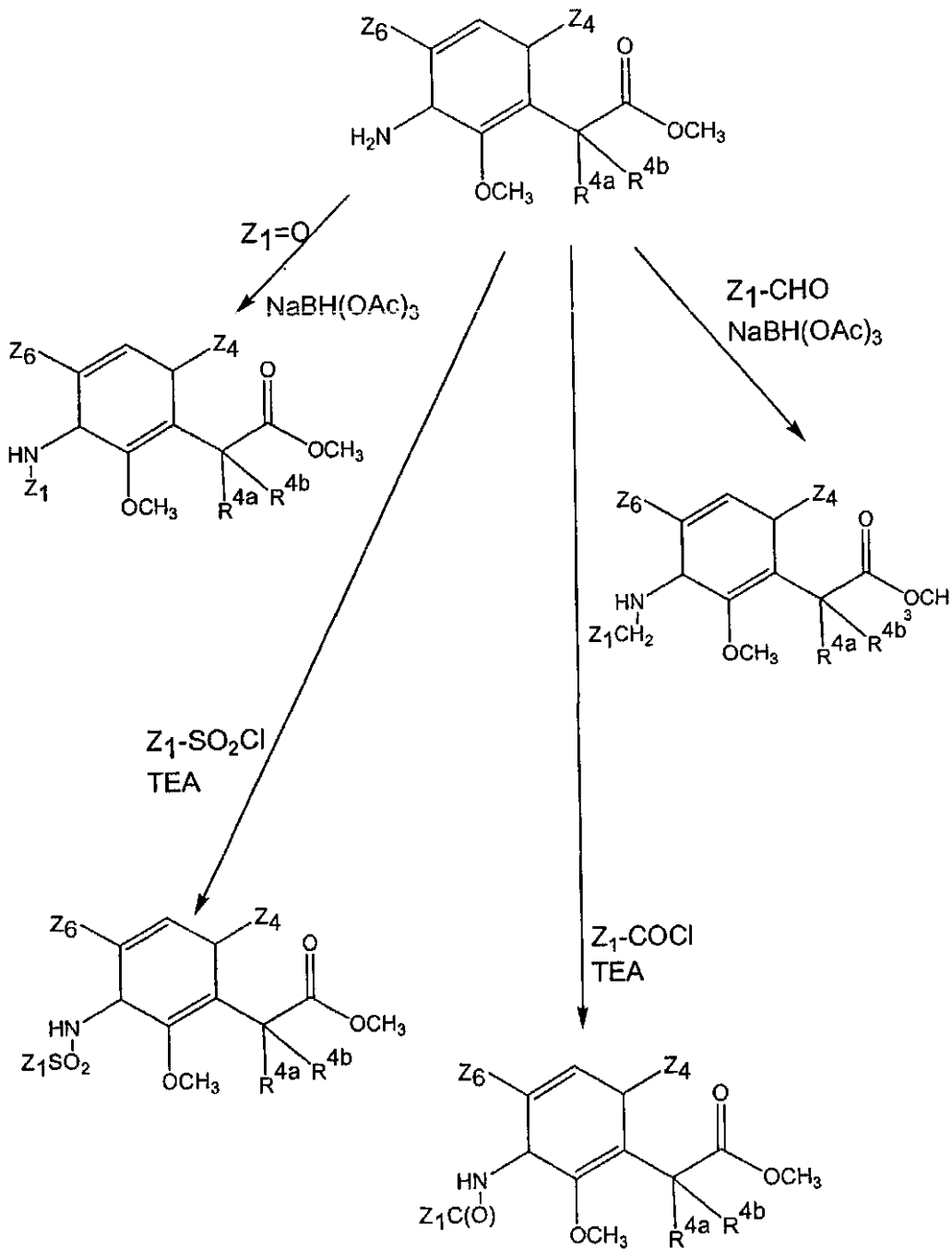
30

【0219】

スキーム7：シクロアルキル（続き）

【0220】

【化 4 1】



10

20

30

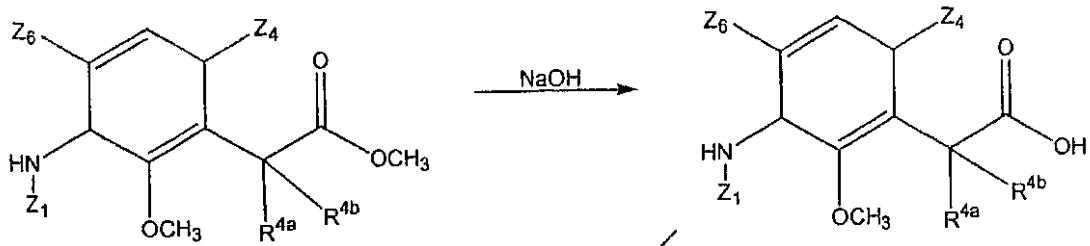
【 0 2 2 1】

スキーム 7 : シクロアルキル ( 続き )

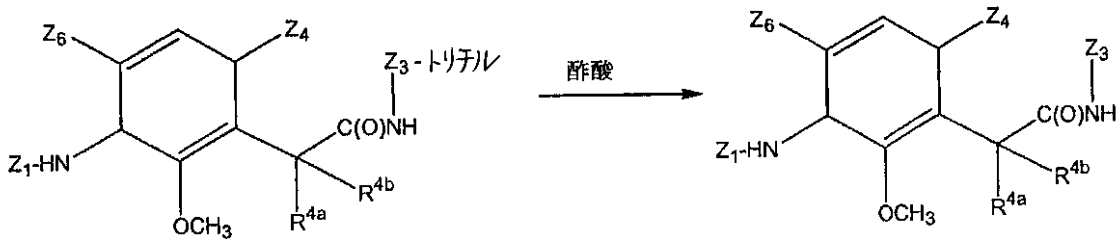
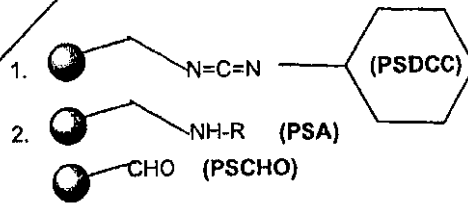
【 0 2 2 2】

40

## 【化42】



NH<sub>2</sub>-Z<sub>3</sub>-トリチル  
DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, NMM



註：Z<sub>1</sub>-CHO、Z<sub>1</sub>-SO<sub>2</sub>Cl、及びZ<sub>1</sub>-COClの使用から誘導される中間体は、  
このスキームに例示されるZ<sub>1</sub>=Oから誘導されるものに代用してよい。

## 【0223】

スキーム7：シクロアルキル（続き）

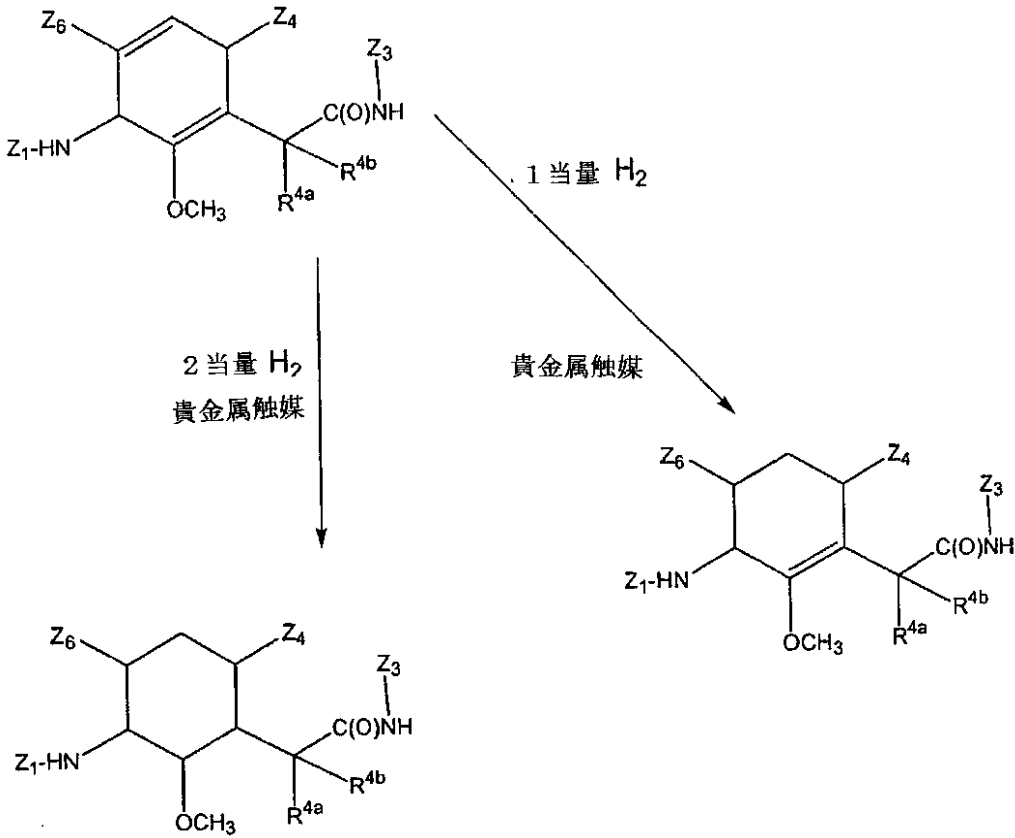
## 【0224】

10

20

30

【化 4 3】



10

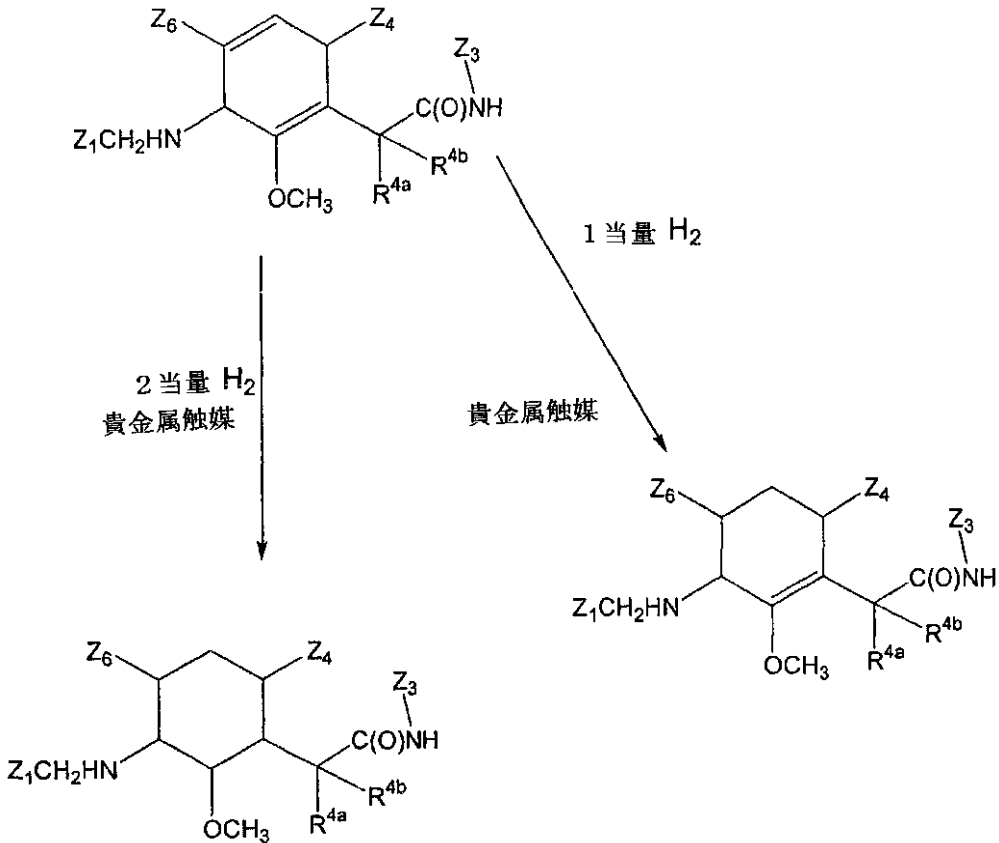
20

【 0 2 2 5】

スキーム 7 : シクロアルキル ( 続き )

【 0 2 2 6】

【化 4 4】



30

40

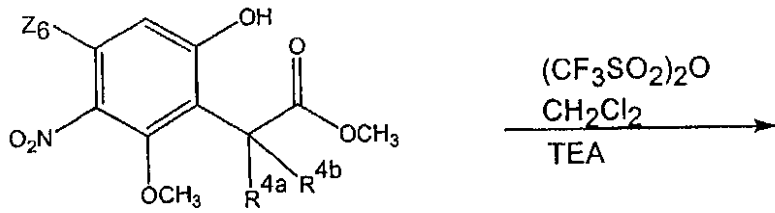
【 0 2 2 7】

50

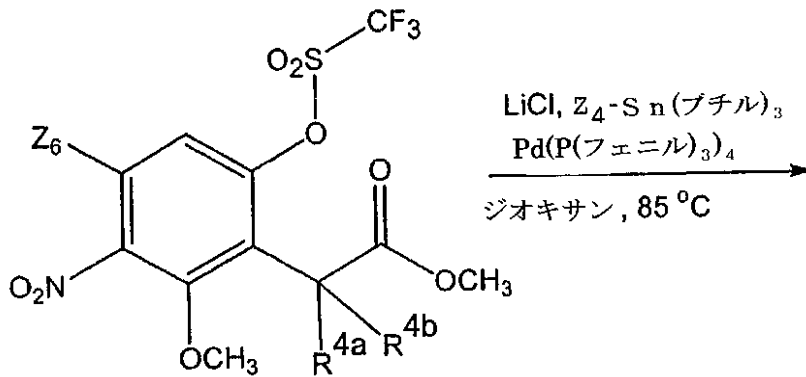
## スキーム 8 : 還元キノン

【 0 2 2 8 】

【 化 4 5 】



10



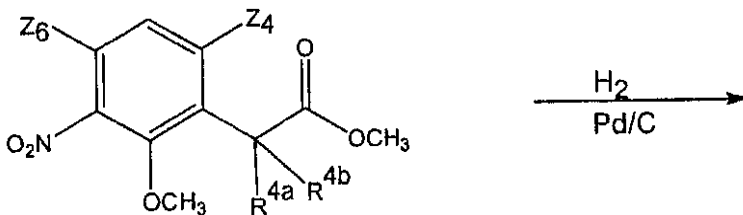
20

【 0 2 2 9 】

Z<sub>4</sub> は、アリール（例えば、フェニル）及びヘテロアリールからなる群より選択され、このいずれも置換されていてもよい。

【 0 2 3 0 】

【 化 4 6 】



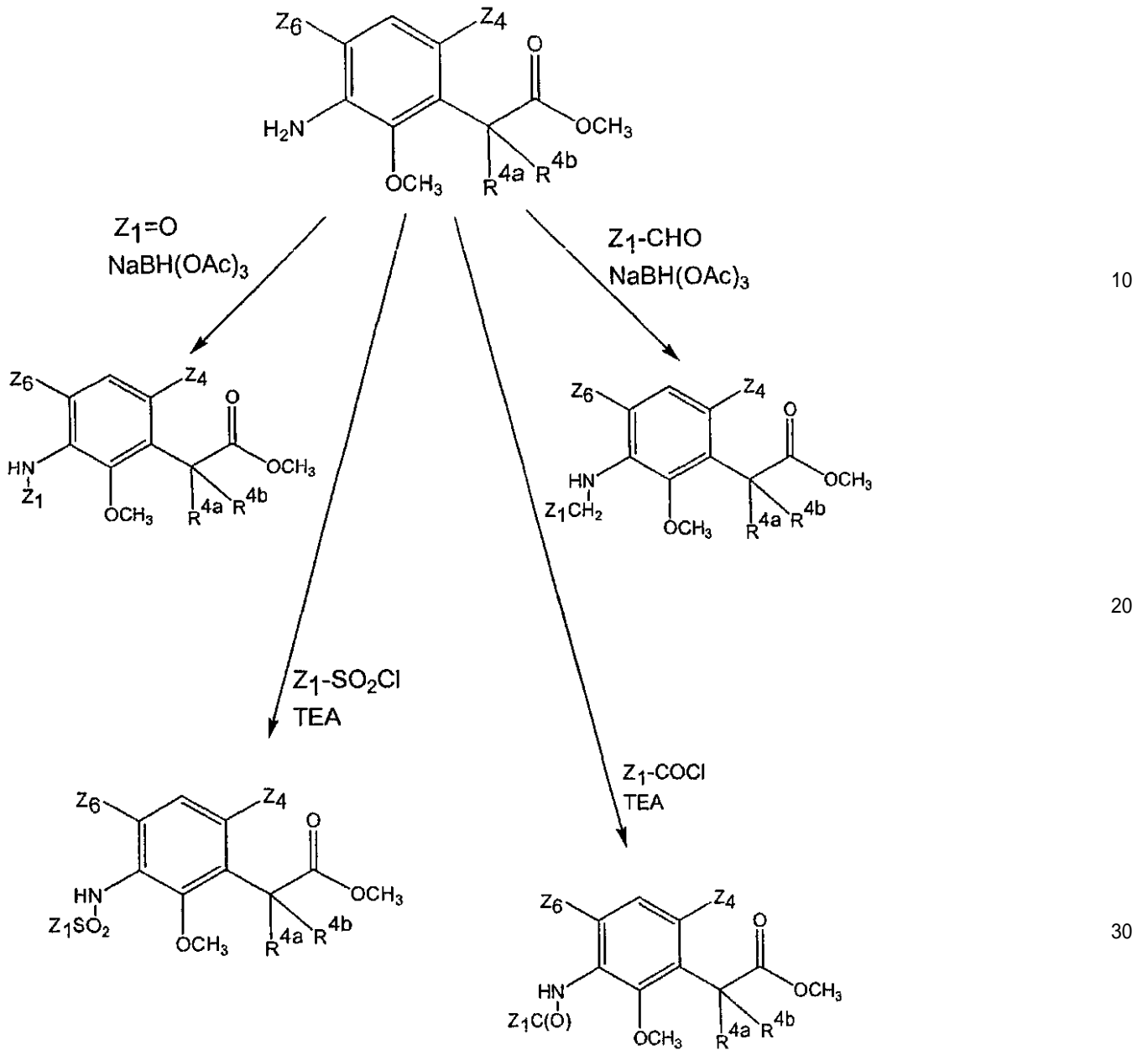
30

【 0 2 3 1 】

スキーム 8 : 還元キノン ( 続き )

【 0 2 3 2 】

【化47】

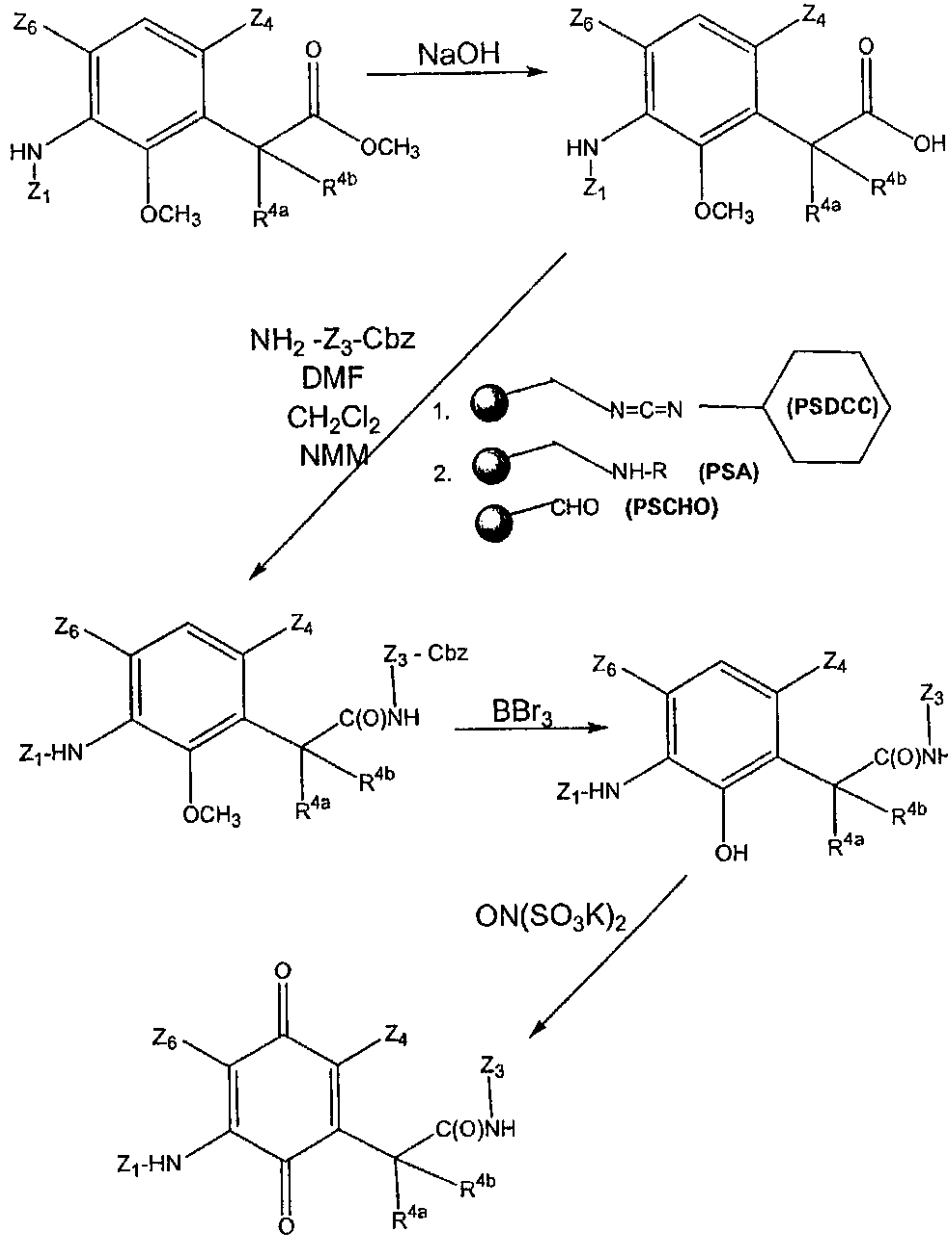


【0233】

スキーム8：還元キノン（続き）

【0234】

## 【化48】



10

20

30

註： $\text{Z}_1\text{-CHO}$ 、 $\text{Z}_1\text{-SO}_2\text{Cl}$ 、及び $\text{Z}_1\text{-COCl}$ の使用から誘導される中間体は、  
 このスキームに例示される $\text{Z}_1=\text{O}$ から誘導されるものに代用してよい。

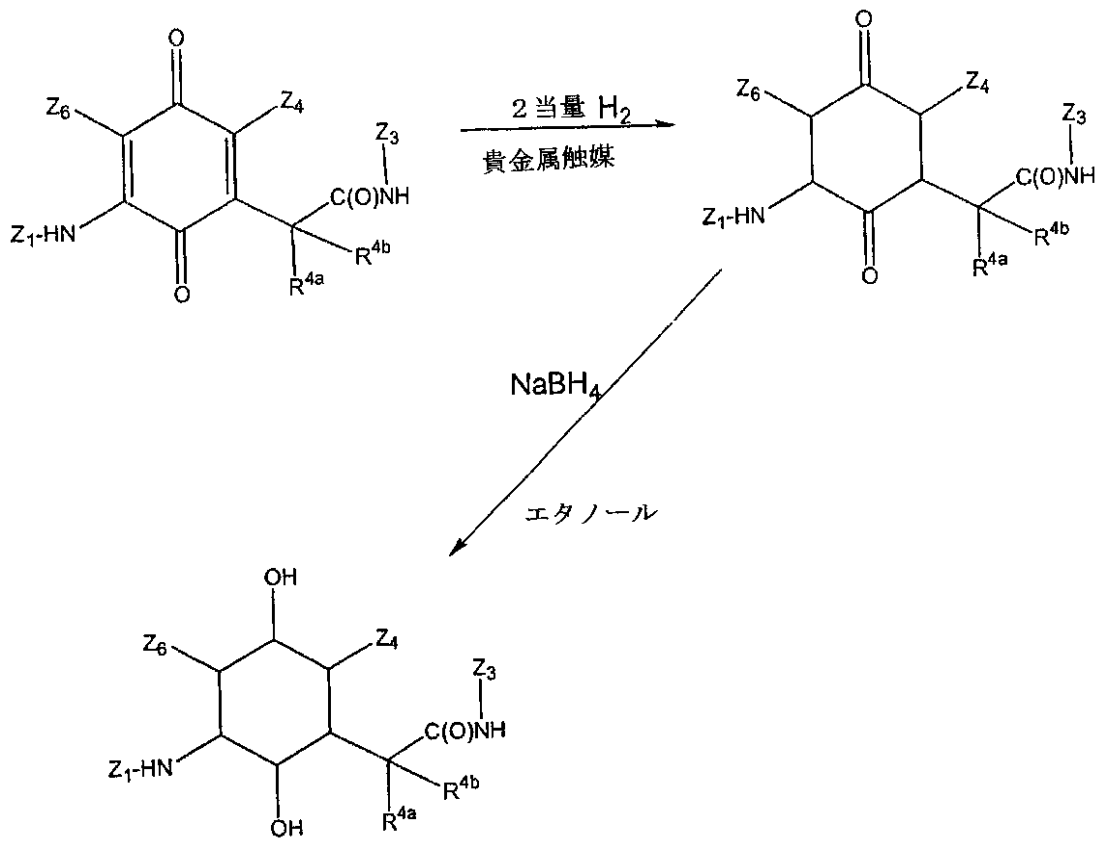
## 【0235】

スキーム8：還元キノン（続き）

## 【0236】

40

【化49】



10

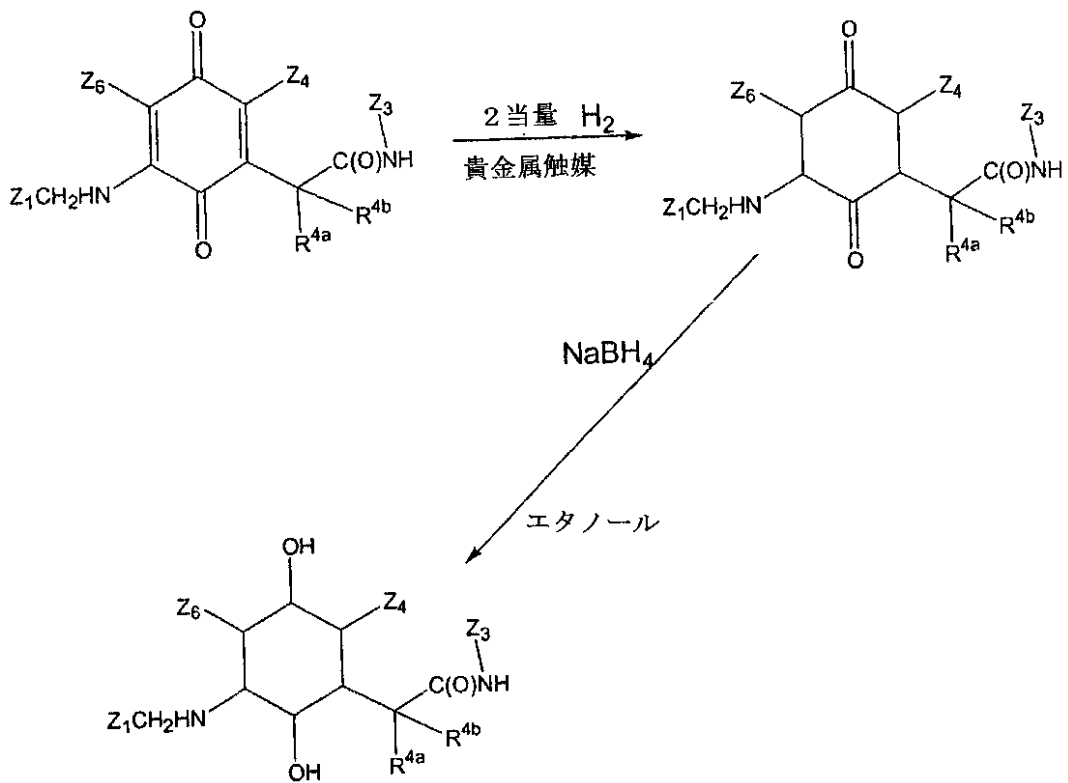
20

【0237】

スキーム8：還元キノン（続き）

【0238】

【化50】



30

40

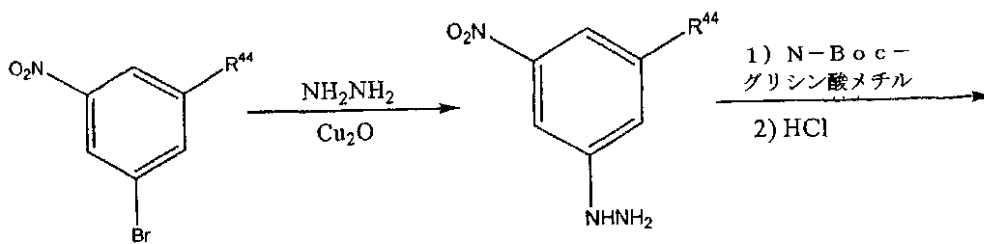
【0239】

スキーム9：

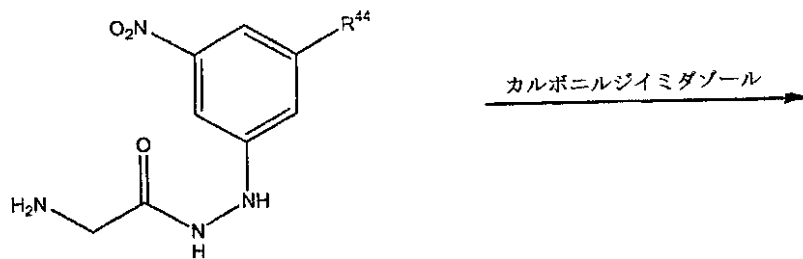
50

【 0 2 4 0 】

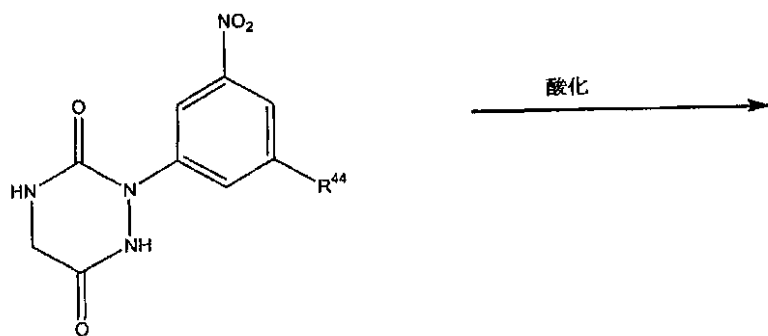
【 化 5 1 】



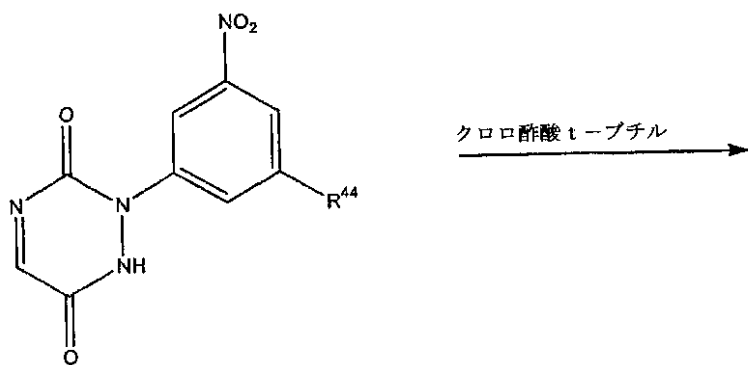
10



20



30



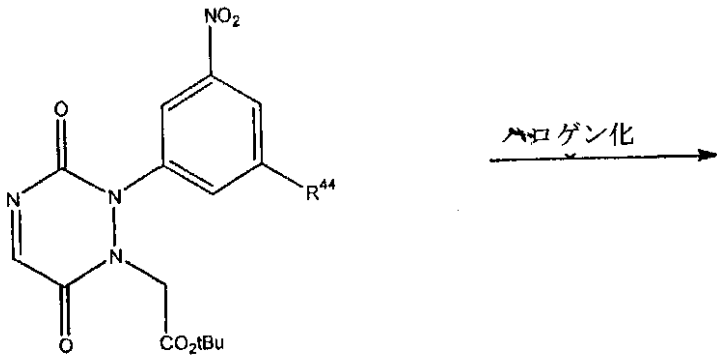
【 0 2 4 1 】

スキーム 9 : ( 続き )

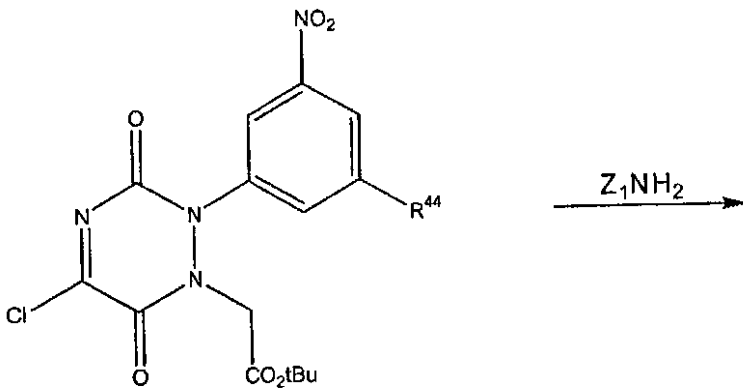
【 0 2 4 2 】

40

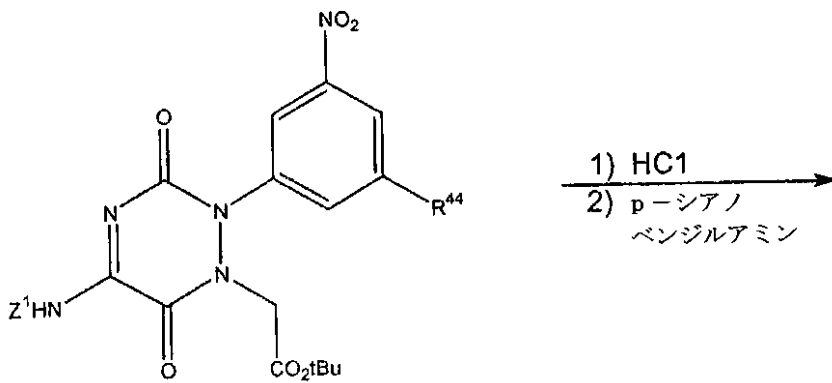
【化52】



10



20



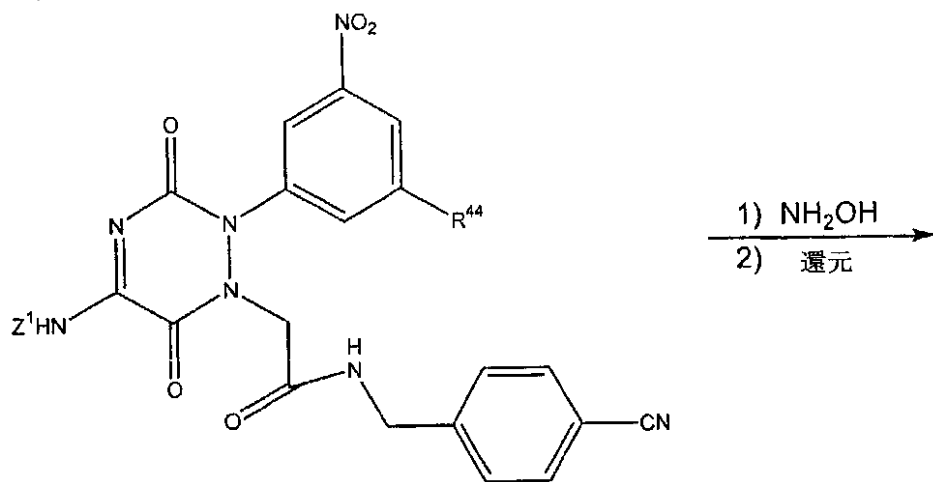
30

【0243】

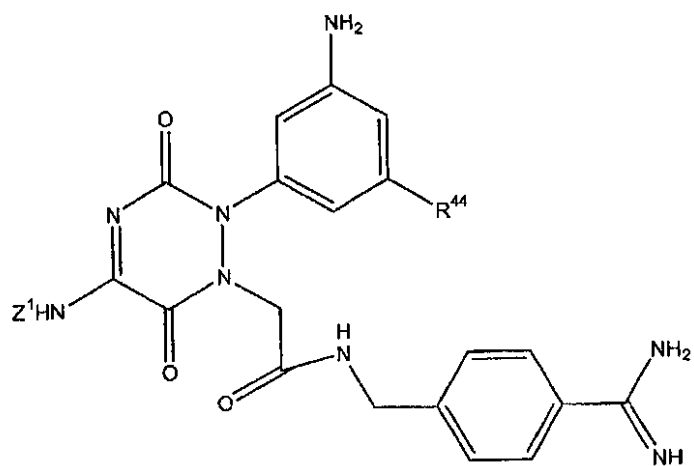
スキーム9：(続き)

【0244】

【化 5 3】



10



20

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US 02/31769
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D211/98 A61K31/45 C07D239/22 C07D239/10 C07D253/06 C07D211/56 C07D241/04 C07D213/73 C07D237/02 A61K31/535 A61K31/495 A61P7/02		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 68605 A (PARLOW JOHN J ;PHARMACIA CORP (US); SOUTH MICHAEL S (US)) 20 September 2001 (2001-09-20)  page 3, line 15 - line 26; examples 20,21 ---	34-44, 49-58, 60, 67-76, 81-92
A	US 6 008 351 A (ABELMAN MATTHEW M ET AL) 28 December 1999 (1999-12-28)  column 6, line 60 -column 11, line 35; examples 45,47,52,53 --- -/--	34-44, 49-58, 60, 67-76, 81-92
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
11 December 2002		19/12/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Usuelli, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 02/31769

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02 42272 A (NEUMANN WILLIAM L ;CASE BRENDA (US); HUANG WEI (US); JONES DARIN E) 30 May 2002 (2002-05-30)  page 5, line 1 -page 6, line 26; table 1 ---	34-44, 49-58, 60, 67-76, 80-92
P, X	WO 01 87851 A (HAMME ASHTON T II ;NEUMANN WILLIAM L (US); JONES DARIN E (US); PHA) 22 November 2001 (2001-11-22)  page 3, line 15 - line 26; example 21 ---	34-44, 49-58, 60, 67-76, 81-92
P, X	WO 01 87842 A (HAMME ASHTON T II ;ZENG QINGPING (US); PHARMACIA CORP (US); SOUTH) 22 November 2001 (2001-11-22)  page 4, line 1 - line 12; examples 19,20,23 ---	34-44, 49-58, 60, 67-76, 81-92
P, A	WO 01 87854 A (MAHONEY MATTHEW W ;NEUMANN WILLIAM L (US); CASE BRENDA (US); FENTO) 22 November 2001 (2001-11-22)  page 3, line 11 - line 23; examples 17,25,54,73 ---	34-44, 49-58, 60, 67-76, 81-92
P, A	WO 01 79155 A (PARLOW JOHN J ;PHARMACIA CORP (US); SOUTH MICHAEL S (US)) 25 October 2001 (2001-10-25)  page 3, line 30 -page 4, line 10; example 3 ---	34-44, 49-58, 60, 67-76, 81-92
P, A	WO 01 77079 A (NEUMANN WILLIAM L ;MA CHUN C (US); KOELLER KEVIN J (US); PHARMACIA) 18 October 2001 (2001-10-18)  page 4, line 1 - line 16; example 1 -----	34-44, 49-58, 60, 67-76, 81-92

International Application No. PCT/US 02 81769

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-33, 34-44(part),45-48, 49-56 (part), 59, 60 (part), 61-66, 67-76(part), 77- 80, 81-92(part)

Present claims 1-92 relate to an extremely large number of possible compounds. In particular, certain definitions such as "linkages" (L1-L4), "substituted hydrocarbyl" (Z1), "hydrogen bond acceptor" (Z2) or the feature that in the cycle containing the atoms X1-X4 no more than 4 atoms are sp<sup>2</sup> hybridized, include a very broad and indefinite class of radicals. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds of claim 34 in which Z3 is a phenyl derivative and to the intermediates of claim 60 in which the group Z4 is defined as in claim 34.

This group of compounds includes all the products exemplified in Table 3.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 02/31769**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 82-92 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 02/31769

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0168605	A	20-09-2001	AU 4359801 A WO 0168605 A1 US 2002025947 A1	24-09-2001 20-09-2001 28-02-2002
US 6008351	A	28-12-1999	US 5658930 A US 5656645 A US 6342504 B1 US 6011158 A AT 217321 T AU 693636 B2 AU 4424896 A BR 9509994 A CA 2206400 A1 DE 69526677 D1 DE 69526677 T2 EP 0804464 A1 HU 77888 A2 JP 10510539 T NZ 298699 A WO 9618644 A1	19-08-1997 12-08-1997 29-01-2002 04-01-2000 15-05-2002 02-07-1998 03-07-1996 30-12-1997 20-06-1996 13-06-2002 05-12-2002 05-11-1997 28-09-1998 13-10-1998 30-03-2001 20-06-1996
WO 0242272	A	30-05-2002	AU 2690202 A WO 0242272 A2	03-06-2002 30-05-2002
WO 0187851	A	22-11-2001	AU 2250101 A WO 0187851 A1	26-11-2001 22-11-2001
WO 0187842	A	22-11-2001	AU 1782701 A WO 0187842 A1	26-11-2001 22-11-2001
WO 0187854	A	22-11-2001	AU 1782801 A WO 0187854 A1	26-11-2001 22-11-2001
WO 0179155	A	25-10-2001	AU 5336301 A WO 0179155 A2 US 2002010344 A1	30-10-2001 25-10-2001 24-01-2002
WO 0177079	A	18-10-2001	AU 5131501 A WO 0177079 A2 US 2002032174 A1	23-10-2001 18-10-2001 14-03-2002

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/53	A 6 1 K 31/53	
A 6 1 K 31/535	A 6 1 K 31/535	
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 7/02	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 211/98	A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 0 7 D 213/74	C 0 7 D 211/98	
C 0 7 D 237/04	C 0 7 D 213/74	
C 0 7 D 239/10	C 0 7 D 237/04	
C 0 7 D 239/22	C 0 7 D 239/10	
C 0 7 D 241/04	C 0 7 D 239/22	
C 0 7 D 249/12	C 0 7 D 241/04	
C 0 7 D 249/14	C 0 7 D 249/12	5 0 7
C 0 7 D 265/02	C 0 7 D 249/14	5 0 5
	C 0 7 D 265/02	

- (31)優先権主張番号 60/350,052  
(32)優先日 平成13年11月7日(2001.11.7)  
(33)優先権主張国 米国(US)  
(31)優先権主張番号 60/332,107  
(32)優先日 平成13年11月21日(2001.11.21)  
(33)優先権主張国 米国(US)  
(31)優先権主張番号 60/331,891  
(32)優先日 平成13年11月21日(2001.11.21)  
(33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

- (74)代理人 100096013  
弁理士 富田 博行  
(74)代理人 100091638  
弁理士 江尻 ひろ子  
(72)発明者 サウス, マイケル・エス  
アメリカ合衆国ミズーリ州 6 3 1 4 6 , セント・ルイス, チーフティン・ドライブ 1 1 6 7 1  
(72)発明者 ウェバー, ロナルド・ケイ  
アメリカ合衆国ミズーリ州 6 3 3 0 4 , セント・チャールズ, ウルフラム・ウェイ 5 3 7 9  
(72)発明者 ファン, ホーン - チェ  
アメリカ合衆国ミズーリ州 6 3 0 1 7 , チェスターフィールド, ダックスバリー・ウェイ 1 5 4  
8 1  
(72)発明者 トス, ミハリー・ヴィ  
アメリカ合衆国ミズーリ州 6 3 1 2 2 , セント・ルイス, クラリッジ・プレイス 1 0 3 1  
(72)発明者 ムーアマン, アラン・イー

- アメリカ合衆国ミズーリ州 6 3 3 0 4 , ウェルドン・スプリングス, ヘンスリー・サークル 5 5  
7 8
- (72)発明者 スナイダー, ジェフリー・エス  
アメリカ合衆国ミズーリ州 6 3 0 2 1 , マンチェスター, コーテクエイ・コート 4 7 8
- (72)発明者 ショルテン, ジェフリー・エイ  
アメリカ合衆国ミズーリ州 6 3 0 0 5 , チェスターフィールド, シェヴァル・スクエア 2 4 6
- (72)発明者 ガーランド, ダニー・ジェイ  
アメリカ合衆国ミズーリ州 6 3 0 2 1 , ボールウィン, クロウスネット・ドライブ 6 5 6
- (72)発明者 リューベル, メルヴィン・エル  
アメリカ合衆国ミズーリ州 6 3 1 2 2 , セント・ルイス, グラッシー・リッジ・ロード 1 9 0 4
- (72)発明者 ノイマン, ウィリアム・エル  
アメリカ合衆国ミズーリ州 6 3 1 4 6 , セント・ルイス, ウエスト・モンロー 2 1 2
- (72)発明者 ロング, スコット  
アメリカ合衆国ミズーリ州 6 3 0 2 1 , ボールウィン, オークブライアー・ファーム・ドライブ  
2 1 2
- (72)発明者 ウェイ, ファン  
アメリカ合衆国ミズーリ州 6 3 0 2 1 , ワイルドウッド, クラウン・ポイント・エステーツ・ドラ  
イブ 9 1 9
- (72)発明者 トルジロ, ジョン  
アメリカ合衆国ミズーリ州 6 3 3 7 6 , セント・ピーターズ, イーグルス・ランディング・ドラ  
イブ 1 5
- (72)発明者 パーロウ, ジョン・ジェイ  
アメリカ合衆国ミズーリ州 6 3 0 1 0 , アーノルド, プラシッド・ヒルズ・ロード 4 8 4 1
- (72)発明者 ジョーンズ, ダリン・イー  
アメリカ合衆国ミズーリ州 6 3 0 2 1 , ボールウィン, ジョハンナ・プレイス・ドライブ 4 0 8
- (72)発明者 ケース, ブレンダ  
アメリカ合衆国ミズーリ州 6 3 1 4 1 , セント・ルイス, サウス・ティールブルック 8
- (72)発明者 ヘイズ, マイケル・ジェイ  
アメリカ合衆国ミズーリ州 6 3 1 2 2 , セント・ルイス, チェルシー・アベニュー 6 6 8
- F ターム(参考) 4C054 AA02 BB01 BB03 CC01 CC06 DD03 DD20 DD23 DD30 EE05  
EE12 EE16 EE20 FF01 FF05 FF15  
4C055 AA01 BA03 BA42 BA52 BB02 CA03 CA27 CA34 CA42 DA34  
DB10  
4C056 AA02 AB01 AC01 AE03 FA16 FB05 FC01  
4C084 AA19 MA02 NA05 NA14 ZA361 ZA362 ZA541 ZA542 ZC022 ZC422  
ZC752  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC41 BC42 BC50 BC64 BC72 MA01  
MA04 NA14 ZA36 ZA54 ZC02 ZC42 ZC75