

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4231403号
(P4231403)

(45) 発行日 平成21年2月25日 (2009. 2. 25)

(24) 登録日 平成20年12月12日 (2008. 12. 12)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 275/40 (2006. 01)

C O 7 C 275/40

A 6 1 K 31/17 (2006. 01)

A 6 1 K 31/17

A 6 1 K 31/192 (2006. 01)

A 6 1 K 31/192

A 6 1 K 31/275 (2006. 01)

A 6 1 K 31/275

A 6 1 K 31/343 (2006. 01)

A 6 1 K 31/343

請求項の数 8 (全 41 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-508707 (P2003-508707)
 (86) (22) 出願日 平成14年6月12日 (2002. 6. 12)
 (65) 公表番号 特表2004-530726 (P2004-530726A)
 (43) 公表日 平成16年10月7日 (2004. 10. 7)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/006422
 (87) 国際公開番号 W02003/002524
 (87) 国際公開日 平成15年1月9日 (2003. 1. 9)
 審査請求日 平成17年6月6日 (2005. 6. 6)
 (31) 優先権主張番号 01115353.3
 (32) 優先日 平成13年6月26日 (2001. 6. 26)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 397056695
 サノフィーアベンティス・ドイツュラント
 ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク
 テル・ハフツング
 ドイツ連邦共和国デー 6 5 9 2 9 フラン
 クフルト・アム・マイン・ブリュニングシ
 ユトラーセ 5 0
 (74) 代理人 100091731
 弁理士 高木 千嘉
 (74) 代理人 100080355
 弁理士 西村 公佑
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100105290
 弁理士 三輪 昭次

最終頁に続く

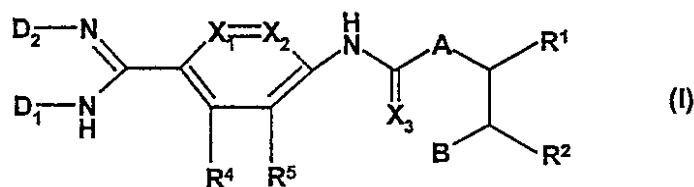
(54) 【発明の名称】 抗蛋白分解活性を有する尿素誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

全ての立体異性体またはいずれかの比率におけるその混合物としての下記式 I :

【化 1】

[式中、D₁およびD₂は、各々水素原子であるか、または、D₁は水素原子であって、そのときD₂は-OHであるか、または、D₂が水素原子であって、そのときD₁は-OHであり、X₁およびX₂は、相互に独立して、R⁴によって置換された炭素原子（ここでR⁴は以下の定義であり）であり、R⁴およびR⁵は、相互に独立して、

1. 水素原子、

2. -(C₁-C₆)-アルキル、または

3. ハロゲン

であり、

X_3 は、酸素原子、またはイオウ原子であり、

Aは、1. $-N(R^3)-X_4-$ 、ここで $-X_4-$ は、

1. 1 共有結合、または

1. 2 $-CH_2-$

であるもの、そして R^3 は、水素原子であり、

R^1 と R^2 は、それらが連結している各炭素原子と一緒にあって、

1. $-アリール$ 、ここでアリールは未置換であるか、または R^6 で相互に独立してモノもしくはジ置換されているもの、

2. チオフェンまたはチオピラン、ここで前記基は未置換であるか、または R^6 で相互に独立してモノもしくはジ置換されているもの、または

3. 3～8員の環状の基、ここで該環状の基は飽和であり、そして、未置換であるか、または R^6 で相互に独立してモノもしくはジ置換されているもの、ここで、 R^6 は、

1. ハロゲン、

2. $-(CH_2)_n-COOR^{11}$ 、ここで R^{11} が水素原子、または $-(C_1-C_6)-アルキル$ であり、そしてnは整数0、1または2であるもの、

3. $-CF_3$ 、または

4. $-(C_1-C_6)-アルキル$ 、

であるもの、

を形成し、

Bは、

1. $-N(R^7)-(CH-(R^8))_p-アリール$ 、

ここでアリールは未置換であるか、

1. 1. $-(C_1-C_6)-アルキル$ 、ここでアルキルは未置換であるか、ハロゲンで相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

1. 2. $-NO_2$ 、

1. 3. ハロゲン、

1. 4. $-C(O)-NHR^{17}$ 、ここで R^{17} は

1. 4. 1. アリール、または $-(C_1-C_6)-アルキル-アリール$ ここでアリールは未置換であるか、

1. 4. 1. 1. $-(C_1-C_6)-アルキル$ 、ここでアルキルは未置換であるか、ハロゲンで相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

1. 4. 1. 2. ハロゲン、

1. 4. 1. 3. $-C(O)-O-R^{14}$ 、ここで R^{14} は水素原子、 $-CF_3$ 、または $-(C_1-C_6)-アルキル$ であるもの、

1. 4. 1. 4. $-O-(C_1-C_6)-アルキル$ 、ここでアルキルは未置換であるか、ハロゲンにより相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

1. 4. 1. 5. $-O-(C_1-C_6)-アルキル-アリール$ 、ここでアルキルおよびアリールは相互に独立して未置換であるか、ハロゲンにより相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、および

1. 4. 1. 6. $-(CH_2)_r-S(O)_s-R^{15}$ 、ここで $-R^{15}$ は、

a) $-(C_1-C_6)-アルキル$ 、ここでアルキルは未置換であるか、ハロゲンにより相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているものであり、

b) $-N(R^{16})_2$ 、ここで R^{16} は相互に独立して水素原子または R^{15} a) として定義されるものであり、ただし、 $s=2$ である場合のみであり、

rは、整数0、1、2または3であり、

sは、整数0、1または2であるもの、により相互に独立してモノ、ジもしくはトリ置換されているもの、またはアリール残基の隣接する炭素原子2個がジオキソラン残基を形成するもの、

1. 4. 2. ヘテロアリールまたは $-(C_1-C_6)-アルキル-ヘテロアリール$ 、ここでヘテロアリールは未置換であるか、

1. 4. 2. 1. ハロゲン

1. 4. 2. 2. $-C(O)-O-R^{14}$ 、ここで R^{14} は水素原子、 $-CF_3$ 、または $-(C_1-C_6)$ -アルキルであるもの、または

1. 4. 2. 3. アリール、ここでアリールは未置換であるか、ハロゲンにより相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、により、または=Oにより、相互に独立してモノ、ジもしくはトリ置換されているもの、または

1. 4. 3. $-(C_3-C_6)$ -シクロアルキル、

1. 5. $-C(O)-N(R^{17'})_2$ 、

ここで $R^{17'}$ は、両方の $R^{17'}$ 残基がそれらが各々結合している窒素原子と一緒に 10
なって、窒素または酸素から選択されるヘテロ原子 2 個を含む 3～8 員の環状の基を形成し、ここで該環状の基は飽和であり、そして該環状の基は未置換であるもの、で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

2. $-NHR^{17''}$ 、ここで $R^{17''}$ は、イミダゾール、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、またはピロールであり、前記基は未置換またはアリールで相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換された $-(C_1-C_6)$ -アルキルで相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されたもの、または

3. $-O-(CH-(R^8))_p$ -アリール、ここで R^8 、 p およびアリールは相互に独立して以下の R^8 、 p およびアリールとして定義されるものであり、

ただし、A と B との間に単結合がある場合は、A と B は相互にシス型の立体配座であり 20

p は整数 0、1 または 2 であるものであり、

R^7 は、

1. 1 水素原子、または、

1. 2 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、

であり、

R^8 は、

1. 1 水素原子、または

1. 2 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、またはフッ素でモノ～全置換されているもの、 30
である]

(上記において、アルキルは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、1-メチルブチル、イソペンチル、ネオペンチル、2,2-ジメチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、イソヘキシル、s-ブチル、t-ブチル、またはt-ペンチルであり、

アリールは、フェニル、ナフチル、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1-メチル-3-フェニル-プロピル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、1-(1-ナフチル)エチル、1-(2-ナフチル)エチル、2-(1-ナフチル)エチル、または2-(2-ナフチル)エチルであり、 40

ヘテロアリールは、イミダゾール、ベンゾフラン、ベンゾ[1,4]ジオキシン、クロマン、イソクロマン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、チオフェン、またはチオピランである)の化合物、または生理学的に忍容性のあるその塩。

【請求項 2】

式 I 中、

D_1 および D_2 は、各々水素原子であるか、または、 D_1 は水素原子であり D_2 は $-OH$ であるか、または、 D_1 は $-OH$ であり D_2 は水素原子であり、

X_1 および X_2 は、相互に独立して $-CH-$ 残基であり、

R^4 および R^5 は、相互に独立して水素原子またはハロゲンであり、 50

X_3 は、酸素原子であり、

Aは、 $-NH-$ または $-NH-CH_2-$ であり、

R^1 および R^2 は、それらが結合している各炭素原子と一緒にあって、

1. フェニル、これは未置換であるか、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-(CH_2)-C(O)-O-CH_3$ もしくは $-(CH_2)-COOH$ で置換されているもの、

2. チオフェニル、これは未置換であるか、 $-(CH_2)-COOH$ で置換されているもの、または

3. ナフチル、これは未置換であるか、 $-(CH_2)-COOH$ で置換されているもの、を形成し、

Bは、

1. $-N(R^7)-(CH-(R^8))_p$ -アリール、

ここでアリールはフェニル、またはナフタリニルであり、これらは未置換であるか、または相互に独立して、

1. 1. $-C(O)-NHR^{17}$ 、ここで R^{17} は、

1. 1. 1. フェニルまたは $-(C_1-C_6)$ -アルキル-フェニル、ここでフェニルは未置換であるか、または、

1. 1. 1. 1. $-(C_1-C_6)$ -アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、ハロゲンで相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

1. 1. 1. 2. Cl、F、BrおよびIの群から選択されるハロゲン、

1. 1. 1. 3. $-C(O)-O-R^{14}$ 、ここで R^{14} は水素原子またはメチルもしくはエチルであるもの、

1. 1. 1. 4. $-O-(C_1-C_3)$ -アルキル、ここで各アルキル残基は未置換であるか、または、Cl、F、BrもしくはIで相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

1. 1. 1. 5. $-O-(C_1-C_3)$ -アルキル-フェニル、ここでフェニルおよびアルキルは相互に独立して未置換であるか、Cl、F、BrもしくはIで相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、または

1. 1. 1. 6. $-(CH_2)_r-S(O)_s-R^{15}$ 、ここで $-R^{15}$ はメチル、エチルまたは $-N(R^{16})_2$ であり、 R^{16} はメチルまたはエチルであり、そしてrは整数0または1であり、sは整数1または2であるもの、

で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているか、または、フェニル残基の隣接する炭素原子2個がジオキソラン残基を形成しているもの、

1. 1. 2. ヘテロアリールまたは $-(C_1-C_6)$ -アルキル-ヘテロアリール、ここでヘテロアリールはイミダゾリル、イソベンゾフラン、チオフェニルおよびピリジニルの群から選択され、そして未置換であるか、または、

1. 1. 2. 1. $-C(O)-O-R^{14}$ 、ここで R^{14} は水素原子またはメチルもしくはエチルであるもの、

1. 1. 2. 2. フェニル、ここでフェニルは未置換であるか、Cl、F、BrもしくはIで相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、または、 $=O$ でモノ、ジもしくはトリ置換されているもの、

1. 1. 3. $-(C_3-C_6)$ -シクロアルキル、

1. 2. $-C(O)-N(R^{17'})_2$

ここで $R^{17'}$ は、両方の $R^{17'}$ 残基がそれらが各々結合している窒素原子と一緒にあって、モルホリニルを形成し、該環状の基は未置換であり、

1. 3. Cl、

1. 4. F、

1. 5. Br、

1. 6. $-CF_3$ 、

1. 7. $-NO_2$ 、または

1. 8. メチル

10

20

30

40

50

でモノ～ジ置換されており、

p は整数 0 または 1 であり、

R⁷ は水素原子であり、

R⁸ は、

1. 1 水素原子、または

1. 2 $-(C_1-C_2)-$ アルキル、これは未置換であるか、または全ての水素原子がフッ素で置換されているもの、

である、請求項 1 記載の式 I の化合物。

【請求項 3】

式 I 中、

D₁ および D₂ は、各々水素原子であり、

X₁ および X₂ は、各々 $-CH-$ 残基であり、

R⁴ および R⁵ は、各々水素原子であり、

X₃ は、酸素原子であり、

A は、 $-NH-$ または $-NH-CH_2-$ であり、

R¹ および R² は、それらが結合している各炭素原子と一緒に、

1. フェニル、これは未置換であるか、ハロゲン、 $-CF_3$ または $-(CH_2)-C(O)-O-CH_3$ で置換されているもの、

2. $-(CH_2)-C(O)-O-CH_3$ または $-(CH_2)-COOH$ で置換されているチオフェン、

3. ナフチル、

を形成し、

B は、

1. $-N(R^7)-(CH-(R^8))_p-$ フェニル、

ここでフェニルは未置換であるか、または、

1. 1. $-C(O)-NHR^{17}$ 、ここで R¹⁷ は、

1. 1. 1. フェニル、または $-(C_1-C_2)-$ アルキルフェニル、ここでフェニルは未置換であるか、または、

1. 1. 1. 1 $-(CH_2)_r-S(O)_s-R^{15}$ 、ここで $-R^{15}$ はメチルまたは $-N(R^{16})_2$ であり、R¹⁶ はメチルであり、そして r は整数 0 または 1 であり、s は整数 1 または 2 であるものによってモノ置換されているもの、または

1. 1. 2. ヘテロアリール、ここでヘテロアリールはイソベンゾフラニル、チオフェニルまたはピリジニルであり、そして、未置換であるかフェニルもしくは $=O$ でモノ置換されているもの、または、

1. 1. 3. $-(C_3-C_6)-$ シクロアルキルである、
で相互に独立してモノまたはジ置換されており、

p は整数 0 または 1、

R⁷ は水素原子、

R⁸ は水素原子またはメチル

であるものである、請求項 1 または 2 記載の式 I の化合物。

【請求項 4】

以下の化学構造式で表される化合物。

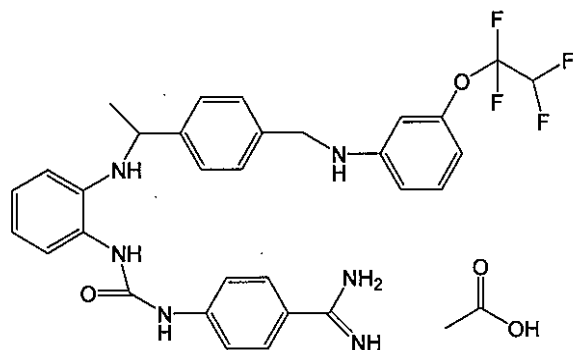
10

20

30

40

【化 2】

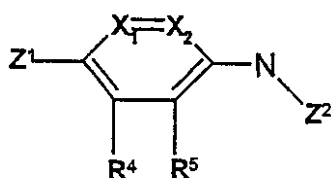


10

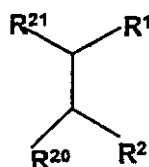
【請求項 5】

下記式 V I、V I I および I X :

【化 3】



(VI)

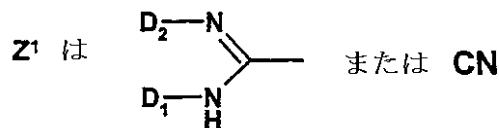


(VII)

Y-B

(IX)

20



[式中、 R^{21} は $-OH$ 、 $-NR^7$ 、 F または $-SH$ 、酸クロリド、エステル、または活性化エステル、または混成無水物、またはイソシアネートまたはカルボン酸のカップリング試薬との反応またはアミンのカルボニル化試薬との反応により形成される何れか別の活性化された物質であり、 Y は水素原子であり、 R^{20} は $-OH$ 、 $-NR^7$ 、 F または $-SH$ であり、 Z^2 は水素原子、イソシアネートの部分またはクロロカルボニルの部分またはイミダゾリドまたは関連の活性化された物質であり、そして、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 D_1 、 D_2 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 A および B は式 I として定義される置換分により定義される] のビルディングブロックを、それ自体既知の方法において、式 V I 中に示した Z^2 誘導体と式 V I I 中に示した R^{21} 基との間の結合、および、式 I X において示した Y 誘導体と式 V I I において示した R^{20} 基との間の結合を形成することにより、連結することを包含する、請求項 1 ~ 3 の何れか 1 項に記載の式 I の化合物の製造方法。

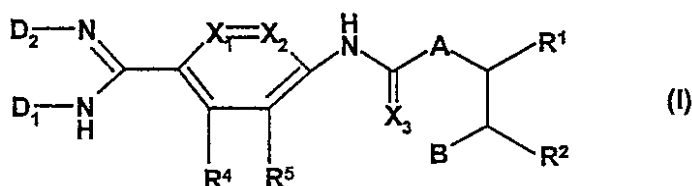
30

【請求項 6】

全ての立体異性体またはいずれかの比率におけるその混合物としての下記式 I :

40

【化 4】



(I)

[式中、 D_1 および D_2 は、各々水素原子であるか、または、 D_1 は水素原子であって、そのとき D_2 は $-OH$ であるか、または、 D_2 が水素原子であって、そのとき D_1 は $-OH$ であり、

50

X_1 および X_2 は、相互に独立して、 R^4 によって置換された炭素原子（ここで R^4 は以下の定義であり）であり、

R^4 および R^5 は、相互に独立して、

1. 水素原子、
2. $-(C_1-C_6)$ -アルキル、または
3. ハロゲン

であり、

X_3 は、酸素原子、またはイオウ原子であり、

Aは、 $-N(R^3)-X_4-$ 、ここで $-X_4-$ は、

1. 1 共有結合、または
1. 2 $-CH_2-$

であるもの、そして R^3 は、水素原子であり、

R^1 と R^2 は、それらが連結している各炭素原子と一緒にあって、

1. -アリール、ここでアリールは未置換であるか、または R^6 で相互に独立してモノもしくはジ置換されているもの、ここで、 R^6 は、

1. ハロゲン、
2. $-(C_1-C_6)$ -アルキル、

であるもの、

を形成し、

Bは、

1. $-N(R^7)-(CH-(R^8))_p$ -アリール、

ここでアリールは未置換であるか、

1. 1. $-(C_1-C_6)$ -アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、ハロゲンで相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

1. 2. ハロゲン、

1. 3. $-C(O)-NHR^{17}$ 、ここで R^{17} は

1. 3. 1. アリールまたは $-(C_1-C_6)$ -アルキル-アリール、ここでアリールは未置換であるか、

1. 3. 1. 1. $-(C_1-C_6)$ -アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、ハロゲンで相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

1. 3. 1. 2. ハロゲン、または

1. 3. 1. 3. $-(CH_2)_r-S(O)_s-R^{15}$ 、ここで $-R^{15}$ は、

a) $-(C_1-C_6)$ -アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、ハロゲンで独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、
であり、

rは、整数0、1、2または3であり、

sは、整数0、1または2であるもの、により相互に独立してモノ、ジもしくはトリ置換されているもの、

1. 3. 2. ヘテロアリールまたは $-(C_1-C_6)$ -アルキル-ヘテロアリール、ここでヘテロアリールは未置換であるか、またはハロゲンで相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、または

1. 3. 3. $-(C_3-C_6)$ -シクロアルキル、または、

1. 4. $-C(O)-N(R^{17'})_2$

ここで、 $R^{17'}$ は、両方の $R^{17'}$ 残基がそれらが各々結合している窒素原子と一緒にあって、窒素または酸素から選択されるヘテロ原子2個を含む3～8員の環状の基を形成し、ここで該環状の基は飽和であり、そして該環状の基は未置換であるもの、

で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているものであり、

pは整数0、1または2であるものであり、

R^7 は、

1. 1 水素原子、または、

10

20

30

40

50

1. 2 - (C₁-C₆)-アルキル、
であり、

R⁸は、

1. 1 水素原子、または

1. 2 - (C₁-C₆)-アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、またはフッ素でモノ～全置換されているもの、
である]

(上記において、アルキルは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、1-メチルブチル、イソペンチル、ネオペンチル、2,2-ジメチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、イソヘキシル、s-ブチル、t-ブチル、またはt-ペンチルであり、

アリールは、フェニル、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、または1-メチル-3-フェニル-プロピルであり、

ヘテロアリールは、チオフェン、またはチオピランである) の化合物少なくとも1種、および/またはその生理学的に忍容性のある塩および製薬上許容しうる担体を含有する医薬製剤。

【請求項7】

第V I I a 因子の阻害剤である請求項6記載の医薬製剤。

【請求項8】

血液の凝固または炎症性応答を抑制または低減するため、または、心臓血管障害、血栓塞栓性疾患または再狭窄の治療のための請求項6記載の医薬製剤。

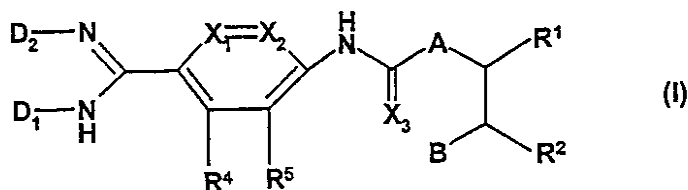
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は下記式 I :

【化1】



[式中、R¹、R²、R⁴、R⁵、D₁、D₂、X₁、X₂、X₃、AおよびBは後に記載する意味を有する] の化合物に関する。

【0002】

式 I の化合物は価値ある薬理活性化合物である。これらはセリンプロテアーゼ阻害剤として作用し、特に、強力な抗血栓作用を有し、例えば血栓塞栓性の疾患およびセリンプロテアーゼの活性が疾患の原因である他の疾患の治療および予防のために適している。好ましい標的は、血液凝固酵素、特に第V I I a 因子である。本発明の化合物は一般的に第V I I a 因子の望ましくない活性が存在するか、その疾患の治療または予防のために第V I I a 因子の阻害が意図される状態において適用できる。

【0003】

本発明は更にまた式 I の化合物の調製方法、特に医薬中の活性成分としてのその使用、およびそれらを含有する医薬品製剤に関する。

【0004】

正常な止血過程は凝固の開始、形成および凝血塊の溶解の間の複雑なバランスの結果である。血球、特定の血漿蛋白および血管表面の間の複雑な相互作用により、傷害や血液の損失が起こらない限り、血液の流動性は保持されている。多くの重要な疾患状態は異常な止血過程に関連している。例えば、アテローム性動脈硬化症のプラークの破裂による局所

的な血栓の形成は急性心筋梗塞および不安定狭心症の主な原因である。血栓溶解剤または経皮血管形成術の何れかによる閉塞性冠動脈血栓の治療は、損傷を受けた血管の急性の血栓溶解性の再開鎖を伴う場合がある。

【0005】

血栓の形成を制限するか防止するための安全で効果的な治療用抗凝固剤がなお必要とされている。

【0006】

広範に使用されてウィルスル血液凝固抑制剤、例えばヘパリンおよび関連の硫酸化多糖類、例えばLMWHおよび硫酸ヘパリンは、凝固過程の天然の調節物質、抗トロンビンI I Iのトロンビンおよび第X a因子への結合を促進することによりその抗凝固作用を発揮する。ヘパリンの抑制活性は主にトロンビンに向けられており、これは第X a因子よりも約100倍高速に不活性化される。ヒルジンおよびヒルログは現在臨床治験に付されている別の2種のトロンビン特異的抗凝固剤である。しかしながら、トロンビンを阻害するこれらの抗凝固剤には出血の合併症が伴う。ヒヒおよびイヌを用いた前臨床試験によれば、凝固カスケードの早期の段階に関っている酵素、例えば第X a因子または第V I I a因子を標的とすることにより、直接のトロンビン阻害剤で観察されていた出血の副作用を起こすことなく凝固塊形成を防止できる (L. A. Harker et al., Thromb. Hemostas. 74 (1995) 464)。

10

【0007】

モノクローナル抗体 (WO-A-92/06711) またはクロロメチルケトン不活性化第V I I a因子 (WO-A-96/12800およびWO-A-97/47651) を用いた第V I I a因子／組織因子触媒複合体の特異的阻害は、急性の動脈傷害または細菌性の敗血症に関連する血栓合併症により起こる血栓の形成を抑制する極めて有効な手段である。また第V I I a因子／組織因子活性の阻害はバルーン血管形成術の後の再狭窄を抑制することを示唆している実験的証拠も存在する (L. A. Harker et al., Haemostasis 26 (1996), S1:76)。ヒヒで出血試験が行なわれており、第V I I a因子／組織因子複合体の阻害は、治療効果および出血の危険性に関して、トロンビン、血小板および第X a因子の阻害を含む試験された如何なる抗凝固剤による方法よりも、安全性が高いことが示されている (L. A. Harker et al., Thromb. Hemostas. 74 (1995) 464)。

20

30

【0008】

好ましい性質を有する第V I I a因子の特異的阻害剤は医療の実施において多大な現実的価値を有すると考えられる。特に、第V I I a因子阻害剤は現在選択されている薬剤、例えばヘパリンおよび関連の硫酸化多糖類が無効であるか、僅かにのみ有効であるような状況下において有効である。第V I I a因子の特定の阻害剤は既に記載されている。EP-A-987274は例えば、第V I I a因子を阻害するトリペプチド単位を含む化合物を開示している。しかしながら、これらの化合物の性質はなお理想的なものではなく、有効であり、望ましくない副作用を起こさない、より低い分子量の第V I I a因子特異的血液凝固抑制剤への要望がある。

【0009】

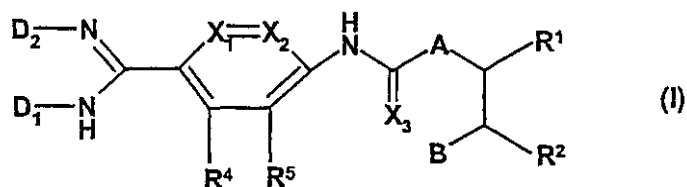
本発明はこの要望を、式Iの新しい第V I I a因子活性尿素誘導体を提供することにより満足する。

40

【0010】

即ち、本発明の主題は、下記式I：

【化 2】



[式中、 D_1 および D_2 は相互に独立して、

1. 水素原子、
2. $-C(O)-(C_1-C_6)$ -アルキル、
3. $-C(O)$ -アリール、
4. $-C(O)-(C_1-C_6)$ -アルキル-アリール、
5. $-C(O)-O-(C_1-C_6)$ -アルキル、
6. $-C(O)-O-(C_1-C_6)$ -アルキル-アリール、
7. $-C(O)-O-(C_1-C_6)$ -アリール、または、
8. $-NH_2$ 、

であるか、または、

D_1 は水素であって、そのとき D_2 は、

1. $-OH$ 、
2. $-O-C(O)-(C_1-C_6)$ -アルキル、
3. $-O-C(O)$ -アリール、
4. $-O-C(O)-(C_1-C_6)$ -アルキル-アリール、または、
5. $-NH_2$ 、

であるか、または、

D_2 が水素であって、そのとき D_1 は、

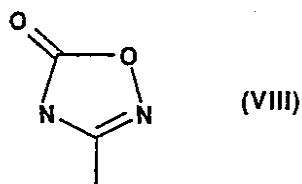
1. $-OH$ 、
2. $-O-C(O)-(C_1-C_6)$ -アルキル、
3. $-O-C(O)$ -アリール、
4. $-O-C(O)-(C_1-C_6)$ -アルキル-アリール、または、
5. $-NH_2$ 、

であるか、または、

【0011】

D_1 と D_2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、下記式VIII:

【化 3】



の環を形成するか、または、

D_1 と R^4 または D_2 と R^4 が一緒になって下記式VIIIa~VIIId:

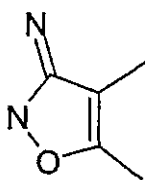
10

20

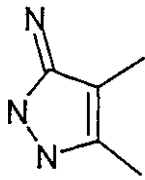
30

40

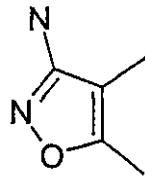
【化 4】



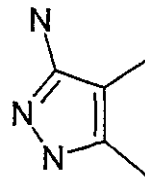
VIIIa



VIIIb



VIIIc



VIId

の環を形成し、

10

【0012】

X_1 および X_2 は相互に独立して、 R^4 によって置換された炭素原子からなる群から選択され、ただし、 R^4 は以下に定義するものおよび窒素原子であり、

R^4 および R^5 は相互に独立して、

1. 水素原子、
2. $-(C_1-C_6)-$ アルキル、
3. $-OH$ 、
4. $-O-(C_1-C_6)-$ アルキル、
5. ハロゲン、
6. $-NH_2$ 、または、
7. $-NO_2$ 、

20

であり、

X_3 は酸素原子、イオウ原子またはNHであり、

Aは、

1. $-X_4-$ 、ただし $-X_4-$ は、
 1. 1 共有結合、
 1. 2 $-CH_2-$ 、
 1. 3 $-CH(OH)-$ 、
 1. 4 $-CH(NH_2)-$ 、
 1. 5 $-CH(COOH)-$ 、
 1. 6 $-CH(CONH_2)-$ 、
 1. 7 $-CH(CH_2OH)-$ 、
 1. 8 $-CH(-CH_2NH_2)-$ 、
 1. 9 $-CH(-CH_2COOH)-$ 、または
 1. 10 $-CH(-CH_2CONH_2)-$ 、

30

であるもの、

2. $-N(R^3)-X_4-$ 、ただし $-X_4-$ は前述の通り定義され、そして R^3 は

- a) 水素原子、
- b) $-OH$ 、または、
- c) $-NH_2$ 、

40

であるもの、または

3. $-O-X_4-$ 、ただし $-X_4-$ は前述の通り定義されるもの、
- であり、

【0013】

R^1 と R^2 はそれらが連結している各炭素原子と一緒に、

1. $-$ アリール、ただしアリールは未置換であるか、または R^6 で相互に独立してモノまたはジ置換されているもの、

2. ヘテロアリール、ただしヘテロアリールは未置換であるか、または R^6 で相互に独立してモノまたはジ置換されているもの、

3. 3～8員の環状の基、ただし該環状の基は飽和または部分不飽和であり、そして、

50

未置換であるか、または R^6 または $=O$ で相互に独立してモノまたはジ置換されているもの、または

4. 窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子1、2、3または4個までを含む3～8員の環状の基、ただし該環状の基は飽和または部分不飽和であり、そして、未置換であるか、または R^6 または $=O$ で相互に独立してモノまたはジ置換されているもの、ただしここで、 R^6 は、

1. ハロゲン、
2. $-(CH_2)_n-OH$ 、ただし n が整数0、1または2であるもの、
3. $-(CH_2)_n-O-R^{10}$ 、ただし R^{10} が $-(C_1-C_6)$ -アルキルまたは $-(C_1-C_6)$ -アルキル-アリールであり、そして n は整数0、1または2であるもの、
4. $-(CH_2)_n-COOR^{11}$ 、ただし R^{11} が水素原子、 $-(C_1-C_6)$ -アルキルまたは $-(C_1-C_6)$ -アルキル-アリールであり、そして n は整数0、1または2であるもの、
5. $-(CH_2)_n-C(O)N(H)R^{12}$ 、ただし R^{12} が水素原子または $-(C_1-C_6)$ -アルキルであり、そして n は整数0、1または2であるもの、

10

6. $-NO_2$ 、
7. $-N(H)R^{12}$ 、ただし R^{12} が水素原子、ホルミル、アセチル、スルホニルメチル、アミドスルホニルまたは $-(C_1-C_6)$ -アルキルであるもの、
8. $-CF_3$ 、
9. $-SO_2-R^{13}$ 、ただし R^{13} がメチル、エチルまたは $-NH_2$ であるもの、

20

10. $-CN$ 、
11. $-(C_1-C_6)$ -アルキル、
12. $-(C_1-C_6)$ -アルキル-アリール、
13. -ヘテロアリール、
14. $-(C_1-C_6)$ -アルキル-ヘテロアリール、または、
15. -ヘテロシクロアルキル、

であるもの、

を形成し、

【0014】

Bは、

1. $-N(R^7)-(CH-(R^8))_p$ -アリール、
- ただしここでアリールは未置換であるか、

30

1. 1. $-(C_1-C_6)$ -アルキル、ただしアルキルは未置換であるか、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-O-R^{10}$ 、ハロゲン、アリールまたはヘテロアリールで相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

1. 2. $-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、ただしシクロアルキルは未置換であるか、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-O-R^{10}$ 、ハロゲン、アリールまたはヘテロアリールで相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

1. 3. $-CF_3$ 、

1. 4. $-CN$ 、

1. 5. $-NO_2$ 、

1. 6. ハロゲン、

40

1. 7. $-C(O)-O-R^{14}$ 、ただし R^{14} は水素原子であるか上記 R^6 と同様に定義されるもの、

1. 8. $-C(O)-(C_0-C_6)$ -アルキル、ただしアルキルは未置換であるか、上記 R^6 の場合と同様に相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

1. 9. $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル、ただしアルキルは未置換であるか、上記 R^6 の場合と同様に相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

1. 10. $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル-アリール、ただしアルキルおよびアリールは未置換であるか、上記 R^6 の場合と同様に相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

50

1. 11. $-O-(C_1-C_6)-$ アルキル-ヘテロアリール、ただしアルキルおよびヘテロアリールは相互に独立して未置換であるか、上記 R^6 の場合と同様に相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

1. 12. $-O-C(O)-S-(C_1-C_6)-$ アルキル、

1. 13. $-O-C(O)-(C_1-C_6)-$ アルキル-アリール、ただしアルキルおよびアリールは相互に独立して未置換であるか、上記 R^6 の場合と同様に相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

1. 14. $-O-C(O)-(C_1-C_6)-$ アルキル、ただしアルキルは未置換であるか、上記 R^6 の場合と同様に相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

1. 15. $-O-C(O)-(C_1-C_6)-$ アルキル-ヘテロアリール、ただしアルキルおよびヘテロアリール相互に独立して未置換であるか、上記 R^6 の場合と同様に相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

10

【0015】

1. 16. $-O-C(O)-$ アリール、ただしアリールは未置換であるか、上記 R^6 の場合と同様に相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

1. 17. $-O-C(O)-$ ヘテロアリール、ただしヘテロアリールは未置換であるか、上記 R^6 の場合と同様に相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

1. 18. $-O-C(O)-NH-(C_1-C_6)-$ アルキル-アリール、ただしアルキルおよびアリールは相互に独立して未置換であるか、上記 R^6 の場合と同様に相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

20

1. 19. $-O-C(O)-NH-(C_1-C_6)-$ アルキル、ただしアルキルは未置換であるか、上記 R^6 の場合と同様に相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

1. 20. $-O-C(O)-NH-(C_1-C_6)-$ アルキル-ヘテロアリール、ただしアルキルおよびヘテロアリールは相互に独立して未置換であるか、上記 R^6 の場合と同様に相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

1. 21. $-O-C(O)-NH-$ アリール、ただしアリールは未置換であるか、上記 R^6 の場合と同様に相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

1. 22. $-O-C(O)-NH-$ ヘテロアリール、ただしヘテロアリールは未置換であるか、上記 R^6 の場合と同様に相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

30

1. 23. アリール、ただしアリールは未置換であるか、上記 R^6 の場合と同様に相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

1. 24. $-O-$ アリール、ただし $-O-$ アリールは未置換であるか、上記 R^6 の場合と同様に相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

1. 25. ヘテロアリール、ただしヘテロアリールは未置換であるか、上記 R^6 の場合と同様に相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

1. 26. $-O-$ ヘテロアリール、ただし $-O-$ ヘテロアリールは未置換であるか、上記 R^6 の場合と同様に相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

【0016】

40

1. 27. $-(CH_2)_r-S(O)_s-R^{15}$ 、ただし $-R^{15}$ は、

a) $-OH$ 、ただし s が 2 である場合のみ、

b) $-(C_1-C_6)-$ アルキル、ただしアルキルは未置換であるか、上記 R^6 の場合と同様に相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

c) アリール、ただしアリールは未置換であるか、上記 R^6 の場合と同様に相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

d) $-(C_1-C_6)-$ アルキル-アリール、ただしアルキルおよびアリールは相互に独立して未置換であるか、上記 R^6 の場合と同様に相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

e) $-N(R^{16})_2$ 、ただし R^{16} は相互に独立して水素原子または $R^{15}a) \sim R^{15}d)$

50

の場合と同様に定義されるが、ただし n が 2 である場合のみ、
であり、

r は整数 0、1、2 または 3 であり、

s は整数 0、1 または 2 であるもの、

【0017】

1. 28. $-N(R^{17})_2$ 、ただし R^{17} は相互に独立して、

1. 28. 1. 水素原子、

1. 28. 2. $-(C_1-C_6)$ -アルキル、ただしアルキルは未置換であるか、上記アリールに関する置換基 1. 1 ~ 1. 27 の場合と同様に相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

1. 28. 3. アリール、ただしアリールは未置換であるか、上記アリールに関する置換基 1. 1 ~ 1. 27 の場合と同様に相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、またはアリール残基の隣接する炭素原子 2 個がジオキサン残基を形成するもの、

1. 28. 4. $-(C_1-C_6)$ -アルキル-アリール、ただしアルキルおよびアリールは相互に独立して未置換であるか、上記アリールに関する置換基 1. 1 ~ 1. 27 の場合と同様に相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、またはアリール残基の隣接する炭素原子 2 個がジオキサン残基を形成するもの、

1. 28. 5. ヘテロアリール、ただしヘテロアリールは未置換であるか、上記アリールに関する置換基 1. 1 ~ 1. 27 の場合と同様に、または $=O$ により、相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

1. 28. 6. $-(C_1-C_6)$ -アルキル-ヘテロアリール、ただしアルキルおよびヘテロアリールは相互に独立して未置換であるか、上記アリールに関する置換基 1. 1 ~ 1. 27 の場合と同様に相互に独立してまたは $=O$ によりモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

【0018】

1. 28. 7. $-C(O)-R^{18}$ 、ただし R^{18} は、

a) 水素原子、

b) $-(C_1-C_6)$ -アルキル、ただしアルキルは未置換であるか、上記 R^6 の場合と同様に相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

c) アリール、ただしアリールは未置換であるか、上記 R^6 の場合と同様に相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

d) $-(C_1-C_6)$ -アルキル-アリール、ただしアルキルおよびアリールは相互に独立して未置換であるか、上記 R^6 の場合と同様に相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、または、

e) ヘテロアリール、ただしヘテロアリールは未置換であるか、上記 R^6 の場合と同様に相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

f) $-(C_1-C_6)$ -アルキル-ヘテロアリール、ただしアルキルおよびヘテロアリールは相互に独立して未置換であるか、上記 R^6 の場合と同様に相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

1. 28. 8. $-C(S)-R^{18}$ 、ただし R^{18} は前述の通り定義されるもの、

1. 28. 9. $-C(O)-O-R^{18}$ 、ただし R^{18} は前述の通り定義されるもの、

1. 28. 10. $-C(O)-N(R^{18})_2$ 、ただし R^{18} は相互に独立して前述の通り定義されるもの、

1. 28. 11. $-S(O)-R^{18}$ 、ただし R^{18} は前述の通り定義されるもの、

1. 28. 12. $-S(O)_2-R^{18}$ 、ただし R^{18} は前述の通り定義されるもの、

1. 28. 13. $-S(O)-N(R^{18})_2$ 、ただし R^{18} は相互に独立して前述の通り定義されるもの、

1. 28. 14. $-S(O)_2-N(R^{18})_2$ 、ただし R^{18} は相互に独立して前述の通り

10

20

30

40

50

定義されるもの、

1. 28. 15. $-(C_3-C_6)$ -シクロアルキル、または、

1. 28. 16. 両方の R^{17} 残基がそれらが各々結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子 1、2、3 または 4 個を含む 3～8 員の環状の基を形成し、ここで該環状の基は飽和または部分飽和であり、該環状の基は未置換であるか、上記 R^6 の場合と同様に相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

であるもの、または

【0019】

1. 29. $-C(O)-N(R^{17})_2$ 、ただし R^{17} は相互に独立して上記 R^{17} の場合と同様に定義されるもの、

10

で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

2. $-N(R^{17})_2$ 、ただし R^{17} は相互に独立して上記 R^{17} の場合と同様に定義されるもの、

3. $-O-(CH-(R^8))_p$ -アリール、ただし R^8 、 p およびアリールは相互に独立して上記 R^8 、 p およびアリールの場合と同様に定義されるもの、

であるが、

ただし、A と B との間に単結合がある場合は、A と B は相互にシス型の立体配座であり、

p は整数 0、1 または 2 であるものであり、

20

R^7 は、

1. 1 水素原子、

1. 2 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、または、

1. 3 $-OH$ 、

であり、

R^8 は、

1. 1 水素原子、

1. 2 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、ただしアルキルは未置換であるか、またはフッ素でモノ～全置換されているもの、

1. 3 $-(C_2-C_6)$ -アルケニル、ただしアルケニルは未置換であるか、またはフッ素でモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

30

1. 4 $-(C_2-C_6)$ -アルキニル、ただしアルキニルは未置換であるか、またはフッ素でモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

1. 5 $-(C_0-C_3)$ -アルキル- (C_3-C_6) -シクロアルキル、ただしアルキルは未置換であるか、またはフッ素でモノ～全置換されているもの、

1. 6 $-CN$ 、

1. 7 アリール、ただしアリールは未置換であるか、または上記アリールに関する 1. 1. ～1. 28. における定義と同様に定義されているもの、

1. 8 ヘテロアリール、ただしヘテロアリールは未置換であるか、または上記アリールに関する 1. 1. ～1. 28. における定義と同様に定義されているもの、

40

1. 9 $-(C_0-C_2)$ -アルキル- $O-(C_1-C_6)$ -アルキル、
であり、

2. $-O-(CH-(R^8))_p$ -アリール、ただし R^8 は前述の通り定義されるもの、

3. $-N(R^7)-(CH-(R^8))_p$ -ヘテロアリール、ヘテロアリールは未置換であるか、または上記アリールに関する 1. 1. ～1. 28. における定義と同様に定義され、 R^7 、 R^8 および p は前述と同様に定義されるもの、

4. $-S-(CH-(R^8))_p$ -アリール、ただしアリール、 R^8 および p は前述と同様に定義されるもの、

である」の化合物、それらの全ての立体異性体およびいずれかの比率における混合物、および、生理学的に許容性のあるその塩である。

50

【0020】

本発明のさらなる主題は式 I の化合物であって、式中、

D_1 および D_2 は各々水素原子であるか、または、 D_1 は水素原子であり D_2 は $-OH$ であるか、または、 D_1 は $-OH$ であり D_2 は水素原子であり、

X_1 および X_2 は相互に独立して $-CH-$ 残基または窒素原子であり、

R^4 および R^5 は相互に独立して水素原子またはハロゲンであり、

X_3 は酸素原子であり、

A は $-NH-$ または $-NH-CH_2-$ であり、

R^1 および R^2 はそれらが結合している各炭素原子と一緒にあって、

1. フェニル、ただし未置換であるか、ハロゲン、 $-CF^3$ 、 $-(CH_2)-OH$ 、 $-(CH_2)-C(O)-O-CH_3$ または $-(CH_2)-COOH$ で置換されているもの、 10

2. チオフェニル、ただし未置換であるか、 $-(CH_2)-OH$ または $-(CH_2)-COOH$ で置換されているもの、

3. ナフチル、ただし未置換であるか、 $-(CH_2)-OH$ または $-(CH_2)-COOH$ で置換されているもの、
を形成し、

B は、

1. $-N(R^7)-(CH-(R^8))_p$ -アリール、

ただしアリールはインダニル、フェニル、テトラリニルまたはナフタリニルであり、これらは未置換であるか、または相互に独立して、 20

1. 1. $-C(O)-N(R^{17})_2$ 、ただし R^{17} は相互に独立して、

1. 1. 1. 水素原子、

1. 1. 2. フェニル、ただしフェニルは未置換であるか、または、

1. 1. 2. 1. $-(C_1-C_6)$ -アルキル、ただしアルキルは未置換であるか、ハロゲンで相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

1. 1. 2. 2. ハロゲン、ただし Cl、F および J の群から選択されるもの、

1. 1. 2. 3. $-C(O)-O-R^{14}$ 、ただし R^{14} は水素原子またはメチルまたはエチルであるもの、

1. 1. 2. 4. $-O-(C_1-C_3)$ -アルキル、ただし各アルキル残基は未置換であるか、または、Cl、F および J で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、 30

1. 1. 2. 5. $-O-(C_1-C_3)$ -アルキル-フェニル、ただしフェニルおよびアルキル相互に独立して未置換であるか、Cl、F および J で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

1. 1. 2. 6. フェニル、ただしフェニルは未置換であるか、Cl、F および J で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

1. 1. 2. 7. $-O$ -フェニル、ただしフェニルは未置換であるか、Cl、F および J で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているもの、

1. 1. 2. 8. $-(CH_2)_r-S(O)_s-R^{15}$ 、ただし $-R^{15}$ はメチル、エチルまたは $N(R^{16})_2$ であり、 R^{16} はメチルまたはエチルであり、そして r は整数 0 または 1 であり、 s は整数 1 または 2 であるもの、 40

で相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているか、または、フェニル残基の隣接する炭素原子 2 個がジオキサン残基を形成しているもの、

【0021】

1. 1. 3. $-(C_1-C_6)$ -アルキル-フェニル、ただしアルキルおよびフェニルは相互に独立して未置換であるか、上記フェニルに関する置換基 1. 1. 2. 1. ~ 1. 1. 2. 8. と同様に定義され、 R^7 、 R^8 および p は前述と同様に相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているか、または、フェニル残基の隣接する炭素原子 2 個がジオキサン残基を形成しているもの、

1. 1. 4. ヘテロアリール、ただしヘテロアリールはイミダゾリル、イソベンゾフ 50

ラン、ベンズイミダゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、ベンゾキサゾリル、チアゾリル、チオフェニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、インドリニルまたはピリジニルの群から選択され、そして未置換であるか、または、相互に独立してフェニルでモノ、ジまたはトリ置換されているか、または、上記フェニルに関する置換基 1. 1. 2. 1. ~ 1. 1. 2. 8. と同様に定義されるか、または、=Oであるもの、

1. 1. 5. $-(C_1-C_6)$ -アルキル-ヘテロアリール、ただしヘテロアリールはイミダゾリル、イソベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、ベンゾキサゾリル、チアゾリル、チオフェニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、インドリニルまたはピリジニルの群から選択され、そしてアルキルおよびヘテロアリールは相互に独立して未置換であるか、または、相互に独立してフェニルでモノ、ジまたはトリ置換されているか、または、上記フェニルに関する置換基 1. 1. 2. 1. ~ 1. 1. 2. 8. と同様に定義されるか、または、=Oであるもの、または、

10

1. 1. 6. 両方の R^{17} 残基がそれらが各々結合している窒素原子と一緒にあって、モルホリニル、インダゾリル、インドリル、インドリニル、アジリジニル、ピラゾリル、ピラジノリル、ピロリジニル、ピロリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、チオモルホリニル、ピリダジノリジニル、ピリダジノリニル、イソインドリルの群から選択される 3~8 員の環状の基を形成し、該環状の基は未置換であるか、または、フェニルで相互に独立してモノ、ジまたはトリ置換されているか、または上記フェニルに関する置換基 1. 1. 2. 1. ~ 1. 1. 2. 8. と同様に定義されるか、または、=Oであるもの、または、

20

1. 1. 7. $-(C_3-C_6)$ -シクロアルキル、であり、

【0022】

1. 2. C1、
1. 3. F、
1. 4. Br、
1. 5. $-CF_3$ 、
1. 6. $-NO_2$ 、
1. 7. フェニル、
1. 8. フェニルオキシ、
1. 9. ベンジルオキシ、
1. 10. メチル、
1. 11. メトキシ、
1. 12. カルボキシル、
1. 13. カルボキシルアルキル、または、
1. 14. カルボキシルアルキルフェニル、

30

でモノ~ジ置換されており、

p は整数 0 または 1 であり、

R^7 は水素原子であり、

R^8 は、

40

1. 1 水素原子、

1. 2 $-(C_1-C_2)$ -アルキル、ただし未置換であるか、または全ての水素原子がフッ素で置換されているもの、

1. 3 $-CN$ 、

1. 4 フェニル、ただしフェニルは未置換であるか、またはメトキシまたはハロゲンでモノまたはジ置換されているもの、

1. 5 $-(C_0-C_2)$ -アルキル- $O-(C_1-C_4)$ -アルキル、

1. 6 シクロプロピルメチル、または、

1. 7 エチニル、

であるもの、

50

【0023】

2. $-\text{O}-(\text{CH}-(\text{R}^8))_p$ -フェニル、ただし R^8 および p は前述の通り定義されるものの、

3. $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$ 、ただし R^{17} は相互に独立して水素原子またはアジリジン、オキシラン、アゼチジン、ピロール、フラン、チオフエン、ジオキサール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、ピリジン、ピラン、チオピラン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1, 4-ジオキシン、1, 2-オキサジン、1, 3-オキサジン、1, 4-オキサジン、1, 2-チアジン、1, 3-チアジン、1, 4-チアジン、1, 2, 3-トリアジン、1, 2, 4-トリアジン、1, 3, 5-トリアジン、アゼピン、1, 2-ジアゼピン、1, 3-ジアゼピン、1, 4-ジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、1, 3-ベンゾジオキサール、ベンゾ[1, 4]ジオキシン、4H-ベンゾ[1, 4]オキサジン、インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、キノリン、イソキノリン、クロマン、イソクロマン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、ピリドイミダゾール、ピリドピリジンおよびピリドピリミジンの群から選択されるヘテロアリール残基、ただし未置換であるか、または、Br、Cl、F、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、フェニル、フェノキシ、メチル、ベンジル、ベンジルオキシ、メチル、メトキシ、カルボキシ、カルボキシアルキルまたはカルボキシアルキルアリールでモノ置換されているもの、

である上記化合物である。

【0024】

本発明のさらなる主題は式 I の化合物であって、式中、

D_1 および D_2 は各々水素原子であり、

X_1 および X_2 は各々 $-\text{CH}-$ 残基であり、

R^4 および R^5 は各々水素原子であり、

X_3 は酸素原子であり、

A は $-\text{NH}-$ または $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ であり、

R^1 および R^2 はそれらが結合している各炭素原子と一緒にあって、

1. フェニル、ただし未置換であるか、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ または $-(\text{CH}_2)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$ で置換されているもの、

2. チオフエン、ただし $-(\text{CH}_2)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$ または $-(\text{CH}_2)-\text{COOH}$ で置換されているもの、

3. ナフチル、

を形成し、

【0025】

B は、

1. $-\text{N}(\text{R}^7)-(\text{CH}-(\text{R}^8))_p$ -フェニル、

ただしフェニルは未置換であるか、または、

1. 1. $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{17})_2$ 、ただし R^{17} は相互に独立して、

1. 1. 1. 水素原子、

1. 1. 2. フェニル、ただしフェニルは未置換であるか、または、

1. 1. 2. 1. $-(\text{CH}_2)_r-\text{S}(\text{O})_s-\text{R}^{15}$ 、ただし $-\text{R}^{15}$ はメチルまたは $\text{N}(\text{R}^{16})_2$ であり、 R^{16} はメチルであり、そして r は整数 0 または 1 であり、 s は整数 1 または 2 であるもの、または、

1. 1. 3. $-(\text{C}_1-\text{C}_2)-$ アルキル-フェニル、ただしフェニルは未置換であるか、上記フェニルに関する置換基 1. 1. 2. 1. と同様にモノ置換されているもの、

1. 1. 4. ヘテロアリール、ただしヘテロアリールはベンゾキサゾリル、モルホリニル、イソベンゾフラニル、チオフエニルまたはピリジニルであり、そして、未置換であるかフェニルまたは $=\text{O}$ でモノ置換されているもの、または、

1. 1. 5. $-(C_3-C_6)$ -シクロアルキル、

p は整数 0 または 1、

R^7 は水素原子、

R^8 は水素原子またはメチル

であるもの、

で相互に独立してモノまたはジ置換されているもの、または

2. $-N(R^{17})_2$ 、ただし R^{17} は相互に独立して水素原子またはピリジニルであり、これは未置換であるか、またはベンジルでモノ置換されているもの、である、上記化合物である。

【0026】

本明細書において、アルキルという用語は、最も広範な意味において、線状、即ち直鎖、または、分枝鎖であることができ、そして非環状または環状の基であるか、または非環状および環状のサブユニットのいずれかの組み合わせを有する炭化水素残基を指すものとする。更にまた、アルキルという用語は、本明細書においては、飽和の基ならびに不飽和の基を包含するものとし、後者の基は 2 重結合および／または 3 重結合を 1 個以上例えば、1 個、2 個または 3 個含むが、ただし、2 重結合は芳香族系が生じるような状態で環状のアルキル基内にあってはならないものとする。全てのこれらの記述は、アルキル基が別の基上の置換基として存在する場合、例えばアルコキシ基（アルキル-O-）、アルコキシカルボニル基またはアリーラルアルキル基の場合にも適用するものとする。炭素原子 1、2、3、4、5 または 6 個を含むアルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシル、全てのこれらの基の n-異性体、イソプロピル、イソブチル、1-メチルブチル、イソペンチル、ネオペンチル、2, 2-ジメチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、イソヘキシル、s-ブチル、t-ブチルまたは t-ペンチルである。「 (C_0-C_6) -アルキル」という用語は炭素原子 0、1、2、3、4、5 または 6 個を含むアルキル基であり、「 (C_0) -アルキル」の場合は、共有結合が生じる。

【0027】

不飽和のアルキル基は例えば、アルケニル基、例えばビニル、1-プロペニル、2-プロペニル（=アリル）、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、5-ヘキセニルまたは 1, 3-ペンタジエニル、または、アルキニル基、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル（=プロパルギル）または 2-ブチニルである。アルキル基はまた、それらが置換されている場合は不飽和であることもできる。

【0028】

環状アルキル基の例は環炭素原子 3、4、5、6 または 7 個を含むシクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり、これらは置換および／または未置換であってよい。不飽和の環状アルキル基および不飽和のシクロアルキル基、例えばシクロペンテニルまたはシクロヘキセニルはいずれかの炭素原子を介して結合することができる。本明細書においては、アルキルという用語はまた、シクロアルキル置換アルキル基、例えばシクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、1-シクロプロピルエチル、1-シクロブチルエチル、1-シクロペンチルエチル、2-シクロプロピルエチル、2-シクロブチルエチル、2-シクロペンチルエチル、3-シクロプロピルプロピル、3-シクロブチルプロピル等も包含し、このような基において、シクロアルキルサブグループ並びに非環状の従属基（サブ基）は不飽和および／または飽和であることができる。

【0029】

当然ながら、環状アルキル基は炭素原子少なくとも 3 個を含まなければならない、そして、不飽和のアルキル基は炭素原子少なくとも 2 個を含まなければならない。即ち、 (C_1-C_6) -アルキルのような基は特に、飽和非環状の (C_1-C_6) -アルキル、 (C_3-C_7) -シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル基、例えば (C_3-C_7) -シクロアル

10

20

30

40

50

キル- (C_1-C_3) - アルキル、ただし炭素原子の総数は4～7の範囲であるもの、および、不飽和の (C_2-C_6) - アルキル、例えば (C_2-C_6) - アルケニルまたは (C_2-C_6) - アルキニルを包含するものとする。同様に、(C_1-C_4) - アルキルのような基は特に飽和非環状の (C_1-C_4) - アルキル、(C_3-C_4) - シクロアルキル、シクロプロピル-メチル、および、不飽和の (C_2-C_4) - アルキル、例えば (C_2-C_4) - アルケニルまたは (C_2-C_4) - アルキニルを包含するものとする。

【0030】

アリールという用語は共役 π 電子系を有する炭素環少なくとも1個が存在する単環または多環の炭化水素残基を指す。アリール基は炭素原子6～14個を含む。アリール基の例はフェニル、ナフチル、インダニル、テトラリニル、ビフェニリル、フルオレニルまたはアントラセニルである。好ましい (C_6-C_{10}) - アリール基はフェニルまたはナフチルである。特段の記載が無い限り、そして、式Iの化合物の定義において示されるアリール基に結合している如何なる特定の置換基とも無関係に、アリール基、例えばフェニル、ナフチルまたはフルオレニルは一般的に未置換であるか、同じかまたは異なる置換基1個以上、例えば1個、2個または3個で置換されていることができる。アリール基は如何なる所望の位置を介して結合することもでき、そして、置換されたアリール基においては、置換基はいかなる所望の位置にあることもできる。

【0031】

モノ置換フェニル基において、置換基は2位、3位または4位に位置することができ、3位および4位が好ましい。フェニル基が置換基2個を有する場合は、それらは2, 3位、2, 4位、2, 5位、2, 6位、3, 4位または3, 5位に位置することができる。置換基3個を有するフェニル基の場合は、置換基は、2, 3, 4位、2, 3, 5位、2, 3, 6位、2, 4, 5位、2, 4, 6位または3, 4, 5位に位置することができる。ナフチル基は1-ナフチルおよび2-ナフチルであることができる。置換されたナフチル基において、置換基は如何なる位置にあることもでき、例えば、モノ置換された1-ナフチル基の場合は、2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-または8位に、そしてモノ置換された2-ナフチル基の場合は、1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-または8位にあることができる。ビフェニリル基はビフェニル-2-イル、ビフェニル-3-イルまたはビフェニル-4-イルであることができる。フルオレニル基は1-, 2-, 3-, 4-または9位を介して結合することができる。9位を介して結合しているモノ置換フルオレニル基においては、置換基は好ましくは1-, 2-, 3-または4位に存在する。

【0032】

アリール基に関して上記した記述はアリール基から誘導された2価の基、即ちアリーレン基、例えば未置換であるか置換された1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレンまたは1, 4-フェニレンであることができるフェニレン、または、未置換であるか置換された1, 2-ナフタレンジイル、1, 3-ナフタレンジイル、1, 4-ナフタレンジイル、1, 5-ナフタレンジイル、1, 6-ナフタレンジイル、1, 7-ナフタレンジイル、1, 8-ナフタレンジイル、2, 3-ナフタレンジイル、2, 6-ナフタレンジイルまたは2, 7-ナフタレンジイルであることができるナフチレンにも相応に適用される。上記した記述はアリールアルキル基におけるアリール従属基にも相応に適用される。やはり未置換であるかアリール従属基並びにアルキル従属基において置換されたアリールアルキル基の例は、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1-メチル-3-フェニル-プロピル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、1-(1-ナフチル)エチル、1-(2-ナフチル)エチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチルまたは9-フルオレニルメチルである。所記した記述は全て、形成される環に縮合してよい芳香族環にも相応に適用される。

【0033】

「ヘテロアリール」という用語は親の単環または2環の複素環系内に3, 4, 5, 6, 7, 8, 9または10環原子を含む基を包含する。単環のヘテロアリール基において、複

10

20

30

40

50

素環は好ましくは、3員、4員、5員、6員または7員の環であり、特に好ましくは5員または6員の環である。2環のヘテロアリール基においては、好ましくは2個の縮合環が存在し、うち1つは5員または6員の複素環であり、もう1つは5員または6員の複素環または炭素環であり、即ち、2環のヘテロアリールは好ましくは環原子8、9または10個を含み、特に好ましくは環原子9または10個を含む。

【0034】

ヘテロアリールは環内に2重結合を含まない飽和の複素環系並びに環内に2重結合1個以上、例えば1個、2個、3個、4個または5個を含む1不飽和および多不飽和の複素環系を包含するが、形成される環形は安定なものでなければならない。不飽和の環は部分不飽和または非芳香族であってよく、或いは、これらは芳香族であってよく、即ち、ヘテロアリール基の環内の2重結合は共役 π 電子系が生じるような状態で配列してよい。ヘテロアリール基内の芳香族環は5員または6員の環であってよく、即ち、ヘテロアリール基内の芳香族基は環原子5～10個を含む。即ち、ヘテロアリール基内の芳香族環は5員または6員の単環の複素環、および、5員環2個、5員環1個と6員環1個、または6員環2個よりなる2環の複素環を包含する。ヘテロアリール基内の2環式の芳香族基の場合は、環の一方および両方がヘテロ原子を含んでいてよい。

【0035】

芳香族ヘテロアリール基はまた慣用的な用語のヘテロアリールにより指してもよく、これらについてはヘテロアリールに関する上記および後述する全ての定義および説明を相応に適用する。ヘテロアリール基を示す複素環系における飽和／不飽和これらの説明は、式Iの化合物に存在できる如何なる他の複素環系、例えば R^1 と R^2 がそれらと結合している炭素原子と一緒になって結合して生じる環、および、この環に縮合してよい環系にも相応に適用される。

【0036】

ヘテロアリール基および他の複素環基において、好ましくは窒素、酸素およびイオウ原子から選択される同じかまたは異なるヘテロ原子1個または2個が存在する。一般的に、環ヘテロ原子は、得られる複素環系が当該分野で知られており、薬剤中の従属基として安定である限り、如何なる所望の組み合わせおよび如何なる所望の相対的位置に存在することもできる。ヘテロアリール基および他の複素環基を誘導できる複素環の親構造の例は、アジリジン、オキシラン、アゼチジン、ピロール、フラン、チオフェン、ジオキソール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、ピリジン、ピラン、チオピラン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1, 4-ジオキシン、1, 2-オキサジン、1, 3-オキサジン、1, 4-オキサジン、1, 2-チアジン、1, 3-チアジン、1, 4-チアジン、1, 2, 3-トリアジン、1, 2, 4-トリアジン、1, 3, 5-トリアジン、アゼピン、1, 2-ジアゼピン、1, 3-ジアゼピン、1, 4-ジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、1, 3-ベンゾジオキソール、ベンゾ[1, 4]ジオキシン、4H-ベンゾ[1, 4]オキサジン、インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、キノリン、イソキノリン、クロマン、イソクロマン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、ピリドイミダゾール、ピリドピリジン、ピリドピリミジン等、並びに炭素環の縮合により上記複素環から生じる環系、上記複素環の例えばベンゾ縮合、シクロペンター縮合、シクロヘキサー縮合またはシクロヘプター縮合誘導体である。

【0037】

上記したヘテロアリール名の多くが不飽和または芳香族環系の化学名であるという事実はヘテロアリール基および他の複素環基が対応する不飽和の環系から誘導されるのみであるということを意味するものではない。ここでの名称は環の大きさおよび複素環原子の数およびその相対的位置に関して環系を記述するためのみ用いている。

【0038】

ヘテロアリール基および他の如何なる複素環基も如何なる環炭素原子を介して結合して

もよく、そして、窒素複素環の場合は如何なる適当な環窒素原子を適宜介してよい。即ち、例えばピロリル基はピロールー1-イル、ピロールー2-イルまたはピロールー3-イルであることができ、ピロリジニル基はピロリジンー1-イル(=ピロリジノ)、ピロリジンー2-イルまたはピロリジンー3-イルであることができ、ピリジニル基はピリジンー2-イル、ピリジンー3-イルまたはピリジンー4-イルであることができ、ピペリジニル基はピペリジンー1-イル(=ピペリジノ)、ピペリジンー2-イル、ピペリジンー3-イルまたはピペリジンー4-イルであることができる。フリルはフランー2-イルまたはフランー3-イルであることができ、チエニルはチオフェンー2-イルまたはチオフェンー3-イルであることができ、イミダゾリルはイミダゾールー1-イル、イミダゾールー2-イル、イミダゾールー4-イルまたはイミダゾールー5-イルであることができ、1, 3-オキサゾリルは1, 3-オキサゾールー2-イル、1, 3-オキサゾールー4-イルまたは1, 3-オキサゾールー5-イルであることができ、1, 3-チアゾリルは1, 3-チアゾリルー2-イル、1, 3-チアゾリルー4-イルまたは1, 3-チアゾリルー5-イルであることができ、ピリミジニルはピリミジンー2-イル、ピリミジンー4-イル(=ピリミジンー6-イル)またはピリミジンー5-イルであることができ、ピペラジニルはピペラジンー1-イル(=ピペラジンー4-イル=ピペラジノ)またはピペラジンー2-イルであることができる。インドリルはインドールー1-イル、インドールー2-イル、インドールー3-イル、インドールー4-イル、インドールー5-イル、インドールー6-イルまたはインドールー7-イルであることができる。同様に、ベンズイミダゾリル、ベンゾキサゾリルおよびベンゾチアゾール基も2位を介して、そして4、5、6および7位の何れを介しても結合することができる。キノリニルはキノリンー2-イル、キノリンー3-イル、キノリンー4-イル、キノリンー5-イル、キノリンー6-イル、キノリンー7-イルまたはキノリンー8-イルであることができ、イソキノリニルはイソキノリンー1-イル、イソキノリンー3-イル、イソキノリンー4-イル、イソキノリンー5-イル、イソキノリンー6-イル、イソキノリンー7-イルまたはイソキノリンー8-イルであることができる。キノリニルおよびイソキノリニルに関して示した位置の何れかを介して結合する以外に、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニルおよび1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニルはまたそれぞれ1位および2位における窒素原子を介して結合することもできる。

【0039】

「3～8員の環状の基、ただし該環状の基は飽和または部分飽和である」という表現は置換および／または未置換であることができるシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルのような環炭素原子3、4、5、6、7または8個を含むシクロアルキル基のような環状のアルキル基を指す。不飽和の環状アルキル基および不飽和のシクロアルキル基は例えばシクロペンテニルまたはシクロヘキセニルである。

【0040】

「窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子1、2、3または4個を含む3～8員の環状の基、ただし該環状の基は飽和または部分飽和である」という表現は、飽和または部分不飽和であり、このため、上記した複素環自体からのみならずその部分的または完全に水素化された類縁体から、そして適宜その更に不飽和度の高い類縁体から誘導されるヘテロアリール基を指す。完全または部分的に水素化された前記複素環の類縁体の例としては、以下のもの、即ち：ピロリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、1, 3-ジオキサラン、2-イミダゾリン、イミダゾリジン、4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール、1, 3-オキサゾリジン、4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール、1, 3-チアゾリジン、パーヒドロ-1, 4-ジオキサン、ピペラジン、パーヒドロ-1, 4-オキサジン(=モルホリン)、2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキサリン、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン、パーヒドロ-1, 4-チアジン(=チオモルホリン)、パーヒドロアゼピン、インドリン、イソインドリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン等を挙げることができる。

【0041】

「ハロゲン」という用語はフッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味するものとする。

【0042】

式 I の化合物中に存在する光学活性炭素原子は相互に独立して R 配置または S 配置であることができる。式 I の化合物は純粋なエナンチオマーまたは純粋なジアステレオマーの形態であるか、または、エナンチオマーおよび／またはジアステレオマーの混合物の形態、例えばラセミ体の形態であることができる。本発明は純粋なエナンチオマーおよびエナンチオマーの混合物並びに純粋なジアステレオマーおよびジアステレオマーの混合物に関する。本発明は式 I の立体異性体の 2 種または 2 種以上の混合物を包含し、混合物中の立体異性体の全ての比率を包含する。式 I の化合物が E 異性体または Z 異性体（またはシス異性体またはトランス異性体）として存在することができる場合は、本発明は純粋な E 異性体および純粋な Z 異性体および全ての比率の E / Z 混合物に関する。本発明はまた式 I の化合物の全ての互変異体も包含する。

10

【0043】

E / Z 異性体を含むジアステレオマーは例えばクロマトグラフィーにより個々の異性体に分離することができる。ラセミ体は慣用的な方法、例えばキラル相上のクロマトグラフィー、または、分割、例えば光学活性な酸または塩基を用いて得られるジアステレオマー塩の結晶化により、2 種のエナンチオマーに分離することができる。式 I の立体化学的に均一な形態の化合物もまた立体化学的に均一な出発物質を用いることにより、または、立体選択的な反応を用いることにより得ることができる。

20

【0044】

式 I の化合物の生理学的に許容性のある塩は生理学的に許容される、特に製薬上利用可能な塩である非毒性の塩である。酸性の基、例えばカルボキシ基 COOH を含有する式 I の化合物のこのような塩は、例えばアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩およびカルシウム塩であり、また、生理学的に許容性のある第 4 アンモニウムイオン、例えばテトラメチルアンモニウムまたはテトラエチルアンモニウムとの塩、およびアンモニアおよび生理学的に許容性のある有機アミン、例えばメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、エタノールアミンまたはトリス（2-ヒドロキシエチル）アミンとの酸付加塩である。式 I の化合物に含まれる塩基性の基、例えばアミノ基またはアミジノ基は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸またはリン酸のような無機酸と、または、ギ酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、マロン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、メタンスルホン酸または p-トルエンスルホン酸のような有機のカルボン酸およびスルホン酸と、酸付加塩を形成する。本発明はまた、塩基性の基 2 個を含む式 I の化合物の、1 または 2 等量の酸との酸付加塩も包含する。

30

【0045】

式 I の化合物の塩は当業者の知る慣用的な方法、例えば式 I の化合物を溶媒または希釈剤中で無機または有機の酸と混合するか、または他の塩から陽イオン交換または陰イオン交換により得ることができる。本発明は、生理学的許容性が低いために直接医薬中に用いるには適さないが、例えば式 I の化合物を更に化学修飾するための中間体として、または、生理学的に許容性のある塩の調製のための出発物質として適している式 I の化合物の全ての塩も包含する。

40

【0046】

式 I の化合物の酸付加塩中に存在してよい上記した酸のアニオンはまた、それらがトリアルキルアンモニオ置換基のような正荷電された基、即ち正荷電された窒素原子または複素環基内の第 4 化された環窒素原子を介して結合した式： $(\text{アルキル})_3\text{N}^+$ の基 1 個以上を含む場合は、式 I の化合物中に存在してよいアニオンの例でもある。一般的に式 I の化合物は、それがトリアルキルアンモニオのような永久的に正荷電された基を含む場合は 1 個以上の生理学的に許容性のあるアニオンまたは対イオンとしてのアニオン等価物を含む。塩基性の基または正荷電された基および酸性の基、例えばアミジノ基およびカルボキ

50

シル基を同時に含む式 I の化合物もまた本発明に同様に包含される両性イオン（ベタイン）として存在できる。

【0047】

本発明は更に式 I の化合物の全ての溶媒和物、例えば水和物またはアルコール付加物を包含する。本発明はまた式 I の化合物の誘導体および修飾物、例えばプロドラッグ、保護された形態および他の生理学的に許容性のある誘導体、例えば酸性の基のエステルおよびアミド、並びに、式 I の化合物の活性代謝産物も包含する。

【0048】

本発明はまた式 I の化合物を得ることができる調製方法にも関する。式 I の化合物は一般的に、式 I からレトロ合成的に誘導できるフラグメント（またはブロック基）2 個以上の連結により調製できる。式 I の化合物の調製において、合成工程の間に望ましくない反応または副反応をもたらし恐れのある官能基は、後に所望の官能基に変換される前駆体の形態で、導入することが合成過程で好都合または必要である。前駆体基の例としては、後にアミジノ基に変換されるシアノ基、またはアミノ基に変換されるニトロ基を挙げることができる。官能基上に存在してよい保護基（またはビルディングブロック）は、ヒドロキシ、カルボン酸、アミノおよびアミジノ基の保護基としての、アリル、*t*-ブチル、ベンジル、アリルオキシカルボニル（Alloc）、*t*-ブトキシカルボニル（Boc）、ベンジルオキシカルボニル（Z）および 9-フルオレニルメトキシカルボニル（Fmoc）を包含する。

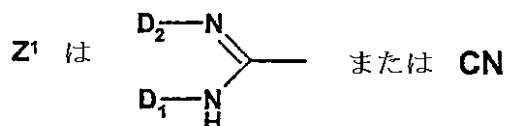
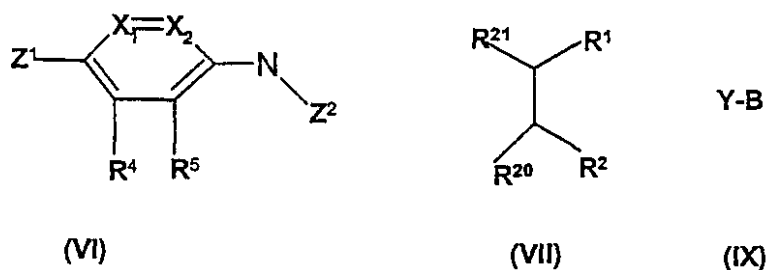
【0049】

特に、式 I の化合物の調製においては、1 回以上の縮合反応および／またはアルキル化および／または付加反応、例えばアミドカップリングを行なうことにより、即ち、ビルディングブロック 1 つのカルボン酸と別のビルディングブロックのアミノ基との間にアミド結合を形成するか、または、例えばイソシアネート／イソチオシアネートとカルボニル基の片側のアミノ化合物を反応させて尿素を形成することにより、ビルディングブロックを連結することができる。

【0050】

例えば、式 I の化合物は、下記式 VI、VII および IX：

【化 5】



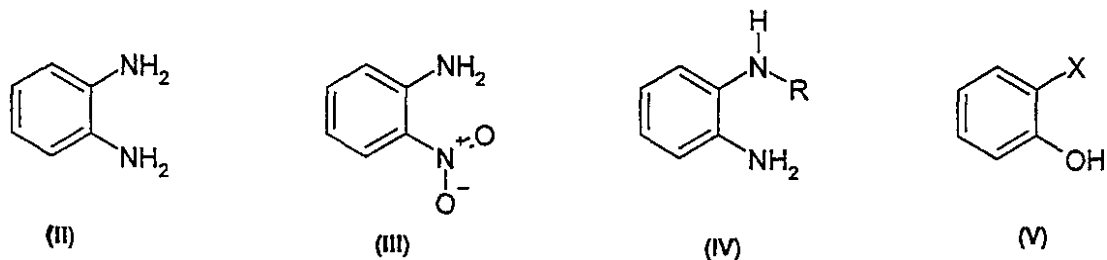
[式中、 R^{21} は $-OH$ 、 $-NR^7$ 、 F または $-SH$ 、酸クロリド、エステル、例えば $-(C_1-C_4)$ -アルキルエステル、または活性化エステル、または混成無水物、またはイソシアネートまたはカルボン酸のカップリング試薬との反応により形成される何れか別の活性化された物質であり、 Y は水素原子であり、 R^{20} は $-OH$ 、 $-NR^7$ 、 F または $-SH$ であり、 Z^2 は水素原子、イソシアネートの部分またはクロロカルボニルの部分またはイミダゾリドまたは関連の活性化された物質であり、そして、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 D_1 、 D_2 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 A および B は式 I の場合と同様に定義される] のビルディングブロックを、それ自体公知の方法において、式 VI 中に示した Z^2 誘導体と式 VII 中

に示した R^{21} 基との間の結合、および、式 I X において示した Y 誘導体と式 V I I において示した R^{20} 基との間の結合を形成することにより、連結することにより調製することができる。

【0051】

例えば下記式 I I ~ V :

【化6】



10

〔式中 X は NH_2 、 NO_2 または NHR である〕に示すようないわゆる中心骨格（セントラルスカフォード）を用いて合成を開始することが有用である。

【0052】

例えば、これらの中心骨格は、場合により、合成の間にアミノまたはアルコール基への容易な相互変換が可能であるように保護されるかまたはそのような修飾をされている官能基に対しては、ジアミノまたはヒドロキシアミノアリアルにより示される。即ち、アミノ基の代わりに、例えば式 I I I で示されるニトロ前駆体、またはそれ自体好ましくは式 I I I の化合物から調製される式 V で示される保護された／修飾されたジアミノ型を出発物質として使用することができる。当然ながら、式 V 中に示されるヒドロキシ化合物の何れかから出発することも可能である。記載したフェニル化合物の代わりに、他の類似のアリアルまたはヘテロアリアル化合物も使用できる。

20

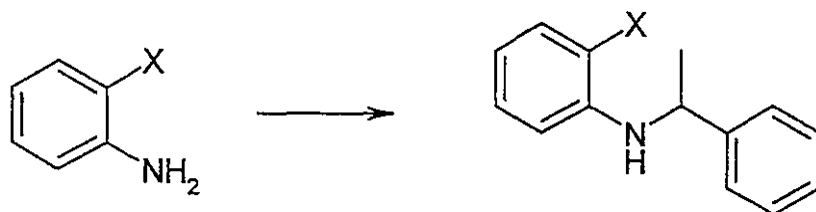
【0053】

これら、または関連の中心骨格の 1 つをまずそれぞれのハロゲン化合物により示される側鎖 B（式 I 中）、即ちブロミド、クロリドまたは活性化アルコール、例えばトシレート、メシレートまたはトリフルオロメタンスルホネートの適当な誘導体と反応させ、アミンまたはアルコール部分のアルキル化生成物を得る。1 つの代表例を以下に示す。アルキル化反応または W i l l i a m s o n 合成の代わりに、特に側鎖 B またはその一部を担持しているフェノールおよび脂肪族第 2 アルコール・チオールとの間のエーテル結合の形成のためには、ミツノブ（M i t s u n o b u）反応を使用してもよい。

30

【0054】

【化7】



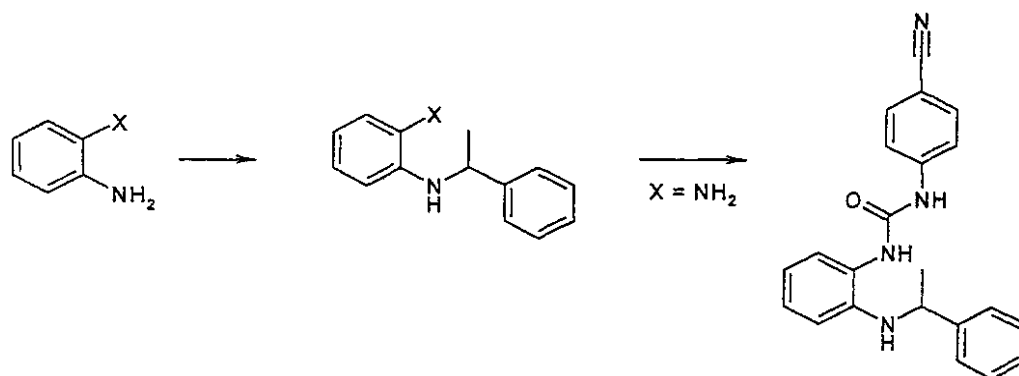
40

【0055】

次に例えば尿素、チオ尿素またはアミドの形成を、場合により保護基の脱離または中央骨格の第 2 の官能基の相互変換の後に行なう。例えば単純な尿素誘導体が望まれる場合は、これは 4-シアノフェニルイソシアネートとなる。記載したフェニル誘導体の代わりに、何か別の修飾されたジアミンまたはヒドロキシアミンまたは同様に保護された、または相互変換された前駆体を使用してもよい。

【0056】

【化 8】



10

【0057】

場合により先ず中央骨格を例えば4-シアノフェニルイソシアネートまたはチオシアネートと反応させることにより尿素、チオ尿素またはアミドを形成し、次に適当な方法を用いてアルキル化またはエーテル化することがより好都合または効率的である場合がある。

【0058】

当然ながら、N-またはO-アルキル化中間体の合成のための如何なる他の方法も使用してよい。尿素、チオ尿素、アミドまたはカーバメートの合成のためには、当業者がよく知る如何なる他の方法も適用してよく、例えば、アミン成分2種の何れか（尿素が望まれる場合）をホスゲン、チオホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、活性化クロロホルメート、カルボニルジイミダゾール（またはチオ類縁体）または関連の試薬を用いて予備活性化し、その後通常はワンポット反応において第2のアミンを添加するか対応するアルコールをホスゲンまたはCDIのような適当な試薬で予備活性化し、次いで例えば4-シアノアニリンと、または、保護されたアミジノアニリン誘導体と反応させる。

20

【0059】

形成されるニトリル前駆体（好ましくはA部分とB部分の両方を中心骨格に組み込んだ後）をアミジン、ヒドロキシアミジン、アミドラゾンまたは関連の官能基に変換しなければならない。アミジン合成の場合は、Pinner反応が極めて有用であり、先ずイミノエステルをアルコール性塩酸を用いて調製し、次に NH_3 または他の適当なアミン親核物質を用いて親核置換を行なうことによりアミジンとし、またヒドラジンを使用する場合は、生成物はアミドラゾンとなる。或いは、ヒドロキシルアミンをニトリルに添加することができる（塩基、例えばトリエチルアミンを用いた例えば塩酸塩からの系中で遊離）。得られたヒドロキシアミジンはプロドラッグとして用いることができ、或いは、例えばラニニッケルまたは Pd/C を用いて水素化することによりアミジンとすることができる。アミジンまたはヒドロキシアミジンは当業者の知る方法で修飾できる（例えばプロドラッグの合成また保護基の導入）。

30

【0060】

式Iの化合物の調製のためには広範な種類の中央骨格を使用でき；例えば、別の置換基／側鎖を結合させるか、別の反応性の中心（N、NH、O、OH、COOH等）が分子の部分である場合は、保護基および合成工程の順序および官能基の変換に関して正しい方法を選択する必要がある。

40

【0061】

活性化反応およびカップリング反応は通常は不活性溶媒（または希釈剤）の存在下、例えば非プロトン性溶媒、例えばジメチルホルムリド（DMF）、テトラヒドロフラン（THF）、ジクロロメタン（DCM）、N-メチルピロリドン（NMP）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ヘキサメチルリン酸トリアミド（HMPT）、1,2-ジメトキシエタン（DME）、ジオキサンまたは他の溶媒中、またはこのような溶媒の混合物中で行なう。特定の工程に応じて、反応温度は、例えば、約 -20°C ～溶媒または希釈剤の沸点の範囲で広範に変化する。やはり特定の工程に応じて、適当な量で1種以上の補助剤、例

50

えば、pHを調節したり形成する酸を中和するか、または、酸付加塩の形成において用いられるアミノ化合物の遊離の塩基を放出するための第3アミンのような塩基、例えばトリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン、または、ナトリウムメトキシドまたはカリウムt-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコレート、または1-ヒドロキシベンゾトリアゾールのようなN-ヒドロキシアゾールまたは4-ジメチルアミノピリジンのような触媒を添加することが必要または好都合である。活性化カルボン酸誘導体の調製およびアミド結合およびエステル結合の形成のための方法に関する詳細、並びに、元文献は種々の標準的な参考文献、例えばJ. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed., John Wiley & Sons, 1992; またはHouben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry]*, Georg Thieme Verlagに記載されている。Mitsunobu反応についてはOrganic Reactions, Vol. 42, Wiley, 1992に記載されている。

10

【0062】

カップリング反応で得られた生成物中になお存在している可能性のある保護基は、その後、標準的な方法で除去する。例えばt-ブチル保護基、特にアミジノ基の保護された形態であるt-ブトキシカルボニル基はトリフルオロ酢酸で処理することにより脱保護、即ちアミジノ基に変換することができる。既に説明したトリ、カップリング反応の後、適当な前駆体基から官能基を発生させることができる。更に、その後式Iの化合物の生理学的に許容性のある塩またはプロドラッグへの変換を知られた方法により行なうことができる。

20

【0063】

一般的に、式Iの最終化合物または中間体を含む反応混合物は後処理され、そして所望により、その後生成物を当業者の知る慣用的な方法で精製する。例えば、合成された化合物は結晶化、クロマトグラフィーまたは逆相高速液体クロマトグラフィー(RP-HPLC)または例えば化合物の大きさ、電荷または疎水性に基づく他の分離方法のような知られた方法を用いて精製することができる。

【0064】

同様にアミノ酸配列分析、NMR、IRまたは質量スペクトル分析(MS)のようなよく知られた方法を用いて本発明の化合物を同定することができる。

30

【0065】

化学構造によりエナンチオマー型で存在する式Iの化合物は、エナンチオマー的に純粋な出発物質を使用できない場合は、エナンチオマー的に純粋な酸または塩基を用いた塩の形成、キラル固定相上のクロマトグラフィーまたはキラルなエナンチオマー的に純粋な化合物、例えばアミノ酸を用いた誘導体形成、このようにして得られたジアステレオマーの分離、および、キラルな補助的な基の除去により、純粋なエナンチオマーに分割することができる。一方、エナンチオマー選択的な合成もまたエナンチオマー的に純粋な化合物を得るための別の選択肢である。

【0066】

40

式Iの化合物は遊離の形態で単離することができ、また、酸性または塩基性の基が存在する場合には、それを生理学的に許容性のある塩に変換することができる。立体異性体を含む塩形成能のある式Iの化合物の生理学的に許容性のある塩の調製は、それ自体公知の方法で行なう。水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩、アルコキシドおよびアンモニアまたは有機の塩基、例えばトリメチルまたはトリエチルアミン、エタノールアミンまたはトリエタノールアミンまたは塩基性のアミノ酸、例えばリジン、オルニチンまたはアルギニンのような塩基性の試薬とともにカルボン酸は安定なアルカリ金属、アルカリ土類金属または場合により置換されたアンモニウムの塩を形成する。式Iの化合物が塩基性の基を含む場合は、安定な酸付加塩はまた強酸を用いて調製できる。このためには、無機および有機の酸の両方、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン

50

酸、p-トルエンスルホン酸、4-ブロモベンゼンスルホン酸、シクロヘキシルアミドスルホン酸、トリフルオロメチルスルホン酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸またはトリフルオロ酢酸が適している。

【0067】

本発明はまた式Iの化合物および／または式Iの化合物の生理学的に許容性のある塩および／または式Iの化合物の場合により立体異性体の形態の少なくとも1種の薬効量を、製薬上適する、そして、生理学的に許容性のある賦形剤、添加剤および／または他の活性化化合物および補助剤とともに含有する医薬に関する。

【0068】

本発明の化合物はプロトンビナーゼ複合体内部で、または、可溶性のサブユニットとして直接、またはプロトンビナーゼ複合体への第VIIa因子の組込みを抑制することにより間接的に、血液凝固因子第VIIa因子の活性を阻害する。

【0069】

その第VIIa因子阻害活性のために、式Iの化合物は例えば凝血（または血液凝固）および線溶に作用するため、および、例えば心臓血管障害、血栓塞栓正疾患または再狭窄の治療および予防を含む処置のために適する有用な薬理活性化化合物である。式Iの化合物およびその生理学的に許容性のある塩およびそのプロドラッグは、動物、好ましくは哺乳類、特にヒトに対して、治療または予防のための医薬として投与することができる。それらはそのまま、または相互の混合物として、または、経腸または非経腸の投与を可能とし、そして、活性成分として式Iの化合物および／またはその生理学的に許容性のある塩および／またはプロドラッグ少なくとも1種の有効量および製薬上許容しうる担体を含有する医薬品製剤の形態で投与することができる。

【0070】

従って本発明は医薬（薬剤）として使用するための式Iの化合物および／またはその生理学的に許容性のある塩および／またはそのプロドラッグ、または、第VIIa因子の阻害のため、または、血液凝固または線溶に作用するため、または上記または後述する疾患の治療および予防を含む処置のための医薬の製造のため、例えば心臓血管障害、血栓塞栓正疾患または再狭窄の治療のための医薬の製造のための式Iの化合物および／またはその生理学的に許容性のある塩および／またはそのプロドラッグの使用に関する。本発明はまた、第VIIa因子の阻害のため、または、血液凝固または線溶に作用するため、または上記または後述する疾患の処置のため、例えば心臓血管障害、血栓塞栓正疾患または再狭窄の治療および予防を含む処置における使用のための、式Iの化合物および／またはその生理学的に許容性のある塩および／またはそのプロドラッグの使用、および、該治療および予防のための方法を含む上記目的のための治療方法に関する。本発明は更にまた、式Iの化合物および／またはその生理学的に許容性のある塩および／またはそのプロドラッグの少なくとも1種の有効量、および、製薬上許容しうる担体、即ち、1種以上の製薬上許容しうる担体物質（または溶媒）および／または添加物（または賦形剤）を含有する医薬品製剤（または医薬組成物）に関する。

【0071】

医薬は例えば丸薬、錠剤、ラッカー処理錠剤、コーティング錠剤、顆粒、ハードおよびソフトゼラチンカプセル、溶液、シロップ、乳液、懸濁液またはエアロゾル混合物の形態で経口投与できる。しかしながら、投与はまた直腸投与により、例えば坐薬の形態で、または、非経腸投与により、例えば静脈内、筋肉内または皮下投与により、注射用溶液または注入溶液、マイクロカプセル、インプラントまたはロッド剤の形態で、または、経皮投与または局所投与により、例えば軟膏、溶液またはチンキ剤の形態で、または、その他の形態、例えばエアロゾルまたは鼻用スプレーの形態で行なうこともできる。

【0072】

本発明の医薬品製剤はそれ自体公知であり当業者のよく知る方法で調製され、製薬上許容しうる不活性の無機および／または有機の担体物質および／または添加剤を式Iの化合物および／またはその生理学的に許容性のある塩および／またはそのプロドラッグとともに

に使用する。丸薬、錠剤、コーティング錠剤およびハードゼラチンカプセルの製造のためには、例えば、乳糖、コーンスターチまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩等を使用することができる。ソフトゼラチンカプセルおよび坐剤用の担体物質は、例えば、油脂、ワックス、半固体および液体のポリオール類、天然または硬化油等である。溶液、例えば注射用溶液、または乳液またはシロップの製造のための適当な担体物質は、例えば、水、生理食塩水、アルコール、グリセロール、ポリオール、スクロース、転化糖、グルコース、植物油等である。マイクロカプセル、インプラントまたはロッド剤のための適当な担体物質は、例えばグリコール酸と乳酸の共重合体である。医薬品製剤は通常は式 I の化合物および／またはその生理学的に許容性のある塩および／またはそのプロドラッグ約 0.5 ～ 約 90 重量% を含有する。医薬品製剤中の式 I の活性成分および／またはその生理学的に許容性のある塩および／またはそのプロドラッグの量は、通常は、約 0.5 ～ 約 1000 mg、好ましくは約 1 ～ 約 500 mg である。

10

【0073】

式 I の活性成分および／またはその生理学的に許容性のある塩および／またはそのプロドラッグおよび担体物質のほかに、医薬品製剤は 1 種以上の添加剤、例えば、充填剤、錠剤崩壊剤、結合剤、潤滑剤、水和剤、安定化剤、乳化剤、保存料、甘味料、着色料、フレーバー剤、芳香剤、濃厚化剤、希釈剤、緩衝物質、溶媒、安定化剤、デポ効果付与剤、浸透圧調整用塩、コーティング剤または抗酸化剤を含有できる。これらはまた 2 種以上の式 I の化合物および／またはその生理学的に許容性のある塩および／またはそのプロドラッグを含有できる。医薬品製剤が 2 種以上の式 I の化合物を含有する場合は、個々の化合物の選択は医薬品製剤の特異的全身的薬理特性を目標にすることができる。例えば、作用持続時間が短い高度に強力な化合物を薬効のより低い長時間作用性の化合物と組み合わせるとよい。式 I の化合物の置換基の選択に関して可能である柔軟性により、化合物の生物学的および物理化学的な性質を十分制御することができ、これにより上記した所望の化合物の選択が可能となる。更にまた、式 I の化合物および／またはその生理学的に許容性のある塩および／またはそのプロドラッグ少なくとも 1 種に加えて、医薬品製剤は 1 種以上の他の治療上または予防上活性のある成分も含有できる。

20

【0074】

第 V I I a 因子の阻害剤として、式 I の化合物およびその生理学的に許容性のある塩およびのプロドラッグは一般的に第 V I I a 因子の活性が関与するか、望ましくない水準にあるか、または第 V I I a 因子の阻害またはその活性の低減により好ましい作用が得られるか、または、その予防、緩解または治療のために第 V I I a 因子の阻害またはその活性の低減が医師により望まれる症状の治療および予防に適している。第 V I I a 因子の阻害剤は血液凝固および線溶に対して作用することから、式 I の化合物およびその生理学的に許容性のある塩およびのプロドラッグは一般的に血液の凝固の低減のため、または、血液凝固系の活性が関与するか望ましくない水準であるか、または、血液の凝固を低減することにより好ましい作用が得られるか、または、その予防、緩解または治療のために血液凝固系の活性の低下が医師により望まれる症状の治療および予防のために適している。即ち本発明の特定の主題は、式 I の化合物またはその生理学的に許容性のある塩またはプロドラッグ並びにその医薬品製剤の有効量を投与することによる特に個体における望ましくない血液凝固の低減または抑制である。

30

40

【0075】

式 I の化合物および／またはその生理学的に許容性のある塩および／またはそのプロドラッグが好ましく使用できる症状は、例えば、心臓血管障害、血栓塞栓性疾患または例えば感染や手術に伴う合併症を包含する。本発明の化合物はまた、炎症性応答を低減するために使用できる。治療および予防を含む処置のために式 I の化合物を使用できる特定の障害の例は、冠動脈心臓疾患、心筋梗塞、狭心症、血管再狭窄、例えば P T C A のような血管形成術の後の再狭窄、成人呼吸困難症候群、多臓器不全、卒中および散剤性欠陥内凝固障害である。手術に関する合併症の例は、手術後に生じる血栓症、例えば深静脈および近位の静脈の血栓症である。その薬理活性に鑑み、本発明の化合物はヘパリンのような他の抗

50

凝固剤の代替となり得る。本発明の化合物の使用は、例えば他の抗凝固剤と比較して経費節減を可能にする。

【0076】

式 I の化合物を使用する場合は、用量は広範に変動でき、慣用どおり、そして医師の知るとおり、各々の個体の症例における個体の症状に適合させる。例えば使用する特定の化合物、治療すべき疾患の性質および重症度、投与の様式および日程、または、急性または慢性の症状を投与するか、または予防を行なうか等により異なる。適切な用量は医療分野でよく知られた臨床的方法を用いて決定される。一般的に、体重約 75 kg の成人において望ましい結果を達成するための一日当たり用量は、約 0.01 ~ 約 100 mg/kg、好ましくは約 0.1 ~ 約 50 mg/kg、特に約 0.1 ~ 約 10 mg/kg (各々の場合 mg/kg 体重) である。一日当たり用量は特に比較的大量を投与する場合には、数回、例えば 2、3 または 4 回に細分して投与できる。通常通り、個体別の挙動に応じて、記載した一日当たり用量は上方または下方に変動させることが必要である。

10

【0077】

式 I の化合物はまた、個体外での抗凝固剤としても使用できる。例えば、本発明の化合物の有効量を新鮮採血試料に添加することにより血液試料の凝固を防止できる。更にまた、式 I の化合物およびその塩を診断目的、例えばインビボの診断のため、および生化学的研究における補助剤または道具として使用できる。例えば、式 I の化合物は第 V I I a 因子の存在を同定するための試験において、または、実質的に純粋な形態で薬物動態を単離するために用いることができる。本発明の化合物は例えば放射性同位体で標識でき、そして次に第 V I I a 因子に結合させた標識された化合物を特定の標識の検出に有用な通常の方法を用いて検出する。即ち、式 I の化合物またはその塩はインビボ、インビトロまたはエクスピボで第 V I I a 因子の位置または量を検出するためのプローブとして好都合に使用できる。

20

【0078】

更にまた、式 I の化合物は例えば置換基の導入または官能基の修飾により式 I の化合物から得ることのできる他の化合物、特に他の薬学的に活性な成分の調製のための合成中間体として使用できる。

【0079】

本発明の種々の実施態様の活性に実質的に影響しない変更も本明細書に記載した本発明に包含されるものとする。従って、以下に記載する実施例は本発明を説明することを意図しており、これを制限しない。

30

【0080】

略記法

Boc	t-ブチルオキシカルボニル
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
NEM	N-エチルモルホリン
rt	室温
THF	テトラヒドロフラン
TOTU	O-[(シアノ(エトキシカルボニル)メチリデン)アミノ]-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート
Z	ベンジルオキシカルボニル

40

【0081】

化合物の合成の最終段階においてトリフルオロ酢酸または酢酸のような酸を使用した場合、例えば、トリフルオロ酢酸を用いて t-ブチル基を除去した場合、または、化合物を上記酸を含有する溶離剤を用いたクロマトグラフィーにより精製した場合、後処理の操作法に応じて、例えば凍結乾燥の条件などにより、化合物は場合により部分的または完全に使用した酸の塩の形態、例えば酢酸塩またはトリフルオロ酢酸塩の形態で得られた。

【実施例 1】

50

【0082】

1-(4-シアノフェニル)-3-[-(1-フェニルエチルアミノ)-フェニル]-尿素

1, 2-フェニレンジアミン 1.16 g (10.8ミリモル) をジメチルホルムミド 10 ml に溶解し、炭酸カリウム 2.1 g (15ミリモル) および 1-ブロモ-1-フェニルエタン 1.47 ml (10.8ミリモル) を攪拌しながら添加した。室温で8時間の後、出発物質の大部分は消費された。臭化カリウムを濾去し、溶媒を除去し、溶媒を除去し、混合物を THF 20 ml に再溶解し、次に 4-シアノフェニルイソシアネート 1.15 g (8ミリモル) をゆっくり添加し、更に 50 時間室温で攪拌した。混合物を濾過により後処理し、蒸発乾固させ、酢酸エチル中に溶解し、希塩酸、炭酸ナトリウム溶液および塩水で洗浄した。

10

収量: 2.9 g (98%)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz): 1.5 ; 1.65(2d, 3H, CH₃); 4.6(m, 1H, CH); 6.4-7.8(mm, 14H, ar, NH); 8.4; 9.6(2s, 2H, ar-NH)

MS(M+H): 357.1

【実施例2】

【0083】

4-{3-[2-(1-フェニルエチルアミノ)-フェニル]-ウレイド}-ベンズアミジン

実施例1のニトリル(1.0 g、2.8ミリモル)を10時間、閉鎖容器内で室温で無水 MeOH*HCl (-20°C 飽和) 35 ml に溶解した。次に溶媒を除去し、イミノエステルを再度無水 MeOH に溶解した。酢酸アンモニウム(2.15 g)を添加し、混合物を16時間攪拌した。溶媒を除去し、エタノールを添加し、濾過することにより粗生成物を精製した。

20

¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz): 1.5 ; 1.8(2d, 3H, CH₃); 4.6(m, 1H, CH); 5.7-7.8(mm, ar, NH)

MS(M+H): 375.2

【実施例3】

【0084】

4-[3-(2-{1-[4-カルボキシフェニル]-エチルアミノ}-フェニル)-ウレイド]-ベンズニトリル

30

4-シアノフェニルイソシアネート 12.8 g (88.8ミリモル) を室温でジエチルエーテル 500 ml に溶解した。o-フェニレンジアミン 9.6 g (88.8ミリモル) を攪拌しながら添加した。一夜攪拌した後、反応混合物を濾過し、固体をジエチルエーテルで洗浄した。このようにして調製したモノ尿素誘導体はその後の反応に十分な純度を有していた。3.78 g (15ミリモル) を無水乾燥 DMF 30 ml に溶解し、4-(1-ブロモエチル)-安息香酸 3.44 g (15ミリモル) および炭酸カリウム 2 g を添加し、室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、生成物を酢酸エチルに溶解し、1 M HCl、水および塩水で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上に乾燥し、溶媒を減圧下に除去した。

40

収量: 2.6 g (73%)

¹H-NMR: ¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz): 1.32 ; 1.5(2d, 3H, CH₃); 4.53,; 4.80(2m, 1H, CH); 5.30-8.05(mm, 14H, ar, NH); 9.4(s, 1H, NH); 12.80(s, 1H, COOH)

MS(M+H): 401.22

【実施例4】

【0085】

4-[3-(2-{1-[4-(モルホリン-4-カルボニル)-フェニル]-エチルアミノ}-フェニル)-ウレイド]-ベンズニトリル

実施例3のカルボン酸(94 mg、0.235ミリモル)を無水のアミン非含有 DMF 4 ml に溶解した。室温で TOTU 85 mg (0.265ミリモル) および NEM 34 μ

50

1 (0.265ミリモル)を添加し、混合物を30分間攪拌した。次に同じ量のNEMおよびDMF 1ml中のモルホリン(24mg、0.265ミリモル)を添加した。室温で16時間攪拌した後、溶媒を除去し、残存物を酢酸エチルに溶解した。炭酸水素ナトリウム(2回)、水、1mHCl、水および塩水で抽出した。溶媒を除去し、残存物をクロマトグラフィーで精製した。

収量: 84mg (76%)

MS (M+H): 470.25

【実施例5】

【0086】

4-[3-(2-{1-[4-(モルホリン-4-カルボニル)-フェニル]-エチルアミノ}-フェニル)-ウレイド]-ベンズアミジンアセテート

10

実施例4のシアノ化合物47mg(0.1ミリモル)を乾燥MeOH中飽和HCl 110ml中に-20℃で溶解した。室温で16時間の後、溶媒を蒸発させ、残存するHClをトルエンと共に沸蒸留して除去し、残存物を乾燥メタノール中酢酸アンモニウムの2M溶液(4ml)中に再溶解した。室温で2日間の後、溶媒を除去し、残存する過剰の酢酸アンモニウムと生成物の混合物に水(2ml)を添加し、不溶性の生成物を濾過して単離し、乾燥した。

収量: 31mg (理論値の64%)

MS (M+H): 487.32

【0087】

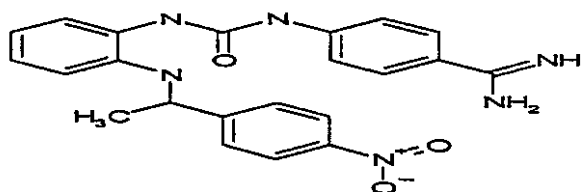
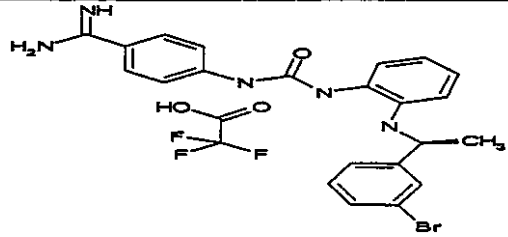
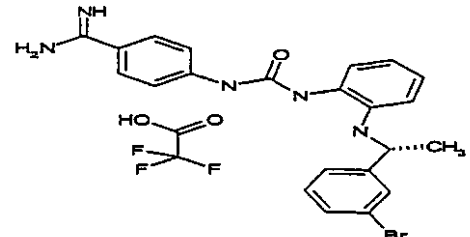
20

上記した実施例と同様にして以下の実施例化合物を調製した。表1の実施例は調製された化合物の構造を示す。

【0088】

【表1】

表1

実施例	分子構造	分子量 (モノ-又は ジ塩を含む)	MS [M+H]
6		418,459	419,32
7		キラル	680,4061
8		キラル	680,4061

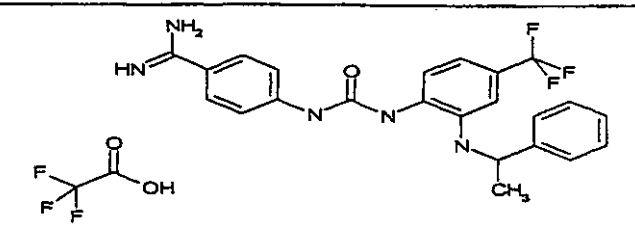
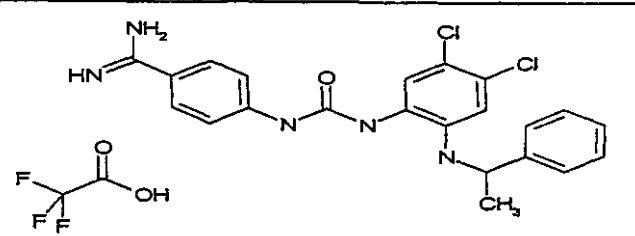
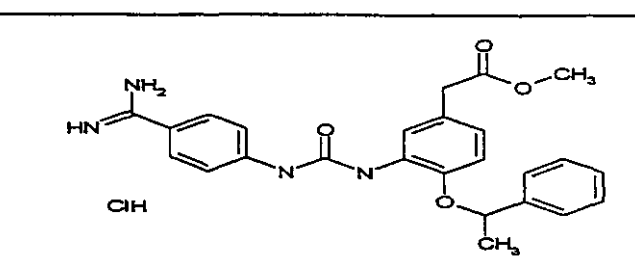
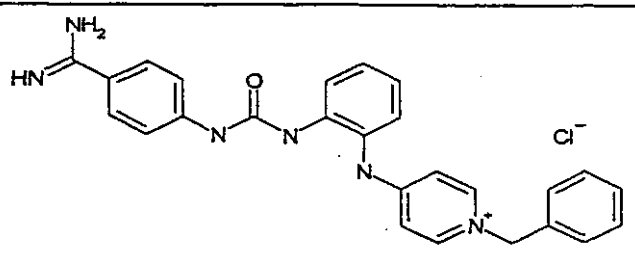
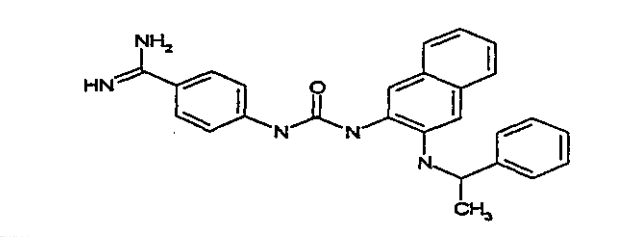
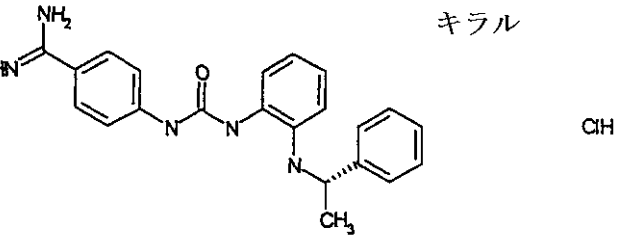
30

40

【0089】

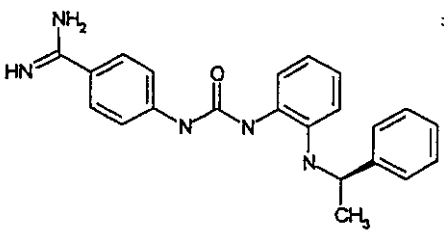
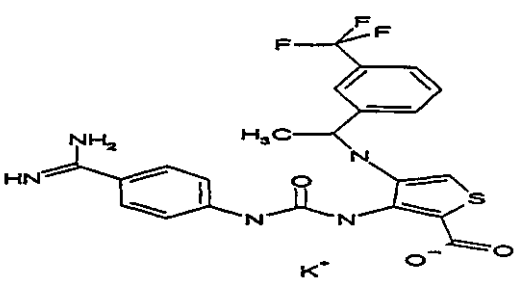
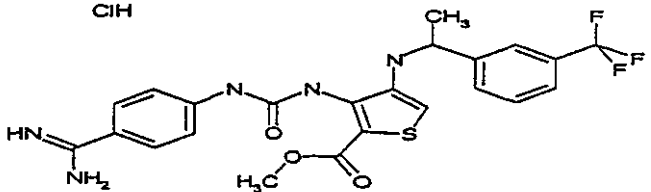
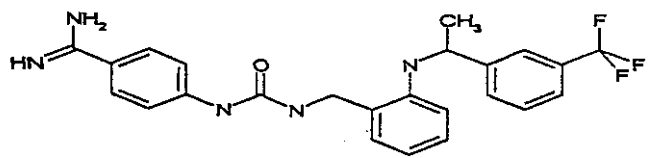
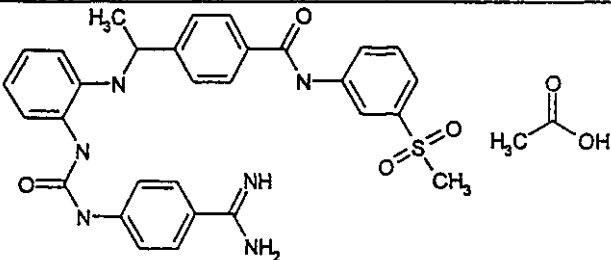
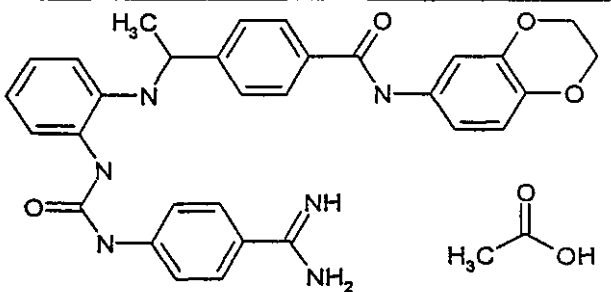
50

【表 2】

9		555,477	443,50
10		556,37	443,20
11		482,965	446,10
12		472,978	438,20
13		423,517	429,00
14	 キラル ClH	409,919	375,20

【0090】

【表 3】

15	 キラル ClH	409,9186	375,20
16	 K⁺	529,5821	492,40
17	 ClH	541,9797	506,10
18	 ClH	491,9425	457,30
19	 H₃C	630,7284	572,33
20	 H₃C	610,6755	551,30

【表 4】

21		610,6755	551,39
22		658,7638	599,38
23		679,1817	619,34
24		644,7555	585,33
25		668,6538	609,36

【 0 0 9 2 】

10

20

30

40

【表 5】

26		608,6596	549,36
27		624,7026	565,38
28		659,7701	600,37
29		616,7013	557,30
30		634,763	575,35

【表 6】

31		621,62	508,25
32		570,58	457,25
33		674,61	561,25
34		688,64	575,30
35		664,65	551,25
36		641,05	528,30

【表 7】

37		612,66	500,30
38		664,6468	551,25
39		674,6082	561,25
40		447,5022	447,40

【0095】

薬理学的試験

式 I の化合物が第 VII a 因子および他の酵素、例えば第 X a 因子、トロンビン、プラスミンまたはトリプシンを阻害する能力は、阻害定数 K_i と関係する 50% 酵素活性を阻害する式 I の化合物の濃度、即ち IC_{50} 値を測定することにより評価できる。精製された酵素を発色試験では用いる。基質加水分解速度を 50% 低下させる阻害剤の濃度は、加水分解の相対速度（未阻害対照と比較） v_s 式 I の化合物の濃度の対数をプロットした後、直線回帰することにより求める。阻害定数 K_i を計算するためには、基質との競合について IC_{50} 値を補正するために以下の式を用いた。

$$K_i = IC_{50} / \{1 + (\text{基質濃度} / K_m)\}$$

[式中、 K_m はミカエリス・メンテンの定数 (Chen and Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22 (1973), 3099-3108; I. H. Segal, Enzyme Kinetics, 1975, John Wiley & Sons, New York, 100-125; 参照により本明細書に組み込まれる) である。]

【0096】

a) 第 VII a 因子 (FVIIa) 試験

10

20

30

40

50

第VIIa因子／組織因子活性に対する式Iの化合物の阻害活性（阻害定数 K_i （FVIIa）として表示）は、以前に記載されているものと本質的に同じ発色試験を用いて測定した（J. A. Ostrem et al., Biochemistry 37 (1998), 1053-1059；参照により本明細書に組み込まれる）。速度試験は速度試験リーダー（Molecular Devices Spectramax 250）を用いてハーフエリアマイクロプレート（Costar Corp., Cambridge, Massachusetts）中25℃で行なった。典型的な試験では25μlヒト第VIIa因子およびTF（それぞれ終濃度5nMおよび10nM）を10%DMSO／TBS-PEG緩衝液（50mM Tris, 15mM NaCl, 5mM CaCl₂, 0.05% PEG8000, pH8.15）中の阻害剤希釈液40μlと組み合わせて使用した。15分間の予備インキュベーション時間の後、発色基質S-2288（D-Ile-Pro-Arg-p-nitroanilide, Pharmacia Hepar Inc., 終濃度500μL）35μLを添加することにより試験を開始した。

【0097】

以下の試験結果（阻害定数 K_i （FVIIa））が得られた。

【0098】

【表8】

実施例化合物	K_i (FVIIa) [nM]
2	700
5	188
15	103
18	44400
19	51
24	98
30	282
37	56
39	935

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/357 (2006.01)	A 6 1 K 31/357
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/381
A 6 1 K 31/4406 (2006.01)	A 6 1 K 31/4406
A 6 1 K 31/4409 (2006.01)	A 6 1 K 31/4409
A 6 1 K 31/5375 (2006.01)	A 6 1 K 31/5375
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/02
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
C 0 7 C 317/10 (2006.01)	C 0 7 C 317/10
C 0 7 D 213/40 (2006.01)	C 0 7 D 213/40
C 0 7 D 213/74 (2006.01)	C 0 7 D 213/74
C 0 7 D 295/18 (2006.01)	C 0 7 D 295/18
C 0 7 D 307/88 (2006.01)	C 0 7 D 307/88
C 0 7 D 319/18 (2006.01)	C 0 7 D 319/18
C 0 7 D 333/36 (2006.01)	C 0 7 D 333/36
C 0 7 D 333/40 (2006.01)	C 0 7 D 333/40

(72)発明者 マンフレート・シュドック

ドイツ連邦共和国 6 5 8 1 7 エプシュタイン／タウヌス, エーベルレシュトラッセ 2 8

(72)発明者 オットマール・クリングラー

ドイツ連邦共和国 6 3 1 1 0 ロートガウ, ライプツィガーリング 3 6 3

(72)発明者 ハンスペーター・ネストラー

ドイツ連邦共和国 6 5 7 7 9 ケルクハイム, ゼンデルバハーヴェーク 4 6

(72)発明者 ハンス・マター

ドイツ連邦共和国 6 3 5 0 5 ランゲンゼンボルト, フェルトベルクリング 3 7

(72)発明者 ヘルマン・シュロイダー

ドイツ連邦共和国 6 5 7 1 9 ホーフハイムーロールスバッハ, ヤーンシュトラッセ 2 2

(72)発明者 ハウケ・シラート

ドイツ連邦共和国 6 5 9 3 1 フランクフルト, アム・カペレンベルク 2 6

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特表 2 0 0 3 - 5 3 5 8 4 4 (J P, A)

特表 2 0 0 2 - 5 2 4 5 7 1 (J P, A)

特表平 0 8 - 5 0 8 2 6 7 (J P, A)

国際公開第 9 4 / 0 1 7 0 4 1 (W O, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C 0 7 C 275/00

A 6 1 K 31/00

C 0 7 C 317/00

C 0 7 D 213/00

C 0 7 D 295/00

C 0 7 D 307/00

C 0 7 D 319/00

C 0 7 D 333/00

CAplus(STN)
REGISTRY(STN)