

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5524852号
(P5524852)

(45) 発行日 平成26年6月18日 (2014. 6. 18)

(24) 登録日 平成26年4月18日 (2014. 4. 18)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 413/14 (2006. 01)

C O 7 D 413/14 C S P

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/4725 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4725

A 6 1 P 7/02 (2006. 01)

A 6 1 P 7/02

請求項の数 3 (全 30 頁)

(21) 出願番号 特願2010-533586 (P2010-533586)
 (86) (22) 出願日 平成20年11月14日 (2008. 11. 14)
 (65) 公表番号 特表2011-503149 (P2011-503149A)
 (43) 公表日 平成23年1月27日 (2011. 1. 27)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2008/065510
 (87) 国際公開番号 W02009/063028
 (87) 国際公開日 平成21年5月22日 (2009. 5. 22)
 審査請求日 平成23年11月14日 (2011. 11. 14)
 (31) 優先権主張番号 07120757.5
 (32) 優先日 平成19年11月15日 (2007. 11. 15)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インター
 ナショナル 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 5 5 2 1 6 インゲル
 ハイム アム ライン ビンガー シュト
 ラーセ 1 7 3
 (74) 代理人 100092093
 弁理士 辻居 幸一
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084009
 弁理士 小川 信夫
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤

最終頁に続く

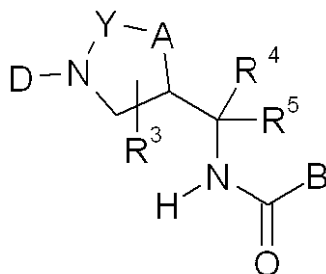
(54) 【発明の名称】 置換アミド、それらの製造及び医薬品としての使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I)

【化 1】

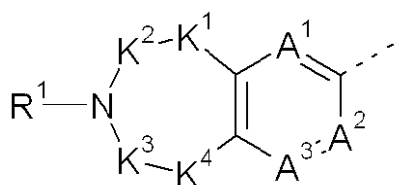


(I)

の化合物であって、
 式中、

D は、式 (I I)

【化 2】



(II)

の置換二環式環系を表し、

K^1 及び K^4 が、

それぞれ互いに独立に、結合、 $-CH_2$ 、 $-CHR^{2a}$ 又は $-CR^{2b}R^{2c}$ 基を表し、

$R^{2a} / R^{2b} / R^{2c}$ が、

それぞれ互いに独立に、メチル基を表すか、又は

2つの基 R^{2b} / R^{2c} が、環式炭素原子と共にシクロプロピル環を形成することがで

き、

K^2 及び K^3 が、

それぞれ互いに独立に、 $-CH_2$ 、 $-CHR^{6a}$ 又は $-CR^{6b}R^{6c}$ 基を表し、

$R^{6a} / R^{6b} / R^{6c}$ が、

それぞれ互いに独立に、メチル基を表すか、

又は2つの基 R^{6b} / R^{6c} が、環式炭素原子と共に、シクロプロピル環を形成するこ

とができ、

R^1 が水素原子又は C_{1-3} -アルキル若しくは C_{3-6} -シクロアルキル基を表し、

A^1 が CR^9 を表し、

A^2 が CR^{10} を表し、

A^3 が CR^{11} を表し、

ここで、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} が、それぞれ互いに独立に、

水素、フッ素若しくは塩素原子、又はメチル、 CF_3 、シアノ、メトキシ、 CF_3O

、 CHF_2O 、 CH_2FO 基を表し、

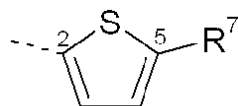
Y は、カルボニル基を表し、

A は、酸素原子を表し、

R^3 、 R^4 及び R^5 は、それぞれ水素原子を表し、

B は、式 (III)

【化 3】



(III)

によるチオフェン環を表し、

前記環は、式 (I) におけるカルボニル基に、2 位を介して結合しており、5 位が R^7 で置換されており、

R^7 が、塩素若しくは臭素原子又はエチニル基を表す化合物、

それらの互変異性体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、混合物及びそれらの塩。

【請求項 2】

(S)-5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸-[3-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アミド、

(S)-5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸-[3-(3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アミド、

(S)-5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸-[3-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アミド、

10

20

30

40

50

から選択される、請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物、

それらの互変異性体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、混合物及びそれらの塩。

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 に記載の化合物の生理的に許容し得る塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

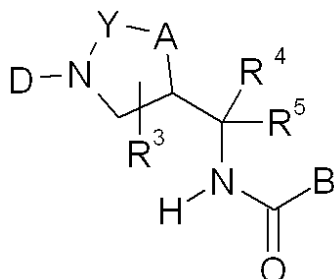
【0001】

本発明は、一般式 (I)

【0002】

【化 1】

10



(I)

の新規の置換アミド、それらの互変異性体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、混合物及びそれらの塩、特に、無機又は有機の酸又は塩基とのそれらの生理的に許容し得る塩に関し、それらは貴重な特性を有する。

20

上記一般式 I の化合物、並びにそれらの互変異性体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、混合物及びそれらの塩、特に、無機又は有機の酸又は塩基との、生理的に許容し得るそれらの塩、及びそれらの立体異性体は、貴重な薬理学的特性、特に、抗血栓作用及び因子 Xa 阻害作用を有する。

本出願は、上記一般式 I の新規の化合物、それらの調製、薬理学的に有効な化合物を含む医薬組成物、それらの調製及び使用に関する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

30

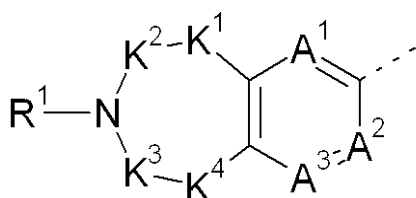
【0003】

本発明の第 1 の実施形態は、一般式 (I) の化合物であって、
式中、

D は、式 (II)

【0004】

【化 2】



(II)

の置換二環式環系を表し、

K¹ 及び K⁴ が、

それぞれ互いに独立に、結合、-CH₂、-CHR^{2a}、-CR^{2b}R^{2c} 又は -C(O) 基を表し、式中、

R^{2a} / R^{2b} / R^{2c} が、

それぞれ互いに独立に、フッ素原子、ヒドロキシ、C₁₋₅-アルキルオキシ、アミノ、C₁₋₅-アルキルアミノ、ジ-(C₁₋₅-アルキル)-アミノ、C₃₋₅-シクロアルキ

40

50

レンイミノ、 C_{1-5} - アルキルカルボニルアミノ基、1 ~ 3 個のフッ素原子で置換されていてよい C_{1-5} - アルキル基、ヒドロキシ - C_{1-5} - アルキル、 C_{1-5} - アルキルオキシ - C_{1-5} - アルキル、アミノ - C_{1-5} - アルキル、 C_{1-5} - アルキルアミノ - C_{1-5} - アルキル、ジ - (C_{1-5} - アルキル) - アミノ - C_{1-5} - アルキル、 C_{4-7} - シクロアルキレンイミノ - C_{1-5} - アルキル、カルボキシ - C_{0-5} - アルキル、 C_{1-5} - アルキルオキシカルボニル - C_{0-5} - アルキル、アミノカルボニル - C_{0-5} - アルキル、 C_{1-5} - アルキルアミノカルボニル - C_{0-5} - アルキル、ジ - (C_{1-5} - アルキル) - アミノカルボニル - C_{0-5} - アルキル又は C_{4-7} - シクロアルキレンイミノカルボニル - C_{0-5} - アルキル基を表し、

ここで、 $-C(R^{2b}R^{2c})-$ が $-CF_2$ 基に相当する場合を除いて、2 つの基 R^{2b}/R^{2c} がヘテロ原子を介して環式炭素原子に同時に結合することができず、或いは

R^{2a} は、フッ素、塩素、臭素、メチル、メトキシ、アミノ又は窒素で置換されたフェニル又は単環式ヘテロアリアル基を表すか、又は

2 つの基 R^{2b}/R^{2c} は、環式炭素原子と共に、3、4、5、6 又は 7 員飽和炭素環式基、又はシクロペンテン、シクロヘキセン、オキセタン、アゼチジン、チエタン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロピラン、ピペリジン、硫化ペンタメチレン、ヘキサメチレンイミン、1, 3 - ジオキサラン、1, 4 - ジオキサソ、ヘキサヒドロピリダジン、ピペラジン、チオモルホリン、モルホリン、2 - イミダゾリジノン、2 - オキサゾリジノン、テトラヒドロ - 2 (1H) - プリミジノン若しくは [1, 3] オキサジナン - 2 - オン環を形成することができ、

ここで、前記環のメチレン基が 1 ~ 2 個の C_{1-3} - アルキル若しくは CF_3 - 基で置換されていてよく、かつ / 若しくは

ここで、前記環のメチレン基がヘテロ原子に結合していなければ、1 ~ 2 個のフッ素原子で置換されていてよく、かつ / 若しくは

前記環で、N 原子に加えて $-CH_2$ 基が、 $-CO$ 基で置換されていてよく、かつ / 若しくは

前記環のイミノ基がそれぞれが C_{1-3} - アルキル若しくは C_{1-3} - アルキルカルボニル基で置換されていてよく、かつ / 若しくは

前記環で、硫黄原子がスルホキシド若しくはスルホン基に酸化されていてよく、 K^2 及び K^3 が、

それぞれ互いに独立に、 $-CH_2$ 、 $-CHR^{6a}$ 、 $-CR^{6b}R^{6c}$ 又は $-C(O)$ 基を表し、

$R^{6a}/R^{6b}/R^{6c}$ が、

それぞれ互いに独立に、1 ~ 3 個のフッ素原子で置換されていてよい C_{1-5} - アルキル基、ヒドロキシ - C_{1-5} - アルキル、 C_{1-5} - アルキルオキシ - C_{1-5} - アルキル、アミノ - C_{1-5} - アルキル、 C_{1-5} - アルキルアミノ - C_{1-5} - アルキル、ジ - (C_{1-5} - アルキル) - アミノ - C_{1-5} - アルキル、 C_{4-7} - シクロアルキレンイミノ - C_{1-5} - アルキル、カルボキシ - C_{0-5} - アルキル、 C_{1-5} - アルキルオキシカルボニル - C_{0-5} - アルキル、アミノカルボニル - C_{0-5} - アルキル、 C_{1-5} - アルキルアミノカルボニル - C_{0-5} - アルキル、ジ - (C_{1-5} - アルキル) - アミノカルボニル - C_{0-5} - アルキル又は C_{4-7} - シクロアルキレンイミノカルボニル - C_{0-5} - アルキル基を表すか、又は

2 つの基 R^{6b}/R^{6c} が、環式炭素原子と共に、3、4、5、6 若しくは 7 員飽和炭素環式基、又はシクロペンテン、シクロヘキセン、オキセタン、アゼチジン、チエタン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロピラン、ピペリジン、硫化ペンタメチレン、ヘキサメチレンイミン、ヘキサヒドロピリダジン、テトラヒドロ - 2 (1H) - プリミジノン、[1, 3] オキサジナン - 2 - オン環を形成することができ、

ここで、前記環のメチレン基が 1 ~ 2 個の C_{1-3} - アルキル基若しくは CF_3 - で置換されていてよく、かつ / 若しくは

ここで、前記環のメチレン基がヘテロ原子に結合していなければ、1 ~ 2 個のフッ素原子で置換されていてよく、かつ / 若しくは

10

20

30

40

50

前記環で、N原子に加えて -CH₂基が、-CO基で置換されていてよく、かつ／若しくは

前記環のイミノ基がそれぞれがC₁₋₃-アルキル若しくはC₁₋₃-アルキルカルボニル基で置換されていてよく、かつ／若しくは

前記環で、硫黄原子がスルホキシド若しくはスルホン基に酸化されていてよく、ただし、R^{6b}又はR^{6c}によって導入されたヘテロ原子が、式(I)における環式窒素-N(R¹)-から離れた唯一の炭素原子であり得ないことを条件とし、

式(II)全体で、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{6a}、R^{6b}及びR^{6c}から選択される最大4つの基が存在してよく、

R¹が、水素原子又はヒドロキシ、C₁₋₃-アルキルオキシ、アミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ、C₁₋₅-アルキル、C₂₋₅-アルケニル-CH₂、C₂₋₅-アルキニル-CH₂、C₃₋₆-シクロアルキル、C₄₋₆-シクロアルケニル、オキセタン-3-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、ベンジル、C₁₋₅-アルキル-カルボニル、トリフルオロメチルカルボニル、C₃₋₆-シクロアルキル-カルボニル、C₁₋₅-アルキル-スルホニル、C₃₋₆-シクロアルキル-スルホニル、アミノカルボニル、C₁₋₅-アルキルアミノカルボニル、ジ-(C₁₋₅-アルキル)-アミノカルボニル、C₁₋₅-アルキルオキシカルボニル、C₄₋₇-シクロアルキレンイミノカルボニル基を表し、

ここで、既に挙げた基に含まれるメチレン及びメチル基は、C₁₋₃-アルキル、カルボキシ、C₁₋₅-アルコキシカルボニル基で、又はヒドロキシ、C₁₋₅-アルキルオキシ、アミノ、C₁₋₅-アルキルアミノ、C₁₋₅-ジアルキルアミノ若しくはC₄₋₇-シクロアルキレンイミノ基でさらに置換されていてよく、ただし、メチレン若しくはメチル基は、O、N若しくはSから選択されるヘテロ原子に直接結合していないことを条件とし、かつ／又は1から3個の水素原子がフッ素原子に置き換えられていてよく、ただし、前記メチレン若しくはメチル基は、O、N若しくはSから選択されるヘテロ原子に直接結合していないことを条件とし、

A¹がN又はCR⁹を表し、

A²がN又はCR¹⁰を表し、

A³がN又はCR¹¹を表し、

ここで、R⁹、R¹⁰及びR¹¹が、それぞれ互いに独立に、

水素、フッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、又はフェニル、C₁₋₅-アルキル、CF₃、C₂₋₅-アルケニル、C₂₋₅-アルキニル、シアノ、カルボキシ、C₁₋₅-アルキルオキシカルボニル、ヒドロキシ、C₁₋₃-アルキルオキシ、CF₃O、CHF₂O、CH₂FO、アミノ、C₁₋₅-アルキルアミノ、ジ-(C₁₋₅-アルキル)-アミノ若しくはC₄₋₇-シクロアルキレンイミノ基を表し、

R³は、水素原子又はC₁₋₃-アルキル基を表し、

R⁴及びR⁵は、それぞれ互いに独立に、

水素原子又は直鎖状若しくは分枝状C₁₋₅-アルキル基を表し、前記原子又は基は、全体的又は部分的にフッ素原子で置換されていてよく、かつヒドロキシ、C₁₋₄-アルキルオキシ基、C₁₋₄-アルキルスルファニル又はC₁₋₄-アルキルスルホニル基で置換されていてよく、

Yは、式

【0005】

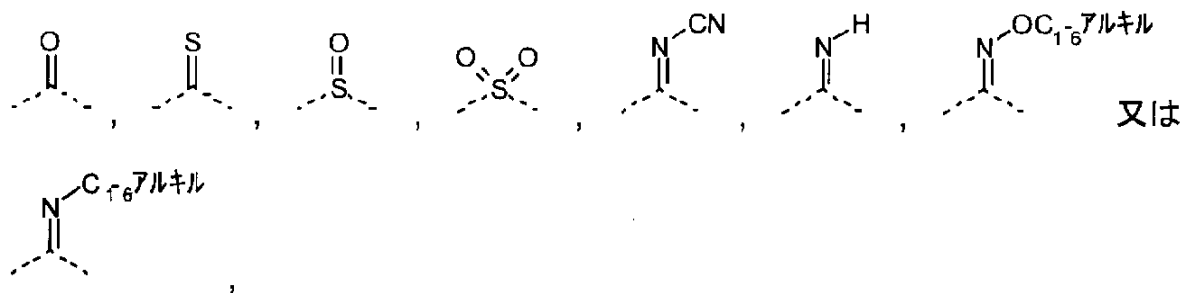
10

20

30

40

【化 3】



の基を表し、

A は、酸素原子又は - N (R ⁶) - 基を表し、

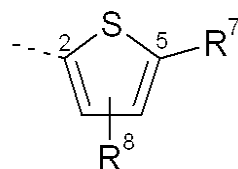
R ⁶ が、水素原子又は直鎖状若しくは分枝状 C ₁₋₅ - アルキル基を表し、前記原子又は基は、全体的又は部分的にフッ素原子で置換されていてよく、かつヒドロキシ、C ₁₋₄ - アルキルオキシ基、C ₁₋₄ - アルキルスルファニル又は C ₁₋₄ - アルキルスルホニル基で置換されていてよく、ここで、

置換基として導入されてもよいヘテロ原子 O 又は S は、複素環式基にて、R ⁶ で置換された窒素原子から、厳密に 1 個の炭素原子によって分離されてはならず、

B は、式 (I I I)

【 0 0 0 6 】

【化 4】



(I I I)

によるチオフェン環を表し、

前記環は、式 (I) におけるカルボニル基に、2 位を介して結合しており、かつ 5 位が R ⁷ で置換されており、かつ R ⁸ でさらに置換されていてよく、

R ⁷ が、フッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、又はメトキシ、C ₁₋₂ - アルキル若しくはエチニル基を表し、

R ⁸ が、水素、フッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、又は C ₁₋₂ - アルキル若しくはアミノ基を表し、

ここで、他に指定する場合を除いて、先の定義にて挙げた「ヘテロアリール基」という用語は、単環式 5 又は 6 員ヘテロアリール基を指し、

6 員ヘテロアリール基は、1 個、2 個又は 3 個の窒素原子を含み、

5 員ヘテロアリール基は、以上の記載による置換されていてよいイミノ基、又は酸素若しくは硫黄原子を含むか、或いは

以上の記載に従って置換されていてよいイミノ基、又は酸素若しくは硫黄原子と、さらに 1 個若しくは 2 個の窒素原子とを含むか、或いは

以上の記載に従って置換されていてよいイミノ基と 3 個の窒素原子とを含み、

さらに、フッ素、塩素若しくは臭素原子、C ₁₋₃ - アルキル、ヒドロキシ、C ₁₋₃ - アルキルオキシ基、アミノ、C ₁₋₃ - アルキルアミノ、ジ - (C ₁₋₃ - アルキル) - アミノ又は C ₃₋₆ - シクロアルキレンイミノ基で置換されていてよいフェニル環は、他に指定する場合を除いて、上記単環式ヘテロアリール基に、2 個の隣接する炭素原子を介して縮合されていてよく、

結合は、それぞれの場合に、窒素原子を介して、又は複素環式部分若しくは縮合フェニル環の炭素原子を介してもたらされており、

ここで、定義にて先に挙げた「ハロゲン原子」という用語は、他に指定する場合を除いて、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素から選択される原子を指し、

10

20

30

40

50

ここで、3個以上の炭素原子を有する、既に挙げた定義に含まれるアルキル、アルケニル、アルキニル及びアルコキシ基は、他に指定する場合を除いて、直鎖状であっても分枝状であってもよく、かつ既に挙げたジアルキル化基におけるアルキル基、例えばジアルキルアミノ基は、同一であっても異なってもよく、

先述の定義に含まれるメチル又はエチル基の水素原子は、他に指定する場合を除いて、全体的又は部分的にフッ素原子で置き換えられていてよい化合物、

それらの互変異性体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、混合物及びそれらの塩を包含する。

【0007】

本出願の範囲内において、他に指定する場合を除いて、定義に挙げた以下の一般用語は、以下に示されるように定義され、又は例によって示される。

定義にて先に挙げた単環式ヘテロアリール基の例は、ピリジル、N - オキシ - ピリジル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、[1, 2, 3] トリアジニル、[1, 3, 5] トリアジニル、[1, 2, 4] トリアジニル、ピロリル、イミダゾリル、[1, 2, 4] トリアゾリル、[1, 2, 3] トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、イソキサゾリル、オキサゾリル、[1, 2, 3] オキサジアゾリル、[1, 2, 4] オキサジアゾリル、フラザニル、チオフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、[1, 2, 3] チアジアゾリル、[1, 3, 4] チアジアゾリル又は[1, 2, 5] チアジアゾリル基である。

定義にて先に挙げた二環式ヘテロアリール基の例は、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾ[c]フラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾ[c]チオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾ[c]イソチアゾリル、ベンゾ[d]イソチアゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾ[c]イソキサゾリル、ベンゾ[d]イソキサゾリル、ベンゾ[1, 2, 5] オキサジアゾリル、ベンゾ[1, 2, 5] チアジアゾリル、ベンゾ[1, 2, 3] チアジアゾリル、ベンゾ[d] [1, 2, 3] トリアジニル、ベンゾ[1, 2, 4] トリアジニル、ベンゾトリアゾリル、シノリニル、キノリニル、N - オキシ - キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、N - オキシ - キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、インドリル、イソインドリル又は1 - オキサ - 2, 3 - ジアザ - インデニル基である。

【0008】

定義にて先に挙げたC₁₋₅ - アルキル基の例は、メチル、エチル、1 - プロピル、2 - プロピル、n - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、1 - ペンチル、2 - ペンチル、3 - ペンチル、ネオ - ペンチル又は3 - メチル - 2 - ブチル基である。

定義にて先に挙げたC₁₋₅ - アルキルオキシ基の例は、メチルオキシ、エチルオキシ、1 - プロピルオキシ、2 - プロピルオキシ、n - ブチルオキシ、sec - ブチルオキシ、tert - ブチルオキシ、1 - ペンチルオキシ、2 - ペンチルオキシ、3 - ペンチルオキシ又はネオ - ペンチルオキシ基である。

【0009】

定義にて先に挙げたC₂₋₅ - アルケニル基の例は、エテニル、1 - プロペン - 1 - イル、2 - プロペン - 1 - イル、1 - ブテン - 1 - イル、2 - ブテン - 1 - イル、3 - ブテン - 1 - イル、1 - ペンテン - 1 - イル、2 - ペンテン - 1 - イル、3 - ペンテン - 1 - イル、4 - ペンテン - 1 - イル、1 - ヘキセン - 1 - イル、2 - ヘキセン - 1 - イル、3 - ヘキセン - 1 - イル、4 - ヘキセン - 1 - イル、5 - ヘキセン - 1 - イル、プト - 1 - エン - 2 - イル、プト - 2 - エン - 2 - イル、プト - 1 - エン - 3 - イル、2 - メチル - プロブ - 2 - エン - 1 - イル、ペント - 1 - エン - 2 - イル、ペント - 2 - エン - 2 - イル、ペント - 3 - エン - 2 - イル、ペント - 4 - エン - 2 - イル、ペント - 1 - エン - 3 - イル、ペント - 2 - エン - 3 - イル、2 - メチル - プト - 1 - エン - 1 - イル、2 - メチル - プト - 2 - エン - 1 - イル、2 - メチル - プト - 3 - エン - 1 - イル又は2 - エチル - プロブ - 2 - エン - 1 - イル基である。

定義にて先に挙げたC₂₋₅ - アルキニル基の例は、エチル、1 - プロピニル、2 - プロピニル、1 - ブチン - 1 - イル、1 - ブチン - 3 - イル、2 - ブチン - 1 - イル、3 - ブ

10

20

30

40

50

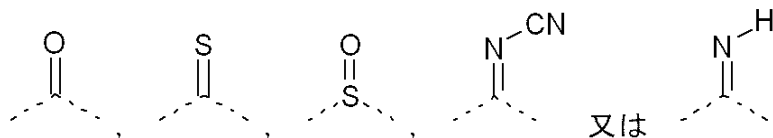
チン - 1 - イル、1 - ペンチン - 1 - イル、1 - ペンチン - 3 - イル、1 - ペンチン - 4 - イル、2 - ペンチン - 1 - イル、2 - ペンチン - 3 - イル、3 - ペンチン - 1 - イル、4 - ペンチン - 1 - イル、2 - メチル - 1 - ブチン - 4 - イル、3 - メチル - 1 - ブチン - 1 - イル又は 3 - メチル - 1 - ブチル - 3 - イル基である。

本発明の第 2 の実施形態は、一般式 (I) の化合物であって、式中、D、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び B は、実施形態 1 に記載されているように定義され、

Y は、式

【0010】

【化 5】



10

の基を表し、

A は酸素原子を表す化合物を含む。

【0011】

本発明の第 3 の実施形態は、一般式 (I) の化合物であって、式中、D、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び B は、実施形態 1 又は 2 に記載されているように定義され、

Y はカルボニル基を表し、

A は酸素原子を表す化合物を含む。

20

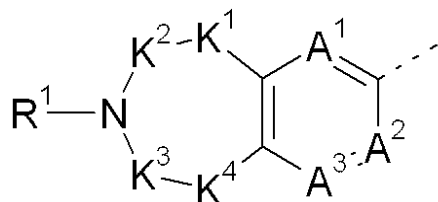
【0012】

本発明の第 4 の実施形態は、一般式 (I) の化合物であって、式中、Y、A、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び B は、実施形態 1、2 又は 3 に記載されているように定義され、

D は、式 (II)

【0013】

【化 6】



30

(II)

の置換二環式環系を表し、

K^1 及び K^4 が、

それぞれ互いに独立に、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{2a}$ 又は $-CR^{2b}R^{2c}$ 基を表し、

$R^{2a}/R^{2b}/R^{2c}$ が、

それぞれ互いに独立に、フッ素原子、メトキシ基又はメチル基を表すか、又は

2 つの基 R^{2b}/R^{2c} が、環式炭素原子と共にシクロプロピル環を形成することがで

き、

40

K^2 及び K^3 が、

それぞれ互いに独立に、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{6a}$ 又は $-CR^{6b}R^{6c}$ 基を表し、

$R^{6a}/R^{6b}/R^{6c}$ が、

それぞれ互いに独立に、メチル基、 CF_3 若しくはシアノ基を表すか、又は

2 つの基 R^{6b}/R^{6c} が、環式炭素原子と共にシクロプロピル環を形成することがで

き、

R^1 が水素原子又は C_{1-3} - アルキル若しくは C_{3-6} - シクロアルキル基を表し、

A^1 が CR^9 を表し、

A^2 が CR^{10} を表し、

A^3 が CR^{11} を表し、

50

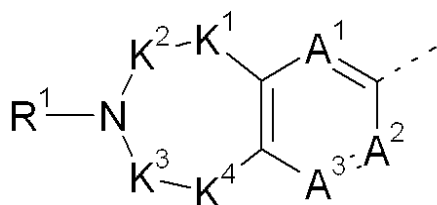
ここで、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ互いに独立に、
水素、フッ素若しくは塩素原子、又はメチル、 CF_3 、シアノ、メトキシ、 CF_3O 、 CHF_2O 、 CH_2FO 基を表す化合物を含む。

【0014】

本発明の第5の実施形態は、一般式(I)の化合物であって、式中、Dは、式(II)

【0015】

【化7】



(II)

の置換二環式環系を表し、

K^1 及び K^4 が、

それぞれ互いに独立に、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{2a}$ 又は $-CR^{2b}R^{2c}$ 基を表し、

$R^{2a}/R^{2b}/R^{2c}$ が、

それぞれ互いに独立に、メチル基を表すか、又は

2つの基 R^{2b}/R^{2c} が、環式炭素原子と共にシクロプロピル環を形成することができ、

K^2 及び K^3 が、それぞれ互いに独立に、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{6a}$ 又は $-CR^{6b}R^{6c}$ 基を表し、

$R^{6a}/R^{6b}/R^{6c}$ が、

それぞれ互いに独立に、メチル基を表すか、

又は2つの基 R^{6b}/R^{6c} は、環式炭素原子と共にシクロプロピル環を形成することができ、

R^1 が水素原子又は C_{1-3} -アルキル若しくは C_{3-6} -シクロアルキル基を表し、

A^1 が CR^9 を表し、

A^2 が CR^{10} を表し、

A^3 が CR^{11} を表し、

ここで、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} が、それぞれ互いに独立に、

水素、フッ素若しくは塩素原子、又はメチル、 CF_3 、シアノ、メトキシ、 CF_3O 、 CHF_2O 、 CH_2FO 基を表し、

Yは、カルボニル基を表し、

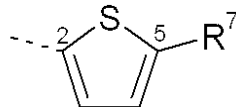
Aは、酸素原子を表し、

R^3 、 R^4 及び R^5 は、それぞれ水素原子を表し、

Bは、式(III)

【0016】

【化8】



(III)

によるチオフェン環を表し、

前記環は、式(I)におけるカルボニル基に、2位を介して結合しており、5位が R^7 で置換されており、

R^7 が、塩素若しくは臭素原子又はエチニル基を表す化合物を含む。

【0017】

10

20

30

40

50

本発明は、また、先に定義した実施形態及び例による化合物の生理的に許容し得る塩に関する。

【0018】

本発明は、また、先に定義した実施形態及び例による化合物又は化合物の生理的に許容し得る塩を含み、加えて1つ又は複数の不活性担体及び/又は希釈剤を含んでもよい医薬品に関する。

本発明は、また、因子X aに対する阻害効果及び/又は関連するセリンプロテアーゼに対する阻害効果を有する、医薬組成物を調製するための先に定義した実施形態及び例による化合物又は化合物の生理的に許容し得る塩の使用に関する。

【0019】

10

本発明は、また、医薬組成物を調製するための方法であって、先に定義した実施形態及び例による化合物又は化合物の生理的に許容し得る塩を非化学的方法によって1つ又は複数の不活性担体及び/又は希釈剤に組み込むことを特徴とする方法に関する。

【発明を実施するための形態】

【0020】

本発明によれば、一般式(I)の化合物は、それ自体知られている方法、例えば以下の方法によって得られる。

(a) 一般式(I)の化合物の調製であって、

D、Y、A、R³、R⁴、R⁵及びBが実施形態1に記載されているように定義され、

これらは、例えばT. W. Greene、P. G. M. Wuts、「Protective Groups in Organic Synthesis」、Wiley、1991及び1999に記載されている保護基などの一般的な保護基によって、任意のアミノ、ヒドロキシ、カルボキシ又はチオール基において保護されていてもよく、かつ上記保護基は、文献から知られる方法によって開裂され得、

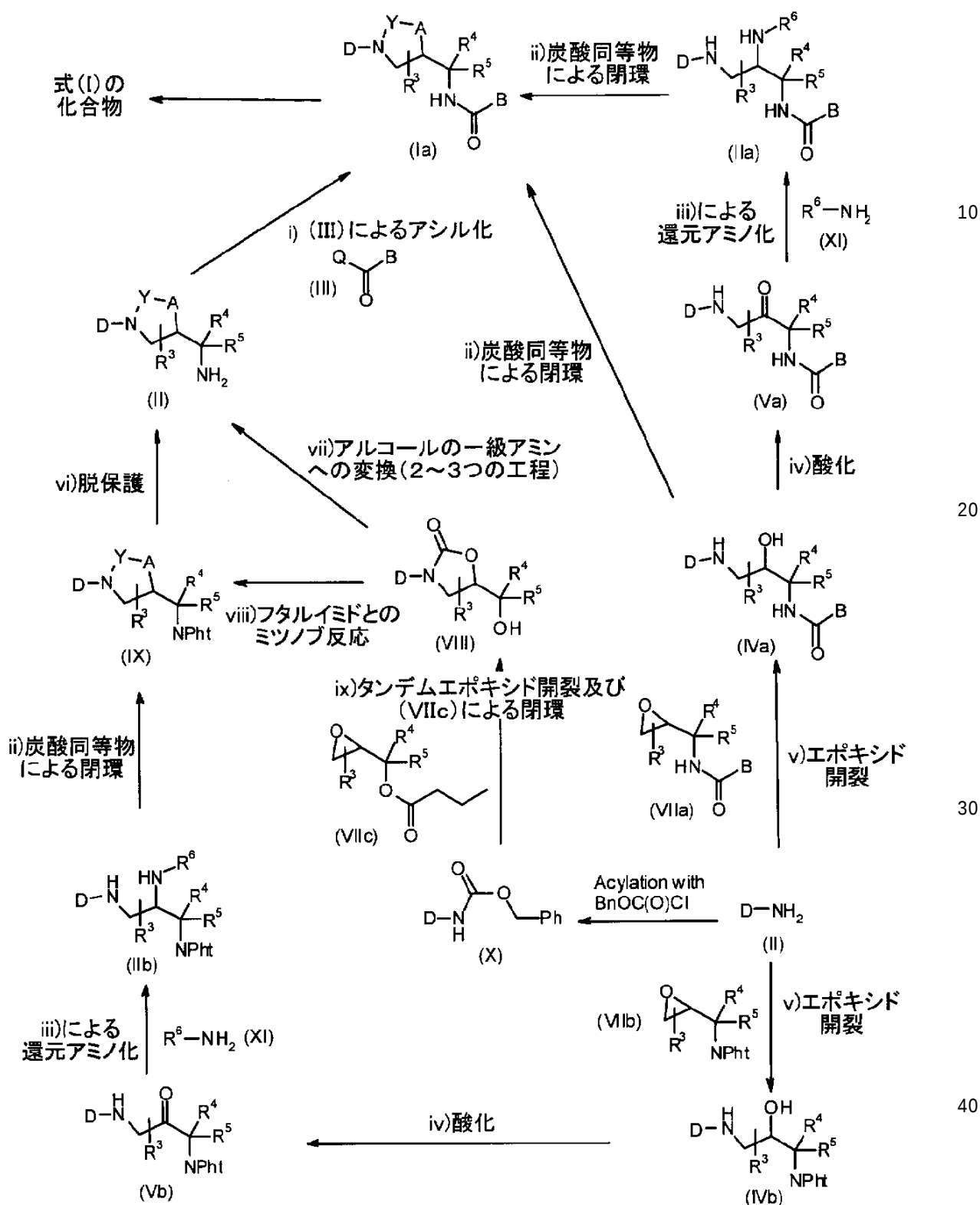
20

上記調製は、例に記載されているか、或いは、例えば、式スキーム1に従って、又は国際公開第2002/059115号、国際公開第2004/101557号若しくは国際公開第2006/111285号に記載されている合成方法と同様にして実施され得る調製。

【0021】

【化 9】

スキーム 1



【0022】

スキーム 1 において、

Q は、ヒドロキシ若しくは C_{1-4} -アルコキシ基、ハロゲン原子又はアルコキシカルボニルオキシ若しくはアシルオキシ基を表し、

Ph t は、例えばフタルイミド基などの、文献から知られるアミノ官能基のための保護基を表す。

【0023】

10

20

30

40

50

スキームに記載されている反応工程 i) ~ x) を、例に記載されているように、又は文献から知られる条件下で、例えば、以下のように実施することができる。

i) アミン (I I) を活性化されていてもよいカルボン酸 (I I I) でアシル化することによる工程。

【 0 0 2 4 】

アシル化は、便利には、 - 2 0 から 2 0 0 の温度、好ましくは - 1 0 から 1 6 0 の温度にて、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド又はスルホランなどの溶媒中対応するハロゲン化物又は無水物を用いて実施され、無機又は有機塩基の存在下で行ってもよい。

【 0 0 2 5 】

しかし、 - 2 0 から 2 0 0 の温度、好ましくは - 1 0 から 1 6 0 の温度にて、例えば、クロロギ酸イソブチル、塩化チオニル、トリメチルクロロシラン、塩化水素、硫酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、三塩化リン、五酸化リン、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド / カンファースルホン酸、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド / N - ヒドロキシスクシンイミド若しくは 1 - ヒドロキシ - ベンゾトリアゾール、N, N' - カルボニルジイミダゾール、O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N' , N' - テトラメチル - ウロニウムテトラフルオロボレート / N - メチルモルホリン、O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N' , N' - テトラメチル - ウロニウムテトラフルオロボレート / N - エチルジイソプロピルアミン、O - ペンタフルオロフェニル - N, N, N' , N' - テトラメチルウロニウム - ヘキサフルオロホスフェート / トリエチルアミン、N, N' - チオニルジイミダゾール又はトリフェニルホスフィン / 四塩化炭素の存在下で、遊離酸を用いてアシル化を実施することもでき、これは酸活性化剤又は脱水剤の存在下で行ってもよい。

【 0 0 2 6 】

ii) アミノアルコール (I V a) 又はジアミン (I I a) 若しくは (I I b) を炭酸同等物又はスルフィン酸同等物で環化することによる工程。その後酸化してもよい。

環化は、便利には、 - 2 0 から 2 0 0 の温度、好ましくは - 1 0 から 1 6 0 の温度にて、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、水酸化ナトリウム溶液又はスルホランなどの溶媒中で実施され、無機又は有機塩基の存在下で行ってもよい。

【 0 0 2 7 】

炭酸同等物は、例えば、N, N' - カルボニルジイミダゾール (C D I)、N, N' - カルボニルジトリアゾール (C D T)、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、炭酸ジメチル若しくはプロモシアノゲン、又は 4 - N, N - ジメチルアミノピリジン (D M A P) の存在下での N, N' - チオカルボニルジイミダゾールであってよい。

【 0 0 2 8 】

使用されるスルフィン酸同等物は、例えば、オキサゾリジンチオン又はイミダゾリジンチオン (I a) 又は (I X) を合成するための塩化チオニルであってよい。次いで、得られたオキサゾリジンチオン又はイミダゾリジンチオン (I a) 又は (I X) を、 - 5 0 から + 1 0 0 の温度範囲、好ましくは 0 から周囲温度の温度にて、例えばアセトニトリルなどの溶媒中塩化ルテニウム (I I I) 水和物の存在下で例えば過ヨウ化ナトリウムなどの酸化剤で処理することができる。

iii) アミン (X I) によるケトン (V a) 又は (V b) の還元アミノ化による工程。

アミン (X I) によるケトン (V a) 又は (V b) の還元アミノ化は、便利には、例えば - 3 0 から 2 5 0 、好ましくは - 1 0 から 1 5 0 の温度にて、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン

10

20

30

40

50

、ジエチルエーテル、*tert*-ブチル-メチル-エーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、スルホラン、ジメチルホルムアミド、*n*-メチルピロリジノン、テトラリン、ジメチルスルホキシド、塩化メチレン、クロロホルム又はテトラクロロメタンなどの溶媒又は溶媒の混合物中で実施され、これは、18-クラウン-6-エーテルなどの錯化剤の存在下で行ってもよく、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム-*tert*-ブトキシド、カリウム-*tert*-ブトキシド、ナトリウム-*tert*-ブチルジメチル-シラノエート、カリウムヘキサメチルジシラザン、リチウムジイソプロピルアミド、炭酸カリウム、炭酸ルビジウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下で行ってもよくその後、そのようにして形成されたイミンが、例えば0.5から100バール、好ましくは1から50バールの圧力にて、便利には例えばラネーニッケル、パラジウム炭、酸化プラチナ、鉬物繊維上プラチナ若しくはロジウムなどの触媒の存在下で水素を用いた水素化、或いは例えば-30から250、好ましくは0から150の温度で水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウムなどの複合水素化物を用いた水素化によって還元される。

【0029】

i v) ケトン (V a) 又は (V b) を形成するためのアルコール (I V a) 又は (I V b) の酸化による工程。

対応するケトンを形成するためのアルコール官能基の酸化は、便利には、ジメチルスルホキシド及び塩化オキサリルを用いたスワーン酸化の条件下で、又は活性化ジメチルスルホキシドに基づく類似の方法を使用して、例えば-100から100、好ましくは-100から50の温度にて、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラクロロメタン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドなどの溶媒又は溶媒の混合物中で実施される。

【0030】

v) アミノアルコール (I V a) 又は (I V b) を形成するためのアミン (I I) によるエポキシド (V I I a) 又は (V I I b) の求核開環による工程。

対応するアミノアルコールを形成するためのエポキシドの求核開環は、便利には、例えば-100から150、好ましくは-80から100の温度にて、1,4-ジオキサン、エタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン又は水などの溶媒又は溶媒の混合物中で実施され、例えばトリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム (I I I) などのランタノイド塩によって触媒させてもよい。

【0031】

v i) スキーム1における保護基の開裂による工程。

続いて、使用される任意の保護基の開裂を、例えば、トリフルオロ酢酸、塩酸若しくは硫酸などの酸の存在下、又は水酸化リチウム、水酸化ナトリウム若しくは水酸化カリウムなどのアルカリ金属塩基の存在下での水性溶媒中、例えば水、イソプロパノール/水、テトラヒドロフラン/水若しくはジオキサン/水での加水分解によって、或いは0から100の温度、好ましくは10から50の温度における例えばヨードトリメチルシランの存在下でのエーテル分解によって実施してもよい。

【0032】

しかし、ベンジル、メトキシベンジル又はベンジロキシカルボニル基は、メタノール、エタノール、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルホルムアミド/アセトン又は氷酢酸などの溶媒中、パラジウム/木炭などの触媒の存在下で水素を用いて水素化分解開裂され、これは例えば、0から50の温度、好ましくは周囲温度及び1から7バール、好ましくは1から5バールの水素圧で塩酸などの酸を場合によって添加することによって行ってもよい。

フタルイミド基は、例えば、ヒドラジン水和物又はメチルアミンを用いて、例えば-100から150の温度、好ましくは0から100の温度にて、メタノール、エタ

10

20

30

40

50

ノール、イソプロパノール、水、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミドなどの溶媒又は溶媒の混合物中で開裂される。

しかし、保護基を T. W. Greene, P. G. M. Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」、Wiley、1991 及び 1999 に記載されている方法によって開裂することもできる。

【0033】

vii) 一般式 (VII) のヒドロキシ化合物の、式 (IX) の一級アミンへの変換による工程。

アルコール官能基のアミンへの変換は、ii) と同様にしてミツノブ活性化による 2 工程プロセスで実施される。一般式 (XII) のアミンは、フタルイミドと反応させた後、ヒドラジン又はメチルアミンを用いてアミンを放出させることによって得られる。

10

或いは、文献から知られる方法により、例えばメシレート、トシレート又はヨード等の脱離基にヒドロキシ官能基を変換することもできる。一般式 (XII) のアミンは、続いて、例えば、アジ化リチウム、ナトリウム若しくはカリウム、ナトリウム若しくはカリウムフタルイミド、4-メトキシベンジルアミン、ベンジルアミン、2,4-ジメトキシベンジルアミン、ジベンジルアミン、シアン化カリウム若しくはナトリウムから選択される化合物で求核置換した後、そのようにして導入された窒素含有基を、標準的な手順を用いて還元することによって得られる。

【0034】

viii) フタルイミドによる求核置換

20

アルコール (VII) の対応するフタルイミド誘導体 (IX) への変換を、便利には、例えば -50 から 200、好ましくは -20 から 150 の温度にて、例えばジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート、ジ(tert-ブチル)アゾジカルボキシレートなどのジアルキルアゾジカルボキシレートを用いて、例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどのホスフィンの存在下で、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリルなどの不活性溶媒又は溶媒の混合物中にてミツノブ (Mitsunobu) 条件下で実施することができる。

ix) 求核エポキシド開裂の後に環化を行って一般式 (VII) の化合物を形成することからなるタンデム反応による工程。

30

一般式 (X) のベンジルカルバメート及び一般式 (VIIc) のエポキシドからのオキサゾリジノン (VII) の調製は、例えば -100 から 150 の温度、-100 から 100 の温度にて、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、n-ヘキサン又はジエチルエーテルなどの溶媒又は溶媒の混合物中で実施される。

【0035】

x) クロロベンジルギ酸エステルによるアミン (II) のカルバモイル化による工程、

アシル化は、便利には、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド又はスルホランなどの溶媒中で実施され、これは -20 から 200、好ましくは -10 及び 160 の温度にて、無機又は有機塩基の存在下で行ってもよい。

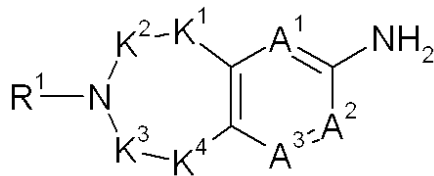
40

他のアミドカップリング方法は、例えば、P. D. Bailey, I. D. Collier, K. M. Morgan, 「Comprehensive Functional Group Interconversions」、第5巻、257ff頁、Pergamon 1995、又は Houben-Weyl 追補第22巻、Thieme Verlag、2003、及びそれらに挙げられている文献に記載されている。

(b) 一般式

【0036】

【化 10】



(II-A)

の構成成分であって、

式中、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 K^1 、 K^2 、 K^3 、 K^4 及び R^1 が実施形態1に記載されている通りに定義され、

10

これらが、式(I)の化合物を形成するための合成手順の過程において、例えばT. W. Greene、P. G. M. Wuts、「Protective Groups in Organic Synthesis」に記載されている保護基などの通常の保護基によって与えられる任意のアミノ、ヒドロキシ、カルボキシ又はチオール基で保護されてもよく、これらの保護基は、文献から知られる方法によって開裂され得る

構成成分は、文献から知られているか、若しくはそれらの合成が、例として実施形態に記載されているか、又は例えば、それらは、例えば欧州特許第1818330号、国際公開第07/009963号、国際公開第07/003536号、独国特許第4429079号、米国特許第4490369号、独国特許第3515864号、米国特許第5175157号、独国特許第1921861号、国際公開第85/00808号、又はG. Bobowskiら、J. Heterocyclic Chem. 16、1525、1979若しくはP. D. Johnsonら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003、4197に記載されている文献から知られている合成方法によって、若しくは上記文献から知られている合成方法と同様にして調製することができる。

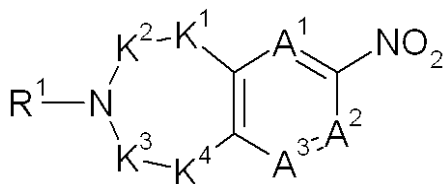
20

【0037】

例えば、一般式(II-A)の化合物であって、式中、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 K^1 、 K^2 、 K^3 、 K^4 及び R^1 が実施形態1に定義されている通りである化合物は、以下のように、一般式(II-B)

【0038】

【化 11】



(II-B)

の化合物であって、

式中、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 K^1 、 K^2 、 K^3 、 K^4 及び R^1 が実施形態1に定義されている通りである化合物のニトロ基の還元によって調製することができる。

40

【0039】

すなわち、上記ニトロ基の還元は、便利には、鉄、亜鉛、錫などの卑金属、又は硫化アンモニウム、硫化ナトリウム若しくは亜ジチオン酸などの硫黄化合物を含む、水、塩化アンモニウム水溶液、塩酸、硫酸、リン酸、ギ酸、酢酸、無水酢酸などの溶媒又は溶媒の混合物中で、或いは、例えば0.5から100バール、好ましくは1から50バールの圧力における水素を用いた触媒水素化によって、或いは、便利には例えば、ラネーニッケル、パラジウム木炭、酸化プラチナ、鉬物繊維上プラチナ又はロジウムなどの触媒の存在下で、還元剤としてヒドラジンを用いた触媒水素化によって、或いは、便利には、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、メチルプロピオネート、グリコール、

50

グリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、*n*-メチルピロリジノン若しくは*N*-エチル-ジイソプロピルアミン、*N*- C_{1-5} -アルキルモルホリン、*N*- C_{1-5} -アルキルピペリジン、*N*- C_{1-5} -アルキルピロリジン、トリエチルアミン、ピリジンなどの溶媒又は溶媒の混合物中で、例えば-30から250、好ましくは0から150の温度にて、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素化ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウムなどの複合水素化物を用いた触媒水素化によって実施される。

【0040】

上記の反応において、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ又はイミノ基などの存在するあらゆる反応性基を、反応後に再び開裂する従来の保護基によって、反応中に保護することができる。例えば、ヒドロキシ基のための好適な保護基は、メトキシ、ベンジルオキシ、トリメチルシリル、アセチル、ベンゾイル、*tert*-ブチル、トリチル、ベンジル又はテトラヒドロピラニル基であってよく、

10

カルボキシル基のための好適な保護基は、トリメチルシリル、メチル、エチル、*tert*-ブチル、ベンジル又はテトラヒドロピラニル基であってよく、

アミノ、アルキルアミノ又はイミノ基のための好適な保護基は、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンゾイル、エトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ベンジル、メトキシベンジル又は2,4-ジメトキシベンジル基であってよく、さらに、アミノ基のための保護基はフタル基基であってよく、

エチニル基のための好適な保護基は、トリメチルシリル、ジフェニルメチルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル又は1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル基であってよい。

20

【0041】

他の保護基及びそれらの開裂は、T. W. Greene、P. G. M. Wuts、「Protective Groups in Organic Synthesis」、Wiley、1991及び1999に記載されている。

続いて、使用される任意の保護基は、例えば、トリフルオロ酢酸、塩酸若しくは硫酸などの酸の存在下、又は水酸化リチウム、水酸化ナトリウム若しくは水酸化カリウムなどのアルカリ金属塩基の存在下での水性溶媒中、例えば水、イソプロパノール/水、テトラヒドロフラン/水若しくはジオキサン/水中での加水分解によって、又は0から100の温度、好ましくは10から50の温度における例えばヨードトリメチルシランの存在下でのエーテル分解によって開裂されてもよい。

30

【0042】

しかし、例えば、ベンジル、メトキシベンジル又はベンジルオキシカルボニル基は、例えば0から50の温度、好ましくは周囲温度及び1から7バール、好ましくは1から5バールの水素圧で塩酸などの酸を場合によって添加することによって、メタノール、エタノール、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルホルムアミド/アセトン又は氷酢酸などの溶媒中パラジウム/木炭などの触媒の存在下で水素を用いて水素化分解開裂される。

【0043】

40

メトキシベンジル基を、0から50の温度、好ましくは周囲温度にて、塩化メチレン、アセトニトリル又はアセトニトリル/水などの溶媒中硝酸セリウム(IV)アンモニウムなどの酸化剤の存在下で開裂させることもできる。

メトキシ基は、便利には、-35から-25の温度にて塩化メチレンなどの溶媒中、三臭化ホウ素の存在下で開裂される。

2,4-ジメトキシベンジル基は、好ましくは、アニソールの存在下で、トリフルオロ酢酸中で開裂される。

tert-ブチル又は*tert*-ブチルオキシカルボニル基は、好ましくは、塩化メチレン、ジオキサン又はエーテルなどの溶媒を場合によって使用して、トリフルオロ酢酸又は塩酸などの酸で処理することによって開裂されてもよい。

50

フタリル基は、好ましくは、20から50の温度にて、メタノール、エタノール、イソプロパノール、トルエン/水又はジオキサンなどの溶媒中ヒドラジン又はメチルアミン、エチルアミン若しくはn-ブチルアミンなどの一級アミンの存在下で開裂される。

【0044】

アリルオキシカルボニル基は、0から100の温度、好ましくは周囲温度及び不活性ガス下にて、好ましくはテトラヒドロフランなどの溶媒中、好ましくはモルホリン又は1,3-ジメドンなどの余剰の塩基の存在下で、触媒量のテトラキス-(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0)で処理することによって、或いは20から70の温度にて、水性エタノールなどの溶媒中、及び場合によって1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタンなどの塩基の存在下で触媒量のトリス-(トリフェニルホスフィン)-塩化ロジウム(I)で処理することによって開裂される。

10

【0045】

さらに、得られた一般式(I)の化合物をそれらの鏡像異性体及び/又はジアステレオ異性体に分解することができる。

したがって、例えば、ラセミ体として存在する、得られた一般式(I)の化合物をそれ自体既知の方法(Allinger N. L. 及び Eliel E. L., 「Topics in Stereochemistry」、第6巻、Wiley Interscience、1971参照)によってそれらの鏡像対掌体に分離することができ、少なくとも2個の不斉炭素原子を有する一般式Iの化合物を、それ自体既知の方法を用いて、例えば、クロマトグラフィー及び/又は分別結晶化によって、それらの物理-化学的差異に基づいてそれらのジアステレオ異性体に分解することができ、これらの化合物がラセミ体の形で得られる場合は、続いてそれらを以上に挙げた鏡像異性体に分解することができる。

20

【0046】

鏡像異性体は、好ましくは、キラル相上のクロマトグラフィーカラム分離によって、又は光学的に活性な溶媒からの再結晶化によって、又はラセミ体化合物、特にそれらの酸及び活性化誘導体若しくはアルコールと例えばエステル若しくはアミドなどの塩若しくは誘導体を形成する光学的に活性な物質と反応させ、そのようにして得られた塩又は誘導体のジアステレオ異性体混合物を例えばそれらの溶解度の差に基づいて分離することによって分離されるが、遊離対掌体を好適な薬剤の作用によって純粋のジアステレオ異性体塩又は誘導体から放出させることができる。一般に使用される光学的に活性な酸は、例えば、D及びL形の酒石酸若しくはジベンゾイル酒石酸、ジ-o-トリル酒石酸、リンゴ酸、メンデル酸、カンファースルホン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸又はキナ酸である。光学的に活性なアルコールは、例えば、(+)又は(-)メントールであってよく、アミドにおける光学的に活性なアシル基は、例えば(+)-又は(-)-メンチルオキシカルボニルであってよい。

30

【0047】

また、式(I)の化合物をそれらの塩に、特に医薬としての使用のために、無機又は有機酸とのそれらの生理的に許容し得る塩に変換することができる。この目的に使用できる酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、リン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸又はマレイン酸が挙げられる。

40

さらに、式(I)の新規の化合物がカルボキシ基を含む場合は、所望されれば、続いてそれらを無機又は有機塩基とのそれらの塩に、特に医薬としての使用のためにそれらの生理的に許容し得る塩に変換することができる。この目的のための塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、シクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン及びトリエタノールアミンが挙げられる。

【0048】

既に記載したように、一般式(I)の化合物、並びにそれらの互変異性体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体及び生理的に許容し得る塩は、貴重な薬理学的特性、特に、抗血栓作用を有し、これは、トロンビン又は因子Xa例えば、トロンビン阻害作用又は因子Xa阻害作用に対する効果、aPTT時間に対する長時間化効果、例えばウロキナーゼ、因子

50

V I I a、因子 I X、因子 X I 及び因子 X I I などの関連セリンプロテアーゼに対する阻害効果に基づくことが好ましい。

実験のセクションに挙げられている化合物を、以下のように、因子 X a の阻害に対するそれらの効果について調査することができる。

方法：

色素基質を用いた酵素反応速度測定。ヒト因子 X a によって無色の色素基質から放出された p - ニトロアニリン (p N A) の量を 4 0 5 n m で分光測定する。それは、使用された酵素の活性に比例する。(溶媒対照と比較した)試験物質による酵素活性の阻害を試験物質の様々な濃度において測定し、これから、使用された因子 X a を 5 0 % 阻害する濃度として I C₅₀ を計算する。

10

【 0 0 4 9 】

材料：

トリス (ヒドロキシメチル) - アミノメタン緩衝剤 (1 0 0 m M o l) 及び塩化ナトリウム (1 5 0 m M o l)、p H 8 . 0 + 1 m g / m l ヒトアルブミン画分 V、プロテアーゼフリー。

因子 X a (C a l b i o c h e m)、特異的活性：2 1 7 I U / m g、最終濃度：各反応混合物に対して 7 I U / m l。

基質 S 2 7 6 5 (C h r o m o g e n i x)、最終濃度：各反応混合物に対して 0 . 3 m M / l (1 K M)。

試験物質：最終濃度 1 0 0、3 0、1 0、3、1、0 . 3、0 . 1、0 . 0 3、0 . 0 1、0 . 0 0 3、0 . 0 0 1 μ M o l / l。

20

【 0 0 5 0 】

手順：

1 0 μ l の試験物質の 2 3 . 5 倍濃縮出発液又は溶媒 (対照)、1 7 5 μ l の T R I S / H S A 緩衝剤及び 2 5 μ l の 6 5 . 8 U / L 因子 X a 使用液を 3 7 °C で 1 0 分間インキュベートする。2 5 μ l の S 2 7 6 5 使用液 (2 . 8 2 m M o l / l) を添加した後、サンプルを光度計 (S p e c t r a M a x 2 5 0) にて 4 5 0 n m で 3 7 °C にて 6 0 0 秒間にわたって測定する。

評価：

1 . 2 1 個の測定点に対する最大増加量 (デルタ O D / 分) を測定する。
2 . 溶媒対照に基づいて阻害率 % を求める。
3 . 投与量 / 活性曲線 (阻害率 % 対物質濃度) をプロットする。
4 . 投与量 / 活性曲線の X 値 (物質濃度) を Y = 5 0 % 阻害率に挿入することによって I C₅₀ を求める。

30

【 0 0 5 1 】

試験したすべての化合物は、1 0 0 μ m o l / L 未満の I C₅₀ 値を有する。

本発明により調製された化合物は、一般的に十分に許容される。

新規の化合物及びそれらの生理的に許容し得る塩は、それらの薬理学的特性に鑑みて、例えば深部静脈血栓症、血栓静脈炎の予防及び治療などの静脈及び動脈血栓性疾患の予防及び治療、バイパス手術又は血管形成 (P T (C) A) の後の再閉塞、及び末梢動脈疾患における閉塞の予防、並びに肺塞栓症、血管内凝固症候群及び重度敗血症の予防及び治療、C O P D が悪化した患者における D V T の予防及び治療、潰瘍性結腸炎の治療、冠状動脈血栓症の治療及び予防、卒中及びシャントの閉塞の予防に好適である。

40

加えて、本発明による化合物は、例えば、アルテプラゼ、レテプラゼ、テネクテプラゼ、スタフィロキナーゼ又はストレプトキナーゼなどを用いた血栓溶解治療における抗血栓支援、P T (C) A 後の長期再狭窄の予防、すべての形の冠状動脈性心疾患の患者における虚血事象の予防及び治療、例えば肺線維症の治療における転移並びに腫瘍の成長及び炎症プロセスの予防、リウマチ様関節炎の予防及び治療、フィブリン依存性組織接着及び / 又は損傷組織の形成の予防及び治療、並びに癒傷プロセスの促進に好適である。

【 0 0 5 2 】

50

記載の化合物は、血栓形成のリスクを低減するために、全血の調製、保管、分別若しくは使用に関する、又は侵襲性治療、例えば、コーティングプロステシス、人工心弁及びカテーテルの抗凝血薬としても使用され得る。

新規の化合物及びそれらの生理的に許容し得る塩は、それらの薬理学的特性に鑑みて、アルツハイマー病及びパーキンソン病の治療にも好適である。これに対する1つの根拠を、例えば、トロンビン阻害薬又は因子Xa阻害薬は、トロンビン形成又は活性を阻害することによって、アルツハイマー病及びパーキンソン病の治療のための貴重な薬物になり得ることをそこから結論づけることができる以下の所見に見出すことができる。臨床及び実験的試験は、神経毒性メカニズム、例えば、凝固カスケードのプロテアーゼの活性化に付随する炎症が脳損傷に続くニューロンの壊死に關与することを示している。様々な試験が、例えば、卒中、繰り返されたバイパス手術又は外傷性脳傷害に続く神経変性プロセスへのトロンビンの関与を示している。トロンビン活性の増加を例えば末梢神経損傷の数日後に検知することが可能であった。トロンピンは、神経突起退縮及び膠細胞増殖、並びにニューロン及び神経芽細胞腫の一次培養におけるアポトーシスをもたらすことも示された（概要については、*Neurobiol. Aging*, 2004, 25(6), 783~793参照）。加えて、アルツハイマー病の患者の脳に対する様々なインビトロ試験は、トロンピンがこの疾患の病原の役割を果たすことを示している（*Neurosci. Lett.*, 1992, 146, 152~154）。免疫反応性トロンビンの蓄積が、アルツハイマー患者の脳における神経突起ブランクに検知された。トロンピンは、アミロイド前駆体タンパク質（APP）の生成の調節及び刺激、並びにアルツハイマーの患者の脳におけるアミロイドブランクに検知され得る断片へのAPPの開裂の役割をも果たすことがインビトロで実証された。インビボのトロンピン誘発小膠細胞活性化は、黒質ドーパミン作動性ニューロンの変性を招くことも示された。これらの所見により、トロンピンなどの内在性物質によって誘発された小膠細胞活性化は、例えば、パーキンソン病の患者に生じるようなドーパミン作動性ニューロンの細胞死の神経病理学的プロセスに關与するという結論に至る（*J. Neurosci.*, 2003, 23, 5877~5886）。

【0053】

新規の化合物及びそれらの生理的に許容し得る塩を、HMG-CoAレダクターゼ阻害薬及び血管拡張剤などの脂肪低減活性物質、特にACE阻害薬、アンジオテンシンIIアンタゴニスト、レニン阻害薬、 β -受容体アンタゴニスト、 α -受容体アンタゴニスト、利尿剤、Ca-チャネル遮断薬、又は可溶性グアニル酸シクラーゼの刺激薬との組合せ治療において動脈血管疾患の予防及び治療に使用することもできる。

抗血栓作用を向上させることによって、新規の化合物及びそれらの生理的に許容し得る塩を、例えば、非分割ヘパリン、低分子ヘパリン、フォンダパリナックス又は直接的トロンビン阻害薬、例えば組換えヒルジン又は「活性部位」トロンビン阻害薬などの他の抗凝血薬との組合せ治療に使用することもできる。

【0054】

新規の化合物及びそれらの生理的に許容し得る塩をアセチルサリチル酸、フィブリノーゲン受容体アンタゴニスト（例えば、アブシキシマブ、エプチフィバチド、チロフィバン、ロキシフィバン）などの血小板凝集阻害薬、生理的活性化薬及び凝固系の阻害薬及びその組換え類似体（例えば、タンパク質C、TFPI、抗トロンビン）、ADP誘発凝集の阻害薬（例えばクロピドグレル、プラスグレル、チクロピジン）、 P_2T 受容体アンタゴニスト（例えばカングレロール）又は混合トロンボキサン受容体アンタゴニスト/シンセターゼ阻害薬（例えば、テルボグレル）と治療上併用することができる。

【0055】

当該効果を達成するのに必要な投与量は、静脈内経路では約0.01から3mg/kg、好ましくは0.03から1.0mg/kgであり、経口経路では0.03から30mg/kg、好ましくは0.1から10mg/kgであり、それぞれの場合において1日から4回投与される。

【0056】

10

20

30

40

50

この目的で、本発明により調製された式 I の化合物を、1 つ又は複数の不活性な従来の担体及び / 又は希釈剤、例えば、トウモロコシデンプン、ラクトース、グルコース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、クエン酸、酒石酸、水、水 / エタノール、水 / グリセロール、水 / ソルビトール、水 / ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、セチルステアリルアルコール、カルボキシメチルセルロース、又は硬質脂肪などの脂肪性物質或いはそれらの好適な混合物とともに処方して、プレイン又はコーティング錠、カプセル剤、粉剤、懸濁剤又は坐薬などの従来のガレン製剤を製造してもよく、その際、他の活性物質と共に処方してもよい。

新規の化合物及びそれらの生理的に許容し得る塩をアセチルサリチル酸、フィブリノーゲン受容体アンタゴニスト（例えば、アブシキシマブ、エプチフィバチド、チロフィバン、ロキシフィバン）などの血小板凝集阻害薬、生理的活性化薬及び凝固系の阻害薬及びその組換え類似体（例えば、タンパク質 C、TFPI、抗トロンビン）、ADP 誘発凝集の阻害薬（例えばクロピドグレル、チクロピジン）、P₂T 受容体アンタゴニスト（例えばカングレロール）又は混合トロンボキサン受容体アンタゴニスト / シンセターゼ阻害薬（例えば、テルボグレル）と治療上併用することができる。

【0057】

実験のセクション

以下の例は、本発明を、その範囲を限定することなく例示することを意図する。

【0058】

概して、調製した化合物について、融点及び / 又は IR、UV、¹H-NMR 及び / 又は質量スペクトルを得た。他に指定する場合を除いて、チャンバを充満させずに、既製のシリカゲル 60 F₂₅₄ TLC プレート（E. Merck、Darmstadt、品目番号 1.05714）を使用して R_f 値を得た。Al₂O₃ の名称で得られる R_f 値を、チャンバを充満させずに既製の酸化アルミニウム 60 F₂₅₄ TLC プレート（E. Merck、Darmstadt、品目番号 1.05713）を使用して求めた。逆相 8 の名称で得られる R_f 値を、チャンバを充満させずに既製の RP-8 F_{254s} TLC プレート（E. Merck、Darmstadt、品目番号 1.15684）を使用して求めた。溶離剤について示される比は、当該溶媒の容量単位を指す。Messrs Millipore（MATREX（商標）、35 ~ 70 µm）によって提供されたシリカゲルを使用してクロマトグラフィー精製を行った。構成が詳細に示されない場合は、当該化合物が純粋の立体異性体であるか、鏡像異性体とジアステレオ異性体の混合物であるかが不明である。

【0059】

実験の説明において、以下の略語が用いられる。

Boc tert - ブトキシカルボニル

DCC N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド

DIPEA N - エチル - ジイソプロピルアミン

DMSO ジメチルスルホキシド

DMF N, N - ジメチルホルムアミド

DPPA ジフェニルホスホリルアジド

sat . 飽和

i . vac . 真空中

conc . 高濃度

NMM N - メチル - モルホリン

NMP N - メチル - ピロリジン - 2 - オン

o オルト

PfTU O - ペンタフルオロフェニル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム - ヘキサフルオロホスフェート

PPA プロパンホスホン酸環状無水物

quant . 定量

R_f 保持係数

10

20

30

40

50

R_t 保持時間

rac. ラセミ

TBTU O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート

TEA トリエチルアミン

TFA トリフルオロ酢酸

THF テトラヒドロフラン

tert. 三級

Σ 同様にして実施されたすべての工程についての収量

【0060】

10

すべての他の例のHPLCデータを以下の条件下で得た。

方法A

Waters Alliance 2695、ダイオードアレイ検出器2996を備えたWaters Micromass ZQ質量分析計

使用した移動相は、以下の通りであった。

A : 0.13%のTFAを含む水

B : アセトニトリル

時間 (分)	% A	% B	流量 (ml / 分)
0.00	95	5	3.50
0.18	95	5	3.50
2.00	2	98	3.50
2.20	2	98	3.50
2.30	95	5	3.50
2.50	95	5	3.50
2.60	95	5	0.10

20

【0061】

使用した固定相は、Varian MS 100C18カラム、3 μm、4.6 mm × 30 mmであった。

ダイオードアレイ検出を210 ~ 380 nmの波長範囲で実施した。

方法B

30

Waters Alliance 2695、ダイオードアレイ検出器2996を備えたWaters ZMD

使用した移動相は、以下の通りであった。

A : 0.13%のTFAを含む水

B : 0.10%のTFAを含むアセトニトリル

時間 (分)	% A	% B	流量 (ml / 分)
0.00	95	5	1.00
0.75	95	5	1.00
5.25	2	98	1.00
5.75	2	98	1.00
6.05	95	5	1.00
6.55	95	5	1.00

40

使用した固定相は、Varian MS 100C18カラム、3 μm、4.6 mm × 50 mmであった。

ダイオードアレイ検出を210 ~ 300 nmの波長範囲で実施した。

【実施例1】

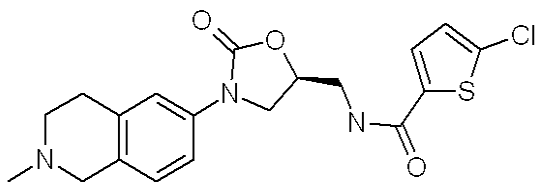
【0062】

(トリフルオロ酢酸塩としての)(S) - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 - [3 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル] - アミド

50

【 0 0 6 3 】

【 化 1 2 】



(a) tert - ブチル 6 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - カルボキシレート

5 . 0 g (2 0 . 1 m m o l) tert - ブチル 6 - アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - カルボキシレートを 9 0 m l のジクロロメタンに溶解させ、0 にて 4 . 3 m l (2 5 . 1 m m o l) の D I P E A と混合する。次いで、3 . 7 m l (2 5 . 1 m m o l) のクロロギ酸ベンジルを 1 時間以内で一滴ずつ添加する。次いで、該混合物を室温まで加熱し、3 時間攪拌し、次いで水で 2 回洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、i . v a c . で蒸発させる。

R_f 値 : 0 . 4 6 (シリカゲル ; ジクロロメタン / エタノール = 9 5 : 5)

C₂₂H₂₆N₂O₆ (3 8 2 . 4 5)

質量スペクトル : (M + N H ₄) ⁺ = 4 0 0

【 0 0 6 4 】

(b) (トリフルオロ酢酸塩としての) ベンジル (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - カルバメート

9 . 3 g (2 4 . 3 m m o l) tert - ブチル 6 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - カルボキシレートを 1 5 0 m l ジクロロメタンに溶解させ、1 8 m l のトリフルオロ酢酸と混合する。2 時間後、反応混合物を s a t . 炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、i . v a c . で濃縮する。そのように形成された沈殿物を濾過し、乾燥させる。

R_f 値 : 0 . 1 0 (シリカゲル ; ジクロロメタン / エタノール / c o n c . アンモニア = 9 5 : 5 : 0 . 1)

C₁₇H₁₈N₂O₂ × C F ₃ C O ₂ H (2 8 2 . 3 5)

質量スペクトル : (M + H) ⁺ = 4 7 6

【 0 0 6 5 】

(c) ベンジル (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - カルバメート

(トリフルオロ酢酸塩としての) 1 . 5 g (3 . 8 m m o l) ベンジル (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - カルバメートを 8 m l のメタノールに懸濁させ、酢酸を用いて p H 6 に調整する。0 . 6 m l (8 . 5 m m o l) ホルマリン溶液 (水中 3 7 %) を添加し、該混合物を室温で 3 0 分間攪拌する。次いで、合計 1 . 8 g (8 . 5 m m o l) のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムをバッチ式で添加し、該混合物を 2 時間攪拌する。反応混合物を s a t . 炭酸水素ナトリウム溶液に注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出する。一緒にした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、i . v a c . で蒸発して乾固させる。

R_f 値 : 1 . 1 2 分 (方法 A)

C₁₈H₂₀N₂O₂ (2 9 6 . 3 6)

質量スペクトル : (M + H) ⁺ = 2 9 7

【 0 0 6 6 】

(d) (S) - 5 - ヒドロキシメチル - 3 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - オキサゾリジン - 2 - オン

6 0 0 m g (2 m m o l) ベンジル (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - カルバメートを 2 0 m l の T H F に溶解させ、- 6 5 にて 2 . 7 m l の n - ブチルリチウム溶液 (n - ヘキサン中 1 . 6 M) と徐々に混合する。該混

10

20

30

40

50

合物をこの温度で30分間攪拌し、次いで330 μ l(2.3mmol)の(R)-酪酸オキシラニルメチルをそれに一滴ずつ添加する。該混合物を室温まで加温させ、3日間攪拌する。次いで、該混合物をシリカゲルに加え、シリカゲル上クロマトグラフィー(溶離剤ジクロロメタン/メタノール9:1)によって精製する。

R_f 値: 0.16(シリカゲル:ジクロロメタン/メタノール9:1)

$C_{14}H_{18}N_2O_2$ (262.30)

質量スペクトル: $(M+H)^+ = 263$

【0067】

(e) 3-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル(S)-メタンスルホネート

10

279mg(1.1mmol)の(S)-5-ヒドロキシメチル-3-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル)-オキサゾリジン-2-オンを5mlのジクロロメタンに溶解させ、600 μ l(4.3mmol)のTEAと混合する。0において、250 μ l(3.2mmol)の塩化メタンスルホニルを一滴ずつ添加する。該混合物を室温まで加熱し、5時間攪拌する。次いで、それを水と混合し、酢酸エチルで3回抽出する。一緒にした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、i.vac.で蒸発して乾固させる。

R_f 値: 0.76分(方法A)

$C_{15}H_{20}N_2O_2S$ (340.40)

【0068】

20

(f) (S)-5-アジドメチル-3-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル)-オキサゾリジン-2-オン

359mg(1.1mmol)の3-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル(S)-メタンスルホネートを2mlのDMFに溶解させ、223mg(3.5mmol)のアジ化ナトリウムと混合する。該混合物を50℃で16時間攪拌する。次いで、それを水と混合し、酢酸エチルで3回抽出する。一緒にした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、i.vac.で蒸発して乾固させる。

R_f 値: 0.83分(方法A)

$C_{14}H_{17}N_5O_2$ (287.32)

質量スペクトル: $(M+H)^+ = 288$

30

【0069】

(g) (S)-5-アミノメチル-3-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル)-オキサゾリジン-2-オン

184mg(0.6mmol)の(S)-5-アジドメチル-3-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル)-オキサゾリジン-2-オンを2mlのTHFと10mlのメタノールとの混合物に溶解させ、50mgのパラジウム/木炭(5%)と混合し、3バールの水素圧で2時間水素化する。触媒を濾別し、濾液をi.vac.で蒸発して乾固させる。

R_f 値: 0.24分(方法A)

$C_{14}H_{19}N_3O_2$ (261.32)

質量スペクトル: $(M+H)^+ = 262$

40

【0070】

(h) (トリフルオロ酢酸塩としての)(S)-5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸-[3-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アミド

74mg(0.5mmol)の5-クロロチオフェン-2-カルボン酸を1mlのDMFに溶解させ、212 μ l(1.38mmol)のNMM及び175mg(0.5mmol)のHAUと混合し、室温で15分間攪拌する。次いで、0.5mlのDMFに溶解させた120mg(0.5mmol)の(S)-5-アミノメチル-3-(2-メチル-

50

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - オキサゾリジン - 2 - オン
を一滴ずつ添加する。該混合物を室温で 16 時間攪拌する。次いで、それを TFA で酸性
化し、逆相クロマトグラフィーによって精製する。

R_f 値: 1.08 分 (方法 A)

C₁₉H₂₀ClN₃O₃S × C₂F₅CO₂H (405.91)

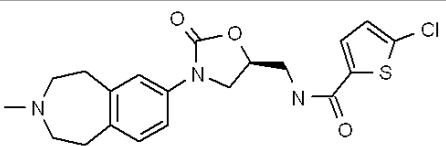
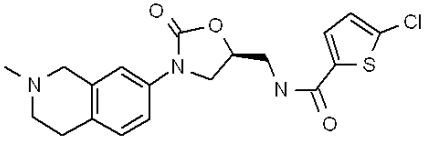
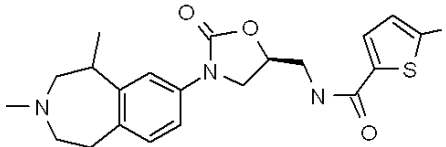
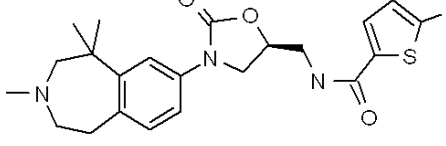
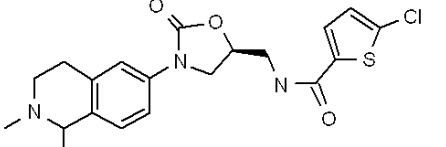
質量スペクトル: (M + H)⁺ = 406 / 408 (クロリン同位体)

【0071】

以下の化合物を、文献から知られる誘導体、或いは文献から知られる合成方法と同様に
して、上記合成工程と同様にして、又は文献から知られる合成方法と同様にして調製する
ことができる誘導体から合成することができる。

【0072】

【化 13】

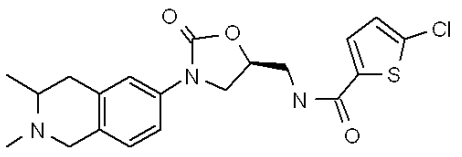
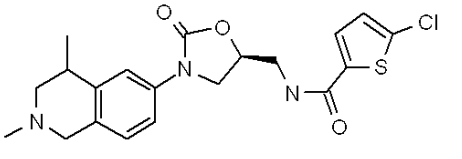
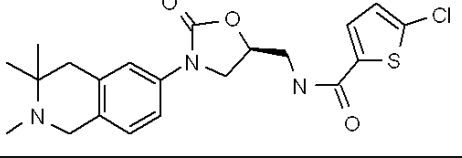
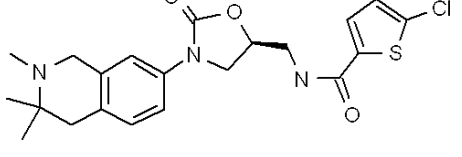
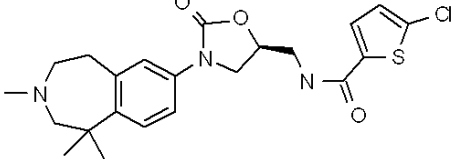
番号	構造式 名称	質量ピーク	R _f 値又はR _t
2	 (S)-5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸-[3-(3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アミド(トリフルオロ酢酸塩として)	(M+H) ⁺ =420/422 (クロリン同位体)	3.95分 (方法B)
3	 (S)-5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸-[3-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アミド(トリフルオロ酢酸塩として)	(M+H) ⁺ = 406/408 (クロリン同位体)	1.08分 (方法A)
4	 (S)-5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸-[3-(3,5-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アミド		
5	 (S)-5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸-[3-(3,5,5-トリメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アミド		
6	 (S)-5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸-[3-(1,2-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アミド		

10

20

30

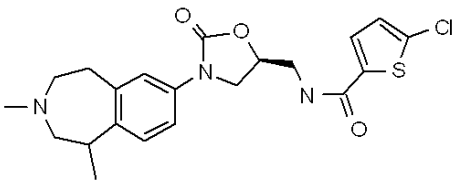
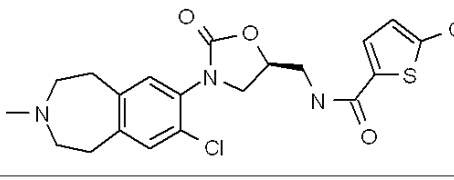
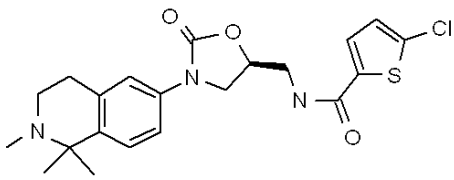
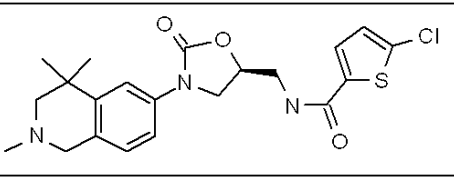
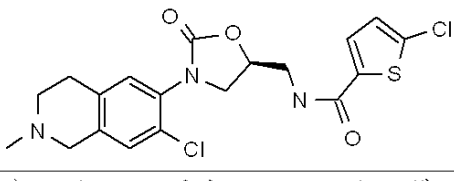
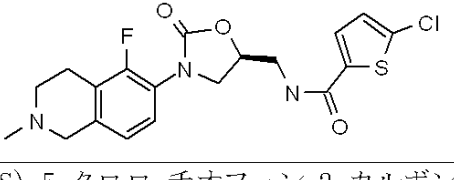
40

7			
	(S)-5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸-[3-(2,3-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アミド		
8			
	(S)-5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸-[3-(2,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アミド		
9			
	(S)-5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸-[3-(2,3,3-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アミド		
10			
	(S)-5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸-[3-(2,3,3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アミド		
11			
	(S)-5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸-[3-(1,1,3-トリメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アミド		

10

20

30

12			
	(S)-5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸-[3-(1,3-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アミド		
13			
	(S)-5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸-[3-(8-クロロ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アミド		
14			
	(S)-5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸-[2-オキソ-3-(1,1,2-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル)-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アミド		
15			
	(S)-5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸-[2-オキソ-3-(2,4,4-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル)-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アミド		
16			
	(S)-5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸-[3-(7-クロロ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル)-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アミド		
17			
	(S)-5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸-[3-(5-フルオロ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル)-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アミド		

【 0 0 7 3 】

以下に記載する例には、活性物質として一般式 I の任意の所望の化合物を含むいくつかの医薬製剤の調製が示される。

例 A

1 0 m l 当たり 7 5 m g の活性物質を含む乾燥アンブル剤

10

20

30

40

50

組成：

活性物質 75.0 mg
マンニトール 50.0 mg
注射用水 約10.0 ml

調製：

活性物質及びマンニトールを水に溶解させる。梱包後、該溶液を凍結乾燥させる。注射にそのまま使用可能な溶液を製造するために、製造物を水に溶解させる。

【0074】

例B

2 ml 当たり 35 mg の活性物質を含む乾燥アンブル剤

10

組成：

活性物質 35.0 mg
マンニトール 100.0 mg
注射用水 約20.0 ml

調製：

活性物質及びマンニトールを水に溶解させる。梱包後、該溶液を凍結乾燥させる。注射にそのまま使用可能な溶液を製造するために、製造物を水に溶解させる。

【0075】

例C

50 mg の活性物質を含む錠剤

20

組成：

(1) 活性物質	50.0 mg
(2) ラクトース	98.0 mg
(3) トウモロコシデンプン	50.0 mg
(4) ポリビニルピロリドン	15.0 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	<u>2.0 mg</u>
	215.0 mg

調製：

(1)、(2) 及び (3) を一緒に混合し、(4) の水溶液を用いて粒状化する。(5) を該乾燥粒状物質に添加する。この混合物から、両面が刻面であり、一方の面に分割溝 (dividing notch) が設けられた二面の錠剤をプレスする。

30

錠剤の直径：9 mm。

【0076】

例D

350 mg の活性物質を含む錠剤

組成：

(1) 活性物質	350.0 mg
(2) ラクトース	136.0 mg
(3) トウモロコシデンプン	80.0 mg
(4) ポリビニルピロリドン	30.0 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	<u>4.0 mg</u>
	600.0 mg

40

調製：

(1)、(2) 及び (3) を一緒に混合し、(4) の水溶液を用いて粒状化する。(5) を該乾燥粒状物質に添加する。この混合物から、両面が刻面であり、一方の面に分割溝が設けられた二面の錠剤をプレスする。

錠剤の直径：12 mm。

【0077】

例E

50 mg の活性物質を含むカプセル剤

50

組成：

(1) 活性物質	5 0 . 0 m g
(2) 乾燥トウモロコシデンプン	5 8 . 0 m g
(3) 粉末状ラクトース	5 0 . 0 m g
(4) ステアリン酸マグネシウム	<u>2 . 0 m g</u>
	1 6 0 . 0 m g

調製：

(1) を (3) で粉砕する。この粉砕物を (2) と (4) の混合物に激しく攪拌しながら添加する。

この粉末混合物をカプセル充填機にてサイズ 3 の硬質ゼラチンカプセルに充填する。

10

【 0 0 7 8 】

例 F

3 5 0 m g の活性物質を含むカプセル剤

組成：

(1) 活性物質	3 5 0 . 0 m g
(2) 乾燥トウモロコシデンプン	4 6 . 0 m g
(3) 粉末状ラクトース	3 0 . 0 m g
(4) ステアリン酸マグネシウム	<u>4 . 0 m g</u>
	4 3 0 . 0 m g

調製：

20

(1) を (3) で粉砕する。この粉砕物を (2) と (4) の混合物に激しく攪拌しながら添加する。

この粉末混合物をカプセル充填機にてサイズ 0 の硬質ゼラチンカプセルに充填する。

【 0 0 7 9 】

例 G

1 0 0 m g の活性物質を含む坐薬

坐薬は、以下の成分を含む。

活性物質	1 0 0 . 0 m g
ポリエチレングリコール (分子量 1 5 0 0)	6 0 0 . 0 m g
ポリエチレングリコール (分子量 6 0 0 0)	4 6 0 . 0 m g
ポリエチレンソルビタンモノステアレート	<u>8 4 0 . 0 ミリグラム</u>
	2 , 0 0 0 . 0 m g

30

調製：

ポリエチレングリコールをポリエチレンソルビタンモノステアレートとともに溶融させる。4 0 において、粉砕した活性物質を溶融物に均一に分散させる。それを 3 8 まで冷却し、わずかに冷却した坐薬鋳型に注入する。

フロントページの続き

- (74)代理人 100093300
弁理士 浅井 賢治
- (74)代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫
- (74)代理人 100137626
弁理士 田代 玄
- (72)発明者 ゲルラッハ カイ
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
ツェーデー パテンツ内
- (72)発明者 ナー ヘルベルト
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
ツェーデー パテンツ内
- (72)発明者 ブリーブケ ヘニンク
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
ツェーデー パテンツ内
- (72)発明者 シューラー メッツ アネッテ
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
ツェーデー パテンツ内
- (72)発明者 ヴィーネン ヴォルフガンク
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
ツェーデー パテンツ内

審査官 井上 明子

- (56)参考文献 国際公開第2001/047919(WO, A1)
国際公開第2007/009963(WO, A1)
国際公開第2007/003536(WO, A1)
国際公開第2008/116881(WO, A1)
国際公開第2007/039132(WO, A1)
国際公開第2007/039134(WO, A1)
国際公開第2003/035133(WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 4 1 3 / 1 4
A 6 1 K 3 1 / 4 7 2 5
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)