

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-535630

(P2005-535630A)

(43) 公表日 平成17年11月24日(2005.11.24)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 403/12	C O 7 D 403/12 C S P	4 C O 6 3
A61K 31/4155	A 6 1 K 31/4155	4 C O 8 6
A61K 31/4178	A 6 1 K 31/4178	
A61K 31/433	A 6 1 K 31/433	
A61P 7/02	A 6 1 P 7/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 51 頁) 最終頁に続く		

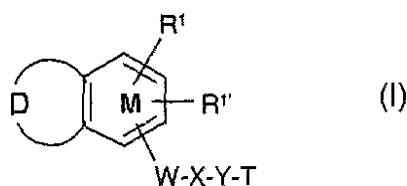
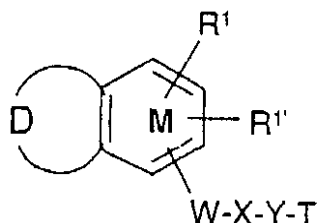
(21) 出願番号	特願2004-516575 (P2004-516575)	(71) 出願人	591032596
(86) (22) 出願日	平成15年6月5日 (2003.6.5)		メルク パテント ゲゼルシャフト ミット
(85) 翻訳文提出日	平成17年2月24日 (2005.2.24)		ベシュレンクテル ハフトング
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/005898		Merck Patent Gesell
(87) 国際公開番号	W02004/002477		schaft mit beschræ
(87) 国際公開日	平成16年1月8日 (2004.1.8)		nkter Haftung
(31) 優先権主張番号	102 29 070.9		ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ
(32) 優先日	平成14年6月28日 (2002.6.28)		ルムシュタット フランクフルター シュ
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		トラーセ 250
			Frankfurter Str. 25
			O, D-64293 Darmstadt
			, Federal Republic o
			f Germany
		(74) 代理人	100102842
			弁理士 葛和 清司
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2- (フェニル) -2H-ピラゾール-3-カルボン酸-N-4- (チオキソ-ヘテロサイクル) -フェニル-アミド誘導体、ならびに対応するイミノ-ヘテロサイクル誘導体、および関連す

(57) 【要約】

本発明は、式 I

【化 1】



式中、

D、M、W、X、Y、T、R¹、およびR¹' が請求項 1 に定義したとおりである、

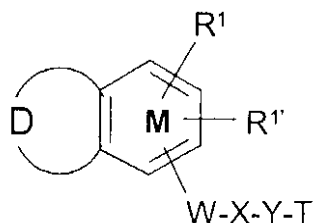
前記式 I の新規な化合物に関する。本発明の化合物は、凝固因子 X a の阻害剤であり、腫瘍の処置における血栓塞栓性疾患の予防および/または治療に用いることができる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



10

式中、

Dは、存在しないか、または、

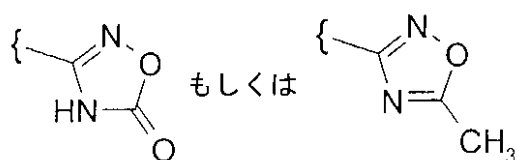
飽和、完全に不飽和、または部分的に不飽和の3～4員アルキレン鎖であり、ここで1～3個の炭素原子はNで置換されてよく、および/または1または2個の炭素原子は、1または2個のO原子および/または1または2個のS原子で置換されてよいが、ここで最大3個までの炭素原子が置換され、およびここで、加えて、アルキレン鎖および/またはそれらに存在する窒素は、Hal、A、 $-[C(R^3)_2]_n-Ar$ 、 $-[C(R^3)_2]_n-Het$ 、 $-[C(R^3)_2]_n$ -シクロアルキル、 OR^2 、 $N(R^2)_2$ 、 NO_2 、CN、 $COOR^2$ 、 $CON(R^2)_2$ 、 NR^2COA 、 NR^2SO_2A 、 COR^2 、 SO_2NR^2 および/または $S(O)_m A$ で、単置換、二置換、または三置換されてよく、およびここで、さらにアルキレン鎖中の1つの CH_2 基はC=O基で置換されてもよく、Mは、フェニル環又は1～2個のN、Oおよび/またはS原子を含有することのできる芳香族複素環であり、

20

R^1 および $R^{1'}$ は、それぞれ互いに独立して、H、Hal、A、 OR^2 、 $N(R^2)_2$ 、 NO_2 、CN、 $COOR^2$ 、 $CON(R^2)_2$ 、 $C(=S)N(R^2)_2$ 、 $-[C(R^3)_2]_n-Ar$ 、 $-[C(R^3)_2]_n-Het$ 、 $-[C(R^3)_2]_n$ -シクロアルキル、 $-[C(R^3)_2]_n-N(R^3)_2$ 、CN、 $-C(=NH)-NH_2$ であり、それは無置換か、または $C(=O)R^3$ 、 $COOR^3$ 、 OR^3 、 $OCOR^3$ 、 $OCOOR^3$ もしくは通常のアミノ保護基で単置換され、または

30

【化 2】



であり、

R^2 は、H、A、 $-[C(R^3)_2]_n-Ar$ 、 $-[C(R^3)_2]_n-Het$ 、 $-[C(R^3)_2]_n$ -シクロアルキル、 $-[C(R^3)_2]_n-N(R^3)_2$ または $-[C(R^3)_2]_n-OR^3$ であり、

40

$R^{2'}$ は、H、A、 $-[C(R^3)_2]_n-Ar'$ 、 $-[C(R^3)_2]_n-Het'$ 、 $-[C(R^3)_2]_n$ -シクロアルキル、 $-[C(R^3)_2]_n-N(R^3)_2$ 、または $-[C(R^3)_2]_n-OR^3$ であり、

$R^{2''}$ は、H、A、 $-[C(R^3)_2]_n-Ar'$ 、 $-[C(R^3)_2]_n$ -シクロアルキル、 $-[C(R^3)_2]_n-N(R^3)_2$ 、または $-[C(R^3)_2]_n-OR^3$ であり、

R^3 は、HまたはAであり、

Wは、単環式または二環式の、飽和、不飽和、もしくは芳香族の、1～4個のN、Oおよび/またはS原子を有する炭素環または複素環であり、それは R^2 で単置換もしくは二置換されてもよく、

Xは、 $CONR^2$ 、 $CONR^2C(R^3)_2$ 、 $-C(R^3)_2NR^2$ 、 $-C(R^3)_2NR$

50

$^2 C (R^3)_2$ 、 $-C (R^3)_2 O-$ 、 $-C (R^3)_2 O C (R^3)_2 -$ 、または $NR^2 CO$ であり、

Y は、アルキレン、シクロアルキレン、Het - ジイル、または Ar - ジイルであり、
T は、単環式または二環式の、飽和、不飽和、もしくは芳香族の、1 ~ 4 個の N、O および / または S 原子を有する炭素環または複素環であり、それは、 $=S$ 、 $=NR^2$ 、 $=N-CN$ 、 $=N-NO_2$ 、 $=NOR^2$ 、 $=NCOR^2$ 、 $=NCOOR^2$ または $=NOCOR^2$ で単置換もしくは二置換され、およびさらに、Hal、A、 $-[C (R^3)_2]_n - Ar$ 、 $-[C (R^3)_2]_n - Het$ 、 $-[C (R^3)_2]_n -$ シクロアルキル、 OR^3 、 $N (R^3)_2$ 、 NO_2 、 CN 、 $COOR^2$ 、 $CON (R^2)_2$ 、 $NR^2 COA$ 、 $NR^2 CON (R^2)_2$ 、 $NR^2 SO_2 A$ 、 COR^2 、 $SO_2 NR^2$ および / または $S(O)_m A$ で、単置換、二置換、もしくは三置換されてもよく、

A は、1 ~ 10 個の炭素原子を有する非分枝状、または分枝状アルキルであり、ここで 1 つまたは 2 つの CH_2 基は、O 原子または S 原子および / または $-CH=CH-$ 基で置換されてもよく、および / または加えて、1 ~ 7 個の H 原子は F で置換されてもよく、

Ar は、フェニル、ナフチルまたはビフェニルであり、それぞれは、無置換か、または Hal、A、 OR^3 、 $N (R^3)_2$ 、 NO_2 、 CN 、 $COOR^3$ 、 $CON (R^3)_2$ 、 $NR^3 COA$ 、 $NR^3 CON (R^3)_2$ 、 $NR^3 SO_2 A$ 、 COR^3 、 $SO_2 N (R^3)_2$ 、 $S(O)_m A$ 、 $-[C (R^3)_2]_n - COOR^2$ または $-O-[C (R^3)_2]_o - COOR^2$ で、単置換、二置換もしくは三置換されており、

Ar' は、フェニルまたはベンジルであり、それぞれは、無置換か、または Hal で単置換、もしくは二置換されており、

Het は、単環式または二環式の、飽和、不飽和、もしくは芳香族の、1 ~ 4 個の N、O および / または S 原子を有する炭素環または複素環であり、それは、無置換か、またはカルボニル酸素、 $=S$ 、 $=N (R^3)_2$ 、Hal、A、 $-[C (R^3)_2]_n - Ar$ 、 $-[C (R^3)_2]_n - Het^1$ 、 $-[C (R^3)_2]_n -$ シクロアルキル、 $-[C (R^3)_2]_n - OR^2$ 、 $-[C (R^3)_2]_n - N (R^2)$ 、 NO_2 、 CN 、 $-[C (R^3)_2]_n - COOR^2$ 、 $-[C (R^3)_2]_n - CON (R^2)$ 、 $-[C (R^3)_2]_n - NR^2 COA$ 、 $NR^2 CON (R^2)$ 、 $-[C (R^3)_2]_n - NR^2 SO_2 A$ 、 COR^2 、 $SO_2 NR^2$ および / または $S(O)_m A$ で単置換、二置換、もしくは三置換されてよく、

Het¹ は、単環式または二環式の、飽和、不飽和、もしくは芳香族の、1 または 2 個の N、O および / または S 原子を有する炭素環または複素環であり、それは、無置換か、またはカルボニル酸素、 $=S$ 、 $=N (R^3)_2$ 、Hal、A、 OR^2 、 $N (R^2)$ 、 NO_2 、 CN 、 $COOR^2$ 、 $CON (R^2)$ 、 $NR^2 COA$ 、 $NR^2 CON (R^2)$ 、 $NR^2 SO_2 A$ 、 COR^2 、 $SO_2 NR^2$ および / または $S(O)_m A$ で単置換、二置換、もしくは三置換されてよく、

Hal は、F、Cl、Br または I であり、

n は、0、1 または 2 であり、

m は、0、1 または 2 であり、

o は、1、2 または 3 である、

で表される前記式 I の化合物、ならびにそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体。

【請求項 2】

式中、

D が存在しない、

で表される請求項 1 に記載の式 I の化合物、ならびにそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体。

【請求項 3】

式中、

M がフェニル環である、

10

20

30

40

50

で表される請求項 1 または 2 に記載の式 I の化合物、ならびにそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体。

【請求項 4】

式中、

D が、飽和、完全に不飽和、または部分的に不飽和の 3 ~ 4 員アルキレン鎖であり、ここで 1 ~ 3 個の炭素原子は N で置換されてよく、および / または 1 または 2 個の炭素原子は、1 または 2 個の O 原子および / または 1 または 2 個の S 原子で置換されてよいが、ここで最大 3 個までの炭素原子が置換され、およびここで、加えて、アルキレン鎖および / またはそれらに存在する窒素は、H a l、A、OR²、または N(R²)₂ で、単置換、二置換、または三置換されてよく、およびここで、さらにアルキレン鎖中の 1 つの CH₂ 基は C = O 基で置換されてもよい、

10

で表される請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の式 I の化合物、ならびにそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体。

【請求項 5】

式中、

D は、飽和、完全に不飽和、または部分的に不飽和の 3 ~ 4 員アルキレン鎖であり、ここで 1 ~ 3 個の炭素原子は N で置換されてよく、および / または 1 または 2 個の炭素原子は、1 または 2 個の O 原子および / または 1 または 2 個の S 原子で置換されてよいが、ここで最大 3 個までの炭素原子が置換され、およびここで、加えて、アルキレン鎖および / またはそれらに存在する窒素は、A、または NH₂ で、単置換、二置換、または三置換されてよい、

20

で表される請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の式 I の化合物、ならびにそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体。

【請求項 6】

式中、

D は、存在しないか、または飽和 3 ~ 4 員アルキレン鎖であり、ここで 1 ~ 3 個の炭素原子は N で置換されてよく、および / または 1 または 2 個の炭素原子は、1 または 2 個の O 原子で置換されてよいが、ここで最大 3 個までの炭素原子が置換され、およびここで、加えて、アルキレン鎖および / またはそれらに位置する窒素は、NH₂ で単置換、または二置換されてよい、

30

で表される請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の式 I の化合物、ならびにそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体。

【請求項 7】

式中、

D は、存在しないか、または -CH=N-CH=CH-、-CH=CH-N=CH-、-NH-N=CH-、-CH=N-NH-、-O-N=CH- もしくは -CH=N-O- であり、およびここで、加えて、D は NH₂ で単置換されてよい、

で表される請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の式 I の化合物、ならびにそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体。

【請求項 8】

40

式中、

R¹ は、H、-[C(R³)₂]_n-N(R³)₂、CON(R²)₂、C(=S)NH₂ または N(R²)₂ であり、

R^{1'} は、H である、

で表される請求項 1 に記載の式 I の化合物、ならびにそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体。

【請求項 9】

式中、

R¹ は、H、CH₂NH₂、CONH₂、C(=S)NH₂ または NH₂ であり、

R^{1'} は H である、

50

で表される請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の式 I の化合物、ならびにそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体。

【請求項 10】

式中、

W は、単環式の、飽和、不飽和、もしくは芳香族の 1 または 2 個の N、O および / または S 原子を有する炭素環または複素環であり、それは R² で単置換もしくは二置換されてもよい、

で表される請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の式 I の化合物、ならびにそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体。

【請求項 11】

式中、

W は、シクロヘキサンジイル、シクロペンタンジイル、フェニレン、ビフェニレン、フランジイル、チオフェンジイル、ピロールジイル、イミダゾールジイル、ピラゾールジイル、オキサゾールジイル、イソオキサゾールジイル、チアゾールジイル、イソチアゾールジイル、ピリジンジイル、ピリミジンジイル、ピロリジンジイル、ピペリジンジイル、またはピペラジンジイルであり、それぞれが無置換か、または R² で単置換もしくは二置換されている、

で表される請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の式 I の化合物、ならびにそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体。

【請求項 12】

式中、

W が、無置換か、または A で単置換されたピラゾールジイルである、

で表される請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の式 I の化合物、ならびにそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体。

【請求項 13】

式中、

X は、CONH、CONHCH₂、CH₂NH または CH₂NHCH₂ である、

で表される請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の式 I の化合物、ならびにそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体。

【請求項 14】

式中、

X は CONH である、

で表される請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の式 I の化合物、ならびにそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体。

【請求項 15】

式中、

Y は、アルキレンまたは Ar - ジイルである、

で表される請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の式 I の化合物、ならびにそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体。

【請求項 16】

式中、

Y は、無置換か、または A、Br、Cl もしくは F で単置換または二置換されたフェニレンである、

で表される請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の式 I の化合物、ならびにそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体

10

20

30

40

50

。

【請求項 17】

式中、

Tは、単環式の、飽和もしくは不飽和の1～3個のN、Oおよび/またはS原子を有する複素環であり、それは、=S、=NR²、=NOR²、=N-CN、=N-NO₂、=NCOOR²、=NCOOR²もしくは=NOCOR²で単置換または二置換され、およびA、CON(R²)₂もしくはCOOR²で単置換または二置換されてもよい、

で表される請求項1～16のいずれかに記載の式Iの化合物、ならびにそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体

10

。

【請求項 18】

式中、

Tは、単環式の、飽和もしくは不飽和の1～3個のN、Oおよび/またはS原子を有する複素環であり、それは、=S、=NR²、=N-CN、または=NOR²で単置換または二置換され、およびA、CON(R²)₂もしくはCOOR²で単置換または二置換されてもよい、

で表される請求項1～17のいずれかに記載の式Iの化合物、ならびにそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体

。

【請求項 19】

式中、

Tは、ペリジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、1H-ピリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、1,3-オキゾリジン-3-イル、2H-ピリダジン-2-イル、アゼパン-1-イル、2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル、ピラゾール-2-イル、イミダゾリジン-1-イル、1,3,4-チアジアゾール-3-イル、または1,2-ジヒドロピラゾール-2-イルであり、それぞれは、=NR²、=S、=N-CNまたは=NOR²で、単置換もしくは二置換され、およびさらにA、CONH₂もしくはCOOAで、単置換または二置換されてもよい、

で表される請求項1～18のいずれかに記載の式Iの化合物、ならびにそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体

30

。

【請求項 20】

式中、

Tは、2-イミノピペリジン-1-イル、2-イミノピロリジン-1-イル、2-イミノ-1H-ピリジン-1-イル、3-イミノモルホリン-4-イル、4-イミノ-1H-ピリジン-1-イル、2,6-ジイミノピペリジン-1-イル、2-イミノピペラジン-1-イル、2,6-ジイミノピペラジン-1-イル、2,5-ジイミノピロリジン-1-イル、2-イミノ-1,3-オキサゾリジン-3-イル、3-イミノ-2H-ピリダジン-2-イル、2-イミノアゼパン-1-イル、2-ヒドロキシ-6-イミノピペラジン-1-イル、ピラゾール-2-イル、1,2-ジヒドロピラゾール-2-イル、2-メトキシ-6-イ

40

ミノピペラジン-1-イル、2-イミノ-1,3,4-チアジアゾール-3-イル、2-イミノイミダゾリジン-1-イル、ならびに対応するヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、チオキソ、および=N-(CH₂)₁₋₃NA'₂誘導体であり、ここでA'は、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキルである、

で表される請求項1～19のいずれかに記載の式Iの化合物、ならびにそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体

。

【請求項 21】

式中、

Tは、2-イミノピロリジン-1-イル、2-イミノピペリジン-1-イル、2-イミノ-

50

1, 3, 4 - チアジアゾール - 3 - イル、2 - イミノイミダゾリジン - 1 - イル、または 3 - イミノ - 1, 2 - ジヒドロピラゾール - 2 - イル、および対応するヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、およびチオキソ誘導体であり、ここでさらに、複素環基は、A、CONH₂ もしくはCOOAで単置換、または二置換されてもよい、

で表される請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の式 I の化合物、ならびにそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体。

【請求項 22】

式中、

D は、存在しないか、または -CH=N-CH=CH-、-CH=CH-N=CH-、-NH-N=CH-、-CH=N-NH-、-O-N=CH- もしくは -CH=N-O- であり、 10

M はフェニル環であり、

R¹ は、H、CH₂NH₂、CONH₂、C(=S)NH₂ または NH₂ であり、

R^{1'} は H であり、

W は、単環式の、飽和、不飽和、もしくは芳香族の 1 または 2 個の N、O および / または S 原子を有する炭素環または複素環であり、それは R² で単置換もしくは二置換されてもよく、

R² は、H、または 1、2、3、4、5 もしくは 6 個の炭素原子を有するアルキルであり、

R^{2'} は、H、または 1、2、3、4、5 もしくは 6 個の炭素原子を有するアルキルであり、 20

X は、CONH、CONHCH₂、CH₂NH、または CH₂NHCH₂ であり、

Y は、アルキレン、または Ar - ジイルであり、

Ar は、フェニル、ナフチル、またはビフェニルであり、それぞれは、無置換かまたは、Hal、A、OH、NH₂、NO₂、CN、COOH、CONH₂、NHCOA、NHCONH₂、NHSO₂A、COH、SO₂NH₂、S(O)_mA、-(CH₂)_n-COOR^{2'}、もしくは -O-(CH₂)_o-COOR^{2'} で、単置換、二置換、または三置換され、

m および n は、それぞれ互いに独立して、0、1 または 2 であり、

o は、1、2、または 3 であり、 30

T は、ピペリジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、1H - ピリジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、ピペラジン - 1 - イル、1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル、2H - ピリダジン - 2 - イル、アゼパン - 1 - イル、2 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2 - イル、ピラゾール - 2 - イル、1, 3, 4 - チアジアゾール - 3 - イル、イミダゾリジン - 1 - イル、もしくは 1, 2 - ジヒドロピラゾール - 2 - イルであり、それぞれは、=NR²、=N-CN、=S、もしくは =NOR² で、単置換、または二置換され、およびさらに、A、CONH₂ もしくは COOA で、単置換、または二置換されてもよい、で表される請求項 1 ~ 21 のいずれかに記載の式 I の化合物、ならびにそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体。 40

【請求項 23】

式中、

D は、存在しないかまたは、-CH=N-CH=CH-、-CH=CH-N=CH-、-NH-N=CH-、-CH=N-NH-、-O-N=CH-、もしくは -CH=N-O- であり、

M はフェニル環であり、

R¹ は、H、CH₂NH₂、CONH₂、C(=S)NH₂、または NH₂ であり、

R^{1'} は H であり、

W は、シクロヘキサンジイル、シクロペンタンジイル、フェニレン、ビフェニレン、フランジイル、チオフエンジイル、ピロールジイル、イミダゾールジイル、ピラゾールジイル、オキサゾールジイル、イソオキサゾールジイル、チアゾールジイル、イソチアゾールジ 50

イル、ピリジンジイル、ピリミジンジイル、またはピロリジンジイルであり、それぞれは、無置換かまたは、 R^2 で単置換もしくは二置換され、

R^2 は、H、または1、2、3、4、5、もしくは6個の炭素原子を有するアルキルであり、

$R^{2'}$ は、H、または1、2、3、4、5、もしくは6個の炭素原子を有するアルキルであり、

Xは、CONH、CONHCH₂、CH₂NH、またはCH₂NHCH₂であり、

Yは、無置換かまたは、A、Br、Cl、もしくはFで、単置換、または二置換されたフェニレンであり、

Aは、1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有し、および/または加えて、1~7個のH原子がFで置換されてもよい非分枝状もしくは分枝状アルキルであり、 10

Tは、ピペリジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、1H-ピリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、ペラジン-1-イル、1,3-オキサゾリジン-3-イル、2H-ピリダジン-2-イル、アゼパン-1-イル、2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル、ピラゾール-2-イル、1,3,4-チアジアゾール-3-イル、イミダゾリジン-1-イル、または1,2-ジヒドロピラゾール-2-イルであり、それぞれは、 $=NR^2$ 、 $=N-CN$ 、 $=S$ 、もしくは $=NOR^2$ で、単置換、または二置換され、およびさらに、A、CONH₂またはCOOAで、単置換、または二置換されてもよい、

で表される請求項1~22のいずれかに記載の式Iの化合物、ならびにそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体 20

【請求項24】

式中、

Dは、存在しないかまたは、 $-CH=N-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-N=CH-$ 、 $-NH-N=CH-$ 、 $-CH=N-NH-$ 、 $-O-N=CH-$ 、または $-CH=N-O-$ であり、

Mはフェニル環であり、

R^1 は、H、CH₂NH₂、CONH₂、C(=S)NH₂、またはNH₂であり、

$R^{1'}$ はHであり、

Wは、ピラゾールジイル、またはチアゾールジイルであり、それぞれは、無置換かまたは、Aで単置換されており、 30

XはCONHであり、

Yは、無置換かまたは、A、Br、Cl、もしくはFで、単置換、または二置換されたフェニレンであり、

Tは、2-イミノピロリジン-1-イル、2-イミノピペリジン-1-イル、2-イミノ-1,3,4-チアジアゾール-3-イル、2-イミノイミダゾリジン-1-イル、または3-イミノ-1,2-ジヒドロピラゾール-2-イル、および対応するヒドロキシイミノ、シアノイミノ、アルコキシイミノ、およびチオキソ誘導体であり、ここでさらに複素環基は、A、CONH₂、またはCOOAで、単置換、もしくは二置換されてよく、

Aは、1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有し、および/または加えて、1~7個のH原子がFで置換されてもよい非分枝状もしくは分枝状アルキルである、 40

で表される請求項1~23のいずれかに記載の式Iの化合物、ならびにそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体

【請求項25】

N-[4-(2-イミノピロリジン-1-イル)フェニル]-2-(3-アミノメチルフェニル)-5-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

N-[4-(2-チオキソピロリジン-1-イル)フェニル]-2-(3-アミノカルボニルフェニル)-5-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

N-[4-(2-メトキシイミノピロリジン-1-イル)フェニル]-2-(3-アミノカルボニルフェニル)-5-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミ 50

ド、

N - [4 - (2 - イミノピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、

N - [4 - (2 - イミノ - 5 - メチル - 3 H - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、

N - [4 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - イミノ - 1 , 2 - ジヒドロピラゾール - 2 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、

N - [4 - (2 - チオキソピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、

N - [4 - (2 - メトキシイミノピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、

N - [4 - (2 - チオキソピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、

N - [4 - (2 - メトキシイミノピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 2 - (3 - チオカルバモイルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、

N - [4 - (2 - ヒドロキシイミノピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノメチルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、

N - [3 - メチル - 4 - (2 - メトキシイミノピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、

N - [4 - (2 - イミノピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、

N - [3 - プロモ - 4 - (2 - イミノ - 5 - メチル - 3 H - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、

N - [4 - (2 - イミノ - 5 - メチル - 3 H - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、

N - [4 - (2 - イミノイミダゾリジン - 1 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、

N - [4 - (2 - イミノイミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - メチルフェニル] - 2 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、

N - [4 - (2 - シアノイミノイミダゾリジン - 1 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、

N - [4 - (2 - シアノイミノ - 3 - メチルイミダゾリジン - 1 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、

N - [4 - (2 - イミノ - 5 - エチル - 3 H - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、

10

20

30

40

50

N - [4 - (2 - イミノ - 5 - アミノカルボニル - 3 H - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、

N - [4 - (2 - イミノ - 5 - エトキシカルボニル - 3 H - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、

N - [4 - (2 - イミノ - 5 - エチル - 3 H - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル) フェニル] - 5 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド、

N - [4 - (2 - イミノ - 5 - エチル - 3 H - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

10

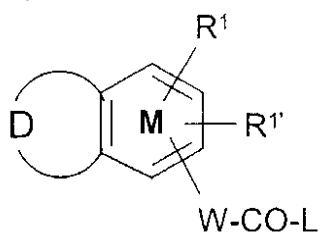
からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物、ならびにそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体。

【請求項 26】

a) X が、 CONR^2 または $\text{CONR}^2\text{C}(\text{R}^3)_2$ である、式 I の化合物の製造のため、

式 I I

【化 3】



II

20

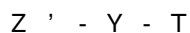
式中、

L は、Cl、Br、I、またはフリーの OH 基、もしくは活性に官能基修飾された OH 基であり、ならびに R^1 、 $\text{R}^{1'}$ 、D、M、および W は、請求項 1 に定義されたとおりであり、

30

但し、存在するこれ以上の OH および / またはアミノ基は、保護されている、
で表される前記式 I I の化合物を、

式 I I I



I I I

式中、

Z' は、 NHR^2 または $\text{NHR}^2\text{C}(\text{R}^3)_2$ であり、
ならびに R^2 、Y、および T は、請求項 1 に定義したとおりである、
で表される前記式 I I I の化合物と反応させ、

40

およびその後、如何なる保護基も除去すること、

b) および / または式 I の化合物中の基、T、 R^1 および / または $\text{R}^{1'}$ を、例えば、

i) スルファニル化合物をイミノ化合物に変換すること、

ii) アミノ - 保護基を除去すること、

により、

他の基 T、 R^1 および / または $\text{R}^{1'}$ に変換すること、

および / または

式 I の塩基または酸を、その塩の 1 種に変換すること

を特徴とする、請求項 1 ~ 24 のいずれかに記載の式 I の化合物、ならびにそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、および立体異性体の製造方法。

【請求項 27】

50

凝固因子 X a の阻害剤としての、請求項 1 ~ 25 のいずれかに記載の式 I の化合物。

【請求項 28】

凝固因子 V I I a の阻害剤としての、請求項 1 ~ 25 のいずれかに記載の式 I の化合物。

【請求項 29】

請求項 1 ~ 25 のいずれかに記載の式 I の化合物、および / またはそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体を少なくとも 1 種、ならびに任意の賦形剤および / または補助剤を含む医薬。

【請求項 30】

請求項 1 ~ 25 のいずれかに記載の式 I の化合物、および / またはそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体を少なくとも 1 種、ならびに更なる医薬活性成分の少なくとも 1 種を含む医薬。

【請求項 31】

請求項 1 ~ 25 のいずれかに記載の化合物、および / またはそれらの生理学的に許容できる塩および溶媒和物の、血栓症、心筋梗塞、動脈硬化症、炎症、卒中、狭心症、血管形成術後の再狭窄、跛行断絶、片頭痛、腫瘍、腫瘍疾病、および / または腫瘍転移の処置に対する医薬の製造のための使用。

【請求項 32】

(a) 請求項 1 ~ 25 のいずれかに記載の式 I の化合物、および / またはそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体の有効量

および

(b) 更なる医薬活性成分の有効量

の分離パックからなるセット (キット) 。

【請求項 33】

請求項 1 ~ 25 のいずれかに記載の式 I の化合物、および / またはそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体の少なくとも 1 種の更なる医薬活性成分と組み合わせての、血栓症、心筋梗塞、動脈硬化症、炎症、卒中、狭心症、血管形成術後の再狭窄、跛行断絶、片頭痛、腫瘍、腫瘍疾病、および / または腫瘍転移の処置に対する医薬の製造のための使用。

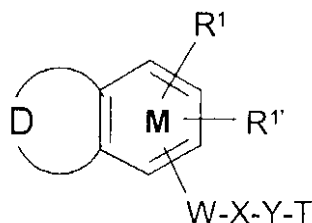
【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、式 I、

【化 1】



式中、

D は、存在しないか、または、

飽和、完全に不飽和、または部分的に不飽和の 3 ~ 4 員アルキレン鎖であり、ここで 1 ~ 3 個の炭素原子は N で置換されてよく、および / または 1 または 2 個の炭素原子は、1 または 2 個の O 原子および / または 1 または 2 個の S 原子で置換されてよいが、ここで最大 3 個までの炭素原子が置換され、およびここで、加えて、アルキレン鎖および / またはそれらに存在する窒素は、H a l、A、 $-[C(R^3)_2]_n-Ar$ 、 $-[C(R^3)_2]_n-Het$ 、 $-[C(R^3)_2]_n$ -シクロアルキル、 OR^2 、 $N(R^2)_2$ 、 NO_2 、 CN 、

10

20

30

40

50

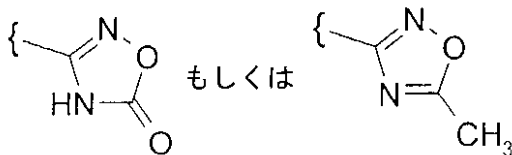
COOR^2 、 $\text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 NR^2COA 、 $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$ 、 COR^2 、 SO_2NR^2 および/または $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ で、単置換、二置換、または三置換されてよく、およびここで、さらにアルキレン鎖中の1つの CH_2 基は $\text{C}=\text{O}$ 基で置換されてもよく、 M は、1~2個の N 、 O および/または S 原子を含有することのできるフェニル環又は芳香族複素環であり、

【0002】

R^1 および $\text{R}^{1'}$ は、それぞれ互いに独立して、 H 、 Hal 、 A 、 OR^2 、 $\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 NO_2 、 CN 、 COOR^2 、 $\text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Ar}$ 、 $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Het}$ 、 $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-シクロアルキル}$ 、 $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-N}(\text{R}^3)_2$ 、 CN 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{-NH}_2$ であり、それは無置換か、または $\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ 、 COOR^3 、 OR^3 、 OCOR^3 、 OCOOR^3 もしくは通常のアミノ保護基で単置換され、または

10

【化2】



であり、

R^2 は、 H 、 A 、 $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Ar}$ 、 $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Het}$ 、 $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-シクロアルキル}$ 、 $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-N}(\text{R}^3)_2$ または $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-OR}^3$ であり、

20

$\text{R}^{2'}$ は、 H 、 A 、 $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Ar}'$ 、 $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Het}'$ 、 $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-シクロアルキル}$ 、 $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-N}(\text{R}^3)_2$ 、または $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-OR}^3$ であり、

$\text{R}^{2''}$ は、 H 、 A 、 $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Ar}'$ 、 $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-シクロアルキル}$ 、 $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-N}(\text{R}^3)_2$ 、または $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-OR}^3$ であり、

R^3 は、 H または A であり、

【0003】

W は、単環式または二環式の、飽和、不飽和、もしくは芳香族の、1~4個の N 、 O および/または S 原子を有する炭素環または複素環であり、それは R^2 で単置換もしくは二置換されてもよく、

30

X は、 CONR^2 、 $\text{CONR}^2\text{C}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{NR}^2$ 、 $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{NR}^2\text{C}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{OC}(\text{R}^3)_2-$ 、または NR^2CO であり、

Y は、アルキレン、シクロアルキレン、 Het -ジイル、または Ar -ジイルであり、

T は、単環式または二環式の、飽和、不飽和、もしくは芳香族の、1~4個の N 、 O および/または S 原子を有する炭素環または複素環であり、それは、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NR}^2$ 、 $=\text{N-CN}$ 、 $=\text{N-NO}_2$ 、 $=\text{NOR}^2$ 、 $=\text{NCOR}^2$ 、 $=\text{NCOOR}^2$ または $=\text{NOCOR}^2$ で単置換もしくは二置換され、およびさらに、 Hal 、 A 、 $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Ar}$ 、 $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Het}$ 、 $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-シクロアルキル}$ 、 OR^3 、 $\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 NO_2 、 CN 、 COOR^2 、 $\text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 NR^2COA 、 $\text{NR}^2\text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$ 、 COR^2 、 SO_2NR^2 および/または $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ で、単置換、二置換、もしくは三置換されてもよく、

40

A は、1~10個の炭素原子を有する非分枝状、または分枝状アルキルであり、ここで1つまたは2つの CH_2 基は、 O 原子または S 原子および/または $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基で置換されてもよく、および/または加えて、1~7個の H 原子は F で置換されてもよく、

Ar は、フェニル、ナフチルまたはピフェニルであり、それぞれは、無置換か、または Hal 、 A 、 OR^3 、 $\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 NO_2 、 CN 、 COOR^3 、 $\text{CON}(\text{R}^3)_2$ 、 NR^3COA 、 $\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$ 、 COR^3 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、

50

$S(O)_m A$ 、 $-[C(R^3)_2]_n-COOR^{2'}$ または $-O-[C(R^3)_2]_o-COOR^{2'}$ で、単置換、二置換もしくは三置換されており、

Ar' は、フェニルまたはベンジルであり、それぞれは、無置換か、または Hal で単置換、もしくは二置換されており、

【0004】

Het は、単環式または二環式の、飽和、不飽和、もしくは芳香族の、1~4個のN、O および/またはS原子を有する炭素環または複素環であり、それは、無置換か、またはカルボニル酸素、 $=S$ 、 $=N(R^3)_2$ 、 Hal 、 A 、 $-[C(R^3)_2]_n-Ar$ 、 $-[C(R^3)_2]_n-Het^1$ 、 $-[C(R^3)_2]_n$ -シクロアルキル、 $-[C(R^3)_2]_n-OR^{2'}$ 、 $-[C(R^3)_2]_n-N(R^{2'})_2$ 、 NO_2 、 CN 、 $-[C(R^3)_2]_n-COOR^{2'}$ 、 $-[C(R^3)_2]_n-CON(R^{2'})_2$ 、 $-[C(R^3)_2]_n-NR^{2'}COA$ 、 $NR^{2'}CON(R^{2'})_2$ 、 $-[C(R^3)_2]_n-NR^{2'}SO_2A$ 、 $COR^{2'}$ 、 $SO_2NR^{2'}$ および/または $S(O)_m A$ で単置換、二置換、もしくは三置換されてよく、

Het^1 は、単環式または二環式の、飽和、不飽和、もしくは芳香族の、1または2個のN、O および/またはS原子を有する炭素環または複素環であり、それは、無置換か、またはカルボニル酸素、 $=S$ 、 $=N(R^3)_2$ 、 Hal 、 A 、 $OR^{2'}$ 、 $N(R^{2'})_2$ 、 NO_2 、 CN 、 $COOR^{2'}$ 、 $CON(R^{2'})_2$ 、 $NR^{2'}COA$ 、 $NR^{2'}CON(R^{2'})_2$ 、 $NR^{2'}SO_2A$ 、 $COR^{2'}$ 、 $SO_2NR^{2'}$ および/または $S(O)_m A$ で単置換、二置換、もしくは三置換されてよく、

【0005】

Hal は、 F 、 Cl 、 Br または I であり、

n は、0、1または2であり、

m は、0、1または2であり、

o は、1、2または3である、

で表される前記式Iの化合物、ならびにそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体に関する。

【0006】

本発明は、有益な特性を有する新規な化合物、特に薬剤の調製のために用いることができる化合物を見出すことを目的とする。

式Iの化合物、およびそれらの塩が、非常に有益な薬理学的特性を有し、非常に耐性があることは知られていた。特に、それらは、因子Xa-阻害特性を示し、従って、血栓症、心筋梗塞、動脈硬化症、炎症、卒中、狭心症、血管形成術後の再狭窄、および跛行断絶(claudicatio intermittens)などの血栓塞栓性疾患に対抗するため、および予防するために用いることができる。

【0007】

本発明による式Iの化合物は、更に凝固因子VIIa、因子IXa、および血液凝固カスケード(blood coagulation cascade)のトロンビンの阻害剤になりうる。

【0008】

抗血栓剤活性を有する芳香族アミジン誘導体は、例えば、EP 0 540 051 B1、WO 98/282 69、WO 00/71508、WO 00/71511、WO 00/71493、WO 00/71507、WO 00/71509、WO 00/71512、WO 00/71515、およびWO 00/71516に開示されている。血栓塞栓性疾患の処置のための環状グアニジンは、例えば、WO 97/08165に記載されている。因子Xa-阻害活性を有する芳香族複素環化合物は、例えば、WO 96/10022に開示されている。因子Xa阻害剤としての、置換N-[(アミノイミノメチル)フェニルアルキル]アザヘテロシクリル(cyclyl)アミドは、WO 96/40679に記載されている。ピラゾール誘導体は、WO 01/29006およびWO 02/24690に開示されている。

【0009】

本発明の化合物の抗血栓効果、および抗凝固効果は、因子Xaの名で知られる活性化された凝固プロテアーゼに対する阻害活性、または因子VIIa、因子IXa、もしくはト

10

20

30

40

50

ロンピンなどの他の活性化されたセリンプロテアーゼの阻害に起因する。

【0010】

因子Xaは、血液凝固の複雑な過程に含まれる1つのプロテアーゼである。因子Xaは、プロトロンピンからトロンピンへの変換を触媒する。トロンピンは、フィブリノゲンをフィブリンモノマーに開裂し、架橋後、塞栓形成に基本的な貢献をする。トロンピンの活性は、血栓塞栓性疾患の発症をもたらす。しかし、トロンピンの阻害は、塞栓形成に含まれるフィブリン形成を阻害することができる。トロンピンの阻害は、例えば、Circulation 1996, 94, 1705-1712のG.F. Cousinsらの方法により測定することができる。

【0011】

従って、因子Xaの阻害は、トロンピンの形成を予防することができる。本発明の式Iの化合物、およびそれらの塩は、因子Xaを阻害することで血液凝固過程に参与し、従って塞栓形成を阻害する。

本発明の化合物による因子Xaの阻害、ならびに抗血栓剤活性、および抗凝固剤活性の測定は、通常のインビトロ、またはインビボ方法により決定することができる。適切な方法は、例えば、Thrombosis and Haemostasis 1990, 63, 220-223において、J. Hauptmannらにより記載されている。

【0012】

因子Xaの阻害は、例えば、Thromb. Haemostas. 1994, 71, 314-319のT. Haraらの方法により測定することができる。

凝固因子VIIaは、組織因子に結合した後、凝固カスケードの外部部位を開始し、因子Xaを与える因子Xの活性に貢献する。従って、因子VIIaの阻害は、因子Xaの形成、その後のトロンピン形成を予防する。

本発明の化合物による因子VIIaの阻害、ならびに抗凝固および抗血栓活性の測定は、通常のインビトロ、またはインビボ方法により決定することができる。因子VIIa阻害の測定のための通常の方法は、例えばThrombosis Research 1996, 84, 73-81において、H. F. Ronningらにより記載されている。

【0013】

凝固因子IXaは、内部の凝固カスケードで発生し、因子Xaを与える因子Xの活性と同様に含まれる。従って、因子IXaの阻害は、様々な方法で因子Xaの形成を予防する。

本発明の化合物による因子IXaの阻害、ならびに抗凝固および抗血栓活性の測定は、通常の、通常のインビトロ、またはインビボ方法により決定することができる。適切な方法は、例えばJournal of Biological Chemistry 1998, 273, 12089-12094において、J. Changらにより記載されている。

【0014】

本発明の化合物は、更に、腫瘍、腫瘍疾患、および/または腫瘍転移の処置のために用いることができる。組織因子TF/因子VIIaと、種々のタイプの癌の進行との相関関係は、Biomed. Health Res. (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59において、T. TaniguchiおよびN.R. Lemoineにより示唆されている。

【0015】

以下に記載の出版物は、種々のタイプの腫瘍に対するTF-VIIa、および因子Xa阻害剤の制腫瘍(antitumoural)作用を記載する：

K.M. Donnelly et al. in Thromb. Haemost. 1998; 79: 1041-1047;

E.G. Fischer et al. in J. Clin. Invest. 104: 1213-1221 (1999);

B.M. Mueller et al. in J. Clin. Invest. 101: 1372-1378 (1998);

M.E. Bromberg et al. in Thromb. Haemost. 1999; 82: 88-92

【0016】

式Iの化合物は、ヒトおよび獣医薬、特に、血栓症、心筋梗塞、動脈硬化症、炎症、卒中、狭心症、血管形成術後の再狭窄、跛行断絶、静脈血栓症、肺塞栓、動脈血栓症、心筋虚血(myocardial ischaemia)、不安定狭心症、および血栓症に基づくストロークなどの血

10

20

30

40

50

栓塞性疾患の処置、および予防のための医薬活性成分として用いることができる。本発明の化合物はまた、冠状動脈疾病、大脳動脈疾病、または末梢動脈疾病などのアテローム動脈硬化症性疾患の処置、または予防のために用いられる。その化合物はまた、心筋梗塞の場合、更には、血栓溶解、経皮経管的血管形成 (PTCA)、および冠状動脈バイパス手術の後の再閉塞 (reocclusion) に対する予防のために、他の血栓溶解剤と組み合わせて用いられる。

【0017】

本発明の化合物は、更に、マイクロサージェリーの再血栓症 (rethrombosis) の予防のため、更には、抗凝固剤として、人工臓器、または人工透析と組み合わせて用いられる。その化合物は、更に、インビボでの患者のカテーテル、および医療扶助の洗浄、または血漿、およびインビトロでの他の血液製剤の保存のための抗凝固剤として用いられる。本発明の化合物は、血液凝固剤が疾病の進行に決定的な貢献をする、または、例えば転移を含む癌、関節炎を含む炎症疾患、および糖尿病などの第2の疾病の原因となる疾病のために、更に用いられる。

10

【0018】

本発明の化合物は、さらに、片頭痛の処置のために用いられる (F. Morales-Asin et al., Headache, 40, 2000, 45-47)。

記載した疾患を処置するのに、本発明の化合物はまた、例えば、“組織プラスミノゲン活性化因子” t-PA、修正 t-PA、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼなどの他の血栓溶解性活性化合物と組み合わせて用いられる。本発明の化合物は、指摘した他の物質と同時に、または前に、もしくは後に投与される。

20

血栓形成の再発を防ぐために、アスピリンを同時に投与するのが特に好ましい。本発明の化合物はまた、血小板凝固を阻害する血小板糖タンパクレセプター (IIb/IIIa) 拮抗薬と組み合わせて用いられる。

【0019】

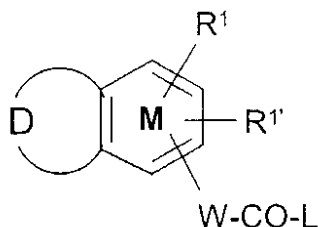
本発明は、式 I の化合物およびそれらの塩に関し、ならびに請求項 1 ~ 20 に記載の式 I の化合物、およびそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、ならびに立体異性体の製造方法であって、

a) X が、 CONR^2 または $\text{CONR}^2\text{C}(\text{R}^3)_2$ である、式 I の化合物の製造のためには、

30

式 I I

【化 3】



II

式中、

L は、Cl、Br、I、またはフリーの OH 基、もしくは活性に官能基修飾された OH 基であり、ならびに R^1 、 $\text{R}^{1'}$ 、D、M、および W は、請求項 1 に定義されたとおりであり、

40

但し、存在するこれ以上の OH および / または アミノ基は、保護されている、
で表される前記式 I I の化合物を、

【0020】

式 I I I

Z' - Y - T

I I I

式中、

Z' は、 NHR^2 または $\text{NHR}^2\text{C}(\text{R}^3)_2$ であり、

50

ならびに R^2 、Y、および T は、請求項 1 に定義したとおりである、
 で表される前記式 I の化合物と反応させ、
 およびその後、如何なる保護基も除去すること、
 b) および / または式 I の化合物中の基、T、 R^1 および / または $R^{1'}$ を、例えば、
 i) スルファニル化合物をイミノ化合物に変換すること、
 ii) アミノ - 保護基を除去すること、
 により、
 他の基 T、 R^1 および / または $R^{1'}$ に変換すること、
 および / または
 式 I の塩基または酸を、その塩の 1 種に変換すること
 を特徴とする、前記製造方法に関する。

10

【0021】

本発明はまた、光学活性体（立体異性体）、鏡像異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、
 ならびにこれらの化合物の水和物および溶媒和物に関する。化合物の溶媒和物の用語は
 、不活性溶媒分子がその化合物に相互の吸引力により形成する付加物を意味する。溶媒和
 物は、例えば、一水和物、もしくは二水和物、またはアルコールである。

【0022】

“薬学的に使用できる誘導体”の用語は、例えば、本発明の化合物の塩、およびいわゆる
 プロドラッグ化合物を意味する。
 “プロドラッグ誘導体”の用語は、例えば、アルキル、またはアシル基、糖、またはオリ
 ゴペプチドで修飾され、有機体に迅速に開裂され、活性な本発明の化合物を形成させる、
 式 I の化合物を意味する。
 これらはまた、例えば、Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) に記載されるような本発明化
 合物の生体分解性ポリマー誘導体をも含む。

20

【0023】

本発明はまた、式 I の本発明化合物の混合物、例えば、2 つのジアステレオマーの混合
 物、例えば、1 : 1、1 : 2、1 : 3、1 : 4、1 : 5、1 : 10、1 : 100、または
 1 : 1000 の比率での混合物に関する。
 これらは、特に好ましくは、立体異性体化合物の混合物である。

【0024】

例えば A などの一回以上現れるすべての基に対して、それらの意味は互いに独立してい
 る。
 本明細書中、基およびパラメーター D、M、W、X、Y、T、 R^1 および $R^{1'}$ は、他に
 特に述べない限り、式 I で定義したとおりである。

30

【0025】

以下の略称が用いられる：

A c	アセチル	
B O C	tert - ブトキシカルボニル	
C B Z または Z	ベンジルオキシカルボニル	
D C C I	ジシクロヘキシルカルボジイミド	40
D C M	ジクロロメタン	
D M F	ジメチルホルムアミド	
E D C I D	N - エチル - N, N' - (ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド	
E A	酢酸エチル	
E t	エチル	
F m o c	9 - フルオレニルメトキシカルボニル	
H O B t	1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール	
M e	メチル	
M B H A	4 - メチルベンズヒドリル (h y d r y l) アミン	50

M t r	4 - メトキシ - 2 , 3 , 6 - トリメチルフェニルスルホニル
H O N S u	N - ヒドロキシスクシンイミド
O B u t	tert - ブチルエステル
O c t	オクタノイル
O M e	メチルエステル
O E t	エチルエステル
P O A	フェノキシアセチル
T F A	トリフルオロ酢酸
T r t	トリチル (トリフェニルメチル)

【0026】

10

環Mは好ましくはフェニルである。

Dは、存在する場合、好ましくは、Hal、A、OR²、またはN(R²)₂で、単置換、二置換もしくは三置換されてよく、および/またはアルキレン鎖中の1つのCH₂基は、C=O基により置換されてもよい。AまたはNH₂による単置換が非常に好ましい。

【0027】

Dは、好ましくは、-CO-NH-CO-、-CO-NH-CH₂-、-NH-CH=CH-、-O-CH=CH-、-N=CH-O-、-N=CH-NH-、-NH-NH-CO-、-NH-N=N-、-NH-CO-CH₂-、-NH-CO-O-、-N=CH-S-、-NH-CO-S-、-NH-CO-NH-、-NH-N=CH-、-S-N=CH-、=C-S-N=、-O-N=CH-、-O-NH-CO-、-NH-O-CO-、-N=CH-CH=CH-、-CH=N-CH=CH-、-N=N-CH=CH-、-N=CH-N=CH-、-N=CH-CH=N-、-N=N-N=CH-、-NH-CO-CH=CH-、-NH-CH=CH-CO-、-NH-CO-CH₂-CH₂-、-NH-CH₂-CH₂-CO-、-NH-CO-N=CH-、-N=CH-NH-CO-、-NH-CO-NH-CO-、-NH-CO-NH-CH₂-、-CH=N-N=CH-、-N⁻-S⁺=N-、-O-CH₂-O-、さらに-CH=N-NH-CO-、-CH=CH-NH-、-O-CH₂CH₂-O-、-CO-NH-NH-CO-、-N=N-NH-CO-、-O-CO-NH-CH₂-、または-O-CO-NH-CO-であり、ここで加えて、アルキレン鎖および/またはそれらに存在する窒素は、AまたはNH₂で単置換、二置換、もしくは三置換されてよい。

【0028】

他の態様では、Dは、好ましくは、飽和の3~4員アルキレン鎖であり、ここで1~3個の炭素原子はNで置換されてよく、および/または1または2個の炭素原子は、1または2個のO原子で置換されてよいが、ここで最大3個までの炭素原子が置換され、およびここで、加えて、アルキレン鎖および/またはそれらに位置する窒素は、NH₂で単置換、または二置換されてよく、またはDは存在しない。

【0029】

Dは、得て好ましくは、-CH=N-CH=CH-、-CH=CH-N=CH-、NH-N=CH-、-CH=N-NH-、-O-N=CH-、または-CH=N-O-であり、ここで加えて、Dは、NH₂で単置換されてよく、またはDは存在しない。

【0030】

Aは、非分枝状(直線状)または分枝状アルキルで、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10個の炭素原子を有する。Aは、好ましくは、メチル、さらにエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、またはtert-ブチル、さらには、ペンチル、1-、2-、または3-メチルブチル、1,1-、1,2-、または2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-、2-、3-、または4-メチルペンチル、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-、または3,3-ジメチルブチル、1-または2-エチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、1,1,2-、または1,2,2-トリメチルプロピル、さらに好ましくは、例えばトリフルオロメチルである。

【0031】

Aは、非常に好ましくは、1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有するアルキ

50

ルであり、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、または1, 1, 1-トリフルオロエチルである。

【0032】

アルコキシは、好ましくは、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、シクロペントキシである。

シクロアルキルは、好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルである。

アルキレンは、好ましくは、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、またはヘキシレン、さらには、分枝状アルキレンである。

10

【0033】

COR^2 は、例えば、 CHO または $-\text{COA}$ である。

$-\text{COA}$ (アシル) は、好ましくは、アセチル、プロピオニル、さらには、ブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイル、または例えば、ベンゾイルである。

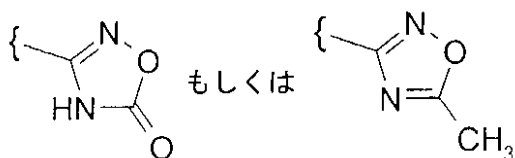
Hal は、好ましくは、 F 、 Cl 、または Br であるが、代替的に I である。

【0034】

R^1 は、好ましくは、 CN 、 CONH_2 、 CONA_2 、 NH_2 、 $\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ 、 CH_2NH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ であり、それは、無置換かまたは、 OH 、 OCOA 、もしくは OCOOA で単置換または二置換されており、または

【化4】

20



であり、ここでAは、好ましくは、1、2、3、または4個の炭素原子を有するアルキルである。

【0035】

R^1 は、好ましくは、 H 、 $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ 、または $\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、特に好ましくは、 H 、 CH_2NH_2 、 NH_2 、 CONH_2 、または $\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ である。

30

R^1 は、好ましくは、 H である。

R^2 は、好ましくは、例えば、 H 、または1、2、3、4、5、もしくは6個の炭素原子を有するアルキルである。

R^2 は、好ましくは、例えば、 H 、または1、2、3、4、5、もしくは6個の炭素原子を有するアルキルである。

R^2 は、好ましくは、例えば、 H 、または1、2、3、4、5、もしくは6個の炭素原子を有するアルキルである。

Wは、単環式または二環式の、飽和、不飽和、もしくは芳香族の、1~4個のN、Oおよび/またはS原子を有する炭素環または複素環であり、それは R^2 で単置換もしくは二置換されてもよい。

40

【0036】

好ましい態様には、Wは、単環式の、飽和、不飽和、もしくは芳香族の、1または2個のN、Oおよび/またはS原子を有する炭素環または複素環であり、それは R^2 で単置換もしくは二置換されてもよい。

【0037】

他の好ましい態様には、Wは、例えば、シクロヘキサンジイル、シクロペンタンジイル、フェニレン、ピフェニレン、フランジイル、チオフェンジイル、ピロールジイル、イミダゾールジイル、ピラゾールジイル、オキサゾールジイル、イソオキサゾールジイル、チアゾールジイル、イソチアゾールジイル、ピリジンジイル、ピリミジンジイル、ピロリジ

50

ンジイル、ピペリジンジイル、またはピペラジンジイルであり、それぞれは、 R^2 で単置換、もしくは二置換されている。

【0038】

他の好ましい態様には、Wは、例えば、シクロヘキサンジイル、シクロペンタンジイル、フェニレン、ピフェニレン、フランジイル、チオフエンジイル、ピロールジイル、イミダゾールジイル、ピラゾールジイル、オキサゾールジイル、イソオキサゾールジイル、チアゾールジイル、イソチアゾールジイル、ピリジンジイル、ピリミジンジイル、ピロリジンジイル、ピペリジンジイル、またはピペラジンジイルであり、それぞれは、無置換かまたは、AもしくはHalで単置換または二置換されている。

【0039】

Wは、特に好ましくは、ピラゾールジイル、またはチアゾールジイルであり、それぞれは、無置換かまたは、A、 $CONH_2$ もしくは $COOA$ で単置換され、ここでAは、特に1、2、3、4、5、もしくは6個の炭素原子を有するアルキル、または CF_3 である。

【0040】

Xは、好ましくは、 $CONH$ 、 $CONHCH_2$ 、 CH_2NH 、または CH_2NHCH_2 、非常に好ましくは、 $CONH$ である。

Yは、好ましくは、アルキレンまたはAr-ジイルであり、特に好ましくは、メチレン、エチレン、プロピレン、または1,4-フェニレンであり、それは、無置換かまたは、A、Cl、もしくはFで単置換され、さらにはピリジンジイル、好ましくは、ピリジン-2,5-ジイルである。

Yは、特に、1,3-、または1,4-フェニレンであり、それは、無置換かまたは、メチル、エチル、プロピル、Br、ClもしくはFで単置換され、非常に好ましくは、1,4-フェニレンである。

【0041】

Arは、好ましくは、フェニル、ナフチル、またはピフェニルであり、それぞれは、無置換かまたは、Hal、A、OH、 NH_2 、 NO_2 、CN、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $NHCOA$ 、 $NHCONH_2$ 、 $NHSO_2A$ 、 COH 、 SO_2NH_2 、 $S(O)_m A$ 、 $-(CH_2)_n-COOR^2$ 、もしくは $-O-(CH_2)_n-COOR^2$ で単置換、二置換、または三置換されている。

【0042】

Arは、例えば、無置換のフェニル、ナフチル、またはピフェニル、さらに好ましくは、A、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、アセチル、プロピオニル、トリフルオロメチル、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ベンジルオキシ、スルホンアミド、メチルスルホンアミド、エチルスルホンアミド、プロピルスルホンアミド、ブチルスルホンアミド、ジメチルスルホンアミド、フェニルスルホンアミド、カルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、またはアミノカルボニルで単置換、二置換、もしくは三置換されたフェニル、ナフチル、またはピフェニルである。

【0043】

Hetは、例えば、2-、または3-フリル、2-、または3-チエニル、1-、2-、または3-ピロリル、1-、2-、4-、または5-イミダゾリル、1-、3-、4-、または5-ピラゾリル、2-、4-、または5-オキサゾリル、3-、4-、または5-イソオキサゾリル、2-、4-、または5-チアゾリル、3-、4-、または5-イソチアゾリル、2-、3-、または4-ピリジル、2-、4-、5-、または6-ピリミジニル、さらに好ましくは、1,2,3-トリアゾール-1-、-4-、または-5-イル、1,2,4-トリアゾール-1-、-3-、または-5-イル、1-、または5-テトラゾリル、1,2,3-オキサジアゾール-4-、または-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-、または-5-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-、または-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-、または-5-イル、1,2,3-チアジアゾール-4-、または-5-イル、3-、ま

10

20

30

40

50

たは4-ピリダジニル、ピラジニル、1-、2-、3-、4-、5-、6-、または7-インドリル、4-、または5-イソインドリル、1-、2-、4-、または5-ベンズイミダゾリル、1-、3-、4-、5-、6-、7-ベンゾピラゾリル、2-、4-、5-、6-、または7-ベンゾオキサゾリル、3-、4-、5-、6-、または7-ベンズイソオキサゾリル、2-、4-、5-、6-、または7-ベンゾチアゾリル、2-、4-、5-、6-、または7-ベンズイソチアゾリル、4-、5-、6-、または7-ベンズ-2,1,3-オキサジアゾリル、2-、3-、4-、5-、6-、7-、または8-キノリル、1-、3-、4-、5-、6-、7-、または8-イソキノリル、3-、4-、5-、6-、7-、または8-キノリニル、2-、4-、5-、6-、7-、または8-キナゾリニル、5-、または6-キノザリニル(quinoxalinyll)、2-、3-、5-、6-、7-、または8-2H-ベンゾ-1,4-オキサジニル、さらに好ましくは、1,3-ベンゾジオキサソール-5-イル、1,4-ベンゾジオキサソール-6-イル、2,1,3-ベンゾチアジアゾール-4-、または-5-イル、または2,1,3-ベンズオキサジアゾール-5-イルである。

【0044】

複素環基は、部分的または完全に水素化されていてもよい。

Hetは、従って例えば、2,3-ジヒドロ-2-、-3-、-4-、または-5-フリル、2,5-ジヒドロ-2-、-3-、-4-、または5-フリル、テトラヒドロ-2-、または-3-フリル、1,3-ジオキサラン-4-イル、テトラヒドロ-2-、または-3-チエニル、2,3-ジヒドロ-1-、-2-、-3-、-4-、または-5-ピロリル、2,5-ジヒドロ-1-、-2-、-3-、-4-、または-5-ピロリル、1-、2-、または3-ピロリジニル、テトラヒドロ-1-、-2-、または-4-イミダゾリル、2,3-ジヒドロ-1-、-2-、-3-、-4-、または-5-ピラゾリル、テトラヒドロ-1-、-3-、または-4-ピラゾリル、1,4-ジヒドロ-1-、-2-、-3-、または-4-ピリジル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、または-6-ピリジル、1-、2-、3-、または4-ピペリジニル、2-、3-、または4-モルホリニル、テトラヒドロ-2-、-3-、または-4-ピラニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキサソール-2-、-4-、または-5-イル、ヘキサヒドロ-1-、-3-、または-4-ピリダジニル、ヘキサヒドロ-1-、-2-、-4-、または-5-ピリミジニル、1-、2-、または3-ピペラジニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-、または-8-キノリル(quinolyl)、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-、または-8-イソキノリル、2-、3-、5-、6-、7-、または8-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ-1,4-オキサジニル、さらに好ましくは、2,3-メチレンジオキシフェニル、3,4-メチレンジオキシフェニル、2,3-エチレンジオキシフェニル、3,4-エチレンジオキシフェニル、3,4-(ジフルオロメチレンジオキシ)フェニル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-、または6-イル、2,3-(2-オキソメチレンジオキシ)フェニル、または代替的に、3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾジキセピン-6-、または-7-イル、さらに好ましくは、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、または2,3-ジヒドロ-2-オキソフラニルであることができる。

【0045】

Het¹は、Hetなどの好ましい意味を有する。

Tは、好ましくは、1または2個のNおよび/またはO原子を有する、単環式の、飽和または不飽和の複素環であり、それは、=S、=NR²、=NOR²、=N-CN、=N-NO₂、=NCOOR²、=NCOOR²、または=NOCOR²、特に=S、=NR²、または=NOOR²で単置換または二置換され、およびさらに好ましくは、Aで単置換または二置換されていてもよい。

【0046】

Tは、特に、ピペリジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、1H-ピリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、1,3-オキサゾリジン-3-イル、2H-ピリダジン-2-イル、アゼパン-1-イル、または2-アザビシクロ[2.2

・ 2] オクタン - 2 - イル、ピラゾール - 2 - イル、1, 3, 4 - チアジアゾール - 3 - イル、イミダゾリジン - 1 - イル、または 1, 2 - ジヒドロピラゾール - 2 - イルであり、それぞれは、 $=NR^2$ 、 $=S$ 、または $=NOR^2$ で単置換または二置換され、およびさらに好ましくは、 A 、 $CONH_2$ 、または $COOA$ で単置換、または二置換されてもよい。

【0047】

T は、さらに特に好ましくは、例えば、2 - イミノピペリジン - 1 - イル、2 - イミノピロリジン - 1 - イル、2 - イミノ - 1 H - ピリジン - 1 - イル、3 - イミノモルホリン - 4 - イル、4 - イミノ - 1 H - ピリジン - 1 - イル、2, 6 - ジイミノピペリジン - 1 - イル、2 - イミノピペラジン - 1 - イル、2, 6 - ジイミノピペラジン - 1 - イル、2, 5 - ジイミノピロリジン - 1 - イル、2 - イミノ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル、3 - イミノ - 2 H - ピリダジン - 2 - イル、2 - イミノアゼパン - 1 - イル、2 - ヒドロキシ - 6 - イミノピペラジン - 1 - イル、ピラゾール - 2 - イル、1, 2 - ジヒドロピラゾール - 2 - イル、2 - メトキシ - 6 - イミノピペラジン - 1 - イル、2 - イミノ - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 3 - イル、または 2 - イミノイミダゾリジン - 1 - イルであり、非常に好ましくは、2 - イミノピペリジン - 1 - イル、ならびに対応するヒドロキシイミノ、アルコキシアミノ、チオキソ、および $=N - (CH_2)_{1-3}NA'_{2}$ 誘導体であり、ここで A' は、1, 2, 3, 4, 5, または 6 個の炭素原子を有するアルキルである。

10

【0048】

さらに特に好ましい態様には、T は、例えば、2 - イミノピロリジン - 1 - イル、2 - イミノピペリジン - 1 - イル、2 - イミノ - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 3 - イル、2 - イミノイミダゾリジン - 1 - イル、または 3 - イミノ - 1, 2 - ジヒドロピラゾール - 2 - イル、ならびに対応するヒドロキシイミノ、シアノイミノ、アルコキシイミノ、およびチオキソ誘導体であり、ここでさらに好ましくは、複素環基は、 A 、 $CONH_2$ 、もしくは $COOA$ で単置換、または二置換されてもよい。

20

【0049】

さらに特に好ましい態様には、T は、例えば、2 - イミノ - ピロリジン - 1 - イル、2 - イミノピペリジン - 1 - イル、2 - チオキソピロリジン - 1 - イル、2 - イミノ - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 3 - イル、2 - メトキシイミノピロリジン - 1 - イル、2 - ヒドロキシイミノピロリジン - 1 - イル、2 - イミノイミダゾリジン - 1 - イル、または 3 - イミノ - 1, 2 - ジヒドロピラゾール - 2 - イルであり、ここでさらに好ましくは、複素環基は、 A 、 $CONH_2$ 、または $COOA$ で、単置換もしくは二置換されてよい。

30

【0050】

式 I の化合物は、1 つまたは 2 つ以上のキラル中心を有し得、従って、種々の立体異性体を生じる。式 I は、これらすべての形態を包含する。

【0051】

従って、本発明は、前記基の少なくとも 1 種が、上述した好ましい意味の 1 つを有している、式 I の化合物に特に関する。化合物のいくつかの好ましい群は、式 I に適合し、および詳細に指定されていない基は式 I で定義したとおりである、以下の付属式 I a ~ I w

40

【0052】

I a において、D は存在しない；

I b において、M はフェニル環である；

I c において、

D は、飽和、完全に不飽和、または部分的に不飽和の 3 ~ 4 員アルキレン鎖であり、ここで 1 ~ 3 個の炭素原子は N で置換されてよく、および / または 1 または 2 個の炭素原子は、1 または 2 個の O 原子および / または 1 または 2 個の S 原子で置換されてよいが、ここで最大 3 個までの炭素原子が置換され、およびここで、加えて、アルキレン鎖および / またはそれらに存在する窒素は、 Hal 、 A 、 OR^2 、または $N(R^2)_2$ で、単置換、二置換、または三置換されてよく、およびここで、さらにアルキレン鎖中の 1 つの CH_2 基

50

は C = O 基で置換されてもよい；

I d において、

D は、飽和、完全に不飽和、または部分的に不飽和の 3 ~ 4 員アルキレン鎖であり、ここで 1 ~ 3 個の炭素原子は N で置換されてよく、および / または 1 または 2 個の炭素原子は、1 または 2 個の O 原子および / または 1 または 2 個の S 原子で置換されてよいが、ここで最大 3 個までの炭素原子が置換され、およびここで、加えて、アルキレン鎖および / またはそれらに存在する窒素は、A、または NH₂ で、単置換、二置換、または三置換されてよい；

【 0 0 5 3 】

I e において、

D は、存在しないかまたは、飽和の 3 ~ 4 員アルキレン鎖であり、ここで 1 ~ 3 個の炭素原子は N で置換されてよく、および / または 1 または 2 個の炭素原子は、1 または 2 個の O 原子で置換されてよいが、ここで最大 3 個までの炭素原子が置換され、およびここで、加えて、アルキレン鎖および / またはそれらに位置する窒素は、NH₂ で、単置換、または二置換されてよい；

【 0 0 5 4 】

I f において、

D は、存在しないかまたは、-CH=N-CH=CH-、-CH=CH-N=CH-、-NH-N=CH-、-CH=N-NH-、-O-N=CH-、または -CH=N-O- であり、ここで、加えて、D は、H₂ で単置換されてよい；

I g において、

R¹ は、H、-[C(R³)₂]_n-N(R³)₂、CON(R²)₂、C(=S)NH₂、または N(R²)₂ であり、

R^{1'} は H である；

I h において、

R¹ は、H、CH₂NH₂、CONH₂、C(=S)NH₂、または NH₂ であり、

R^{1'} は H である；

【 0 0 5 5 】

I i において、

W は、単環式の、飽和、不飽和、もしくは芳香族の、1 または 2 個の N、O および / または S 原子を有する炭素環または複素環であり、それは R² で単置換もしくは二置換されてもよい；

【 0 0 5 6 】

I j において、

W は、シクロヘキサンジイル、シクロペンタンジイル、フェニレン、ピフェニレン、フランジイル、チオフェンジイル、ピロールジイル、イミダゾールジイル、ピラゾールジイル、オキサゾールジイル、イソオキサゾールジイル、チアゾールジイル、イソチアゾールジイル、ピリジンジイル、ピリミジンジイル、ピロリジンジイル、ピペリジンジイル、またはピペラジンジイルであり、それぞれは、無置換かまたは、R² で単置換もしくは二置換されている；

I k において、

W は、無置換かまたは A で単置換されたピラゾールジイルである；

I l において、

X は、CONH、CONHCH₂、CH₂NH、または CH₂NHCH₂ である；

I m において、

X は CONH である；

I n において、

Y は、アルキレンまたは Ar - ジイルである；

I o において、

Y は、無置換かまたは、A、Br、Cl、または F で、単置換もしくは二置換されたフェ

10

20

30

40

50

ニレンである；

【0057】

I pにおいて、

Tは、単環式の、飽和、もしくは不飽和の、1～3個のN、Oおよび/またはS原子を有する複素環であり、それは、 $=S$ 、 $=NR^2$ 、 $=NOR^2$ 、 $=N-CN$ 、 $=N-NO_2$ 、 $=NCOR^2$ 、 $=NCOOR^2$ 、または $=NOCOR^2$ で単置換もしくは二置換され、および、 A 、 $CON(R^2)_2$ 、または $COOR^2$ で、単置換、もしくは二置換されてもよい；

I qにおいて、

Tは、単環式の、飽和、もしくは不飽和の、1～3個のN、Oおよび/またはS原子を有する複素環であり、それは、 $=S$ 、 $=NR^2$ 、 $=N-CN$ 、または $=NOR^2$ で単置換もしくは二置換され、および、 A 、 $CON(R^2)_2$ 、または $COOR^2$ で、単置換、もしくは二置換されてもよい；

【0058】

I rにおいて、

Tは、ペリジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、1H-ピリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、1,3-オキサゾリジン-3-イル、2H-ピリダジン-2-イル、アゼパン-1-イル、2-アザピシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル、ピラゾール-2-イル、イミダゾリジン-1-イル、1,3,4-チアジアゾール-3-イル、または1,2-ジヒドロピラゾール-2-イルであり、それぞれは、 $=NR^2$ 、 $=S$ 、 $=N-CN$ 、または $=NOR^2$ で、単置換、もしくは二置換され、およびさらに、 A 、 $CONH_2$ 、または $COOA$ で、単置換、もしくは二置換されてもよい；

I sにおいて、

Tは、2-イミノペリジン-1-イル、2-イミノピロリジン-1-イル、2-イミノ-1H-ピリジン-1-イル、3-イミノモルホリン-4-イル、4-イミノ-1H-ピリジン-1-イル、2,6-ジイミノペリジン-1-イル、2-イミノピペラジン-1-イル、2,6-ジイミノピペラジン-1-イル、2,5-ジイミノピロリジン-1-イル、2-イミノ-1,3-オキサゾリジン-3-イル、3-イミノ-2H-ピリダジン-2-イル、2-イミノアゼパン-1-イル、2-ヒドロキシ-6-イミノピペラジン-1-イル、ピラゾール-2-イル、1,2-ジヒドロピラゾール-2-イル、2-メトキシ-6-イミノピペラジン-1-イル、2-イミノ-1,3,4-チアジアゾール-3-イル、2-イミノイミダゾリジン-1-イル、ならびに対応するヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、チオキソ、および $=N-(CH_2)_{1-3}NA'_2$ 誘導体であり、ここで、 A' は、1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有するアルキルであり、およびさらにここで、複素環は、 A 、 $CONH_2$ 、もしくは $COOA$ で、単置換、または二置換されてよい；

【0059】

I tにおいて、

Tは、2-イミノピロリジン-1-イル、2-イミノペリジン-1-イル、2-イミノ-1,3,4-チアジアゾール-3-イル、2-イミノイミダゾリジン-1-イル、または3-イミノ-1,2-ジヒドロピラゾール-2-イル、ならびに対応するヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、およびチオキソ誘導体であり、ここでさらに、複素環基は、 A 、 $CONH_2$ 、もしくは $COOA$ で、単置換または二置換されてよい；

【0060】

I uにおいて、

Dは、存在しないかまたは、 $-CH=N-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-N=CH-$ 、 $-NH-N=CH-$ 、 $-CH=N-NH-$ 、 $-O-N=CH-$ 、または $-CH=N-O-$ であり、

Mは、フェニル環であり、

R^1 は、 H 、 CH_2NH_2 、 $CONH_2$ 、 $C(=S)NH_2$ 、または NH_2 であり、

$R^{1'}$ は、Hであり、

Wは、単環式の、飽和、不飽和、もしくは芳香族の、1または2個のN、Oおよび/またはS原子を有する炭素環または複素環であり、それは R^2 で単置換もしくは二置換されてもよく、

R^2 は、H、または1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有するアルキルであり、

$R^{2'}$ は、H、または1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有するアルキルであり、

Xは、CONH、CONHCH₂、CH₂NH、またはCH₂NHCH₂であり、

Yは、アルキレン、またはAr-ジイルであり、

Arは、フェニル、ナフチル、またはピフェニルであり、それぞれは、無置換かまたは、Hal、A、OH、NH₂、NO₂、CN、COOH、CONH₂、NHCOA、NHCONH₂、NH₂SO₂A、COH、SO₂NH₂、S(O)_mA、-(CH₂)_n-COOR^{2'}、または-O-(CH₂)_o-COOR^{2'}で、単置換、二置換、もしくは三置換され、

mおよびnは、それぞれ互いに独立して、0、1、または2であり、

oは、1、2、または3であり、

Tは、ペリリジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、1H-ピリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、1,3-オキサゾリジン-3-イル、2H-ピリダジン-2-イル、アゼパン-1-イル、2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル、ピラゾール-2-イル、1,3,4-チアジアゾール-3-イル、イミダゾリジン-1-イル、または1,2-ジヒドロピラゾール-2-イルであり、それぞれは、=NR²、=N-CN、=S、または=NOR²で単置換、もしくは二置換され、およびさらに、A、CONH₂、もしくはCOOAで、単置換、または二置換されてよい；

【0061】

Ivにおいて、

Dは、存在しないかまたは、-CH=N-CH=CH-、-CH=CH-N=CH-、-NH-N=CH-、-CH=N-NH-、-O-N=CH-、または-CH=N-O-であり、

Mは、フェニル環であり、

R^1 は、H、CH₂NH₂、CONH₂、C(=S)NH₂、またはNH₂であり、

$R^{1'}$ は、Hであり、

Wは、シクロヘキサンジイル、シクロペンタンジイル、フェニレン、ピフェニレン、フランジイル、チオフエンジイル、ピロールジイル、イミダゾールジイル、ピラゾールジイル、オキサゾールジイル、イソオキサゾールジイル、チアゾールジイル、イソチアゾールジイル、ピリジンジイル、ピリミジンジイル、ピロリジンジイル、ペリリジンジイル、またはピペラジンジイルであり、それぞれは、無置換かまたは、 R^2 で単置換、もしくは二置換されており、

R^2 は、H、または1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有するアルキルであり、

$R^{2'}$ は、H、または1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有するアルキルであり、

Xは、CONH、CONHCH₂、CH₂NH、またはCH₂NHCH₂であり、

Yは、無置換かまたは、A、Br、Cl、もしくはFで単置換、または二置換されたフェニレンであり、

Aは、1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有する非分枝状、または分枝状アルキルであり、および/または加えて、1~7個のH原子はFで置換されてもよく、

Tは、ペリリジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、1H-ピリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、1,3-オキサゾリジン-3-イル、2H-ピリダジン-2-イル、アゼパン-1-イル、2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル、ピラゾール-2-イル、1,3,4-チアジアゾール-3-イル、イミダゾ

10

20

30

40

50

リジン - 1 - イル、または 1, 2 - ジヒドロピラゾール - 2 - イルであり、それぞれは、 $=NR^2$ 、 $=N-CN$ 、 $=S$ 、もしくは $=NOR^2$ で、単置換、または二置換され、およびさらに、 A 、 $CONH_2$ 、もしくは $COOA$ で単置換、または二置換されてよい；

【0062】

Iwにおいて、

Dは、存在しないかまたは、 $-CH=N-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-N=CH-$ 、 $-NH-N=CH-$ 、 $-CH=N-NH-$ 、 $-O-N=CH-$ 、または $-CH=N-O-$ であり、

Mは、フェニル環であり、

R^1 は、 H 、 CH_2NH_2 、 $CONH_2$ 、 $C(=S)NH_2$ 、または NH_2 であり、

$R^{1'}$ は、 H であり、

Wは、ピラゾールジイル、またはチアゾールジイルであり、それぞれは、無置換かまたは A で単置換され、

Xは $CONH$ であり、

Yは、無置換かまたは、 A 、 Br 、 Cl 、もしくは F で単置換、または二置換されたフェニレンであり、

Tは、2-イミノピロリジン - 1 - イル、2-イミノピペリジン - 1 - イル、2-イミノ - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 3 - イル、2-イミノイミダゾリジン - 1 - イル、または 3-イミノ - 1, 2 - ジヒドロピラゾール - 2 - イル、ならびに対応するヒドロキシイミノ、シアノイミノ、アルコキシイミノ、およびチオキソ誘導体であり、ここでさらに、複素環基は、 A 、 $CONH_2$ 、または $COOA$ で単置換、または二置換されてよく、

Aは、1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有する、非分枝状、または分枝状アルキルであり、および/または、加えて、1~7個のH原子はFで置換されてよい；

で表される、前記付属式 Ia ~ Iw、ならびにそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体で、表現することができる。

【0063】

さらに、本発明は、前記基の少なくとも1つが、上述した好ましい意味の1つを有する、式Iの化合物に特に関する。化合物のいくつかの好ましい群は、式Iに適合し、および詳細に指定されていない基は式Iで定義したとおりである、以下の付属式 Iaa ~ Iac

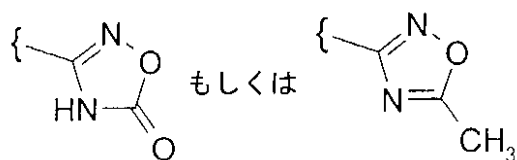
Iaaにおいて、

Dは存在せず、

Mはフェニルであり、

R^1 は、無置換かまたは、 OH で単置換された $-C(=NH)-NH_2$ 、または

【化5】



であり、

$R^{1'}$ は H であり、

Wは、単環式の、飽和、不飽和、もしくは芳香族の、1または2個のN、Oおよび/またはS原子を有する炭素環または複素環であり、それは R^2 で単置換もしくは二置換されてもよく、

R^2 は、 H 、または1、2、3、4、5、もしくは6個の炭素原子を有するアルキルであり、

$R^{2'}$ は、 H 、または1、2、3、4、5、もしくは6個の炭素原子を有するアルキルであり、

Xは、 $CONH$ 、 $CONHCH_2$ 、 CH_2NH 、または CH_2NHCH_2 であり、

Y は、アルキレンまたは Ar - ジイルであり、

Ar は、フェニル、ナフチル、またはビフェニルであり、それぞれは、無置換か、または Hal、A、OH、NH₂、NO₂、CN、COOH、CONH₂、NHCOA、NHCONH₂、NH₂SO₂A、COH、SO₂NH₂、S(O)_mA、-(CH₂)_n-COOR^{2'}、または-O-(CH₂)_o-COOR^{2'} で、単置換、二置換、もしくは三置換され、

m および n は、それぞれ互いに独立して、0、1、または 2 であり、

o は、1、2、または 3 であり、

T は、ペリリジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、1H - ピリジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、ペララジン - 1 - イル、1,3 - オキサゾリジン - 3 - イル、2H - ピリダジン - 2 - イル、アゼパン - 1 - イル、2 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2 - イル、ピラゾール - 2 - イル、または 1,2 - ジヒドロピラゾール - 2 - イルであり、それぞれは、=NR²、=S、もしくは=NO² で、単置換、または二置換され、およびさらに A で単置換、もしくは二置換されてもよい、

【0064】

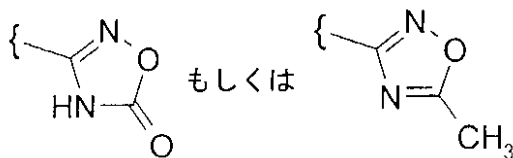
I a b において、

D は存在せず、

M はフェニルであり、

R¹ は、無置換かまたは、OH で単置換された -C(=NH) - NH₂、または

【化 6】



であり、

R^{1'} は H であり、

W は、シクロヘキサンジイル、シクロペンタンジイル、フェニレン、ビフェニレン、フランジイル、チオフェンジイル、ピロールジイル、イミダゾールジイル、ピラゾールジイル、オキサゾールジイル、イソオキサゾールジイル、チアゾールジイル、イソチアゾールジイル、ピリジンジイル、ピリミジンジイル、ピロリジンジイル、ペリリジンジイル、またはペララジンジイルであり、それぞれは、無置換かまたは、R² で単置換または二置換され、

R² は、H、または 1、2、3、4、5、もしくは 6 個の炭素原子を有するアルキルであり、

R^{2'} は、H、または 1、2、3、4、5、もしくは 6 個の炭素原子を有するアルキルであり、

X は、CONH、CONHCH₂、CH₂NH、または CH₂NHCH₂ であり、

Y は、無置換かまたは、A、Br、Cl、または F で単置換、もしくは二置換されたフェニレンであり、

A は、1、2、3、4、5、または 6 個の炭素原子を有する非分枝状、または分枝状アルキルであり、および/または加えて、1 ~ 7 個の H 原子は F で置換されてもよく、

T は、ペリリジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、1H - ピリジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、ペララジン - 1 - イル、1,3 - オキサゾリジン - 3 - イル、2H - ピリダジン - 2 - イル、アゼパン - 1 - イル、2 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2 - イル、ピラゾール - 2 - イル、または 1,2 - ジヒドロピラゾール - 2 - イルであり、それぞれは、=NR²、=S、または=NO² で単置換、もしくは二置換され、およびさらに A で単置換、もしくは二置換されてよい、

【0065】

I a c において、

10

20

30

40

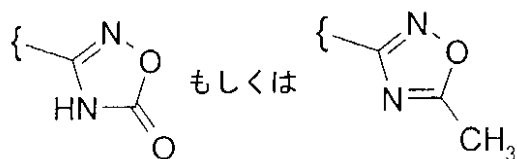
50

Dは存在せず、

Mはフェニルであり、

R¹は、CN、NH₂、CH₂NH₂、CH₂CH₂NH₂、-C(=NH)-NH₂であり、それらは無置換かまたはOHで単置換され、又は

【化7】



10

であり、

R^{1'}はHであり、

Wは、無置換かまたは、Aで単置換されたピラゾールジイルであり、

XはCONHであり、

Yは、無置換かまたは、A、Br、ClまたはFで単置換、もしくは二置換されたフェレンであり、

Tは、2-イミノピロリジン-1-イル、2-イミノピペリジン-1-イル、2-イミノ-1,3,4-チアジアゾール-3-イル、または3-イミノ-1,2-ジヒドロピラゾール-2-イル、ならびに対応するヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、およびチオキソ誘導体であり、ここでさらに、複素環基は、Aで単置換、または二置換されてよく、

20

Aは、1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有する、非分枝状、または分枝状アルキルであり、および/または加えて、1~7個のH原子はFで置換されてもよい、で表される、前記付属式Ia a~Ia c、ならびにそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体で、表現することができる。

【0066】

式Iの化合物、および加えて、それらを製造するための出発物質も、それ自体既知の方法で、文献に記載されるように(例えばHouben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgartなどの標準的文献)、既知で前記反応に適した反応条件下で正確に製造される。それ自体既知の変法もまた、用いることができるが、ここで詳細は記載しない。

30

【0067】

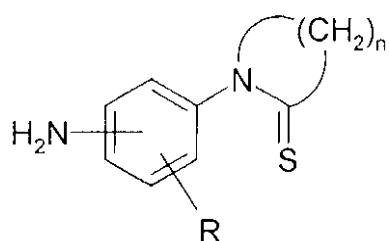
必要に応じて、出発物質が形成すると、反応混合物から単離することなく、そのまま即座に式Iの化合物に更に変換させる。

式IIおよびIIIの出発物質は一般的に既知である。それらが新規である場合、しかしながら、それらはそれ自体既知の方法で製造することができる。

【0068】

式VI(ここでR=H、またはメチルであり; n=3、4、または5である)のすべての化合物は、以下のスキームに従って合成することができる:

【化8】

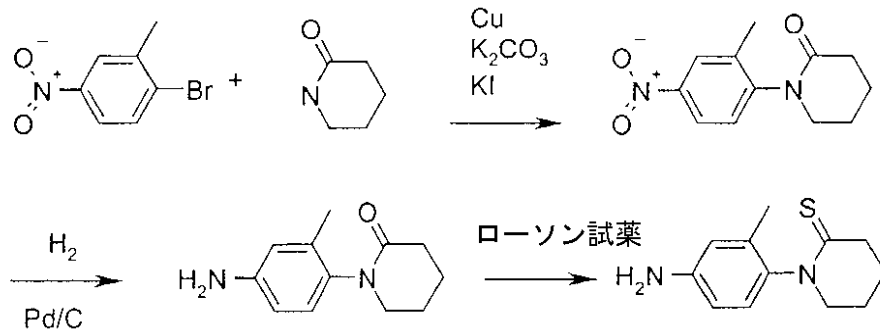


VI

40

例えば、1-(4-アミノ-2-メチルフェニル)ピペリジン-2-チオン:

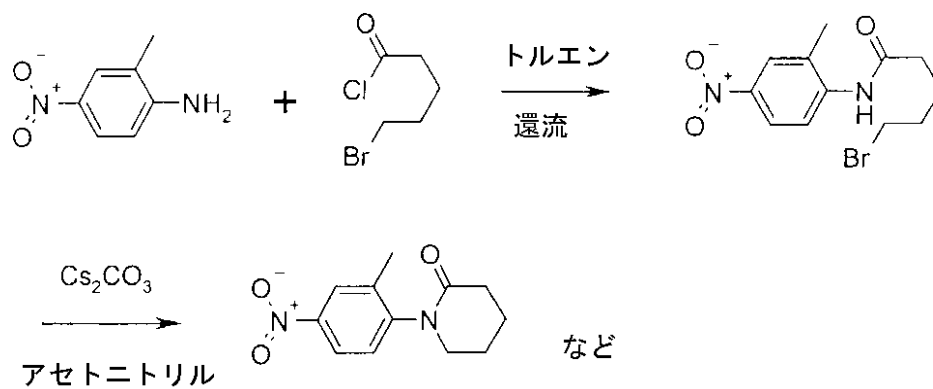
【化 9】



10

代替的合成：

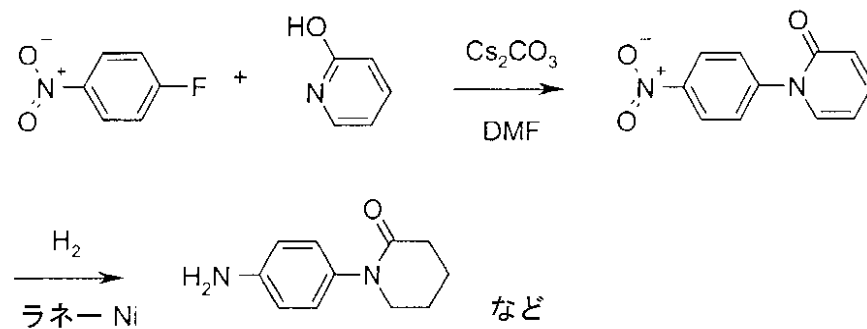
【化 10】



20

メチル基のないフェニルピペリジンチオン部位の合成：

【化 11】



30

【0069】

好ましくは、式 I の化合物は、式 II の化合物と式 III の化合物と反応させて得ることができる。

反応は、一般的に不活性溶媒中で行われる。

好適な不活性溶媒の例は、ヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエン、またはキシレンなどの炭化水素；トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、テトラクロロメタン、クロロホルム、またはジクロロメタンなどの塩素化炭化水素；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノール、またはtert-ブタノールなどのアルコール；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、またはジオキサンなどのエーテル；エチレングリコールモノメチル、もしくはモノエチルエーテル、またはエチレングリコールジメチルエーテル (ジグリム) などのグ

50

リコールエーテル；アセトン、ブタノンなどのケトン；アセトアミド、ジメチルアセトアミド、またはジメチルホルムアミド（DMF）などのアミド；アセトニトリルなどのニトリル；ジメチルスルホキシド（DMSO）などのスルホキシド；二硫化炭素；蟻酸、酢酸などのカルボン酸；ニトロメタン、またはニトロベンゼンなどのニトロ化合物；酢酸エチルなどのエステル、または前記溶媒の混合物である。

【0070】

式IIの化合物において、Lは好ましくは、Cl、Br、I、もしくはフリーのOH基、または例えば、活性化されたエステル、イミダゾリド、または1～6個の炭素原子を有するアルキルスルホニルオキシ（好ましくは、メチルスルホニルオキシ、またはトリフルオロメチルスルホニルオキシ）、もしくは6～10個の炭素原子を有するアリールスルホニルオキシ（好ましくは、フェニルまたはp-トルエンスルホニルオキシ）などの活性に修飾されたOH基である。

10

典型的なアシル化反応におけるカルボニル基の活性化のためのこのタイプの基は、文献（例えば、Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgartなどの標準的文献）に記載されている。

活性化されたエステルは、有利には、例えば、HOBtまたはN-ヒドロキシスクシンイミドの付加を通じて、そのまま形成される。

【0071】

その反応は、一般的に不活性溶媒中で、酸結合試薬の存在下、好ましくは、DIPEA、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ピリジン、N-メチルモルホリン、もしくはキノリンなどの有機塩基、または過剰の式IIのカルボキシル成分の存在下で行われる。

20

アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩、またはアルカリ金属またはアルカリ土類金属、好ましくはカリウム、ナトリウム、カルシウム、もしくはセシウムの弱酸の他の塩を添加することも好ましい。

用いられる条件に依存して、反応時間は数分間～14日間であり、および反応温度は約-30°～140°、通常-10°～90°、特に約0°～約70°である。

好適な不活性溶媒は、前記したものである。

さらに、式Iの化合物は、それらの官能基誘導体の1種から、加溶媒分解剤または水素添加分解剤との処置により、式Iの化合物を遊離させることで得ることができる。

【0072】

30

加溶媒分解、または水素化分解のための好ましい出発物質は、式Iの化合物に適合するが、1種または2種以上のフリーのアミノ基および/またはヒドロキシル基の代わりに、対応する保護されたアミノ基および/または保護されたヒドロキシルを含有するものであり、好ましくは、それらは、N原子に結合するH原子の代わりにアミノ保護基、特にR'-N基を有し、式中、R'は、HN基の代わりにアミノ保護基であり、および/またはヒドロキシル基のH原子の代わりにヒドロキシル保護基を有するものであり、例えば、それらは式Iに適合するが、-COOR"基を有し、ここでR"は、-COOH基の代わりにヒドロキシル保護基である。

好ましい出発物質はまた、アミジノ化合物に変換することのできるオキサジアゾール誘導体である。

40

【0073】

複数の、同一または異種の保護されたアミノ基、および/またはヒドロキシル基を、出発物質の分子中に存在させることも可能である。存在する保護された基が互いに異なる場合は、それらは多くの場合、選択的に開裂させることができる。

【0074】

“アミノ保護基”の用語は、一般的な用語として既知で、化学反応に対してアミノ基を保護する（ブロックする）のに適切であるが、分子の他の場所で所望の化学反応が行われた後に除去するのが容易な基に関する。そのような基の典型は、特に、無置換か、または置換されたアシル、アリール、アラルコキシメチル、またはアラルキル基である。そのアミノ保護基は、所望の反応（または連続反応）後に除去されるので、それらのタイプおよ

50

び大きさは重大でない；しかしながら、1～20個、特に1～8個の炭素原子を有するものが好ましい。“アシル基”の用語は、本発明方法と関連して最も広い意味で理解する。それは、脂肪族、アラリファティック (araliphatic)、芳香族、または複素環カルボン酸、またはスルホン酸由来のアシル基を含み、特に、アルコキシカルボニル、アリーロキシカルボニル、およびとりわけ、アラルコキシカルボニル基を含む。

【0075】

そのようなアシル基の例は、アセチル、プロピオニル、およびブチリルなどのアルカノイル基；フェニルアセチルなどのアラルカノイル；ベンゾイルおよびトリルなどのアロイル；POAなどのアリーロキシアルカノイル；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル、BOC (tert - ブトキシカルボニル) および2 - ヨードエトキシカルボニルなどのアルコキシカルボニル；CBZ (“カルボベンゾキシ”)、4 - メトキシベンジルオキシカルボニル、およびFMOCなどのアラルコキシカルボニル；ならびにMtrなどのアリールスルホニルである。好ましいアミノ保護基は、BOC、およびMtr、更にはCBZ、Fmoc、ベンジル、およびアセチルである。

10

【0076】

“ヒドロキシル保護基”の用語は、同様に一般的な用語として既知で、化学反応に対してヒドロキシル基を保護するのに適切であるが、分子の他の場所で所望の化学反応が行われた後に除去するのが容易な基に関する。そのような基の典型は、前記したように、無置換か、または置換されたアリール、アラルキル、またはアシル基、更にはアルキル基である。そのヒドロキシル保護基は、所望の反応、または連続反応後に除去されるので、それらの性質および大きさは重大でない；1～20個、特に1～10個の炭素原子を有する基が好ましい。ヒドロキシル保護基の例は、特に、ベンジル、4 - メトキシベンジル、p - ニトロベンゾイル、p - トルエンスルホニル、tert - ブチル、およびアセチルであり、ここでベンジルおよびtert - ブチルが特に好ましい。

20

【0077】

式Iの化合物は、用いられる保護基に依存して、例えば強酸を用いて、有利にはTFAまたは過塩素酸を用いて、塩酸または硫酸などの他の無機強酸、トリクロロ酢酸などの強い有機カルボン酸、またはベンゼンスルホン酸もしくはp - トルエンスルホン酸などのスルホン酸を用いて、それらの官能基の誘導体から遊離される。付加的な不活性溶媒の存在はあり得るが、必ずしも必要ない。適切な不活性溶媒は、好ましくは、有機物であり、例えば、酢酸などのカルボン酸、テトラヒドロフランまたはジオキサンなどのエーテル、DMFなどのアミド、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素、更には、メタノール、エタノール、またはイソプロパノールなどのアルコール、および水である。前記溶媒の混合物は、更に適切である。TFAは、好ましくは、更なる溶媒を付加せずに過剰に使い、過塩素酸は、好ましくは、酢酸と70%過塩素酸の9：1の比での混合物の形態で用いられる。開裂のための反応温度は、有利には、約0～約50°、好ましくは、15～30° (室温) である。

30

【0078】

BOC、OBu^t、およびMtr基は、例えば、好ましくは、15～30°において、ジクロロメタン中でTFAを用いて、またはジオキサン中で約3～5NのHClを用いて、開裂することができ、およびFMOC基は、約5～50%のジメチルアミン、ジエチルアミン、またはピペリジンDMF溶液を、15～30°で用いて開裂することができる。

40

【0079】

水素化分解的に除去できる保護基 (例えばCBZ、ベンジル、またはアミジノ基の、オキサジアゾール誘導体からの遊離) は、例えば、触媒存在下 (例えば有利に、カーボンなどの担体上の、パラジウムなどの貴金属触媒) で水素による処置により、開裂させることができる。ここで適切な溶媒は、前記したものであるが、特に例えば、メタノール、またはエタノールなどのアルコール、またはDMFなどのアミドである。水素化分解は、約0～100°の温度、および約1～200barの圧力で、好ましくは、20～30°、お

50

よび 1 ~ 10 bar で一般的に行う。C B Z 基の水素化分解は、例えばメタノール中の 5 ~ 10 % Pd / C で、または 20 ~ 30 ° において、メタノール / DMF 中に Pd / C で、蟻酸アンモニウム（水素の代わり）を用いると成功する。

【0080】

適切な不活性溶媒の例は、ヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエン、またはキシレンなどの炭化水素；トリクロロエチレン、1, 2 - ジクロロエタン、テトラクロロメタン、トリフルオロメチルベンゼン、クロロホルム、またはジクロロメタンなどの塩素化炭化水素；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n - プロパノール、n - ブタノール、または tert - ブタノールなどのアルコール；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、またはジオキサンなどのエーテル；エチレングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテル、またはエチレングリコールジメチルエーテル（ジグリム）などのグリコールエーテル；アセトン、ブタノンなどのケトン；アセトアミド、ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリドン（NMP）、またはジメチルホルムアミド（DMF）などのアミド；アセトニトリルなどのニトリル；ジメチルスルホキシド（DMSO）などのスルホキシド；二硫化炭素；蟻酸または酢酸などのカルボン酸；ニトロメタンまたはニトロベンゼンなどのニトロ化合物；酢酸エチルなどのエステル、または前記溶媒の混合物である。

10

エステルは、例えば、酢酸を用いて、または水、水 / THF、または水 / ジオキサン中で、NaOH、もしくは KOH を、0 ~ 100 ° の温度で用いることにより、鹸化することができる。

20

【0081】

フリーのアミノ基は、更に、ジクロロメタン、または THF などの不活性溶媒で、および / またはトリエチルアミン、またはピリジンなどの塩基存在下で - 60 ~ + 30 ° の温度で、有利に、酸塩化物もしくは無水物を用いる通常の方法でアシル化することができ、または無置換もしくは置換ハロゲン化アルキルを用いてアルキル化することができ、または $\text{CH}_3 - \text{C}(=\text{NH}) - \text{OEt}$ と反応させることができる。

【0082】

式 I の塩基は、酸を用いて、例えばエタノールなどの不活性溶媒中で同量の酸と塩基の反応、その後の濃縮により、関連する酸付加物塩に変換することができる。この反応に適切な酸は、特に生理学的に許容できる塩を与える酸である。従って、無機酸、例えば硫酸、硝酸、塩酸、または臭素酸などのハロゲン化水素酸、オルトリン酸などのリン酸、またはスルファミン酸、更に有機酸、特に脂肪族、脂環式、アラリファティック（aliphatic）、芳香族、複素環式の一塩基性または多塩基性カルボン酸、スルホン酸、または硫酸、例えば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、ピバリン酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、メタンまたはエタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、ナフタレンモノおよびジスルホン酸、ならびにラウリルスルホン酸である。生理学的に許容できない酸との塩、例えばピクリン酸塩は、式 I の化合物の単離および / または精製のために用いることができる。

30

40

【0083】

他方で、式 I の化合物は、塩基（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、または炭酸カリウム）を用いて、対応する金属塩、特にアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、または対応するアンモニウム塩に変換することができる。例えば、エタノールアミンなどの生理学的に許容できる有機塩基を用いることも可能である。

【0084】

本発明による式 I の化合物は、分子構造が原因でキラルであってもよく、従って、種々の鏡像異性体で存在する。従って、それらは、ラセミ体、または光学活性体で存在することができる。

本発明化合物のラセミ化合物、または立体異性体の薬学的活性は異なるので、その鏡像

50

異性体を用いることが好ましい。これらの場合、最終生成物、または中間体でも、当業者に既知の化学的もしくは物理的方法、または合成において用いられる方法で、鏡像異性体化合物に分離することができる。

【0085】

ラセミ化合物のアミンの場合、ジアステレオマーは、光学活性分割剤との反応により、混合物から形成される。適切な分割剤の例は、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、適切にNが保護されたアミノ酸（例えばN-ベンゾイルプロリン、またはN-ベンゼンスルホニルプロリン）、または種々の光学活性カンファースルホン酸のR、およびS体などの光学活性な酸である。光学活性分割剤（例えば、シリカゲルに担持させたジニトロベンゾイルフェニルグリシン、セルローストリアセテート、または炭水化物の他の誘導體、もしくはキラルに誘導體化されたメタクリレートポリマー）の助けによる、クロマトグラフィー鏡像異性体分割もまた有利である。この目的のための適切な溶離液は、例えば82：15：3の比率のヘキサン/イソプロパノール/アセトニトリルなどの水性、またはアルコール性溶媒混合物である。

10

【0086】

本発明は更に、式Iの化合物、および/またはそれらの生理学的に許容できる塩の、医薬（医薬製剤）の製造のための、特に非化学的方法による使用に関する。ここで、それらは、少なくとも1種の固体、液体および/または半液体の賦形剤または補助剤と共に、必要に応じて、1種または2種以上の更なる活性成分との併用で適当な投与形態にすることができる。

20

本発明は更に、少なくとも1種の式Iの化合物、および/またはその薬学的に使用できる誘導體、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体、および必要に応じて、賦形剤、および/または補助剤を含む薬剤に関する。

【0087】

これらの製剤は、ヒトまたは獣医薬の医薬として用いることができる。適切な賦形剤は、経腸（例えば経口）非経口投与または局所投与に適した、新規化合物と反応しない有機または無機物質であり、例えば水、植物油、ベンジルアルコール、アルキレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、乳糖または澱粉などの炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ワセリンである。

【0088】

特に錠剤、ピル、被覆剤、カプセル剤、粉剤、顆粒剤、シロップ剤、ジュース、または点滴剤は経口投与用に適切で、座薬は直腸投与用に適切で、更に溶液、好ましくは油性液または水溶液、更に懸濁液、エマルションまたはインプラントは、非経口投与に適切で、軟膏、クリーム、または粉剤は、局所投与に適切で、もしくはスプレー式点鼻薬として適切である。新規化合物は凍結乾燥もできて、得られた凍結乾燥物を例えば、注射剤の製造に用いることができる。指摘した製剤は殺菌できて、および/または滑剤、保存剤、安定剤、および/または湿潤剤、乳化剤、浸透圧を修正する塩、緩衝剤、着色剤、および香味剤および/または複数の活性化合物、例えば1種または2種以上のビタミンなどの補助剤を含むこともできる。

30

【0089】

式Iの化合物、およびそれらの生理学的に許容できる塩は、血栓症、心筋梗塞、動脈硬化症、炎症、卒中、狭心症、血管形成術後の再狭窄、跛行断絶、腫瘍、腫瘍疾病、および/または腫瘍転移などの血栓塞栓性疾病を治療するために用いることができる。

40

一般的に、本発明物質は、好ましくは、投与単位当たり約1～500mgで、特に5mg～100mgの投与量で投与する。一日の用量は好ましくは、体重の約0.02～10mg/kgである。しかし、各患者についての特異な投与量は、例えば、用いられる特異な化合物の効能、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与の時間と方法、排泄速度、併用薬、処置を行っている障害の重篤度の広範な様々な要因によって変動する。経口投与が好ましい。

【0090】

50

本発明は更に、少なくとも1種の式Iの化合物、および/またはその薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体、および少なくとも1種の更なる医薬活性成分を含む薬剤に関する。

本発明は、また、

(a) 式Iの化合物、および/またはその薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体の有効量

および

(b) 更なる薬剤活性成分の有効量

の分離パックからなるセット(キット)に関する。

【0091】

そのセットは、ボックス、それぞれのボトル、バッグ、またはアンブルなどの適切な容器を含む。そのセットは、例えば、式Iの化合物、および/またはその薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体の有効量、溶解形態または凍結乾燥形態の更なる医薬活性成分の有効量を、それぞれ含有する分離アンブルを含むことができる。

【0092】

本発明は更に、式Iの化合物、および/またはそれらの薬学的に使用できる誘導体、溶媒和物、およびすべての比率での混合物を含むそれらの立体異性体の、血栓症、心筋梗塞、動脈硬化症、炎症、卒中、狭心症、血管形成術後の再狭窄、跛行断絶、偏頭痛、腫瘍、腫瘍疾病、および/または腫瘍転移の処置に対する医薬の製造のための、少なくとも1種の更なる医薬活性成分と組み合わせての使用に関する。

【0093】

本明細書中、全ての温度は である。以下の例での“通常の後処理”は、必要ならば水を加え、必要ならば最終生成物の組成次第でpH2~10に調整し、混合物を酢酸エチルまたはジクロロメタンで抽出し、相を分離し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーおよび/または再結晶で精製する。シリカゲルでのRf値；溶離液：酢酸エチル/メタノール 9：1

マススペクトル(MS) EI (電子衝撃イオン化) M⁺

FAB (高速原子衝撃) (M+H)⁺

E SI (エレクトロスプレーイオン化) (M+H)⁺ (他に記

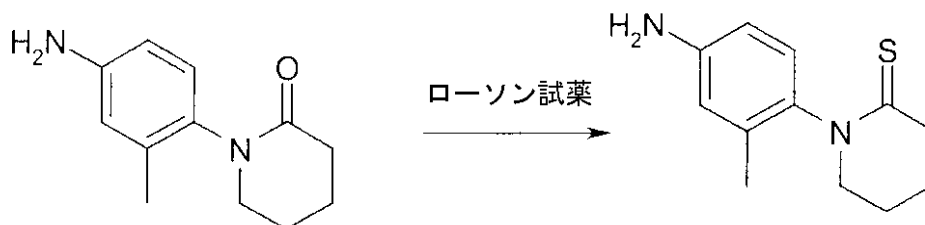
載しない限り)

【0094】

例1

アミン部位の製造：

【化12】



10g (48.95mmol)の1-(4-アミノ-2-メチルフェニル)ピペリジン-2-オンを、70mlの無水トルエン中で、9.9g (24.48mmol)の2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3,2,4-ジチアジホスフェタン2,4-ジスルフィド(ローソン試薬)と共に、沸騰するまで加熱する。40分後、溶媒を除去し、残留物をジクロロメタン(DCM)/1M塩化水素酸水溶液中に採る。DCMで繰り返し洗浄した後、濃水酸化ナトリウム水溶液を用いて、pH12に設定する。DCMで抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を除去すると、9.25gの(41.98mmol)の1-(4-アミノ-2-メチルフェニル)ピペリジン-2-チオンが得られる。

10

20

30

40

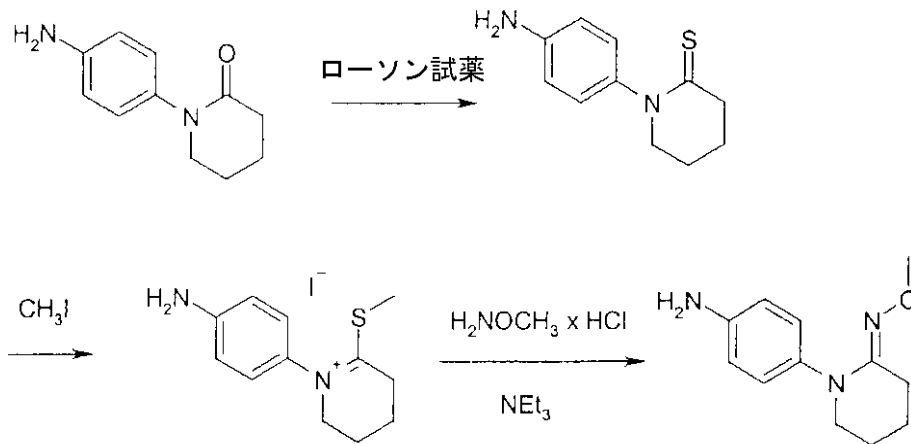
50

【 0 0 9 5 】

例 2

アミン部位の製造：

【 化 1 3 】



10

2 . 1

15 g (78.8 mmol) の 1-(4-アミノフェニル)ピペリジン-2-オンを、16.0 g (39.5 mmol) の 2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3,2,4-ジチアジホスフェタン 2,4-ジスルフィド(ローソン試薬)と共に、100 ml の無水トルエン中で沸騰するまで加熱する。45分後、溶媒を留去し、残留物をジクロロメタンおよび 2 N の HCl 中に採る。水相をジクロロメタンで 3 回抽出し、濃 NaOH を用いて、pH 12 に調節する。ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去すると、1-(4-アミノフェニル)ピペリジン-2-チオンが、無色固体として得られる。ESI 207.

20

【 0 0 9 6 】

2 . 2

1.25 ml (20.0 mmol) のヨードメタンを、30 ml のアセトン中、3.74 g (18.1 mmol) の 1-(4-アミノフェニル)ピペリジン-2-チオンの溶液に加え、該混合物を室温で 48 時間攪拌する。反応混合物を濃縮すると、1-(4-アミノフェニル)-6-メチルスルファニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリジニウムヨウ化物が、茶色がかった固体として得られる；ESI 221

30

2 . 3

3.5 ml (25 mmol) のトリエチルアミンを、30 ml のエタノール中、2.68 g (12.1 mmol) の 1-(4-アミノフェニル)-6-メチルスルファニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリジニウムヨウ化物および 1.01 g (12.1 mmol) の O-メチルヒドロキシアノンモニウム塩化物の溶液に加え、該混合物を室温で 20 時間攪拌する。反応混合物を濃縮し、水に採り、残留沈殿物を濾過すると、1-(4-アミノフェニル)-ピペリジン-2-オン O-メチルオキシムを、無色固体として得られる；ESI 220

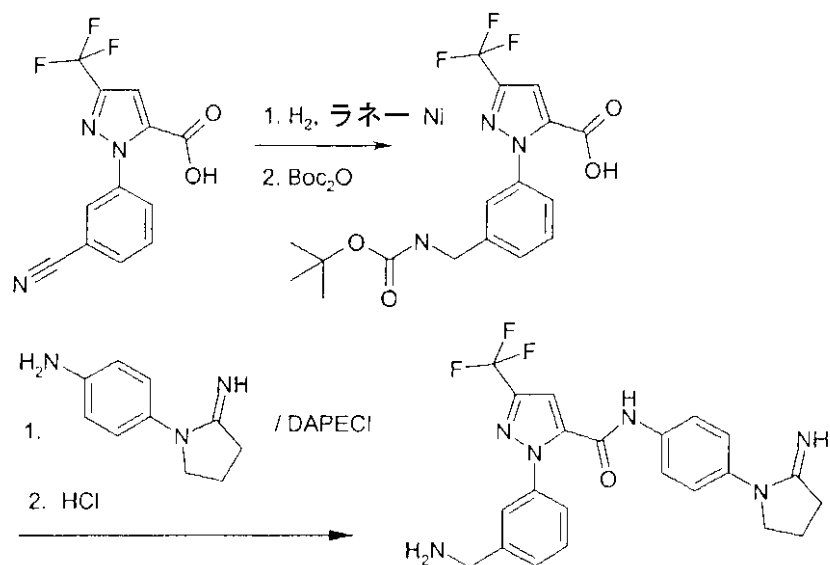
40

【 0 0 9 7 】

例 3

N-[4-(2-イミノピロリジン-1-イル)フェニル]-2-(3-アミノメチルフェニル)-5-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド("AA")の製造

【化 1 4】



10

3. 1

430 mg (1.53 mmol) の 2-(3-シアノフェニル)-5-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸を、10%アンモニアのメタノール 10 ml 中、ラネーニッケルで水素化する。後処理およびエーテルを用いる沈殿により、370 mg の 2-(3-アミノメチルフェニル)-5-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸が得られる。

20

【0098】

3. 2

370 mg (1.3 mmol) の 2-(3-アミノメチルフェニル)-5-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸を、6 ml の水中に懸濁させ、303 mg (2.86 mmol) の炭酸ナトリウムを加える。12 ml の 1,4-ジオキササン中、312 mg (1.43 mmol) のジ-tert-ブチルジカーボネートの溶液を、その後に反応混合物に滴下し、該混合物を室温で 18 時間攪拌する。通常の後処理をすると、360 mg の 2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]-5-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸が生成物として得られる。

30

3. 3

2.5 ml の N,N-ジメチルホルムアミド中、360 mg (0.93 mmol) の 2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]-5-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸を、192 mg (1 mmol) の N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩および 153 mg (1.0 mmol) の 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物の添加と共に、211 mg (1.0 mmol) の 4-(2-イミノピロリジン-1-イル)フェニルアミン塩酸塩と反応させる。後処理をすると、333 mg の tert-ブチル(3-{5-[4-(2-イミノピロリジン-1-イル)フェニルカルバモイル]-3-トリフルオロメチルピラゾール-1-イル}ベンジル)カルバメートが得られる。

40

3. 4

333 mg (0.61 mmol) の tert-ブチル(3-{5-[4-(2-イミノピロリジン-1-イル)フェニルカルバモイル]-3-トリフルオロメチルピラゾール-1-イル}ベンジル)カルバメートを、1 ml のエタノール中に溶解させ、エーテル中の 5 ml の HCl を加える。濃縮およびエーテルを用いる沈殿により、289 mg の N-[4-(2-イミノピロリジン-1-イル)フェニル]-2-(3-アミノメチルフェニル)-5-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド("AA")が、生成物として二塩酸塩の形態で得られる。

50

【 0 0 9 9 】

例 4

4 . 1 例 3 と同様に、

2 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸と、

1 - (4 - アミノフェニル) ピロリジン - 2 - チオンとの反応は、化合物

N - [4 - (2 - チオキソピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドを与える。

4 . 2 例 3 と同様に、

2 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸と、

1 - (4 - アミノ - 2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - チオンとの反応は、化合物

N - [3 - クロロ - 4 - (2 - チオキソピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (" B B ") を与える。 E S I 5 0 8

4 . 3 例 3 と同様に、

2 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸と、

1 - (4 - アミノフェニル) - 2 - イミノピロリジンとの反応は、化合物

N - [4 - (2 - イミノピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドを与える。 E S I 4 5 7

【 0 1 0 0 】

例 5

例 3 と同様に、

2 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸と、

1 - (4 - アミノフェニル) ピロリジン - 2 - オン O - メチルオキシム、

1 - (4 - アミノ - 2 - メチルフェニル) ピロリジン - 2 - オン O - メチル オキシムとの反応は、化合物

N - [4 - (2 - メトキシイミノピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、 E S I 4 8 7 ;

N - [3 - メチル - 4 - (2 - メトキシイミノピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドを与える。 E S I 5 1 5 .

【 0 1 0 1 】

例 6

6 . 1 例 3 と同様に、

2 - (3 - B O C - アミノベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸と、

4 - (2 - イミノピロリジン - 1 - イル) フェニルアミン、

4 - (2 - イミノ - 5 - メチル - 3 H - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル) フェニルアミン、

3 - プロモ - 4 - (2 - イミノ - 5 - メチル - 3 H - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル) フェニルアミン、

4 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - イミノ - 1 , 2 - ジヒドロピラゾール - 2 - イル) フェニルアミンとの反応、

およびその後の B O C の除去により、化合物

10

20

30

40

50

- N - [4 - (2 - イミノピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、
- N - [4 - (2 - イミノ - 5 - メチル - 3 H - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、
- N - [3 - ブロモ - 4 - (2 - イミノ - 5 - メチル - 3 H - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、
- N - [4 - (1 , 5 - ジメチル - 3 - イミノ - 1 , 2 - ジヒドロピラゾール - 2 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドを与える。 10
- 【 0 1 0 2 】
- 6 . 2 例 3 と同様にして、
- 2 - (3 - B O C - アミノベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸と、
- 1 - (4 - アミノフェニル) ピロリジン - 2 - チオンとの反応、およびその後の B O C の除去により、化合物
- N - [4 - (2 - チオキソピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドを与える。 20
- 6 . 3 例 3 と同様にして、
- 2 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸と、
- 3 - ブロモ - 4 - (2 - イミノ - 5 - メチル - 3 H - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル) フェニルアミン、
- 4 - (2 - イミノ - 5 - メチル - 3 H - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル) フェニルアミン、
- 4 - (2 - イミノイミダゾリジン - 1 - イル) フェニルアミン、
- 4 - (2 - イミノイミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - メチルフェニルアミン、 30
- 4 - (2 - シアノイミノイミダゾリジン - 1 - イル) フェニルアミン、
- 4 - (2 - シアノイミノ - 3 - メチルイミダゾリジン - 1 - イル) フェニルアミン、
- 4 - (2 - イミノ - 5 - エチル - 3 H - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル) フェニルアミン、
- 4 - (2 - イミノ - 5 - アミノカルボニル - 3 H - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル) フェニルアミン、
- 4 - (2 - イミノ - 5 - エトキシカルボニル - 3 H - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル) フェニルアミン
- との反応は、化合物
- N - [3 - ブロモ - 4 - (2 - イミノ - 5 - メチル - 3 H - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、 E S I 5 6 7、5 6 8 ; 40
- N - [4 - (2 - イミノ - 5 - メチル - 3 H - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、 E S I 4 8 8 ;
- N - [4 - (2 - イミノイミダゾリジン - 1 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ;
- N - [4 - (2 - イミノイミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - メチルフェニル] - 2 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - (2 - シアノイミノイミダゾリジン - 1 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (" C A ") ;

N - [4 - (2 - シアノイミノ - 3 - メチルイミダゾリジン - 1 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - (2 - イミノ - 5 - エチル - 3 H - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (" C B ") 、

N - [4 - (2 - イミノ - 5 - アミノカルボニル - 3 H - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、

N - [4 - (2 - イミノ - 5 - エトキシカルボニル - 3 H - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

を与える。

【 0 1 0 3 】

6 . 4 例 3 と同様にして、

5 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボン酸と、

4 - (2 - イミノ - 5 - エチル - 3 H - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル) フェニルアミンとの反応は、化合物

N - [4 - (2 - イミノ - 5 - エチル - 3 H - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル) フェニル] - 5 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミドを与える。

6 . 5 例 3 と同様にして、

2 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸と、

4 - (2 - イミノ - 5 - エチル - 3 H - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル) フェニルアミンとの反応は、化合物

N - [4 - (2 - イミノ - 5 - エチル - 3 H - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノカルボニルフェニル) - 5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドを与える。

【 0 1 0 4 】

例 7

7 . 1 例 3 と同様にして、

2 - (3 - B O C - アミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸と、

1 - (4 - アミノフェニル) ピロリジン - 2 - オン O - メチルオキシム、

1 - (4 - アミノフェニル) ピロリジン - 2 - チオンとの反応、

およびその後の B O C の除去により、化合物

N - [4 - (2 - メトキシイミノピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、

N - [4 - (2 - チオキソピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 2 - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドを与える。

【 0 1 0 5 】

例 8

例 3 と同様にして、

2 - (3 - チオカルバモイルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール -

10

20

30

40

50

3 - カルボン酸と、

1 - (4 - アミノフェニル)ピロリジン - 2 - オン O - メチルオキシムとの反応は、化合物

N - [4 - (2 - メトキシイミノピロリジン - 1 - イル)フェニル] - 2 - (3 - チオカルバモイルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドを与える。

【0106】

例 9

N - [4 - (2 - ヒドロキシイミノピロリジン - 1 - イル)フェニル] - 2 - (3 - アミノメチルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドの製造 10

ヒドロキシアンモニウム塩酸塩およびトリエチルアミンを、ケトンの存在しないエタノール中の、N - [4 - (2 - メチルスルファニルピロリジン - 1 - イル)フェニル] - 2 - (3 - BOC - アミノメチルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドヨウ化物の溶液に加え、該混合物を室温で攪拌する。

20時間後、混合物を乾燥するまで濃縮し、残留物を水中で攪拌し、濾過する。粗生成物を乾燥し、エーテル中の20mlのHClを加える。20時間後、溶媒を減圧下で留去し、生成物をエーテルを用いて攪拌することで乾燥させると、N - [4 - (2 - ヒドロキシイミノピロリジン - 1 - イル)フェニル] - 2 - (3 - アミノメチルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドが得られる。 20

【0107】

薬理学データ

受容体との親和性

【表1】

表 1

化合物 No.	FXa-IC ₅₀ [M]	TF/FVIIa-IC ₅₀ [M]
"AA"	9.6 x 10 ⁻⁹	2.3 x 10 ⁻⁸
"BB"	3.3 x 10 ⁻⁷	1.8 x 10 ⁻⁷
"CA"	2.0 x 10 ⁻⁷	6.9 x 10 ⁻⁸
"CB"	9.2 x 10 ⁻⁸	1.5 x 10 ⁻⁷

30

【0108】

以下の例は医薬製剤に関する。

例 A : 注射用バイアル

式 I の活性成分 100 g とリン酸水素二ナトリウム 5 g を 2 回蒸留水 3 リットルに溶解した溶液を 2 N の塩酸を使って pH 6 . 5 に調節し、無菌的に濾過し、注射用バイアルに移し、無菌条件で凍結乾燥し、無菌的に密封する。各注射バイアルは活性成分を 5 mg 含有する。 40

例 B : 座薬

式 I の活性成分 20 g をソーヤレシチン 100 g、およびココアバター 1400 g の混合物を溶解し、その混合物を鋳型に注ぎ、冷却する。各座薬は活性化合物 20 mg を含有する。

例 C : 溶液

940 ml の二回蒸留水中の、1 g の式 I の活性成分、9 . 38 g の NaH₂PO₄ · 2H₂O、28 . 48 g の Na₂HPO₄ · 12H₂O、および 0 . 1 g の塩化ベンザル 50

コニウムから溶液を調製する。pHを6.8に調節し、1リットルにし、照射によって殺菌する。この溶液は点眼液の形態で使用することが出来る。

例D：軟膏

式Iの活性成分500mgを防腐性条件でワセリン99.5gと混合する。

例E：錠剤

式Iの活性成分1kg、乳糖4kg、馬鈴薯澱粉1.2kg、タルク0.2kg、ステアリン酸マグネシウム0.1kgの混合物を通常の方法で加圧し、各錠剤が活性成分10mgを含有するように錠剤を製造する。

例F：被覆錠

例Eと同様にして、錠剤を加圧し、その後に通常の方法でスクロース、馬鈴薯澱粉、タルク、トラガカント、および着色剤の被覆で被覆した。

10

例G：カプセル剤

式Iの活性成分2kgを通常の方法で、各カプセルが活性成分20mgを含有するように硬ゼラチンカプセルに導入する。

例H：アンプル剤

式Iの活性化合物1kgが2回蒸留水60リットル中に溶解した溶液を無菌的に濾過し、アンプルに移し、無菌条件で凍結乾燥し、無菌的に密封した。各アンプルは活性成分10mgを含有する。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/EP 03/05898
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/4155 A61K31/4178 A61K31/433 A61K31/42 C07D403/12 C07D417/12 C07D413/14 C07D403/14		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 28269 A (DU PONT MERCK PHARMA (US)) 2 July 1998 (1998-07-02) the whole document z.B. Beispiel 241	1-33
X	WO 98 57937 A (DU PONT MERCK PHARMA (US)) 23 December 1998 (1998-12-23) the whole document z.B. Beispiel 21	1-33
X	WO 98 57951 A (DU PONT MERCK PHARMA (US)) 23 December 1998 (1998-12-23) the whole document z.B. Beispiel 68 ERFINDUNG 2	1-33
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 October 2003		Date of mailing of the international search report 07. 11. 03
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Cortés, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

SEE SUPPLEMENT SHEET

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/05898

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, namely

1. Claims 1-33 (in part)

compounds in which T is substituted by =S.

2. Claims 1-33 (in part)

compounds in which T is substituted by =N-R², =N-CN,
=N-NO₂, =NOR², =NCOR², =NCOOR² or NOCOR².

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/05898

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9828269	A	02-07-1998	AU 730224 B2	01-03-2001
			AU 5602098 A	17-07-1998
			CN 1246847 A	08-03-2000
			EA 3056 B1	26-12-2002
			EE 9900316 A	15-02-2000
			EP 0946508 A1	06-10-1999
			HR 970698 A1	31-10-1998
			HU 0000735 A2	28-04-2001
			JP 2001509145 T	10-07-2001
			LT 99076 A ,B	25-02-2000
			LV 12430 A	20-02-2000
			LV 12430 B	20-07-2000
			NO 992633 A	20-08-1999
			NZ 336162 A	29-09-2000
			PL 334250 A1	14-02-2000
			SI 20017 A	29-02-2000
			SK 86699 A3	07-11-2000
			TW 492971 B	01-07-2002
			WO 9828269 A1	02-07-1998
			US 6020357 A	01-02-2000
			ZA 9711586 A	01-07-1999
BR 9714073 A	09-05-2000			
WO 9857937	A	23-12-1998	AU 8150398 A	04-01-1999
			BR 9810151 A	08-08-2000
			EE 9900584 A	15-08-2000
			EP 0991625 A2	12-04-2000
			HR 980334 A1	30-04-1999
			HU 0003906 A2	28-05-2001
			JP 2002507968 T	12-03-2002
			LT 99146 A ,B	25-05-2000
			LV 12516 A	20-07-2000
			LV 12516 B	20-03-2001
			NO 996316 A	17-12-1999
			PL 337831 A1	11-09-2000
			SI 20208 A	31-10-2000
			SK 174699 A3	14-08-2000
			WO 9857937 A2	23-12-1998
ZA 9805251 A	17-12-1999			
US 5998424 A	07-12-1999			
US 2003092740 A1	15-05-2003			
US 6403620 B1	11-06-2002			
WO 9857951	A	23-12-1998	AU 756755 B2	23-01-2003
			AU 7976898 A	04-01-1999
			BR 9810137 A	08-08-2000
			CN 1259942 T	12-07-2000
			EA 3210 B1	27-02-2003
			EE 9900583 A	15-08-2000
			EP 0991638 A1	12-04-2000
			HR 980333 A1	28-02-1999
			HU 0002686 A2	28-01-2002
			JP 2002505686 T	19-02-2002
			LT 99147 A ,B	25-04-2000
			LV 12496 A	20-06-2000
			LV 12496 B	20-01-2001
			NO 995965 A	03-12-1999
			NZ 502370 A	25-10-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/05898

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9857951	A	PL 337756 A1	11-09-2000
		SI 20160 A	31-08-2000
		SK 172899 A3	12-06-2000
		WO 9857951 A1	23-12-1998
		ZA 9805247 A	17-12-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/05898

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/4155 A61K31/4178 A61K31/433 A61K31/42 C07D403/12 C07D417/12 C07D413/14 C07D403/14		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K C07D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 28269 A (DU PONT MERCK PHARMA (US)) 2. Juli 1998 (1998-07-02) das ganze Dokument z.B. Beispiel 241 ---	1-33
X	WO 98 57937 A (DU PONT MERCK PHARMA (US)) 23. Dezember 1998 (1998-12-23) das ganze Dokument z.B. Beispiel 21 ---	1-33
X	WO 98 57951 A (DU PONT MERCK PHARMA (US)) 23. Dezember 1998 (1998-12-23) das ganze Dokument z.B. Beispiel 68 ERFINDUNG 2 -----	1-33
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 28. Oktober 2003		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 07. 11. 03
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Cortés, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/05898

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
WO 9828269	A	02-07-1998	AU 730224 B2	01-03-2001
			AU 5602098 A	17-07-1998
			CN 1246847 A	08-03-2000
			EA 3056 B1	26-12-2002
			EE 9900316 A	15-02-2000
			EP 0946508 A1	06-10-1999
			HR 970698 A1	31-10-1998
			HU 0000735 A2	28-04-2001
			JP 2001509145 T	10-07-2001
			LT 99076 A ,B	25-02-2000
			LV 12430 A	20-02-2000
			LV 12430 B	20-07-2000
			NO 992633 A	20-08-1999
			NZ 336162 A	29-09-2000
			PL 334250 A1	14-02-2000
			SI 20017 A	29-02-2000
			SK 86699 A3	07-11-2000
			TW 492971 B	01-07-2002
			WO 9828269 A1	02-07-1998
			US 6020357 A	01-02-2000
			ZA 9711586 A	01-07-1999
BR 9714073 A	09-05-2000			
WO 9857937	A	23-12-1998	AU 8150398 A	04-01-1999
			BR 9810151 A	08-08-2000
			EE 9900584 A	15-08-2000
			EP 0991625 A2	12-04-2000
			HR 980334 A1	30-04-1999
			HU 0003906 A2	28-05-2001
			JP 2002507968 T	12-03-2002
			LT 99146 A ,B	25-05-2000
			LV 12516 A	20-07-2000
			LV 12516 B	20-03-2001
			NO 996316 A	17-12-1999
			PL 337831 A1	11-09-2000
			SI 20208 A	31-10-2000
			SK 174699 A3	14-08-2000
			WO 9857937 A2	23-12-1998
			ZA 9805251 A	17-12-1999
			US 5998424 A	07-12-1999
US 2003092740 A1	15-05-2003			
US 6403620 B1	11-06-2002			
WO 9857951	A	23-12-1998	AU 756755 B2	23-01-2003
			AU 7976898 A	04-01-1999
			BR 9810137 A	08-08-2000
			CN 1259942 T	12-07-2000
			EA 3210 B1	27-02-2003
			EE 9900583 A	15-08-2000
			EP 0991638 A1	12-04-2000
			HR 980333 A1	28-02-1999
			HU 0002686 A2	28-01-2002
			JP 2002505686 T	19-02-2002
			LT 99147 A ,B	25-04-2000
			LV 12496 A	20-06-2000
			LV 12496 B	20-01-2001
			NO 995965 A	03-12-1999
			NZ 502370 A	25-10-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/05898

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich _____
2. Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich _____
3. Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: _____

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

 Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt. Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03 05898

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-33 (teilweise)

Verbindungen in denen T durch =S substituiert ist

2. Ansprüche: 1-33 (teilweise)

Verbindungen in denen T durch =N-R2, =N-CN, =N-NO2, =NOR2, =NCOR2, =NCOOR2 oder =NOCOR2 substituiert ist.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/05898

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9857951 A		PL 337756 A1	11-09-2000
		SI 20160 A	31-08-2000
		SK 172899 A3	12-06-2000
		WO 9857951 A1	23-12-1998
		ZA 9805247 A	17-12-1999

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/08	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/06	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/04	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 35/04	
C 0 7 D 417/12	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	C 0 7 D 417/12	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 セザンヌ, ベルトラム
 ドイツ連邦共和国 6 4 5 4 6 メルフェルデン - ヴアルドルフ、バーンシュトラッセ 7 4

(72) 発明者 ドルシュ, ディーター
 ドイツ連邦共和国 6 4 3 7 2 オーバー - ラムシュタット、ケーニヒスベルガー シュトラッセ 1 7 アー

(72) 発明者 メデルスキー, ヴェルナー
 ドイツ連邦共和国 6 4 6 7 3 ツヴィンゲンベルク、カッツェネルンボーゲンヴェーク 1

(72) 発明者 ツァクラキディス, クリストス
 ドイツ連邦共和国 6 9 4 6 9 ヴァインハイム、イム ランクゲヴァン 5 4

(72) 発明者 グライツ, ヨハネス
 ドイツ連邦共和国 6 4 2 9 3 ダルムシュタット、リービヒシュトラッセ 2 6

(72) 発明者 バーンズ, クリストファー
 ドイツ連邦共和国 6 5 8 1 2 バート ゴーデン、シュペルベルシュトラッセ 1 0 9 アー

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC22 CC25 CC67 DD03 DD22 EE01
 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC36 BC38 BC85 GA07 GA10 GA12
 MA01 MA04 NA14 ZA08 ZA39 ZA40 ZA45 ZA54 ZB11 ZB26
 ZC20

(54) 【発明の名称】 2 - (フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 - N - 4 - (チオキソ - ヘテロサイクル) - フェニル - アミド誘導体、ならびに対応するイミノ - ヘテロサイクル誘導体、および関連する化合物の、凝固因子 X a および / または V I I a の阻害剤として、血栓症の治療のための使用