

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4955009号
(P4955009)

(45) 発行日 平成24年6月20日 (2012. 6. 20)

(24) 登録日 平成24年3月23日 (2012. 3. 23)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/12 (2006. 01) C O 7 D 401/12 C S P
C O 7 D 401/14 (2006. 01) C O 7 D 401/14
C O 7 D 403/12 (2006. 01) C O 7 D 403/12
C O 7 D 403/14 (2006. 01) C O 7 D 403/14
C O 7 D 409/14 (2006. 01) C O 7 D 409/14

請求項の数 26 (全 60 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-539402 (P2008-539402)
 (86) (22) 出願日 平成18年11月1日 (2006. 11. 1)
 (65) 公表番号 特表2009-514926 (P2009-514926A)
 (43) 公表日 平成21年4月9日 (2009. 4. 9)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/068012
 (87) 国際公開番号 W02007/054453
 (87) 国際公開日 平成19年5月18日 (2007. 5. 18)
 審査請求日 平成20年7月8日 (2008. 7. 8)
 (31) 優先権主張番号 05110635. 9
 (32) 優先日 平成17年11月11日 (2005. 11. 11)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
 グレンツァーヘルストラツセ124
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100113653
 弁理士 東田 幸四郎
 (74) 代理人 100116919
 弁理士 齋藤 房幸

最終頁に続く

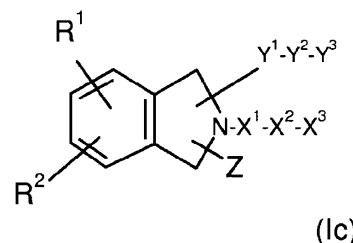
(54) 【発明の名称】 凝固因子 X a の阻害剤としての炭素環式縮合環アミン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I c) :

【化 1】



10

[式中、

R¹ および R² は、独立して、水素であるか、あるいは

R¹ および R² は、独立して、—C(O)—N(R') (R'') (式中、R' および R'' は、独立して、水素、または C₁ ~ 6 アルキルである) であり；

X¹ は、—(C₀ ~ 6 アルキレン)—C(O)—NH—であり；

—X²—X³ は、フェニルまたはピリジルを形成し、前記フェニルおよびピリジルは、1 個以上の同一または異なるハロゲン原子で場合により置換され；

R³ は、水素または C₁ ~ 6 アルキルであり；

Y¹ は、—(C₀ ~ 6 アルキレン)—C(O)—NH—であり；

20

Y^2 は、フェニルまたはピペラジニルであり、前記フェニルおよびピペラジニルは、ハロゲン原子で場合により置換され；

Y^3 は、イミダゾリル、モルホリニル、ピラジニル、またはピリジニルであり、前記イミダゾリル、モルホリニル、ピラジニル、およびピリジニルは、ジ- $C_{1\sim 6}$ アルキル置換のアミノ- $C_{1\sim 6}$ アルキルで場合により置換されており、かつ前記モルホリニル、ピラジニル、およびピリジニルの 1 個の炭素原子は、カルボニル基で場合により置き換えられ；

Z は、 $-Y^1-Y^2-Y^3$ と同じ炭素原子に結合し、水素または $C_{1\sim 6}$ アルキルである]

で示される化合物または薬学的に許容され得るその塩。

【請求項 2】

X^1 が、 $-C(O)-NH-$ である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

$-X^2-X^3$ が、4-クロロフェニルまたは 5-クロロ-2-ピリジニルを形成する、請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 4】

Y^1 が、 $-C(O)-NH-$ である、請求項 1～3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 5】

Y^2 が、1 個以上の同一または異なるハロゲン原子で場合により置換される 1, 4-フェニレンである、請求項 1～4 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 6】

Y^2 が、2-フルオロ-1, 4-フェニレンである、請求項 1～5 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 7】

Y^3 が、2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルである、請求項 1～6 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 8】

$-Y^1-Y^2-Y^3$ が、イソインドール環の 1 位に結合する、請求項 1～7 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】

R^1 および R^2 が、水素である、請求項 1～8 のいずれか 1 項記載の化合物。

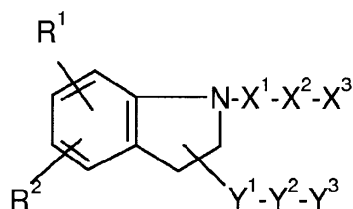
【請求項 10】

Z が、水素またはメチルである、請求項 1～9 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 11】

式 (Id)：

【化 11】



(Id)

[式中、

R^1 および R^2 の一方は、水素または $C_{1\sim 6}$ アルコキシであり、他方は、水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ アルコシカルボニル、ハロゲンおよび $-C(O)-N(R')(R'')$ (式中、 R' および R'' は、独立して、水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキルまたはフルオロ $C_{1\sim 6}$ アルキルである) からなる群から選択され；

X^1 は、 $-(C_{0\sim 6} \text{ アルキレン})-C(O)-NH-$ であり；

10

20

30

40

50

X^2 は、フェニルまたはピリジルであり、前記フェニルまたはピリジルは、場合によりハロゲンで置換され；

X^3 は、水素、またはピリジルであり、前記ピリジルの1個の炭素原子は、場合によりカルボニル基で置き換えられ；

R^3 は、水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

Y^1 は、 $-(C_0 \sim 6 \text{ アルキレン})-C(O)-NR^3-(C_0 \sim 6 \text{ アルキレン})-$ または $-(C_0 \sim 6 \text{ アルキレン})-NR^3-C(O)-(C_0 \sim 6 \text{ アルキレン})-$ であり；

Y^2 は、フェニルまたはチオフェニルであり、前記フェニルまたはチオフェニルは、ハロゲンにより場合により置換され；

Y^3 は、水素またはピリジルであり、前記ピリジルの1個の炭素原子は、場合によりカルボニル基で置き換えられている]

で示される化合物または薬学的に許容され得るその塩。

【請求項12】

X^1 が、 $-C(O)-NH-$ である、請求項11記載の化合物。

【請求項13】

X^2 が、1個以上の同一または異なるハロゲン原子で場合により置換される1, 4-フェニレンである、請求項11または12のいずれか1項記載の化合物。

【請求項14】

X^2 が、2-フルオロ-1, 4-フェニレンである、請求項11～13のいずれか1項記載の化合物。

【請求項15】

X^3 が、2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルである、請求項11～14のいずれか1項記載の化合物。

【請求項16】

Y^1 が、 $-(C_0 \sim 6 \text{ アルキレン})-NH-C(O)-$ である、請求項11～15のいずれか1項記載の化合物。

【請求項17】

Y^1 が、 $-CH_2-NH-C(O)-$ である、請求項11～16のいずれか1項記載の化合物。

【請求項18】

$-Y^2-Y^3$ が、1個以上の同一または異なるハロゲン原子で場合により置換されるチエニルを形成する、請求項11～17のいずれか1項記載の化合物。

【請求項19】

$-Y^2-Y^3$ が、5-クロロ-2-チエニルを形成する、請求項11～18のいずれか1項記載の化合物。

【請求項20】

$-Y^1-Y^2-Y^3$ が、インドール環の3位に結合する、請求項11～19のいずれか1項記載の化合物。

【請求項21】

1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 1- {[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}、

1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-[(5-クロロピリジン-2-イル)-アミド] 1- {[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}、

(S)-1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 1- {[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}、

(R)-1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 1- {[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)

10

20

30

40

50

ーフェニル]ーアミド}、

(R)ー1, 3ージヒドロイソインドールー1, 2ージカルボン酸 2ー[(5ークロロピリジンー2ーイル)ーアミド] 1ー{[4ー(2ーオキソー2Hーピリジンー1ーイル)ーフェニル]ーアミド}、

(S)ー1, 3ージヒドロイソインドールー1, 2ージカルボン酸 2ー[(5ークロロピリジンー2ーイル)ーアミド] 1ー{[4ー(2ーオキソー2Hーピリジンー1ーイル)ーフェニル]ーアミド}、

(S)ー1, 3ージヒドロイソインドールー1, 2ージカルボン酸 2ー[(4ークロロフェニル)ーアミド] 1ー{[4ー(2ーオキソー2Hーピラジンー1ーイル)ーフェニル]ーアミド}、

10

(R)ー1, 3ージヒドロイソインドールー1, 2ージカルボン酸 2ー[(4ークロロフェニル)ーアミド] 1ー{[4ー(2ーオキソー2Hーピラジンー1ーイル)ーフェニル]ーアミド}、

1, 3ージヒドロイソインドールー1, 2ージカルボン酸 2ー[(4ークロロフェニル)ーアミド] 1ー{[2ーフルオロー4ー(2ーオキソー2Hーピラジンー1ーイル)ーフェニル]ーアミド}、

1, 3ージヒドロイソインドールー1, 2ージカルボン酸 2ー[(4ークロロフェニル)ーアミド] 1ー{[2ーフルオロー4ー(3ーオキソモルホリンー4ーイル)ーフェニル]ーアミド}、

1ーメチルー1, 3ージヒドロイソインドールー1, 2ージカルボン酸 2ー[(4ークロロフェニル)ーアミド] 1ー{[2ーフルオロー4ー(2ーオキソー2Hーピリジンー1ーイル)ーフェニル]ーアミド}、

20

(R)ー1ーメチルー1, 3ージヒドロイソインドールー1, 2ージカルボン酸 2ー[(4ークロロフェニル)ーアミド] 1ー{[2ーフルオロー4ー(2ーオキソー2Hーピリジンー1ーイル)ーフェニル]ーアミド}、

1, 3ージヒドロイソインドールー1, 2, 6ートリカルボン酸 2ー[(4ークロロフェニル)ーアミド] 6ージメチルアミド 1ー{[2ーフルオロー4ー(2ーオキソー2Hーピリジンー1ーイル)ーフェニル]ーアミド}、

(R)ー3, 4ージヒドロ1Hーイソキノリンー2, 3ージカルボン酸 2ー[(4ークロロフェニル)ーアミド] 3ー{[2ーフルオロー4ー(2ーオキソー2Hーピリジンー1ーイル)ーフェニル]ーアミド}、

30

(S)ー3, 4ージヒドロ1Hーイソキノリンー2, 3ージカルボン酸 2ー[(4ークロロフェニル)ーアミド] 3ー{[2ーフルオロー4ー(2ーオキソー2Hーピリジンー1ーイル)ーフェニル]ーアミド}、

(R)ー3, 4ージヒドロ1Hーイソキノリンー2, 3ージカルボン酸 2ー[(4ークロロフェニル)ーアミド] 3ー{[2ーフルオロー4ー(3ーオキソモルホリンー4ーイル)ーフェニル]ーアミド}、

(R)ー3, 4ージヒドロ1Hーイソキノリンー2, 3ージカルボン酸 2ー[(5ークロロピリジンー2ーイル)ーアミド] 3ー{[2ーフルオロー4ー(2ーオキソー2Hーピリジンー1ーイル)ーフェニル]ーアミド}、

40

(R)ー3, 4ージヒドロ1Hーイソキノリンー2, 3ージカルボン酸 3ー{[2ーフルオロー4ー(2ーオキソー2Hーピリジンー1ーイル)ーフェニル]ーアミド} 2ー[(4ーメトキシフェニル)ーアミド]、

(R)ー3, 4ージヒドロ1Hーイソキノリンー2, 3ージカルボン酸 3ー[(4ークロロフェニル)ーアミド] 2ー{[2ーフルオロー4ー(2ーオキソー2Hーピリジンー1ーイル)ーフェニル]ーアミド}、

(R)ーオクタヒドロイソキノリンー2, 3ージカルボン酸 2ー[(4ークロロフェニル)ーアミド] 3ー{[2ーフルオロー4ー(2ーオキソー2Hーピリジンー1ーイル)ーフェニル]ーアミド}、

(R)ー3ー{[(5ークロロチオフェンー2ーカルボニル)ーアミノ]ーメチル}

50

－2，3－ジヒドロインドール－1－カルボン酸 [2－フルオロ－4－(2－オキソ－2H－ピリジン－1－イル)－フェニル]－アミド、

(S)－3－{ [(5－クロロチオフェン－2－カルボニル)－アミノ]－メチル}－2，3－ジヒドロインドール－1－カルボン酸 [2－フルオロ－4－(2－オキソ－2H－ピリジン－1－イル)－フェニル]－アミド、

3－{ [(5－クロロチオフェン－2－カルボニル)－アミノ]－メチル}－1－[2－フルオロ－4－(2－オキソ－2H－ピリジン－1－イル)－フェニルカルバモイル]－2，3－ジヒドロ－1H－インドール－6－カルボン酸メチルエステル、

3－{ [(5－クロロチオフェン－2－カルボニル)－アミノ]－メチル}－2，3－ジヒドロインドール－1，6－ジカルボン酸 6－ジメチルアミド 1－{ [2－フルオロ－4－(2－オキソ－2H－ピリジン－1－イル)－フェニル]－アミド}、

5－クロロチオフェン－2－カルボン酸 (1－{ [2－フルオロ－4－(2－オキソ－2H－ピリジン－1－イル)－フェニルカルバモイル]－メチル}－2，3－ジヒドロ－1H－インドール－3－イル)－アミド、

3－{ [(5－クロロチオフェン－2－カルボニル)－アミノ]－メチル}－4－メチル－2，3－ジヒドロインドール－1－カルボン酸 [2－フルオロ－4－(2－オキソ－2H－ピリジン－1－イル)－フェニル]－アミド、又は

4－クロロ－3－{ [(5－クロロチオフェン－2－カルボニル)－アミノ]－メチル}－2，3－ジヒドロインドール－1－カルボン酸 [2－フルオロ－4－(2－オキソ－2H－ピリジン－1－イル)－フェニル]－アミド

である、化合物。

【請求項 2 2】

請求項 1 ～ 2 1 のいずれか記載の化合物および薬学的に許容され得る賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 2 3】

治療的活性物質として使用されるための、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 2 4】

凝固因子 X a に関連する疾患の処置および／または予防のための治療的活性物質として使用されるための、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 2 5】

凝固因子 X a に関連する疾患の治療的および／または予防的処置用の医薬を製造するための、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか記載の化合物の使用。

【請求項 2 6】

疾患が、血栓障害、動脈血栓症、静脈血栓症、深部静脈血栓症、末梢動脈塞栓疾患、不安定狭心症、心筋梗塞、冠動脈疾患、肺塞栓症、心房細動による発作、炎症、動脈硬化症、血栓溶解治療もしくは再狭窄に関連する急性血管閉塞、および／または腫瘍である、請求項 2 5 記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、式 (I)：

【0 0 0 2】

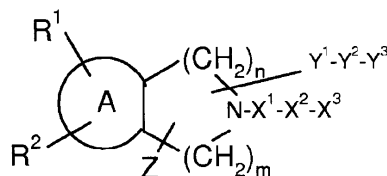
10

20

30

40

【化 1 4】



(I)

【0003】

10

〔式中、

Aは、5～12個の環原子の単環式もしくは二環式芳香族環、または5～12個の環原子の単環式もしくは二環式非芳香族環である炭素環であり、前記炭素環の1または2個の炭素原子は、場合により、カルボニル基で置換され；

R¹およびR²は、

独立して、水素、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、フルオロC₁～6アルコキシ、ヒドロキシC₁～6アルコキシ、C₁～6アルコキシC₁～6アルコキシ、C₁～6アルコシカルボニル、モノもしくはジC₁～6アルキル置換のアミノC₁～6アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-N(R')-CO-$ （場合により、1個以上のフッ素原子で置換されるC₁～6アルキル）（式中、R'は、水素、C₁～6アルキルまたはフルオロC₁～6アルキルである）、 $-N(R')-CO-O-$ （場合により、1個以上のフッ素原子で置換されるC₁～6アルキル）（式中、R'は、水素、C₁～6アルキルまたはフルオロC₁～6アルキルである）、 $-N(R')-CO-N(R'')$ （R''）（式中、R'、R''およびR'''は、独立して、水素、C₁～6アルキルまたはフルオロC₁～6アルキルである）または $-N(R')-SO_2-$ （場合により、1個以上のフッ素原子で置換されるC₁～6アルキル）（式中、R'は、水素、C₁～6アルキルまたはフルオロC₁～6アルキルである）であるか、あるいは

20

R¹およびR²は、

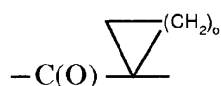
独立して、 $-SO_2-N(R')(R'')$ 、 $-C(O)-N(R')(R'')$ または $-N(R')(R'')$ （式中、R'およびR''は、独立して、水素、C₁～6アルキルもしくはフルオロC₁～6アルキルであるか、またはR'およびR''は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成する）であり；

30

X¹は、 $-C(O)-(C_0\sim6\text{アルキレン})-NR^3-(C_0\sim6\text{アルキレン})-$ 、 $-(C_0\sim6\text{アルキレン})-C(O)-NR^3-(C_0\sim6\text{アルキレン})-$ 、 $-(C_1\sim6\text{アルキレン})-NR^3-C(O)-(C_0\sim6\text{アルキレン})-$ 、 $-C(O)-(C_0\sim6\text{アルキレン})-$ 、C₀～6アルキレン、 $-SO_2-(C_0\sim6\text{アルキレン})-$ 、 $-(C_0\sim6\text{アルキレン})-SO_2-NR^3-(C_0\sim6\text{アルキレン})-$ または

【0004】

【化 1 5】



40

【0005】

であり；

X²は、アリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンであり、前記アリーレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクリレンは、場合により、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、 $-N(R')-CO-$ （場合により、1個以上のフッ素原子で置換されるC₁～6アルキル）（式中、R'は、水素、C₁～6アルキルまたはフルオロC₁～6アルキルである）、 $-N(R')-CO-O-$ （場合により、1個以上のフッ素原子で置換されるC₁～6アルキル）（式中、R'は、水素

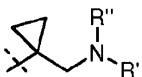
50

、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはフルオロ $C_1 \sim 6$ アルキルである)、 $-N(R')-CO-N(R'')(R''')$ (式中、 R' 、 R'' および R''' は、独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはフルオロ $C_1 \sim 6$ アルキルである)、 $-C(O)-N(R')(R'')$ (式中、 R' および R'' は、独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキルもしくはフルオロ $C_1 \sim 6$ アルキルであるか、または R' および R'' は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成する)、 $-NR'R''$ (式中、 R' および R'' は、独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキルもしくはフルオロ $C_1 \sim 6$ アルキルであるか、または R' および R'' は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成している)、

【0006】

【化16】

10



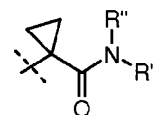
【0007】

(式中、 R' および R'' は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキルもしくはフルオロ $C_1 \sim 6$ アルキルであるか、または R' および R'' は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成する)、

【0008】

【化17】

20



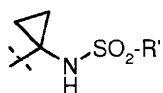
【0009】

(式中、 R' および R'' は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキルもしくはフルオロ $C_1 \sim 6$ アルキルであるか、または R' および R'' は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成する)、

【0010】

【化18】

30

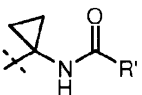


【0011】

(式中、 R' は、フルオロ $C_1 \sim 6$ アルキルである)、および

【0012】

【化19】



【0013】

40

(式中、 R' は、フルオロ $C_1 \sim 6$ アルキルである)

からなる群から独立して選択される、1個以上の置換基で置換されており、前記アリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンの1または2個の炭素原子は、場合により、カルボニル基で置換され;

X^3 は、水素、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、前記アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、場合により、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ- $C_1 \sim 6$ アルキル置換のアミノ、ジ- $C_1 \sim 6$ アルキル置換のアミノ、モノ- $C_1 \sim 6$ アルキル置換のアミノ- $C_1 \sim 6$ アルキル、ジ- $C_1 \sim 6$ アルキル置換のアミノ- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-SO_2-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_1 \sim 6$ アルキルおよび $-SO_2-N(C$

50

$1 \sim 6$ アルキル) $_2$ からなる群から独立して選択される、1 個以上の置換基で置換され、前記アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルの 1 または 2 個の炭素原子は、場合により、カルボニル基で置換され；

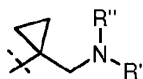
R^3 は、水素または $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり；

Y^1 は、 $-(C_{0 \sim 6}$ アルキレン) $-C(O)-NR^3-(C_{0 \sim 6}$ アルキレン) $-$ 、 $-(C_{0 \sim 6}$ アルキレン) $-NR^3-C(O)-(C_{0 \sim 6}$ アルキレン) $-$ 、 $-C(O)-(C_{0 \sim 6}$ アルキレン) $-$ または $C_{0 \sim 6}$ アルキレンであり；

Y^2 は、アリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンであり、前記アリーレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクリレンは、場合により、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、 $-N(R')-CO-$ (場合により、1 個以上のフッ素原子で置換される $C_{1 \sim 6}$ アルキル) (式中、 R' は、水素、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルまたはフルオロ $C_{1 \sim 6}$ アルキルである)、 $-N(R')-CO-O-$ (場合により、1 個以上のフッ素原子で置換される $C_{1 \sim 6}$ アルキル) (式中、 R' は、水素、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルまたはフルオロ $C_{1 \sim 6}$ アルキルである)、 $-N(R')-CO-N(R'')$ (R''') (式中、 R' 、 R'' および R''' は、独立して、水素、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルまたはフルオロ $C_{1 \sim 6}$ アルキルである)、 $-C(O)-N(R')(R'')$ (式中、 R' および R'' は、独立して、水素、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルもしくはハロ $C_{1 \sim 6}$ アルキルであるか、または R' および R'' は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成する)、 $-NR'R''$ (式中、 R' および R'' は、独立して、水素、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルもしくはハロ $C_{1 \sim 6}$ アルキルであるか、または R' および R'' は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成する)、

【0014】

【化20】

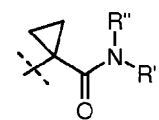


【0015】

(式中、 R' および R'' は、独立して、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルもしくはフルオロ $C_{1 \sim 6}$ アルキルであるか、または R' および R'' は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成する)、

【0016】

【化21】

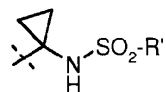


【0017】

(式中、 R' および R'' は、独立して、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルもしくはフルオロ $C_{1 \sim 6}$ アルキルであるか、または R' および R'' は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成する)、

【0018】

【化22】



【0019】

(式中、 R' は、フルオロ $C_{1 \sim 6}$ アルキルである)、および

【0020】

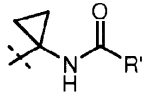
10

20

30

40

【化 2 3】



【0 0 2 1】

(式中、R'は、C₁～6アルキルである)

からなる群から独立して選択される、1個以上の置換基で置換され、

前記アリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンの1または2個の炭素原子は、場合により、カルボニル基で置換され；

Y³は、水素、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、前記アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、場合により、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ-C₁～6アルキル置換のアミノ、ジ-C₁～6アルキル置換のアミノ、モノ-C₁～6アルキル置換のアミノ-C₁～6アルキル、ジ-C₁～6アルキル置換のアミノ-C₁～6アルキル、-SO₂-C₁～6アルキル、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁～6アルキルおよび-SO₂-N(C₁～6アルキル)₂からなる群から独立して選択される、1個以上の置換基で置換され、前記アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルの1または2個の炭素原子は、場合により、カルボニル基で置換され；

Zは、-Y¹-Y²-Y³と同じ炭素原子に結合され、水素またはC₁～6アルキルであり；

nは、0、1または2であり；

mは、0、1または2であり；

m+nは、2または3であり；

oは、1～5の整数である]

で示される新規な炭素環式縮合環アミンならびにそのプロドラッグおよび薬学的に許容され得る塩に関する。

【0 0 2 2】

更に本発明は、上記化合物の製造のための方法および中間体、そのような化合物を含む医薬製剤、医薬製剤の製造のためのこれらの化合物の使用、ならびにその中間体の製造のための方法に関する。

【0 0 2 3】

式(I)で示される化合物は、活性化合物であり、凝固因子Xaを阻害する。これらの化合物は、結果として、血液凝固に影響を与える。それゆえ、それらは、トロンビンの形成を阻害し、血栓障害、とりわけ、動脈および静脈血栓症、深部静脈血栓症、末梢動脈塞栓疾患(PAOD)、不安定狭心症、心筋梗塞、冠動脈疾患、肺塞栓、心房細動による発作(脳血栓症)、炎症および動脈硬化症などの処置および/または予防に用いることができる。それらは、例えば、経管(transluminal)冠動脈形成術(PTCA)または冠動脈もしくは末梢動脈のバイパス移植の後の、血栓溶解(thrombolytic)治療及び再狭窄に関連する急性血管閉塞の処置、および長期血液透析患者における血管進入開通性(vascular access patency)の維持において潜在的に利益を有する。本発明の因子Xa阻害剤は、異なる作用機序の抗凝固剤、または血小板凝集阻害剤、または血栓溶解剤との併用療法の一部を形成しうる。更にこれらの化合物は、腫瘍細胞への効果を有し、転移を予防する。それゆえ、それらは、抗腫瘍剤として用いられうる。

【0 0 2 4】

因子Xaの別の阻害剤が、以前に、トロンビンの形成を阻害するため、そして関連の疾患を処置するために示唆された。しかし、改善された薬理学的性質(例えば、トロンビンへの改善された選択性)を示す新規な因子Xa阻害剤が依然として求められている。

【0 0 2 5】

本発明は、因子Xa阻害剤である、式(I)で示される新規な化合物を提供する。本発明の化合物は、意外にも、凝固因子Xaを阻害し、当該技術分野で既知の他の化合物と比

10

20

30

40

50

較して、改善された薬理学的性質も示す。

【0026】

他に断りがなければ、本明細書の発明を記載するために用いられる様々な用語の意味および範囲を説明し、定義するために、以下の定義が示される。

【0027】

用語「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を意味し、フッ素、塩素および臭素が好ましく、フッ素および塩素がより好ましい。

【0028】

単独または他の基との組合せの用語「C₁～₆アルキル」は、炭素原子を1～6個有する、分枝鎖または直鎖一価アルキル基を意味する。この用語は、更に、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチルなどの基により例示される。C₁～₄アルキルが、より好ましい。

10

【0029】

用語「C₀～₆アルキレン」は、1～6個の炭素原子の直鎖状飽和二価炭化水素基または3～6個の炭素原子の分枝状二価炭化水素基または、Cが0であれば、結合を意味し、例えば、メチレン、エチレン、2,2-ジメチルエチレン、プロピレンを意味する。

【0030】

単独または他の基と一緒にの用語「C₁～₆アルコキシ」は、基：R'-O-（式中、R'は、C₁～₆アルキルである）を意味する。

【0031】

20

用語「ヒドロキシC₁～₆アルコキシ」は、1個以上のヒドロキシ基により置換されるC₁～₆アルコキシを意味する。

【0032】

用語「フルオロC₁～₆アルキル」または「フルオロC₁～₆アルコキシ」は、1個以上のフッ素原子、好ましくは、1～3個のフッ素原子により置換される、C₁～₆アルキルまたはC₁～₆アルコキシを意味する。

【0033】

用語「アリール」は、フェニルまたはナフチルを意味する。フェニルが、好ましい。

【0034】

単独または他の基と一緒にの用語「アリーレン」は、先に定義された二価アリール基を意味する。1,4-フェニレンが、好ましい。

30

【0035】

単独または他の基と一緒にの用語「ヘテロシクリル」は、1または2個の環原子がN、O、またはS(O)_n（式中、nは、0～2の整数である）から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子がCである、3～8個の環原子の非芳香族単環または二環基を意味する。単環基が、好ましい。

【0036】

単独または他の基と一緒にの用語「ヘテロシクリレン」は、先に定義された二価ヘテロシクリル基を意味する。

【0037】

40

単独または他の基と一緒にの用語「ヘテロアリール」は、N、O、およびSから選択される、1、2または3個の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子がCである、5～12個の環原子の単環式または二環式芳香族基を意味し、前記環の1または2個の炭素原子は、カルボニル基で場合により置換され、ヘテロアリール基の結合点が、芳香環上にあるものと理解する。単環基が、好ましい。

【0038】

単独または他の基と一緒にの用語「ヘテロアリーレン」は、先に定義された二価ヘテロアリール基を意味する。

【0039】

用語「二環式芳香族環」または「二環式芳香族基」は、別の芳香族単環により縮合され

50

る芳香族単環および非芳香族単環により縮合される芳香族単環の両方を含む。用語「二環式芳香族環」または「二環式芳香族基」が、「ヘテロアリール」または「ヘテロアリール環」の定義に関連して用いられる場合、少なくとも1個のヘテロ原子が、環員として芳香族環中に存在しなければならない。式I中のA環としてのヘテロアリール環が、二環式芳香族環であり、この二環式芳香族環が、非芳香族単環により縮合される芳香族単環である場合、その芳香族環は、 $-Y^1-Y^2-Y^3$ 、 $-X^1-X^2-X^3$ およびZが結合する、窒素含有環に直接縮合されている。

【0040】

定義を先に示した化学基の好ましい基は、実施例に具体的に例証されているそれらである。

10

【0041】

式(I)で示される化合物は、薬学的に許容され得る酸付加塩を形成することができる。そのような薬学的に許容され得る塩の例は、式(I)で示される化合物の、生理学的適合性のある鉱酸(例えば、塩酸、硫酸、亜硫酸、またはリン酸)、または有機酸(例えば、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、乳酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、またはサリチル酸)との塩である。用語「薬学的に許容され得る塩」は、そのような塩を指す。COOH基が存在する、式(I)で示される化合物は、更に、塩基と塩を形成することができる。そのような塩の例は、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩およびアンモニウム塩、例えば、Na⁺、K⁺、Ca⁺およびトリメチルアンモニウム塩である。用語「薬学的に許容され得る塩」は、そのような塩も指す。上記の酸付加塩が、好ましい。

20

【0042】

「任意の(optional)」または「場合により」は、続いて記載される事象または状況が起こる必要がなく、その記述が、事象または状況が起こる例と起こらない例とを含むことを意味する。例えば、「アルキル基で場合により置換されるアリール基」は、アルキルが存在する必要がなく、その記述が、アリール基がアルキル基で置換される状況とアリール基がアルキル基で置換されていない状況とを含むことを意味する。

【0043】

「薬学的に許容され得る賦形剤」は、一般に安全で非毒性であり、生物学的にも他に関しても不適切(undesirable)でなく、医薬組成物を製造するのに有用な賦形剤を意味し、獣医学的使用に加え、ヒトの薬学的使用にも許容され得る賦形剤を包含する。明細書および特許請求の範囲で用いられる「薬学的に許容され得る賦形剤」は、そのような1種以上の賦形剤を包含する。

30

【0044】

同じ分子式を有するが、原子の結合の性質もしくは順序、または空間におけるそれらの原子の配列が異なる化合物は、「異性体」と呼ばれる。空間における原子の配列が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。互いに鏡像でない立体異性体は、「ジアステレオマー」と呼ばれ、互いに重ね合わせることのできない鏡像であるそれらは、「鏡像異性体(エナンチオマー)」と呼ばれる。化合物が不斉中心を有する場合、例えば、炭素原子が4個の異なる基に結合していれば、一对の鏡像異性体が可能である。鏡像異性体は、不斉中心の絶対配置によって特徴づけることができ、Cahn、IngoldおよびPrelogの、R-およびS-順位則、または分子が偏光の平面を回転する方法で記載され、右旋性または左旋性(それぞれ、(+))または(-)異性体と呼ばれる。キラル化合物は、単独の鏡像異性体またはその混合物のいずれかとして存在することができる。鏡像異性体の同じ割合を含む混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。

40

【0045】

式(I)で示される化合物は、1個以上の不斉中心を有することができる。他に断りがなければ、明細書および特許請求の範囲内の個々の化合物の説明または命名は、単独の鏡像異性体およびその混合物の両方、またはそのラセミ体、その他を包含するものとする。立体化学の決定および立体異性体の分離の方法は、当該技術分野で公知である("Advance

50

d Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992 のChapter 4の考察を参照)。

【0046】

本発明の最も広い定義を先に記載したが、式(I)で示される特定の化合物が、好ましい。

【0047】

i) 本発明の好ましい化合物は、Aが、ベンゼン環またはシクロヘキサン環である、式(I)で示される化合物である。

【0048】

ii) 別の好ましい本発明の化合物は、 X^1 が、 $-C(O)-(C_{0\sim6}\text{アルキレン})-NR^3-(C_{0\sim6}\text{アルキレン})$ (式中、 R^3 は、先に定義されたとおりである)である、式(I)で示される化合物である。 X^1 は、好ましくは、 $-(C_{0\sim6}\text{アルキレン})-C(O)-NH-$ であり、より好ましくは、 $-C(O)-NH-$ である。

10

【0049】

iii) 別の好ましい本発明の化合物は、 X^2 が、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、前記アリーレンおよびヘテロアリーレンが、場合により、 $C_{1\sim6}$ アルコキシおよびハロゲンからなる群から独立して選択される、1個以上の置換基で置換され、 X^3 が、水素である、式(I)で示される化合物である。好ましくは、 $-X^2-X^3$ は、フェニルまたはピリジルを形成し、前記フェニルおよびピリジルは、場合により、1個以上の同一または異なるハロゲン原子で置換されている。より好ましくは、 $-X^2-X^3$ は、4-クロロフェニルまたは5-クロロピリジン-2-イルを形成する。

20

【0050】

iv) 別の好ましい本発明の化合物は、 X^2 が、1個以上の、同一または異なるハロゲン原子で場合により置換される1,4-フェニレン、好ましくは、1個以上のフッ素原子で場合により置換される1,4-フェニレン、より好ましくは、2-フルオロ-1,4-フェニレンである、式(I)で示される化合物である。

【0051】

v) 別の好ましい本発明の化合物は、 X^3 が、場合により、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ- $C_{1\sim6}$ アルキル置換のアミノ、ジ- $C_{1\sim6}$ アルキル置換のアミノ、モノ- $C_{1\sim6}$ アルキル置換のアミノ- $C_{1\sim6}$ アルキル、ジ- $C_{1\sim6}$ アルキル置換のアミノ- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $-SO_2-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_{1\sim6}$ アルキルおよび $-SO_2-N(C_{1\sim6}\text{アルキル})_2$ からなる群から独立して選択される、1個以上の置換基で置換されるヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールの1または2個の炭素原子が、カルボニル基で場合により置換されている、式(I)で示される化合物である。好ましくは、 X^3 は、1または2個の、好ましくは、1個の窒素原子を含む、5または6個の環原子の単環式芳香族環である、非置換のヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールの1個の炭素原子は、カルボニル基で場合により置換されている。好ましくは、ヘテロアリールの環窒素原子は、 X^2 に直接結合し、前記環窒素原子の隣りの、1個の環炭素原子は、カルボニル基で置換されている。 X^3 は、特に、2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルである。

30

40

【0052】

vi) 別の好ましい本発明の化合物は、 Y^1 が、 $-C(O)-(C_{0\sim6}\text{アルキレン})-NR^3-(C_{0\sim6}\text{アルキレン})-$ 、 $-(C_{0\sim6}\text{アルキレン})-NR^3-C(O)-(C_{0\sim6}\text{アルキレン})-$ または $-C(O)-(C_{0\sim6}\text{アルキレン})-$ (式中、 R^3 は、先に定義されたとおりである)である、式(I)で示される化合物である。 Y^1 は、好ましくは、 $-C(O)-NH-$ 、 $-C(O)-$ または $-CH_2-NH-C(O)-$ であり、より好ましくは、 $-C(O)-NH-$ である。

【0053】

vii) 別の好ましい本発明の化合物は、 Y^2 が、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、前記アリーレンおよびヘテロアリーレンが、1個以上の、同一または異なるハロゲ

50

ン原子で場合により置換され、 Y^3 が、水素である、式 (I) で示される化合物である。
好ましくは、 $-Y^2-Y^3$ は、フェニルまたはチエニルを形成し、前記フェニルおよびチエニルは、場合により、1 個以上の、同一または異なるハロゲン原子で置換されている。
より好ましくは、 $-Y^2-Y^3$ は、5-クロロ-2-チエニルを形成する。

【0054】

viii) 別の好ましい本発明の化合物は、 Y^2 が、1 個以上の、同一または異なるハロゲン原子で場合により置換される 1, 4-フェニレン、好ましくは、1 個以上のフッ素原子 1 個以上で場合により置換される 1, 4-フェニレン、より好ましくは、2-フルオロ-1, 4-フェニレンである、式 (I) で示される化合物である。

【0055】

ix) 別の好ましい本発明の化合物は、 Y^3 が、場合により、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ- $C_1 \sim 6$ アルキル置換のアミノ、ジ- $C_1 \sim 6$ アルキル置換のアミノ、モノ- $C_1 \sim 6$ アルキル置換のアミノ- $C_1 \sim 6$ アルキル、ジ- $C_1 \sim 6$ アルキル置換のアミノ- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-SO_2-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_1 \sim 6$ アルキルおよび $-SO_2-N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ からなる群から独立して選択される、1 個以上の置換基により置換されるヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールの 1 または 2 個の炭素原子が、カルボニル基で場合により置換されている、式 (I) で示される化合物である。好ましくは、 Y^3 は、1 または 2 個、好ましくは、1 個の窒素原子を含む、5 または 6 個の環原子の単環式芳香族環である非置換のヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールの 1 個の炭素原子は、カルボニル基で場合により置換されている。好ましくは、ヘテロアリールの環窒素原子は、 Y^2 に直接結合し、前記環窒素原子の隣りの 1 個の環炭素原子は、カルボニル基で置換されている。 Y^3 は、特に、2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルである。

【0056】

x) 別の好ましい本発明の化合物は、 X^3 および Y^3 の一方のみが、水素である、式 (I) で示される化合物である。

【0057】

xi) 別の好ましい本発明の化合物は、 R^1 および R^2 の一方が、水素であり、他方が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシまたは $-C(O)-N(R')(R'')$ (式中、 R' および R'' は、独立して、水素または $C_1 \sim 6$ アルキルである) である、式 (I) で示される化合物である。

【0058】

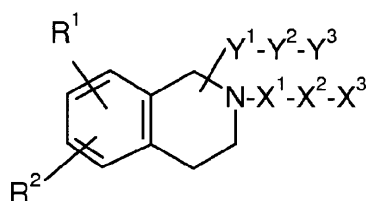
xii) 別の好ましい本発明の化合物は、 Z が、水素またはメチルである、式 (I) で示される化合物である。

【0059】

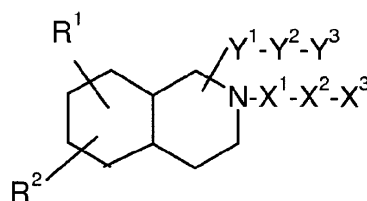
xiii) 別の好ましい本発明の化合物は、

【0060】

【化 24】



(Ia) または



(Ib)

【0061】

(式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 R^1 および R^2 は、先に定義されたとおりである) である、式 (I) で示される化合物である。

【0062】

a) 群: xiii) 中の好ましい化合物は、 X^1 が、 $-(C_0 \sim 6 \text{ アルキレン})-C(O)-NH-$ である、化合物である。

【0063】

b) 群: xiii) 中の別の好ましい化合物は、 X^1 が、 $-C(O)-NH-$ である、化合物である。

【0064】

c) 群: xiii) 中の別の好ましい化合物は、 X^2 が、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、前記アリーレンおよびヘテロアリーレンが、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびハロゲンからなる群から独立して選択される、1個以上の置換基で場合により置換され、 X^3 が、水素である、化合物である。

【0065】

d) 群: xiii) 中の別の好ましい化合物は、 $-X^2-X^3$ が、フェニルまたはピリジルを形成し、前記フェニルおよびピリジルが、1個以上の、同一または異なるハロゲン原子で場合により置換されている、化合物である。

【0066】

e) 群: xiii) 中の別の好ましい化合物は、 $-X^2-X^3$ が、4-クロロフェニルを形成する、化合物である。

【0067】

f) 群: xiii) 中の別の好ましい化合物は、 Y^1 が、 $-(C_0 \sim 6 \text{ アルキレン})-C(O)-NH-$ である、化合物である。

【0068】

g) 群: xiii) 中の別の好ましい化合物は、 Y^1 が、 $-C(O)-NH-$ である、化合物である。

【0069】

h) 群: xiii) 中の別の好ましい化合物は、 Y^2 が、1個以上の同一または異なるハロゲン原子で場合により置換される1, 4-フェニレンである、化合物である。

【0070】

i) 群: xiii) 中の別の好ましい化合物は、 Y^2 が、2-フルオロ-1, 4-フェニレンである、化合物である。

【0071】

j) 群: xiii) 中の別の好ましい化合物は、 Y^3 が、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、前記ヘテロアリールおよびヘテロシクリルが、場合により、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ- $C_1 \sim 6$ アルキル置換のアミノ、ジ- $C_1 \sim 6$ アルキル置換のアミノ、モノ- $C_1 \sim 6$ アルキル置換のアミノ- $C_1 \sim 6$ アルキル、ジ- $C_1 \sim 6$ アルキル置換のアミノ- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-SO_2-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_1 \sim 6$ アルキルおよび $-SO_2-N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ からなる群から独立して選択される、1個以上の置換基で置換され、前記ヘテロアリールおよびヘテロシクリルの、1または2個の炭素原子が、カルボニル基で場合により置換されている、化合物である。

【0072】

k) 群: xiii) 中の別の好ましい化合物は、 Y^3 が、2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルである、化合物である。

【0073】

l) 群: xiii) 中の別の好ましい化合物は、 $-Y^1-Y^2-Y^3$ が、イソキノリン環の3位に結合している、化合物である。

【0074】

m) 群: xiii) 中の別の好ましい化合物は、 R^1 および R^2 が、水素である、化合物である。

【0075】

n) 群: xiii) 中の別の好ましい化合物は、

10

20

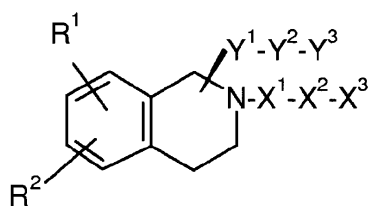
30

40

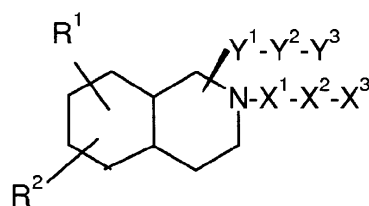
50

【0076】

【化25】



(la') または



(lb')

10

【0077】

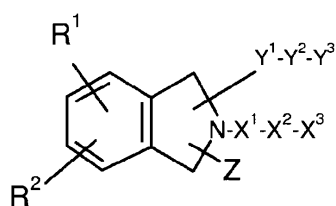
(式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 R^1 および R^2 は、先に定義されたとおりである) である、化合物である。

【0078】

xiv) 別の好ましい本発明の化合物は、

【0079】

【化26】



(lc)

20

【0080】

(式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 R^1 、 R^2 および Z は、先に定義されたとおりである) である、式 (I) で示される化合物である。

【0081】

a) 群: ix) 中の好ましい化合物は、 X^1 が、 $-(C_0 \sim 6 \text{ アルキレン})-C(O)-NH-$ である、化合物である。

30

【0082】

b) 群: ix) 中の別の好ましい化合物は、 X^1 が、 $-C(O)-NH-$ である、化合物である。

【0083】

c) 群: ix) 中の別の好ましい化合物は、 X^2 が、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、前記アリーレンおよびヘテロアリーレンが、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびハロゲンからなる群から独立して選択される、1個以上の置換基で場合により置換され、 X^3 が、水素である、化合物である。

【0084】

d) 群: ix) 中の別の好ましい化合物は、 $-X^2-X^3$ が、フェニルまたはピリジルを形成しており、前記フェニルおよびピリジルが、1個以上の同一または異なるハロゲン原子で場合により置換されている、化合物である。

40

【0085】

e) 群: ix) 中の別の好ましい化合物は、 $-X^2-X^3$ が、4-クロロフェニルまたは5-クロロ-2-ピリジルを形成する、化合物である。

【0086】

f) 群: ix) 中の別の好ましい化合物は、 Y^1 が、 $-(C_0 \sim 6 \text{ アルキレン})-C(O)-NH-$ である、化合物である。

【0087】

g) 群: ix) 中の別の好ましい化合物は、 Y^1 が、 $-C(O)-NH-$ である、化合物

50

である。

【0088】

h) 群: ix) 中の別の好ましい化合物は、 Y^2 が、1 個以上の同一または異なるハロゲン原子で場合により置換された 1, 4-フェニレンである、化合物である。

【0089】

i) 群: ix) 中の別の好ましい化合物は、 Y^2 が、2-フルオロ-1, 4-フェニレンである、化合物である。

【0090】

j) 群: ix) 中の別の好ましい化合物は、 Y^3 が、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、前記ヘテロアリールおよびヘテロシクリルが、場合により、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ- $C_{1\sim6}$ アルキル置換のアミノ、ジ- $C_{1\sim6}$ アルキル置換のアミノ、モノ- $C_{1\sim6}$ アルキル置換のアミノ- $C_{1\sim6}$ アルキル、ジ- $C_{1\sim6}$ アルキル置換のアミノ- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $-SO_2-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_{1\sim6}$ アルキルおよび $-SO_2-N(C_{1\sim6} \text{ アルキル})_2$ からなる群から独立して選択される、1 個以上の置換基で置換され、前記ヘテロアリールおよびヘテロシクリルの 1 または 2 個の炭素原子が、カルボニル基で場合により置換されている、化合物である。

【0091】

k) 群: ix) 中の別の好ましい化合物は、 Y^3 が、2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルである、化合物である。

【0092】

l) 群: ix) 中の別の好ましい化合物は、 $-Y^1-Y^2-Y^3$ が、イソインドール環の 1 位に結合する、化合物である。

【0093】

m) 群: ix) 中の別の好ましい化合物は、 R^1 および R^2 が、水素である、化合物である。

【0094】

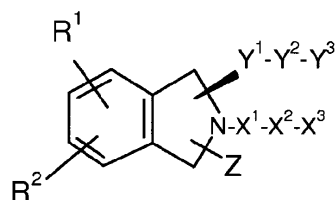
n) 群: ix) 中の別の好ましい化合物は、Z が、水素またはメチルである、化合物である。

【0095】

o) 群: ix) 中の別の好ましい化合物は、

【0096】

【化 27】



(lc')

【0097】

(式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 R^1 、 R^2 および Z は、先に定義されたとおりである) である、化合物である。

【0098】

xv) 別の好ましい本発明の化合物は、

【0099】

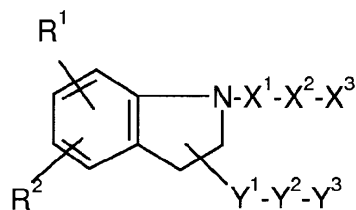
10

20

30

40

【化 2 8】



(Id)

10

【0100】

(式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 R^1 および R^2 は、先に定義されたとおりである)である、式 (I) で示される化合物である。

【0101】

a) 群: x) 中の好ましい化合物は、 X^1 が、 $-(C_{0 \sim 6} \text{アルキレン})-C(O)-NH-$ である、化合物である。

【0102】

b) 群: x) 中の別の好ましい化合物は、 X^1 が、 $-C(O)-NH-$ である、化合物である。

【0103】

c) 群: x) 中の別の好ましい化合物は、 X^2 が、1 個以上の同一または異なるハロゲン原子で場合により置換される 1, 4-フェニレンである、化合物である。

【0104】

d) 群: x) 中の別の好ましい化合物は、 X^2 が、2-フルオロ-1, 4-フェニレンである、化合物である。

【0105】

e) 群: x) 中の別の好ましい化合物は、 X^3 が、場合により、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ- $C_{1 \sim 6}$ アルキル置換のアミノ、ジ- $C_{1 \sim 6}$ アルキル置換のアミノ、モノ- $C_{1 \sim 6}$ アルキル置換のアミノ- $C_{1 \sim 6}$ アルキル、ジ- $C_{1 \sim 6}$ アルキル置換のアミノ- $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-SO_2-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_{1 \sim 6}$ アルキルおよび $-SO_2-N(C_{1 \sim 6} \text{アルキル})_2$ からなる群から独立して選択される、1 個以上の置換基で置換されるヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルは 1 または 2 個の炭素原子が、カルボニル基で場合により置換されている、化合物である。

【0106】

f) 群: x) 中の別の好ましい化合物は、 X^3 が、2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルである、化合物である。

【0107】

g) 群: x) 中の別の好ましい化合物は、 Y^1 が、 $-(C_{0 \sim 6} \text{アルキレン})-NH-C(O)-$ である、化合物である。

【0108】

h) 群: x) 中の別の好ましい化合物は、 Y^1 が、 $-CH_2-NH-C(O)-$ である、化合物である。

【0109】

i) 群: x) 中の別の好ましい化合物は、 Y^2 が、1 個以上の同一または異なるハロゲン原子で場合により置換されるヘテロアリーレンであり、 Y^3 が、水素である、化合物である。

【0110】

j) 群: x) 中の別の好ましい化合物は、 $-Y^2-Y^3$ が、1 個以上の同一または異なるハロゲン原子で場合により置換されるチエニルを形成する、化合物である。

20

30

40

50

【0111】

k) 群：x) 中の別の好ましい化合物は、 $-Y^2-Y^3$ が、5-クロロ-2-チエニルを形成する、化合物である。

【0112】

l) 群：x) 中の別の好ましい化合物は、 $-Y^1-Y^2-Y^3$ が、インドール環の3位に結合する、化合物である。

【0113】

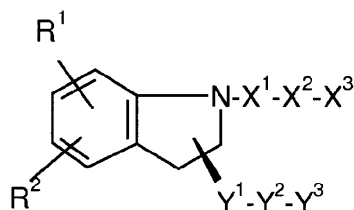
m) 群：x) 中の別の好ましい化合物は、 R^1 および R^2 の一方が、水素または $C_1 \sim 6$ アルコキシであり、他方が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコシカルボニル、ハロゲンおよび $-C(O)-N(R')(R'')$ (式中、 R' および R'' は、独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはフルオロ $C_1 \sim 6$ アルキルである) からなる群から選択される、化合物である。

【0114】

n) 群：x) 中の別の好ましい化合物は、

【0115】

【化29】



(Id')

【0116】

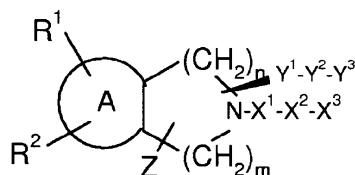
(式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 R^1 および R^2 は、先に定義されたとおりである) である、化合物である。

【0117】

xvi) 別の好ましい本発明の化合物は、

【0118】

【化30】



(I')

【0119】

(式中、 A 、 $X^1 \sim X^3$ 、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 Z 、 R^1 、 R^2 、 m および n は、先に定義されたとおりである) である、式 (I) で示される化合物である。

【0120】

xvii) 特に好ましい本発明の化合物は、

1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 1-[[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド]、

1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-[(5-クロロピリジン-2-イル)-アミド] 1-[[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリ

ジン-1-イル)-フェニル]-アミド}、

(S)-1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 1-{[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}、

(R)-1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 1-{[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}、

(R)-1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-[(5-クロロピリジン-2-イル)-アミド] 1-{[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}、

10

(S)-1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-[(5-クロロピリジン-2-イル)-アミド] 1-{[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}、

(S)-1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 1-{[4-(2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル)-フェニル]-アミド}、

(R)-1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 1-{[4-(2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル)-フェニル]-アミド}、

1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 1-{[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル)-フェニル]-アミド}、

20

1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 1-{[2-フルオロ-4-(3-オキソ-モルホリン-4-イル)-フェニル]-アミド}、

1-メチル-1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 1-{[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}、

(R)-1-メチル-1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 1-{[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}、

30

1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2, 6-トリカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 6-ジメチルアミド 1-{[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}、

(R)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2, 3-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 3-{[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}、

(S)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2, 3-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 3-{[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}、

40

(R)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2, 3-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 3-{[2-フルオロ-4-(3-オキソ-モルホリン-4-イル)-フェニル]-アミド}、

(R)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2, 3-ジカルボン酸 2-[(5-クロロピリジン-2-イル)-アミド] 3-{[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}、

(R)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2, 3-ジカルボン酸 3-{[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド} 2-[(4-メトキシフェニル)-アミド]、

(R)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2, 3-ジカルボン酸 3-[(4-

50

ークロロフェニル)ーアミド] 2- { [2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)ーフェニル]ーアミド}、

(R)ーオクタヒドロイソキノリン-2, 3-ジカルボン酸 2- [(4-クロロフェニル)ーアミド] 3- { [2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)ーフェニル]ーアミド}、

(R)ー3- { [(5-クロロチオフェン-2-カルボニル)ーアミノ]ーメチル}ー2, 3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸 [2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)ーフェニル]ーアミド、

(S)ー3- { [(5-クロロチオフェン-2-カルボニル)ーアミノ]ーメチル}ー2, 3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸 [2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)ーフェニル]ーアミド、

3- { [(5-クロロチオフェン-2-カルボニル)ーアミノ]ーメチル}ー1- [2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)ーフェニルカルバモイル]ー2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル、

3- { [(5-クロロチオフェン-2-カルボニル)ーアミノ]ーメチル}ー2, 3-ジヒドロインドール-1, 6-ジカルボン酸 6-ジメチルアミド 1- { [2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)ーフェニル]ーアミド}、

5-クロロチオフェン-2-カルボン酸 (1- { [2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)ーフェニルカルバモイル]ーメチル}ー2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)ーアミド、

3- { [(5-クロロチオフェン-2-カルボニル)ーアミノ]ーメチル}ー4-メチル-2, 3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸 [2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)ーフェニル]ーアミド、および

4-クロロ-3- { [(5-クロロチオフェン-2-カルボニル)ーアミノ]ーメチル}ー2, 3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸 [2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)ーフェニル]ーアミド

である。

【0121】

本発明の化合物は、例えば、以下に記載された一般的合成手順により製造することができる。

【0122】

一般的合成手順

略語

AcOEt：酢酸エチル

AlBN：2, 2'-アゾビス-(2-メチルプロピオニトリル)

Boc₂O：ジ-tert-ブチルジカルボナート

BOP：ベンゾトリアゾリル-N-オキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスファート

BOP-Cl：ビス (2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスフィン酸クロリド

tBuOMe：t-ブチルジメチルエーテル

DIPEA：ジイソプロピルエチルアミン

DMA：N, N-ジメチルアセトアミド

DMAp：4-ジメチルアミノピリジン

DME：1, 2-ジメトキシエタン

DMF：N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO：ジメチルスルホキシド

EDCI：N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド 塩酸塩

HATU：1-[ビス (ジメチルアミノ) メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニウム 3-オキシド, ヘキサフルオロホスファート

HOBT：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

10

20

30

40

50

MeOH：メタノール

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

【0123】

一般的手順

アミド化：中間体であるカルボン酸を、適切な溶媒（例えば、 CH_2Cl_2 、DMF、アセトニトリル、THF）中でアミン： $\text{H}_2\text{N}Y^2Y^2$ と反応させる。活性化は、TEA、DIPEA、N-メチルモルホリンなどの塩基の存在下、 $0^\circ\text{C}\sim 50^\circ\text{C}$ で、アミドカップリング試薬（例えば、BOP、BOP-Cl、HATU/HOBT、EDCI/DMAP）により、行われる。反応時間は、1時間～72時間の範囲内である。好ましい条件は、DMF、BOPClおよびDIPEAである。

10

【0124】

脱保護：中間体を、溶媒（例えば、 CH_2Cl_2 、ジオキサンまたはHOAc）中、 $0\sim 60^\circ\text{C}$ で、鉱酸（例えば、HCl、HBr、 H_2SO_4 または H_3PO_4 ）または炭酸で処理する。好ましい条件は、ジオキサン中の4N HClである。

【0125】

アシル化：中間体を、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン、DMF、DMSO、THF）中、 $0\sim 120^\circ\text{C}$ で、置換されるフェニルイソシアナートまたは置換されるp-ニトロフェニルカルバマートと反応させる。

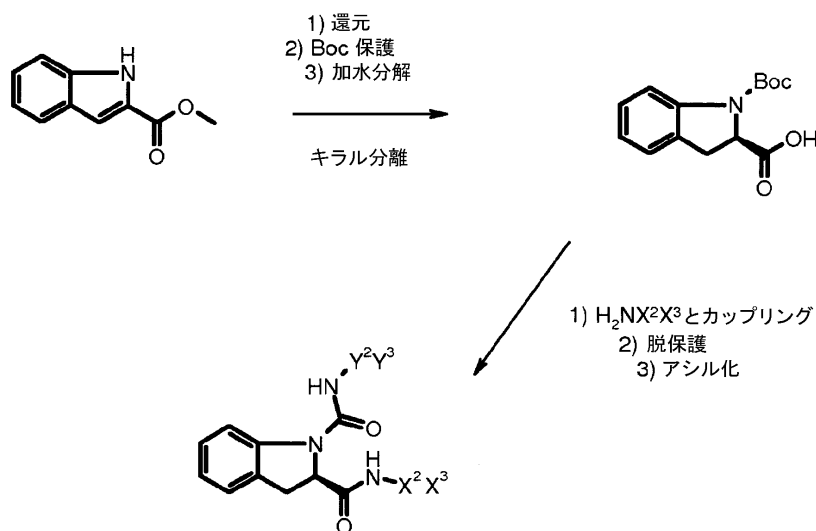
20

【0126】

インドリン誘導体

【0127】

【化31】



30

【0128】

X^2 、 X^3 、 Y^2 および Y^3 は、先に定義されたとおりである。

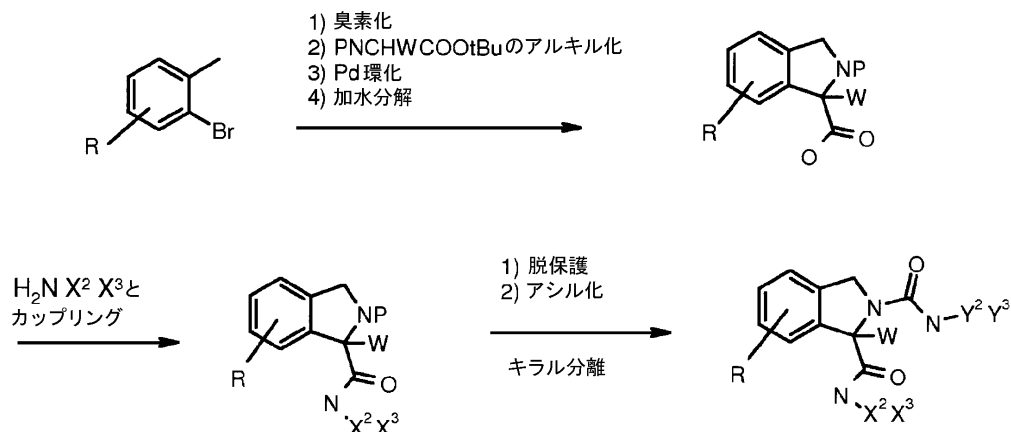
40

【0129】

イソインドリン誘導体

【0130】

【化 3 2】



10

【0 1 3 1】

X^2 、 X^3 、 Y^2 および Y^3 は、先に定義されたとおりである。Pは、アミノ保護基（例えば、*t*-ブトキシカルボニルまたはベンジル）である。Rは、水素またはアミドである。Wは、水素またはメチルである。

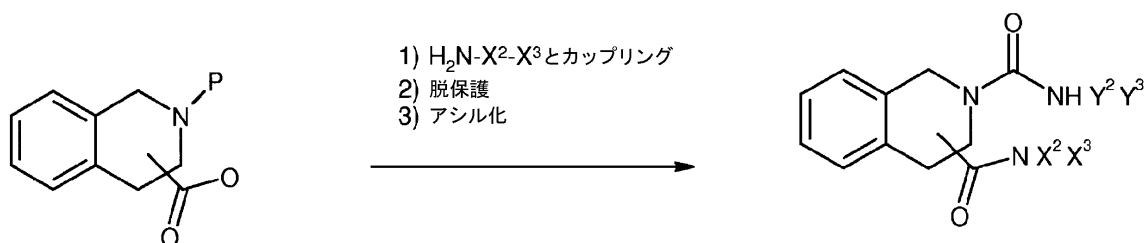
【0 1 3 2】

テトラヒドロイソキノリン誘導体

【0 1 3 3】

20

【化 3 3】



【0 1 3 4】

X^2 、 X^3 、 Y^2 および Y^3 は、先に定義されたとおりである。Pは、アミノ保護基（例えば、*t*-ブトキシカルボニルまたはベンジル）である。

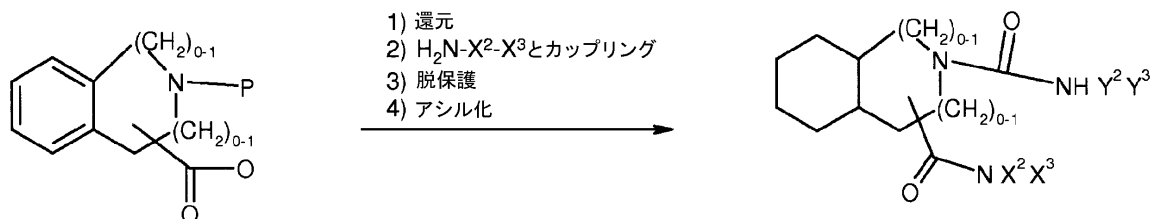
30

【0 1 3 5】

飽和二環誘導体

【0 1 3 6】

【化 3 4】



40

【0 1 3 7】

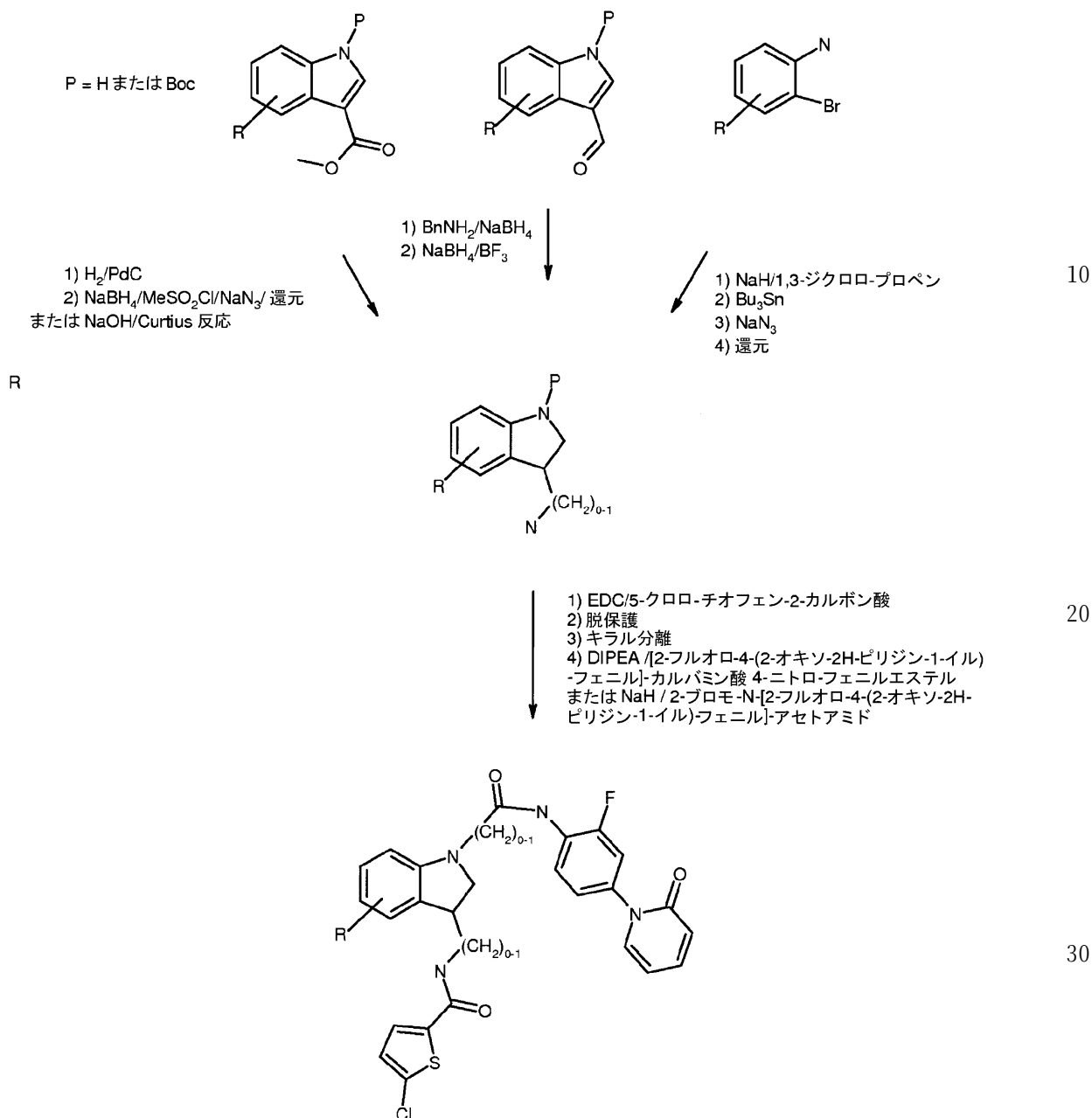
X^2 、 X^3 、 Y^2 および Y^3 は、先に定義されたとおりである。Pは、アミノ保護基（例えば、*t*-ブトキシカルボニルまたはベンジル）である。

【0 1 3 8】

1, 3-アミノ（メチル）-インドリン誘導体

【0 1 3 9】

【化 3 5】



【0140】

R は、水素、メチル、メトキシ、ハロゲンまたはアミドである。P は、アミノ保護基（例えば、*t*-ブトキシカルボニルまたはベンジル）である。

【0141】

先に記載されたとおり、式（I）で示される化合物は活性化合物であり、凝固因子 Xa を阻害する。これらの化合物は、結果として、この因子により誘導される血小板活性化と、血漿性血液凝固（plasmatic blood coagulation）の両方に影響を与える。それゆえ、それらは、トロンビンの形成を阻害し、血栓障害、とりわけ動脈および静脈血栓症、深部静脈血栓症、末梢動脈塞栓疾患（PAOD）、不安定狭心症、心筋梗塞、冠動脈疾患、肺塞栓症、心房細動による発作（脳血栓）、炎症および動脈硬化症などの治療および／または予防に用いることができる。本発明の化合物は、また、例えば、経管（tranluminal）冠動脈形成術（PTCA）または冠動脈もしくは末梢動脈のバイパス移植の後の、血栓溶解治療もしくは再狭窄に関連する急性血管閉塞の処置、および長期血液透析患者における血管進入開通性（vascular access patency）の維持において用いられうる。本発明の因子 Xa 阻害剤は、異なる作用機序の抗凝固剤、血小板凝集阻害剤、または血栓溶解剤との併用

療法の一部を形成してもよい。更にこれらの化合物は、腫瘍細胞における効果を有し、転移を予防する。それゆえ、それらは、抗腫瘍剤として用いられうる。

【0142】

血栓障害、特に、動脈または深部静脈血栓症の予防および／または治療が、好ましい適応である。

【0143】

それゆえ、本発明は、先に定義された化合物および薬学的に許容され得る賦形剤を含む医薬組成物にも関する。

【0144】

同じく、本発明は、治療活性物質として、特に、凝固因子Xaに関連する疾患の処置および／または予防用の治療的活性物質として、特に、血栓障害、動脈血栓症、静脈血栓症、深部静脈血栓症、末梢動脈塞栓疾患、不安定狭心症、心筋梗塞、冠動脈疾患、肺塞栓、心房細動による発作、炎症、動脈硬化症、血栓溶解治療もしくは再狭窄に関連する急性血管閉塞、および／または腫瘍の処置および／または予防用の治療的活性物質として、使用のための上記化合物を包含する。

10

【0145】

別の好ましい実施形態において、本発明は、先に定義された化合物をヒトまたは動物に投与することを含む、凝固因子Xaに関連する疾患の治療的および／または予防的処置の方法、特に、血栓障害、動脈血栓症、静脈血栓症、深部静脈血栓症、末梢動脈塞栓疾患、不安定狭心症、心筋梗塞、冠動脈疾患、肺塞栓、心房細動による発作、炎症、動脈硬化症、血栓溶解治療もしくは再狭窄に関連する急性血管閉塞、および／または腫瘍の治療的および／または予防的処置の方法に関する。

20

【0146】

本発明は、凝固因子Xaに関連する疾患の治療的および／または予防的処置、特に、血栓障害、動脈血栓症、静脈血栓症、深部静脈血栓症、末梢動脈塞栓疾患、不安定狭心症、心筋梗塞、冠動脈疾患、肺塞栓、心房細動による発作、炎症、動脈硬化症、血栓溶解治療もしくは再狭窄に関連する急性血管閉塞、および／または腫瘍の治療的および／または予防的処置のための先に定義された化合物の使用も包含する。

【0147】

本発明は、凝固因子Xaに関連する疾患の治療的および／または予防的処置、特に、血栓障害、動脈血栓症、静脈血栓症、深部静脈血栓症、末梢動脈塞栓症、不安定狭心症、心筋梗塞、冠動脈疾患、肺塞栓、心房細動による発作、炎症、動脈硬化症、血栓溶解治療もしくは再狭窄に関連する急性血管閉塞、および／または腫瘍の治療的および／または予防的処置用の医薬を製造するための前記化合物の使用にも関する。そのような医薬は、上記化合物を含む。

30

【0148】

本発明は、式(I)で示される化合物の製造のための方法および中間体、ならびにその中間体を製造するための方法にも関する。

【0149】

本発明の化合物による凝固因子Xaの阻害は、本明細書の以後に記載する色原性ペプチド基質の助けにより実証されうる。

40

【0150】

因子Xa活性を、以下の条件を用いて、最終容量150 μ l中で、マイクロタイタープレートで、分光光度法的に測定した：ヒト因子Xa (Enzyme Research Laboratories) の阻害を、200 nMの色原性基質：S-2222 (Chromogenix AB, Molndal, Sweden) を用いて、酵素濃度3 nMでテストした。酵素と基質との反応速度は、時間および酵素濃度の両方に関して直線性であった。阻害剤をDMSOに溶解し、100 μ Mまでの様々な濃度でテストした。HEPES 100 mM、NaCl 140 mM、PEG 6000 0.1 %およびTween 80 0.02 %、pH 7.8からなるHNPT緩衝液を用いて、阻害剤を希釈した。ヒト因子XaによるS-2222の開裂を、405 nmにて、室温で5分

50

間行った。反応の速度を、7 時点（1 分）にあてはめる線形回帰の勾配から、オートリー
ダーにより、決定した。線形回帰（ mOD/min^2 ）による直線相において、少なくとも
4 時点の勾配により、各阻害剤濃度の初期速度を決定した。見かけ上の解離定数： K_i を
、前に決定された、 IC_{50} および各 K_m （ $K_i = \text{IC}_{50} / (1 + S / K_m)$ ）に基づ
いて、Cheng and Prusoff [Cheng, Y. C.,; Prusoff, W. H. Relationship between the
inhibition constant (K_i) and the concentration of the inhibitor that causes 50 p
ercent inhibition (IC_{50}) of enzyme reaction. Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099-
3108.] により計算した。0. 5 ～ 1. 5 × K_m の範囲の、少なくとも 5 種の基質濃度を用
いるテスト条件下で、用いた基質の K_m を測定した[Lottenberg R, Hall JA, Blinder M,
Binder EP, Jackson CM., The action of thrombin on peptide p-nitroanilide substr
ates. Substrate selectivity and examination of hydrolysis under different reacti
on conditions. Biochem Biophys Acta. 1983 Feb 15; 742(3):539-57]。Eadie [Eadie G
. S. The inhibition of cholinesterase by physostigmine and prostigmine. J. Biol.
Chem. 1942, 146, 85-93] に従って、S - 2 2 2 の K_m が、6 1 3 μM になった。

【0151】

その上、低分子量物質の活性は、「プロトロンビン時間（PT）」凝固テストで特徴づ
けられうる。その物質を DMSO 中の 1 0 mM 溶液として調製し、その後、同じ溶媒で所望
の希釈物にする。その後、ヒト血漿 0. 2 5 ml（1 0 8 mM クエン酸 Na 1 / 1 0 容量で
凝固阻止した全血から得た）を、機器専用の試料容器に入れた。その後、各例において、
物質 - 希釈系列の各希釈物 5 μl を、所定の血漿と混合した。この血漿 / 阻害剤混合物を
、3 7 $^{\circ}\text{C}$ で 2 分間インキュベートした。その後、測定容器中の血漿 / 阻害剤混合物 5 0
 μl を、半自動装置（ACL, Automated Coagulation Laboratory (Instrument Laboratory)
）にピペティングした。Dade（登録商標） Innovin（登録商標）（カルシウム緩衝液お
よび合成リン脂質と混合した組換えヒト組織因子、Dade Behring, Inc., Cat. B4212-50
） 0. 1 ml を添加することにより、凝固反応を開始させた。フィブリン架橋結合までの時
間を、ACL から光学的に決定した。データを指数回帰にあてはめることにより、PT 凝
固時間の約 2 倍になる阻害濃度を決定した（X L f i t）。

【0152】

本発明の化合物は、更に、活性化部分トロンボプラスチン時間（a P T T）により特徴
づけることができる。この凝集テストは、例えば、ACL 300 Coagulation System(Instrum
entation Laboratory) 自動分析機上で行なわれうる。その物質を DMSO 中の 1 0 mM 溶液
として調製し、その後、同じ溶媒で所望の希釈物にする。Dade（登録商標） Actin（登録
商標）FS Activated PTT 試薬（1 0 × 1 0 $^{-4}$ M エラグ酸中の、精製大豆ホスファチド
、安定化剤および防腐剤、Dade Behring, Inc., Cat. B4218-100）を用いて、テストを実
施する。その後、ヒト血漿（1 0 8 mM クエン酸 Na 1 / 1 0 容量で凝固阻止される全血
から得た） 0. 2 5 ml に、少なくとも 6 種の濃度のテスト化合物 5 μl を加えた。溶媒中
の阻害剤 1 / 5 0 容量を含む、4 $^{\circ}\text{C}$ の血漿 5 0 μl を、水中の Dade（登録商標） Actin（
登録商標）FS Activated PTT 試薬 5 0 ml と共に 3 7 $^{\circ}\text{C}$ で 3 分間インキュベートし、その
後、3 7 $^{\circ}\text{C}$ の水中の 2 5 mM $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 5 0 μl を添加した。フィブリン架
橋結合までの時間を、ACL から光学的に決定した。データを指数回帰にあてはめること
により、A P P T 凝固時間の約 2 倍になる阻害濃度を決定した（X L f i t）。

【0153】

本発明の活性化化合物の K_i 値は、好ましくは約 0. 0 0 1 ～ 5 0 μM 、特に約 0. 0 0
1 ～ 1 μM である。PT 値は、好ましくは、約 0. 5 ～ 1 0 0 μM 、特に、約 0. 5 ～ 1 0
 μM である。a P P T 値は、好ましくは、約 0. 5 ～ 1 0 0 μM 、特に、約 0. 5 ～ 1 0 μM
M である。

【0154】

【表 1】

実施例	K _i [nM] 因子Xa
実施例 4	2
実施例 25	2
実施例 44	2

10

【0155】

式（I）で示される化合物および／またはその薬学的に許容され得る塩は、例えば、経腸投与、非経口投与または局所投与用の医薬製剤の形態で、医薬として用いられうる。それらは、例えば、経口的に（例えば、錠剤、コート錠、糖剤、ハードおよびソフトゼラチンカプセル、溶液、エマルジョンまたは懸濁液の形態で）、経直腸的に（例えば、坐剤の形態で）、非経口的に（例えば、注射溶液もしくは懸濁液、または輸注溶液の形態で）、または局所的に（例えば、軟膏、クリームまたはオイルの形態で）投与されうる。経口投与が好ましい。

20

【0156】

該医薬製剤の製造は、式 I で示される上記の化合物および／またはその薬学的に許容され得る塩を、場合により他の薬学的に貴重な物質と配合させて、適切な、非毒性で、不活性な治療的に適合する固体または液体担体物質、および、所望なら、通常の医薬佐剤と一緒に生薬投与形態にすることにより、当業者に知られる手法で実行されうる。

【0157】

適切な担体物質は、無機担体物質だけでなく、有機担体物質もある。つまり、例えば、ラクトース、コーンスターチまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩が、錠剤、コート錠、糖剤およびハードゼラチンカプセル用の担体物質として用いられうる。ソフトゼラチンカプセル用の適切な担体物質は、例えば、植物油、ワックス、脂肪、および半固形および液体ポリオールである（しかし、活性成分の性質により、ソフトゼラチンカプセルの場合、担体が要されない）。溶液およびシロップの製造用の適切な担体物質は、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖である。注射溶液用の適切な担体物質は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセリンおよび植物油である。坐剤用の適切な担体材料は、例えば、天然油、硬化油、ワックス、脂肪、および半液体または液体ポリオールである。局所製剤用の適切な担体物質は、グリセリド、半合成および合成グリセリド、水添油、液体ワックス、液体パラフィン、液体脂肪アルコール、ステロール、ポリエチレングリコール、ならびにセルロース誘導体である。

30

【0158】

通常の安定化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、稠度改良剤、風味改良剤、浸透圧を変動させる塩、緩衝物質、可溶化剤、着色剤、マスキング剤および抗酸化剤が、医薬佐剤として考慮される。

40

【0159】

式（I）で示される化合物の投与量は、管理される疾患、患者の年齢および各条件ならびに投与様式に依存して、広い限界内で変動しうるが、もちろん、個々の症例の各要件に適合させる。成人患者では、日用量 約 1～1000mg、特に、約 1～300mg が考慮される。疾患の重症度および正確な薬物動態プロファイルに依存して、化合物を複数の日用量単位（例えば、1～3 用量単位）で投与されうる。

【0160】

該医薬製剤は、好都合には、式（I）で示される化合物の約 1～500mg、好ましくは

50

、1～100mg含む。

【0161】

以下の実施例は、本発明をより詳細に例証するものである。しかし、それらは、如何なる様式においても、発明の範囲を限定するものではない。

【0162】

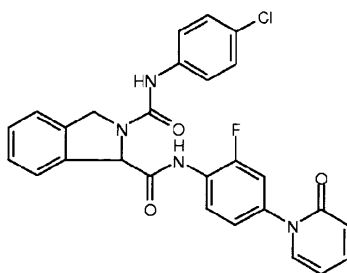
実施例

実施例1

1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 1-[[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}

【0163】

【化36】



【0164】

A 1-[[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニルカルバモイル]-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

アセトニトリル10mlおよびDMF 1ml中の、2, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル (344mg, CAS 221352-46-1)、1-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-1H-ピリジン-2-オン (265mg; CAS 536747-52-1) およびDIPEA (0.34ml) の溶液に、BOP-Cl (382mg) を加えた。反応混合物を室温で24時間攪拌し、AcOEtで希釈し、1M HCl、1M NaOHおよびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させ

、クロマトグラフィー (シリカゲル; AcOEt) により精製して、標記化合物を黄色の油状物 (280mg) として得た。MS: 450.4 (M+H)⁺

【0165】

B 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボン酸 [2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド

4M HCl/ジオキサン2ml中の1-[[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニルカルバモイル]-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (280mg) の溶液を、室温で18時間攪拌した。反応混合物をAcOEtと1M NaOH/氷に分けた。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させて、標記化合物の白色の残渣 (130mg) を得た。MS: 350.5 (M+H)⁺

【0166】

C 1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 1-[[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}

ジクロロメタン5ml中の2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボン酸 [2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド (130mg) の溶液に、4-クロロフェニルイソシアナート (58mg) を0℃で加えた。反応混合物を氷冷下で1時間保ち、次にヘプタンを加え、沈殿物を濾過した。1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-

アミド] 1- { [2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミドを白色の固体 (104mg) として得た。MS: 503.1 (M+H)⁺

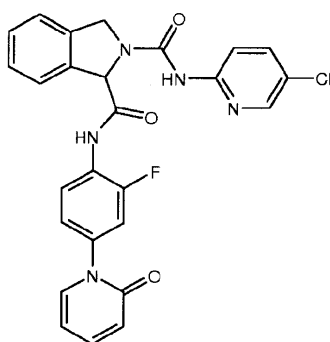
【0167】

実施例 2

1, 3-ジヒドロ-イソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2- [(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-アミド] 1- { [2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}

【0168】

【化37】



10

【0169】

DMF 5ml中の2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボン酸 [2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド (実施例1B) 90mg)、(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-カルバミン酸 4-ニトロフェニルエステル (83mg; CAS 536746-34-6) およびDIPEA (0.18ml) の溶液を、90℃で3時間加熱した。反応混合物を冷却し、AcOEtで希釈し、1M NaOH、1M HClおよびブラインで二重に洗浄した。水層をAcOEtで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させ、クロマトグラフィー (シリカゲル、AcOEt) により精製して、標記化合物を白色の固体 (74mg) として得た。MS: 504.4 (M+H)⁺

20

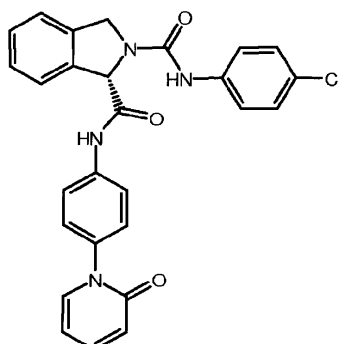
【0170】

実施例 3

(R)-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2- [(4-クロロフェニル)-アミド] 1- { [4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}

【0171】

【化38】



40

【0172】

実施例1と同様に、rac-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル (CAS 221352-46-1) および1-(4-アミノフェニル)-1H-ピリジン-2-オン (CAS 4444002-64-6) から出発し、第2工程でキラル分離 (

50

HPLC Chiralcel OD; エタノール／ヘプタン) を用いて、(R) - 1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 1- {[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド} を白色の固体 (17 mg) として得た。MS: 485.2 (M+H)⁺

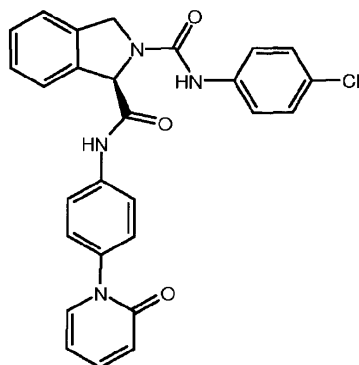
【0173】

実施例 4

(S) - 1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 1- {[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}

【0174】

【化39】



【0175】

実施例 1 と同様に、rac-1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル (CAS 221352-46-1) および 1-(4-アミノフェニル)-1H-ピリジン-2-オン (CAS 4444002-64-6) から出発し、第 2 工程でキラル分離 (HPLC Chiralcel OD; エタノール／ヘプタン) を用いて、(S) - 1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 1- {[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド} を白色の固体 (24 mg) として得た。MS: 485.2 (M+H)⁺

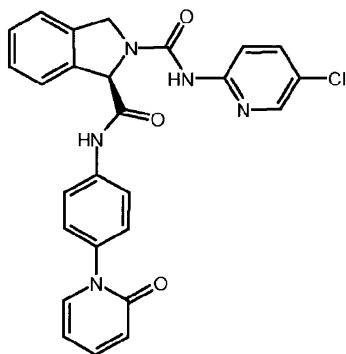
【0176】

実施例 5

(R) - 1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-[(5-クロロピリジン-2-イル)-アミド] 1- {[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}

【0177】

【化40】



【0178】

実施例 2 の記載と同様の手順を用いて、1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル (CAS 221352-46-1) から出発し、第 2 工程で

キラルHPLC (Chiralcel OD; エタノール/ヘプタン) を用いて、標記化合物を白色の固体 (34mg) として得た。MS: 486.2 (M+H)⁺

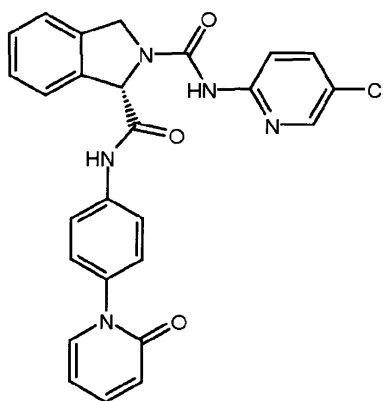
【0179】

実施例6

(S)-1,3-ジヒドロイソインドール-1,2-ジカルボン酸 2-[(5-クロロピリジン-2-イル)-アミド] 1- {[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}

【0180】

【化41】



10

20

【0181】

実施例2の記載と同様の手順を用いて、1,3-ジヒドロイソインドール-1,2-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル (CAS 221352-46-1) から出発し、第2工程でキラルHPLC (Chiralcel OD; エタノール/ヘプタン) を用いて、標記化合物を白色の固体 (35mg) として得た。MS: 486.2 (M+H)⁺

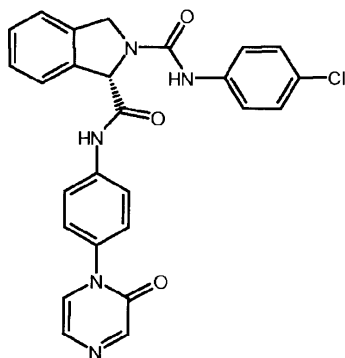
【0182】

実施例7

(S)-1,3-ジヒドロイソインドール-1,2-ジカルボン酸 2-[(5-クロロピリジン-2-イル)-アミド] 1- {[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}

【0183】

【化42】



40

【0184】

実施例1の記載と同様の手順を用いて、1,3-ジヒドロイソインドール-1,2-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル (CAS 221352-46-1) および 1-(4-アミノフェニル)-1H-ピラジン-2-オン (CAS 4444002-64-6) から出発し、第2工程でキラルHPLC (Chiralcel OD; エタノール/ヘプタン) の後、標記化合物を白色の固体 (21mg) として得た。MS: 486.3 (M+H)⁺

【0185】

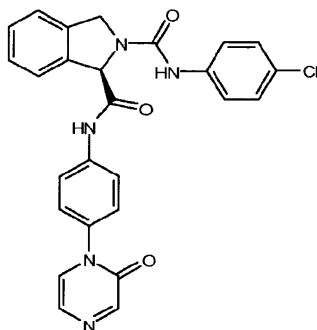
50

実施例 8

(R)-1,3-ジヒドロイソインドール-1,2-ジカルボン酸 2-[(5-クロロピリジン-2-イル)-アミド] 1- {[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}

【0186】

【化43】



10

【0187】

実施例1の記載と同様の手順を用いて、1,3-ジヒドロイソインドール-1,2-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル (CAS 221352-46-1) および 1-(4-アミノフェニル)-1H-ピラジン-2-オン (CAS 4444002-64-6) から出発し、第2工程でキラルHPLC (Chiralcel OD; エタノール/ヘプタン) の後、標記化合物を白色の固体 (13 mg) として得た。MS: 486.3 (M+H)⁺

20

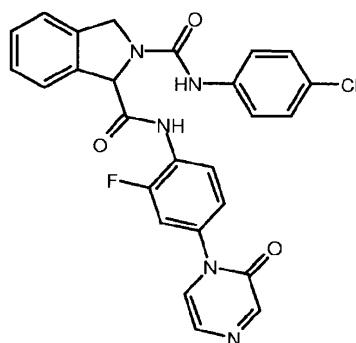
【0188】

実施例 9

1,3-ジヒドロイソインドール-1,2-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 1- {[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル)-フェニル]-アミド}

【0189】

【化44】



30

【0190】

実施例1の記載と同様の手順を用いて、1,3-ジヒドロイソインドール-1,2-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル (CAS 221352-46-1) および 1-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-1H-ピラジン-2-オンから出発して、標記化合物を白色の固体 (21 mg) として得た。MS: 504.3 (M+H)⁺

40

【0191】

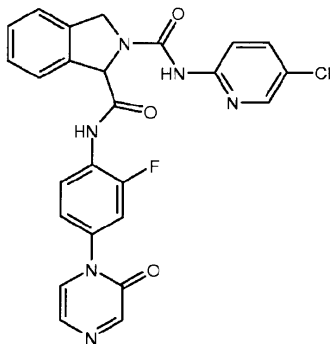
実施例 10

1,3-ジヒドロイソインドール-1,2-ジカルボン酸 2-[(5-クロロピリジン-2-イル)-アミド] 1- {[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル)-フェニル]-アミド}

【0192】

50

【化 4 5】



10

【0193】

実施例 2 の記載と同様の手順を用いて、1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル (CAS 221352-46-1) および 1-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-1H-ピラジン-2-オンから出発して、標記化合物を白色の固体 (50 mg) として得た。MS: 505. 1 (M+H)⁺

【0194】

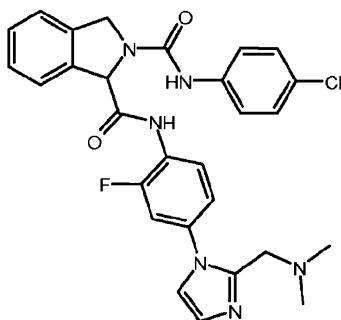
実施例 11

1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 1- {[4-(2-ジメチルアミノメチル-イミダゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-アミド}

20

【0195】

【化 4 6】



30

【0196】

実施例 1 の記載と同様の手順を用いて、1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル (CAS 221352-46-1) および 4-(2-ジメチルアミノメチル-イミダゾール-1-イル)-2-フルオロフェニルアミン (CAS 218301-68-9) から出発して、標記化合物を白色の固体 (73 mg) として得た。MS: 533. 5 (M+H)⁺

【0197】

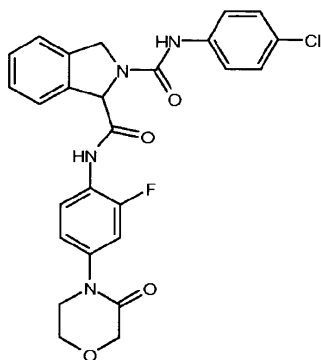
実施例 12

1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 1- {[2-フルオロ-4-(3-オキソ-モルホリン-4-イル)-フェニル]-アミド}

40

【0198】

【化 4 7】



10

【0199】

実施例 1 の記載と同様の手順を用いて、1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル (CAS 221352-46-1) および 4-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-モルホリン-3-オン (CAS 742073-22-9) から出発して、標記化合物を白色の固体 (54 mg) として得た。MS: 526.3 (M+NH₄)⁺

【0200】

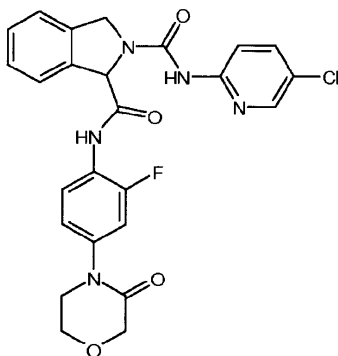
実施例 13

1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-[(5-クロロピリジン-2-イル)-アミド] 1- { [2-フルオロ-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)-フェニル]-アミド}

20

【0201】

【化 4 8】



30

【0202】

実施例 2 の記載と同様の手順を用いて、1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル (CAS 221352-46-1) および 4-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-モルホリン-3-オン (CAS 742073-22-9) から出発して、標記化合物を白色の固体 (86 mg) として得た。MS: 510.4 (M+H)⁺

【0203】

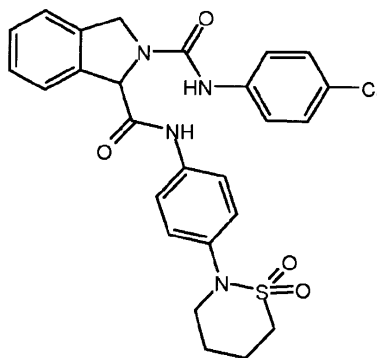
実施例 14

N²-(4-クロロフェニル)-N¹-[4-(1, 1-ジオキシド-1, 2-チアジナ-2-イル)フェニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-1, 2-ジカルボキサミド

40

【0204】

【化 4 9】



10

【0205】

実施例1の記載と同様の手順を用いて、1,3-ジヒドロ-イソインドール-1,2-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル (CAS 221352-46-1) および 4-(1,1-ジオキシド-1,2-チアジナ-2-イル) アニリン (CAS 37441-49-9) から出発して、標記化合物を白色の固体 (45mg) として得た。MS: 525.5 (M+H)⁺

【0206】

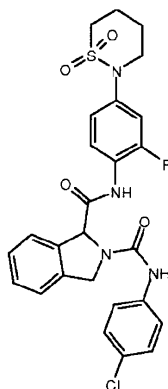
実施例15

N²-(4-クロロフェニル)-N¹-[4-(1,1-ジオキシド-1,2-チアジナ-2-イル)-2-フルオロフェニル]-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-1,2-ジカルボキサミド

20

【0207】

【化50】



30

【0208】

実施例1の記載と同様の手順を用いて、1,3-ジヒドロ-イソインドール-1,2-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル (CAS 221352-46-1) および 4-(1,1-ジオキシド-1,2-チアジナ-2-イル)-2-フルオロアニリン (2H-1,2-チアジン、テトラヒドロ、1,1-ジオキシド、CAS 37441-50-2からジオキサン中の4-ブロモ-2-フルオロアニリン、K₂CO₃ および CuI との 120℃での反応により調製) から出発して、標記化合物を白色の固体 (120mg) として得た。MS: 543.3 (M+H)⁺

40

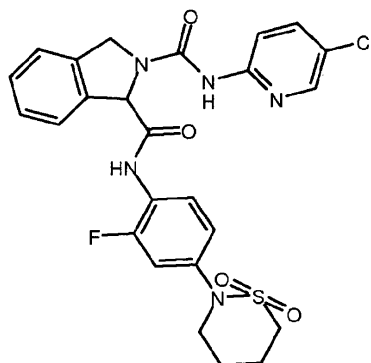
【0209】

実施例16

N²-(5-クロロピリジン-2-イル)-N¹-[4-(1,1-ジオキシド-1,2-チアジナ-2-イル)-2-フルオロフェニル]-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-1,2-ジカルボキサミド

【0210】

【化 5 1】



10

【0 2 1 1】

実施例 2 の記載と同様の手順を用いて、1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル (CAS 221352-46-1) および 4-(1, 1-ジオキシド-1, 2-チアジナン-2-イル)-2-フルオロアニリン (2H-1, 2-チアジン、テトラヒドロ、1, 1-ジオキシド、CAS 37441-50-2 のジオキサン中の 4-ブロモ-2-フルオロアニリン、 K_2CO_3 および CuI との $120^\circ C$ での反応により調製) から出発して、標記化合物を白色の固体 (104mg) として得た。MS: 544.2 ($M+H$)⁺

20

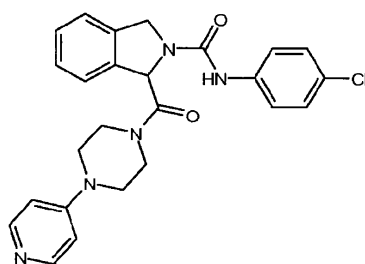
【0 2 1 2】

実施例 17

1-(4-ピリジン-4-イル-ピペラジン-1-カルボニル)-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-カルボン酸 (4-クロロフェニル)-アミド

【0 2 1 3】

【化 5 2】



30

【0 2 1 4】

実施例 1 の記載と同様の手順を用いて、1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル (CAS 221352-46-1) および 1-(4-ピリジニル)ピペラジン (CAS 1008-91-9) から出発して、標記化合物を白色の固体 (35mg) として得た。MS: 462.0 ($M+H$)⁺

【0 2 1 5】

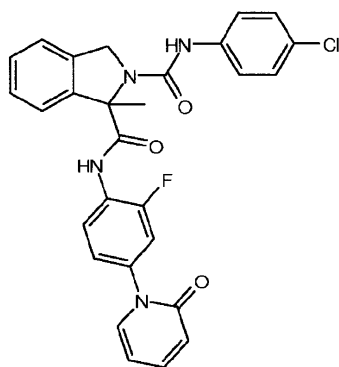
40

実施例 18

1-メチル-1, 3-ジヒドロイソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 1-{[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}

【0 2 1 6】

【化 5 3】



10

【0217】

A 1-メチル-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル

ジクロロメタン 8 ml、アニソール 0.49 ml および トリフルオロ酢酸 10 ml 中の 1-メチル-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 1-tert-ブチルエステル (CAS 401504-28-7; 1.65 g) の溶液を、0℃で 4.5 時間攪拌した。反応混合物を 1M NaOH/氷に注いだ。塩基性の水相をジクロロメタンで洗浄し、次に pH 2 に酸性化し、生成物を 3 部分のジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させ、次の工程のために、精製しないで取り込んだ (1.28 g)。MS: 310.4 (M-H)⁻

20

【0218】

B 1-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボン酸

20 ml 中の 1-メチル-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル (1.2 g) および Pd/C 10% (120 mg) の懸濁液を、水素雰囲気下で室温で 3 時間激しく攪拌した。反応混合物を濾過し、蒸発させ、生成物を AcOEt で沈殿させた。標記化合物を白色の固体 (534 mg) として得た。MS: 176.2 (M-H)⁻

【0219】

C 1-メチル-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル

30

アセトニトリル 18 ml および 水 1.5 ml 中の 1-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボン酸 (469 mg) の溶液に、トリエチルアミン (0.92 ml)、DMA P (6 mg) および Boc₂O (866 mg) を順次加えた。室温で 3 時間後、反応混合物を 1M NaOH で処理し、水層をジクロロメタンで洗浄し、次に pH 2 に酸性化し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させて、標記化合物の白色の残渣 (712 mg) を得た。MS: 276.2 (M-H)⁻

【0220】

D 1-メチル-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 1- { [2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}

40

1-メチル-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステルから出発し、実施例 1 に記載の手順を使用して、標記化合物を白色の固体 (87 mg) として得た。MS: 517.2 (M+H)⁺

【0221】

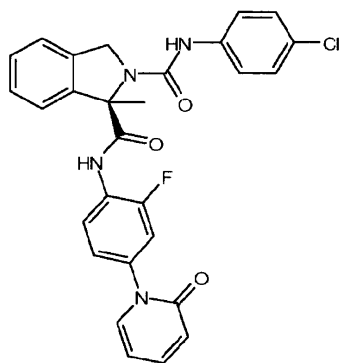
実施例 19

(R)-1-メチル-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-1, 2-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 1- { [2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}

【0222】

50

【化 5 4】



10

【0 2 2 3】

本化合物を、実施例 18 と同様に調製するが、1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボン酸 [2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミドのキラル分離 (HPLC Chiralcel OD) を用いて、白色の固体 (42 mg) を得た。MS: 517.2 (M+H)⁺

【0 2 2 4】

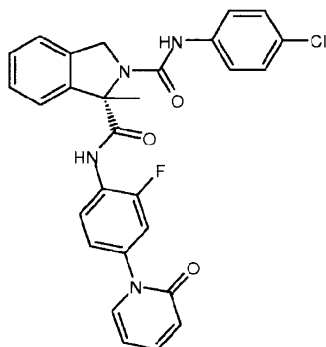
実施例 20

(S)-1-メチル-1,3-ジヒドロイソインドール-1,2-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 1-{[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}

20

【0 2 2 5】

【化 5 5】



30

【0 2 2 6】

本化合物を、実施例 18 と同様に調製するが、1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボン酸 [2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミドのキラル分離 (HPLC Chiralcel OD) を用いて、白色の固体 (35 mg) を得た。MS: 517.2 (M+H)⁺

【0 2 2 7】

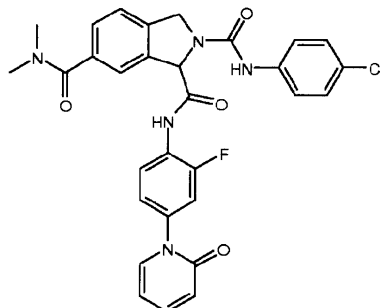
実施例 21

2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,6-ジカルボン酸 6-ジメチルアミド 1-{[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}

40

【0 2 2 8】

【化 5 6】



10

【0 2 2 9】

A 4-[(ベンジル-tert-ブトキシカルボニルメチル-アミノ)-メチル]-3-ブロモ-安息香酸メチルエステル

DME 6ml中のトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(41mg)、3,2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル(16mg)およびトリ-カリウムホスファート(680mg)の懸濁液に、アルゴン下、3-ブロモ-4-ブロモメチル-安息香酸メチルエステル(700mg; CAS 78946-25-5; Journal of the American Chemical Society, 124(50), 14993-15000; 2002)およびベンジルアミノ-酢酸tert-ブチルエステル(603mg; CAS 7662-76-2)を加えた。100℃で2時間攪拌した後、懸濁液をtBuOMe/AcOEt 1/180mlで希釈し、濾過した。濾液を蒸発乾固し、残渣をAcOEtで希釈し、1M HCl、1M NaOHおよびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させ、クロマトグラフィー(シリカゲル、AcOEt/ヘプタン、1/3)に付して、標記化合物を無色の油状物(510mg)として得た。MS: 448.2/450.2 (M+H)⁺

20

【0 2 3 0】

B 4-[(ベンジル-tert-ブトキシカルボニルメチル-アミノ)-メチル]-3-ブロモ-安息香酸

THF 4ml、MeOH 1mlおよび水1ml中の4-[(ベンジル-tert-ブトキシカルボニルメチル-アミノ)-メチル]-3-ブロモ-安息香酸メチルエステル(300mg)および水酸化リチウム(48mg)の溶液を、室温で1時間攪拌した。反応混合物をAcOEtで希釈し、タンポンリン酸塩pH4およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させて、4-[(ベンジル-tert-ブトキシカルボニルメチル-アミノ)-メチル]-3-ブロモ-安息香酸を無色の油状物(295mg)として得た。MS: 434.3/436.1 (M+H)⁺

30

【0 2 3 1】

C [ベンジル-(2-ブロモ-4-ジメチルカルバモイル-ベンジル)-アミノ]-酢酸tert-ブチルエステル

アセトニトリル45ml中の4-[(ベンジル-tert-ブトキシカルボニルメチル-アミノ)-メチル]-3-ブロモ-安息香酸(2.7g)、EDCI(1.79g)、HOBT(1.26g)、DIPEA(2.13ml)およびTHF(9.3ml)中の2Mジメチルアミンの溶液を、室温で18時間攪拌した。反応混合物をAcOEtで希釈し、0.1M HCl、1M NaOHおよびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させ、クロマトグラフィーに付して、[ベンジル-(2-ブロモ-4-ジメチルカルバモイル-ベンジル)-アミノ]-酢酸tert-ブチルエステルを淡黄色の油状物(1.64g)として得た。MS: 405.1/407.2 (M+H)⁺

40

【0 2 3 2】

D 2-ベンジル-6-ジメチルカルバモイル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

ジオキサン1ml中のトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(7.5mg)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2-(N,N-ジメチルアミノ)-ビフェニル(8

50

． 1mg) およびリチウムtert-ブチラート (66mg) の懸濁液に、アルゴン下、85℃で、ジオキサン2ml中の〔ベンジル- (2-ブロモ-4-ジメチルカルバモイル-ベンジル)-アミノ〕-酢酸tert-ブチルエステル (190mg) の溶液を加えた。反応混合物を85℃で2時間加熱し、蒸発させ、クロマトグラフィー (シリカゲル、AcOEt/ヘプタン、3/1) に付して、標記化合物を無色の油状物 (84mg) として得た。MS: 381.5 (M+H)⁺

【0233】

E 2-ベンジル-6-ジメチルカルバモイル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

エタノール20ml中の2-ベンジル-6-ジメチルカルバモイル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (820mg) の水素化およびクロマトグラフィー (シリカゲル、AcOEt/ヘプタン、3/1) により、2-ベンジル-6-ジメチルカルバモイル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (374mg) を黄色の固体 (374mg) として得た。MS: 291.1 (M+H)⁺

【0234】

F 6-ジメチルカルバモイル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボン酸

ジクロロメタン5mlおよびTFA 1ml中の2-ベンジル-6-ジメチルカルバモイル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (1000mg) の溶液を、氷冷下で18時間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、褐色の残渣を次の工程のために精製しないで取り込んだ。MS: 235.1 (M+H)⁺

【0235】

G 6-ジメチルカルバモイル-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-1, 2-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル

ジオキサン15ml中の6-ジメチルカルバモイル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボン酸 (200mg) およびトリエチルアミン (0.12ml) の溶液に、ジオキサン5ml中のBoc₂O (223mg) の溶液を室温に加えた。反応混合物を室温で18時間撹拌し、蒸発させ、褐色の残渣を次の工程のために精製しないで取り込んだ。MS: 335.3 (M+H)⁺

【0236】

H 2-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1, 6-ジカルボン酸6-ジメチルアミド1- { [2-フルオロ-4- (2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}

標記化合物を、6-ジメチルカルバモイル-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-1, 2-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステルから実施例1Cと同様に合成して、それを淡褐色の固体 (16mg) として得た。MS: 574.5 (M+H)⁺

【0237】

実施例22

(R)-2, 3-ジヒドロ-イソインドール-1, 2-ジカルボン酸 1- [(4-クロロ-フェニル)-アミド] 2- { [2-フルオロ-4- (2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}

【0238】

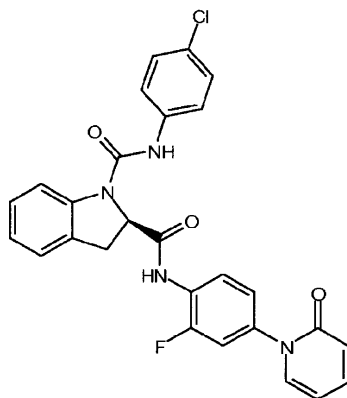
10

20

30

40

【化 5 7】



10

【0 2 3 9】

(R)-2, 3-ジヒドロインドール-1, 2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル ((R)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸 (CAS 98167-06-7) のジオキサン中の Boc_2O との処理により調製) から出発し、実施例 1 に記載の手順を使用して、(R)-2, 3-ジヒドロインドール-1, 2-ジカルボン酸 1-[(4-クロロフェニル)-アミド] 2-{[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド} を白色の固体 (34 mg) として得た。MS : 503.5 (M+H)⁺

20

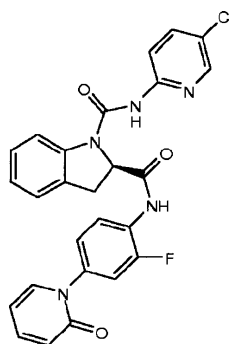
【0 2 4 0】

実施例 2 3

(R)-2, 3-ジヒドロインドール-1, 2-ジカルボン酸 1-[(5-クロロピリジン-2-イル)-アミド] 2-{[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}

【0 2 4 1】

【化 5 8】



30

【0 2 4 2】

(R)-2, 3-ジヒドロインドール-1, 2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル ((R)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸 (CAS 98167-06-7) のジオキサン中の Boc_2O との処理により調製) から出発し、実施例 2 に記載の手順を使用して、(R)-2, 3-ジヒドロインドール-1, 2-ジカルボン酸 1-[(5-クロロピリジン-2-イル)-アミド] 2-{[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド} を白色の固体 (22 mg) として得た。MS : 504.4 (M+H)⁺

40

【0 2 4 3】

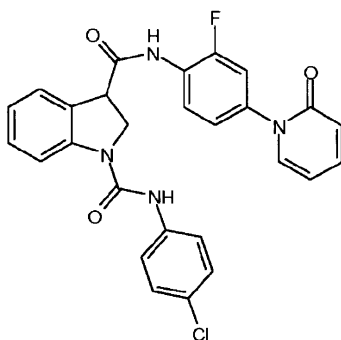
実施例 2 4

2, 3-ジヒドロインドール-1, 3-ジカルボン酸 1-[(4-クロロフェニル)-アミド] 3-{[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}

50

【0244】

【化59】



10

【0245】

2, 3-ジヒドロインドール-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル (CAS 528862-00-2; Tetrahedron 59(6), 747, 2003) を、実施例 2 1 Bに記載の手順を使用して加水分解した。標記化合物を、2, 3-ジヒドロインドール-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル (CAS 177201-79-5) から実施例 1 に記載の手順と同様に調製し、白色の固体 (32 mg) として得た。MS: 501. 1 (M-H)⁻

【0246】

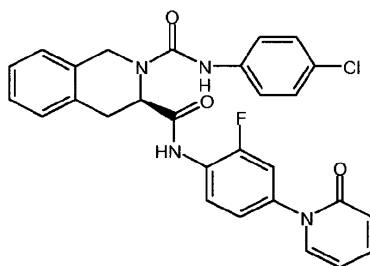
20

実施例 2 5

(R)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2, 3-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 3-{[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}

【0247】

【化60】



30

【0248】

(R)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2, 3-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル (CAS 115962-35-1) および 1-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-1H-ピリジン-2-オン (CAS 536747-52-1) から出発し、実施例 1 に記載の手順を使用して、(R)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2, 3-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 3-{[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド} を白色の固体 (112 mg) として得た。MS: 517. 3 (M+H)⁺

40

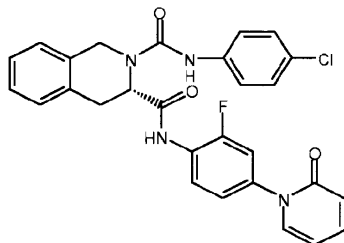
【0249】

実施例 2 6

(S)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2, 3-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 3-{[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}

【0250】

【化 6 1】



【0 2 5 1】

(S)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2,3-ジカルボン酸 2-tert-
ブチルエステル (CAS 78879-20-6) および 1-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-
1H-ピリジン-2-オン (CAS 536747-52-1) から出発し、実施例 1 に記載の手順を
使用して、(S)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2,3-ジカルボン酸 2-
[(4-クロロフェニル)-アミド] 3-{[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2
H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド} を白色の固体 (24mg) として得た。
MS: 517.4 (M+H)⁺

10

【0 2 5 2】

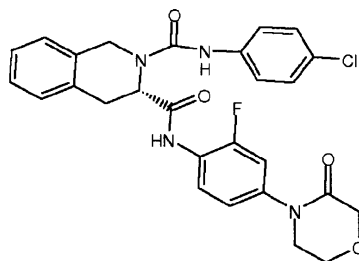
実施例 27

(S)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2,3-ジカルボン酸 2-[(4-
クロロフェニル)-アミド] 3-{[2-フルオロ-4-(3-オキソ-モルホリン-
4-イル)-フェニル]-アミド}

20

【0 2 5 3】

【化 6 2】



30

【0 2 5 4】

(S)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2,3-ジカルボン酸 2-tert-
ブチルエステル (CAS 78879-20-6) および 4-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-
モルホリン-3-オン (CAS 742073-22-9) から出発し、実施例 1 に記載の手順を使用
して、(S)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2,3-ジカルボン酸 2-[(
4-クロロフェニル)-アミド] 3-{[2-フルオロ-4-(3-オキソ-モルホ
リン-4-イル)-フェニル]-アミド} を白色の固体 (51mg) として得た。MS: 5
23.3 (M+H)⁺

【0 2 5 5】

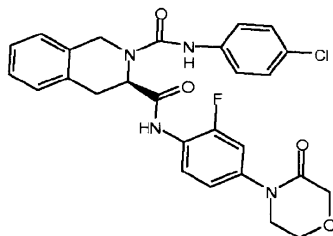
実施例 28

(R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2,3-ジカルボン酸 2-[(4-
クロロフェニル)-アミド] 3-{[2-フルオロ-4-(3-オキソ-モルホリン-
4-イル)-フェニル]-アミド}

40

【0 2 5 6】

【化 6 3】



【0 2 5 7】

(R) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2, 3 - ジカルボン酸 2 - tert -
ブチルエステル (CAS 115962-35-1) および 4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル)
- モルホリン - 3 - オン (CAS 742073-22-9) から出発し、実施例 1 に記載の手順を使用
して、(R) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2, 3 - ジカルボン酸 2 -
[(4 - クロロフェニル) - アミド] 3 - { [2 - フルオロ - 4 - (3 - オキソ - モル
ホリン - 4 - イル) - フェニル] - アミド} を白色の固体 (71 mg) として得た。MS:
523.3 (M+H)⁺

10

【0 2 5 8】

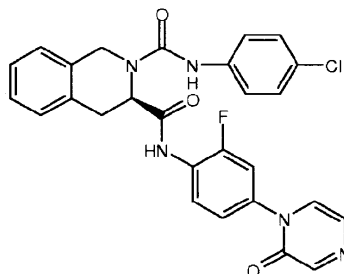
実施例 29

(R) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2, 3 - ジカルボン酸 2 - [(4 -
クロロフェニル) - アミド] 3 - { [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 H - ピラジ
ン - 1 - イル) - フェニル] - アミド}

20

【0 2 5 9】

【化 6 4】



30

【0 2 6 0】

(R) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2, 3 - ジカルボン酸 2 - tert -
ブチルエステル (CAS 115962-35-1) および 1 - (4 - アミノフェニル) - 1 H - ピラ
ジン - 2 - オン (CAS 4444002-64-6) から出発し、実施例 1 に記載の手順を使用して、(R)
- 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2, 3 - ジカルボン酸 2 - [(4 - ク
ロロフェニル) - アミド] 3 - { [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 H - ピラジ
ン - 1 - イル) - フェニル] - アミド} を白色の固体 (5 mg) として得た。MS: 518.
4 (M+H)⁺

【0 2 6 1】

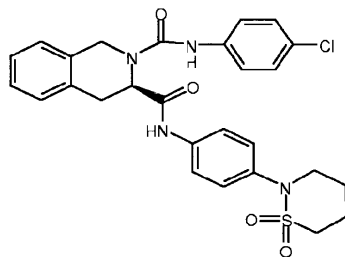
実施例 30

(R) - N² - (4 - クロロフェニル) - N³ - [4 - (1, 1 - ジオキシド - 1, 2 -
チアジナ - 2 - イル) フェニル] - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2, 3 (1H) -
ジカルボキサミド

40

【0 2 6 2】

【化 6 5】



【0 2 6 3】

10

(R)-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソキノリン-2, 3-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル (CAS 115962-35-1) および 4-(1, 1-ジオキシド-1, 2-チアジナン-2-イル) アニリン (CAS 37441-49-9) から出発し、実施例 1 に記載の手順を使用して、標記化合物を白色の固体 (76 mg) として得た。MS: 539.5 (M+H)⁺

【0 2 6 4】

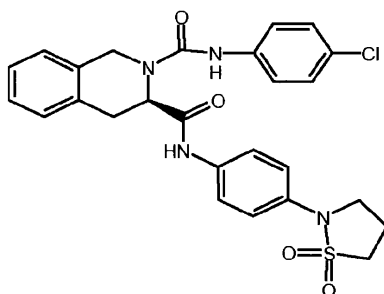
実施例 3 1

(R)-N²-(4-クロロフェニル)-N³-[4-(1, 1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)フェニル]-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2, 3(1H)-ジカルボキサミド

【0 2 6 5】

20

【化 6 6】



30

【0 2 6 6】

(R)-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソキノリン-2, 3-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル (CAS 115962-35-1) および 4-(1, 1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル) アニリン (CAS 90556-91-5) から出発し、実施例 1 に記載の手順を使用して、標記化合物を白色の固体 (82 mg) として得た。MS: 525.3 (M+H)⁺

【0 2 6 7】

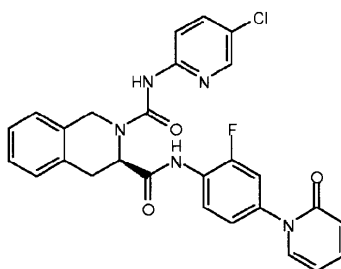
実施例 3 2

(R)-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソキノリン-2, 3-ジカルボン酸 2-[[(5-クロロピリジン-2-イル)-アミド] 3-{[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2 H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}]

40

【0 2 6 8】

【化 6 7】



50

【0269】

(R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2,3-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル (CAS 115962-35-1) および 1-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-1H-ピリジン-2-オン (CAS 536747-52-1) から出発し、実施例2に記載の手順を使用して、(R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2,3-ジカルボン酸 2-[(5-クロロピリジン-2-イル)-アミド] 3-{[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド} を白色の固体 (107mg) として得た。MS: 518.3 (M+H)⁺

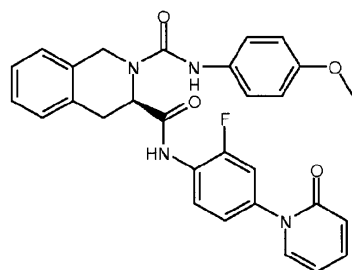
【0270】

実施例33

(R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2,3-ジカルボン酸 3-{[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド} 2-[(4-メトキシフェニル)-アミド]

【0271】

【化68】



【0272】

(R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2,3-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル (CAS 115962-35-1) および 1-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-1H-ピリジン-2-オン (CAS 536747-52-1) から出発し、実施例1に記載の手順を使用して、4-メトキシフェニルイソシアナートを用いて、(R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2,3-ジカルボン酸 3-{[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド} 2-[(4-メトキシフェニル)-アミド] を白色の固体 (121mg) として得た。MS: 530.2 (M+NH₄)⁺

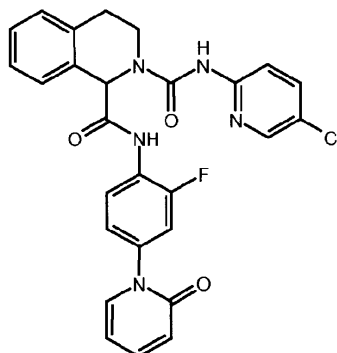
【0273】

実施例34

3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-1,2-ジカルボン酸 2-[(5-クロロピリジン-2-イル)-アミド] 1-{[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}

【0274】

【化69】



【0275】

標記化合物を、3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-1, 2-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル (CAS 166591-85-1; European Journal of medicinal chemistry 36(3), 265, 2001) から実施例 2 に記載の手順を使用して合成して、白色の固体 (73 mg) を得た。MS: 518.3 (M+H)⁺

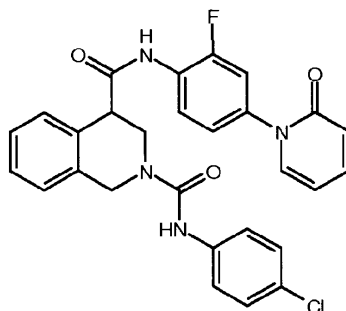
【0276】

実施例 35

3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2, 4-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 4-{[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}

【0277】

【化70】



【0278】

A 3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2, 4-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル 4-メチルエステル

ジクロロメタン 2 ml 中の 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-4-カルボン酸メチル (98 mg; CAS 681448-82-8; Synthetic Communications 34, 137, 2004) の溶液に、Boc₂O (223 mg)、DIPEA (0.26 ml) および DMAP (6 mg) を氷冷下で順次加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、AcOEt で希釈し、1M HCl、1M NaOH およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させ、クロマトグラフィー (シリカゲル、AcOEt/ヘプタン 1/1) に付して、標記化合物を黄色の油状物 (135 mg) として得た。MS: 292.1 (M+H)⁺

【0279】

B 3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2, 4-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル

上記化合物 (130 mg) を、メタノール 2 ml 中の 1M NaOH (1 ml) で室温で 18 時間処理した。反応混合物を tBuOMe で 2 回洗浄し、水層を pH 3 に酸性化し、AcOEt で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させて、黄色の固体 (100 mg) を得た。MS: 300.0 (M+Na)⁺

【0280】

C 3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2, 4-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 4-{[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}

標記化合物を 3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2, 4-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステルから実施例 1 に記載の手順を使用して合成して、白色の固体 (30 mg) を得た。MS: 534.3 (M+NH₄)⁺

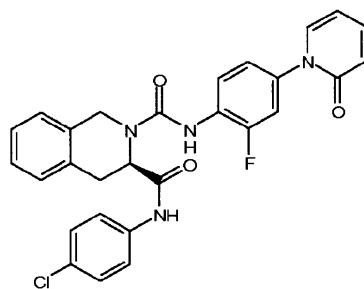
【0281】

実施例 36

(R)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2, 3-ジカルボン酸 3-[(4-クロロフェニル)-アミド] 2-{[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}

【0282】

【化 7 1】



10

【0283】

A (R)-3-(4-chlorophenylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

DMSO 10 ml中の(R)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2,3-dicarboxylic acid 2-tert-butyl ester (1 g)の溶液に、HATU (2.74 g)、HOBt (0.98 g)、4-chloroaniline (0.54 g)およびDIPEA (1.85 ml)を氷冷下で順次加えた。0℃で1時間および室温で16時間攪拌した後、反応混合物をAcOEtで希釈し、10%クエン酸溶液、10%NaHCO₃およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させ、クロマトグラフィー（シリカゲル、AcOEt／ヘプタン、3／2）に付して、黄色の固体(1.36 g)を得た。MS: 409.3 (M+Na)⁺

20

【0284】

B (R)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid (4-chlorophenyl)-amide

(R)-3-(4-chlorophenylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (1.36 g)から出発し、実施例1に記載の手順を使用して、標記化合物を黄色の固体(0.933 g)として得た。MS: 287.1 (M+H)⁺

【0285】

C (R)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2,3-dicarboxylic acid 3-[(4-chlorophenyl)-amide] 2-{[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide}

30

DMF 2 ml中の(R)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid (4-chlorophenyl)-amide (70 mg)、DIPEA (0.06 ml)および[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl] carbamic acid-4-nitrophenyl ester (99 mg; 1-(4-amino-3-fluorophenyl)-1H-pyridin-2-oneからジクロロメタン中の4-nitrophenyl chloroformateおよびピリジンとの反応により調製)の溶液を80℃で1時間加熱した。反応混合物をAcOEtで希釈し、1M NaOHおよびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させ、クロマトグラフィー（シリカゲル、AcOEt）に付して、標記化合物を白色の固体(13 mg)として得た。MS: 534.3 (M+NH₄)⁺

40

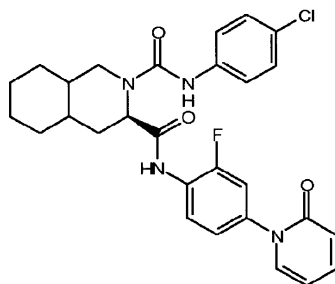
【0286】

実施例 37

(3R)-octahydroisoquinoline-2,3-dicarboxylic acid 2-[(4-chlorophenyl)-amide] 3-{[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide}

【0287】

【化 7 2】



【0288】

10

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸の水素化および中間体のboc化により調製したオクタヒドロイソキノリン-2, 3-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル (CAS 312639-54-6) から出発し、実施例1に記載の手順を使用して、(3R)-オクタヒドロイソキノリン-2, 3-ジカルボン酸 2-[(4-クロロフェニル)-アミド] 3-{[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド} を淡黄色の固体 (3.6 mg) として得た。MS: 525.5 (M+H)⁺

【0289】

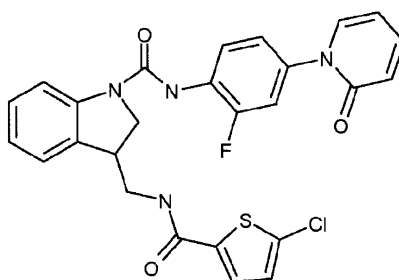
実施例38

3-{[(5-クロロチオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-2, 3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸 [2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド

20

【0290】

【化 7 3】



30

【0291】

A (2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-メタノール

メタノール 20 ml 中の 2, 3-ジヒドロインドール-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル (740 mg; CAS 528862-00-2; Tetrahedron 59(6), 747, 2003) の溶液に、ホウ化水素ナトリウム (810 mg) を氷冷下で加えた。反応混合物を 0℃ で 2 時間および周囲温度でアルゴン下さらに 3 時間攪拌した。粗反応混合物を NH₄Cl / AcOEt 200 ml に注ぎ、相を分離した。有機相を 1M NaOH およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、AcOEt / ヘプタン、2 / 1) により精製して、(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-メタノール (562 mg) を無色の油状物として得た。MS: 250.3 (M+H)⁺

40

【0292】

B メタンスルホン酸 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イルメチルエステル
メタンスルホンクロリド (0.38 ml) を、CH₂Cl₂ 5 ml 中の (2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-メタノール (540 mg) および DIPEA (0.90 ml) の冷却溶液に加えた。反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、1M HCl / 氷およびブラインで洗浄した。水相を CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。メタンスルホン酸 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル

50

メチルエステルの油状残渣 (714 mg) を、次の工程に、精製せずに使用した。MS : 328.3 (M+H)⁺

【0293】

C 3-アジドメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール

DMF 15 ml中のメタンスルホン酸 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イルメチルエステル (710 mg) および NaN₃ (155 mg) の溶液を、50℃で18時間加熱した。反応混合物を蒸発させ、クロマトグラフィー (シリカゲル、AcOEt/ヘプタン、1/3) に付して、3-アジドメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール (364 mg) を無色の油状物として得た。MS-EI : 274.2 (M)

【0294】

D (2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-メチルアミン

メタノール8 ml中の3-アジドメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール (340 mg) および Pd/C 10% (40 mg) の懸濁液を、水素雰囲気下 (10 bar) 室温で24時間激しく攪拌した。触媒を濾過し、溶媒を蒸発させて、(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-メチルアミンの無色の油状物 (273 mg) を得た。MS : 249.4 (M+H)⁺

【0295】

E 3-{ [(5-クロロ-チオフエン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

THF 10 ml中の (2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-メチルアミン (350 mg)、5-クロロ-2-チオフエンカルボン酸 (275 mg)、DIPEA (0.48 ml) および BOP (935 mg) の溶液を、室温で4時間攪拌した。反応混合物を AcOEt で希釈し、1M HCl、1M NaOH およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させ、クロマトグラフィー (シリカゲル、AcOEt/ヘプタン、2/3) に付して、3-{ [(5-クロロ-チオフエン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色の固体 (475 mg) として得た。MS : 393.1 (M)⁺

【0296】

F (3R)-5-クロロ-チオフエン-2-カルボン酸 (2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イルメチル)-アミドおよび (3S)-5-クロロ-チオフエン-2-カルボン酸 (2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イルメチル)-アミド

ジオキサン8 ml中の 3-{ [(5-クロロ-チオフエン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (470 mg) の溶液に、4M HCl/ジオキサン3 mlを加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌し、AcOEtで抽出した。水層をNaOHで塩基性化し (pH9)、AcOEtで2回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させ、クロマトグラフィー (Chiralcel OD; 20% エタノール/ヘプタン) に付して、5-クロロ-チオフエン-2-カルボン酸 (2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イルメチル)-アミドの2個のエナンチオマーを白色の固体 (97 mg および 93 mg) として得た。MS : 292.9 (M)⁺

【0297】

G (3S)-3-{ [(5-クロロ-チオフエン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-カルボン酸 [2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド

DMF 5 ml中の (5R)-5-クロロ-チオフエン-2-カルボン酸 (2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イルメチル)-アミド (40 mg)、DIPEA (0.04 ml) および [2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]カルバミン酸-4-ニトロ-フェニルエステル (55 mg; 1-(4-アミノ-3-フルオロ-フェニル)-1H-ピリジン-2-オンからジクロロメタン中の4-ニトロフェニル-クロロホルマートおよびピリジンとの反応により調製) の溶液を、80℃で1.

10

20

30

40

50

5時間加熱した。反応混合物をAcOEtで希釈し、1M NaOHおよびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させ、クロマトグラフィー（シリカゲル、AcOEt）に付して、(3S)-3-{[(5-クロロ-2-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸 [2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミドを褐色の固体(72mg)として得た。MS: 523.0 (M+H⁺)⁺

【0298】

H (3R)-3-{[(5-クロロ-2-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸 [2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド

10

標記化合物を、(5S)-5-クロロ-2-チオフェン-2-カルボン酸 (2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イルメチル)-アミドから、38G)に記載と同様の手順で、褐色の固体(73mg)として得た。MS: 523.0 (M+H⁺)⁺

【0299】

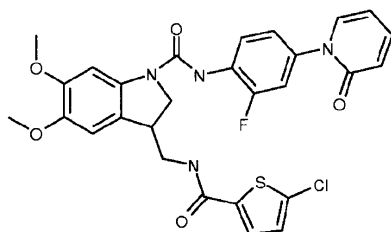
実施例39

3-{[(5-クロロ-2-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-5,6-ジメトキシ-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸 [2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド

【0300】

【化74】

20



【0301】

A ベンジルー(5,6-ジメトキシ-1H-インドール-3-イルメチル)-アミン
メタノール30ml中の市販の5,6-ジメトキシ-1H-インドール-3-カルバルデヒド(1.5g; CAS 142769-27-5)およびベンジルアミン(1.2ml)の溶液を2時間還流し、次に冷却し、ホウ化水素ナトリウム(415mg)を加えた。氷冷下で0.5時間攪拌した後、反応混合物を氷/水に注ぎ、メタノールを蒸発させた。褐色の残渣をジクロロメタンおよびNaHCO₃と共に振とうし、有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮し、続いて、ベンジルルー(5,6-ジメトキシ-1H-インドール-3-イルメチル)-アミンを白色の固体(2.02g)として沈殿させた(tBuOMe/ヘプタン)。MS: 297.1 (M+H⁺)⁺

30

【0302】

B ベンジルー(5,6-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イルメチル)-アミン

40

THF 35ml中のベンジルルー(5,6-ジメトキシ-1H-インドール-3-イルメチル)-アミン(1g)の溶液に、ホウ化水素ナトリウム(638mg)を室温に加えた。混合物を加熱還流し、三フッ化ホウ素-エチルエーテル(0.425ml)で処理し、還流下で、0.75時間攪拌した。完全に蒸発させた後、粗生成物を1.25M HCl/エタノール(60ml)で処理し、還流温度で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水で希釈し、(NaOHで)塩基性化した。水相をジクロロメタンで2回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させ、クロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール、9/1）に付して、ベンジルルー(5,6-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イルメチル)-アミンの褐色の油状物(867mg)を得た。MS: 299.2 (M+H⁺)⁺

50

【0303】

C C- (5, 6-ジメトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -メチルアミン

メタノール 10 ml 中のベンジル- (5, 6-ジメトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イルメチル) -アミン (500 mg) を Pd/C 10% (50 mg) と室温で水素化し、濾過して (デカライト)、C- (5, 6-ジメトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -メチルアミンの褐色の油状物 (346 mg) を得た。MS: 209.0 (M+H⁺)⁺

【0304】

D 5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸 (5, 6-ジメトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イルメチル) -アミド

アセトニトリル 3 ml 中の C- (5, 6-ジメトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -メチルアミン (50 mg) および DIPEA (0.123 ml) の冷却溶液に、EDC (69 mg)、HOBt (49 mg) および 5-クロロ-2-チオフェンカルボン酸 (39 mg) を順次加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。抽出 (1M NaOH、ブライン/CH₂Cl₂) およびクロマトグラフィー (シリカゲル; AcOEt/メタノール、19/1) により、5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸 (5, 6-ジメトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イルメチル) -アミドを黄色の固体 (34 mg) として得た。MS: 353.3 (M+H⁺)⁺

【0305】

E 3- { [(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル) -アミノ] -メチル} -5, 6-ジメトキシ-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-カルボン酸 [2-フルオロ-4- (2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル) -フェニル] -アミド

実施例 38 G と同様に、3- { [(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル) -アミノ] -メチル} -5, 6-ジメトキシ-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-カルボン酸 [2-フルオロ-4- (2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル) -フェニル] -アミド (18 mg) を、5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸 (5, 6-ジメトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イルメチル) -アミド (30 mg) から褐色の固体として得た。MS: 583.4 (M+H⁺)⁺

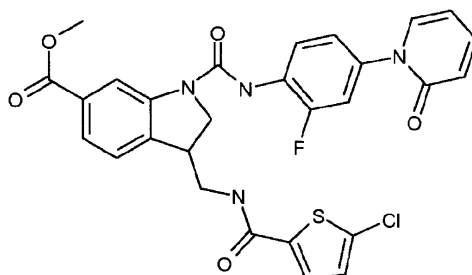
【0306】

実施例 40

3- { [(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル) -アミノ] -メチル} -1- [2-フルオロ-4- (2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル) -フェニルカルバモイル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル

【0307】

【化 75】



【0308】

市販の 3-ホルミルインドール-6-カルボン酸メチル (CAS 133831-28-4) から出発し、実施例 39 の記載と同様の手順を使用して、3- { [(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル) -アミノ] -メチル} -1- [2-フルオロ-4- (2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル) -フェニルカルバモイル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステルを白色の固体 (56 mg) として得た。MS: 581.2

(M+H⁺)⁺

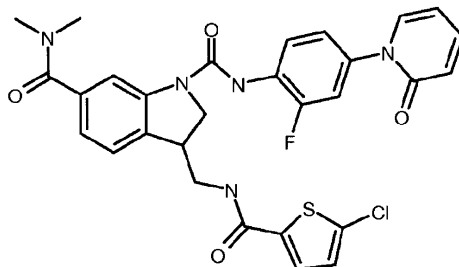
【0309】

実施例41

3- { [(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-2, 3-ジヒドロ-インドール-1, 6-ジカルボン酸 6-ジメチルアミド 1- { [2-フルオロ-4- (2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}

【0310】

【化76】



10

【0311】

A 3- { [(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸

3- { [(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (68mg; 実施例39A~39Dの記載と同様の手順で合成) の鹼化を、THF 2ml、MeOH 1mlおよび水0.5ml中の水酸化リチウム (9mg) で行った。反応混合物を室温で72時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、硫酸マグネシウムで処理し、濾過し、蒸発させて、淡黄色の固体 (77mg) を得た。MS: 335.3 (M-H)⁻

20

【0312】

B 3- { [(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸ジメチルアミド

アセトニトリル3ml中の3- { [(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (77mg) の懸濁液に、ジメチルアミン・HCl (74mg)、EDCI (65mg)、HOBT (46mg) およびDIPEA (0.23ml) を順次加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、1M NaOHおよびブラインで洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させて、黄色のガム状物 (49mg) を得た。MS: 364.1 (M+H⁺)⁺

30

【0313】

C 3- { [(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-2, 3-ジヒドロ-インドール-1, 6-ジカルボン酸 6-ジメチルアミド 1- { [2-フルオロ-4- (2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド}

3- { [(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸ジメチルアミド (49mg) から出発し、実施例38に記載の手順を使用して、標記化合物を白色の固体 (23mg) として得た。MS: 594.2 (M+H⁺)⁺

40

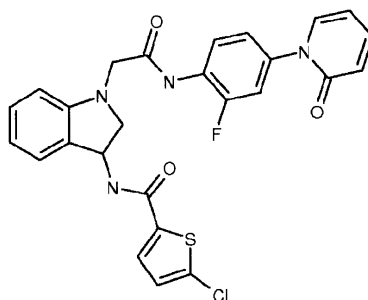
【0314】

実施例42

5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸 (1- { [2-フルオロ-4- (2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニルカルバモイル]-メチル}-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-アミド

【0315】

【化 77】



10

【0316】

A 2, 3-ジヒドロインドール-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル THF 30ml、メタノール15mlおよび水5ml中の2, 3-ジヒドロインドール-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル (4.2 g; CAS 528862-00-2; Tetrahedron 59(6), 747, 2003) を、水酸化リチウム (2 g) で室温で18時間処理した。反応混合物を1M HClおよびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させ、クロマトグラフィー (シリカゲル、AcOEt) に付して、2, 3-ジヒドロインドール-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステルを白色の固体 (3.6 g) として得た。MS: 264.3 (M+H⁺)⁺

【0317】

20

B 3-アミノ-2, 3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

80℃で加熱したジオキサン5ml中の2, 3-ジヒドロインドール-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル (540mg) の溶液に、DIPEA (0.42ml) およびDPPA (0.52ml) をシリンジを介して加えた。この温度で15分間加熱した後、反応混合物を1M KOH/碎氷30mlに注いだ。抽出 (AcOEt) およびクロマトグラフィー (シリカゲル、AcOEt) により、標記化合物を黄色の固体 (200mg) として得た。MS: 235.2 (M+H⁺)⁺

【0318】

C 3-[(5-クロロ-2-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-2, 3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

30

アセトニトリル2mlおよびDMF 0.2ml中の3-アミノ-2, 3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (200mg)、5-クロロ-2-チオフェンカルボン酸 (162mg)、DIPEA (0.40ml) およびBOP-Cl (254mg) の溶液を、室温で1時間攪拌した。反応混合物をAcOEtで希釈し、1M HCl、1M NaOHおよびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させ、クロマトグラフィー (シリカゲル、AcOEt/ヘプタン、1/1) に付して、3-[(5-クロロ-2-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-2, 3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色の固体 (264mg) として得た。MS: 396.1 (M+NH₄⁺)⁺

40

【0319】

D 5-クロロ-2-チオフェン-2-カルボン酸 (2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-アミド

TFA 10ml中の3-[(5-クロロ-2-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-2, 3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの溶液を、室温で2時間攪拌し、蒸発させた。抽出 (1M NaOH/AcOEt) およびクロマトグラフィー (シリカゲル; AcOEt) により、標記化合物を白色の固体 (523mg) として得た。MS: 279.1 (M+H⁺)⁺

【0320】

E 5-クロロ-2-チオフェン-2-カルボン酸 (1-{[2-フルオロ-4-(2-オ

50

キソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニルカルバモイル]-メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-アミド

THF 2ml中の5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸 (2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-アミド (90mg)の冷却溶液に、NaH (50mg)および2-ブロモ-N-[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アセトアミド (100mg; 1-(4-アミノ-3-フルオロ-フェニル)-1H-ピリジン-2-オンのジクロロメタン中のブロモアセチルブロミドおよびDIPPAとの反応により調製)を加えた。反応混合物を0℃で1時間および室温で18時間攪拌し、AcOEtで希釈し、水およびブラインで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させ、クロマトグラフィー(シリカゲル; AcOEt)に付して、5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸 (1-{[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニルカルバモイル]-メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-アミドを黄色の固体 (34mg)として得た。MS: 523.0 (M+H)⁺

10

【0321】

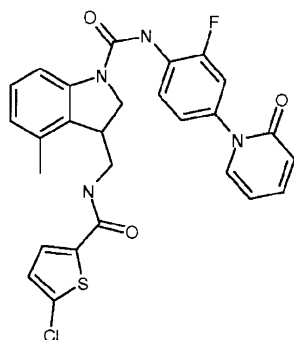
実施例43

3-{[(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-4-メチル-2,3-ジヒドロ-インドール-1-カルボン酸 [2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド

【0322】

【化78】

20



30

【0323】

A (2-ブロモ-3-メチル-フェニル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

THF 50ml中の2-ブロモ-3-メチル-フェニルアミン (1.06g; CAS 54879-20-8)、Boc₂O (3.73g)およびDMAP (69mg)を2時間還流した。反応混合物を濃縮し、続いて酸性で抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させた。粗生成物をメタノール50mlに取り、K₂CO₃ (2.36g)を加えた。懸濁液を2時間加熱還流し、室温で18時間攪拌し、蒸発させ、0.5M HCl/AcOEtで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、クロマトグラフィー(シリカゲル; AcOEt/ヘプタン、1/9)に付して、黄色の油状物 (1.38g)を得た。MS: 285/287 (M+H)⁺

40

【0324】

B (2-ブロモ-3-メチル-フェニル)-(3-クロロ-アリル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

(2-ブロモ-3-メチル-フェニル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.2g)をTHF 12mlに溶解し、臭化テトラブチルアンモニウム (67mg)、1,3-ジクロロプロペン (1.95ml)で順次処理し、アルゴン下、0℃で攪拌した。次に、水素化ナトリウム (275mg)を注意深く加えた。0℃で2時間および室温で2時間後、反応混合物を10%NH₄Clに注ぎ、AcOEtで二重に抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、クロマトグラフィー(シリカゲル; AcOEt/ヘプタン、1/9)により精製

50

した。(2-ブロモ-3-メチル-フェニル)-(3-クロロ-アリル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを黄色の油状物(1.55g)として得た。MS: 270/272 (M-C1、イソブチレン)⁺; 305/307 (M-イソブチレン)⁺; picなし 360 (M)⁺

【0325】

C 3-クロロメチル-4-メチル-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

1時間の間、アルゴンベンゼン120ml中の(2-ブロモ-3-メチル-フェニル)-(3-クロロ-アリル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(980mg)、AIBN(22mg)およびトリ-n-ブチルスズ水素化物(0.79ml)の溶液を通して、バブルした。反応混合物を3時間還流し、蒸発乾固し、クロマトグラフィー(シリカゲル; AcOEt/ヘプタン、1/9)に付して、3-クロロメチル-4-メチル-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを無色の油状物(327mg)として得た。MS: 281.3 (M)⁺

【0326】

D 3-アジドメチル-1,4-ジメチル-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

3-クロロメチル-4-メチル-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(307mg)をDMF 3mlに溶解し、アジ化ナトリウム(106mg)で、60℃で18時間処理した。反応混合物をAcOEtで希釈し、1M NaOHおよびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させ、クロマトグラフィー(シリカゲル; AcOEt/ヘプタン、1/9)により精製して、白色の固体(200mg)を得た。MS: 288.2 (M)⁺

【0327】

E 3-アミノメチル-1,4-ジメチル-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

THF 5ml中の3-アジドメチル-1,4-ジメチル-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(190mg)およびトリフェニルホスフィン(172mg)の溶液を、60℃で2時間撹拌した。水酸化アンモニウム(2ml)の溶液を加え、反応混合物を室温で18時間保った。1M NaOHおよびブラインで抽出し、続いて、クロマトグラフィー(シリカゲル、AcOEt/MeOH 9/1~3/1)に付して、標記化合物を無色の油状物(154mg)として得た。MS: 262.9 (M+H)⁺

【0328】

F 3-{[(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-1,4-ジメチル-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

3-アミノメチル-1,4-ジメチル-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(193mg)から出発し、実施例38Eに記載の手順を使用して、標記化合物を白色の残渣(205mg)として得た。MS: 407.1 (M+H)⁺

【0329】

G 5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸 (1,4-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イルメチル)-アミド

3-{[(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-1,4-ジメチル-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(193mg)を、ジクロロメタン 5mlおよびTFA 1.1mlで、室温で2時間処理した。反応混合物を1M NaOH/氷に注ぎ、ジクロロメタンで三重に抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させて、白色の泡状物(128mg)を得た。MS: 307.0 (M+H)⁺

【0330】

H 3-{[(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-4-メチル-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸 [2-フルオロ-4-(2-

10

20

30

40

50

オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド

5-クロロ-チオフエン-2-カルボン酸 (1, 4-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イルメチル)-アミド (60mg) から出発し、実施例38Gに記載の手順を使用して、標記化合物を白色の固体 (98mg) として得た。MS: 537.2 (M+H)⁺

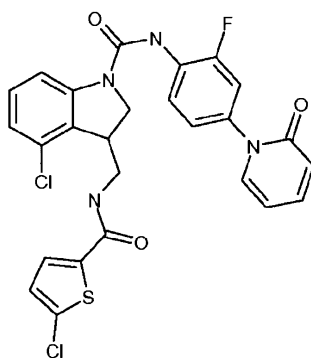
【0331】

実施例44

4-クロロ-3-{ [(5-クロロ-チオフエン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-2, 3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸 [2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド

【0332】

【化79】



【0333】

A 2-ブロモ-3-クロロフェニルアミン

トルエン5mlに溶解した2-ブロモ-3-クロロ安息香酸 (500mg; CAS 56961-26-3) から出発し、トリエチルアミン (0.3ml)、ジフェニルホスホリルアジド (0.69ml) およびtert-ブタノール (3.6ml) で処理し、80℃で2時間加熱した。さらなるtert-ブタノール (3.6ml) を加え、溶液を100℃で18時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固し、クロマトグラフィー (シリカゲル; AcOEt/ヘプタン、1/19) に付して、2-ブロモ-3-クロロフェニルアミンを白色の固体 (410mg) として得た。MS: 305/307 (M+H)⁺

【0334】

B (4-クロロ-3-{ [(5-クロロ-チオフエン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-2, 3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸 [2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミド

上記化合物から出発し、実施例43A~43Hに記載と同様の一連の工程を使用して、4-クロロ-3-{ [(5-クロロ-チオフエン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-2, 3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸 [2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル]-アミドを白色の固体 (144mg) として得た。MS: 557.0 (M+H)⁺

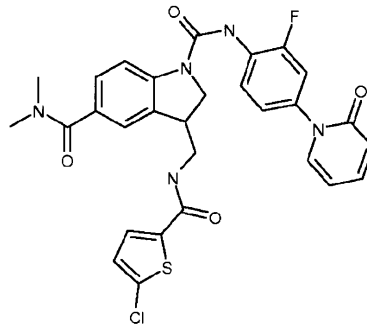
【0335】

実施例45

3-{ [(5-クロロ-チオフエン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-2, 3-ジヒドロインドール-1, 5-ジカルボン酸 5-ジメチルアミド 1-{ [2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル] アミド}

【0336】

【化 8 0】



10

【0 3 3 7】

4-アミノ-3-ヨード-安息香酸メチルエステル (25 g) から出発し、実施例 4 3 A~4 3 F に記載の一連の工程を使用して、中間体 3- { [(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-2, 3-ジヒドロインドール-1, 5-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 5-メチルエステルを無色の油状物 (270 mg) として得た。この生成物を、実施例 4 1 A~4 1 B、次に 3 8 F~3 8 G に記載と同様の手順で順次処理して、標記化合物 3- { [(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-2, 3-ジヒドロインドール-1, 5-ジカルボン酸 5-ジメチルアミド 1- { [2-フルオロ-4- (2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニル] アミド} を白色の固体 (37 mg) として得た。MS: 594. 3 (M+H⁺) +

20

【0 3 3 8】

実施例 A

下記の成分を含有するフィルムコートされる錠剤は常法により製造することができる：
成分 1 錠当たり

核：

式 (I) の化合物	10. 0 mg	200. 0 mg
微結晶セルロース	23. 5 mg	43. 5 mg
含水乳糖	60. 0 mg	70. 0 mg
ポビドン K30	12. 5 mg	15. 0 mg
デンプングリコール酸ナトリウム	12. 5 mg	17. 0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1. 5 mg	4. 5 mg
(核重量)	120. 0 mg	350. 0 mg

30

フィルムコート：

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3. 5 mg	7. 0 mg
ポリエチレングリコール 6000	0. 8 mg	1. 6 mg
タルク	1. 3 mg	2. 6 mg
酸化鉄 (黄色)	0. 8 mg	1. 6 mg
二酸化チタン	0. 8 mg	1. 6 mg

40

【0 3 3 9】

活性成分を篩にかけ、微結晶セルロースと混合し、混合物を水中のポリビニルピロリドンの溶液で顆粒化する。顆粒をデンプングリコール酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムと混合し、圧縮して、それぞれ 120 又は 350 mg の核を得る。核を上記フィルムコートの水溶液／懸濁液で被覆する (lacquer)。

【0 3 4 0】

実施例 B

下記の成分を含有するカプセル剤は常法により製造できる：
成分 1 カプセル当たり

式 (I) の化合物	25. 0 mg
------------	----------

50

乳糖	1 5 0 . 0 mg
トウモロコシデンプン	2 0 . 0 mg
タルク	5 . 0 mg

【0 3 4 1】

成分を篩にかけ、混合し、サイズ 2 のカプセルに充填する。

【0 3 4 2】

実施例 C

注射剤は、下記の組成を有してよい：

式 (I) の化合物	3 . 0 mg	
ポリエチレングリコール 4 0 0	1 5 0 . 0 mg	10
酢酸	pH 5 . 0 にするのに十分な量	
注射剤用水	1 . 0 ml になる量	

【0 3 4 3】

活性成分を、ポリエチレングリコール 4 0 0 と注射用水（一部）の混合物に溶解する。酢酸により pH を 5 . 0 に調整する。水の残量を加えて、容量を 1 . 0 ml に調整する。溶液を濾過し、適切な過剰量を使用してバイアルに充填し、滅菌する。

【0 3 4 4】

実施例 D

下記の成分を含有する軟ゼラチンカプセル剤は常法により製造できる：

カプセル剤内容物		20
式 (I) の化合物	5 . 0 mg	
黄色のロウ	8 . 0 mg	
水素化大豆油	8 . 0 mg	
部分水素化植物油	3 4 . 0 mg	
大豆油	1 1 0 . 0 mg	
カプセル剤内容物の重量	1 6 5 . 0 mg	
ゼラチンカプセル剤		
ゼラチン	7 5 . 0 mg	
グリセロール 8 5 %	3 2 . 0 mg	
K a r i o n 8 3	8 . 0 mg (乾燥物)	30
二酸化チタン	0 . 4 mg	
黄色酸化鉄	1 . 1 mg	

【0 3 4 5】

活性成分を、温かく溶融している他の成分に溶解し、混合物を適切な大きさの軟ゼラチンカプセルに充填する。充填した軟ゼラチンカプセル剤を、通常の手順に従って処理する。

【0 3 4 6】

実施例 E

下記の成分を含有するサッシェ剤は常法により製造できる：

式 (I) の化合物	5 0 . 0 mg	40
乳糖、微粉末	1 0 1 5 . 0 mg	
微結晶セルロース (AVICEL PH 102)	1 4 0 0 . 0 mg	
カルボキシメチルセルロースナトリウム	1 4 . 0 mg	
ポリビニルピロリドン K 3 0	1 0 . 0 mg	
ステアリン酸マグネシウム	1 0 . 0 mg	
風味添加剤	1 . 0 mg	

【0 3 4 7】

活性成分を、乳糖、微結晶セルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムと混合し、水中のポリビニルピロリドンの混合物で顆粒化する。顆粒をステアリン酸マグネシウム及び風味添加剤と混合し、サッシェに充填する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

<i>C 0 7 D 413/12</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 413/12</i>	
<i>C 0 7 D 413/14</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 413/14</i>	
<i>A 6 1 K 31/4439</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/4439</i>	
<i>A 6 1 K 31/444</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/444</i>	
<i>A 6 1 K 31/4725</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/4725</i>	
<i>A 6 1 K 31/496</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/496</i>	
<i>A 6 1 K 31/497</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/497</i>	
<i>A 6 1 K 31/5377</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/5377</i>	
<i>A 6 1 P 7/02</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 7/02</i>	
<i>A 6 1 P 9/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 9/00</i>	
<i>A 6 1 P 9/10</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 9/10</i>	
<i>A 6 1 P 35/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 9/10</i>	1 0 1
<i>C 0 7 D 417/12</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 35/00</i>	
<i>C 0 7 D 417/14</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 417/12</i>	
<i>A 6 1 K 31/541</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 417/14</i>	
		<i>A 6 1 K 31/541</i>	

- (72)発明者 ベーリンガー, マルクス
スイス国、ツェーハー 4 3 1 3 メーリン、ダッハスヴェーク 4
- (72)発明者 グレープケ, ツビンデン・カトリン
スイス国、ツェーハー 4 4 1 0 リースタル、ラウビベルクシュトラーク 6 1
- (72)発明者 ハープ, ヴォルフガンク
ドイツ国、7 9 5 4 0 レールラハ、フリドリッヘン・エンゲル・シュトラーク 5 1
- (72)発明者 パンデイ, ナレンドラ
ドイツ国、8 0 9 5 5 ミュンヘン、ヨーゼフ・ザイフリート・シュトラーク 3 4
- (72)発明者 リックリン, ファビアンヌ
フランス国、エフ 6 8 4 9 0 オンブール、アンパス・デ・スリジエ 6
- (72)発明者 シュタール, マルティン
ドイツ国、7 9 1 0 4 フライブルク、レルヒェンシュトラーク 2 8
- (72)発明者 シュミッツ, ペトラ
ドイツ国、7 9 6 9 1 ノイエンヴェーク、フオア・デア・ホイブロン 6

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 国際公開第 0 2 / 0 6 2 7 6 6 (WO, A 1)

特表 2 0 0 4 - 5 1 2 3 6 5 (JP, A)

特開平 0 8 - 0 5 9 6 5 5 (JP, A)

米国特許第 0 3 0 3 1 4 5 8 (US, A)

特表 2 0 0 2 - 5 1 4 1 6 2 (JP, A)

国際公開第 2 0 0 4 / 0 9 4 3 7 2 (WO, A 1)

特開 2 0 0 0 - 1 4 3 6 2 3 (JP, A)

国際公開第 2 0 0 5 / 0 5 8 8 2 3 (WO, A 1)

特表 2 0 0 5 - 5 0 6 9 7 0 (JP, A)

特開平 0 6 - 2 1 1 8 9 4 (JP, A)

HUSAIN, M. et al., Synthesis of 2,3-dihydro[2,3'-biindole]-1-carbonyl chloride and its derivatives, Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 1 9 8 4 年, Vol.23B, No.10, p.986-988

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07D 401/12

C07D 401/14

C07D 403/12

C07D 403/14

C07D 409/14

C07D 413/12

C07D 413/14

C07D 417/12

C07D 417/14

A61K 31/33-33/44

CAplus/REGISTRY(STN)