

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5396279号
(P5396279)

(45) 発行日 平成26年1月22日(2014.1.22)

(24) 登録日 平成25年10月25日(2013.10.25)

(51) Int. Cl.

F |

C 07 C	307/06	(2006.01)	C 07 C	307/06
A 6 1 K	31/197	(2006.01)	A 6 1 K	31/197
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P	7/02
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10

請求項の数 5 (全 105 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-539631 (P2009-539631)
(86) (22) 出願日	平成19年11月22日 (2007.11.22)
(65) 公表番号	特表2010-511641 (P2010-511641A)
(43) 公表日	平成22年4月15日 (2010.4.15)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2007/010101
(87) 國際公開番号	W02008/067909
(87) 國際公開日	平成20年6月12日 (2008.6.12)
審査請求日	平成22年10月26日 (2010.10.26)
(31) 優先権主張番号	102006057413.3
(32) 優先日	平成18年12月6日 (2006.12.6)
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)

(73) 特許権者 504456798
サノフイ
フランス国、エフ・75008・パリ、リ
ユ・ラ・ボエティ・54

(74) 代理人 100127926
弁理士 結田 純次

(74) 代理人 100105290
弁理士 三輪 昭次

(74) 代理人 100140132
弁理士 竹林 則幸

(74) 代理人 100091731
弁理士 高木 千嘉

最終頁に続く

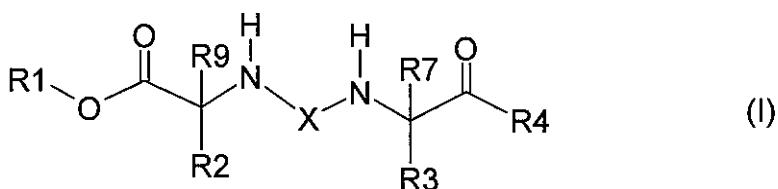
(54) 【発明の名称】 TAF I a阻害剤としての尿素及びスルファミド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式工：

【化 1】



10

「式中、

X は、 $-S(O)_2-$ であり；

R1は、

1) 水素原子；又は

2) - (C₁ - C₄) - アルキル ;

であり；

R2は、

1) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH₂ ;

2) - (C₀ - C₄) - アルキレン - ピリジル - NH₂;

20

3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - ピペリジニル - NH₂ ;
5) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C (= NH) - NH₂ ;
7) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C (= NH) - (C₁ - C₄) - アルキル ;
10) - (C₀ - C₄) - アルキレン - NH - C (O) - (C₁ - C₄) - アルキル ;
11) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₆ - C₁₄) - アリール : ここで、アリールは
 、無置換、又は - NH₂ で置換され、又は - NH₂ で及び R 1 5 で 1 回、 2 回若しくは 3 回
 置換される ;

であり ;

R 3 は、

1) - (C₁ - C₄) - アルキル ;
 2) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₈) - シクロアルキル ;
 3) - (C₁ - C₆) - アルキレン - アリール : ここで、アリールは、互いに独立に R 1
 5 で 1 回、 2 回又は 3 回置換される ;

R 4 は、 - N (R 6)₂ であり、ここで、 R 6 は、一方が水素原子であり、他方が、
 2) - (C₁ - C₆) - アルキル ;
 3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₁₂) - シクロアルキル : ここで、シクロ
 アルキルは、無置換、又は互いに独立に R 1 1 で、 1 回、 2 回、 3 回若しくは 4 回置換さ
 れる ;

6) - (C₀ - C₆) - アルキレン - アリール : ここで、アリール又はアルキレンは、無
 置換、又は互いに独立に R 1 1 により 1 回、 2 回若しくは 3 回置換される ;

8) 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレニル ;
11) - (C₀ - C₄) - アルキレン - CH (R 1 1) - C (O) - NH - CH (R 1 2
) - R 1 3 ;

であり ;

又は、 2 つの R 6 基は、それらが結合している N 原子と一緒に 4 ~ 9 個の環原子を有す
 る飽和、部分飽和又は芳香族の単環又は二環を形成し ;

R 7 は、水素原子又は - (C₁ - C₄) - アルキルであり ;

R 9 は、水素原子又は - (C₁ - C₄) - アルキルであり ;

R 1 1 及び R 1 2 は、同一又は異なり、そして互いに独立に、

1) 水素原子 ;
 2) - (C₁ - C₄) - アルキル ;

であり ;

R 1 3 は、

1) 水素原子 ;
 2) - (C₁ - C₄) - アルキル ;
 3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C (O) - O - R 1 4 ;

であり ;

R 1 4 は、 - (C₁ - C₄) - アルキルであり ; そして

R 1 5 は、水素原子、 - (C₁ - C₄) - アルキル、 - OH 、 - CF₃ 又はハロゲンであ
 る]

の化合物、又は式 I の化合物の立体異性体、又はこれらの形態の任意の比率での混合物、
 若しくは式 I の化合物の生理学的に許容される塩。

【請求項 2】

R 1 は、

1) 水素原子 ; 又は
 2) - (C₁ - C₄) - アルキル ;

であり ;

R 2 は、

1) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH₂ ;
 2) - (C₁ - C₄) - アルキレン - ピリジル - NH₂ ;

10

20

30

40

50

3) - (C₁ - C₄) - アルキレン - ピペリジニル - NH₂; 5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₆) - シクロアルキル - NH₂; 7) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C (= NH) - (C₁ - C₄) - アルキル; 11) - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニル: ここで、フェニルは、無置換、又は - NH₂で置換され、又は - NH₂で及び R 15 で 1 回、2 回若しくは 3 回置換される; であり;

R 3 は、

1) - (C₁ - C₄) - アルキル; 2) - (C₁ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₆) - シクロアルキル; 3) - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニル: ここで、フェニルは互いに独立に R 15 10 で 1 回、2 回若しくは 3 回置換される; であり;

R 4 は、N (R 6)₂ であり、ここで、R 6 は、一方が水素であり、他方が、

2) - (C₁ - C₄) - アルキル; 3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₁₂) - シクロアルキル: ここで、シクロアルキルは、シクロヘキシリ、シクロペンチル、シクロブチル、シクロプロピル、アダマントニル、1, 7, 7-トリメチルビシクロ [3.1.1] ヘプタニル、デカヒドロナフタレニル、テトラヒドロ-ナフタレニル、オクタヒドロ-4, 7-メタノインデニル又はビシクロ [2.2.1] ヘプタニルのグループから選択され、そしてここでシクロアルキルは、無置換、又は互いに独立に - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1 回、2 回、3 回若しくは 4 回置換され; 20

6) - (C₁ - C₆) - アルキレン - フェニル: ここで、フェニル又はアルキレンは、無置換、又は互いに独立に - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1 回若しくは 2 回置換される;

8) 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレニル; 11) - (C₀ - C₄) - アルキレン - CH (R 11) - C (O) - NH - CH (R 12) - R 13; であり;

又は、2 つの R 6 基は、それらが結合している N 原子と一緒に、ピロリジン、ピペリジン、2-アザビシクロ [3.2.2] ノナン及び 7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタンのグループから選択される単環又は二環を形成し; 30

R 7 は、水素原子又は - (C₁ - C₄) - アルキルであり;

R 9 は、水素原子又は - (C₁ - C₄) - アルキルであり;

R 11 及び R 12 は、同一又は異なり、そして互いに独立に、

1) 水素原子;

2) - (C₁ - C₄) - アルキル;

であり;

R 13 は、

1) 水素原子;

2) - (C₁ - C₄) - アルキル;

3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C (O) - O - R 14;

であり;

R 14 は、- (C₁ - C₄) - アルキルであり; そして

R 15 は、水素原子、- (C₁ - C₄) - アルキル、- OH、- CF₃ 又はハロゲンである; 請求項 1 に記載の式 I の化合物。

【請求項 3】

R 1 は、

1) 水素原子; 又は

2) - (C₁ - C₄) - アルキル;

であり;

R 2 は、

- 1) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH₂ ;
- 2) - (C₁ - C₄) - アルキレン - ピリジル - NH₂ ;
- 3) - (C₁ - C₄) - アルキレン - ピペリジニル - NH₂ ;
- 5) - (C₁ - C₄) - アルキレン - NH - C (= NH) - NH₂ ;
- 7) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C (= NH) - (C₁ - C₄) - アルキル ;
- 10) - (C₁ - C₄) - アルキレン - NH - C (O) - (C₁ - C₆) - アルキル ;
- 11) - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニル - NH₂ ;

であり；

R 3 は、

- 1) - (C₁ - C₄) - アルキル；
- 2) - (C₁ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₆) - シクロアルキル；
- 3) - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニル：ここで、フェニルは、無置換、又は - O H で置換される；

であり；

- R 4 は - N (R 6)₂ であり、ここで、R 6 は、一方が水素であり、他方が、
- 2) - (C₁ - C₆) - アルキル；
 - 3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₈) - シクロアルキル：ここで、シクロアルキルは、シクロヘキシリ、シクロペンチル、シクロプロピル、アダマンタニル、1 , 7 , 7 - トリメチルビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタニル、デカヒドロナフタレン、オクタヒドロ - 4 , 7 - メタノインデニル又はビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニルのグループから選択され、そしてここでシクロアルキルは、無置換、又は互いに独立に - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1回、2回若しくは3回置換される；
 - 6) - (C₀ - C₄) - アルキレン - フェニル：ここで、フェニル又はアルキレンは、無置換、又は互いに独立に - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1回若しくは2回置換される；

8) 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレニル；

11) - CH (R 11) - C (O) - NH - (C₁ - C₄) - アルキル；

であり；

又は、2つのR 6 基は、それらが結合しているN原子と一緒にになり、ピロリジン、2 - アザビシクロ [3 . 2 . 2] ノナン及び7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンのグループから選択される单環又は二環を形成し；

R 7 は、水素原子又は - (C₁ - C₄) - アルキルであり；

R 9 は、水素原子又は - (C₁ - C₄) - アルキルであり；

R 11 及び R 12 は、同一又は異なり、そして互いに独立に、

1) 水素原子；

2) - (C₁ - C₄) - アルキル；

であり；

R 13 は、

1) 水素原子；

2) - (C₁ - C₄) - アルキル；

であり；

R 14 は、 - (C₁ - C₄) - アルキルであり；そして

R 15 は、水素原子、 - (C₁ - C₄) - アルキル、 - OH 、 - CF₃ 又はハロゲンである；請求項 1 に記載の式 I の化合物。

【請求項 4】

(S) - 6 - アミノ - 2 - { (S) - 1 - [(S) - 1 - ((S) - 1 - メトキシカルボニル - 2 - メチル - プロピルカルバモイル) - 2 - メチル - プロピルカルバモイル] - 2 - フェニル - エチル } - スルファミジル) - ヘキサン酸；

(S) - 6 - アミノ - 2 - { 3 - [(R) - 1 - (ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2

10

20

30

40

50

- イルカルバモイル) - 2 - シクロヘキシル - エチル] - スルファミジル} - ヘキサン酸;
;

(S) - 6 - アミノ - 2 - [3 - ((S) - 1 - シクロヘキシルカルバモイル - 2 - フエニル - エチル) - スルファミジル] - ヘキサン酸;

(S) - 6 - アセトイミドイルアミノ - 2 - { [(S) - 2 - シクロヘキシル - 1 - ((1 R , 2 S , 4 R) - 1 , 7 , 7 - トリメチル - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イルカルバモイル) - エチルスルファミジル] } - ヘキサン酸;

3 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - [(S) - 2 - シクロヘキシル - 1 - ((1 R , 2 S , 4 R) - 1 , 7 , 7 - トリメチル - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イルカルバモイル) - エチルスルファミジル] - プロピオン酸エチル; 10

(S) - 6 - アミノ - 2 - { [(S) - 1 - ((1 R , 2 S , 4 R) - 1 , 7 , 7 - トリメチル - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イルカルバモイル) - プロピルスルファミジル] } - ヘキサン酸;

(S) - 2 - { [(S) - 2 - シクロヘキシル - 1 - ((1 R , 2 S , 4 R) - 1 , 7 , 7 - トリメチル - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イルカルバモイル) - エチルスルファミジル] } - 5 - グアニジノ - ペンタン酸;

(S) - 6 - アミノ - 2 - { [(S) - 2 - シクロブチル - 1 - ((1 R , 2 S , 4 R) - 1 , 7 , 7 - トリメチル - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イルカルバモイル) - エチルスルファミジル] } - ヘキサン酸;

(S) - 5 - アミノ - 2 - { 2 - シクロヘキシル - 1 - [(R) - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル) カルバモイル] - エチルスルファミジル}) - ペンタン酸; 20

(S) - 2 - { [(S) - 2 - シクロヘキシル - 1 - ((1 R , 2 S , 4 R) - 1 , 7 , 7 - トリメチル - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イルカルバモイル) - エチルスルファミジル] } - 6 - ヘキサノイルアミノヘキサン酸エチル;

(S) - 6 - アミノ - 2 - { [(S) - 1 - ((1 R , 2 S , 4 R) - 1 , 7 , 7 - トリメチル - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イルカルバモイル) - ブチルスルファミジル] } - ヘキサン酸;

(S) - 6 - アミノ - 2 - { [(S) - 3 - シクロヘキシル - 1 - ((1 R , 2 S , 4 R) - 1 , 7 , 7 - トリメチル - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イルカルバモイル) - プロピル - スルファミジル] - メチル} - ヘキサン酸; 30

(S) - 6 - アミノ - 2 - { [(S) - 2 - シクロヘキシル - 1 - (デカヒドロ - ナフタレン - 2 - イルカルバモイル) - エチルスルファミジル] } - ヘキサン酸;

(S) - 2 - { [(S) - 1 - (アダマンタン - 1 - イルカルバモイル) - 2 - シクロヘキシル - エチルスルファミジル] } - 6 - アミノ - ヘキサン酸;

(S) - 2 - [(S) - 2 - シクロヘキシル - 1 - ((1 R , 2 S , 4 R) - 1 , 7 , 7 - トリメチル - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イルカルバモイル) - エチルスルファミジル] - 3 - ピリジン - 3 - イル - プロピオン酸;

(S) - 2 - [(S) - 2 - シクロヘキシル - 1 - ((1 R , 2 S , 4 R) - 1 , 7 , 7 - トリメチル - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イルカルバモイル) - エチルスルファミジル] - 3 - ピリジン - 4 - イル - プロピオン酸; 40

(S) - 6 - アミノ - 2 - { [(S) - 2 - シクロヘキシル - 1 - ((1 S , 2 S , 3 S , 5 R) - 2 , 6 , 6 - トリメチル - ビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタ - 3 - イルカルバモイル) - エチルスルファミジル] } - ヘキサン酸;

(S) - 6 - アミノ - 2 - { [(S) - 2 - シクロヘキシル - 1 - (3 , 3 , 5 - トリメチル - シクロヘキシルカルバモイル) - エチルスルファミジル] } - ヘキサン酸;

(S) - 6 - アミノ - 2 - { [(S) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - シクロヘキシルカルバモイル) - 2 - シクロヘキシル - エチルスルファミジル] } - ヘキサン酸;

(S) - 6 - アミノ - 2 - { [(S) - 2 - シクロヘキシル - 1 - (3 - メチル - シクロヘキシルカルバモイル) - エチルスルファミジル] } - ヘキサン酸; 50

(S)-6-アミノ-2-{[(S)-2-シクロヘキシリ-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-トリメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルカルバモイル)-エチルスルファミジル]}-ヘキサン酸；

3-(6-アミノ-ピリジン-3-イルメチル)-2-[(S)-2-シクロヘキシリ-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-トリメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル-カルバモイル)-エチルスルファミジル]-プロピオン酸；

2-[(S)-2-シクロヘキシリ-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-トリメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルカルバモイル)-エチルスルファミジル]-3-ピペリジン-4-イル-プロピオン酸；

(S)-3-(4-アミノ-フェニル)-2-[(S)-2-シクロヘキシリ-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-トリメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルカルバモイル)-エチルスルファミジル]-プロピオン酸；

(S)-6-アミノ-2-[(S)-1-シクロヘキシリメチル-2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチルスルファミジル]}-ヘキサン酸；

(S)-5-アミノ-2-{[(S)-2-シクロヘキシリ-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-トリメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルカルバモイル)-エチルスルファミジル]}-ペンタン酸；

(S)-6-アミノ-2-{[(S)-2-シクロヘキシリ-1-((S)-1-イソブチルカルバモイル-2-メチル-プロピルカルバモイル)-エチルスルファミジル]}-ヘキサン酸；

(S)-6-アミノ-2-[(S)-2-シクロヘキシリ-1-イソブチルカルバモイル-エチルスルファミジル]}-ヘキサン酸；

(S)-6-アミノ-2-{[(S)-1-((1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルカルバモイル)-2-シクロヘキシリ-エチルスルファミジル]}-ヘキサン酸；

(S)-6-アミノ-2-{[(S)-2-シクロヘキシリ-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-トリメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルカルバモイル)-エチルスルファミジル]}-ヘキサン酸；

(S)-6-アミノ-2-{[(S)-1-((1S,4R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルカルバモイル)-2-シクロヘキシリ-エチルスルファミジル]}-ヘキサン酸；

(S)-6-アミノ-2-{[(S)-2-シクロヘキシリ-1-(オクタヒドロ-4,7-メタノ-インデン-5-イルカルバモイル)-エチルスルファミジル]}-ヘキサン酸；

(S)-6-アミノ-2-[(S)-1-tert-ブチルカルバモイル-2-シクロヘキシリ-エチルスルファミジル]}-ヘキサン酸；

(S)-2-{[(S)-1-(アダマンタン-1-イルカルバモイル)-2-フェニル-エチルスルファミジル]}-6-アミノ-ヘキサン酸；

(S)-6-アミノ-2-{[(S)-1-((1S,4R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルカルバモイル)-2-フェニル-エチルスルファミジル]}-ヘキサン酸；

(S)-2-{[(S)-1-(アダマンタン-1-イルカルバモイル)-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-エチルスルファミジル]}-6-アミノ-ヘキサン酸；

(S)-6-アミノ-2-{[(S)-2-フェニル-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-トリメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルカルバモイル)-エチルスルファミジル]}-ヘキサン酸；

(S)-6-アミノ-2-({[(S)-シクロヘキシリ-1,7,7-トリメチル

- ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - スルファミジル }) - ヘキサン酸 ;

(S) - 6 - アミノ - 2 - { [(S) - 2 - シクロヘキシリ - 1 - ((1 R , 2 R , 4 R) - 1 , 7 , 7 - トリメチル - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イルカルバモイル) - エチルスルファミジル] } - ヘキサン酸 ;

(S) - 6 - アミノ - 2 - { [(S) - 2 - シクロプロピル - 1 - ((1 R , 2 R , 4 R) - 1 , 7 , 7 - トリメチル - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イルカルバモイル) - エチルスルファミジル] } - ヘキサン酸 ;

(S) - 6 - アミノ - 2 - { [(S) - 2 - シクロヘキシリ - 1 - (3 , 5 - ジメチル - アダマンタン - 1 - イルカルバモイル) - エチルスルファミジル] } - ヘキサン酸 ;

(S) - 6 - アミノ - 2 - { [(S) - 2 - シクロヘキシリ - 1 - (3 - イソプロピル - アダマンタン - 1 - イルカルバモイル) - エチルスルファミジル] } - ヘキサン酸 ;

(S) - 6 - アミノ - 2 - { [(S) - 2 - シクロヘキシリ - 1 - ((1 R , 2 R , 4 R) - 1 , 7 , 7 - トリメチル - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イルカルバモイル) - エチルスルファミジル] } - ヘキサン酸 *tert* - ブチル ; 又は

(S) - 2 - { [(S) - 1 - (アダマンタン - 1 - イルカルバモイル) - 3 - メチル - ブチルスルファミジル] } - 6 - アミノ - ヘキサン酸 ;

である請求項 1 に記載の式 I の化合物。

【請求項 5】

有効含有量の請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の式 I の少なくとも 1 つの化合物と、
薬学的に適しており、かつ生理学的に許容される担体、添加物、及び / 又は他の活性成分
及び賦形剤を有する医薬品。 20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、酵素の T A F I a (活性化されたトロンビン活性化線溶阻害因子) を阻害する式 I の新規化合物、その製造法及び薬剤としてのその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

酵素 T A F I a は、例えばトロンビン活性化線溶阻害因子チモーゲン (T A F I) からトロンビン活性化を通して產生される。酵素 T A F I は、また、血漿プロカルボキシペプチダーゼ B 、プロカルボキシペプチダーゼ U 又はプロカルボキシペプチダーゼ R とも呼ばれる、カルボキシペプチダーゼ B に類似したプロ酵素である (非特許文献 1) 。 30

【0003】

凝血塊の形成において、トロンビンは、凝固カスケードの最終産物として生成され、可溶性の血漿フィブリノゲンから不溶性のフィブリンマトリックスへの変換を誘導する。同時に、トロンビンは、内因性線溶阻害因子 T A F I を活性化する。従って、活性化 T A F I (T A F I a) は、血栓形成及び血栓溶解の間に、トロンビンの作用を通してチモーゲン T A F I から產生される ; トロンビンとの複合体中のトロンボモジュリンは、この作用を約 1 2 5 0 倍増大させる。 T A F I a は、フィブリンフラグメントのカルボキシ末端で塩基性アミノ酸を切断する。プラスミノーゲンの結合部位としてのカルボキシ末端側のリシンの消失は、ひいては線維素溶解の阻害につながる。 T A F I a の効率的な阻害剤は、プラスミノーゲンのこれら高親和性リシン結合部位の消失を妨げ、このようにして、プラスミンによる内因性線維素溶解を支援する ; T A F I a 阻害剤は、線溶促進作用を有する。 40

【0004】

血中の止血を維持するために、血液凝固をもたらすメカニズム及び血塊の溶解をもたらすメカニズムが発達している ; これらは、平衡状態にある。平衡の障害が凝固に有利に働く場合、より大量のフィブリンが生産され、その結果、血栓形成の病理過程は、ヒトに重篤な病的状態をもたらす可能性がある。 50

【0005】

丁度、過度の凝固が血栓症によって引き起こされる重篤な病理状態をもたらす可能性があるように、抗血栓治療は、必要な止血血栓の形成を妨害することを通しての不必要な出血の危険性を伴う。TAFIaの阻害は、凝固及び血小板凝集に影響すること無く、内因性線維素溶解を増進、即ち障害された平衡を線維素溶解に有利に働くように変える。従って、臨床的に関連する血栓の形成に対抗すること及び既存の血塊の溶解を増大させることは、両方とも可能である。一方、止血血栓の形成は損なわれず、その結果出血性素因は恐らく見込まれない（非特許文献2）。

【0006】

TAFIaの阻害剤は、既に特許文献1に記載されている。

10

【0007】

本発明のTAFIa阻害剤は、血栓症、塞栓症、凝固能亢進又は線維化に関連した疾患に罹患するヒトにおける予防的及び治療的な使用に好適である。それらは、二次予防のために使用することができ、且つ急性及び長期治療の両者に好適である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】国際公開公報第2005/105781号

【非特許文献】

【0009】

20

【非特許文献1】L. Bajzar, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000, pages 2511 - 2518

【非特許文献2】Bouma et al., J. Thrombosis and Haemostasis, 1, 2003, pages 1566 - 1574

【発明の概要】

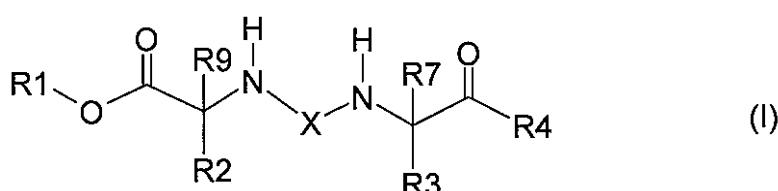
【発明が解決しようとする課題】

【0010】

従って、本発明は、血栓症、塞栓症、凝固能亢進又は線維化に関連する1つ又はそれ以上の疾患を予防、二次予防及び治療する薬剤を製造するための、式I：

【化1】

30



[式中、

Xは、-C(=O)-又は-S(=O)₂-であり；

R1は、

40

1)水素原子；

2)- (C₁-C₆) -アルキル；

3)- (C₀-C₄) -アルキレン-(C₃-C₁₂) -シクロアルキル；又は

4)- (C₁-C₆) -アルキレン-(C₆-C₁₄) -アリール；

であり；

R2は、式II：

- (A1)_m - A2 (II)

の基であって、ここで、

mは、整数0又は1であり；

A1は、

50

- 1) - (C H₂)_n - : ここで、nは、整数0、1、2又は3である；
 2) - N H - (C H₂)_n - : ここで、nは、整数0、1、2又は3である；
 3) - N H (C₁ - C₆) - アルキル - (C H₂)_n - : ここで、nは、整数0、1
 、2又は3である；
 4) - N H ((C₃ - C₆) - シクロアルキル) - (C H₂)_n - : ここで、nは、整
 数0、1、2又は3である；
 5) - O - (C H₂)_n - : ここで、nは、整数0、1、2又は3である；
 6) - (C H₂)_n - S O_x - : ここで、nは、整数0、1、2又は3であり、そして
 xは、整数0、1又は2である；

であり；

10

A 2は、

- 1) H e t : ここで、H e tは、一緒に連結した单環、二環又は三環系内に存在する4
 ~ 15個の環原子を有する4~15員環のヘテロ環系を意味し、そしてこれは酸素、窒素
 又は硫黄のシリーズからの、1、2、3又は4個の同一又は異なるヘテロ原子を含み、そ
 して無置換、又は互いに独立に、- (C₁ - C₃) - アルキル、ハロゲン、- N H₂、-
 C F₃若しくは- O - C F₃により、1回、2回若しくは3回置換される；

2) - (C₀ - C₆) - アルキレン - N H₂；

3) - (C₁ - C₆) - アルキレン - N H - C (= N H) - N H₂；

4) - (C₁ - C₆) - アルキレン - N H - C (= N H) - (C₁ - C₄) - アルキル
 ；

20

5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - O - N H - C (= N H) - N H₂；

6) - (C₀ - C₄) - アルキレン - N H - C (O) - (C₁ - C₆) - アルキル；

7) - (C₁ - C₆) - アルキレン - N H - C (O) - O - (C₁ - C₄) - アルキレ
 ン - アリール；ここで、アリールは、無置換、又は- N H₂で置換され、又は- N H₂で
 及びR 15で1回、2回若しくは3回置換される；

8) - (C₃ - C₈) - シクロアルキル - N H₂；又は

9) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₆ - C₁ - C₄) - アリール：ここで、アリール
 は、無置換、又は- N H₂で置換され、又は- N H₂で及びR 15で1回、2回若しくは
 3回置換される；

であり；

30

R 3は、

- 1) - (C₁ - C₆) - アルキル；
 2) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₁ - C₂) - シクロアルキル；
 3) - (C₁ - C₆) - アルキレン - (C₆ - C₁ - C₄) - アリール：ここで、アリール
 は、互いに独立に、R 15で、1回、2回又は3回置換される；

4) - (C₀ - C₈) - アルキレン - N (R 5) - P G ；

5) - (C₁ - C₆) - アルキレン - N H - C (O) - O - (C₁ - C₄) - アルキレ
 ン - アリール：ここで、アリールは、互いに独立に、R 15で1回、2回又は3回置換さ
 れる；

6) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₆ - C₁ - C₄) - アリール - (C₀ - C₄) -
 アルキレン - N (R 5) - P G ；

7) - (C₀ - C₈) - アルキレン - O - P G ；

8) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₆ - C₁ - C₄) - アリール - (C₀ - C₄) -
 アルキレン - O - P G ；

9) - (C₀ - C₈) - アルキレン - C (O) - O - P G ；

10) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₆ - C₁ - C₄) - アリール - (C₀ - C₄) -
 アルキレン - C (O) - O - P G ；又は

11) 水素原子；

であり；

R 4は、- N (R 6)₂であり、ここで、R 6は同一又は異なり、そして互いに独立に

50

- 1) 水素原子；
 2) - (C₁ - C₆) - アルキル；
 3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C_{1,2}) - シクロアルキル：ここで、シクロアルキルは無置換、又は互いに独立に、R_{1,1}、ハロゲン、- C(O) - O - R_{1,1}
 、- (C₁ - C₄) - アルキル - O - R_{1,1}若しくは - O - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1回、2回、3回若しくは4回置換される；
 4) - (C₀ - C₆) - アルキレン - (C₆ - C_{1,4}) - アリール：ここで、アリール及びアルキレンは無置換、又は互いに独立に、R_{1,1}、ハロゲン、- C(O) - O - R_{1,1}、- (C₁ - C₄) - アルキル - O - R_{1,1}、- C(O) - N(R₈)₂若しくは - O - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1回、2回、3回若しくは4回置換される；
 5) - (C₀ - C₈) - アルキレン - N(R₅) - PG；
 6) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₆ - C_{1,4}) - アリール - (C₀ - C₄) - アルキル - N(R₅) - PG；
 7) - (C₀ - C₈) - アルキレン - O - PG；
 8) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₆ - C_{1,4}) - アリール - (C₀ - C₄) - アルキル - O - PG；
 9) - (C₀ - C₈) - アルキレン - C(O) - O - R_{1,1}；
 10) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₆ - C_{1,4}) - アリール - (C₀ - C₄) - アルキル - C(O) - O - PG；
 11) - (C₀ - C₄) - アルキレン - Het：ここで、Hetは、一緒に連結した、单環、二環又は三環系内に存在する4~15個の環原子を有する4~15員環のヘテロ環系を意味し、そしてこれは酸素、窒素又は硫黄のシリーズからの、1、2、3又は4個の、同一又は異なったヘテロ原子を含み、ここでHet又はアルキレンは、無置換、又は互いに独立に、R_{1,1}、ハロゲン、- C(O) - O - R_{1,1}、- (C₁ - C₄) - アルキル - O - R_{1,1}若しくは - O - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1回、2回若しくは3回置換される；
 12) - (C₁ - C₃) - フルオロアルキル；
 13) - (C₀ - C₄) - アルキレン - CH(R_{1,1}) - C(O) - NH₂；
 14) - (C₀ - C₄) - アルキレン - CH(R_{1,1}) - C(O) - NH - (C₁ - C₄) - アルキル；
 15) - (C₀ - C₄) - アルキレン - CH(R_{1,1}) - C(O) - NH - CH(R_{1,2}) - R_{1,3}；又は
 16) アミノ酸：ここで、アミノ酸の結合はペプチド結合で行なわれ、そしてアミノ酸のカルボキシル基は、無置換、又はPG若しくは - N(R₅)₂で置換される；
 であり；
 又は2つのR₆基は、それらが結合しているN原子と一緒に4~9個の環原子を有する飽和、部分飽和又は芳香族の单環又は二環を形成し、ここで、環は無置換、又は - (C₁ - C₄) - アルキル、- C(O) - O - R_{1,1}、ハロゲン、- (C₁ - C₄) - アルキル - O - R_{1,1}若しくはフェニルにより、1回若しくは2回置換され；
 R₅は、水素原子又は - (C₁ - C₆) - アルキルであり；
 PGは、アミノ、カルボキシルの、又はヒドロキシ官能基の保護基であり；
 R₇は、水素原子又は - (C₁ - C₆) - アルキルであり；
 R₈は、水素原子又は - (C₁ - C₆) - アルキルであり；
 R₉は、水素原子又は - (C₁ - C₆) - アルキルであり；
 R_{1,1}及びR_{1,2}は、同一又は異なり、そして互いに独立に、
 1) 水素原子；
 2) - (C₁ - C₆) - アルキル；
 3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - フェニル：ここで、フェニルは、無置換、又は互いに独立に、ハロゲン、- OH若しくは - O - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1回、

10

20

30

40

50

2回若しくは3回置換される；

4) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₁₋₂) - シクロアルキル：ここで、シクロアルキルは、無置換、又は互いに独立に、R₁₃、ハロゲン、-C(O)-O-R₁
3、- (C₁ - C₄) - アルキル-O-R₁₃、-O-(C₁ - C₄) - アルキル若しく
は - (C₀ - C₄) - アルキレン-フェニルにより、1回、2回、3回若しくは4回置換
される；

5) - (C₀ - C₄) - アルキレン-C(O)-N(R₁₃)₂；又は

6) - (C₀ - C₄) - アルキレン-インドリル；
であり、

R₁₃は、

1) 水素原子；

2) - (C₁ - C₄) - アルキル；

3) - (C₀ - C₄) - アルキレン-C(O)-O-R₁₄；

4) - (C₀ - C₄) - アルキレン-C(O)-R₁₄；又は

5) - (C₀ - C₄) - アルキレン-O-R₁₄；

であり；

R₁₄は、水素原子、- (C₁ - C₄) - アルキル、-NH₂又は-OHであり；そして

R₁₅は、水素原子、- (C₁ - C₄) - アルキル、-O-CF₃、-NH₂、-OH
、-CF₃又はハロゲンである]

の化合物、及び／又は式Iの化合物の立体異性体、及び／又はこれらの形態の任意の比率
での混合物、及び／又は式Iの化合物の生理学的に許容される塩の使用に関する。

【0011】

本発明は、また、Xが-C(O)-である式Iの化合物の使用に関する。

【0012】

本発明は、また、Xが-S(O)₂-である式Iの化合物の使用に関する。

【0013】

本発明は、また、式Iの化合物の使用であって、ここで、

Xは、-C(O)-であり；

R₁は、

1) 水素原子；又は

2) - (C₁ - C₄) - アルキル；

であり；

R₂は、

1) - (C₁ - C₆) - アルキレン-NH₂；

2) - (C₀ - C₄) - アルキレン-ピリジル-NH₂；

3) - (C₀ - C₄) - アルキレン-ピペリジニル-NH₂；

4) - (C₀ - C₄) - アルキレン-チアゾリル-NH₂；

5) - (C₁ - C₆) - アルキレン-NH-C(=NH)-NH₂；

6) - (C₀ - C₄) - アルキレン-(C₃ - C₈) - シクロアルキル-NH₂；

7) - (C₁ - C₆) - アルキレン-NH-C(=NH)-(C₁ - C₄) - アルキル
；

8) - (C₀ - C₄) - アルキレン-O-NH-C(=NH)-NH₂；

9) - (C₁ - C₆) - アルキレン-NH-C(O)-O-(C₁ - C₄) - アルキ
ン-アリール；ここで、アリールは、無置換、又は-NH₂で置換され、又は-NH₂で
及びR₁₅で1回、2回若しくは3回置換される；

10) - (C₀ - C₄) - アルキレン-NH-C(O)-(C₁ - C₄) - アルキル；

11) - (C₀ - C₄) - アルキレン-(C₆ - C₁₋₄) - アリール；ここで、アリ
ールは、無置換、又は-NH₂で置換され、又は-NH₂で及びR₁₅で1回、2回若しく
は3回置換される；又は

10

20

30

40

50

12) - (C₁ - C₄) - アルキレン - SO_x - (C₁ - C₄) - アルキレン - NH₂ : ここで、xは整数0、1又は2である;

であり;

R3は、

1) - (C₁ - C₄) - アルキル;

2) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₈) - シクロアルキル;

3) - (C₁ - C₆) - アルキレン - アリール: ここで、アリールは、互いに独立にR15で1回、2回又は3回置換される;

4) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(O) - O - (C₁ - C₄) - アルキレン - アリール: ここで、アリールは、互いに独立にR15で1回、2回又は3回置換される; 10

5) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - PG;

6) - (C₁ - C₆) - アルキレン - O - PG;

7) - (C₁ - C₆) - アルキル; 又は

8) 水素原子;

ここで、PGは、t-ブチル-、t-ブチルオキシカルボニル又はベンジルオキシカルボニルである;

であり;

R4は、-N(R6)₂であり、ここで、R6は、同一又は異なり、そして互いに独立に、 20

1) 水素原子;

2) - (C₁ - C₆) - アルキル;

3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₁₂) - シクロアルキル: ここで、シクロアルキルは、無置換、又は互いに独立にR11、ハロゲン、-C(O)-O-R11、- (C₁ - C₄) - アルキル-O-R11若しくは-O-(C₁ - C₄) - アルキルで、1回、2回、3回若しくは4回置換される;

4) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(R11)(R12) - (C₃ - C₁₂) - シクロアルキル: ここで、シクロアルキルは、無置換、又は互いに独立にR11、ハロゲン、-C(O)-O-R11、- (C₁ - C₄) - アルキル-O-R11若しくは-O-(C₁ - C₄) - アルキルで、1回、2回若しくは3回置換される; 30

5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - Het: ここで、Hetは、一緒に連結した単環、二環又は三環系内に存在する4~15個の環原子を有する4~15員環のヘテロ環系を意味し、そしてこれは酸素、窒素又は硫黄のシリーズからの、1、2、3又は4個の、同一又は異なるヘテロ原子を含み、ここでHet又はアルキレンは、無置換、又は互いに独立にR11、ハロゲン、-C(O)-O-R11、- (C₁ - C₄) - アルキル-O-R11若しくは-O-(C₁ - C₄) - アルキルにより、1回、2回若しくは3回置換される;

6) - (C₀ - C₆) - アルキレン - アリール: ここで、アリール又はアルキレンは、無置換、又は互いに独立にR11、ハロゲン、-C(O)-O-R11、- (C₀ - C₄) - アルキル-O-R11若しくは-O-(C₁ - C₄) - アルキルにより1回、2回若しくは3回置換される; 40

7) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(R11)(R12) - アリール: ここで、アリール又はアルキレンは、無置換、又は互いに独立にR11、ハロゲン、-C(O)-O-R11、- (C₀ - C₄) - アルキル-O-R11若しくは-O-(C₁ - C₄) - アルキルにより、1回、2回若しくは3回置換される;

8) 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレニル;

9) - (C₀ - C₄) - アルキレン - CH(R11) - C(O) - NH₂;

10) - (C₀ - C₄) - アルキレン - CH(R11) - C(O) - NH - (C₁ - C₄) - アルキル;

11) - (C₀ - C₄) - アルキレン - CH(R11) - C(O) - NH - CH(R11) - C(O) - NH - CH(R11); 50

2) - R 1 3 ;

1 2) - (C₀ - C₆) - アルキレン - C(O) - O - R 1 1 : ここで、アルキレンは、無置換、又は互いに独立に R 1 1 、ハロゲン、 - C(O) - O - R 1 1 、 - (C₁ - C₄) - アルキル - O - R 1 1 若しくは - O - (C₁ - C₄) - アルキルにより 1 回若しくは 2 回置換される ;

1 3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(R 1 1) (R 1 2) - C(O) - O - R 1 1 ; 又は

1 4) - (C₁ - C₃) - フルオロアルキル ;
であり ;

又は、 2 つの R 6 基は、それらが結合している N 原子と一緒に 4 ~ 9 個の環原子を有する飽和、部分飽和又は芳香族の単環又は二環を形成し、ここで、環は無置換、又は - (C₁ - C₄) - アルキル、 - C(O) - O - R 1 1 、ハロゲン、 - (C₁ - C₄) - アルキル - O - R 1 1 若しくはフェニルにより 1 回若しくは 2 回置換され ;

R 7 は、水素原子又は - (C₁ - C₄) - アルキルであり ;

R 9 は、水素原子又は - (C₁ - C₄) - アルキルであり ;

R 1 1 及び R 1 2 は、同一又は異なり、そして互いに独立に、

1) 水素原子 ;

2) - (C₁ - C₄) - アルキル ;

3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - フェニル : ここで、フェニルは無置換、又は互いに独立にハロゲン、 - OH 又は - O - (C₁ - C₄) - アルキルにより、 1 回、 2 回若しくは 3 回置換される ;

4) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C_{1,2}) - シクロアルキル : ここで、シクロアルキルは無置換、又は互いに独立に R 1 3 、ハロゲン、 - C(O) - O - R 1 3 、 - (C₁ - C₄) - アルキル - O - R 1 3 、 - O - (C₁ - C₄) - アルキル若しくは - (C₀ - C₄) - アルキレン - フェニルにより、 1 回、 2 回、 3 回若しくは 4 回置換される ;

5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - N (R 1 3)₂ ; 又は

6) - (C₀ - C₄) - アルキレン - インドリル ;

であり ;

R 1 3 は、

1) 水素原子 ;

2) - (C₁ - C₄) - アルキル ;

3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - O - R 1 4 ;

4) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - R 1 4 ; 又は

5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - O - R 1 4 ;

であり ;

R 1 4 は、水素原子、 - (C₁ - C₄) - アルキル、 - NH₂ 又は - OH であり ; そして

R 1 5 は、水素原子、 - (C₁ - C₄) - アルキル、 - O - CF₃ 、 - NH₂ 、 - OH 、 - CF₃ 又はハロゲンである ; 化合物の使用に関する。

【 0 0 1 4 】

本発明は、また、式 I の化合物の使用であって、ここで、

X は、 - C(O) - であり ;

R 1 は、

1) 水素原子 ; 又は

2) - (C₁ - C₄) - アルキル ;

であり ;

R 2 は、

1) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH₂ ;

10

20

30

40

50

2) - (C₁ - C₄) - アルキレン - ピリジル - NH₂ ;
 3) - (C₁ - C₄) - アルキレン - ピペリジニル - NH₂ ;
 4) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(=NH) - NH₂ ;
 5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₆) - シクロアルキル - NH₂ ;
 6) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(=NH) - (C₁ - C₄) - アルキル
 ;
 7) - (C₁ - C₄) - アルキレン - O - NH - C(=NH) - NH₂ ;
 8) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(O) - O - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニル : ここで、フェニルは、無置換、又は互いに独立に R₁₅ で、1回、2回若しくは3回置換される ;
 9) - (C₁ - C₄) - アルキレン - NH - C(O) - (C₁ - C₆) - アルキル ;
 10) - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニル : ここで、フェニルは、互いに独立に R₁₅ で、1回、2回若しくは3回置換される ;
 11) - (C₁ - C₄) - アルキレン - SO₂ - (C₁ - C₄) - アルキレン - NH₂
 ; 又は
 12) - (C₁ - C₄) - アルキレン - S - (C₁ - C₄) - アルキレン - NH₂ ;

であり ;

R₃ は、

1) - (C₁ - C₄) - アルキル ;
 2) - (C₁ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₆) - シクロアルキル ;
 3) - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニル : ここで、フェニルは無置換、又は - NH₂ で置換され、又は - NH₂ で及び R₁₅ で1回、2回若しくは3回置換される ;
 4) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(O) - O - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニル : ここで、フェニルは、無置換、又は - NH₂ で置換され、又は - NH₂ で及び R₁₅ で1回、2回若しくは3回置換される ;

5) 水素原子 ;

であり ;

R₄ は、N(R₆)₂ であり、ここで、R₆ は、同一又は異なり、そして互いに独立に

1) 水素原子 ;
 2) - (C₁ - C₄) - アルキル ;
 3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₁₂) - シクロアルキル : ここで、シクロアルキルは、シクロヘキシリル、シクロペンチル、シクロブチル、シクロプロピル、アダマンタニル、ビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、デカヒドロナフタレニル、テトラヒドロ-ナフタレニル、オクタヒドロ-4,7-メタノインデニル又はビシクロ[2.2.1]ヘプタニルのグループから選択され、そしてここでシクロアルキルは、無置換、又は互いに独立に - (C₁ - C₄) - アルキル、- C(O) - O - R₁₁ 若しくは - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニルにより、1回、2回、3回若しくは4回置換され、ここでフェニルは、無置換、又はハロゲンで置換される ;

4) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(R₁₁)(R₁₂) - (C₃ - C₁₂) - シクロアルキル : ここで、シクロアルキルは、シクロヘキシリル、シクロペンチル、シクロブチル、シクロプロピル、アダマンタニル、ビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、デカヒドロナフタレニル、テトラヒドロ-ナフタレニル、オクタヒドロ-4,7-メタノインデニル、又はビシクロ[2.2.1]ヘプタニルのグループから選択され、そしてここでシクロアルキルは、無置換、又は互いに独立に - (C₁ - C₄) - アルキル、- C(O) - O - R₁₁ 若しくは - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニルにより、1回、2回、3回若しくは4回置換され、ここでフェニルは、無置換、又はハロゲンで置換される ;

5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - He t : ここで、He t は、アクリジニル、アゼビニル、アゼチジニル、アジリジニル、ベンゾイミダゾリニル(benzimidazolinyl)、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ[1,3]ジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニ

10

20

30

40

50

ル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、ジヒドロフラン[2,3-b]-テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、ジオキソリル、ジオキサンル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル(ベンゾイミダゾリル)、イソチアゾリジニル、2-イソチアゾリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、2-イソオキサゾリニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソ-キノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、オキソチオラニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ブテリジニル、ブリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル(pyroazolidinyl)、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル(pryidoxazolyl)、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリドチオフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロピリジニル、6H-1, 2, 5-チアジアジニル(thiadazinyl)、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノイミダゾリル、チエノオキサゾリル、チエノピリジン、チエノチアゾリル、チオモルホリニル、チオフェニル、トリアジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 5-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル及びキサンテニルのグループから選択され、ここでH et又はアルキレンは、無置換、又は互いに独立に-(C₁-C₄)-アルキルで、1回若しくは2回置換される；

6) -(C₁-C₆)-アルキレン-フェニル：ここで、フェニル又はアルキレンは、無置換、又は互いに独立にハロゲン、フェニル、-C(O)-O-R11、-(C₁-C₄)-アルキル-O-R11、-O-(C₁-C₄)-アルキル若しくは-(C₁-C₄)-アルキルにより、1回若しくは2回置換される；

7) -(C₀-C₄)-アルキレン-C(R11)(R12)-フェニル：ここで、フェニルは無置換、又は互いに独立にフェニル若しくはフッ素により、1回、2回若しくは3回置換される；

8) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニル；

9) -(C₀-C₄)-アルキレン-CH(R11)-C(O)-NH₂；

10) -(C₀-C₄)-アルキレン-CH(R11)-C(O)-NH-(C₁-C₄)-アルキル；

11) -(C₀-C₄)-アルキレン-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13；

12) -(C₁-C₆)-アルキレン-C(O)-O-R11：ここで、アルキレンは、無置換、又は互いに独立にハロゲン、フェニル、-C(O)-O-R11、-(C₁-C₄)-アルキル-O-R11、-O-(C₁-C₄)-アルキル若しくは-(C₁-C₄)-アルキルにより、1回若しくは2回置換される；

13) -(C₀-C₄)-アルキレン-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11；又は

14) -(C₁-C₃)-フルオロアルキル；

10

20

30

40

50

であり；

又は、2つのR6基は、それらが結合しているN原子と一緒に、ピロリジン、ピペリジン、2-アザビシクロ[3.2.2]ノナン及び7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンのグループから選択される单環又は二環を形成し、ここで、環は、無置換、又は-(C₁-C₄)-アルキル、-C(O)-O-R11、-(C₁-C₄)-アルキル-O-R11若しくはフェニルにより、1回若しくは2回置換され；

R7は、水素原子又は-(C₁-C₄)-アルキルであり；

R9は、水素原子又は-(C₁-C₄)-アルキルであり；

R11及びR12は、同一又は異なり、そして互いに独立に、

1) 水素原子；

2) -(C₁-C₄)-アルキル；

3) -(C₀-C₄)-アルキレン-フェニル：ここで、フェニルは、無置換、又は互いに独立に-OH、ハロゲン若しくは-O-(C₁-C₄)-アルキルにより、1回、2回若しくは3回置換される；

4) -(C₀-C₄)-アルキレン-(C₃-C₁₂)-シクロアルキル：ここで、シクロアルキルは、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロブチル、シクロプロピル、アダマンタニル、ビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、オクタヒドロ-4,7-メタノインデニル又はビシクロ[2.2.1]ヘプタニルのグループから選択され、そしてここでシクロアルキルは、無置換、又は互いに独立に-(C₁-C₄)-アルキル、-C(O)-O-R13若しくはフェニルにより、1回、2回、3回若しくは4回置換される；又は

5) -(C₀-C₄)-アルキレン-インドリル；

であり；

R13は、

1) 水素原子；

2) -(C₁-C₄)-アルキル；

3) -(C₀-C₄)-アルキレン-C(O)-O-R14；

4) -(C₀-C₄)-アルキレン-C(O)-R14；又は

5) -(C₀-C₄)-アルキレン-O-R14；

であり；

R14は、水素原子、-(C₁-C₄)-アルキル、-NH₂又は-OHであり；そして

R15は、水素原子、-(C₁-C₄)-アルキル、-O-CF₃、-NH₂、-OH、-CF₃又はハロゲンである；化合物の使用に関する。

【0015】

本発明は、また、式Iの化合物の使用であって、ここで、

Xは、-C(O)-であり；

R1は、

1) 水素原子；又は

2) -(C₁-C₄)-アルキル；

であり；

R2は、

1) -(C₁-C₆)-アルキレン-NH₂；

2) -(C₁-C₄)-アルキレン-ピリジル-NH₂；

3) -(C₁-C₄)-アルキレン-ピペリジニル-NH₂；

4) -(C₁-C₄)-アルキレン-NH-C(=NH)-NH₂；

5) -(C₁-C₆)-アルキレン-NH-C(=NH)-(C₁-C₄)-アルキル；

；

6) -(C₁-C₄)-アルキレン-(C₃-C₆)-シクロアルキル-NH₂；

7) -(C₁-C₄)-アルキレン-O-NH-C(=NH)-NH₂；

10

20

30

40

50

8) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(O) - O - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニル；

9) - (C₁ - C₄) - アルキレン - NH - C(O) - (C₁ - C₆) - アルキル；

10) - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニル - NH₂；

11) - (C₁ - C₄) - アルキレン - SO₂ - (C₁ - C₄) - アルキレン - NH₂；又は

12) - (C₁ - C₄) - アルキレン - S - (C₁ - C₄) - アルキレン - NH₂；

であり；

R₃ は、

1) - (C₁ - C₄) - アルキル；

10

2) - (C₁ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₆) - シクロアルキル；

3) - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニル：ここで、フェニルは、無置換、又は-OH で置換される；

4) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(O) - O - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニル；

5) 水素原子；

であり；

R₄ は - N(R₆)₂ であり、ここで、R₆ は、同一又は異なり、そして互いに独立に

、

1) 水素原子；

20

2) - (C₁ - C₆) - アルキル；

3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₆) - シクロアルキル：ここで、シクロアルキルは、シクロヘキシリル、シクロペンチル、シクロプロピル、アダマンタニル、1,7,7-トリ-メチル-ビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、テトラヒドロナフタレニル、デカヒドロ-ナフタレニル、オクタヒドロ-4,7-メタノインデニル又はビシクロ[2.2.1]ヘプタニルのグループから選択され、そしてここでシクロアルキルは、無置換、又は互いに独立に - (C₁ - C₄) - アルキル若しくはフェニルにより、1回、2回若しくは3回置換される；

4) - C(R₁₁)(R₁₂) - アダマンタニル；

5) - CH(R₁₁) - C(O) - NH - CH(R₁₂) - R₁₃；

30

6) - (C₀ - C₄) - アルキレン - He t：ここで、He t は、ベンゾイミダゾリル、イソオキサゾリル、ピペリジニル、ピリジニル、ピロリジニル、チオフェニル及びベンゾ[1,3]ジオキソリルのグループから選択される；

7) 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレニル；

8) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(R₁₁)(R₁₂) - フェニル：ここで、フェニルは無置換、又は互いに独立にフェニル若しくはフッ素により、1回、2回若しくは3回置換される；

9) - CH(R₁₁) - C(O) - NH₂；

10) - CH(R₁₁) - C(O) - NH - CH(R₁₂) - CH₂ - OH；

11) - (C₁ - C₆) - アルキレン - フェニル：ここで、フェニル又はアルキレンは、無置換、又は互いに独立に塩素、フッ素、-C(O) - O - R₁₁、- (C₁ - C₄) - アルキル - O - R₁₁、-O - (C₁ - C₄) - アルキル、フェニル若しくは - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1回若しくは2回置換される；

12) - CH(R₁₁) - C(O) - NH - (C₁ - C₄) - アルキル；

13) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(R₁₁)(R₁₂) - ビシクロ[3.1.1]ヘプタニル：ここで、ビシクロ[3.1.1]ヘプタニルは、無置換、又は - (C₁ - C₄) - アルキルで、1回～4回置換される；

14) - (C₁ - C₆) - アルキレン - C(O) - O - R₁₁：ここで、アルキレンは、無置換、又は互いに独立に塩素、フッ素、-C(O) - O - R₁₁、- (C₁ - C₄) - アルキル - O - R₁₁、-O - (C₁ - C₄) - アルキル、フェニル若しくは - (C₁

50

- C₄) - アルキルにより 1 回若しくは 2 回置換される；
 15) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(R₁₁)(R₁₂) - C(O) - O - R₁
 1；又は
 16) - C_H₂ - CF₂ - CF₃；
 であり；

又は、2つのR₆基は、それらが結合しているN原子と一緒にになり、ピロリジン、2-アザビシクロ[3.2.2]ノナン及び7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンのグループから選択される単環又は二環を形成し、ここで、環は、無置換、又は-(C₁-C₄) - アルキル、-C(O) - O - R₁₁、-(C₁-C₄) - アルキル - O - R₁₁若しくはフェニルにより、1回若しくは2回置換され；

10

R₇は、水素原子又は-(C₁-C₄) - アルキルであり；

R₉は、水素原子又は-(C₁-C₄) - アルキルであり；

R₁₁及びR₁₂は、同一又は異なり、そして互いに独立に、

1) 水素原子；

2) -(C₁-C₄) - アルキル；

3) -(C₀-C₄) - アルキレン - フェニル：ここで、フェニルは、無置換、又は互いに独立に-OH、ハロゲン若しくは-O-(C₁-C₄) - アルキルにより、1回、2回若しくは3回で置換される；

4) -(C₀-C₄) - アルキレン - (C₃-C₁₂) - シクロアルキル：ここで、シクロアルキルは、シクロヘキシリル、シクロペンチル、シクロブチル、シクロプロピル、アダマンタニル、1,7,7-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、オクタヒドロ-4,7-メタノ-インデニル又はビシクロ[2.2.1]ヘプタニルのグループから選択され、そしてここでシクロアルキルは、無置換、又は互いに独立に-(C₁-C₄) - アルキル、-C(O) - O - R₁₃若しくはフェニルにより、1回、2回、3回若しくは4回置換される；又は

20

5) -(C₀-C₄) - アルキレン - インドリル；

であり；

R₁₃は、

1) 水素原子；

2) -(C₁-C₄) - アルキル；

30

3) -(C₀-C₄) - アルキレン - C(O) - O - R₁₄；

4) -(C₀-C₄) - アルキレン - C(O) - R₁₄；又は

5) -(C₀-C₄) - アルキレン - O - R₁₄；

であり；

R₁₄は、水素原子、-(C₁-C₄) - アルキル、-NH₂又は-OHであり；そして

R₁₅は、水素原子、-(C₁-C₄) - アルキル、-O-CF₃、-NH₂、-OH、-CF₃又はハロゲンである；化合物の使用に関する。

【0016】

40

本発明は、また、式Iの化合物の使用であって、ここで、

Xは、-S(O)₂-であり；

R₁は、

1) 水素原子；又は

2) -(C₁-C₄) - アルキル；

であり；

R₂は、

1) -(C₁-C₆) - アルキレン - NH₂；

2) -(C₀-C₄) - アルキレン - ピリジル - NH₂；

3) -(C₀-C₄) - アルキレン - ピペリジニル - NH₂；

50

- 4) - (C₀ - C₄) - アルキレン - チアゾリル - NH₂ ;
 5) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(= NH) - NH₂ ;
 6) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₈) - シクロアルキル - NH₂ ;
 7) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(= NH) - (C₁ - C₄) - アルキル
 ;
 8) - (C₀ - C₄) - アルキレン - O - NH - C(= NH) - NH₂ ;
 9) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(O) - O - (C₁ - C₄) - アルキレン - アリール : ここで、アリールは、無置換、又は - NH₂ で置換され、又は - NH₂ で及び R 15 で 1 回、 2 回若しくは 3 回置換される ;
 10 10) - (C₀ - C₄) - アルキレン - NH - C(O) - (C₁ - C₄) - アルキル ;
 11) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₆ - C₁₂) - アリール : ここで、アリールは、無置換、又は - NH₂ で置換され、又は - NH₂ で及び R 15 で 1 回、 2 回若しくは 3 回置換される ; 又は
 12) - (C₁ - C₄) - アルキレン - SO_x - (C₁ - C₄) - アルキレン - NH₂
 : ここで、 x は整数 0 、 1 又は 2 である ;
 であり ;
 R 3 は、
 1) - (C₁ - C₄) - アルキル ;
 2) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₈) - シクロアルキル ;
 3) - (C₁ - C₆) - アルキレン - アリール : ここで、アリールは、互いに独立に R
 20 15 で、 1 回、 2 回又は 3 回置換される ;
 4) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(O) - O - (C₁ - C₄) - アルキレン - アリール : ここで、アリールは、互いに独立に R 15 で、 1 回、 2 回又は 3 回置換される ;
 5) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - PG ;
 6) - (C₁ - C₆) - アルキレン - O - PG ;
 7) - (C₁ - C₆) - アルキル ; 又は
 8) 水素原子 ;
 ここで、 PG は、 t - プチル - 、 t - プチルオキシカルボニル又はベンジルオキシカルボニルである ;
 30 であり ;
 R 4 は、 - N (R 6)₂ であり、 ここで、 R 6 は、 同一又は異なり、 そして互いに独立に、
 1) 水素原子 ;
 2) - (C₁ - C₆) - アルキル ;
 3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₁₂) - シクロアルキル : ここで、 シ
 クロアルキルは、 無置換、 又は互いに独立に R 11 、 ハロゲン、 - C(O) - O - R 11
 、 - (C₁ - C₄) - アルキル - O - R 11 若しくは - O - (C₁ - C₄) - アルキルに
 より、 1 回、 2 回、 3 回若しくは 4 回置換される ;
 4) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(R 11) (R 12) - (C₃ - C₁₂) - シ
 クロアルキル : ここで、 シクロアルキルは無置換、 又は互いに独立に R 11 、 ハロゲン、
 - C(O) - O - R 11 、 - (C₁ - C₄) - アルキル - O - R 11 若しくは - O - (C
 1 - C₄) - アルキルにより、 1 回、 2 回若しくは 3 回置換される ;
 40 5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - Het ; ここで、 Het は、 一緒に連結した单環、
 二環又は三環系内に存在する 4 ~ 15 個の環原子を有する 4 ~ 15 員環のヘテロ環系を
 意味し、 そしてこれは酸素、 窒素又は硫黄のシリーズからの、 1 、 2 、 3 又は 4 個の、 同
 一又は異なるヘテロ原子を含み、 ここで Het 又はアルキレンは、 無置換、 又は互いに独
 立に R 11 、 ハロゲン、 - C(O) - O - R 11 、 - (C₁ - C₄) - アルキル - O - R
 11 若しくは - O - (C₁ - C₄) - アルキルにより、 1 回、 2 回若しくは 3 回置換され
 る ;
 50

6) - (C₀ - C₆) - アルキレン - アリール : ここで、アリール又はアルキレンは、無置換、又は互いに独立に R₁₁、ハロゲン、- C(O) - O - R₁₁、- (C₀ - C₄) - アルキル - O - R₁₁ 若しくは - O - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1回、2回若しくは3回置換される ;

7) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(R₁₁) (R₁₂) - アリール : ここで、アリール又はアルキレンは、無置換、又は互いに独立に R₁₁、ハロゲン、- C(O) - O - R₁₁、- (C₀ - C₄) - アルキル - O - R₁₁ 若しくは - O - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1回、2回若しくは3回置換される ;

8) 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレニル ;

9) - (C₀ - C₄) - アルキレン - CH(R₁₁) - C(O) - NH₂ ;

10) 10) - (C₀ - C₄) - アルキレン - CH(R₁₁) - C(O) - NH - (C₁ - C₄) - アルキル ;

11) - (C₀ - C₄) - アルキレン - CH(R₁₁) - C(O) - NH - CH(R₁₂) - R₁₃ ;

12) - (C₀ - C₆) - アルキレン - C(O) - O - R₁₁ : ここで、アルキレンは、無置換、又は互いに独立に R₁₁、ハロゲン、- C(O) - O - R₁₁、- (C₁ - C₄) - アルキル - O - R₁₁ 若しくは - O - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1回若しくは2回置換される ;

13) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(R₁₁) (R₁₂) - C(O) - O - R₁₁ ; 又は

14) - (C₁ - C₃) - フルオロアルキル ;
であり ;

又は、2つの R₆ 基は、それらが結合している N 原子と一緒に 4 ~ 9 個の環原子を有する飽和、部分飽和又は芳香族の単環又は二環を形成し、ここで、環は、無置換、又は - (C₁ - C₄) - アルキル、- C(O) - O - R₁₁、ハロゲン、- (C₁ - C₄) - アルキル - O - R₁₁ 若しくはフェニルにより、1回若しくは2回置換され ;

R₇ は、水素原子又は - (C₁ - C₄) - アルキルであり ;

R₉ は、水素原子又は - (C₁ - C₄) - アルキルであり ;

R₁₁ 及び R₁₂ は、同一又は異なり、そして互いに独立に、

1) 水素原子 ;

2) - (C₁ - C₄) - アルキル ;

3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - フェニル : ここで、フェニルは、無置換、又は互いに独立にハロゲン、- OH 若しくは - O - (C₁ - C₄) - アルキルにより 1 回、2回若しくは3回置換される ;

4) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₁₂) - シクロアルキル : ここで、シクロアルキルは、無置換、又は互いに独立に R₁₃、ハロゲン、- C(O) - O - R₁₃ 、- (C₁ - C₄) - アルキル - O - R₁₃ 、- O - (C₁ - C₄) - アルキル若しくは - (C₀ - C₄) - アルキレン - フェニルにより、1回、2回、3回若しくは4回置換される ;

5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - N(R₁₃)₂ ; 又は

6) - (C₀ - C₄) - アルキレン - インドリル ;

であり ;

R₁₃ は、

1) 水素原子 ;

2) - (C₁ - C₄) - アルキル ;

3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - O - R₁₄ ;

4) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - R₁₄ ; 又は

5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - O - R₁₄ ;

であり ;

R₁₄ は、水素原子、- (C₁ - C₄) - アルキル、- NH₂ 又は - OH であり ; そし

10

20

30

40

50

て

R 15 は、水素原子、- (C₁ - C₄) - アルキル、- O - CF₃、- NH₂、- OH
、- CF₃ 又はハロゲンである；
化合物の使用に関する。

【0017】

本発明は、また、式Iの化合物の使用であって、ここで、

X は、- S (O)₂ - であり；

R 1 は、

1) 水素原子；又は

2) - (C₁ - C₄) - アルキル；

であり；

R 2 は、

1) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH₂；

2) - (C₁ - C₄) - アルキレン - ピリジル - NH₂；

3) - (C₁ - C₄) - アルキレン - ピペリジニル - NH₂；

4) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C (= NH) - NH₂；

5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₆) - シクロアルキル - NH₂；

6) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C (= NH) - (C₁ - C₄) - アルキル；

7) - (C₁ - C₄) - アルキレン - O - NH - C (= NH) - NH₂；

8) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C (O) - O - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニル：ここで、フェニルは、無置換、又は - NH₂ で置換され、又は - NH₂ で及び R 15 で 1 回、2 回若しくは 3 回置換される；

9) - (C₁ - C₄) - アルキレン - NH - C (O) - (C₁ - C₆) - アルキル；

10) - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニル：ここで、フェニルは、無置換、又は - NH₂ で置換され、又は - NH₂ で及び R 15 で 1 回、2 回若しくは 3 回置換される；

11) - (C₁ - C₄) - アルキレン - SO₂ - (C₁ - C₄) - アルキレン - NH₂；又は

12) - (C₁ - C₄) - アルキレン - S - (C₁ - C₄) - アルキレン - NH₂；

であり；

R 3 は、

1) - (C₁ - C₄) - アルキル；

2) - (C₁ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₆) - シクロアルキル；

3) - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニル：ここで、フェニルは、互いに独立に R 15 で、1 回、2 回又は 3 回置換される；

4) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C (O) - O - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニル：ここで、フェニルは、互いに独立に R 15 で、1 回、2 回又は 3 回置換される；

5) 水素原子；

であり；

R 4 は、- N (R₆)₂ であり、ここで、R₆ は、同一又は異なり、そして互いに独立に、

1) 水素原子；

2) - (C₁ - C₄) - アルキル；

3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₁₂) - シクロアルキル：ここで、シクロアルキルは、シクロヘキシリル、シクロペンチル、シクロブチル、シクロプロピル、アダマンタニル、ビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタニル、デカヒドロナフタレニル、テトラヒドロ - ナフタレニル、オクタヒドロ - 4 , 7 - メタノインデニル又はビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニルのグループから選択され、そしてここでシクロアルキルは、無置換、又は互いに独立に - (C₁ - C₄) - アルキル、- C (O) - O - R 11 若しくは - (C₁ -

10

20

30

40

50

C_4) - アルキレン - フェニルにより、1回、2回、3回若しくは4回置換され、ここでフェニルは、無置換、又はハロゲンで置換される；

4) - (C_0 - C_4) - アルキレン - C(R11)(R12) - (C_3 - C_{12}) - シクロアルキル：ここで、シクロアルキルは、シクロヘキシリ、シクロペンチル、シクロブチル、シクロプロピル、アダマンタニル、ビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、デカヒドロナフタレニル、テトラヒドロ-ナフタレニル、オクタヒドロ-4,7-メタノインデニル、又はビシクロ[2.2.1]ヘプタニルのグループから選択され、そしてここでシクロアルキルは、無置換、又は互いに独立に - (C_1 - C_4) - アルキル、- C(O) - O - R11 若しくは - (C_1 - C_4) - アルキレン - フェニルにより、1回、2回、3回若しくは4回置換され、ここでフェニルは、無置換又はハロゲンで置換される；

5) - (C_0 - C_4) - アルキレン - He t : ここで、He tは、アクリジニル、アゼピニル、アゼチジニル、アジリジニル、ベンゾイミダゾリニル(benzimidazolinyl)、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ[1,3]ジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、ジヒドロフラン[2,3-b]テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、ジオキソリル、ジオキサニル、2H,6H-1,5,2-ジチアジニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル(ベンゾイミダゾリル)、イソチアゾリジニル、2-イソチアゾリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、2-イソオキサゾリニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソ-キノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、オキソチオラニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プレリジニル、ブリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル(pyrazolidinyl)、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル(pryidooxazolyl)、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリドチオフェニル、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロピリジニル、6H-1,2,5-チアジアジニル(thiadazinyl)、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノイミダゾリル、チエノオキサゾリル、チエノピリジン、チエノチアゾリル、チオモルホリニル、チオフェニル、トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル及びキサンテニルのグループから選択され、ここでHe t又はアルキレンは、無置換、又は互いに独立に - (C_1 - C_4) - アルキルで、1回若しくは2回置換される；

6) - (C_1 - C_6) - アルキレン - フェニル：ここで、フェニル又はアルキレンは無置換、又は互いに独立にハロゲン、フェニル、- C(O) - O - R11、- (C_1 - C_4) - アルキル - O - R11、- O - (C_1 - C_4) - アルキル若しくは - (C_1 - C_4) - アルキルにより、1回若しくは2回置換される；

7) - (C_0 - C_4) - アルキレン - C(R11)(R12) - フェニル：ここで、フェニルは無置換、又は互いに独立にフェニル若しくはフッ素により、1回、2回若しくは3回置換される；

10

20

30

40

50

8) 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレニル ;
 9) - (C₀ - C₄) - アルキレン - CH(R₁1) - C(O) - NH₂ ;
 10) - (C₀ - C₄) - アルキレン - CH(R₁1) - C(O) - NH - (C₁ - C₄) - アルキル ;
 11) - (C₀ - C₄) - アルキレン - CH(R₁1) - C(O) - NH - CH(R₁2) - R₁3 ;
 12) - (C₁ - C₆) - アルキレン - C(O) - O - R₁1 : ここで、アルキレンは
 、無置換、又は互いに独立にハロゲン、フェニル、-C(O)-O-R₁1、-(C₁ -
 C₄) - アルキル - O - R₁1、-O-(C₁ - C₄) - アルキル若しくは-(C₁ - C₄) - アルキルにより、1回若しくは2回置換される ;
 13) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(R₁1)(R₁2) - C(O) - O - R₁1 ; 又は
 14) - (C₁ - C₃) - フルオロアルキル ;
 であり ;

又は、2つのR₆基は、それらが結合しているN原子と一緒にになり、ピロリジン、ピペリジン、2-アザビシクロ[3.2.2]ノナン及び7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンのグループから選択される单環又は二環を形成し、ここで、環は、無置換、又は-(C₁ - C₄) - アルキル、-C(O) - O - R₁1、-(C₁ - C₄) - アルキル - O - R₁1若しくはフェニルにより1回若しくは2回置換され ;

R₇は、水素原子又は-(C₁ - C₄) - アルキルであり ;
 R₉は、水素原子又は-(C₁ - C₄) - アルキルであり ;
 R₁1及びR₁2は、同一又は異なり、そして互いに独立に、

1) 水素原子 ;
 2) - (C₁ - C₄) - アルキル ;
 3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - フェニル : ここで、フェニルは、無置換、又は互いに独立に-OH、ハロゲン若しくは-O-(C₁ - C₄) - アルキルにより、1回、2回若しくは3回置換される ;

4) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₁2) - シクロアルキル : ここで、シクロアルキルは、シクロヘキシリ、シクロペンチル、シクロブチル、シクロプロピル、アダマンタニル、ビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、オクタヒドロ-4,7-メタノインデニル又はビシクロ[2.2.1]ヘプタニルのグループから選択され、そしてここでシクロアルキルは、無置換、又は互いに独立に-(C₁ - C₄) - アルキル、-C(O) - O - R₁3若しくはフェニルにより、1回、2回、3回若しくは4回置換される ; 又は

5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - インドリル ;
 であり ;

R₁3は、

1) 水素原子 ;
 2) - (C₁ - C₄) - アルキル ;
 3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - O - R₁4 ;
 4) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - R₁4 ; 又は
 5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - O - R₁4 ;
 であり ;

R₁4は、水素原子、-(C₁ - C₄) - アルキル、-NH₂又は-OHであり ; そして

R₁5は、水素原子、-(C₁ - C₄) - アルキル、-O-CF₃、-NH₂、-OH、-CF₃又はハロゲンである ;
 化合物の使用に関する。

【0018】

本発明は、また、式Iの化合物の使用であって、ここで、

Xは、-S(O)₂-であり ;

10

20

30

40

50

R 1 は、

1) 水素原子；又は

2) - (C₁ - C₄) - アルキル；

であり；

R 2 は、

1) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH₂；

2) - (C₁ - C₄) - アルキレン - ピリジル - NH₂；

3) - (C₁ - C₄) - アルキレン - ピペリジニル - NH₂；

4) - (C₁ - C₄) - アルキレン - NH - C(=NH) - NH₂；

5) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(=NH) - (C₁ - C₄) - アルキル 10

；

6) - (C₁ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₆) - シクロアルキル - NH₂；

7) - (C₁ - C₄) - アルキレン - O - NH - C(=NH) - NH₂；

8) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(O) - O - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニル；

9) - (C₁ - C₄) - アルキレン - NH - C(O) - (C₁ - C₆) - アルキル；

10) - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニル - NH₂；

11) - (C₁ - C₂) - アルキレン - SO₂ - (C₁ - C₄) - アルキレン - NH₂；又は

12) - (C₁ - C₂) - アルキレン - S - (C₁ - C₄) - アルキレン - NH₂； 20

であり；

R 3 は、

1) - (C₁ - C₄) - アルキル；

2) - (C₁ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₆) - シクロアルキル；

3) - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニル：ここで、フェニルは、無置換、又は-OHで置換される；

4) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(O) - O - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニル；

5) 水素原子；

であり； 30

R 4 は、-N(R₆)₂であり、ここで、R₆は、同一又は異なり、そして互いに独立に、

1) 水素原子；

2) - (C₁ - C₆) - アルキル；

3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₈) - シクロアルキル：ここで、シクロアルキルは、シクロヘキシル、シクロヘキサメチル、シクロヘキサエチル、アダマンタニル、1,7,7-トリ-メチル-ビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、デカヒドロナフタレニル、オクタヒドロ-4,7-メタノ-インデニル又はビシクロ[2.2.1]ヘプタニルのグループから選択され、そしてここでシクロアルキルは、無置換、又は互いに独立に-(C₁-C₄)-アルキル若しくはフェニルにより、1回、2回若しくは3回置換される； 40

4) - C(R₁₁)(R₁₂) - アダマンタニル；

5) - CH(R₁₁) - C(O) - NH - CH(R₁₂) - R₁₃；

6) - (C₀ - C₄) - アルキレン - He t：ここで、He tは、ベンゾイミダゾリル、イソオキサゾリル、ピペリジニル、ピリジル、ピロリジニル、チオフェニル及びベンゾ[1,3]ジオキソリルのグループから選択される；

7) 1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニル；

8) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(R₁₁)(R₁₂) - フェニル：ここで、フェニルは、無置換、又は互いに独立にフェニル若しくはフッ素により、1回、2回若しくは3回置換される；

9) - CH(R₁₁) - C(O) - NH₂； 50

10) - C H (R 1 1) - C (O) - N H - C H (R 1 2) - C H₂ - O H ;
 11) - (C₁ - C₆) - アルキレン - フェニル : ここで、フェニル又はアルキレンは
 、無置換、又は互いに独立に、塩素、フッ素、- C (O) - O - R 1 1 、- (C₁ - C₄)
) - アルキル - O - R 1 1 、- O - (C₁ - C₄) - アルキル、フェニル若しくは- (C
 1 - C₄) - アルキルにより、1回若しくは2回置換される ;
 12) - C H (R 1 1) - C (O) - N H - (C₁ - C₄) - アルキル ;
 13) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C (R 1 1) (R 1 2) - ビシクロ [3 . 1 .
 1] ヘプタニル : ここで、ビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタニルは、無置換、又は- (C₁
 - C₄) - アルキルで、1回から4回置換される ;
 14) - (C₁ - C₆) - アルキレン - C (O) - O - R 1 1 : ここで、アルキレンは、
 無置換、又は互いに独立に塩素、フッ素、- C (O) - O - R 1 1 、- (C₁ - C₄) -
 アルキル - O - R 1 1 、- O - (C₁ - C₄) - アルキル、フェニル若しくは- (C₁ -
 C₄) - アルキルにより、1回若しくは2回置換される ;
 15) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C (R 1 1) (R 1 2) - C (O) - O - R 1
 1 ; 又は
 16) - C H₂ - C F₂ - C F₃ ;
 であり ;

又は、2つのR 6 基は、それらが結合しているN原子と一緒にになり、ピロリジン、2 -
 アザビシクロ [3 . 2 . 2] ノナン及び7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンのグル
 ープから選択される单環又は二環を形成し、ここで、環は、無置換、又は- (C₁ - C₄)
) - アルキル、- C (O) - O - R 1 1 、- (C₁ - C₄) - アルキル - O - R 1 1 若し
 くはフェニルにより、1回若しくは2回置換され ;

R 7 は、水素原子又は- (C₁ - C₄) - アルキルであり ;

R 9 は、水素原子又は- (C₁ - C₄) - アルキルであり ;

R 1 1 及び R 1 2 は、同一又は異なり、そして互いに独立に、

1) 水素原子 ;

2) - (C₁ - C₄) - アルキル ;

3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - フェニル : ここで、フェニルは、無置換、又は互
 いに独立に - O H 、ハロゲン若しくは- O - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1回、2
 回若しくは3回置換される ;

4) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₁) - シクロアルキル : ここで、シ
 クロアルキルは、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロブチル、シクロプロピル、ア
 ダマンタニル、1 , 7 , 7 - トリメチルビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタニル、オクタヒド
 ロ - 4 , 7 - メタノ - インデニル又はビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニルのグループから
 選択され、そしてここでシクロアルキルは、無置換、又は互いに独立に - (C₁ - C₄)
 - アルキル、- C (O) - O - R 1 3 若しくはフェニルにより、1回、2回、3回若しく
 は4回置換される ; 又は

5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - インドリル ;

であり ;

R 1 3 は、

1) 水素原子 ;

2) - (C₁ - C₄) - アルキル ;

3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C (O) - O - R 1 4 ;

4) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C (O) - R 1 4 ; 又は

5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - O - R 1 4 ;

であり ;

R 1 4 は、水素原子、- (C₁ - C₄) - アルキル、- N H₂ 又は - O H あり ; そ
 して

R 1 5 は、水素原子、- (C₁ - C₄) - アルキル、- O - C F₃ 、- N H₂ 、- O H
 、- C F₃ 又はハロゲンである ;

化合物の使用に関する。

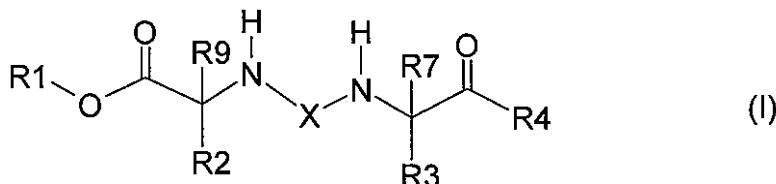
【0019】

本発明は、また、シリーズ心筋梗塞、狭心症及び他の形態の急性冠症候群、発作(stroke)、末梢血管障害、深部静脈血栓症、肺塞栓症、心不整脈によって引き起こされる塞栓性若しくは血栓性の事象、血管再開通術及び血管形成術、及びステント移植及びバイパス手術のような類似の手技後の再狭窄のような心臓血管系の事象に由来する1つ又はそれ以上の疾患との関連における、又は膝及び股関節の手術のような外科的手技の後に起こる血栓症のリスクの低減との関連における式Iの化合物の使用；又は播種性血管内凝固、敗血症及び炎症に関連する他の血管内事象、若しくはアテローム性動脈硬化症、糖尿病及びメタボリック症候群、及びそれらの続発症、腫瘍増殖及び腫瘍転移、関節リウマチ及び関節症のような炎症性及び変形性関節疾患、フィブリン沈着のような止血系の障害、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸窮迫症候群のような肺の線維化、若しくは眼部手術後の眼部フィブリン沈着、若しくは瘢痕化の予防若しくは治療との関連における、式Iの化合物の使用に関する。10

【0020】

本発明は、式I：

【化2】



[式中、

Xは、-S(O)₂-であり；

R1は、

1)水素原子；

2)- (C₁-C₆) -アルキル；

3)- (C₀-C₄) -アルキレン-(C₃-C₁₂) -シクロアルキル；又は30

4)- (C₁-C₆) -アルキレン-(C₆-C₁₄) -アリール；

であり；

R2は、式II：

- (A1)_m - A2 (II)

の基であって、ここで、

mは、整数0又は1であり；

A1は、

1)- (CH₂)_n - :ここで、nは、整数0、1、2又は3である；

2)- NH - (CH₂)_n - :ここで、nは、整数0、1、2又は3である；

3)- NH ((C₁-C₆) -アルキル) - (CH₂)_n - :ここで、nは、整数0、1、2又は3である；40

4)- NH ((C₃-C₆) -シクロアルキル) - (CH₂)_n - :ここで、nは、整数0、1、2又は3である；

5)- O - (CH₂)_n - :ここで、nは、整数0、1、2又は3である；又は

6)- (CH₂)_n - SO_x - :ここで、nは、整数0、1、2又は3であり、そしてxは、整数0、1又は2である；

であり；

A2は、

1) Het :ここで、Hetは、一緒に連結した单環、二環又は三環系内に存在する4~15個の環原子を有する4~15員環のヘテロ環系を意味し、そしてこれは酸素、窒素50

又は硫黄のシリーズからの、1、2、3又は4個の同一又は異なるヘテロ原子を含み、そして無置換、又は互いに独立に、- (C₁ - C₃) - アルキル、ハロゲン、- NH₂、- CF₃若しくは-O-CF₃により、1回、2回若しくは3回置換される；

2) - (C₀ - C₆) - アルキレン - NH₂；

3) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(=NH) - NH₂；

4) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(=NH) - (C₁ - C₄) - アルキル；

5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - O - NH - C(=NH) - NH₂；

6) - (C₀ - C₄) - アルキレン - NH - C(O) - (C₁ - C₆) - アルキル；

7) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(O) - O - (C₁ - C₄) - アルキレン - アリール；ここで、アリールは、無置換、又は-NH₂で置換され、又は-NH₂で及びR15で1回、2回若しくは3回置換される；

8) - (C₃ - C₈) - シクロアルキル - NH₂；又は

9) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₆ - C₁₄) - アリール；ここで、アリールは、無置換、又は-NH₂で置換され、又は-NH₂で及びR15で1回、2回若しくは3回置換される；

であり；

R3は、

1) - (C₁ - C₆) - アルキル；

2) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₁₂) - シクロアルキル；

3) - (C₁ - C₆) - アルキレン - (C₆ - C₁₄) - アリール；ここで、アリールは、互いに独立に、R15で、1回、2回又は3回置換される；

4) - (C₀ - C₈) - アルキレン - N(R5) - PG；

5) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(O) - O - (C₁ - C₄) - アルキレン - アリール；ここで、アリールは、互いに独立に、R15で1回、2回又は3回置換される；

6) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₆ - C₁₄) - アリール - (C₀ - C₄) - アルキレン - N(R5) - PG；

7) - (C₀ - C₈) - アルキレン - O - PG；

8) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₆ - C₁₄) - アリール - (C₀ - C₄) - アルキレン - O - PG；

9) - (C₀ - C₈) - アルキレン - C(O) - O - PG；

10) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₆ - C₁₄) - アリール - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - O - PG；又は

11) 水素原子；

であり；

R4は、-N(R6)₂であり、ここで、R6は同一又は異なり、そして互いに独立に、

1) 水素原子；

2) - (C₁ - C₆) - アルキル；

3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₁₂) - シクロアルキル；ここで、シクロアルキルは無置換、又は互いに独立に、R11、ハロゲン、-C(O)-O-R11、- (C₁ - C₄) - アルキル - O - R11若しくは-O - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1回、2回、3回若しくは4回置換される；

4) - (C₀ - C₆) - アルキレン - (C₆ - C₁₄) - アリール；ここで、アリール及びアルキレンは無置換、又は互いに独立に、R11、ハロゲン、-C(O)-O-R11、- (C₁ - C₄) - アルキル - O - R11、-C(O)-N(R8)₂若しくは-O - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1回、2回、3回若しくは4回置換される；

5) - (C₀ - C₈) - アルキレン - N(R5) - PG；

6) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₆ - C₁₄) - アリール - (C₀ - C₄) -

10

20

30

40

50

アルキル - N (R 5) - P G ;

7) - (C₀ - C₈) - アルキレン - O - P G ;

8) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₆ - C₁₄) - アリール - (C₀ - C₄) -
アルキル - O - P G ;

9) - (C₀ - C₈) - アルキレン - C (O) - O - R 1 1 ;

10) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₆ - C₁₄) - アリール - (C₀ - C₄)
- アルキル - C (O) - O - P G ;

11) - (C₀ - C₄) - アルキレン - H e t : ここで、H e t は、一緒に連結した、
単環、二環又は三環系内に存在する 4 ~ 15 個の環原子を有する 4 ~ 15 員環のヘテロ環
系を意味し、そしてこれは酸素、窒素又は硫黄のシリーズからの、1、2、3 又は 4 個の
、同一又は異なったヘテロ原子を含み、ここで H e t 又はアルキレンは、無置換、又は互
いに独立に、R 1 1 、ハロゲン、- C (O) - O - R 1 1 、- (C₁ - C₄) - アルキル
- O - R 1 1 若しくは - O - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1 回、2 回若しくは 3 回
置換される；

12) - (C₁ - C₃) - フルオロアルキル；

13) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C H (R 1 1) - C (O) - N H₂ ;

14) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C H (R 1 1) - C (O) - N H - (C₁ - C
4) - アルキル；

15) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C H (R 1 1) - C (O) - N H - C H (R 1
2) - R 1 3 ; 又は

16) アミノ酸：ここで、アミノ酸の結合はペプチド結合で行なわれ、そしてアミノ酸
のカルボキシル基は、無置換、又は P G 若しくは - N (R 5)₂ で置換される；

であり；

又は 2 つの R 6 基は、それらが結合している N 原子と一緒に 4 ~ 9 個の環原子を有する
飽和、部分飽和又は芳香族の単環又は二環を形成し、ここで、環は無置換、又は - (C₁
- C₄) - アルキル、- C (O) - O - R 1 1 、ハロゲン、- (C₁ - C₄) - アルキル
- O - R 1 1 若しくはフェニルにより、1 回若しくは 2 回置換され；

R 5 は、水素原子又は - (C₁ - C₆) - アルキルであり；

P G は、アミノ、カルボキシルの、又はヒドロキシ官能基の保護基であり；

R 7 は、水素原子又は - (C₁ - C₆) - アルキルであり；

30

R 8 は、水素原子又は - (C₁ - C₆) - アルキルであり；

R 9 は、水素原子又は - (C₁ - C₆) - アルキルであり；

R 1 1 及び R 1 2 は、同一又は異なり、そして互いに独立に、

1) 水素原子；

2) - (C₁ - C₆) - アルキル；

3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - フェニル：ここで、フェニルは、無置換、又は互
いに独立に、ハロゲン、- O H 若しくは - O - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1 回、
2 回若しくは 3 回置換される；

4) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₁₂) - シクロアルキル：ここで、シ
クロアルキルは、無置換、又は互いに独立に、R 1 3 、ハロゲン、- C (O) - O - R 1
3 、- (C₁ - C₄) - アルキル - O - R 1 3 、- O - (C₁ - C₄) - アルキル若しく
は - (C₀ - C₄) - アルキレン - フェニルにより、1 回、2 回、3 回若しくは 4 回置換
される；

5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C (O) - N (R 1 3)₂ ; 又は

6) - (C₀ - C₄) - アルキレン - インドリル；

であり、

R 1 3 は、

1) 水素原子；

2) - (C₁ - C₄) - アルキル；

3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C (O) - O - R 1 4 ;

50

4) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - R₁₄ ; 又は

5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - O - R₁₄ ;

であり；

R₁₄ は、水素原子、- (C₁ - C₄) - アルキル、- NH₂ 又は - OH であり；そして

R₁₅ は、水素原子、- (C₁ - C₄) - アルキル、- O - CF₃、- NH₂、- OH
、- CF₃ 又はハロゲンである]

の化合物、及び / 又は式 I の化合物の立体異性体、及び / 又はこれらの形態の任意の比率での混合物、及び / 又は式 I の化合物の生理学的に許容される塩に関する。

【0021】

10

本発明は、更に、式 I の化合物であって、ここで、

X は、- S(O)₂ - であり；

R₁ は、

1) 水素原子；又は

2) - (C₁ - C₄) - アルキル；

であり；

R₂ は、

1) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH₂；

2) - (C₀ - C₄) - アルキレン - ピリジル - NH₂；

3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - ピペリジニル - NH₂；

20

4) - (C₀ - C₄) - アルキレン - チアゾリル - NH₂；

5) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(=NH) - NH₂；

6) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₈) - シクロアルキル - NH₂；

7) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(=NH) - (C₁ - C₄) - アルキル

；

8) - (C₀ - C₄) - アルキレン - O - NH - C(=NH) - NH₂；

9) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(O) - O - (C₁ - C₄) - アルキレン - アリール：ここで、アリールは、無置換、又は - NH₂ で置換され、又は - NH₂ で及び R₁₅ で 1 回、2 回若しくは 3 回置換される；

10) - (C₀ - C₄) - アルキレン - NH - C(O) - (C₁ - C₄) - アルキル；

30

11) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₆ - C₁₄) - アリール：ここで、アリールは、無置換、又は - NH₂ で置換され、又は - NH₂ で及び R₁₅ で 1 回、2 回若しくは 3 回置換される；又は

12) - (C₁ - C₄) - アルキレン - SO_x - (C₁ - C₄) - アルキレン - NH₂

：ここで、x は整数 0、1 又は 2 である；

であり；

R₃ は、

1) - (C₁ - C₄) - アルキル；

2) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₈) - シクロアルキル；

3) - (C₁ - C₆) - アルキレン - アリール：ここで、アリールは、互いに独立に R₁₅ で 1 回、2 回又は 3 回置換される；

40

4) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(O) - O - (C₁ - C₄) - アルキレン - アリール：ここで、アリールは、互いに独立に R₁₅ で 1 回、2 回又は 3 回置換される；

5) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - PG；

6) - (C₁ - C₆) - アルキレン - O - PG；

7) - (C₁ - C₆) - アルキル；又は

8) 水素原子；

ここで、PG は、t - プチル - 、t - プチルオキシカルボニル又はベンジルオキシカルボニルである；

50

であり；

R 4 は、 - N (R 6)₂ であり、ここで、R 6 は、同一又は異なり、そして互いに独立に、

1) 水素原子；

2) - (C₁ - C₆) - アルキル；

3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C_{1,2}) - シクロアルキル：ここで、シクロアルキルは、無置換、又は互いに独立にR 1 1、ハロゲン、- C (O) - O - R 1 1、- (C₁ - C₄) - アルキル - O - R 1 1若しくは - O - (C₁ - C₄) - アルキルで、1回、2回、3回若しくは4回置換される；

4) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C (R 1 1) (R 1 2) - (C₃ - C_{1,2}) - シクロアルキル：ここで、シクロアルキルは、無置換、又は互いに独立にR 1 1、ハロゲン、- C (O) - O - R 1 1、- (C₁ - C₄) - アルキル - O - R 1 1若しくは - O - (C₁ - C₄) - アルキルで、1回、2回若しくは3回置換される；

5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - H e t : ここで、H e t は、一緒に連結した单環、二環又は三環系内に存在する4~15個の環原子を有する4~15員環のヘテロ環系を意味し、そしてこれは酸素、窒素又は硫黄のシリーズからの、1、2、3又は4個の、同一又は異なるヘテロ原子を含み、ここでH e t 又はアルキレンは、無置換、又は互いに独立にR 1 1、ハロゲン、- C (O) - O - R 1 1、- (C₁ - C₄) - アルキル - O - R 1 1若しくは - O - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1回、2回若しくは3回置換される；

6) - (C₀ - C₆) - アルキレン - アリール：ここで、アリール又はアルキレンは、無置換、又は互いに独立にR 1 1、ハロゲン、- C (O) - O - R 1 1、- (C₀ - C₄) - アルキル - O - R 1 1若しくは - O - (C₁ - C₄) - アルキルにより1回、2回若しくは3回置換される；

7) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C (R 1 1) (R 1 2) - アリール：ここで、アリール又はアルキレンは、無置換、又は互いに独立にR 1 1、ハロゲン、- C (O) - O - R 1 1、- (C₀ - C₄) - アルキル - O - R 1 1若しくは - O - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1回、2回若しくは3回置換される；

8) 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレニル；

9) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C H (R 1 1) - C (O) - N H₂ ;

10) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C H (R 1 1) - C (O) - N H - (C₁ - C₄) - アルキル；

11) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C H (R 1 1) - C (O) - N H - C H (R 1 2) - R 1 3 ;

12) - (C₀ - C₆) - アルキレン - C (O) - O - R 1 1 : ここで、アルキレンは、無置換、又は互いに独立にR 1 1、ハロゲン、- C (O) - O - R 1 1、- (C₁ - C₄) - アルキル - O - R 1 1若しくは - O - (C₁ - C₄) - アルキルにより1回若しくは2回置換される；

13) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C (R 1 1) (R 1 2) - C (O) - O - R 1 1 ; 又は

14) - (C₁ - C₃) - フルオロアルキル；

であり；

又は、2つのR 6 基は、それらが結合しているN 原子と一緒に4~9個の環原子を有する飽和、部分飽和又は芳香族の单環又は二環を形成し、ここで、環は無置換、又は- (C₁ - C₄) - アルキル、- C (O) - O - R 1 1、ハロゲン、- (C₁ - C₄) - アルキル - O - R 1 1若しくはフェニルにより1回若しくは2回置換され；

R 7 は、水素原子又は- (C₁ - C₄) - アルキルであり；

R 9 は、水素原子又は- (C₁ - C₄) - アルキルであり；

R 1 1 及びR 1 2 は、同一又は異なり、そして互いに独立に、

1) 水素原子；

10

20

30

40

50

2) - (C₁ - C₄) - アルキル；

3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - フェニル：ここで、フェニルは無置換、又は互いに独立にハロゲン、- OH 又は - O - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1回、2回若しくは3回置換される；

4) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₁₂) - シクロアルキル：ここで、シクロアルキルは無置換、又は互いに独立に R₁₃、ハロゲン、- C(O) - O - R₁₃、- (C₁ - C₄) - アルキル - O - R₁₃、- O - (C₁ - C₄) - アルキル若しくは - (C₀ - C₄) - アルキレン - フェニルにより、1回、2回、3回若しくは4回置換される；

5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - N(R₁₃)₂；又は

6) - (C₀ - C₄) - アルキレン - インドリル；

であり；

R₁₃ は、

1) 水素原子；

2) - (C₁ - C₄) - アルキル；

3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - O - R₁₄；

4) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - R₁₄；又は

5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - O - R₁₄；

であり；

R₁₄ は、水素原子、- (C₁ - C₄) - アルキル、- NH₂ 又は - OH であり；そして

R₁₅ は、水素原子、- (C₁ - C₄) - アルキル、- O - CF₃、- NH₂、- OH、- CF₃ 又はハロゲンである；化合物に関する。

【0022】

本発明は、また、式 I の化合物の使用であって、ここで、

X は、- S(O)₂ - であり；

R₁ は、

1) 水素原子；又は

2) - (C₁ - C₄) - アルキル；

であり；

R₂ は、

1) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH₂；

2) - (C₁ - C₄) - アルキレン - ピリジル - NH₂；

3) - (C₁ - C₄) - アルキレン - ピペリジニル - NH₂；

4) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(=NH) - NH₂；

5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₆) - シクロアルキル - NH₂；

6) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(=NH) - (C₁ - C₄) - アルキル；

7) - (C₁ - C₄) - アルキレン - O - NH - C(=NH) - NH₂；

8) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(O) - O - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニル：ここで、フェニルは、無置換、又は - NH₂ で置換され、又は - NH₂ で及び R₁₅ で1回、2回若しくは3回置換される；

9) - (C₁ - C₄) - アルキレン - NH - C(O) - (C₁ - C₆) - アルキル；

10) - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニル：ここで、フェニルは、無置換、又は - NH₂ で置換され、又は - NH₂ で及び R₁₅ で1回、2回若しくは3回置換される；

11) - (C₁ - C₄) - アルキレン - SO₂ - (C₁ - C₄) - アルキレン - NH₂；又は

12) - (C₁ - C₄) - アルキレン - S - (C₁ - C₄) - アルキレン - NH₂；

であり；

10

20

30

40

50

R 3 は、

- 1) - (C₁ - C₄) - アルキル；
- 2) - (C₁ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₆) - シクロアルキル；
- 3) - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニル：ここで、フェニルは無置換、又は - NH₂ で置換され、又は - NH₂ で及び R 15 で 1 回、2 回若しくは 3 回置換される；
- 4) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(O) - O - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニル：ここで、フェニルは、互いに独立に R 15 で、1 回、2 回又は 3 回置換される；
- 5) 水素原子；

であり；

10

R 4 は、 N (R₆)₂ であり、ここで、 R₆ は、同一又は異なり、そして互いに独立に、

- 1) 水素原子；
- 2) - (C₁ - C₄) - アルキル；
- 3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₁₂) - シクロアルキル：ここで、シクロアルキルは、シクロヘキシリ、シクロペンチル、シクロブチル、シクロプロピル、アダマンタニル、1,7,7-トリメチルビシクロ [3.1.1] ヘプタニル、デカヒドロナフタレニル、テトラヒドロ-ナフタレニル、オクタヒドロ-4,7-メタノインデニル又はビシクロ [2.2.1] ヘプタニルのグループから選択され、そしてここでシクロアルキルは、無置換、又は互いに独立に - (C₁ - C₄) - アルキル、- C(O) - O - R₁₁ 若しくは - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニルにより、1回、2回、3回若しくは 4 回置換され、ここでフェニルは、無置換、又はハロゲンで置換される；

20

- 4) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(R₁₁) (R₁₂) - (C₃ - C₁₂) - シクロアルキル：ここで、シクロアルキルは、シクロヘキシリ、シクロペンチル、シクロブチル、シクロプロピル、アダマンタニル、1,7,7-トリメチルビシクロ [3.1.1] ヘプタニル、デカヒドロナフタレニル、テトラヒドロ-ナフタレニル、オクタヒドロ-4,7-メタノインデニル、又はビシクロ [2.2.1] ヘプタニルのグループから選択され、そしてここでシクロアルキルは、無置換、又は互いに独立に - (C₁ - C₄) - アルキル、- C(O) - O - R₁₁ 若しくは - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニルにより、1回、2回、3回若しくは 4 回置換され、ここでフェニルは、無置換、又はハロゲンで置換される；

30

- 5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - H e t : ここで、H e t は、アクリジニル、アゼピニル、アゼチジニル、アジリジニル、ベンゾイミダゾリニル (benzimidazolinyl) 、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ [1,3] ジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、カルバゾリル、4 a H - カルバゾリル、カルボリニル、キナゾリニル、キノリニル、4 H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、ジヒドロフラン [2,3-b] - テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、ジオキソリル、ジオキサンル、2 H , 6 H - 1,5,2-ジチアジニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1 H - インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3 H - インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル (ベンゾイミダゾリル) 、イソチアゾリジニル、2 - イソチアゾリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、2 - イソオキサゾリニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソ - キノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3 - オキサジアゾリル、1,2,4 - オキサジアゾリル、1,2,5 - オキサジアゾリル、1,3,4 - オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、オキソチオラニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル

40

50

、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ブテリジニル、ブリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル(pyrazolidinyl)、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル(pryidooxazolyl)、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリドチオフェニル、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロピリジニル、6H-1,2,5-チアジアジニル(thiadazinyl)、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノイミダゾリル、チエノオキサゾリル、チエノピリジン、チエノチアゾリル、チオモルホリニル、チオフェニル、トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル及びキサンテニルのグループから選択され、ここでH et又はアルキレンは、無置換、又は互いに独立に-(C₁-C₄)-アルキルで、1回若しくは2回置換される；

6) -(C₁-C₆)-アルキレン-フェニル：ここで、フェニル又はアルキレンは、無置換、又は互いに独立にハロゲン、フェニル、-C(O)-O-R11、-(C₁-C₄)-アルキル-O-R11、-O-(C₁-C₄)-アルキル若しくは-(C₁-C₄)-アルキルにより、1回若しくは2回置換される；

7) -(C₀-C₄)-アルキレン-C(R11)(R12)-フェニル：ここで、フェニルは無置換、又は互いに独立にフェニル若しくはフッ素により、1回、2回若しくは3回置換される；

8) 1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニル；

9) -(C₀-C₄)-アルキレン-CH(R11)-C(O)-NH₂；

10) -(C₀-C₄)-アルキレン-CH(R11)-C(O)-NH-(C₁-C₄)-アルキル；

11) -(C₀-C₄)-アルキレン-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13；

12) -(C₁-C₆)-アルキレン-C(O)-O-R11：ここで、アルキレンは、無置換、又は互いに独立にハロゲン、フェニル、-C(O)-O-R11、-(C₁-C₄)-アルキル-O-R11、-O-(C₁-C₄)-アルキル若しくは-(C₁-C₄)-アルキルにより、1回若しくは2回置換される；

13) -(C₀-C₄)-アルキレン-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11；又は

14) -(C₁-C₃)-フルオロアルキル；

であり；

又は、2つのR6基は、それらが結合しているN原子と一緒に、ピロリジン、ピペリジン、2-アザビシクロ[3.2.2]ノナン及び7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンのグループから選択される单環又は二環を形成し、ここで、環は、無置換、又は-(C₁-C₄)-アルキル、-C(O)-O-R11、-(C₁-C₄)-アルキル-O-R11若しくはフェニルにより、1回若しくは2回置換され；

R7は、水素原子又は-(C₁-C₄)-アルキルであり；

R9は、水素原子又は-(C₁-C₄)-アルキルであり；

R11及びR12は、同一又は異なり、そして互いに独立に、

1) 水素原子；

2) -(C₁-C₄)-アルキル；

3) -(C₀-C₄)-アルキレン-フェニル：ここで、フェニルは、無置換、又は互いに独立に-OH、ハロゲン若しくは-O-(C₁-C₄)-アルキルにより、1回、2回若しくは3回置換される；

4) -(C₀-C₄)-アルキレン-(C₃-C₁₂)-シクロアルキル：ここで、シクロアルキルは、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロブチル、シクロプロピル、ア

10

20

30

40

50

ダマンタニル、1,7,7-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、デカヒドロナフタレニル、テトラヒドロナフタレニル、オクタヒドロ-4,7-メタノインデニル又はビシクロ[2.2.1]ヘプタニルのグループから選択され、そしてここでシクロアルキルは、無置換、又は互いに独立に-(C₁-C₄)-アルキル、-C(O)-O-R1
3若しくはフェニルにより、1回、2回、3回若しくは4回置換される；又は
5)-(C₀-C₄)-アルキレン-インドリル；

であり；

R13は、

1)水素原子；

2)-(C₁-C₄)-アルキル；

10

3)-(C₀-C₄)-アルキレン-C(O)-O-R14；

4)-(C₀-C₄)-アルキレン-C(O)-R14；又は

5)-(C₀-C₄)-アルキレン-O-R14；

であり；

R14は、水素原子、-(C₁-C₄)-アルキル、-NH₂又は-OHであり；そして

R15は、水素原子、-(C₁-C₄)-アルキル、-O-CF₃、-NH₂、-OH
、-CF₃又はハロゲンである；

化合物の使用に関する。

【0023】

20

本発明は、また、式Iの化合物の使用であって、ここで、

Xは、-S(O)₂-であり；

R1は、

1)水素原子；又は

2)-(C₁-C₄)-アルキル；

であり；

R2は、

1)-(C₁-C₆)-アルキレン-NH₂；

2)-(C₁-C₄)-アルキレン-ピリジル-NH₂；

30

3)-(C₁-C₄)-アルキレン-ピペリジニル-NH₂；

4)-(C₁-C₄)-アルキレン-NH-C(=NH)-NH₂；

5)-(C₁-C₆)-アルキレン-NH-C(=NH)-(C₁-C₄)-アルキル；

；

6)-(C₁-C₄)-アルキレン-(C₃-C₆)-シクロアルキル-NH₂；

7)-(C₁-C₄)-アルキレン-O-NH-C(=NH)-NH₂；

8)-(C₁-C₆)-アルキレン-NH-C(O)-O-(C₁-C₄)-アルキレン-フェニル；

9)-(C₁-C₄)-アルキレン-NH-C(O)-(C₁-C₆)-アルキル；

10)-(C₁-C₄)-アルキレン-フェニル-NH₂；

11)-(C₁-C₂)-アルキレン-SO₂-(C₁-C₄)-アルキレン-NH₂
；又は

12)-(C₁-C₂)-アルキレン-S-(C₁-C₄)-アルキレン-NH₂；

であり；

R3は、

1)-(C₁-C₄)-アルキル；

2)-(C₁-C₄)-アルキレン-(C₃-C₆)-シクロアルキル；

3)-(C₁-C₄)-アルキレン-フェニル；ここで、フェニルは、無置換、又は-OHで置換される；

4)-(C₁-C₆)-アルキレン-NH-C(O)-O-(C₁-C₄)-アルキレン-フェニル；

50

5) 水素原子；
であり；

R 4 は - N (R 6)₂ であり、ここで、R 6 は、同一又は異なり、そして互いに独立に、

- 1) 水素原子；
- 2) - (C₁ - C₆) - アルキル；
- 3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₆) - シクロアルキル：ここで、シクロアルキルは、シクロヘキシリ、シクロペンチル、シクロプロピル、アダマンタニル、1, 7, 7 - トリメチルビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタニル、デカヒドロナフタレニル、オクタヒドロ - 4 , 7 - メタノインデニル又はビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニルのグループから選択され、そしてここでシクロアルキルは、無置換、又は互いに独立に - (C₁ - C₄) - アルキル若しくはフェニルにより、1回、2回若しくは3回置換される；
- 4) - C (R 1 1) (R 1 2) - アダマンタニル；
- 5) - CH (R 1 1) - C (O) - NH - CH (R 1 2) - R 1 3 ；
- 6) - (C₀ - C₄) - アルキレン - H e t : ここで、H e t は、ベンゾイミダゾリル、イソオキサゾリル、ピペリジン、ピリジン、ピロリジニル、チオフェニル及びベンゾ [1 , 3] ジオキソールのグループから選択される；
- 7) 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレニル；
- 8) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C (R 1 1) (R 1 2) - フェニル：ここで、フェニルは無置換、又は互いに独立にフェニル若しくはフッ素により、1回、2回若しくは3回置換される；
- 9) - CH (R 1 1) - C (O) - NH₂ ；
- 10) - CH (R 1 1) - C (O) - NH - CH (R 1 2) - CH₂ - OH ；
- 11) - (C₁ - C₆) - アルキレン - フェニル：ここで、フェニル又はアルキレンは、無置換、又は互いに独立に塩素、フッ素、- C (O) - O - R 1 1 、- (C₁ - C₄) - アルキル - O - R 1 1 、- O - (C₁ - C₄) - アルキル、フェニル若しくは - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1回若しくは2回置換される；
- 12) - CH (R 1 1) - C (O) - NH - (C₁ - C₄) - アルキル；
- 13) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C (R 1 1) (R 1 2) - ビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタニル：ここで、ビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタニルは、無置換、又は - (C₁ - C₄) - アルキルで、1回～4回置換される；
- 14) - (C₁ - C₆) - アルキレン - C (O) - O - R 1 1 : ここで、アルキレンは、無置換、又は互いに独立に塩素、フッ素、- C (O) - O - R 1 1 、- (C₁ - C₄) - アルキル - O - R 1 1 、- O - (C₁ - C₄) - アルキル、フェニル若しくは - (C₁ - C₄) - アルキルにより1回若しくは2回置換される；
- 15) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C (R 1 1) (R 1 2) - C (O) - O - R 1 1 ; 又は
- 16) - CH₂ - CF₂ - CF₃ ；

であり；

又は、2つのR 6 基は、それらが結合しているN原子と一緒にになり、ピロリジン、2 - アザビシクロ [3 . 2 . 2] ノナン及び7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンのグループから選択される单環又は二環を形成し、ここで、環は、無置換、又は - (C₁ - C₄) - アルキル、- C (O) - O - R 1 1 、- (C₁ - C₄) - アルキル - O - R 1 1 若しくはフェニルにより、1回若しくは2回置換され；

R 7 は、水素原子又は - (C₁ - C₄) - アルキルであり；

R 9 は、水素原子又は - (C₁ - C₄) - アルキルであり；

R 1 1 及びR 1 2 は、同一又は異なり、そして互いに独立に、

- 1) 水素原子；
- 2) - (C₁ - C₄) - アルキル；
- 3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - フェニル：ここで、フェニルは、無置換、又は互

いに独立に - O H、ハロゲン若しくは - O - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1回、2回若しくは3回で置換される；

4) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C_{1,2}) - シクロアルキル：ここで、シクロアルキルは、シクロヘキシリ、シクロペンチル、シクロブチル、シクロプロピル、アダマンタニル、1,7,7-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、デカヒドロナフタレニル、オクタヒドロ-4,7-メタノ-インデニル又はビシクロ[2.2.1]ヘプタニルのグループから選択され、そしてここでシクロアルキルは、無置換、又は互いに独立に - (C₁ - C₄) - アルキル、- C(O) - O - R_{1,3} 若しくはフェニルにより、1回、2回、3回若しくは4回置換される；又は

5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - インドリル；

10

であり；

R_{1,3}は、

1) 水素原子；

2) - (C₁ - C₄) - アルキル；

3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - O - R_{1,4}；

4) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - R_{1,4}；又は

5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - O - R_{1,4}；

であり；

R_{1,4}は、水素原子、- (C₁ - C₄) - アルキル、- NH₂ 又は - OH であり；そして

20

R_{1,5}は、水素原子、- (C₁ - C₄) - アルキル、- O - CF₃、- NH₂、- OH、- CF₃ 又はハロゲンである；化合物の使用に関する。

【0024】

本発明は、また、式I、ここで、

Xは、- C(O) - であり；

R₁は、

1) 水素原子；

2) - (C₁ - C₆) - アルキル；

3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C_{1,2}) - シクロアルキル；又は

30

4) - (C₁ - C₆) - アルキレン - (C₆ - C_{1,4}) - アリール；

であり；

R₂は、式II：

- (A₁)_m - A₂ (II)

の基であって、ここで、

mは、整数0又は1であり；

A₁は、

1) - (CH₂)_n - : ここで、nは、整数0、1、2又は3である；

2) - NH - (CH₂)_n - : ここで、nは、整数0、1、2又は3である；

3) - NH ((C₁ - C₆) - アルキル) - (CH₂)_n - : ここで、nは、整数0、1、2又は3である；

40

4) - NH ((C₃ - C₆) - シクロアルキル) - (CH₂)_n - : ここで、nは、整数0、1、2又は3である；

5) - O - (CH₂)_n - : ここで、nは、整数0、1、2又は3である；又は

6) - (CH₂)_n - SO_x - : ここで、nは、整数0、1、2又は3であり、そしてxは、整数0、1又は2である；

であり；

A₂は、

1) Het : ここで、Hetは、一緒に連結した单環、二環又は三環系内に存在する4~15個の環原子を有する4~15員環のヘテロ環系を意味し、そしてこれは酸素、窒素

50

又は硫黄のシリーズからの、1、2、3又は4個の同一又は異なるヘテロ原子を含み、そして無置換、又は互いに独立に、 $- (C_1 - C_3)$ - アルキル、ハロゲン、 $- NH_2$ 、 $- CF_3$ 若しくは $- O - CF_3$ により、1回、2回若しくは3回置換される；
 2) $- (C_0 - C_6)$ - アルキレン- NH_2 ；
 3) $- (C_1 - C_6)$ - アルキレン- $NH - C(=NH) - NH_2$ ；
 4) $- (C_1 - C_6)$ - アルキレン- $NH - C(=NH) - (C_1 - C_4)$ - アルキル；
 5) $- (C_0 - C_4)$ - アルキレン- $O - NH - C(=NH) - NH_2$ ；
 6) $- (C_0 - C_4)$ - アルキレン- $NH - C(O) - (C_1 - C_6)$ - アルキル；
 7) $- (C_1 - C_6)$ - アルキレン- $NH - C(O) - O - (C_1 - C_4)$ - アルキレン-アリール；ここで、アリールは、無置換、又は $- NH_2$ で置換され、又は $- NH_2$ で及びR15で1回、2回若しくは3回置換される；
 8) $- (C_3 - C_8)$ - シクロアルキル- NH_2 ；又は
 9) $- (C_0 - C_4)$ - アルキレン- $(C_6 - C_{1-4})$ - アリール：ここで、アリールは、無置換、又は $- NH_2$ で置換され、又は $- NH_2$ で及びR15で1回、2回若しくは3回置換される；
 であり；
 R3は、
 1) $- (C_1 - C_6)$ - アルキル；
 2) $- (C_0 - C_4)$ - アルキレン- $(C_3 - C_{1-2})$ - シクロアルキル；
 3) $- (C_1 - C_6)$ - アルキレン- $(C_6 - C_{1-4})$ - アリール：ここで、アリールは、互いに独立に、R15で、1回、2回又は3回置換される；
 4) $- (C_0 - C_8)$ - アルキレン- $N(R5) - PG$ ；
 5) $- (C_1 - C_6)$ - アルキレン- $NH - C(O) - O - (C_1 - C_4)$ - アルキレン-アリール：ここで、アリールは、互いに独立に、R15で1回、2回又は3回置換される；
 6) $- (C_0 - C_4)$ - アルキレン- $(C_6 - C_{1-4})$ - アリール- $(C_0 - C_4)$ - アルキレン- $N(R5) - PG$ ；
 7) $- (C_0 - C_8)$ - アルキレン- $O - PG$ ；
 8) $- (C_0 - C_4)$ - アルキレン- $(C_6 - C_{1-4})$ - アリール- $(C_0 - C_4)$ - アルキレン- $O - PG$ ；
 9) $- (C_0 - C_8)$ - アルキレン- $C(O) - O - PG$ ；
 10) $- (C_0 - C_4)$ - アルキレン- $(C_6 - C_{1-4})$ - アリール- $(C_0 - C_4)$ - アルキレン- $C(O) - O - PG$ ；又は
 11) 水素原子；
 であり；
 R4は、 $- N(R6)_2$ であり、ここで、R6は同一又は異なり、そして互いに独立に、
 1) 水素原子；
 2) $- (C_1 - C_6)$ - アルキル；
 3) $- (C_0 - C_4)$ - アルキレン- $(C_3 - C_{1-2})$ - シクロアルキル：ここで、シクロアルキルは無置換、又は互いに独立に、R11、ハロゲン、 $- C(O) - O - R11$ 、 $- (C_1 - C_4)$ - アルキル- $O - R11$ 若しくは $- O - (C_1 - C_4)$ - アルキルにより、1回、2回、3回若しくは4回置換される；
 4) $- (C_0 - C_6)$ - アルキレン- $(C_6 - C_{1-4})$ - アリール：ここで、アリール及びアルキレンは無置換、又は互いに独立に、R11、ハロゲン、 $- C(O) - O - R11$ 、 $- (C_1 - C_4)$ - アルキル- $O - R11$ 、 $- C(O) - N(R8)_2$ 若しくは $- O - (C_1 - C_4)$ - アルキルにより、1回、2回、3回若しくは4回置換される；
 5) $- (C_0 - C_8)$ - アルキレン- $N(R5) - PG$ ；
 6) $- (C_0 - C_4)$ - アルキレン- $(C_6 - C_{1-4})$ - アリール- $(C_0 - C_4)$ -
 10
 11
 40
 50

アルキル - N (R 5) - P G ;

7) - (C₀ - C₈) - アルキレン - O - P G ;

8) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₆ - C₁₄) - アリール - (C₀ - C₄) -
アルキル - O - P G ;

9) - (C₀ - C₈) - アルキレン - C (O) - O - R 1 1 ;

10) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₆ - C₁₄) - アリール - (C₀ - C₄)
- アルキル - C (O) - O - P G ;

11) - (C₀ - C₄) - アルキレン - H e t : ここで、H e t は、一緒に連結した、
単環、二環又は三環系内に存在する 4 ~ 15 個の環原子を有する 4 ~ 15 員環のヘテロ環
系を意味し、そしてこれは酸素、窒素又は硫黄のシリーズからの、1、2、3 又は 4 個の
、同一又は異なったヘテロ原子を含み、ここで H e t 又はアルキレンは、無置換、又は互
いに独立に、R 1 1 、ハロゲン、- C (O) - O - R 1 1 、- (C₁ - C₄) - アルキル
- O - R 1 1 若しくは - O - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1 回、2 回若しくは 3 回
置換される；

12) - (C₁ - C₃) - フルオロアルキル；

13) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C H (R 1 1) - C (O) - N H₂ ;

14) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C H (R 1 1) - C (O) - N H - (C₁ - C
4) - アルキル；

15) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C H (R 1 1) - C (O) - N H - C H (R 1
2) - R 1 3 ; 又は

16) アミノ酸：ここで、アミノ酸の結合はペプチド結合で行なわれ、そしてアミノ酸
のカルボキシル基は、無置換、又は P G 若しくは - N (R 5)₂ で置換される；

であり；

又は 2 つの R 6 基は、それらが結合している N 原子と一緒に 4 ~ 9 個の環原子を有する
飽和、部分飽和又は芳香族の単環又は二環を形成し、ここで、環は無置換、又は - (C₁
- C₄) - アルキル、- C (O) - O - R 1 1 、ハロゲン、- (C₁ - C₄) - アルキル
- O - R 1 1 若しくはフェニルにより、1 回若しくは 2 回置換され；

R 5 は、水素原子又は - (C₁ - C₆) - アルキルであり；

P G は、アミノ、カルボキシルの、又はヒドロキシ官能基の保護基であり；

R 7 は、水素原子又は - (C₁ - C₆) - アルキルであり；

30

R 8 は、水素原子又は - (C₁ - C₆) - アルキルであり；

R 9 は、水素原子又は - (C₁ - C₆) - アルキルであり；

R 1 1 及び R 1 2 は、同一又は異なり、そして互いに独立に、

1) 水素原子；

2) - (C₁ - C₆) - アルキル；

3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - フェニル：ここで、フェニルは、無置換、又は互
いに独立に、ハロゲン、- O H 若しくは - O - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1 回、
2 回若しくは 3 回置換される；

4) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₁₂) - シクロアルキル：ここで、シ
クロアルキルは、無置換、又は互いに独立に、R 1 3 、ハロゲン、- C (O) - O - R 1
3 、- (C₁ - C₄) - アルキル - O - R 1 3 、- O - (C₁ - C₄) - アルキル若しく
は - (C₀ - C₄) - アルキレン - フェニルにより、1 回、2 回、3 回若しくは 4 回置換
される；

5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C (O) - N (R 1 3)₂ ; 又は

6) - (C₀ - C₄) - アルキレン - インドリル；

であり、

R 1 3 は、

1) 水素原子；

2) - (C₁ - C₄) - アルキル；

3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C (O) - O - R 1 4 ;

50

4) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - R₁4 ; 又は

5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - O - R₁4 ;

であり；

R₁4 は、水素原子、- (C₁ - C₄) - アルキル、- NH₂ 又は - OH であり；そして

R₁5 は、水素原子、- (C₁ - C₄) - アルキル、- O - CF₃、- NH₂、- OH 、- CF₃ 又はハロゲンである]

の化合物、及び / 又は式 I の化合物の立体異性体、及び / 又はこれらの形態の任意の比率での混合物、及び / 又は式 I の化合物の生理学的に許容される塩に関する。

【0025】

10

本発明は、また、式 I の化合物であって、ここで、

X は、- C(O) - であり；

R₁ は、

1) 水素原子；又は

2) - (C₁ - C₄) - アルキル；

であり；

R₂ は、

1) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH₂；

2) - (C₀ - C₄) - アルキレン - ピリジル - NH₂；

20

3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - ピペリジニル - NH₂；

4) - (C₀ - C₄) - アルキレン - チアゾリル - NH₂；

5) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(=NH) - NH₂；

6) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₈) - シクロアルキル - NH₂；

7) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(=NH) - (C₁ - C₄) - アルキル

；

8) - (C₀ - C₄) - アルキレン - O - NH - C(=NH) - NH₂；

9) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(O) - O - (C₁ - C₄) - アルキレン - アリール：ここで、アリールは、無置換、又は - NH₂ で置換され、又は - NH₂ で及び R₁5 で、1回、2回若しくは3回置換される；

10) - (C₀ - C₄) - アルキレン - NH - C(O) - (C₁ - C₄) - アルキル；

30

11) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₆ - C₁₄) - アリール：ここで、アリールは、無置換、又は - NH₂ で置換され、又は - NH₂ で及び R₁5 で、1回、2回若しくは3回置換される；又は

12) - (C₁ - C₄) - アルキレン - SO_x - (C₁ - C₄) - アルキレン - NH₂

：ここで、x は整数 0、1 又は 2 である；

であり；

R₃ は、

1) - (C₁ - C₄) - アルキル；

2) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₈) - シクロアルキル；

3) - (C₁ - C₆) - アルキレン - アリール：ここで、アリールは、互いに独立に R₁5 で、1回、2回又は3回置換される；

40

4) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(O) - O - (C₁ - C₄) - アルキレン - アリール：ここで、アリールは、互いに独立に R₁5 で、1回、2回又は3回置換される；

5) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - PG；

6) - (C₁ - C₆) - アルキレン - O - PG；

7) - (C₁ - C₆) - アルキル；又は

8) 水素原子；

ここで、PG は、t - プチル - 、t - プチルオキシカルボニル又はベンジルオキシカルボニルである；

50

であり；

R 4 は、 - N (R 6)₂ であり、ここで、R 6 は、同一又は異なり、そして互いに独立に、

1) 水素原子；

2) - (C₁ - C₆) - アルキル；

3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C_{1,2}) - シクロアルキル：ここで、シクロアルキルは、無置換、又は互いに独立に R 11、ハロゲン、- C (O) - O - R 11 、 - (C₁ - C₄) - アルキル - O - R 11 若しくは - O - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1回、2回、3回若しくは4回置換される；

4) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C (R 11) (R 12) - (C₃ - C_{1,2}) - シクロアルキル：ここで、シクロアルキルは無置換、又は互いに独立に R 11、ハロゲン、- C (O) - O - R 11 、 - (C₁ - C₄) - アルキル - O - R 11 若しくは - O - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1回、2回若しくは3回置換される；

5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - H e t ; ここで、H e t は、一緒に連結した单環、二環又は三環系内に存在する4~15個の環原子を有する4~15員環のヘテロ環系を意味し、そしてこれは酸素、窒素又は硫黄のシリーズからの、1、2、3又は4個の、同一又は異なるヘテロ原子を含み、ここで H e t 又はアルキレンは、無置換、又は互いに独立に R 11、ハロゲン、- C (O) - O - R 11 、 - (C₁ - C₄) - アルキル - O - R 11 若しくは - O - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1回、2回若しくは3回置換される；

6) - (C₀ - C₆) - アルキレン - アリール：ここで、アリール又はアルキレンは、無置換、又は互いに独立に R 11、ハロゲン、- C (O) - O - R 11 、 - (C₀ - C₄) - アルキル - O - R 11 若しくは - O - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1回、2回若しくは3回置換される；

7) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C (R 11) (R 12) - アリール：ここで、アリール又はアルキレンは、無置換、又は互いに独立に R 11、ハロゲン、- C (O) - O - R 11 、 - (C₀ - C₄) - アルキル - O - R 11 若しくは - O - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1回、2回若しくは3回置換される；

8) 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレニル；

9) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C H (R 11) - C (O) - N H₂ ;

10) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C H (R 11) - C (O) - N H - (C₁ - C₄) - アルキル；

11) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C H (R 11) - C (O) - N H - C H (R 12) - R 13 ;

12) - (C₀ - C₆) - アルキレン - C (O) - O - R 11 : ここで、アルキレンは、無置換、又は互いに独立に R 11、ハロゲン、- C (O) - O - R 11 、 - (C₁ - C₄) - アルキル - O - R 11 若しくは - O - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1回若しくは2回置換される；

13) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C (R 11) (R 12) - C (O) - O - R 11 ; 又は

14) - (C₁ - C₃) - フルオロアルキル；

であり；

又は、2つのR 6 基は、それらが結合しているN原子と一緒に4~9個の環原子を有する飽和、部分飽和又は芳香族の单環又は二環を形成し、ここで、環は、無置換、又は - (C₁ - C₄) - アルキル、- C (O) - O - R 11 、ハロゲン、- (C₁ - C₄) - アルキル - O - R 11 若しくはフェニルにより、1回若しくは2回置換され；

R 7 は、水素原子又は - (C₁ - C₄) - アルキルであり；

R 9 は、水素原子又は - (C₁ - C₄) - アルキルであり；

R 11 及び R 12 は、同一又は異なり、そして互いに独立に、

1) 水素原子；

10

20

30

40

50

2) - (C₁ - C₄) - アルキル；

3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - フェニル：ここで、フェニルは、無置換、又は互いに独立にハロゲン、- OH若しくは- O - (C₁ - C₄) - アルキルにより1回、2回若しくは3回置換される；

4) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C_{1,2}) - シクロアルキル：ここで、シクロアルキルは、無置換、又は互いに独立にR₁₃、ハロゲン、- C(O) - O - R₁₃、- (C₁ - C₄) - アルキル - O - R₁₃、- O - (C₁ - C₄) - アルキル若しくは- (C₀ - C₄) - アルキレン - フェニルにより、1回、2回、3回若しくは4回置換される；

5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - N(R₁₃)₂；又は

6) - (C₀ - C₄) - アルキレン - インドリル；

であり；

R₁₃は、

1) 水素原子；

2) - (C₁ - C₄) - アルキル；

3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - O - R₁₄；

4) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - R₁₄；又は

5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - O - R₁₄；

であり；

R₁₄は、水素原子、- (C₁ - C₄) - アルキル、- NH₂又は- OHであり；そして

R₁₅は、水素原子、- (C₁ - C₄) - アルキル、- O - CF₃、- NH₂、- OH、- CF₃又はハロゲンである；

化合物に関する。

【0026】

本発明は、また、式Iの化合物であって、ここで、

Xは、- C(O) - であり；

R₁は、

1) 水素原子；又は

2) - (C₁ - C₄) - アルキル；

であり；

R₂は、

1) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH₂；

2) - (C₁ - C₄) - アルキレン - ピリジル - NH₂；

3) - (C₁ - C₄) - アルキレン - ピペリジニル - NH₂；

4) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(=NH) - NH₂；

5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₆) - シクロアルキル - NH₂；

6) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(=NH) - (C₁ - C₄) - アルキル；

7) - (C₁ - C₄) - アルキレン - O - NH - C(=NH) - NH₂；

8) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(O) - O - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニル：ここで、フェニルは、無置換、又は- NH₂で置換され、又は- NH₂及びR₁₅で1回、2回若しくは3回置換される；

9) - (C₁ - C₄) - アルキレン - NH - C(O) - (C₁ - C₆) - アルキル；

10) - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニル：ここで、フェニルは、無置換、又は- NH₂で置換され、又は- NH₂で及びR₁₅で1回、2回若しくは3回置換される；

11) アルキレン - SO₂ - (C₁ - C₄) - アルキレン - NH₂；又は

12) - (C₁ - C₄) - アルキレン - S - (C₁ - C₄) - アルキレン - NH₂；

であり；

R₃は、

- 1) - (C₁ - C₄) - アルキル；
- 2) - (C₁ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₆) - シクロアルキル；
- 3) - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニル：ここで、フェニルは、互いに独立に R₁₅ で、1回、2回又は3回置換される；
- 4) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(O) - O - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニル：ここで、フェニルは、互いに独立に R₁₅ で、1回、2回又は3回置換される；

5) 水素原子；
であり；

R₄ は、 - N(R₆)₂ であり、ここで、R₆ は、同一又は異なり、そして互いに独立に、

- 1) 水素原子；
- 2) - (C₁ - C₄) - アルキル；
- 3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₁₂) - シクロアルキル：ここで、シクロアルキルは、シクロヘキシリル、シクロペンチル、シクロブチル、シクロプロピル、アダマンタニル、1,7,7-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、デカヒドロナフタレニル、テトラヒドロ-ナフタレニル、オクタヒドロ-4,7-メタノインデニル又はビシクロ[2.2.1]ヘプタニルのグループから選択され、そしてここでシクロアルキルは、無置換、又は互いに独立に - (C₁ - C₄) - アルキル、- C(O) - O - R₁₁ 若しくは - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニルにより、1回、2回、3回若しくは4回置換され、ここでフェニルは、無置換、又はハロゲンで置換される；

- 4) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(R₁₁)(R₁₂) - (C₃ - C₁₂) - シクロアルキル：ここで、シクロアルキルは、シクロヘキシリル、シクロペンチル、シクロブチル、シクロプロピル、アダマンタニル、1,7,7-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、デカヒドロナフタレニル、テトラヒドロ-ナフタレニル、オクタヒドロ-4,7-メタノインデニル、又はビシクロ[2.2.1]ヘプタニルのグループから選択され、そして、ここで、シクロアルキルは、無置換、又は互いに独立に - (C₁ - C₄) - アルキル、- C(O) - O - R₁₁ 若しくは - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニルにより、1回、2回、3回若しくは4回置換され、ここでフェニルは、無置換又はハロゲンで置換される；

- 5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - H_et : ここで、H_et は、アクリジニル、アゼピニル、アゼチジニル、アジリジニル、ベンゾイミダゾリニル(benzimidazolinyl)、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ[1,3]ジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、ジヒドロフラン[2,3-b]テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、ジオキソリル、ジオキサニル、2H,6H-1,5,2-ジチアジニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル(ベンゾイミダゾリル)、イソチアゾリジニル、2-イソチアゾリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、2-イソオキサゾリニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソ-キノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、オキソチオラニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プレリジニル、プリニ

10

20

30

40

50

ル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル (pyroazolidinyl) 、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル (pyridooxazolyl) 、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリドチオフェニル、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロピリジニル、6H-1,2,5-チアジアジニル (thiadazinyl) 、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノイミダゾリル、チエノオキサゾリル、チエノピリジン、チエノチアゾリル、チオモルホリニル、チオフェニル、トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル及びキサンテニルのグループから選択され、ここで H e t 又はアルキレンは、無置換、又は互いに独立に - (C₁ - C₄) - アルキルで、1回若しくは2回置換される；

6) - (C₁ - C₆) - アルキレン - フェニル：ここで、フェニル又はアルキレンは無置換、又は互いに独立にハロゲン、フェニル、-C(O)-O-R11、-(C₁ - C₄) - アルキル - O - R11、-O - (C₁ - C₄) - アルキル若しくは - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1回若しくは2回置換される；

7) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(R11)(R12) - フェニル：ここで、フェニルは無置換、又は互いに独立にフェニル若しくはフッ素により、1回、2回若しくは3回置換される；

8) 1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニル；
 9) - (C₀ - C₄) - アルキレン - CH(R11)-C(O)-NH₂；
 10) - (C₀ - C₄) - アルキレン - CH(R11)-C(O)-NH-(C₁ - C₄) - アルキル；
 11) - (C₀ - C₄) - アルキレン - CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13；

12) - (C₁ - C₆) - アルキレン - C(O)-O-R11：ここで、アルキレンは、無置換、又は互いに独立にハロゲン、フェニル、-C(O)-O-R11、-(C₁ - C₄) - アルキル - O - R11、-O - (C₁ - C₄) - アルキル若しくは - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1回若しくは2回置換される；

13) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(R11)(R12)-C(O)-O-R11；又は

14) - (C₁ - C₃) - フルオロアルキル；

であり；

又は、2つのR6基は、それらが結合しているN原子と一緒にになり、ピロリジン、ピペリジン、2-アザビシクロ[3.2.2]ノナン及び7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンのグループから選択される单環又は二環を形成し、ここで、環は、無置換、又は - (C₁ - C₄) - アルキル、-C(O)-O-R11、-(C₁ - C₄) - アルキル - O - R11若しくはフェニルにより1回若しくは2回置換され；

R7は、水素原子又は - (C₁ - C₄) - アルキルであり；

R9は、水素原子又は - (C₁ - C₄) - アルキルであり；

R11及びR12は、同一又は異なり、そして互いに独立に、

1) 水素原子；
 2) - (C₁ - C₄) - アルキル；
 3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - フェニル：ここで、フェニルは、無置換、又は互いに独立に - OH、ハロゲン若しくは - O - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1回、2回若しくは3回置換される；

4) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₁₂) - シクロアルキル：ここで、シクロアルキルは、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロブチル、シクロプロピル、アダマンタニル、ビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、デカヒドロナフタレニル、オクタヒ

10

20

30

40

50

ドロ - 4 , 7 - メタノインデニル又はビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニルのグループから選択され、ここでシクロアルキルは、無置換、又は互いに独立に - (C₁ - C₄) - アルキル、- C(O) - O - R 1 3 若しくはフェニルにより、1回、2回、3回若しくは4回置換される；又は

5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - インドリル；
であり；

R 1 3 は、

1) 水素原子；

2) - (C₁ - C₄) - アルキル；

3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - O - R 1 4 ；

10

4) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - R 1 4 ；又は

5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - O - R 1 4 ；

であり；

R 1 4 は、水素原子、- (C₁ - C₄) - アルキル、- NH₂ 又は - OH であり；そして

R 1 5 は、水素原子、- (C₁ - C₄) - アルキル、- O - CF₃ 、- NH₂ 、- OH 、- CF₃ 又はハロゲンである；化合物に関する。

【 0 0 2 7 】

本発明は、また、式 I の化合物であって、ここで、

20

X は、- C(O) - であり；

R 1 は、

1) 水素原子；又は

2) - (C₁ - C₄) - アルキル；

であり；

R 2 は、

1) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH₂ ；

2) - (C₁ - C₄) - アルキレン - ピリジル - NH₂ ；

3) - (C₁ - C₄) - アルキレン - ピペリジニル - NH₂ ；

4) - (C₁ - C₄) - アルキレン - NH - C(= NH) - NH₂ ；

30

5) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(= NH) - (C₁ - C₄) - アルキル；

；

6) - (C₁ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₆) - シクロアルキル - NH₂ ；

7) - (C₁ - C₄) - アルキレン - O - NH - C(= NH) - NH₂ ；

8) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(O) - O - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニル；

9) - (C₁ - C₄) - アルキレン - NH - C(O) - (C₁ - C₆) - アルキル；

10) - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニル - NH₂ ；

11) - (C₁ - C₂) - アルキレン - SO₂ - (C₁ - C₄) - アルキレン - NH₂ ；又は

40

12) - (C₁ - C₂) - アルキレン - S - (C₁ - C₄) - アルキレン - NH₂ ；

であり；

R 3 は、

1) - (C₁ - C₄) - アルキル；

2) - (C₁ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₆) - シクロアルキル；

3) - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニル；ここで、フェニルは、無置換、又は - OH で置換される；

4) - (C₁ - C₆) - アルキレン - NH - C(O) - O - (C₁ - C₄) - アルキレン - フェニル；

5) 水素原子；

50

であり；

R 4 は、 - N (R 6)₂ であり、ここで、R 6 は、同一又は異なり、そして互いに独立に、

1) 水素原子；
 2) - (C₁ - C₆) - アルキル；
 3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₈) - シクロアルキル：ここで、シクロアルキルは、シクロヘキシリ、シクロペンチル、シクロプロピル、アダマンタニル、1, 7, 7-トリ-メチル-ビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタニル、デカヒドロナフタレニル、オクタヒドロ-4, 7-メタノ-インデニル又はビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニルのグループから選択され、そしてここでシクロアルキルは、無置換、又は互いに独立に - (C₁ - C₄) - アルキル若しくはフェニルにより、1回、2回若しくは3回置換される；

4) - C (R 11) (R 12) - アダマンタニル；
 5) - CH (R 11) - C (O) - NH - CH (R 12) - R 13；
 6) - (C₀ - C₄) - アルキレン - He t : ここで、He t は、ベンゾイミダゾリル、イソオキサゾリル、ペリジニル、ピリジル、ピロリジニル、チオフェニル及びベンゾ [1, 3] ジオキソリルのグループから選択される；
 7) 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレニル；
 8) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C (R 11) (R 12) - フェニル：ここで、フェニルは、無置換、又は互いに独立にフェニル若しくはフッ素により、1回、2回若しくは3回置換される；

9) - CH (R 11) - C (O) - NH₂；
 10) - CH (R 11) - C (O) - NH - CH (R 12) - CH₂ - OH；
 11) - (C₁ - C₆) - アルキレン - フェニル：ここで、フェニル又はアルキレンは、無置換、又は互いに独立に、塩素、フッ素、- C (O) - O - R 11、- (C₁ - C₄) - アルキル - O - R 11、- O - (C₁ - C₄) - アルキル、フェニル若しくは - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1回若しくは2回置換される；

12) - CH (R 11) - C (O) - NH - (C₁ - C₄) - アルキル；
 13) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C (R 11) (R 12) - ビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタニル：ここで、ビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタニルは、無置換、又は - (C₁ - C₄) - アルキルで、1回から4回置換される；

14) - (C₁ - C₆) - アルキレン - C (O) - O - R 11：ここで、アルキレンは、無置換、又は互いに独立に塩素、フッ素、- C (O) - O - R 11、- (C₁ - C₄) - アルキル - O - R 11、- O - (C₁ - C₄) - アルキル、フェニル若しくは - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1回若しくは2回置換される；

15) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C (R 11) (R 12) - C (O) - O - R 11；又は

16) - CH₂ - CF₂ - CF₃；

であり；

又は、2つのR 6 基は、それらが結合しているN原子と一緒にになり、ピロリジン、2-アザビシクロ [3 . 2 . 2] ノナン及び7-アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンのグループから選択される单環又は二環を形成し、ここで、環は、無置換、又は - (C₁ - C₄) - アルキル、- C (O) - O - R 11、- (C₁ - C₄) - アルキル - O - R 11若しくはフェニルにより、1回若しくは2回置換され；

R 7 は、水素原子又は - (C₁ - C₄) - アルキルであり；

R 9 は、水素原子又は - (C₁ - C₄) - アルキルであり；

R 11 及び R 12 は、同一又は異なり、そして互いに独立に、

1) 水素原子；
 2) - (C₁ - C₄) - アルキル；
 3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - フェニル：ここで、フェニルは、無置換、又は互いに独立に - OH、ハロゲン若しくは - O - (C₁ - C₄) - アルキルにより、1回、2

10

20

30

40

50

回若しくは3回置換される；

4) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C_{1,2}) - シクロアルキル：ここで、シクロアルキルは、シクロヘキシリ、シクロペンチル、シクロブチル、シクロプロピル、アダマンタニル、1,7,7-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、デカヒドロナフタレン、オクタヒドロ-4,7-メタノ-インデニル又はビシクロ[2.2.1]ヘプタニルのグループから選択され、そしてここでシクロアルキルは、無置換、又は互いに独立に - (C₁ - C₄) - アルキル、-C(O)-O-R13若しくはフェニルにより、1回、2回、3回若しくは4回置換される；又は

5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - インドリル；

であり；

10

R13は、

1) 水素原子；

2) - (C₁ - C₄) - アルキル；

3) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O)-O-R14；

4) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O)-R14；又は

5) - (C₀ - C₄) - アルキレン - O-R14；

であり；

R14は、水素原子、- (C₁ - C₄) - アルキル、-NH₂又は-OHであり；そして

R15は、水素原子、- (C₁ - C₄) - アルキル、-O-CF₃、-NH₂、-OH、-CF₃又はハロゲンである；

20

化合物に関する。

【発明を実施するための形態】

【0028】

用語「(C₁ - C₆) - アルキル」は、炭素鎖が直鎖状又は分枝鎖状であり1~6個の炭素原子を有する炭化水素基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシリ、2,3-ジメチルブタン又はネオヘキシリを意味する。

【0029】

用語「- (C₀ - C₄) - アルキレン」は、炭素鎖が直鎖状又は分枝鎖状であり1~4個の炭素原子を有する炭化水素基、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、イソブチレン、ブチレン又は第三級ブチレンを意味する。「-C₀-アルキレン」は、共有結合である。

30

【0030】

用語「nが整数0又は1である-(CH₂)_n-」は、n=1である場合メチレン基を意味し、そしてnが整数0の場合、この基は共有結合の意味を有する。

【0031】

用語「- (C₁ - C₄) - アルキレン」は、炭素鎖が直鎖状又は分枝鎖状であり1~4個の炭素原子を含む炭化水素基、例えばメチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂-CH₂-)、プロピレン(-CH₂-CH₂-CH₂-)、イソプロピレン、イソブチレン、ブチレン又は第三級ブチレンを意味する。

40

【0032】

用語「nが整数0、1、2又は3である-(CH₂)_n-」は、メチレン、エチレン又はプロピレンなどの基を意味する。nが整数0の場合、この基は共有結合の意味を有する。

【0033】

用語「(C₃ - C_{1,2}) - シクロアルキル」は、単環のシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン又はシクロオクタンのような；二環のビシクロ[4.2.0]オクタン、オクタヒドロインデン、デカヒドロナフタレン、デカヒドロアズレン、デカヒドロベンゾシクロヘプテン又はドデカヒドロヘプタレンから誘

50

導される；アダマンタンのような三環から誘導される；又はスピロ[2.5]オクタン、スピロ[3.4]オクタン、スピロ[3.5]ノナン、ビシクロ[3.1.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.2]オクタン又はオクタヒドロ-4,7-メタノインデンのような架橋環から誘導される、3~12員環の単、二若しくは三環、又は架橋環から誘導される化合物のような基を意味する。

【0034】

用語「R6は、それらが結合しているN原子と一緒にになり、4~9個の環原子を有する単環又は二環を形成する」は、飽和の、又は完全に若しくは部分的に芳香族性であっても良い4~8員環の单環、例えばアゼチジン、ジヒドロアゼト、アゼト、ジアゼチジン、ジアゼト、ピロリジン、ジヒドロピロール、ピロール、イミダゾリジン、ジヒドロイミダゾール、イミダゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピリジン、ピペラジン、ジヒドロピラジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、オキサジン、アゼパン、テトラヒドロアゼピン、アゼピン、アゾカン、ジヒドロアゾシン、ヘキサヒドロアゾシン(hexohydroazocine)又はアゾシン；又は2-アザビシクロ[3.2.2]ノナン若しくは7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンなどのような二環から誘導される化合物のような基を意味する。

【0035】

用語「-(C₆-C_{1~4})-アリール」は、環内に6~14個の炭素原子を有する芳香族炭素基を意味する。-(C₆-C_{1~4})-アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、例えば1-ナフチル、2-ナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニル；アントリル又はフルオレニルがある。ナフチル基、特にフェニル基は、好ましいアリール基である。

【0036】

用語「4~15員環のHet環」又は「Het」は、一緒に連結した、单環、二環又は三環系内に存在し、そして酸素、窒素又は硫黄のシリーズからの、1、2、3又は4個の同一又は異なるヘテロ原子を有する、4~15個の炭素原子を有する環系を意味する。これらの環系の例としては、アクリジニル、アゼピニル、アゼチジニル、アジリジニル、ベンゾイミダゾリニル(benzimidazalinyl)、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ[1,3]ジオキソール、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、ジヒドロフラン[2,3-b]-テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、ジオキソリル、ジオキサニル、2H,6H-1,5,2-ジチアジニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル(ベンゾイミダゾリル)、イソチアゾリジニル、2-イソチアゾリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、2-イソオキサゾリニル、モルホニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、オキソチオラニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ブテリジニル、ブリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル(pyroazolidinyl)、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル(pryidooxazolyl)、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリドチオフェニル、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、

10

20

30

40

50

テトラヒドロピリジニル、6H - 1, 2, 5 - チアジアジニル(thiadazinyl)、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノイミダゾリル、チエノオキサゾリル、チエノピリジン、チエノチアゾリル、チオモルホリニル、チオフェニル、トリアジニル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 5 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル及びキサンテニル基がある。

【0037】

好ましいH_et環としては、イソオキサゾリル、ベンゾ[1, 3]ジオキソール及びチオフェニル基がある。

10

【0038】

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を、好ましくはフッ素、塩素又は臭素を、特に好ましくは塩素又は臭素を意味する。

【0039】

用語「アミノ酸」は、天然に存在する - アミノ酸、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、セリン、トレオニン、システイン、メチオニン、アスパラギン、グルタミン、リシン、ヒスチジン、アルギニン、グルタミン酸及びアスパラギン酸のような化合物を意味する。ヒスチジン、トリプトファン、セリン、トレオニン、システイン、メチオニン、アスパラギン、グルタミン、リシン、アルギニン、グルタミン酸及びアスパラギン酸が特に好ましい。更にそれに含まれるものとして、天然に存在しないアミノ酸、例えば2 - アミノアジピン酸、2 - アミノ酪酸、2 - アミノイソ酪酸、2, 3 - ジアミノプロピオン酸、2, 4 - ジアミノ酪酸、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸、2 - アミノピメリン酸、フェニルグリシン、3 - (2 - チエニル)アラニン、3 - (3 - チエニル)アラニン、サルコシン、2 - (2 - チエニル)グリシン、2 - アミノヘプタン酸、ピペコリン酸、ヒドロキシリシン、N - メチルイソロイシン、6 - N - メチルリシン、N - メチルバリン、ノルバリン、ノルロイシン、オルニチン、アロ - イソロイシン、4 - ヒドロキシプロリン、アロ - ヒドロキシリシン、アロ - トレオニン、3 - ヒドロキシプロリン、3 - (2 - ナフチル)アラニン、3 - (1 - ナフチルアラニン)、ホモフェニルアラニン、ホモシステイン、2 - アミノ - 3 - フェニルアミノエチルプロピオン酸、ホモシステイン酸、ホモトリプトファン、システイン酸、3 - (2 - ピリジル)アラニン、3 - (3 - ピリジル)アラニン、3 - (4 - ピリジル)アラニン、ホスフィノトリシン、4 - フルオロフェニルアラニン、3 - フルオロフェニルアラニン、4 - フルオロフェニルアラニン、3 - フルオロフェニルアラニン、3 - フルオロフェニルアラニン、2 - フルオロフェニルアラニン、4 - クロロフェニルアラニン、4 - ニトロフェニルアラニン、4 - アミノフェニルアラニン、シクロヘキシルアラニン、シトルリン、5 - フルオロトリプトファン、5 - メトキシトリプタファン又は2 - アミノ - 3 - フェニルアミノプロピオン酸がある。

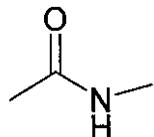
20

【0040】

用語「ペプチド結合」は、下記の構造：

30

【化3】



を意味する。

【0041】

用語「アミノ、カルボキシルの、又はヒドロキシ官能基の保護基」は、アミノ官能基の好適な保護基、例えばt - プトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル又はフタロイ

50

ル基、及びトリチル又はトシリル保護基、カルボキシル官能基の好適な保護基、例えばアルキル、アリール又はアリールアルキルエステル、そしてヒドロキシ官能基の好適な保護基、例えばアルキルエステル、*t*-ブチル、ベンジル又はトリチル基のような保護基を意味する。

[0 0 4 2]

保護基は、よく知られた又は本明細書に記載した技法により、導入し及び除去することが可能である (Green, T.W., Wutz, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis (1991), 2nd Ed., Wiley - Interscience, or Kocienski, P., Protecting Groups (1994), Thieme 参照)。

[0 0 4 3]

[0 0 4 4]

用語「-S(O)₂-」は、スルホニル基を意味する。

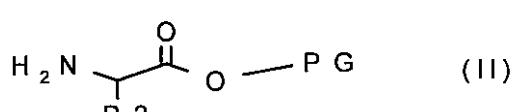
【 0 0 4 5 】

用語「 - C (O) - 」は、カルボニル基を意味する。

【 0 0 4 6 】

本発明は、また、式Iの化合物の製造方法であって、

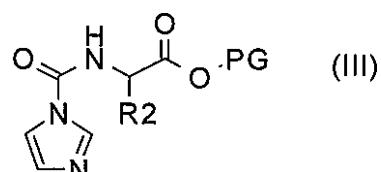
a) 式



(式由 R-2 及び PG は式 T の化合物で記載した意味を有する)

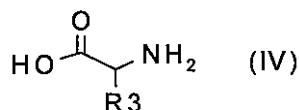
の化合物をカルボニルジイミダゾール、ジホスゲン、トリホスゲン又はホスゲンなどのホスゲン等価体と反応させて、式 I I I :

【化 5】



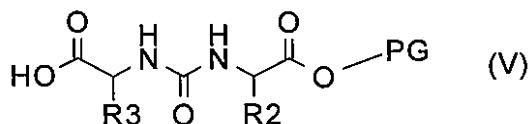
(式中、R₂及びPGは、式Iの化合物で記載した意味を有する)の中間体を得、そして式IIIの化合物を、式IV：

【化6】



(式中、R₃は、式Iの化合物で記載した意味を有する)；
のアミノ酸と反応させて、式V：

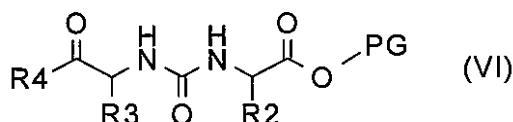
【化7】



10

(式中、R₂、R₃及びPGは、式Iの化合物で記載した意味を有する)
の化合物を得、引き続いて式Vの化合物を、式NH(R₆)₂のアミン(式中、R₆は式
Iの化合物で記載した意味を有する)と反応させて、式VI：

【化8】



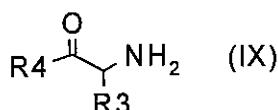
20

(式中、R₂、R₃、R₄及びPGは、式Iの化合物で記載した意味を有する)
の化合物を得、次いで式Iの化合物に変換するか；又は

【0047】

b) 式IIの化合物を、式IX：

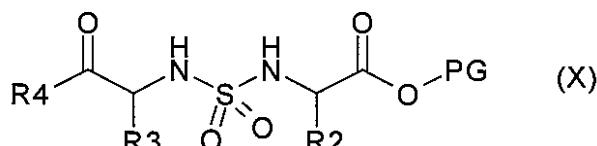
【化9】



30

(式中、R₃、R₄及びPGは、式Iの化合物で記載した意味を有する)の化合物と反応
させ、式X：

【化10】



40

(式中、R₂、R₃、R₄及びPGは、式Iの化合物で記載した意味を有する)
の化合物を得、次いで式Iの化合物に変換するか；又は

【0048】

c) 方法a)若しくはb)で製造された式Iの化合物、又はその化学構造のためエナン
チオマーの形態で存在する式Iの適切な前駆物質を、エナンチオピュアな酸若しくは塩基
との塩の形成、キラル固定相でのクロマトグラフィー、又はアミノ酸などのキラルでエナ
ンチオピュアな化合物を用いた誘導体化、この様にして得られたジアステレオマーを分離
することにより分別し、そしてキラル補助基を除去して純粋エナンチオマーを得るか；又は

d) 方法a)、b)又はc)により製造された式Iの化合物を、遊離の形態で単離する

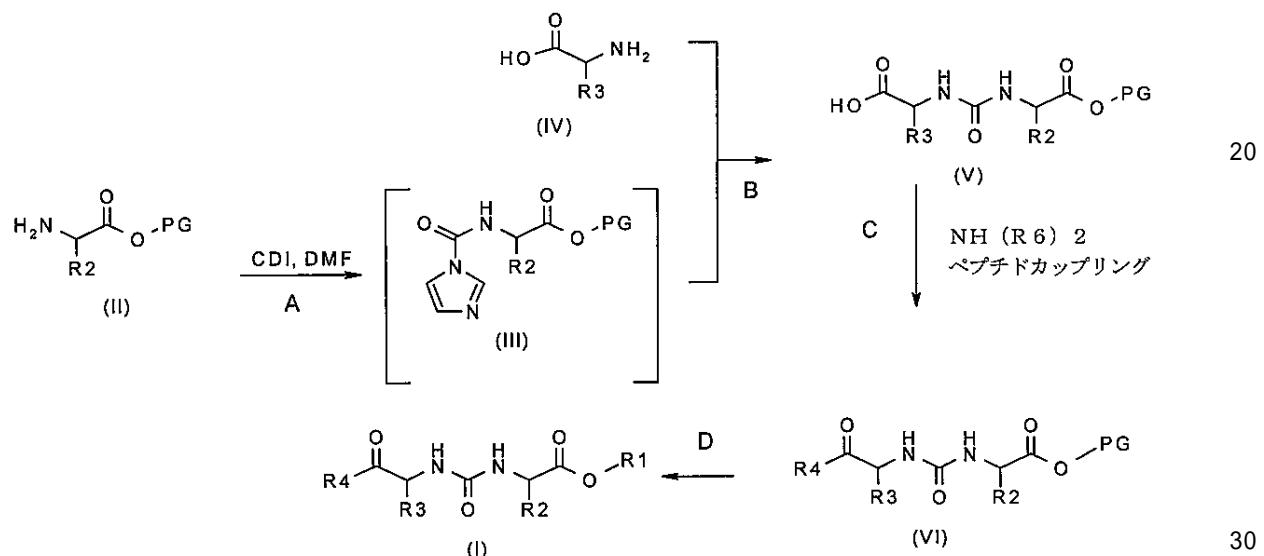
50

か、又は酸性基若しくは塩基性基が存在する場合は、生理学的に許容される塩に変換する
；
ことを含む方法に関する。

【0049】

式(I)の本発明の化合物は、例えばアミノ酸(II)を、カルボニルジイミダゾール、ジホスゲン、トリホスゲン又はホスゲンなどのホスゲン等価体と、DMF又はジクロロメタンなどの不活性溶媒中で処理し、そしてこの場合に得られた中間体(III)を、市販の又は保護基を除去することにより製造した、アミノ酸(IV)と反応させて化合物(V)を得る。ここで、PGは式Iの化合物で定義した通りである。次いで、(V)の(VI)とのペプチド結合を、例えばジメチルホルムアミド(DMF)又はジクロロメタンなどの不活性溶媒中、カルボジイミドの存在下、又は1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを添加することにより活性エステルとして(V)で予め活性化して、文献で公知の方法によつて形成する。さらに(I)を与える脱保護は、以下のスキーム1に示す通り、保護基の脱離として上記で引用した方法により行う。
10

【化11】

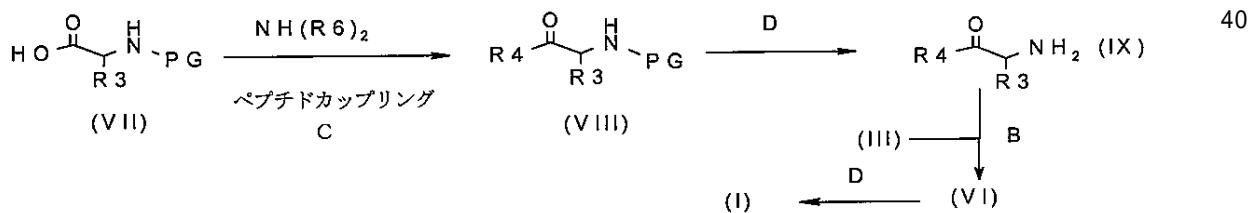


スキーム1

【0050】

代替の方法として、そのプロセス工程の順序を変更し、プロセス工程Cのように、式(IV)の化合物をNH(R6)2と反応させ、続いてプロセス工程B及びDを行なうこと也可能である。

【化12】



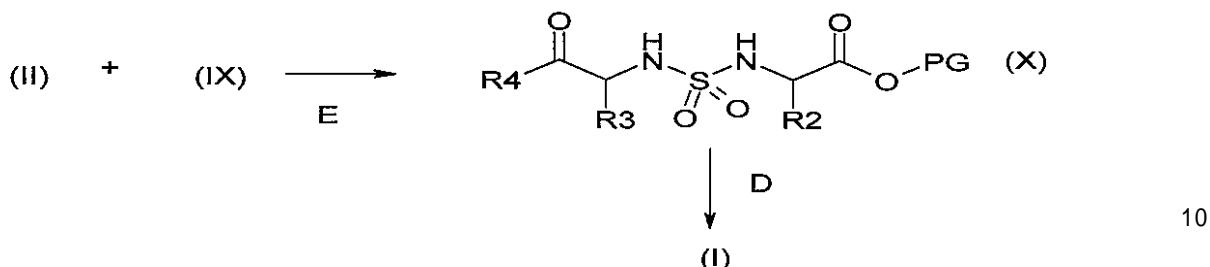
スキーム2

【0051】

(I)に従う本発明の化合物を製造するための更なる方法は、化合物(IX)をタイプ(II)の化合物と、Aと類似の方法で反応させることである。Borgheseらにより示され
50

た方法 (Org. Process Res. Dev. 2006, 10, 770 - 775) で、式 X の化合物を製造し、続いて脱保護して、式 I の化合物を得る。

【化 13】

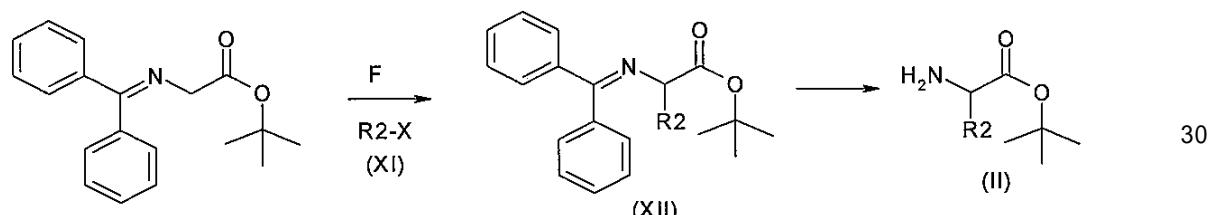


スキーム 3

【0052】

式 $\text{NH}(\text{R}_6)_2$ のアミンは、市販されているか、又は文献に開示された方法で製造されるアミン又はジペプチド誘導体を意味する。化合物 (II) は、市販されているか、又は(ベンズヒドリデンアミノ)酢酸 *t e r t*-ブチルのアルキル化を、THF 又は DMF などの適する溶媒中、リチウムヘキサメチルジシラザン、KOH、NaOH、CsOH、 K_2CO_3 又は NaH などの塩基の存在下で行ない、次いで酸性条件下、例えば希塗酸又は水性クエン酸中で脱保護して得ることができる (スキーム 4、例えば、J. Ezquerra et al., Tetrahedron Lett. 1993, 34 (52), 8535 - 8538 参照)。化合物 (XI) は、市販されているか、又は文献で記載されるものであり、ここで、X は、臭素、ヨウ素、塩素、トシラート又はメシラートなどの適切な脱離基である。

【化 14】



スキーム 4

【0053】

スキーム 1 又は 3 のように製造された式 I の化合物、若しくはその化学構造のためエナンチオマーの形態で存在する式 I の適切な前駆物質を、エナンチオピュアな酸若しくは塩基による塩の形成、キラル固定相でのクロマトグラフィー、若しくはアミノ酸などのキラルでエナンチオピュアな化合物を用いた誘導体化、この方法で得られたジアステレオマーの分離によって分別し、及びキラル補助基を除去して純粋なエナンチオマーを得る (方法 b) ことができ、又はスキーム 1 若しくは 3 のようにして製造された式 I の化合物を、遊離形態で単離することができ、又は酸性 (acetic) 若しくは塩基性基が存在する場合は、生理学的に許容される塩へ変換することができる。

【0054】

プロセス工程 c)において、式 I の化合物がジアステレオマー又はエナンチオマーの混合物として存在する場合、又は選択された合成法においてその混合物として生成する場合、式 I の化合物は場合によりキラルな担体物質でのクロマトグラフィーにより、又は式 I のラセミ化合物が塩を形成し得る場合、助剤としての光学活性な塩基又は酸により形成されるジアステレオマーの塩の分別結晶化により、純粋な立体異性体へ分離される。薄層又はカラムクロマトグラフィーによるエナンチオマーの分離用として好適なキラル固定相の

40

50

例としては、改質シリカゲル担体 (Pirkle相と呼ばれる)、及びトリアセチルセルロースなどの高分子量の糖質がある。また、分析目的のためには、当業者に公知の適切な誘導体化を行った後、キラル固定相上でのガスクロマトグラフィー法を用いることが可能である。ラセミ体カルボン酸のエナンチオマーを分離するため、溶解性の異なるジアステレオマー塩を、(-) - ニコチン、(+) - 及び(-) - フェニルエチルアミン、キニン塩基、L - リシン又はL - 及びD - アルギニンのような光学的に活性な、通常市販されている塩基で形成し、より溶解性の小さい成分を固体として単離し、より溶解性の大きいジアステレオマーを、母液から析出させ、そして純粋なエナンチオマーを、この方法で得られたジアステレオマー塩から得る。原理的に同じ方法により、アミノ基などの塩基性基を含む式Iのラセミ化合物を、(+) - カンファ - 10 - スルホン酸、D - 及びL - 酒石酸、D - 及びL - 乳酸、並びに(+)及び(-) - マンデル酸などの光学的に活性な酸で、純粋なエナンチオマーへ変換することが可能である。アルコール又はアミン官能基を含むキラル化合物は、また、適切に活性化した、若しくは場合によりN - 保護したエナンチオピュアなアミノ酸で、対応するエステル又はアミドに変換することが可能であり、又は逆に、キラルカルボン酸は、カルボキシを保護したエナンチオピュアなアミノ酸でアミドに、又は乳酸などのエナンチオピュアなヒドロキシカルボン酸で、対応するキラルエステルに変換することが可能である。エナンチオピュアな形態に導入されたアミノ酸又はアルコール残基のキラリティーは、次いで、結晶化又は好適な固定相でのクロマトグラフィーにより目下存在するジアステレオマーの分離を行ない、次いで導入されたキラル部分を、再度好適な方法により除去することにより、異性体の分離に利用することができる。

10

20

【0055】

本発明のある種の化合物の更なる可能性は、ジアステレオマー的に、又はエナンチオマー的に純粋な出発物質を使用して、骨格構造を組立てることである。従って、最終生成物を精製するのに、適切な場合には他の又は簡易化された方法を使用することも可能である。これらの出発物質は、文献で公知の方法により、予めエナンチオマー的に又はジアステレオマー的に純粂に製造されている。このことは、エナンチオ選択性的な方法を基本構造の合成において使用するか、又はエナンチオマー（又はジアステレオマー）の分離を、最終生成物の段階でなく、その合成の初期段階で行なうことを意味し得る。これらの分離の簡易化は、2つ又はそれ以上の段階において行うことで同様に達成可能である。

【0056】

30

式Iの化合物の酸性又は塩基性生成物は、その塩の形態で、又は遊離の形態で存在する可能性がある。薬理学的に許容される塩としては、例えばアルカリ金属又はアルカリ土類金属塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、半硫酸塩、全ての可能なリン酸塩及びアミノ酸、天然に存在する塩基又はカルボン酸の塩が好ましい。生理学的に許容される塩は、本方法工程c)において、立体異性体を含む塩の形成が可能な式Iの化合物から自体公知の方法で製造される。式Iの化合物は、水酸化物、カーボネート、ビカーボネート、アルコラート及びアンモニアなどの塩基性試薬との安定なアルカリ金属、アルカリ土類金属塩、若しくは適切な場合には置換されたアンモニウム塩、又は例えばトリメチル-若しくはトリエチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン若しくはトリエタノールアミン、トロメタモール、若しくはその他塩基性アミノ酸、例えばリシン、オルニチン若しくはアルギニンなどの有機塩基との塩を形成する。式Iの化合物が塩基性基を有する場合、強酸で安定な酸付加塩を製造することが可能である。この目的のために好適のものは、塩酸、臭化水素酸、硫酸、ヘミ硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、4 - ブロモベンゼンスルホン酸、シクロヘキシリドスルホン酸、トリフルオロメチルスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、グリセロリン酸、乳酸、リンゴ酸、アジピン酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、グルコン酸、グルクロン酸、パルミチン酸又はトリフルオロ酢酸などの無機及び有機酸の両者である。

40

【0057】

本発明は、また、薬学的に適しており生理学的に許容される担体、添加物及び／又は更

50

なる活性成分及び賦形剤と一緒に、有効な含有量の、少なくとも1つの式Iの化合物、及び/又は生理学的に許容される式Iの化合物の塩、及び/又は場合により式Iの化合物の立体異性体によって特徴付けられる薬剤に関する。

【0058】

本発明の化合物は、その薬理学的性質により、TAFIaの阻害によって治療が可能である全ての疾患の予防、二次予防及び治療に好適である。従って、TAFIa阻害剤は、ヒトでの予防及び治療の両者の使用に好適である。これらは、急性治療及び長期療法の両者に好適である。TAFIa阻害剤は、ウェルビーティング障害又は血栓症、塞栓症、凝固能亢進又は線維化に関連する疾患に罹った患者に使用することができる。

【0059】

これらには、心筋梗塞、狭心症及び他の全ての急性冠症候群、発作(stroke)、末梢血管障害、深部静脈血栓症、肺塞栓症、心不整脈によって引き起こされる塞栓性又は血栓性の事象、血管再開通術及び血管形成術、及びステント移植及びバイパス手術のような類似した手技後の再狭窄のような心臓血管系の事象が挙げられる。TAFIa阻害剤は、さらに、例えば透析患者及び留置カテーテルを付けた患者の様に、血液が異物表面に接触することに繋がる全ての手技において使用することができる。TAFIa阻害剤は、膝及び股関節の手術のような外科的手技後の血栓症のリスクを軽減するために用いることができる。

【0060】

TAFIa阻害剤は、播種性血管内凝固、敗血症及び炎症に関連する他の血管内事象のある患者の治療に好適である。TAFIa阻害剤は、さらにアテローム性動脈硬化症、糖尿病及びメタボリック症候群、並びにその続発症のある患者の予防及び治療に好適である。止血系の障害(例えば、フィブリン沈着)は、腫瘍増殖及び腫瘍転移を起こすメカニズム、並びに関節リウマチ及び関節症のような炎症性及び変形性関節疾患のメカニズムに関与している。TAFIa阻害剤は、そのような過程を遅らせるか又は阻止するために好適である。

【0061】

TAFIa阻害剤を使用するさらなる適応症は、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)のような肺の線維化、及び眼部手術後のフィブリン沈着のような目の線維化である。TAFIa阻害剤は、また、瘢痕形成の予防及び/又は治療に適している。

【0062】

本発明の薬剤は、経口、吸入、直腸若しくは経皮で、又は皮下、関節内、腹腔内若しくは静脈内の注射によって投与することができる。経口投与が好ましい。ステント、及び体内で血液に接触することになる他の表面を、TAFIa阻害剤で被覆することも可能である。

【0063】

本発明は、また、少なくとも1つの式Iの化合物と薬学的に適しており生理学的に許容される担体、及び適切な場合には更なる好適な活性成分、添加物又は賦形剤から好適な剤形を作ることを含む、薬剤の製造法に関する。

【0064】

好適な固形製剤又は医薬製剤は、例えば顆粒剤、散剤、被覆錠剤、錠剤、(マイクロ)カプセル剤、坐剤、シロップ剤、液剤、懸濁剤、乳剤、滴剤又は注射用液剤、及び活性成分の持続放出性を備えた製品であり、それらの製造において担体、崩壊剤、結合剤、コーティング剤、膨潤剤、流動促進剤又は滑沢剤、着香剤、甘味剤及び可溶化剤のような従来の補助剤が使用される。よく使用され、言及され得る賦形剤は、炭酸マグネシウム、二酸化チタン、乳糖、マンニトール及び他の糖類、タルク、乳蛋白質、ゼラチン、デンプン、セルロース及びその誘導体、魚肝油、ヒマワリ油、落花生油又はゴマ油のような動物及び植物油、ポリエチレングリコール、並びに例えば滅菌水及びグリセリンのような一価又は多価アルコールなどの溶剤である。

【0065】

10

20

30

40

50

医薬品は、好ましくは、各単位が活性成分として式Iの本発明化合物の特定投与量を含む投与単位で製造され、投与される。錠剤、カプセル剤、被覆錠剤又は坐剤のような固形の投与単位の場合、この投与量は最大約1000mgにし得るが、好ましくは約50~300mgであり、アンプル形態の注射用溶剤の場合は、最大約300mgであるが、好ましくは約10~100mgである。

【0066】

体重が約70kgの成人患者の治療に適応される1日用量は、式Iの化合物の活性に依存するが、約2mg~1000mgの活性成分であり、好ましくは約50mg~500mgである。しかし、ある状況においては、高い又は低い日用量が適切である可能性がある。日用量は、単回投与単位の形態での単回投与によって、又はより小さい投与単位の複数回投与によって、又は分割用量の特定の間隔での反覆投与の何れかによって投与することができる。
10

【0067】

TAFIa阻害剤は、単剤療法として、並びに全ての抗血栓剤（抗凝固剤及び血小板凝集阻害剤）、血栓溶解剤（全ての種類のプラスミノーゲン活性化剤）、線溶亢進活性を有する他の物質、降圧剤、血中グルコースの調節剤、脂質低下剤及び抗不整脈剤との組み合わせ又は併用の両者で投与することができる。

【実施例】

【0068】

最終生成物は、通常はマススペクトル法（FAB-、ESI-MS）及び¹H-NMRにより測定され；各々の場合、主ピーク又は2つの主ピークが提示される。温度は摂氏で示され、RTは室温（21~24）を意味する。用いられる略号は、説明されているか、又は通常の慣行に合致する。特に指示のない限り、LC/MS分析を、以下の条件下で行なった：

方法A：=カラム：YMC Jsphere H80、20×2mm；充填剤：4μm；移動相：CH₃CN：H₂O+0.05%トリフルオロ酢酸（TFA）；グラジエント：4：96（0分）~95：5（2.0分）~95：5（2.4分）~4：96（2.45分）；流速：1.0ml/min；温度：30°。

方法B：=カラム：YMC Jsphere、33×2.1mm；充填剤：4μm；移動相：CH₃CN+0.05%TFA：H₂O+0.05%TFA；グラジエント：5：95（0分）~95：5（2.5分）~95：5（3.0分）；流速：1.3ml/min；温度：30°。
30

方法C：=カラム：YMC Jsphere、33×2.1mm；充填剤：4μm；移動相：CH₃CN+0.08%ギ酸：H₂O+0.1%ギ酸；グラジエント：5：95（0分）~95：5（2.5分）~95：5（3.0分）；流速：1.3ml/min；温度：30°。

方法D：=カラム：YMC Jsphere、33×2.1mm；充填剤：4μm；移動相：CH₃CN+0.05%TFA：H₂O+0.05%TFA；グラジエント：5：95（0~0.05分）~95：5（3.5分）~95：5（4.0分）；流速：1.3ml/min；温度：30°。
40

方法E：=カラム：YMC Jsphere、33×2.1mm；充填剤、4μm；移動相：CH₃CN+0.05%TFA：H₂O+0.05%TFA；グラジエント：2：98（0~1.0分）~95：5（5.0分）~95：5（6.2分）；流速：1.0ml/min；温度：30°。

方法F：=カラム：YMC Jsphere、33×2.1mm；充填剤：4μm；移動相：CH₃CN+0.05%TFA：H₂O+0.05%TFA；グラジエント：5：95（0分）~95：5（3.4分）~95：5（4.4分）；流速：1.0ml/min；温度：30°。
50

【0069】

特に指示のない限り、クロマトグラフィーによる分離は、シリカゲル上で、移動相として酢酸エチル/ヘプタン混合物を用いて行なった。逆相（RP）シリカゲル上の分取分

離（HPLC）は、特に指示のない限り、以下の条件で行なった：カラム：Merck Hibar RT 250 - 25 LiChrospher 100 RP - 18e；5 μm；移動相A：H₂O + 0.1% TFA；相B：80%アセトニトリル+0.1%TFA；流速：25 ml/分；グラジエント：0~7分(100%A)；7~22分(100%Bに)；22~30分(100%B)；30~33分(100%Aに)；33~35分(100%A)。

【0070】

溶媒の蒸発は、通常、減圧下でロータリーエバポレーターを用いて35~45で行つた。

【0071】

〔実施例1〕

(S)-6-アミノ-2-{3-[(R)-1-(3-メチル-ブチルカルバモイル)-2-フェニル-エチル]-ウレイド}-ヘキサン酸・塩酸塩

〔実施例1a〕

(R)-1-(3-メチル-ブチルカルバモイル)-2-フェニル-エチル]-カルバミン酸tert-ブチル

1-ヒドロキシベンゾトリシアゾール・水和物(1.685 g、11 mmol)及びN,N'-ジシクロヘキシカルボジイミド(DCC、2.270 g、11 mmol)を連続して、N-Boc-D-フェニルアラニン(2.653 g、10 mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(80 ml)溶液に加え、そして室温で2時間攪拌した。次いで、イソアミルアミン(1.162 ml、10 mmol)を加え、攪拌を室温で継続した。終夜放置した後、濾過し、濾液を濃縮し、酢酸エチルに溶解し、再度濾過を行い、飽和のNaHCO₃溶液及び1NのHClで連続して洗浄し、そして有機相をMgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。

LC/MSデータ：R_t(分) 1.568；計算値：[M+H]⁺ = 335.47、実測値：235.15(測定中：-tert-ブチルオキシカルボニル)(方法A)。

〔実施例1b〕

(R)-2-アミノ-N-(3-メチル-ブチル)-3-フェニル-プロピオンアミド実施例1a)からの粗生成物(2.710 g、8.103 mmol)のジクロロメタン/トリフルオロ酢酸(TFA)(60 ml、1:1:体積比)溶液を、室温で30分間攪拌した。溶液を濃縮し、酢酸エチルに溶解し、1NのHClで洗浄した。水相を水酸化カリウムで弱アルカリ性にし、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。

LC/MSデータ：R_t(分) 0.978；計算値：[M+H]⁺ = 235.35；実測値：235.15(方法A)。

〔実施例1c〕

(S)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-{3-[(R)-1-(3-メチル-ブチルカルバモイル)-2-フェニル-エチル]-ウレイド}-ヘキサン酸tert-ブチル

実施例1b)からの粗生成物(1.380 g、5.889 mmol)を、1,1'-カルボニルジイミダゾール(0.955 g、5.889 mmol)のジメチルホルムアミド(DMF)(21 ml)溶液に加え、そして室温で1時間攪拌した。その後、トリエチルアミン(1.633 ml、11.780 mmol)及び(S)-2-アミノ-6-tert-ブトキシカルボニルアミノヘキサン酸tert-ブチル・塩酸塩(1.996 g、5.889 mmol)を加え、混合物を室温で終夜放置した。溶液を濃縮し、水及び酢酸エチルの間で分配し、そして有機相をMgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた粗生成物を分取型HPLCで精製した。

LC/MSデータ：R_t(分) 1.757；計算値：[M+H]⁺ = 563.76；実測値：563.35(方法A)。

〔実施例1d〕

(S)-6-アミノ-2-{3-[(R)-1-(3-メチル-ブチルカルバモイル)-

10

20

30

40

50

2 - フェニル - エチル] - ウレイド } - ヘキサン酸・塩酸塩

実施例 1 c) からの粗生成物 (0 . 5 0 0 g 、 0 . 8 8 9 m m o l) をジクロロメタン / T F A (1 0 m l 、 1 : 1 : 体積比) に溶解し、室温で 2 時間攪拌した。溶液を濃縮し、分取型 H P L C で精製した。合わせた生成物の画分を 2 N の H C l と混合し、濃縮し、凍結乾燥した。

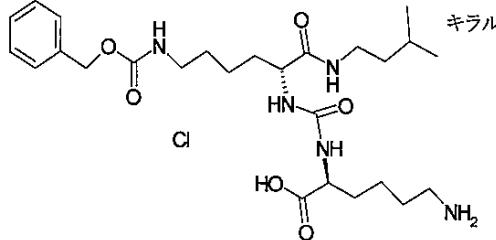
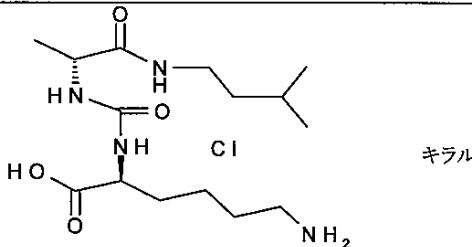
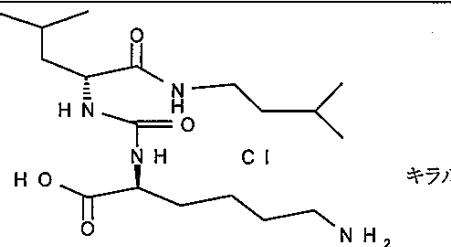
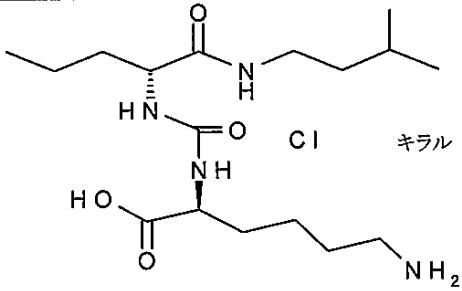
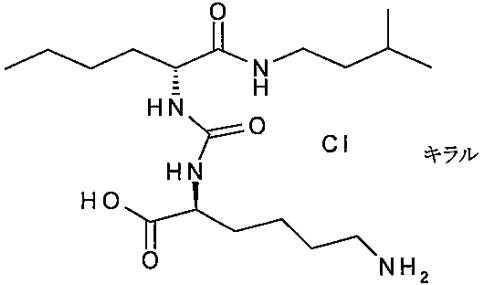
L C / M S データ : R_t (分) 0 . 9 7 1 ; 計算値 : [M + H]⁺ = 4 0 7 . 5 4 ; 実測値 : 4 0 7 . 3 0 (方法 A) 。

【 0 0 7 2 】

実施例 1 と同様にして、以下の実施例を製造した。

【 0 0 7 3 】

【表1】

実施例	構造式	LC/MS 法	R _t	[M+H] ⁺ 計算値	[M+H] ⁺ 実測値
2		A	1.067 分	522.66	522.35
3		A	0.788 分	331.43	331.25
4		A	0.974 分	373.51	373.25
5		A	0.931 分	359.48	359.25
6		A	0.980 分	373.51	373.25

【0074】

【表2】

(続き)

7	 Cl キラル	A	1.021 分	407.53	407.25	10
8	 Cl キラル	A	0.943 分	393.5	393.25	20
9	 キラル Cl	A	1.052 分	579.71	579.35	30
10	 Cl キラル	A	1.042 分	470.63	470.35	

【0075】

〔実施例11〕

(S)-6-アミノ-2-[{(R)-2-シクロヘキシリ-1-(2,4-ジフルオロ-ベンジルカルバモイル)-エチル]-ウレイド}-ヘキサン酸 40

〔実施例11a〕

(R)-2-アミノ-3-シクロヘキシリプロパン酸・トリフルオロ酢酸塩

TFA (5 ml) を、(R)-N-Boc-2-アミノ-3-シクロヘキシリプロパン酸 (3.0 g, 11.1 mmol) の CH₂Cl₂ (20 ml) 溶液に加え、そして混合物を室温で終夜攪拌した。脱保護を完了した後、CH₂Cl₂ を蒸発させ、残留した固体を H₂O (50 ml) と混合し、凍結乾燥した。収量：2.84 g (90%)：(R)-2-アミノ-3-シクロヘキシリプロパン酸・トリフルオロ酢酸塩：無色の固体。

〔実施例11b〕

(S)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-[3-((R)-1-カルボキ

50

シ - 2 - シクロヘキシリ - エチル) - ウレイド] - ヘキサン酸 t e r t - ブチル
 市販の (S) - 2 - アミノ - 6 - t e r t - プトキシカルボニルアミノヘキサン酸 t e
 r t - ブチル・塩酸塩 (1.95 g、5.75 mmol) を、N E t₃ (0.8 ml、5
 . 754 mmol) 及び 1,1' - カルボニルジイミダゾール (0.933 g、5.75
 4 mmol) と共に D M F (30 ml) に混合し、そして室温で 30 分間攪拌した。その後、(R) - 2 - アミノ - 3 - シクロヘキシリプロパン酸・トリフルオロ酢酸塩 (1.6
 4 g、5.754 mmol) 及び N E t₃ (1.6 ml、11.5 mmol) を加え、中間体として生成したイミダゾールを完全に変換させるまで、混合物を 80° で加熱した。
 生成物をシリカゲル上でのフラッショクロマトグラフィー (C H₂ C l₂ / M e O H グラ
 ディエント) で精製した。収量：2.1 g (73%) : (S) - 6 - t e r t - プトキシカルボニルアミノ - 2 - [3 - ((R) - 1 - カルボキシ - 2 - シクロヘキシリエチル) -
 ウレイド] - ヘキサン酸 t e r t - ブチル。
 10

〔実施例 11c〕

(S) - 6 - アミノ - 2 - {3 - [(R) - 2 - シクロヘキシリ - 1 - (2,4 - ジフル
 オロ - ベンジルカルバモイル) - エチル] - ウレイド} - ヘキサン酸・トリフルオロ酢酸
 塩

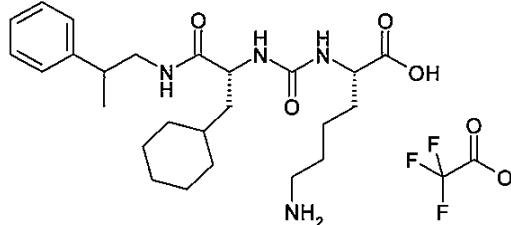
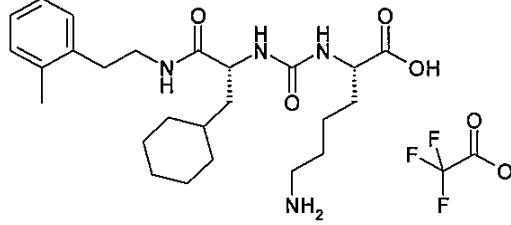
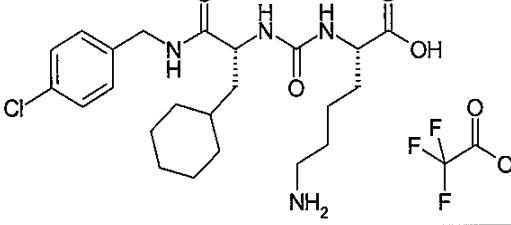
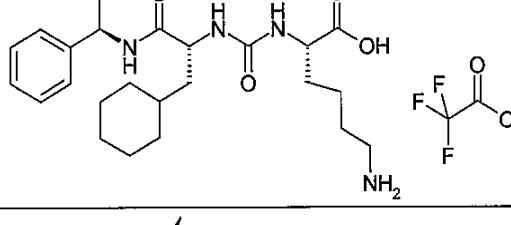
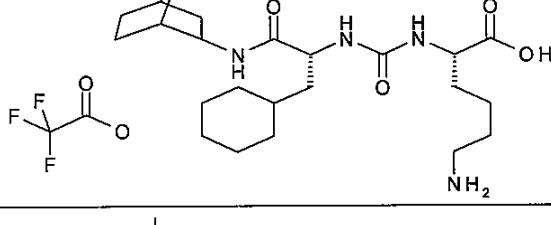
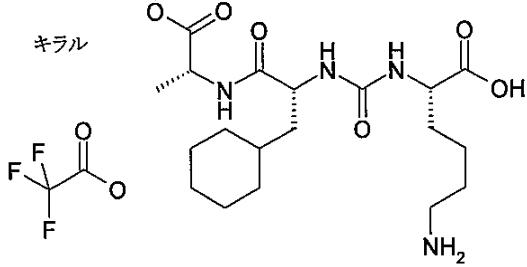
N - メチルモルホリン (53 μl、0.48 mmol) 、1 - ヒドロキシベンゾトリア
 ゾール (28 mg、0.208 mmol) 及び 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3
 - エチルカルボジイミド・塩酸塩 (36.8 mg、0.192 mmol) を、(S) - 6
 - t e r t - プトキシカルボニルアミノ - 2 - [3 - ((R) - 1 - カルボキシ - 2 - シ
 クロヘキシリ - エチル) - ウレイド] - ヘキサン酸 t e r t - ブチル (80 mg、0.1
 6 mmol) 及び 2,4 - ジフルオロベンジルアミン (22.9 mg、0.16 mmol)
 の C H₂ C l₂ (3 ml) 及び D M F (1 ml) 溶液に記載した順に加え、そして混
 合物を室温で 14 時間攪拌した。C H₂ C l₂ / H₂ O で抽出し、有機相を M g S O₄
 で乾燥し、蒸発させて、(S) - 6 - t e r t - プトキシカルボニルアミノ - 2 - {3 - [(R)
 - 2 - シクロヘキシリ - 1 - (2,4 - ジフルオロベンジルカルバモイル) - エチ
 尔] - ウレイド} - ヘキサン酸 t e r t - ブチルを粗生成物として得た。粗生成物全てを
 C H₂ C l₂ (4 ml) に溶解し、T F A (1 ml) を加え、4 時間後、更に T F A (0
 . 5 ml) を加え、脱保護を室温で約 10 時間行った。脱保護粗生成物を、分取型 H P L
 C で精製し、(S) - 6 - アミノ - 2 - {3 - [(R) - 2 - シクロヘキシリ - 1 - (2
 , 4 - ジフルオロベンジルカルバモイル) - エチル] - ウレイド} - ヘキサン酸・トリフ
 ルオロ酢酸塩 (25 mg、27%) を得た。
 20

【0076】

実施例 11 と同様にして、以下の実施例を製造した。

【0077】

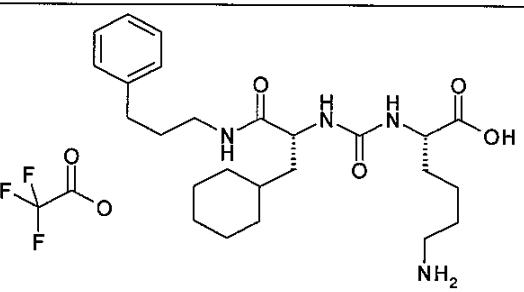
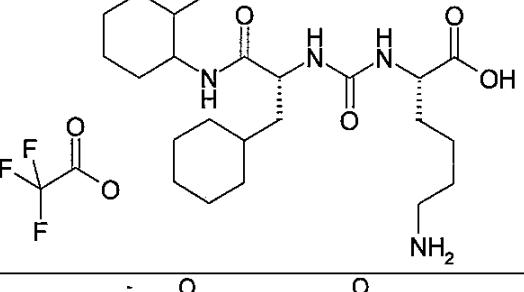
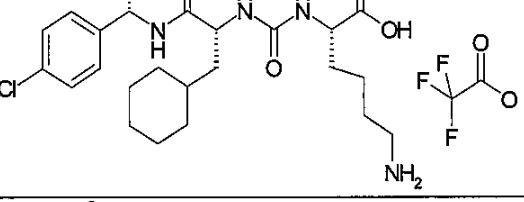
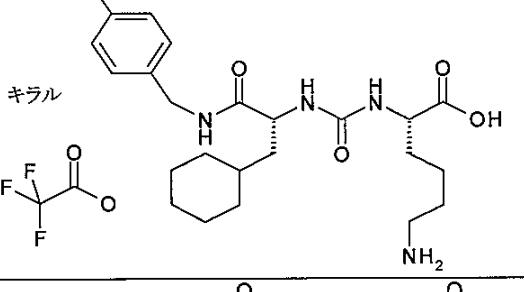
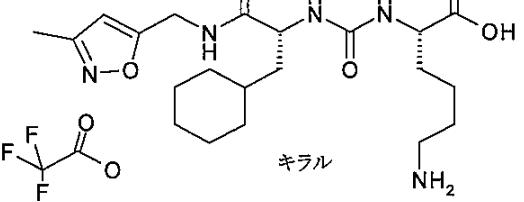
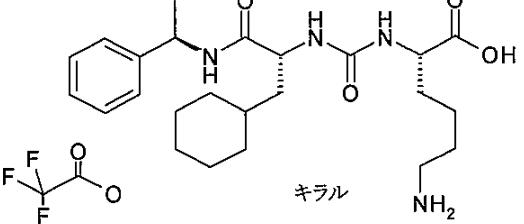
【表3】

実施例	構造式	LC/MS 法	R _t	[M+H] ⁺ 計算値	[M+H] ⁺ 実測値
12		B	1.33分	461.31	461.28
13		B	1.33分	461.31	461.29
14		B	1.50分	467.24	467.43
15		B	1.33分	447.29	447.25
16		B	1.33分	437.31	437.27
17		¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 13.0–12.0 (br., 1H), 8.38 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.30–4.20 (m, 2H), 4.12–4.08 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.80–2.70 (m, 2H), 1.80–1.05 (m, 22H), 0.95–0.78 (m, 2H).			

【0078】

【表4】

(続き)

18		B	1.34分	461.31	461.29	10
19		B	1.31分	439.32	439.31	
20		B	1.35分	481.25	481.23	20
21		B	1.24分	463.29	463.28	30
22		B	1.12分	438.27	438.27	
23		B	1.31分	447.29	447.27	40

【0079】

【表5】

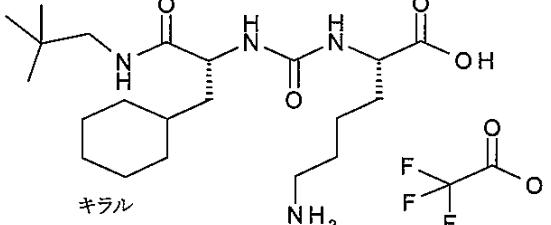
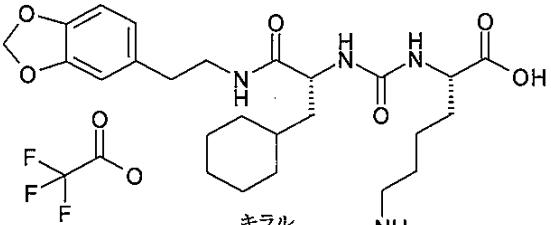
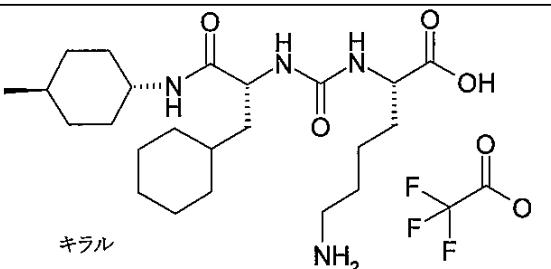
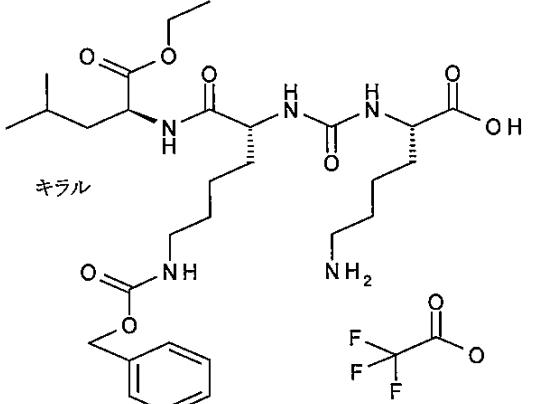
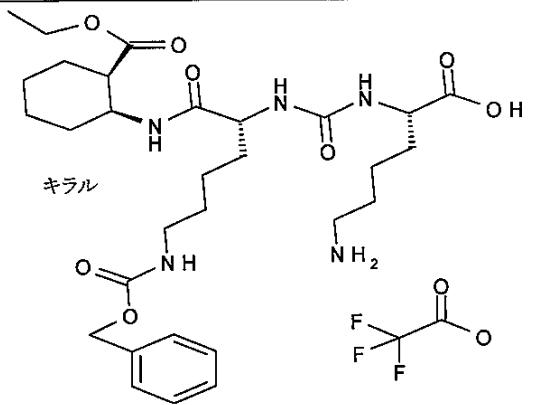
(続き)

24		B	1.18分	423.29	423.32
25		B	1.15分	552.30	552.21
26		B	1.35分	461.31	461.30
27		B	1.33分	427.33	427.33
28		B	1.46分	523.32	523.34

【0080】

【表 6】

(続き)

		 キラル	B	1.23 分	413.31	413.31	10
		 キラル	B	1.28 分	491.28	491.29	20
		 キラル	B	1.35 分	439.32	439.32	20
		 キラル	B	1.35 分	594.35	594.29	30
		 キラル	B	1.33 分	606.35	606.31	40

【表7】

(続き)

34		B	1.33分	570.32	570.26	10
35		B	1.43分	618.32	618.24	20
36		B	1.37分	628.33	628.26	30
37		B	1.30分	580.33	580.25	40

【0082】

【表 8】

(続き)

38		B	1.28 分	580.33	580.23	10
39		B	1.23 分	578.32	578.29	20
40		B	1.84 分	696.39	696.40	30
41		B	1.33 分	439.32	439.31	40

【0083】

【表9】

(続き)

42	 	B	1.30分	548.34	548.43	10
43	 キラル	C	1.45分	544.31	544.32 [M-H] ⁻	20
44	 キラル	B	1.37分	590.27	590.44	30
45	 キラル	B	1.12分	547.28	547.40	40

【0084】

【表10】

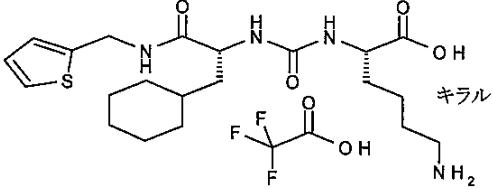
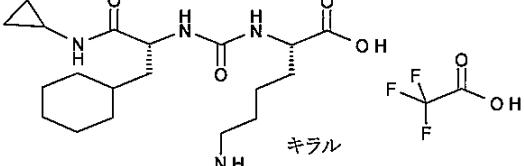
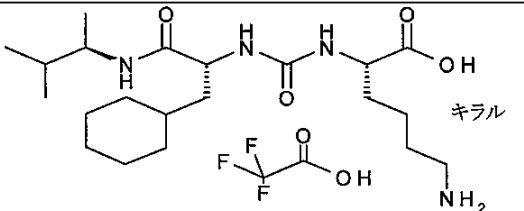
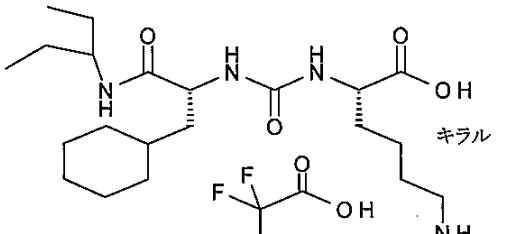
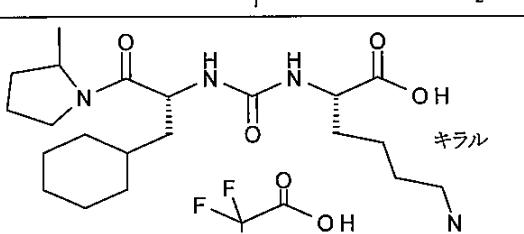
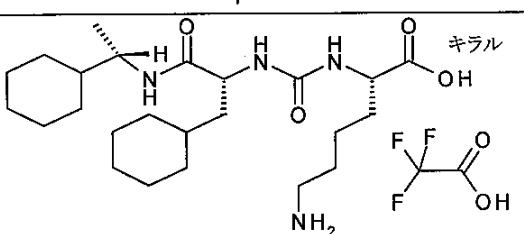
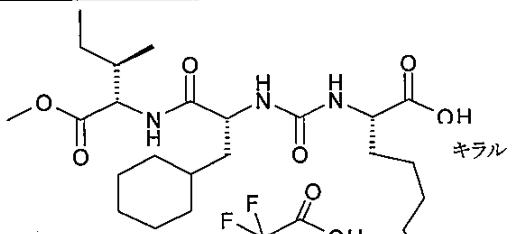
(続き)

	46		B	1.18 分	538.28	538.35	10
	47		B	1.30 分	556.31	556.35	20
	48		B	1.38 分	570.32	570.47	30
	49		B	1.29 分	471.31	471.42	40
	50		B	1.37 分	519.31	519.35	

【0085】

【表 1 1】

(続き)

51		B	1.20 分	439.23	439.30
52		B	1.03 分	383.26	383.33
53		B	1.23 分	413.31	413.37
54		B	1.21 分	413.31	413.37
55		B	1.17 分	411.29	411.37
56		B	1.36 分	453.34	453.40
57		B	1.29 分	471.31	471.43

【0086】

【表 1 2】

(続き)

58		B	1.38 分	576.25	576.45	10
59		B	1.22 分	439.23	439.31	
60		B	1.30 分	465.28	465.36	20
61		B	1.35 分	473.31	473.38	30
62		B	1.11 分	385.28	385.35	

【表 1 3】

(続き)

63		B	1.42 分	509.31	509.36	10
64		B	1.33 分	459.29	459.36	
65		B	0.95 分	434.27	434.38	20
66		B	0.87 分	434.27	434.38	
67		B	0.82 分	440.32	440.44	30
68		B	1.18 分	439.25	439.33	40

【0088】

【表14】

(続き)

69	 キラル	B	1.26 分	413.31	413.39	10
70		B	1.22 分	397.28	397.35	20
71		B	1.29 分	469.26	469.29	30
72		C	1.54-1.60	451.33	451.35 [M-H] ⁻	40
73		B	1.38 分	473.31	473.31	
74		C	1.58-1.72	475.33 [M-H] ⁻	475.32 [M-H] ⁻	

【0089】

【表15】

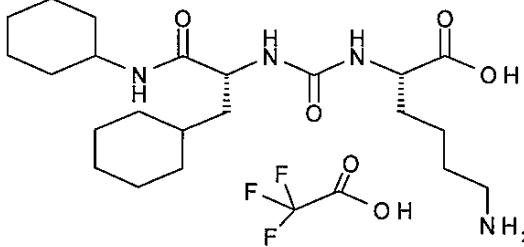
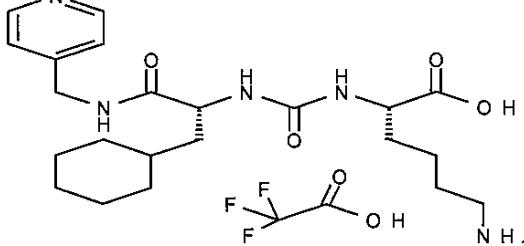
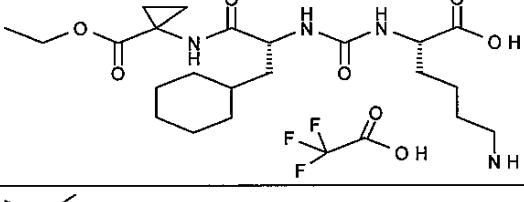
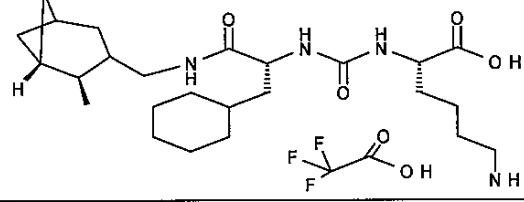
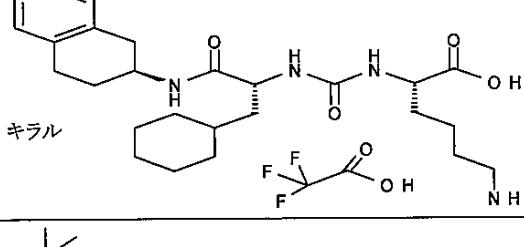
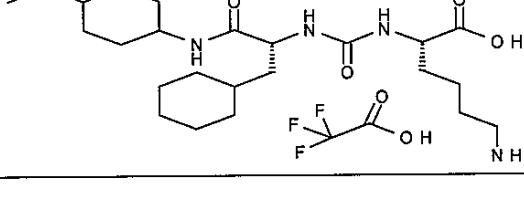
(続き)

75		C	1.46分	425.31 [M-H] ⁻	425.35 [M-H] ⁻
76		C	1.33分	397.28 [M-H] ⁻	397.24 [M-H] ⁻
77		C	1.60分	477.34 [M-H] ⁻	477.36 [M-H] ⁻
				500 MHz ¹ H-NMR (d6-DMSO): δ = 7.88 (s, br, 3H), 7.63 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 4.26–4.19 (m, 1H), 4.12–4.07 (m, 1H), 4.03–3.99 (m, 1H), 2.79–2.70 (m, 2H), 2.13–2.07 (m, 1H), 1.78–1.46 (m, 22H), 0.90–0.80 (m, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.68 (s, 3H)	
78		C	1.64分	489.34 [M-H] ⁻	489.27 [M-H] ⁻
79		C	1.61分	475.32 [M-H] ⁻	475.25 [M-H] ⁻
80		C	1.34分	441.27 [M-H] ⁻	441.35 [M-H] ⁻

【0090】

【表 1 6】

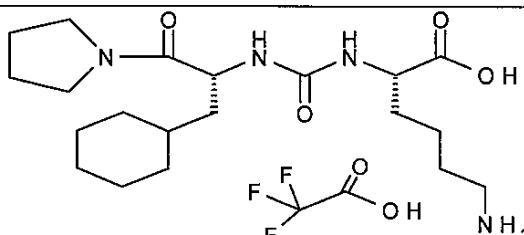
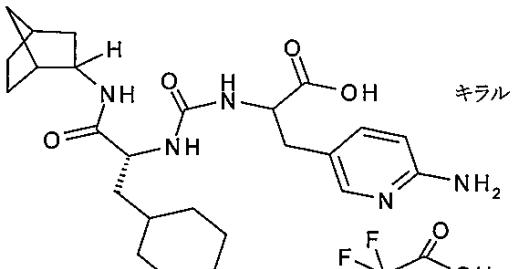
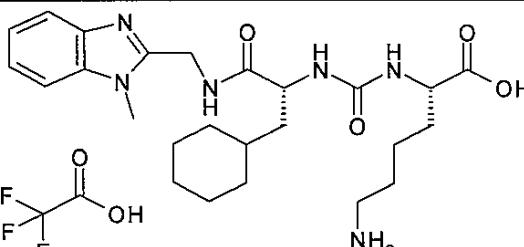
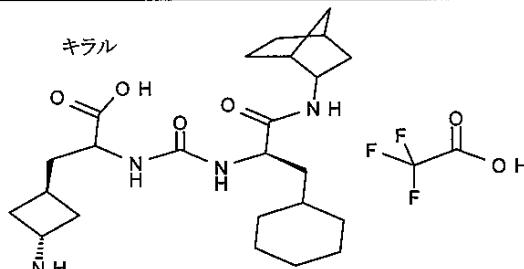
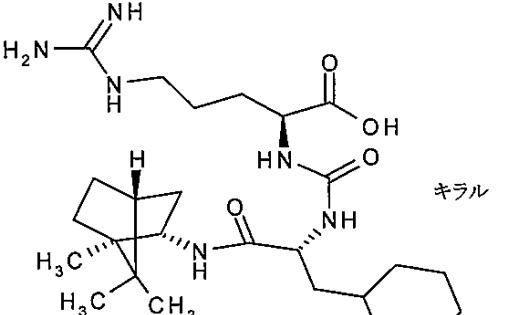
(続き)

81		C	1.43 分	423.30 [M-H] ⁻	423.44 [M-H] ⁻
82		B	0.94 分	434.28	434.28
83		C	1.28 分	453.27 [M-H] ⁻	453.33 [M-H] ⁻
84		C	1.72 分	491.36 [M-H] ⁻	491.38 [M-H] ⁻
85		C	1.55 分	471.30 [M-H] ⁻	471.30 [M-H] ⁻
86		C	1.68 分	479.36 [M-H] ⁻	479.47 [M-H] ⁻

【0091】

【表 1 7】

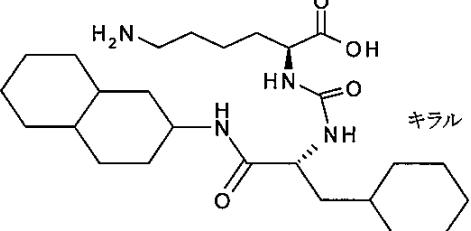
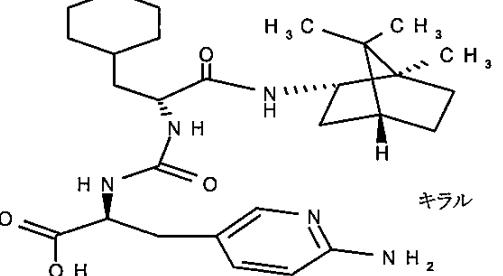
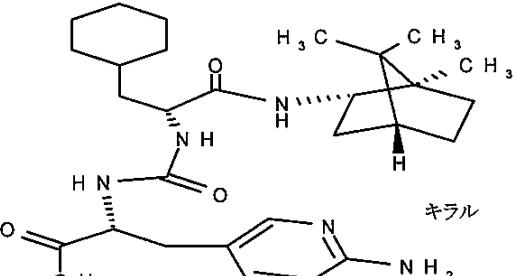
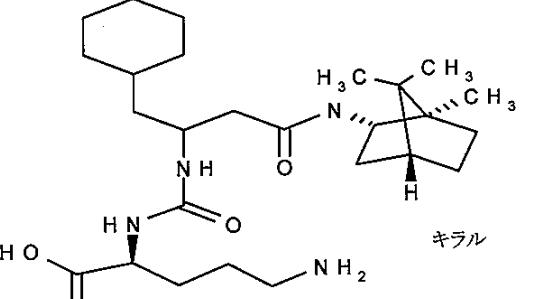
(続き)

87		B	1.15 分	397.28	397.33		
88		B	1.38 分	472.29	472.32	10	
89		B	1.06 分	487.30	487.38	20	
90		C	1.48 分	447.30 [M-H] ⁻	447.40 [M-H] ⁻	30	
91		D	2.13 分	507.37	507.40	40	

【0092】

【表 1 8】

(続き)

92		D	2.16 分	479.36	479.36
93		A	1.21 分	514.69	514.45
94		A	1.20 分	514.69	514.45
95		A	1.13 分	479.69	479.45

【0093】

10

20

30

40

400 MHz $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): $\delta =$
 7.93 (s, br, 2H), 7.78 (d, 1H),
 7.72 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 6.91
 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.23 (d,
 1H), 4.34 (dd, 1H), 4.17 (dd,
 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 2.93 (dd,
 1H), 2.71 (dd, 1H), 2.14-2.05 (m,
 1H), 1.71-1.53 (m, 8H), 1.42-1.02
 (m, 8H), 0.90-0.77 (m, 3H), 0.88
 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.68 (s,
 3H)

【表19】

(続き)

96		A	1.10 分	473.64	473.45	10
97		A	1.01 分	425.35	425.60	
98		A	1.11 分	465.66	465.40	20
99		A	1.05 分	439.62	439.25	30
100		C	1.48 分	447.60	447.40	40

【0094】

【表20】

(続き)

101		A	0.90 分	383.25	383.25
102		A	0.93 分	411.57	411.25
103		A	1.04 分	425.60	425.25
104		B	1.35 分	439.33	439.52
105		B	1.56 分	481.38	481.58

【0095】

【表 2 1】

(続き)

106	 キラル	B	1.47 分	467.36	467.56	10
107		B	1.51 分	509.67	509.44	20
108	 キラル	A	1.05 分	437.61	437.25	30
109	 キラル	A	1.10 分	451.63	451.25	40
110	 キラル	A	1.22 分	514.69	514.25	

【 0 0 9 6 】

【表 2 2】

(続き)

						10
111		A	1.13 分	465.66	465.30	
112		B	1.18 分	538.63	538.35	20
113		C	1.60 分	669.85	669.57	30
114		C	1.53 分	645.83	645.52	40

【0097】

【表23】

(続き)

115		B	1.53 分	645.83	645.52	10
116		C	1.38 分	591.73	591.45	20
117		C	1.60 分	727.89	727.50	30
118		C	1.53 分	679.84	679.53	40
119		C	1.61 分	690.27	689.48 690.26	

【0098】

【表24】

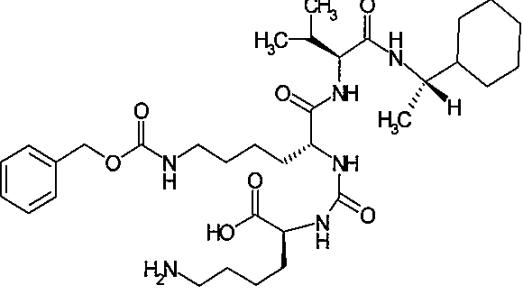
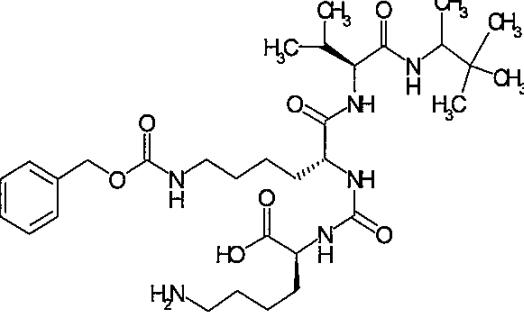
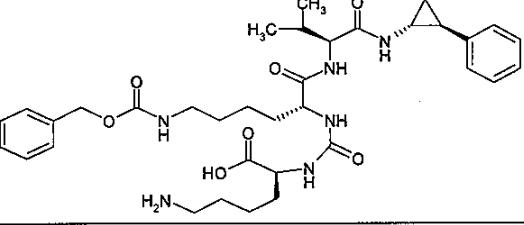
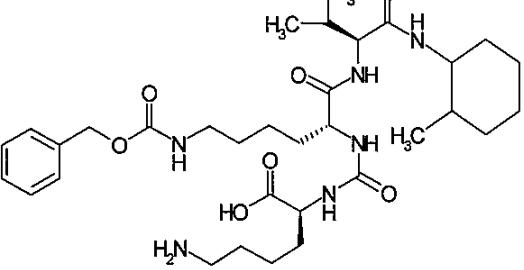
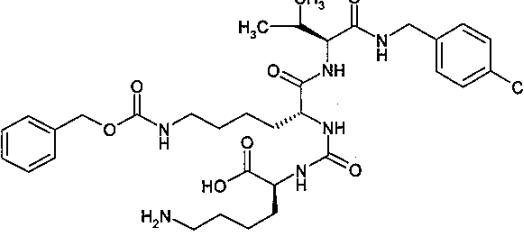
(続き)

120		C	1.57 分	647.84	647.53	10
121		C	1.51 分	621.80	621.54	20
122		C	1.53 分	655.82	655.54	30
123		A	1.01 分	399.56	399.25	40
124		A	1.17 分	465.66	465.35	

【0099】

【表25】

(続き)

10	125		C	1.61 分	661.87	661.55
	126		C	1.54 分	635.83	635.57
	127		C	1.57 分	667.83	667.50
	128		C	1.55 分	647.84	647.53
	129		C	1.57 分	676.24	675.45 677.46
20						
30						
40						

【0100】

〔実施例130〕

(S)-6-アミノ-2-{3-[[(R)-5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-((S)-1-カルバモイル-2-メチル-プロピルカルバモイル)-ペンチル]-ウレイド}-ヘキサン酸

〔実施例130a〕

[(R)-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-((S)-1-カルバモイル-2-メチル-プロピルカルバモイル)-ペンチル]-カルバミン酸ベンジルN-メチルモルホリン(0.87ml、7.9mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリ

アゾール(0.46g、3.41mmol)及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.65g、3.41mmol)を、市販の(R)-6-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ヘキサン酸(1g、2.63mmol)及び市販の(S)-2-アミノ-3-メチルブチルアミド・塩酸塩(0.40g、2.63mmol)のCH₂Cl₂(12ml)及びDMF(4ml)の溶液に、記載の順に加えた。そして混合物を室温で約14時間攪拌した。フラッシュクロマトグラフィー(グラジエント:ヘプタン/AcOEt~CH₂Cl₂/MeOH)で精製し、生成物(1g、79%)を得た。

【実施例130b】

[((R)-5-アミノ-5-((S)-1-カルバモイル-2-メチル-プロピルカルバモイル)-ペンチル]-カルバミン酸ベンジル・塩酸塩 10

[((R)-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-((S)-1-カルバモイル-2-メチル-プロピルカルバモイル)-ペンチル]-カルバミン酸ベンジル(1g、2.09mmol)のCH₂Cl₂(30ml)溶液を、H₂O(5ml)及び濃HCl/H₂O(5ml)と混合し、そしてBoc保護基が完全に除去されるまで40℃で加熱した。H₂O/CH₂Cl₂での抽出、有機相のMgSO₄による乾燥、及び蒸発により、生成物(230mg、27%)を得た。

【実施例130c】

(S)-2-{3-[((R)-5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-(S)-1-カルバモイル-2-メチル-プロピルカルバモイル)-ペンチル]-ウレイド}-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ヘキサン酸tert-ブチル・トリフルオロ酢酸塩 20

市販の(S)-2-アミノ-6-tert-ブトキシカルボニルアミノヘキサン酸tert-ブチル・塩酸塩(89mg、0.26mmol)を、NET₃(0.12ml、0.53mmol)及び1,1'-カルボニルジイミダゾール(43mg、0.26mmol)と共にDMF(4ml)中で混合し、室温で1時間攪拌した。次いで、[((R)-5-アミノ-5-((S)-1-カルバモイル-2-メチルプロピルカルバモイル)-ペンチル]-カルバミン酸ベンジル・塩酸塩(100mg、0.24mmol)を加え、混合物を、中間体として生成したイミダゾールを完全に変換させるまで、80℃で加熱した。分取型HPLCにより、(S)-2-{3-[((R)-5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-(S)-1-カルバモイル-2-メチルプロピルカルバモイル)-ペンチル]-ウレイド}-6-tert-ブトキシカルボニルアミノヘキサン酸tert-ブチル・トリフルオロ酢酸塩(76mg、39%)を得た。 30

【実施例130d】

(S)-6-アミノ-2-{3-[((R)-5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-(S)-1-カルバモイル-2-メチル-プロピルカルバモイル)-ペンチル]-ウレイド}-ヘキサン酸・トリフルオロ酢酸塩

(S)-2-{3-[((R)-5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-(S)-1-カルバモイル-2-メチル-プロピルカルバモイル)-ペンチル]-ウレイド}-6-tert-ブトキシカルボニルアミノヘキサン酸tert-ブチル・トリフルオロ酢酸塩(37mg、0.045mmol)を、CH₂Cl₂(5ml)及びTFA(1ml)に溶解し、室温で14時間攪拌した。分取型HPLCにより、(S)-6-アミノ-2-{3-[((R)-5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-(S)-1-カルバモイル-2-メチル-プロピルカルバモイル)-ペンチル]-ウレイド}-ヘキサン酸・トリフルオロ酢酸塩(21mg、70%)を得た。 40

LC/MS: R_t(分)=1.17:計算値:[M+H]⁺=551.32; 実測値:551.31(方法B)。

【0101】

実施例130と同様にして、以下の実施例を製造した。

【0102】

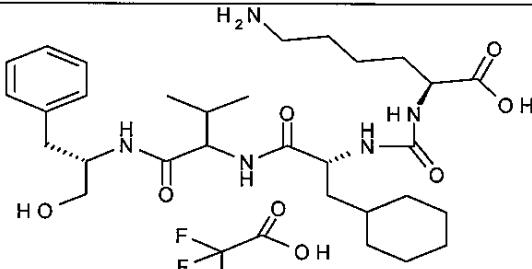
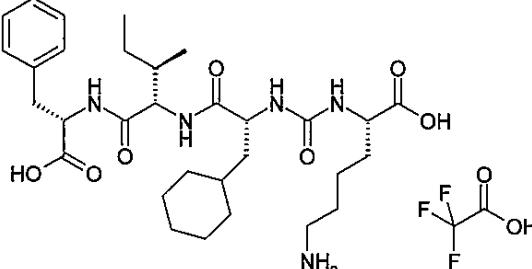
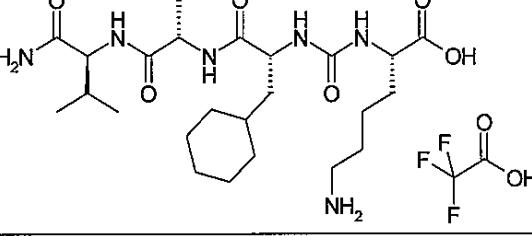
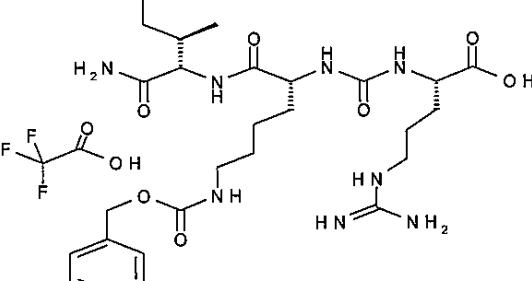
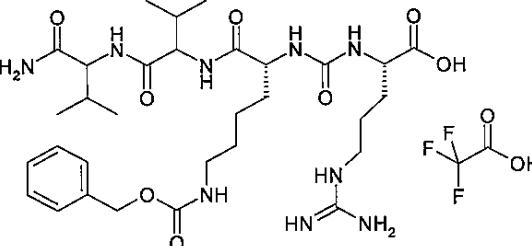
【表 2 6】

実施例	構造式	LC/MS 法	R _t	[M+H] ⁺ 計算値	[M+H] ⁺ 実測値
131		B	1.24 分	456.31	456.30
132		B	1.18 分	565.33	565.31
133		B	1.36 分	620.36	620.30
134		B	1.43 分	752.39	752.27

【0103】

【表27】

(続き)

135		B	1.33 分	576.37	576.35
136		B	1.35 分	604.37	604.33
137		B	1.16 分	541.37	541.34
138		B	1.19 分	593.34	593.37
139		B	1.18 分	678.39	678.44

【0104】

【表28】

(続き)

140		B	1.20分	650.38	650.40	10
141		B	1.34分	713.38	713.39	20
142		B	1.16分	565.33	565.35	30
142a		D	2.86分	497.32	497.23	40
142b		D	2.77分	529.31	529.15	50

【0105】

〔実施例143〕

(S)-6-アミノ-2-(3-{(S)-1-[{(S)-1-(S)-メトキシカルボニル-2-メチル-プロピルカルバモイル]-2-メチル-プロピルカルバモイル}-2-フェニル-エチル}-スルファミジル)-ヘキサン酸

〔実施例 143a〕

(S)-2-((S)-2-アミノ-3-メチルブチリルアミノ)-3-メチル酪酸メチル

市販の(S)-2-((S)-2-ベンジルオキシカルボニル-アミノ-3-メチルブチリルアミノ)-3-メチル酪酸メチル(Z-Va1-Va1-OMe)(600mg、1.65mmol)をメタノール(10ml)に溶解し、炭素上パラジウム(10%、20mg)と混合し、水素雰囲気下(1bar)、室温で2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して、標題の化合物を定量的に得た。

LC/MS: R_t(分) 0.85; 計算値: [M+H]⁺ 231.17; 実測値: 231.16(方法B)。

10

〔実施例 143b〕

(S)-2-[((S)-2-((S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニル-プロピオニルアミノ)-3-メチルブチリルアミノ]-3-メチル酪酸メチル

Z-Phe-OH(247mg、0.825mmol、1当量)を、アルゴン雰囲気下、0で、無水のDMF(10ml)に溶解した。次いで、1-ヒドロキシベンゾトリゾール(56mg、0.5当量)、1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(221mg、1.4当量)及びヒューニッヒ(Huenig)塩基(346μl、2.4当量)を加え、混合物を30分間攪拌した。次いで実施例143a)からの化合物(190mg)を加え、混合物を室温で20時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃溶液(50ml)と混合し、酢酸エチル(2×30ml)で抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、シリカゲル上のクロマトグラフィーで、ヘプタン/酢酸エチル混合物を用いて精製した。所望の化合物(314mg)を得た。

LC/MS: R_t(分) 1.85; 計算値: [M+H]⁺ 512.28; 実測値: 512.36(方法B)。

20

〔実施例 143c〕

(S)-2-[((S)-2-((S)-2-アミノ-3-フェニル-プロピオニルアミノ)-3-メチル-ブチリルアミノ]-3-メチル酪酸メチル

Phe-Va1-Va1-OMeを得るため、Z-Phe-Va1-Va1-OMeからZ脱保護を143a)に記載した通りに行ない、標題の化合物(247mg)を得た。

30

LC/MS: R_t(分) 1.09; 計算値: [M+H]⁺ 378.24; 実測値: 378.33(方法B)。

〔実施例 143d〕

2-オキソオキサゾリジン-3-スルホニルクロリド

2-ブロモエタノール(1.13ml、15.9mmol、1.0当量)のジクロロメタン(20ml)溶液を、クロロスルホニルイソシアナート(2.25g、15.9mmol、1.0当量)のジクロロメタン(100ml)溶液に、アルゴン雰囲気下、0で、温度が10を超えない様に徐々に加えた。添加を終えた後、攪拌を0で30分間継続した。この様にして得られた生成物を、直接、更に次の工程で反応させた。

〔実施例 143e〕

40

(S)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-スルホニルアミノ)-ヘキサン酸tert-ブチル

H-Lys(Boc)-OtBu・塩酸塩(5.39g、15.9mmol、1.0当量)及びトリエチルアミン(7.1ml、50.9mmol、3.2当量)のジクロロメタン(70ml)中の懸濁液を、実施例143dで得られた溶液に、温度が10を超えない様に加えた。添加が完了した後、混合物を室温になるにまかせ、更に2時間攪拌した。反応混合物を0.2Mの塩酸(200ml)と混合し、そして有機相を分離し、0.2Mの塩酸(100ml)で洗浄し、濃縮した。所望の物質(5.5g)を無色の油状物質として得、放置することにより結晶化させた。

LC/MS: R_t(分) 1.76; 計算値: [M+H]⁺ 452.14; 実測値: 452

50

. 18 (方法B)。

[実施例143f]

(S)-6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(3-{(S)-1-[(S)-1-((S)-1-メトキシカルボニル-2-メチル-プロピルカルバモイル)-2-メチル-プロピルカルバモイル]-2-フェニル-エチル}-スルファミジル)-ヘキサン酸tert-ブチル

Phe-Va1-Va1-OMe (実施例143cからの化合物) (240mg、0.636mmol、1当量)を、アセトニトリル(7ml)中の実施例143e)からの化合物(345mg)に溶解し、トリエチルアミン(106μl)を加えた。反応混合物を80度で20時間攪拌し、冷却後蒸発させた。粗生成物をシリカゲル上で、ヘプタン/酢酸エチル混合物を移動相として用いたクロマトグラフィーで精製した。標題の化合物(275mg)を得た。

LC/MS: R_t (分) 1.733; 計算値: [M+H]⁺ 742.41; 実測値: 742.35 (方法A)。

[実施例143g]

(S)-6-アミノ-2-(3-{(S)-1-[(S)-1-((S)-1-メトキシカルボニル-2-メチル-プロピルカルバモイル)-2-メチル-プロピルカルバモイル]-2-フェニル-エチル}-スルファミジル)-ヘキサン酸

実施例143f)からの化合物(270mg)のジクロロメタン/TFA(4ml)(1:1、体積比)溶液を室温で2時間攪拌し、その後蒸発させた。残留物を分取型HPLCで精製し、標題の化合物(131mg)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

LC-MS: R_t (分) 1.16; 計算値: [M+H]⁺ 586.29; 実測値: 586.39 (方法B)。

【0106】

[実施例144]

(S)-6-アミノ-2-{3-[(R)-1-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルカルバモイル)-2-シクロヘキシル-エチル]-スルファミジル}-ヘキサン酸

標題の化合物を、実施例143c)のジペプチドの代わりに市販のエンド-ノルボルニルアミンを用いて実施例143と同様の方法で得た。

LC-MS: R_t (分) 1.34; 計算値: [M+H]⁺ 473.28; 実測値: 473.36 (方法B)。

【0107】

[実施例145]

(S)-6-アミノ-2-[3-((S)-1-シクロヘキシルカルバモイル-2-フェニル-エチル)-スルファミジル]-ヘキサン酸

標題の化合物を、実施例143c)のジペプチドの代わりに市販のシクロヘキシルアミンを用いて、実施例143と同様の方法で得た。

LC-MS: R_t (分) 1.20; 計算値: [M+H]⁺ 455.24; 実測値: 455.33 (方法B)。

【0108】

実施例143と同様にして、以下の実施例を製造した。

【0109】

【表 2 9】

実施例	構造式	LC/MS 法	R _t	[M+H] ⁺ 計算値	[M+H] ⁺ 実測値
146	<p>キラル</p>	D	2.20	556.35	556.36
147	<p>キラル</p>	D	2.40	578.34	578.41
148	<p>キラル</p>	D	1.80	447.26	447.28
149	<p>キラル</p>	D	2.21	543.33	543.38

【0110】

【表 3 0】

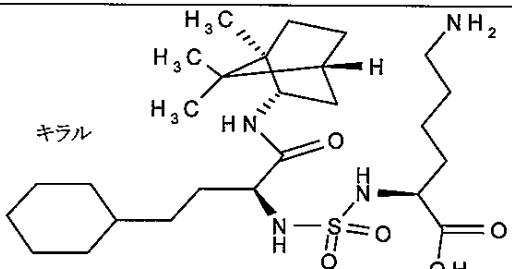
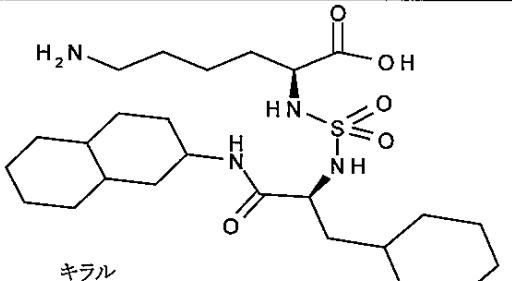
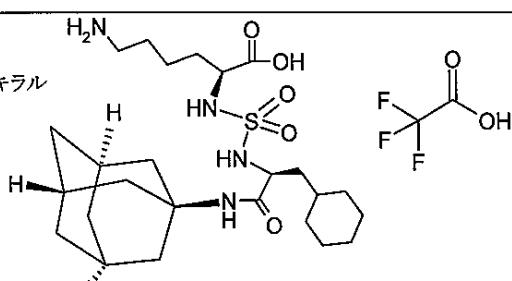
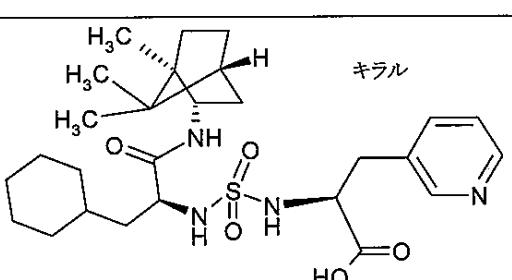
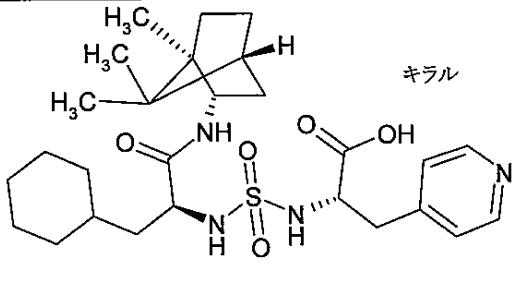
(続き)

150	<p>キラル</p>	C	1.58	485.28	485.39	10
151	<p>キラル</p>	A	1.14	496.67	495.35	20
152	<p>キラル</p>	D	3.21	641.43	641.34	30
153	<p>キラル</p>	D	1.96	461.28	461.23	40

【0111】

【表 3 1】

(続き)

154		D	2.29	529.34	529.34
155		B	1.51	515.33	515.34
156		F	1.63	513.31	513.33
157		C	1.91	533.28	533.17
158		C	1.84	533.28	533.23

【0112】

【表32】

(続き)

159		B	1.51	515.33	515.56	10
160		B	1.50	503.33	503.49	20
161		B	1.58	517.34	517.49	30
162		B	1.38	475.30	475.45	40

【0113】

〔実施例163〕

(S)-6-アミノ-2-{[(S)-2-シクロヘキシリ-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-トリメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルカルバモイル)-エチルスルファミジル]}-ヘキサン酸

1) (S)-6-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(2-オキソ-オキサゾリジ-スルホニルアミノ)-ヘキサン酸ベンジル

2-ブロモエタノール(2.61ml、36.9mmol、1.0当量)のジクロロメタン(20ml)溶液を、クロロスルホニルイソシアナート(5.21g、36.9mmol、1.0当量)のジクロロメタン(300ml)溶液に、0、アルゴン雰囲気下で、内部温度が10未満を維持する様に徐々に加えた。搅拌を0で30分間継続した。H-Lys(Z)-OBzL·HCl(15.0g、36.9mmol、1.0当量)

及びトリエチルアミン (16.5 ml、118.0 mmol、3.2当量) の CH_2Cl_2 (120 ml) 溶液を、反応混合物の温度が 10 $^{\circ}$ を超えない様に、反応溶液に滴下しながら加えた。添加後氷浴を除き、混合物を室温で 4 時間攪拌した。その後、有機溶液を 0.2 M の HCl 水 (100 ml) で 3 回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。標題の粗化合物 (18.4 g) を無色の油状物質として得、それを更に工程 3 で直接用いた。

LC-MS : R_t (分) 1.82 ; 計算値 : [M + H]⁺ 520.17 ; 実測値 : 520.30 (方法 B)。

【0114】

2) [(S)-2-シクロヘキシル-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-トリメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルカルバモイル)-エチル]-カルバミン酸 *tert*-ブチル

1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (3.53 g、18.4 mmol、1.0当量)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.25 g、9.2 mmol、0.5 当量) 及びヒューニッヒ塩基 (7.3 ml) を、(S)-2-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルプロピオン酸 (Boc-C₆H₅-OH、5.0 g、18.4 mmol、1.0当量) の DMF (60 ml) 溶液に、0 $^{\circ}$ 、アルゴン雰囲気下で加え、混合物を 30 分間攪拌した。次いで、(R)-(+) - ポルニルアミン (2.83 g、18.4 mmol、1.0当量) 及びヒューニッヒ塩基 (3.7 ml) を加え、そして混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を NaHCO_3 (飽和水溶液) でクエンチし、そして酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機相を 2 回水で洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。シリカゲル上で、溶出液としてヘプタン / 酢酸エチル混合物を用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製し、標題の化合物を無色の油状物質 (6.58 g、収率 : 88%) として得た。

LC-MS : R_t (分) 2.42 ; 計算値 : [M + H]⁺ 407.33 ; 実測値 : 407.32 (方法 B)。

【0115】

3) (S)-2-アミノ-3-シクロヘキシル-N-((1R,2S,4R)-1,7,7-トリメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-プロピオンアミド・トリフルオロ酢酸塩

TFA (50 ml) を、[(S)-2-シクロヘキシル-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-トリメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルカルバモイル)-エチル]-カルバミン酸 *tert*-ブチル (6.5 g、16.0 mmol) の CH_2Cl_2 (50 ml) 溶液に、0 $^{\circ}$ 、アルゴン雰囲気下で徐々に加えた。混合物を室温になるにまかせた。3 時間後、反応混合物を濃縮した。標題の化合物を薄黄色の油状物質として得、それを次の工程で直接用いた。

LC-MS : R_t (分) 1.60 ; 計算値 : [M + H]⁺ 307.27 ; 実測値 : 307.39 (方法 C)。

【0116】

4) (S)-6-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-{[(S)-2-シクロヘキシル-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-トリメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルカルバモイル)-エチルスルファミジル]}-ヘキサン酸ベンジル

(S)-6-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(2-オキソ-オキサゾリジン-スルホニルアミノ)-ヘキサン酸ベンジル (11.63 g、22.4 mmol、1.4 当量) 及び (S)-2-アミノ-3-シクロヘキシル-N-((1R,2S,4R)-1,7,7-トリメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-プロピオンアミド・トリフルオロ酢酸塩 (4.9 g、16.0 mmol、1.0当量) を MeCN (80 ml) 中に懸濁させ、Et₃N (8.9 ml) を添加した後、混合物を還流下で 20 時間加熱した。冷却後、揮発性成分をロータリーエバポレーターで除去し、そして残留物をフラッシュクロマトグラフィーで、シリカゲル上、ヘプタン / 酢酸エチルの混合物を溶離液と

10

20

30

40

50

して用いて精製し、標題の化合物（9.0 g、収率：76%）を無色の発泡体として得た。

L C - M S : R_t (分) 2.61 ; 計算値 : [M + H]⁺ 739.41 ; 実測値 : 739.43 (方法B)。

【0117】

5) (S)-6-アミノ-2-{[(S)-2-シクロヘキシリ-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-トリメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルカルバモイル)-エチルスルファミジル]}-ヘキサン酸

(S)-6-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-{[(S)-2-シクロヘキシリ-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-トリメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルカルバモイル)-エチルスルファミジル]}-ヘキサン酸ベンジル (9.0 g, 12.2 mmol) を、メタノール (90 ml) に溶解し、10% Pd / C (600 mg) を添加した後、室温、大気圧下で3.5時間水素化した。反応混合物を Celite を通して濾過し、濃縮した。標題の化合物 (6.1 g, 97%) を、無色の油状物質として得た。その化合物 (100 mg) を MeCN (5 ml) に溶解した。水を加えて懸濁液とした。凍結乾燥して、無色の固体を得た。

L C - M S : R_t (分) 1.70 ; 計算値 : [M + H]⁺ 515.33 ; 実測値 : 515.35 (方法F)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) 0.68 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.83 - 0.91 (m, 2H), 0.89 (s, 3H), 0.97 (dd, 1H, J = 4.8, 13.0 Hz), 1.08 - 1.34 (m, 7H), 1.35 - 1.55 (m, 5H), 1.56 - 1.72 (m, 9H), 1.78 (d, 1H, J = 13.0 Hz), 2.04 - 2.13 (m, 1H), 2.75 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 3.51 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 3.83 (t, 1H, J = 7.0 Hz), 4.03 - 4.10 (m, 1H), 6.91 - 7.05 (br, 1H), 7.77 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.5 - 8.2 (br, 2H) .

【0118】

〔実施例164〕

3-(6-アミノ-ピリジン-3-イルメチル)-2-{[(S)-2-シクロヘキシリ-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-トリメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル-カルバモイル)-エチルスルファミジル]}-プロピオン酸

1) 2-アミノ-3-(6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピリジン-3-イル)-プロピオン酸tert-ブチル

N-(ジフェニルメチレン)グリシンtert-ブチルエステル (660 mg, 2.23 mmol, 1.0当量) を、無水 THF (15 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下で、0 に冷却した。次いで、1M のリチウムヘキサメチルジシラザン (LiHMDS) の THF 溶液 (2.23 ml) を滴下しながら加え、そして混合物を 0 で 15 分間攪拌した。続いて、(5-ブロモメチルピリジン-2-イル)-カルバミン酸tert-ブチル (642 mg, 2.23 mmol, 1.0当量) を加え、そして混合物を 0 で 2 時間攪拌した。混合物を飽和クエン酸 (18 ml) でクエンチし、室温で 1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (2 × 30 ml) で抽出し、有機相を 1M の HCl (50 ml) で洗浄した。水相を合わせ、2M の NaOH で pH を 10 に調整し、次いで酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーで、シリカゲル上、ヘプタン / 酢酸エチルの混合物を溶離液として用いて精製し、標題の化合物 (600 mg、収率：80%) を無色の固体として得た。

L C - M S : R_t (分) 1.06 ; 計算値 : [M + H]⁺ 338.21 ; 実測値 : 338.27 (方法B)。

【0119】

2) 3-(6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピリジン-3-イル)-2-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-スルホニルアミノ)-プロピオン酸tert-ブチル

2 - プロモエタノール (0.126 ml、1.78 mmol、1.0当量) のジクロロメタン (10 ml) 溶液を、徐々に滴下しながら、クロロスルホニルイソシアナート (251 mg、1.78 mmol、1.0当量) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 度で、温度が 10 度を超えない様に加えた。添加後、混合物を 0 度更に 30 分間攪拌した。2 - アミノ - 3 - (6 - tert - プトキシカルボニルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - プロピオン酸 tert - ブチル (600 mg、1.78 mmol、1.0 当量) 及びトリエチルアミン (0.545 ml、3.91 mmol、2.2 当量) の混合物の CH₂Cl₂ (5 ml) 溶液を、温度が 10 度を超えない様に滴下しながら加えた。添加の後氷浴を除去し、混合物を室温で更に 3 時間攪拌した。濃縮後、残留物をクロマトグラフィーで、シリカゲル上、ヘプタン / 酢酸エチルの混合物を溶離液として用いて精製した。標題化合物 (320 mg、収率：37%) を無色の固体として得た。
10

L C - M S : R_t (分) 1.40 ; 計算値 : [M + H]⁺ 487.19 ; 実測値 : 487.26 (方法 B)。

【0120】

3) 3 - (6 - tert - プトキシカルボニルアミノ - ピリジン - 3 - イルメチル) - 2 - [(S) - 2 - シクロヘキシル - 1 - ((1R, 2S, 4R) - 1, 7, 7 - トリメチル - ビシクロ [2.2.1] ヘプタ - 2 - イル - カルバモイル) - エチルスルファミジル] プロピオン酸 tert - ブチル

3 - (6 - tert - プトキシカルボニルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - スルホニルアミノ) - プロピオン酸 tert - ブチル (320 mg、0.66 mmol、1.0 当量)、及び上記の通り製造した (S) - 2 - アミノ - 3 - シクロヘキシル - N - ((1R, 2S, 4R) - 1, 7, 7 - トリメチル - ビシクロ [2.2.1] ヘプタ - 2 - イル) - プロピオンアミド・トリフルオロ酢酸塩 (277 mg、0.66 mmol、1.0 当量) を、MeCN (12 ml) 中に懸濁させ、そして Et₃N (0.37 ml) を添加後、還流下 20 時間加熱した。冷却後、揮発性成分を蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィーで、シリカゲル上、ヘプタン / 酢酸エチル混合物を溶離液として用いて精製した。標題化合物 (139 mg、収率：30%) を無色の固体として得た。
20

L C - M S : R_t (分) 2.19 ; 計算値 : [M + H]⁺ 706.42 ; 実測値 : 706.54 (方法 B)。
30

【0121】

4) 3 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イルメチル) - 2 - [(S) - 2 - シクロヘキシル - 1 - ((1R, 2S, 4R) - 1, 7, 7 - トリメチル - ビシクロ [2.2.1] ヘプタ - 2 - イル - カルバモイル) - エチルスルファミジル] - プロピオン酸・トリフルオロ酢酸塩

3 - (6 - tert - プトキシカルボニルアミノ - ピリジン - 3 - イルメチル) - 2 - [(S) - 2 - シクロヘキシル - 1 - ((1R, 2S, 4R) - 1, 7, 7 - トリメチル - ビシクロ [2.2.1] ヘプタ - 2 - イル - カルバモイル) - エチルスルファミジル] プロピオン酸 tert - ブチル (135 mg、0.19 mmol) を、CH₂Cl₂ (1.0 ml) に溶解し、そして 0 度に冷却した。次いで TFA (0.8 ml) を加え、混合物を室温で攪拌した。1 時間後揮発性成分を蒸発させ、残留物を RP - HPLC で精製した。標題化合物 (70 mg、収率：55%) を、無色の固体として得た。
40

L C - M S : R_t (分) 1.61 ; 計算値 : [M + H]⁺ 550.31 ; 実測値 : 550.39 (方法 B)、1:1 のジアステレオマー混合物。

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 0.67 (s, 3H), 0.69 (s, 3H), 0.82 (s, 6H), 0.79 - 0.92 (m, 4H), 1.08 - 1.39 (m, 16H), 1.56 - 1.78 (m, 16H), 2.01 (t, 1H, J = 12.0 Hz), 2.11 (t, 1H, J = 12.0 Hz), 2.70 (dd, 1H, J = 6.4, 13.9 Hz), 2.79 (dd, 2H, J = 7.0, 13.9 Hz), 2.94 (dd, 1H, J = 5.5, 14.1 Hz), 3.73 - 3.90 (m, 2H), 4.01 - 4.13 (50

m, 1 H), 6.80 (d, 0.5 H, J = 8.0 Hz), 6.94 (dd, 2 H, J = 5.3, 8.6 Hz), 7.01 (d, 1 H, J = 9.1 Hz), 7.11 (d, 1 H, J = 8.7 Hz), 7.18 (d, 1 H, J = 9.1 Hz), 7.69 - 7.74 (m, 3 H), 7.79 (d, 2 H, J = 9.4 Hz), 7.85 (dd, 1 H, J = 1.9, 9.1 Hz), 7.88 - 7.99 (br, 4 H)

【0122】

実施例 163 と同様にして、以下の実施例を製造した。

【0123】

【表33】

				10		
165		B	1.55	541.34	541.39	
166		B	1.50	549.31	549.35	20
167		B	1.28	447.26	447.25	30
168		A	1.20	501.71	501.25	
169		A	1.00	534.74	534.35	40

【0124】

【表 3 4】

(続き)

170	<p>CIH キラル</p>	A	0.94	528.70	528.25	10
171	<p>CIH キラル NH₂</p>	A	0.96	435.61	435.25	20
172	<p>CIH キラル</p>	B	1.32	473.28	473.30	30
173	<p>CIH キラル</p>	B	1.51	515.33	515.33	40
174	<p>CIH キラル</p>	B	1.33	473.30	473.28	

【0 1 2 5】

【表 3 5】

(続き)

175		B	1.45	513.31	513.34
176		B	1.26	435.26	435.28
177		B	1.35	507.26	507.24
178		F	1.30	467.23	467.35
179		F	1.36	523.23	523.41
180		F	1.53	509.28	509.40

【0 1 2 6】

【表 3 6】

(続き)

181		C	1.60	501.31	501.29	10
182		F	1.69	515.33	515.51	20
183		B	1.31	473.28	473.39	30
184		B	1.61	541.34	541.39	40
185		B	1.66	555.36	555.36	

【0 1 2 7】

【表 3 7】

(続き)

186		B	1.67	571.39	571.50
-----	--	---	------	--------	--------

10

【0128】

薬理学的実施例

製造した物質は、American Diagnostica社製のActichrome血漿TAFI活性キット（製品番号874）を用いて、TAFIa阻害を試験した。これは、2.5 mMの被験物質のDMSO溶液（2 μL）にアッセイ緩衝液（20 mMのHepes、150 mMのNaCl、pH 7.4）（28 μL）及びTAFIa（American Diagnostica社、製品番号874、TAFIA；2.5 / mL）（10 μL）を添加し、96ハーフ・ウェルのマイクロタイタープレート内で、室温で15分間のインキュベーションを必要とした。酵素反応は、TAFIa顕色剤（予めアッセイ緩衝液で1：2に希釈）（10 μL）を添加して開始した。反応の経時変化は、420 nmで15分間マイクロタイタープレート読み取り機（SpectraMax plus 384; Molecular Devices社）で追跡した。

20

【0129】

IC₅₀値は、物質の希釈系列の平均値（二連測定（duplicate determination））からSoftmax Proソフトウェア（バージョン4.8； Molecular Devices社）を用いて計算した。

【0130】

表1はその結果を示す。

30

【表38】

表1

実施例番号	I C ₅₀ (μM)						
2	1.424	57	0.544	107	1.10	146	0.071
10	0.979	64	0.757	108	0.007	149	0.049
11	0.644	69	1.047	109	0.009	150	0.357
12	1.257	72	0.167	110	0.006	153	1.087
13	1.26	73	0.047	111	0.004	154	0.220
16	0.039	74	0.019	113	0.747	155	0.669
19	0.353	75	0.653	114	0.519	156	0.492
20	0.105	76	0.845	115	0.239	157	0.2
21	0.904	77	0.003	118	0.267	159	0.131
25	0.463	78	0.305	119	1.302	163	0.012
26	0.487	79	0.031	120	0.615	164	0.026
27	0.187	81	0.166	121	0.370	165	0.882
28	0.118	84	0.654	122	0.525	169	0.770
29	0.694	85	0.039	124	0.018	172	0.420
31	0.076	86	0.06	126	0.204	173	0.012
32	0.753	88	0.393	127	0.693	174	0.326
33	0.19	90	0.111	128	0.391	175	0.168
34	1.085	91	0.004	129	0.608	177	2.117
37	0.537	92	0.160	133	0.636	180	0.168
38	0.297	93	1.499	134	0.532	182	0.069
39	1.14	94	109.23	135	0.522	183	0.805
41	0.09	95	41.042	137	0.14	184	1.069
42	0.839	96	0.015	139	0.376	185	0.4

【0131】

【表 3 9】

表1 (続き)

43	0.046	97	0.462	140	0.318	186	22.943
44	0.144	98	1.036	142a	0.0007	187	10.176
49	0.106	99	0.057	142b	0.006		
53	0.391	100	0.111	143	9.756		
56	0.133	103	0.015	142	10.601		

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 K 31/42 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
C 0 7 D 261/08 (2006.01)	A 6 1 K 31/42
C 0 7 D 487/08 (2006.01)	C 0 7 D 261/08
A 6 1 K 31/407 (2006.01)	C 0 7 D 487/08
A 6 1 K 31/36 (2006.01)	A 6 1 K 31/407
C 0 7 D 317/58 (2006.01)	A 6 1 K 31/36
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	C 0 7 D 317/58
C 0 7 D 333/20 (2006.01)	A 6 1 K 31/381
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	C 0 7 D 333/20
C 0 7 D 207/06 (2006.01)	A 6 1 K 31/40
A 6 1 K 31/4406 (2006.01)	C 0 7 D 207/06
C 0 7 D 213/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/4406
A 6 1 K 31/4402 (2006.01)	C 0 7 D 213/40
A 6 1 K 31/4468 (2006.01)	A 6 1 K 31/4402
C 0 7 D 211/58 (2006.01)	A 6 1 K 31/4468
A 6 1 K 31/4409 (2006.01)	C 0 7 D 211/58
C 0 7 D 295/10 (2006.01)	A 6 1 K 31/4409
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	C 0 7 D 295/10 Z
C 0 7 D 235/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184
A 6 1 K 31/405 (2006.01)	C 0 7 D 235/14
C 0 7 D 209/20 (2006.01)	A 6 1 K 31/405
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	C 0 7 D 209/20
C 0 7 D 213/73 (2006.01)	A 6 1 K 31/44
A 6 1 K 31/27 (2006.01)	C 0 7 D 213/73
A 6 1 K 31/198 (2006.01)	A 6 1 K 31/27
A 6 1 K 31/215 (2006.01)	A 6 1 K 31/198
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/215
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 K 31/4465 (2006.01)	A 6 1 P 7/00
A 6 1 K 31/4453 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
C 0 7 K 5/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/4465
C 0 7 C 275/16 (2006.01)	A 6 1 K 31/4453
C 0 7 C 275/18 (2006.01)	C 0 7 K 5/04
C 0 7 C 275/24 (2006.01)	C 0 7 C 275/16 C S P C 0 7 C 275/18 C 0 7 C 275/24

(72)発明者 クリストファー・カルス

ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン . サノフィ - アベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー

(72)発明者 マーク・ブローエンシュトルプ

ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン . サノフィ - アベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー

(72)発明者 ヴェルンガルト・シェフティツキ
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン . サノフィ - アベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー

(72)発明者 アンドレーアス・エヴェルス
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン . サノフィ - アベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー

(72)発明者 マルクス・フォルマン
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン . サノフィ - アベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー

(72)発明者 ニス・ハランド
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン . サノフィ - アベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー

(72)発明者 ヘルマン・シュロイダー
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン . サノフィ - アベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特表2008-515893(JP,A)
特表2007-533672(JP,A)
特表2004-506044(JP,A)
特表2004-506623(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 C 307/00
A 61 K 31/00
C 07 D 207/00
C 07 D 209/00
C 07 D 211/00
C 07 D 213/00
C 07 D 235/00
C 07 D 261/00
C 07 D 295/00
C 07 D 317/00
C 07 D 333/00
C 07 D 487/00
C 07 K 5/00
C 07 C 275/00
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)