

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6742348号  
(P6742348)

(45) 発行日 令和2年8月19日 (2020.8.19)

(24) 登録日 令和2年7月30日 (2020.7.30)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 403/14 (2006.01)

C O 7 D 403/14 C S P

C O 7 D 401/14 (2006.01)

C O 7 D 401/14

C O 7 D 401/04 (2006.01)

C O 7 D 401/04

C O 7 D 403/12 (2006.01)

C O 7 D 403/12

A 6 1 P 7/02 (2006.01)

A 6 1 P 7/02

請求項の数 13 (全 125 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-565810 (P2017-565810)  
 (86) (22) 出願日 平成28年6月16日 (2016.6.16)  
 (65) 公表番号 特表2018-517753 (P2018-517753A)  
 (43) 公表日 平成30年7月5日 (2018.7.5)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/037823  
 (87) 国際公開番号 W02016/205482  
 (87) 国際公開日 平成28年12月22日 (2016.12.22)  
 審査請求日 令和1年5月17日 (2019.5.17)  
 (31) 優先権主張番号 62/181,875  
 (32) 優先日 平成27年6月19日 (2015.6.19)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(73) 特許権者 391015708  
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン  
 パニー  
 BRISTOL-MYERS SQUIB  
 B COMPANY  
 アメリカ合衆国08543ニュージャージ  
 ー州 プリンストン、ルート206アンド  
 ・プロビンス・ライン・ロード  
 (74) 代理人 100100158  
 弁理士 鮫島 睦  
 (74) 代理人 100126778  
 弁理士 品川 永敏  
 (74) 代理人 100162684  
 弁理士 呉 英燦

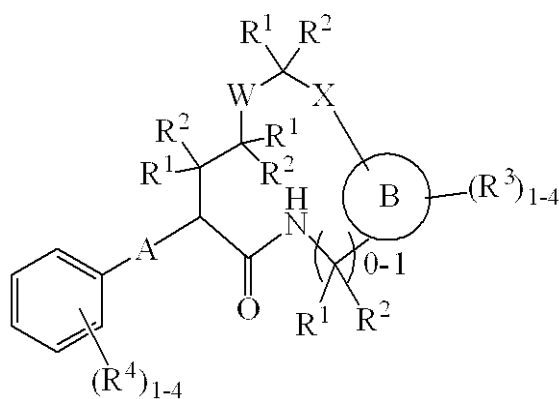
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 第X I A因子阻害剤としてのジアミド大員環

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

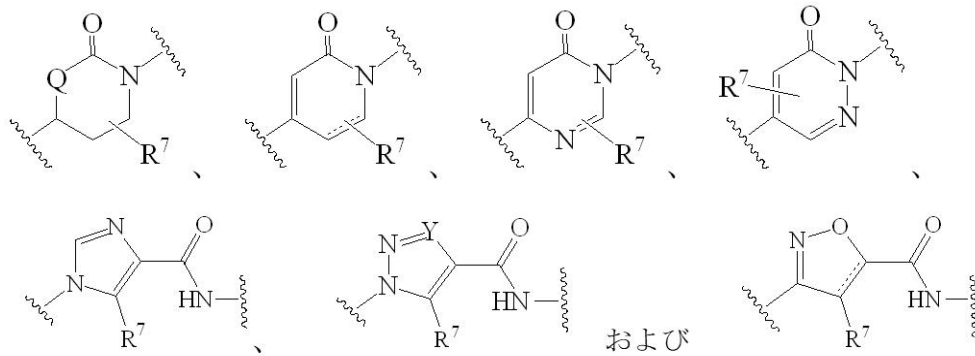


(I)

[ 式中、

A は、独立して、

## 【化 1】



10

から選択され；

- - - は、任意結合であり；

環 B は、アリールであり；

Q は、独立して、O、NH および  $\text{CH}_2$  から選択され；

W は、 $(\text{CR}^1\text{R}^2)_{1-2}$  であり；

X は、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$  であり；

Y は、独立して、N および  $\text{CR}^7$  から選択され；

$\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  は、独立して、H および  $\text{C}_{1-4}$  アルキルから選択され；

20

$\text{R}^3$  は、独立して、H、 $\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、ハロゲン、1～5つの $\text{R}^5$ で置換された $\text{C}_{1-4}$ アルキル、1～5つの $\text{R}^5$ で置換された $\text{C}_{2-4}$ アルケニル、1～5つの $\text{R}^5$ で置換された $\text{C}_{2-4}$ アルキニル、 $\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^a\text{C}(\text{N}-\text{CN})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^a\text{C}(\text{NH})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}=\text{CR}^b\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^a\text{C}(=\text{S})\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^c$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}(=\text{O})_p\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_p\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^c$ 、1～5つの $\text{R}^5$ で置換された $-(\text{CR}_d\text{R}_d)_n-\text{C}_{3-10}$ カルボシクリルおよび1～5つの $\text{R}^5$ で置換された $-(\text{CR}_d\text{R}_d)_n-4\sim 10$ 員ヘテロシクリルから選択され；所望により、カルボシクリルおよびヘテロシクリル上の2つの隣接する $\text{R}^3$ 基は、1～5つの $\text{R}^5$ で置換された環を形成していてもよい；

30

$\text{R}^4$  は、独立して、H、ハロゲン、 $\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$ 、1～5つの $\text{R}^{10}$ で置換された $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^a\text{C}(\text{N}-\text{CN})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^a\text{C}(\text{NH})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}=\text{CR}^b\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^a\text{C}(=\text{S})\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^c$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}(=\text{O})_p\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_p\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^c$ 、1～5つの $\text{R}^{10}$ で置換された $-(\text{CH}_2)_n$ -アリール、1～5つの $\text{R}^{10}$ で置換された $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキルおよび1～5つの $\text{R}^{10}$ で置換された $-(\text{CH}_2)_n-4\sim 6$ 員ヘテロシクリルから選択され；

40

$\text{R}^5$  は、各々独立して、H、D、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^b$ 、 $=\text{O}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ 、ハロゲン、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^b$ 、0～5つの $\text{R}^e$ で置換された $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-10}$ カルボシクリル、0～5つの $\text{R}^e$ で置換された $-(\text{CH}_2)_n-4\sim 10$ 員ヘテロシクリル、および0～5つの $\text{R}^e$ で置換された $-\text{O}-4\sim 10$ 員ヘテロシクリルから選択され；

$\text{R}^7$  は、独立して、H、 $\text{CN}$ 、 $\text{OR}^b$ 、ハロゲン、 $\text{NR}^a\text{R}^a$  および 0～5つの $\text{R}^e$ で

50

置換された  $C_{1-3}$  アルキルから選択され；

$R^{10}$  は、各々独立して、H、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $C(=O)OR^b$ 、 $Si(C_{1-4} \text{ アルキル})_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^b$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aR^a$ 、 $C(=NOH)NH_2$ 、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルケニル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルキニル、0～5つの $R^e$ で置換されたアリール、0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル、0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n-O-4\sim 10$ 員ヘテロシクリルから選択され；

$R^a$  は、各々独立して、H、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルケニル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルキニル、0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは $R^a$ および $R^b$ は、それら双方が結合している窒素原子と一緒にあって、0～5つの $R^e$ で置換されたヘテロ環式環を形成しており；

10

$R^b$  は、各々独立して、H、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルケニル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルキニル、0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリルから選択され；

$R^c$  は、各々独立して、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルケニル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ カルボシクリルおよびヘテロシクリルから選択され；

20

$R^d$  は、各々独立して、Hおよび0～5つの $R^e$ で置換された $C_{1-4}$ アルキルから選択され；

$R^e$  は、各々独立して、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、0～5つの $R^f$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ -アリール、 $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_nOR^f$ 、 $SR^f$ および $-(CH_2)_nNR^fR^f$ から選択され；

$R^f$  は、各々独立して、H、Fで所望により置換されていてもよい $C_{1-5}$ アルキル、Cl、Br、 $C_{3-6}$ シクロアルキルおよびフェニルから選択されるか、あるいは $R^f$ および $R^g$ は、それら双方が結合している窒素原子と一緒にあって、 $C_{1-4}$ アルキルで所望により置換されていてもよいヘテロ環式環を形成しており；

30

$n$  は、各々独立して、0、1、2、3および4から選択される整数であり；ならびに

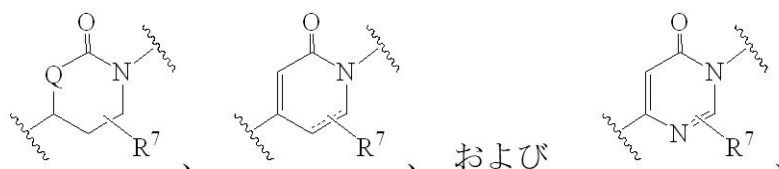
$p$  は、各々独立して、0、1および2から選択される整数である]

の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩。

#### 【請求項2】

Aが、独立して、

#### 【化2】



40

から選択され；

環Bが、アリールであり；

Qが、独立して、O、NHおよび $CH_2$ から選択され；

Wが、 $(CR^1R^2)_{1-2}$ であり；

Xが、 $-C(=O)NH-$ であり；

$R^1$ および $R^2$ が、独立して、Hおよび $C_{1-4}$ アルキルから選択され；

50

$R^3$  が、独立して、 $H$ 、 $NO_2$ 、 $=O$ 、ハロゲン、1～5つの $R^5$ で置換された $C_{1-4}$ アルキル、1～5つの $R^5$ で置換された $C_{2-4}$ アルケニル、1～5つの $R^5$ で置換された $C_{2-4}$ アルキニル、 $CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(N-CN)NHR^a$ 、 $-NR^aC(NH)NHR^a$ 、 $-N=CR^bNR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=S)NR^aC(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_pR^c$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_pNR^aR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_pR^c$ 、1～5つの $R^5$ で置換された $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリルおよび1～5つの $R^5$ で置換された $-(CH_2)_n-4\sim 10$ 員ヘテロシクリルから選択され；所望により、カルボシクリルおよびヘテロシクリル上の2つの隣接する $R^3$ 基は、1～5つの $R^5$ で置換された環を形成していてもよい；

10

$R^4$  が、独立して、 $H$ 、ハロゲン、 $CN$ 、1～5つの $R^{10}$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、 $-OR^b$ 、1～5つの $R^{10}$ で置換された $-(CH_2)_n$ -アリール、1～5つの $R^{10}$ で置換された $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキルおよび1～5つの $R^{10}$ で置換された $-(CH_2)_n-4\sim 6$ 員ヘテロシクリルから選択され；

$R^7$  が、独立して、 $H$ 、 $OR^b$ 、ハロゲン、 $NR^aR^a$ 、および $C_{1-3}$ アルキルから選択される、

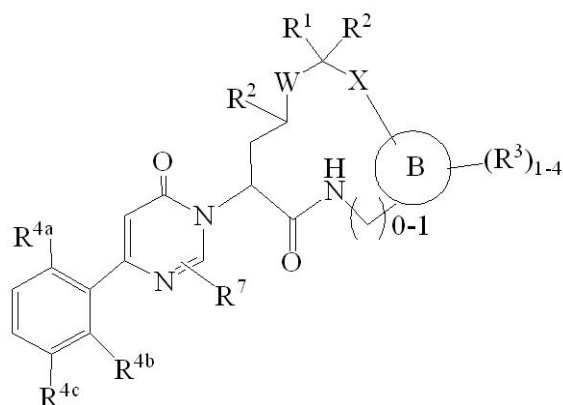
請求項1の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項3】

式(II)：

20

【化3】



30

(II)

[式中、

環Bは、アリールであり；

Wは、 $(CHR^{1a})_{1-2}$ であり；

Xは、 $-C(=O)NH-$ であり；

$R^1$  は、独立して、 $H$ および $C_{1-4}$ アルキルから選択され；

40

$R^{1a}$  は、独立して、 $H$ および $CH_3$ から選択され；

$R^2$  は、 $H$ であり；

$R^3$  は、独立して、 $H$ 、 $=O$ 、ハロゲン、1～5つの $R^5$ で置換された $C_{1-4}$ アルキル、 $CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_pR^c$ 、1～5つの $R^5$ で置換された $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリルおよび1～5つの $R^5$ で置換された $-(CH_2)_n-4\sim 10$ 員ヘテロシクリルから選択され；所望により、カルボシクリルおよびヘテロシクリル上の2つの隣接する $R^3$ 基は、1～5つの $R^5$ で置換された環を形成してもよい；

$R^{4a}$  は、独立して、 $H$ 、ハロゲン、 $CN$ 、 $OCH_3$ 、 $OCF_3$ 、 $CH_3$ 、 $C(=O)C$

50

$H_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、 $CCH_3F_2$ 、 $OCHF_2$ 、アリール、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、および4～6員ヘテロ環から選択され、ここで該アリール、シクロアルキルおよびヘテロ環は、所望により $R^{10}$ で置換されていてもよい；

$R^{4b}$ は、独立して、Hおよびハロゲンから選択され；

$R^{4c}$ は、独立して、H、F、Cl、メチル、エチル、イソプロピルおよび $OCH_3$ から選択され；

$R^5$ は、各々独立して、H、D、 $-(CH_2)_n-OR^b$ 、 $=O$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nCN$ 、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-C(=O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_n-OR^b$ 、0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリル、0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n-4\sim 10$ 員ヘテロシクリルおよび0～5つの $R^e$ で置換された $-O-4\sim 10$ 員ヘテロシクリルから選択され；

10

$R^7$ は、独立して、H、 $OR^b$ 、ハロゲン、 $NR^aR^a$ および $C_{1-3}$ アルキルから選択され；

$R^{10}$ は、各々独立して、H、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $C(=O)OR^b$ 、 $Si(C_{1-4}アルキル)_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^b$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aR^a$ 、 $C(=NOH)NH_2$ 、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルケニル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルキニル、0～5つの $R^e$ で置換されたアリール、0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル、0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n-O-4\sim 10$ 員ヘテロシクリルから選択され；

20

$R^a$ は、各々独立して、H、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルケニル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルキニル、0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、 $R^a$ および $R^a$ は、それら双方が結合している窒素原子と一緒にあって、0～5つの $R^e$ で置換されたヘテロ環式環を形成しており；

$R^b$ は、各々独立して、H、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルケニル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルキニル、0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリルから選択され；

30

$R^c$ は、各々独立して、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルケニル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ カルボシクリルおよびヘテロシクリルから選択され；

$R^e$ は、各々独立して、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、0～5つの $R^f$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ -アリール、 $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_nOR^f$ 、 $SR^f$ および $-(CH_2)_nNR^fR^f$ から選択され；

$R^f$ は、各々独立して、H、Fで所望により置換されていてもよい $C_{1-5}$ アルキル、Cl、Br、 $C_{3-6}$ シクロアルキルおよびフェニルから選択されるか、あるいは $R^f$ および $R^f$ は、それら双方が結合している窒素原子と一緒にあって、 $C_{1-4}$ アルキルで所望により置換されていてもよいヘテロ環式環を形成しており；

40

nは、各々独立して、0、1、2、3、および4から選択される整数であり；ならびに

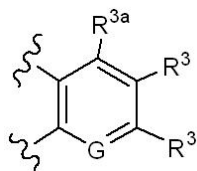
pは、各々独立して、0、1、および2から選択される整数である]

の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩。

#### 【請求項4】

環Bが、

## 【化 4】



であり；

G が、 $\text{C R}^{3b}$  であり；

$\text{R}^3$  が、独立して、H、=O、ハロゲン、1～5つの $\text{R}^5$ で置換された $\text{C}_{1-4}$ アルキル、CN、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^c$ 、1～5つの $\text{R}^5$ で置換された $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-10}$ カルボシクリルおよび1～5つの $\text{R}^5$ で置換された $-(\text{CH}_2)_n-4\sim 10$ 員ヘテロシクリルから選択され；

$\text{R}^{3a}$  が、独立して、Hおよびハロゲンから選択され；

$\text{R}^{3b}$  が、独立して、H、ハロゲン、メチルおよびCNから選択され；

$\text{R}^{3c}$  が、独立して、H、1～4つの $\text{R}^5$ で置換された $\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ から選択されるが；但し、1つの $\text{R}^{3c}$ が存在する場合は、もう一方は存在しない；

$\text{R}^{4a}$  が、独立して、H、F、Cl、Br、CN、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CCH}_3\text{F}_2$ 、 $\text{OCHF}_2$ 、フェニル、 $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキルおよび4～6員ヘテロ環から選択される、ここで該フェニル、シクロアルキルおよびヘテロ環は、所望により $\text{R}^{10}$ で置換されていてもよい；

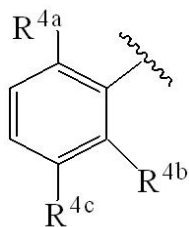
$\text{R}^{4b}$  が、独立して、HおよびFから選択され；および

$\text{R}^5$  が、各々独立して、H、D、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、ハロゲン、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、0～5つの $\text{R}^e$ で置換された $\text{C}_{3-10}$ カルボシクリル、0～5つの $\text{R}^e$ で置換された $-4\sim 10$ 員ヘテロシクリルおよび0～5つの $\text{R}^e$ で置換された $-\text{O}-4\sim 10$ 員ヘテロシクリルから選択される、

請求項3の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩。

## 【請求項5】

## 【化 5】



は、独立して、

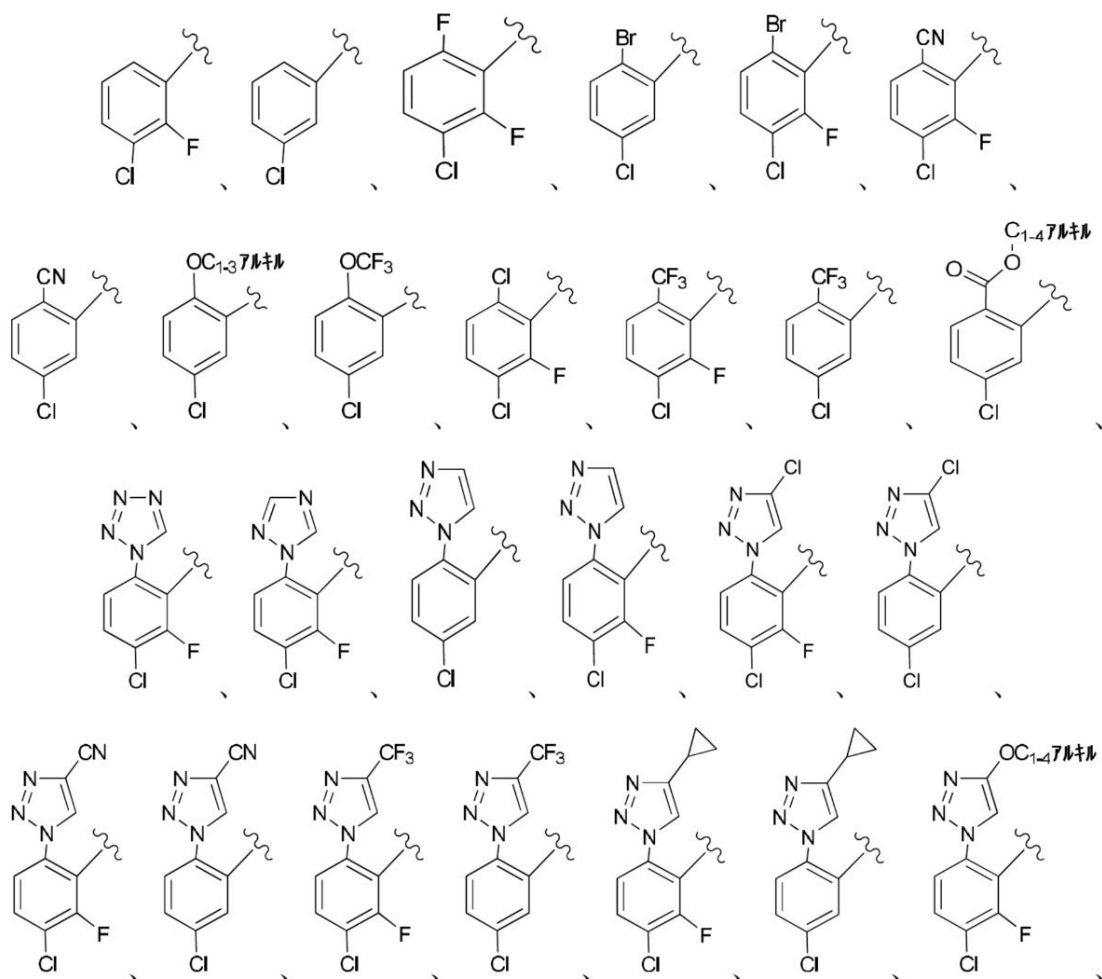
10

20

30

40

## 【化 6】

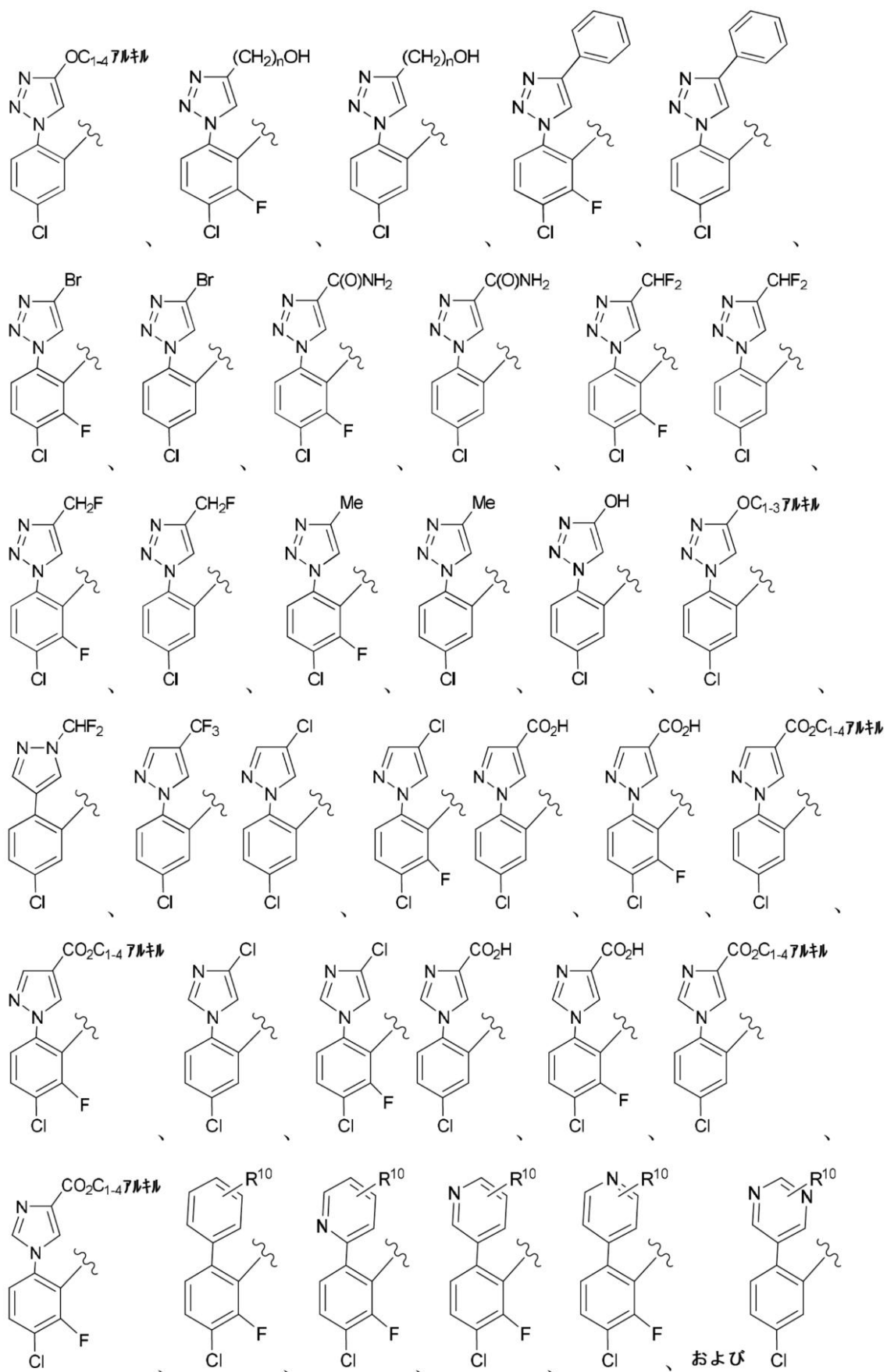


10

20

30

## 【化7】



から選択される、

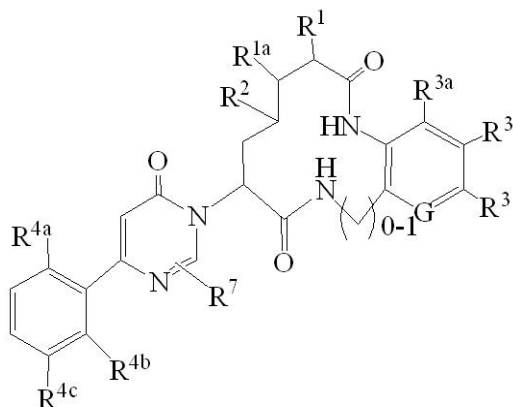


請求項 4 の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項 6】

式 (III) :

【化 8】



10

(III)

[式中、

G は、C R<sup>3b</sup> であり；

20

R<sup>1</sup> は、独立して、H および C H<sub>3</sub> から選択され；

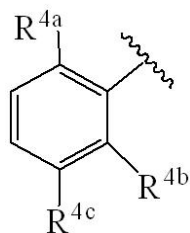
R<sup>1a</sup> は、独立して、H および C H<sub>3</sub> から選択され；

R<sup>2</sup> は、H であり；

R<sup>3</sup> は、独立して、H、ハロゲン、1 ~ 5 つの R<sup>5</sup> で置換された C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、C N、- O R<sup>b</sup>、- N R<sup>a</sup> R<sup>a</sup>、- C (= O) R<sup>b</sup>、- C (= O) O R<sup>b</sup>、- N R<sup>a</sup> C (= O) O R<sup>b</sup>、- N R<sup>a</sup> C (= O) R<sup>b</sup>、- N R<sup>a</sup> C (= O) N R<sup>a</sup> R<sup>a</sup>、- C (= O) N R<sup>a</sup> R<sup>a</sup>、- S (= O)<sub>p</sub> R<sup>c</sup>、1 ~ 5 つの R<sup>5</sup> で置換された - (C H<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - C<sub>3</sub> ~ 10 カルボシクリル および 1 ~ 5 つの R<sup>5</sup> で置換された - (C H<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - 4 ~ 10 員ヘテロシクリルから選択され；

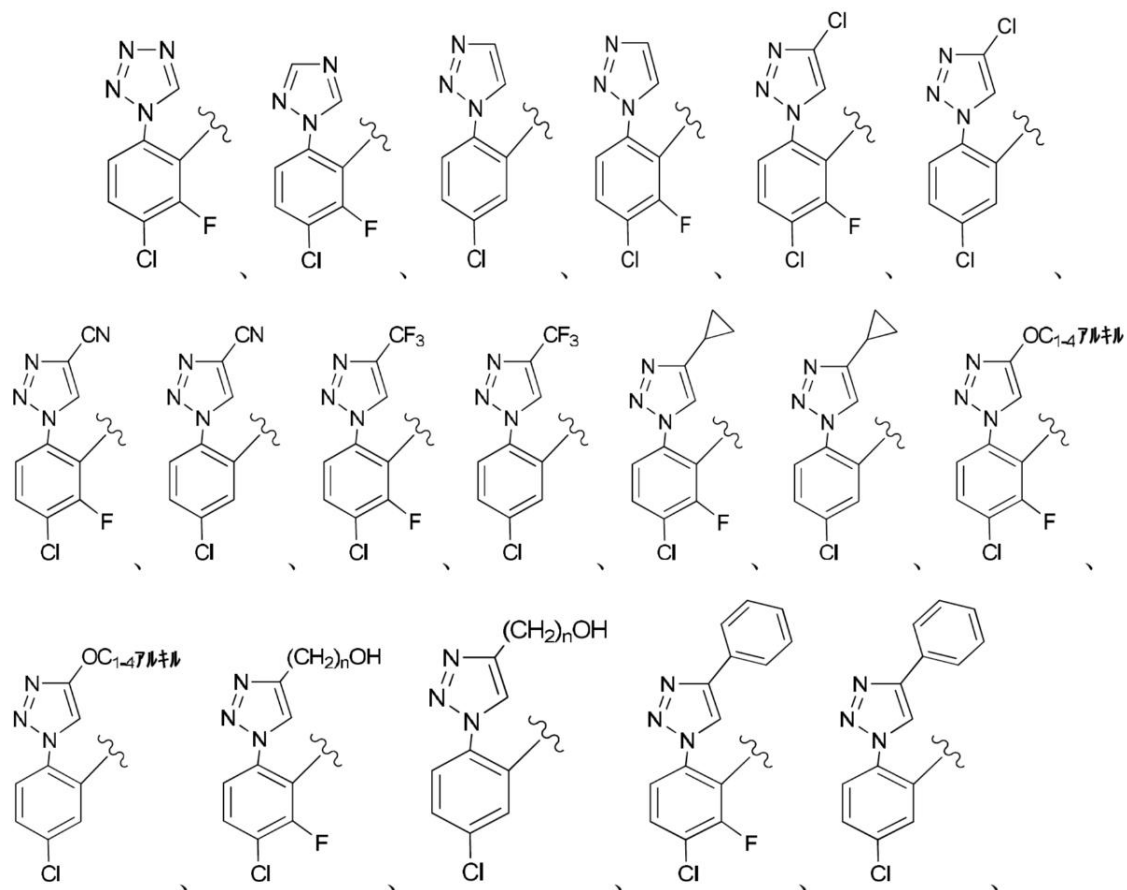
【化 9】

30



は、独立して

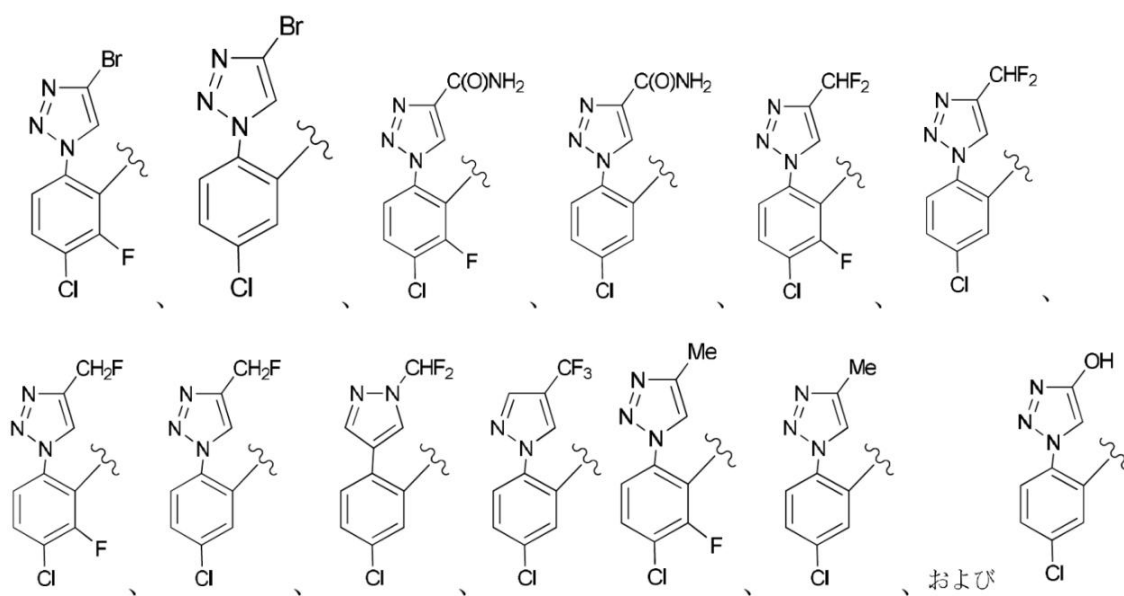
## 【化 1 0】



10

20

## 【化 1 1】



30

40

から選択され、

R<sup>7</sup> は、独立して、H、OH、ハロゲン、NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> および C<sub>1-3</sub> アルキルから選択される。

50

の請求項 5 の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項 7】

$R^{1a}$  が、H および  $CH_3$  であり；

$R^{3a}$  が、H であり；

$R^3$  が、独立して、H、=O、F、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $CH_3$ 、 $CN$ 、 $-(CH_2)_{0-2}-OH$ 、 $OC_{1-4}$  アルキル、 $C(=O)C_{1-4}$  アルキル、 $-(CH_2)_{0-1}-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-4}$  アルキル、 $-S(=O)_2C_{1-4}$  アルキルおよび  $-NHC(=O)OC_{1-4}$  アルキルから選択され；

$R^7$  が、独立して、H、OH、ハロゲンおよび  $C_{1-3}$  アルキルから選択される、  
請求項 6 の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩

10

【請求項 8】

$R^1$  が、独立して、H および  $CH_3$  から選択され；

$R^{1a}$  が、H であり；

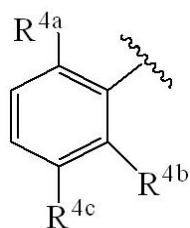
$R^{3a}$  が、H であり；

$R^{3b}$  が、H であり；

$R^3$  が、独立して、H、F、Cl、 $CN$ 、1～4 つの  $R^5$  で置換された  $C_{1-4}$  アルキル、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)OR^b$ 、 $-S(=O)_2R^c$  および  $-NHC(=O)OR^b$  から選択され；

20

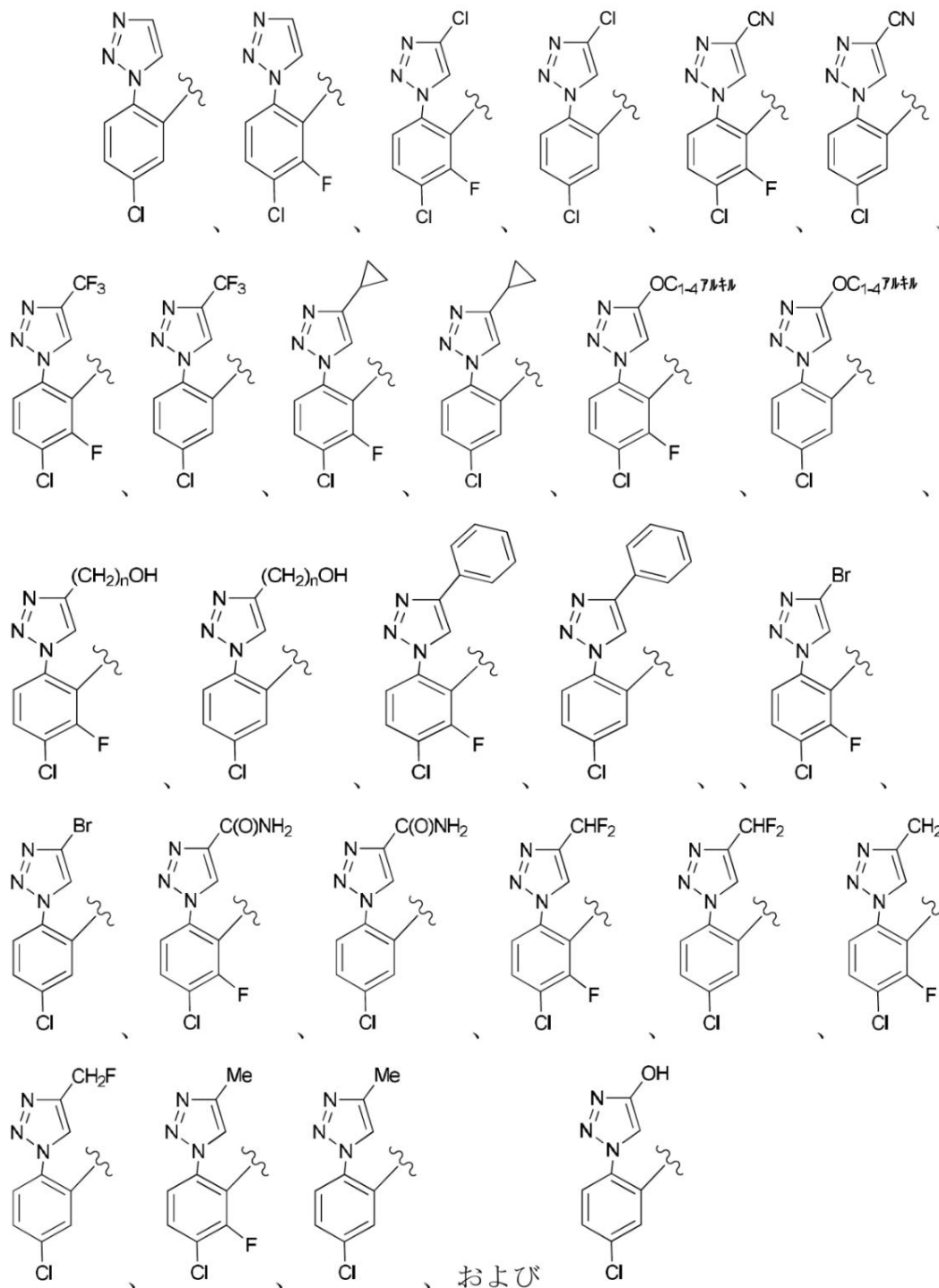
【化 12】



が、独立して、

30

## 【化 13】



から選択され、

$R^7$  が、Hであり；

$R^b$  が、各々独立して、Hおよび0～5つの $R^e$ で置換された $C_{1-6}$ アルキルから選択され；

$R^c$  が、各々、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^e$  が、各々独立して、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、=O、0～5つの $R^f$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ -アリール、 $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_nOR^f$ 、 $SR^f$ および $-(CH_2)_nNR^fR^f$ から選択され；

10

20

30

40

50

$R^f$  が、各々独立して、H、Fで所望により置換されていてもよい  $C_{1-5}$  アルキル、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $C_{3-6}$  シクロアルキルおよびフェニルから選択される、

請求項 4 の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項 9】

(3 R, 7 S) - 7 - (4 - (5 - クロロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソピリミジン - 1 (6 H) - イル) - 3 - メチル - 4, 5, 6, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロベンゾ[b][1, 5] - ジアザシクロドデシン - 2, 8 (1 H, 3 H) - ジオン;

(3 R, 7 S) - 7 - (4 - (3 - クロロ - 6 - (4 - クロロ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 6 - オキソピリミジン - 1 (6 H) - イル) - 3 - メチル - 4, 5, 6, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロベンゾ[b][1, 5]ジアザシクロドデシン - 2, 8 (1 H, 3 H) - ジオン;

(3 R, 7 S) - 7 - (4 - (5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソピリミジン - 1 (6 H) - イル) - 3 - メチル - 4, 5, 6, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロベンゾ[b][1, 5]ジアザシクロドデシン - 2, 8 (1 H, 3 H) - ジオン;

(3 R, 7 S) - 7 - (4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - 6 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソピリミジン - 1 (6 H) - イル) - 3 - メチル - 4, 5, 6, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロベンゾ[b][1, 5] - ジアザシクロドデシン - 2, 8 (1 H, 3 H) - ジオン;

(3 R, 7 S) - 7 - (4 - (5 - クロロ - 2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソピリミジン - 1 (6 H) - イル) - 3 - メチル - 4, 5, 6, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロベンゾ[b][1, 5]ジアザシクロドデシン - 2, 8 (1 H, 3 H) - ジオン;

(3 R, 7 S) - 7 - (4 - (5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 2 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 - メチル - 4, 5, 6, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロベンゾ[b][1, 5]ジアザシクロドデシン - 2, 8 (1 H, 3 H) - ジオン;

(3 R, 7 S) - 7 - (4 - (3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 - メチル - 4, 5, 6, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロベンゾ[b][1, 5]ジアザシクロドデシン - 2, 8 (1 H, 3 H) - ジオン;

(3 R, 7 S) - 7 - (4 - (5 - クロロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 2 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 - メチル - 4, 5, 6, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロベンゾ[b][1, 5]ジアザシクロドデシン - 2, 8 (1 H, 3 H) - ジオン;

(3 R, 7 S) - 7 - (4 - (5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 - メチル - 4, 5, 6, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロベンゾ[b][1, 5]ジアザシクロドデシン - 2, 8 (1 H, 3 H) - ジオン;

(3 R, 7 S) - 7 - (4 - (5 - クロロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソピリミジン - 1 (6 H) - イル) - 1, 2 - フルオロ - 3 - メチル - 4, 5, 6, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロベンゾ[b][1, 5]ジアザシクロドデシン - 2, 8 (1 H, 3 H) - ジオン;

(3 R, 7 S) - 7 - (4 - (5 - クロロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 2 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル) - 1, 2 - フルオロ - 3 - メチル - 4, 5, 6, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロベンゾ[b][1, 5]ジアザシクロドデシン - 2, 8 (1 H, 3 H) - ジオン;

(3 R, 7 S) - 7 - (4 - (5 - クロロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1,

2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソ - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3, 10 - ジメチル - 4, 5, 6, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロベンゾ[*b*][1, 5]ジアザシクロデシン - 2, 8 (1 H, 3 H) - ジオン;

(3 R, 7 S) - 7 - (4 - (5 - クロロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 2 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3, 10 - ジメチル - 4, 5, 6, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロベンゾ[*b*][1, 5]ジアザシクロデシン - 2, 8 (1 H, 3 H) - ジオン;

1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - N - ((3 R, 7 S) - 3 - メチル - 2, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカヒドロベンゾ[*b*][1, 5]ジアザシクロデシン - 7 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド;

1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - N - ((3 R, 7 S) - 3 - メチル - 2, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカヒドロベンゾ[*b*][1, 5]ジアザシクロデシン - 7 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

(S) - 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - N - (2, 9 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカヒドロベンゾ[*b*][1, 4]ジアザシクロデシン - 3 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド;

(S) - 3 - (1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド) - 2, 9 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカヒドロベンゾ[*b*][1, 4]ジアザシクロデシン - 12 - カルボン酸;

メチル(S) - 3 - (4 - (5 - クロロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソピリミジン - 1 (6 H) - イル) - 2, 9 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカヒドロベンゾ[*b*][1, 4]ジアザシクロデシン - 12 - カルボキシレート; および

(S) - 3 - (4 - (5 - クロロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソピリミジン - 1 (6 H) - イル) - 2, 9 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカヒドロベンゾ[*b*][1, 4]ジアザシクロデシン - 12 - カルボン酸

からなる群から選択される化合物。

#### 【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の 1 以上の化合物、および医薬的に許容される担体または希釈剤を含む、医薬組成物。

#### 【請求項 11】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩を含む、血栓塞栓性障害の治療および/または予防のための医薬組成物であって、該血栓塞栓性障害が、VTE、動脈心血管血栓塞栓性障害、静脈心血管血栓塞栓性障害および心臓内腔または末梢循環における血栓塞栓性障害から選択される、医薬組成物。

#### 【請求項 12】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体またはその医薬的に許容される塩を含む、医薬組成物。

#### 【請求項 13】

血栓塞栓性障害を治療するための、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩を含む、医薬組成物。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2015年6月19日に提出された米国仮出願番号 62 / 181,875 号

10

20

30

40

50

について35 U.S.C.第119条(e)に従って優先権が付与されるものであり、引用によりその全体を本明細書中に組み込む。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、一般に、第XⅠa因子阻害剤であるか、あるいは第XⅠa因子と血漿カリクレインのデュアル阻害剤である、新規な大員環化合物およびそのアナログ、それらを含む組成物、ならびに例えば、血栓塞栓性障害の治療または予防のための、あるいは糖尿病性網膜症および糖尿病性黄斑浮腫に付随する網膜血管透過性障害の治療のためのそれらの使用方法に関する。

【背景技術】

10

【0003】

血栓塞栓性疾患は、ワルファリン(COUMADIN(登録商標))、ヘパリン、低分子量ヘパリン(LMWH)および合成5糖類などの抗凝固剤、ならびにアスピリンおよびクロピドグレル(PLAVIX(登録商標))などの抗血小板剤が利用可能であるにも拘わらず、依然として先進国における死亡の第一の原因である。経口抗凝固剤のワルファリンは、血液凝固第ⅤⅡ、ⅠⅩ、Ⅹ因子、およびプロトロンビンの翻訳後の成熟を阻害し、静脈性および動脈性の両方の血栓症に効果的であることが証明されている。しかしながら、それは治療指数が狭く、治療の効き目が遅く、多くの食物および薬物と相互作用し、モニター観察および用量調整を必要とするため、その利用は制限される。かくして、広範囲に及ぶ血栓塞栓性障害を予防および治療するための安全で効果的な経口抗凝固剤を見出し、開発することがますます重要となっている。

20

【0004】

一の解決方法は、血液凝固第XⅠa(FXⅠa)因子の阻害を標的とすることでトロンビンの生成を阻害することである。第XⅠa因子は、インビボにて、組織因子(TF)が第ⅤⅡ因子(FⅤⅡ)に結合し、第ⅤⅡa因子(FⅤⅡa)を産生することで始まる血液凝固の制御に関する血漿セリンプロテアーゼである。得られたTF:FⅤⅡa複合体は、第ⅠⅩ因子(FⅠⅩ)および第Ⅹ因子(FⅩ)を活性化し、第Ⅹa因子(FⅩa)の産生をもたらす。生成されたFⅩaは、この経路が組織因子経路阻害剤(TFPI)によりシャットダウンされる前に、プロトロンビン少量のトロンビンに変換することを触媒する。血液凝固のプロセスは、次に、触媒量のトロンビンによる第Ⅴ、ⅤⅡⅡおよびⅩⅠ因子のフィードバック活性化を介してさらに伝播される(Gailani, D. et al, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 27:2507-2513(2007))。その結果として、トロンビンのバーストは、フィブリノーゲンを、重合して血餅の構造的枠組みを形成し、血液凝固の重要な細胞成分である血小板を活性化するフィブリンに変換する(Hoffman, M., Blood Reviews, 17:S1-S5(2003))。従って、第XⅠa因子は、この増幅ループの伝播にて重要な役割を果たし、かくして抗血栓療法の魅力な標的である。

30

【0005】

血液が人工表面に暴露される場合に、血液凝固が開始する別の経路が作動する。このプロセスは、接触活性化とも言われる。第ⅩⅡ因子の表面吸収により、第ⅩⅡ因子の分子における立体構造が変化し、これによりタンパク質分解的に活性な第ⅩⅡ因子の分子(XⅡa因子およびXⅡf因子)へと活性化が促進される。第ⅩⅡa因子(またはXⅡf)は、多くの標的タンパク質、例えば血漿プレカリクレイン第ⅩⅠ因子を有する。

40

【0006】

血漿プレカリクレインは、トリプシン様セリンプロテアーゼの酵素前駆体であり、血漿中に35~50 μg/mLの濃度で存在する。遺伝子構造は第ⅩⅠ因子のそれと類似する。血漿カリクレインの全体としてのアミノ酸配列は第ⅩⅠ因子と58%の相同性を有する。血漿カリクレインは多くの炎症障害にて一の役割を果たすと考えられる。血漿カリクレインの主たる阻害剤がセルピンC1エステラーゼ阻害剤である。C1エステラーゼ阻害剤にて遺伝的欠損を示す患者は、遺伝性血管浮腫(HAE)に罹患しており、それは顔、手、咽喉、消化管および生殖器において間欠的な腫脹をもたらす。急性発症の間に形成される

50

水膨れは高濃度の血漿カリクレインを含有し、それは高分子量のキニノーゲンを切断し、ブラジキニン遊離させ、血管透過性の増加をもたらす。ラージタンパク質である血漿カリクレイン阻害剤での治療は、血管透過性の増加を惹起するブラジキニンの放出を妨げることにより、HAEを効果的に治療することが明らかにされた(Lehmann, A., "Ecallantide(DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery" Expert Opin. Biol. Ther. 8:1187-1199(2008))。

【0007】

血漿カリクレイン-キニン系は、進行した糖尿病性黄斑浮腫の患者において異常に豊富に存在する。血漿カリクレインが糖尿病ラットの網膜血管機能不全に関与することが最近になって公開された(Clermont, A. et al., "Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction および induces retinal thickening in diabetic rats" Diabetes, 60:1590-1598(2011))。その上、血漿カリクレイン阻害剤ASP-440の投与は、糖尿病性ラットにおける網膜血管透過性および網膜血流異常性の両方を改善した。したがって、血漿カリクレイン阻害剤は、糖尿病性網膜症および糖尿病性黄斑浮腫に伴う網膜血管透過性を低下させる治療剤としての効用があるはずである。脳出血、腎障害、心筋症、および神経障害などの糖尿病の他の合併症は、そのすべてが血漿カリクレインに関連しており、血漿カリクレイン阻害剤の標的であるとも考えられる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

今日まで、低分子合成の血漿カリクレイン阻害剤が医療用に承認されたことはない。高分子タンパク質である血漿カリクレイン阻害剤は、エカランチド(Ecallantide)で報告されるように、アナフィラキシー反応の危険性を示す。かくして、血漿カリクレインを阻害し、アナフィラキシーを誘発せず、そして経口的に利用可能な化合物に対する要求がある。その上、その既知の分野における分子は、極性が高く、イオン性グアニジンおよびアミジン官能基の特徴を示す。かかる官能基は、消化管透過性を制限し、したがって経口的利用可能性を制限することがよく知られている。

【課題を解決するための手段】

【0009】

(発明の概要)

本発明は、第XIa因子阻害剤または第XIa因子と血漿カリクレインのデュアル阻害剤として有用である、新規な大員環化合物、それらのアナログ(その立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩または溶媒和物を含む)を提供する。

【0010】

本発明はまた、本発明の化合物を製造するための方法および中間体を提供する。

【0011】

本発明はまた、医薬的に許容される担体と、少なくとも1つの本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩または溶媒和物とを含む医薬組成物を提供する。

【0012】

本発明の化合物は、血栓塞栓性障害の治療および/または予防に使用されてもよい。

【0013】

本発明の化合物は、糖尿病性網膜症および糖尿病性黄斑浮腫に付随する網膜血管透過性障害の治療にて使用されてもよい。

【0014】

本発明の化合物は療法にて使用されてもよい。

【0015】

本発明の化合物は、血栓塞栓性障害の治療および/または予防のための医薬を製造するのに使用されてもよい。

10

20

30

40

50



本発明の化合物は、単独で、本発明の他の化合物と組み合わせて、あるいは１または複数の、好ましくは１または２種の他の薬剤と組み合わせて使用され得る。

本発明の、これらの、および他の特徴は、読み進むにつれて、幅広い形態にて示される

【 0 0 1 8 】

一の態様において、本発明は、とりわけ、式(I)：

10

20

I

A は、独立して、

30

- - - - は、任意結合であり；

環 B は、独立して、アリールおよび 5 ~ 10 員ヘテロサイクリルから選択され；

Qは、独立して、O、NHおよびCH<sub>2</sub>から選択され；

40

Wは、独立して、 $(CR^1R^2)_{1-2}$ 、O、NHおよびN(C<sub>1-4</sub>アルキル)から選択され：

Xは、独立して、 $-CR^8NH-$ 、 $-NH C(=O)-$  および  $-C(=O)NH-$  から選択されるが；但し、WがO、NHおよびN(C<sub>1-4</sub>アルキル)である場合は、Xは $-NH C(=O)-$ ではない；

Y は、独立して、N および  $CR^7$  から選択され：

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、独立して、H、ハロゲン、0～4つのR<sup>e</sup>で置換されたC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、OR<sup>b</sup> および1～4つのR<sup>6</sup>で置換されたC<sub>3</sub>～<sub>5</sub>シクロアルキルから選択され、

R<sup>3</sup> は、独立して、H、NO<sub>2</sub>、=O、ハロゲン、1～5つのR<sup>5</sup>で置換されたC<sub>1</sub>

50

$R^4$  アルキル、1～5つの $R^5$ で置換された $C_{2-4}$ アルケニル、1～5つの $R^5$ で置換された $C_{2-4}$ アルキニル、 $CN$ 、 $-(CH_2)_n-OR^b$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)R^b$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(N-CN)NR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(NH)NR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_n-N=CR^bNR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(=O)NR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(=S)NR^aC(=O)R^b$ 、 $-(CH_2)_n-S(=O)_pR^c$ 、 $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aS(=O)_pNR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aS(=O)_pR^c$ 、1～5つの $R^5$ で置換された $-(CR_dR_d)_n-C_{3-10}$ カルボシクリルおよび1～5つの $R^5$ で置換された $-(CR_dR_d)_n-4\sim 10$ 員ヘテロシクリルから選択され；所望により、カルボシクリルおよびヘテロシクリル上の2つの隣接する $R^3$ 基は、1～5つの $R^5$ で置換された環を形成してもよい；

$R^4$ は、独立して、 $H$ 、ハロゲン、 $CN$ 、 $-(CH_2)_nNR^aR^a$ 、1～5つの $R^{10}$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_nOR^b$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)R^b$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(N-CN)NR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(NH)NR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_n-N=CR^bNR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(=O)NR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(=S)NR^aC(=O)R^b$ 、 $-(CH_2)_n-S(=O)_pR^c$ 、 $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aS(=O)_pNR^aR^a$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aS(=O)_pR^c$ 、1～5つの $R^{10}$ で置換された $-(CH_2)_n$ -アリール、1～5つの $R^{10}$ で置換された $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキルおよび1～5つの $R^{10}$ で置換された $-(CH_2)_n-4\sim 6$ 員ヘテロシクリルから選択され；

$R^5$ は、各々独立して、 $H$ 、 $D$ 、 $-(CH_2)_n-OR^b$ 、 $=O$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nCN$ 、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-C(=O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_n-OR^b$ 、0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリル、0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n-4\sim 10$ 員ヘテロシクリルおよび0～5つの $R^e$ で置換された $-O-4\sim 10$ 員ヘテロシクリルから選択され；

$R^6$ は、独立して、 $H$ 、 $OH$ 、 $=O$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nCN$ 、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ アルキル、0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 炭素環、0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n-4\sim 10$ 員ヘテロ環および0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n-4\sim 10$ 員ヘテロ環から選択され；

$R^7$ は、独立して、 $H$ 、 $CN$ 、 $OR^b$ 、ハロゲン、 $NR^aR^a$ および0～5つの $R^e$ で置換された $C_{1-3}$ アルキルから選択され；

$R^8$ は、独立して、 $H$ 、0～3つの $R^e$ で置換された $C_{1-4}$ アルキル、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_nCO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-(CH_2)_nCO_2NH_2$ 、 $-CONH(C_{1-4}$ アルコキシ)、 $-CO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-CONH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CONH(CH_2)_2N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-CON(C_{1-4}$ アルキル) $(CH_2)_2O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CON(C_{1-4}$ アルキル) $(CH_2)_2N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-CONHBN$ 、 $-CONH(OBn)$ 、 $-(CO)_{0-1}(CH_2)_{0-3}-C_{3-6}$ 炭素環および $-(CH_2)_{0-1}-(CO)_{0-1}-(V)_{0-1}-(CH_2)_{0-2}$ -(炭素原子および $N$ 、 $NH$ 、 $N(C_{1-4}$ アルキル)、 $O$ および $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む4～6員ヘテロ環)から選択され；ここで該炭素環およびヘテロ環は、1～2つの $R^9$ で置換されており； $V$ は、独立して、 $O$ 、 $NH$ および $N(C_{1-4}$ アルキル)から選択され；

$R^9$ は、独立して、 $H$ 、ハロゲン、 $OH$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $CH_2OH$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $CONH_2$ および $C_{1-4}$ アルキルから選択され；

10

20

30

40

50

$R^{10}$  は、各々独立して、H、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $C(=O)OR^b$ 、 $Si(C_{1-4} \text{ アルキル})_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^b$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aR^a$ 、 $C(=NOH)NH_2$ 、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルケニル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルキニル、0～5つの $R^e$ で置換されたアリール、0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル、0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n-O-4\sim 10$ 員ヘテロシクリルから選択され；

$R^a$  は、各々独立して、H、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルケニル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルキニル、0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、 $R^a$  および  $R^a$  は、それら双方が結合している窒素原子と一緒にあって、0～5つの $R^e$ で置換されたヘテロ環式環を形成している；

$R^b$  は、各々独立して、H、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルケニル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルキニル、0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリルから選択され；

$R^c$  は、各々独立して、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルケニル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ カルボシクリルおよびヘテロシクリルから選択され；

$R^d$  は、各々独立して、Hおよび0～5つの $R^e$ で置換された $C_{1-4}$ アルキルから選択され；

$R^e$  は、各々独立して、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、0～5つの $R^f$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ -アリール、 $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_nOR^f$ 、 $SR^f$  および  $-(CH_2)_nNR^fR^f$  から選択され；

$R^f$  は、各々独立して、H、Fで所望により置換されていてもよい $C_{1-5}$ アルキル、Cl、Br、 $C_{3-6}$ シクロアルキルおよびフェニルから選択されるか、あるいは $R^f$  および  $R^f$  は、それら双方が結合している窒素原子と一緒にあって、 $C_{1-4}$ アルキルで所望により置換されていてもよいヘテロ環式環を形成しており；

$n$  は、各々、0、1、2、3および4から独立して選択される整数であり；ならびに

$p$  は、各々、0、1および2から独立して選択される整数である]

で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

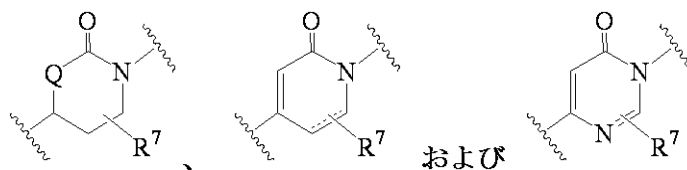
#### 【0019】

別の態様において、本発明は、式(I)：

[式中：

Aは、独立して、

#### 【化3】



から選択され；

環Bは、独立して、アリールおよび5～6員ヘテロシクリルから選択され；

Qは、独立して、O、NHおよび $CH_2$ から選択され；

Wは、独立して、 $(CR^1R^2)_{1-2}$ 、O、NHおよび $N(C_{1-4} \text{ アルキル})$ から選択

10

20

30

40

50

され；

Xは、独立して、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHC(=O)-$  および  $-C(=O)NH-$  から選択され；

$R^1$  および  $R^2$  は、独立して、H、ハロゲン、 $C_{1-4}$  アルキル、 $OR^b$  および  $C_{3-5}$  シクロアルキルから選択され；

$R^3$  は、独立して、H、 $NO_2$ 、 $=O$ 、ハロゲン、1～5つの $R^5$ で置換された $C_{1-4}$  アルキル、1～5つの $R^5$ で置換された $C_{2-4}$  アルケニル、1～5つの $R^5$ で置換された $C_{2-4}$  アルキニル、 $CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(N-CN)NHR^a$ 、 $-NR^aC(NH)NHR^a$ 、 $-N=CR^bNR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=S)NR^aC(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_pR^c$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_pNR^aR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_pR^c$ 、1～5つの $R^5$ で置換された $-(CH_2)_n-C_{3-10}$  カルボシクリルおよび1～5つの $R^5$ で置換された $-(CH_2)_n-4\sim 10$ 員ヘテロシクリルから選択され；所望により、カルボシクリルおよびヘテロシクリル上の2つの隣接する $R^3$ 基は、1～5つの $R^5$ で置換された環を形成していてもよい；

$R^4$  は、独立して、H、ハロゲン、 $CN$ 、1～5つの $R^{10}$ で置換された $C_{1-6}$  アルキル、 $-OR^b$ 、1～5つの $R^{10}$ で置換された $-(CH_2)_n$ -アリール、1～5つの $R^{10}$ で置換された $-(CH_2)_n-C_{3-6}$  シクロアルキルおよび1～5つの $R^{10}$ で置換された $-(CH_2)_n-4\sim 6$ 員ヘテロシクリルから選択され；

$R^5$  は、各々独立して、H、D、 $-(CH_2)_n-OR^b$ 、 $=O$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nCN$ 、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-(CH_2)_n-C(=O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_n-OR^b$ 、0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n-C_{3-10}$  カルボシクリル、0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n-4\sim 10$ 員ヘテロシクリルおよび0～5つの $R^e$ で置換された $-O-4\sim 10$ 員ヘテロシクリルから選択され；

$R^7$  は、独立して、H、 $OR^b$ 、ハロゲン、 $NR^aR^a$  および  $C_{1-3}$  アルキルから選択され；

$R^{10}$  は、各々独立して、H、ハロゲン、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $C(=O)OR^b$ 、 $Si(C_{1-4} \text{ アルキル})_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^b$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aR^a$ 、 $C(=NOH)NH_2$ 、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{1-6}$  アルキル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$  アルケニル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$  アルキニル、0～5つの $R^e$ で置換されたアリール、0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n-C_{3-6}$  シクロアルキル、0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n-O-4\sim 10$ 員ヘテロシクリルから選択され；

$R^a$  は、各々独立して、H、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{1-6}$  アルキル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$  アルケニル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$  アルキニル、0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n-C_{3-10}$  カルボシクリルおよび0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、 $R^a$  および  $R^a$  は、それら双方が結合している窒素原子と一緒にあって、0～5つの $R^e$ で置換されたヘテロシクリルを形成している；

$R^b$  は、各々独立して、H、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{1-6}$  アルキル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$  アルケニル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$  アルキニル、0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n-C_{3-10}$  カルボシクリルおよび0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリルから選択され；

$R^c$  は、各々独立して、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{1-6}$  アルキル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$  アルケニル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  カルボシクリルおよびヘテロシクリルから選択され；

$R^e$  は、各々独立して、F、Cl、Br、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $=O$ 、0～5つの $R^f$ で置換された $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$  シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ -アリール、 $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル、CO

10

20

30

40

50

$_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^f$ 、 $\text{SR}^f$  および  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^f\text{R}^f$  から選択され；  
 $\text{R}^f$  は、各々独立して、 $\text{H}$ 、 $\text{F}$  で所望により置換されていてもよい  $\text{C}_{1-5}$  アルキル、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{C}_{3-6}$  シクロアルキルおよびフェニルから選択されるか、あるいは  $\text{R}^f$  および  $\text{R}^f$  は、それら双方が結合している窒素原子と一緒にあって、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルで所望により置換されていてもよいヘテロ環式環を形成しており；

$n$  は、各々、 $0$ 、 $1$ 、 $2$ 、 $3$  および  $4$  から独立して選択される整数であり；ならびに

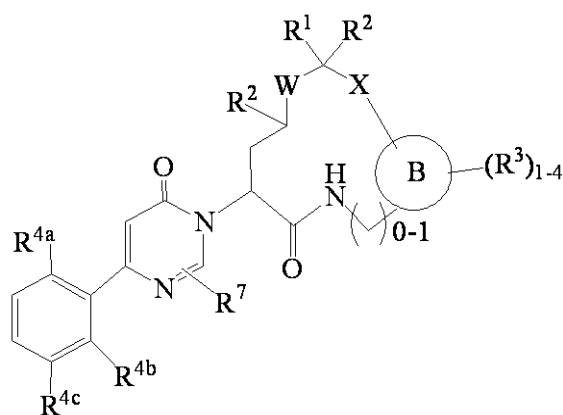
$p$  は、各々、 $0$ 、 $1$  および  $2$  から独立して選択される整数であり]

で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0020】

別の態様において、本発明は、式(II)：

【化4】



(II)

[式中：

環 B は、独立して、アリールおよび  $5 \sim 6$  員ヘテロシクリルから選択され；

W は、独立して、 $(\text{CHR}^{1a})_{1-2}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{NH}$  および  $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$  から選択され；

X は、独立して、 $-\text{NHC}(=\text{O})-$  および  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$  から選択され；

$\text{R}^1$  は、独立して、 $\text{H}$  および  $\text{C}_{1-4}$  アルキルから選択され；

$\text{R}^{1a}$  は、独立して、 $\text{H}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{CH}_3$  および  $\text{OH}$  から選択され；

$\text{R}^2$  は、独立して、 $\text{H}$  および  $\text{OH}$  から選択され；

$\text{R}^3$  は、独立して、 $\text{H}$ 、 $=\text{O}$ 、ハロゲン、 $1 \sim 5$  つの  $\text{R}^5$  で置換された  $\text{C}_{1-4}$  アルキル、 $\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^c$ 、 $1 \sim 5$  つの  $\text{R}^5$  で置換された  $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-10}$  カルボシクリルおよび  $1 \sim 5$  つの  $\text{R}^5$  で置換された  $-(\text{CH}_2)_n-4 \sim 10$  員ヘテロシクリルから選択され；所望により、カルボシクリルおよびヘテロシクリル上の  $2$  つの隣接する  $\text{R}^3$  基は、 $1 \sim 5$  つの  $\text{R}^5$  で置換された環を形成してもよい；

$\text{R}^{4a}$  は、独立して、 $\text{H}$ 、ハロゲン、 $\text{CN}$ 、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CCH}_3\text{F}_2$ 、 $\text{OCHF}_2$ 、アリール、 $\text{C}_{3-6}$  シクロアルキルおよび  $4 \sim 6$  員ヘテロ環から選択され、ここで前記アリール、シクロアルキルおよびヘテロ環は、所望により  $\text{R}^{10}$  で置換されていてもよく；

$\text{R}^{4b}$  は、独立して、 $\text{H}$  およびハロゲンから選択され；

$\text{R}^{4c}$  は、独立して、 $\text{H}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、メチル、エチル、イソプロピルおよび  $\text{OCH}_3$  から選択され；

$\text{R}^5$  は、各々独立して、 $\text{H}$ 、 $\text{D}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^b$ 、 $=\text{O}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ 、ハロゲン、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^b$ 、 $0 \sim 5$  つの  $\text{R}^e$  で置換された  $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-10}$  カルボシク

10

20

30

40

50

リル、0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n-4\sim 10$ 員ヘテロシクリルおよび0～5つの $R^e$ で置換された $-O-4\sim 10$ 員ヘテロシクリルから選択され；

$R^7$ は、独立して、H、 $OR^b$ 、ハロゲン、 $NR^aR^a$ および $C_{1-3}$ アルキルから選択され；

$R^{10}$ は、各々独立して、H、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $C(=O)OR^b$ 、 $Si(C_{1-4}\text{アルキル})_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^b$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aR^a$ 、 $C(=NOH)NH_2$ 、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルケニル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルキニル、0～5つの $R^e$ で置換されたアリール、0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル、0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n-O-4\sim 10$ 員ヘテロシクリルから選択され；

10

$R^a$ は、各々独立して、H、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルケニル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルキニル、0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、 $R^a$ および $R^a$ は、それら双方が結合している窒素原子と一緒にあって、0～5つの $R^e$ で置換されたヘテロ環式環を形成しており；

$R^b$ は、各々独立して、H、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルケニル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルキニル、0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリルから選択され；

20

$R^c$ は、各々独立して、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルケニル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ カルボシクリルおよびヘテロシクリルから選択され；

$R^e$ は、各々独立して、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、0～5つの $R^f$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ -アリール、 $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_nOR^f$ 、 $SR^f$ および $-(CH_2)_nNR^fR^f$ から選択され；

$R^f$ は、各々独立して、H、Fで所望により置換されていてもよい $C_{1-5}$ アルキル、Cl、Br、 $C_{3-6}$ シクロアルキルおよびフェニルから選択されるか、あるいは $R^f$ および $R^f$ は、それら双方が結合している窒素原子と一緒にあって、 $C_{1-4}$ アルキルで所望により置換されていてもよいヘテロ環式環を形成しており；

30

$n$ は、各々、0、1、2、3および4から独立して選択される整数であり；および

$p$ は、各々、0、1および2から独立して選択される整数であり]

で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

#### 【0021】

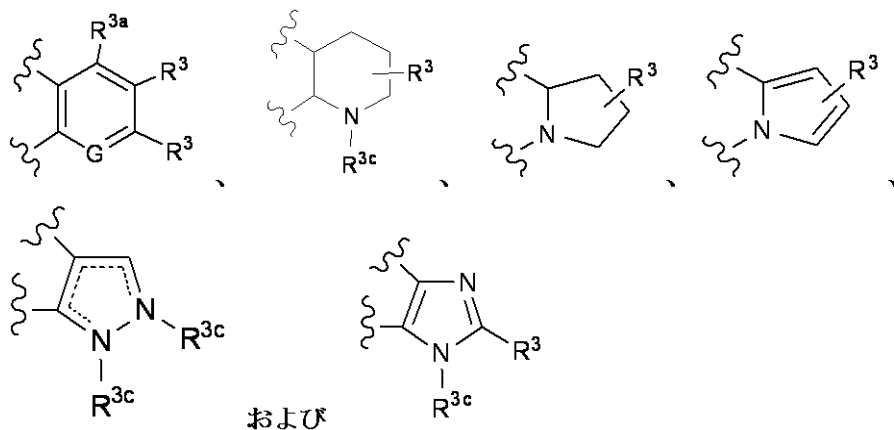
別の態様において、本発明は、式(II)：

[式中、

環Bは、独立して、

40

## 【化5】



10

から選択され；

Gは、独立して、NおよびC R<sup>3b</sup>から選択され；

R<sup>3</sup>は、独立して、H、=O、ハロゲン、1～5つのR<sup>5</sup>で置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル、CN、-OR<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、-C(=O)R<sup>b</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>、NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>、1～5つのR<sup>5</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-10</sub>カルボシクリルおよび1～5つのR<sup>5</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-4～10員ヘテロシクリルから選択され；

20

R<sup>3a</sup>は、独立して、Hおよびハロゲンから選択され；

R<sup>3b</sup>は、独立して、H、ハロゲン、メチルおよびCNから選択され；

R<sup>3c</sup>は、独立して、H、1～4つのR<sup>5</sup>で置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)R<sup>b</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>b</sup>から選択されるが；但し、1つのR<sup>3c</sup>が存在する場合は、もう一方は存在しない；

R<sup>4a</sup>は、独立して、H、F、Cl、Br、CN、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、C(=O)CH<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、CCH<sub>3</sub>F<sub>2</sub>、OCHF<sub>2</sub>、フェニル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルおよび4～6員ヘテロ環から選択される、ここで前記フェニル、シクロアルキルおよびヘテロ環は、所望によりR<sup>10</sup>で置換されていてもよい；

30

R<sup>4b</sup>は、独立して、HおよびFから選択され；

R<sup>4c</sup>は、独立して、H、F、Cl、メチル、エチル、イソプロピルおよびOCH<sub>3</sub>から選択され；

R<sup>5</sup>は、各々独立して、H、D、-OR<sup>b</sup>、-NH<sub>2</sub>、-CN、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、-C(=O)OR<sup>b</sup>、0～5つのR<sup>e</sup>で置換されたC<sub>3-10</sub>カルボシクリル、0～5つのR<sup>e</sup>で置換された-4～10員ヘテロシクリルおよび0～5つのR<sup>e</sup>で置換された-O-4～10員ヘテロシクリルから選択され；および

R<sup>10</sup>は、各々独立して、H、ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、=O、C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、C(=O)OR<sup>b</sup>、Si(C<sub>1-4</sub>アルキル)<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、C(=NOH)NH<sub>2</sub>、0～5つのR<sup>e</sup>で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、0～5つのR<sup>e</sup>で置換されたC<sub>2-6</sub>アルケニル、0～5つのR<sup>e</sup>で置換されたC<sub>2-6</sub>アルキニル、0～5つのR<sup>e</sup>で置換されたアリール、0～5つのR<sup>e</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、0～5つのR<sup>e</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-4～10員ヘテロシクリルから選択され；

40

他の可変基は、上記式(II)において規定した通りである]

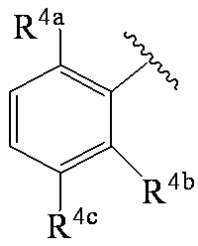
の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

## 【0022】

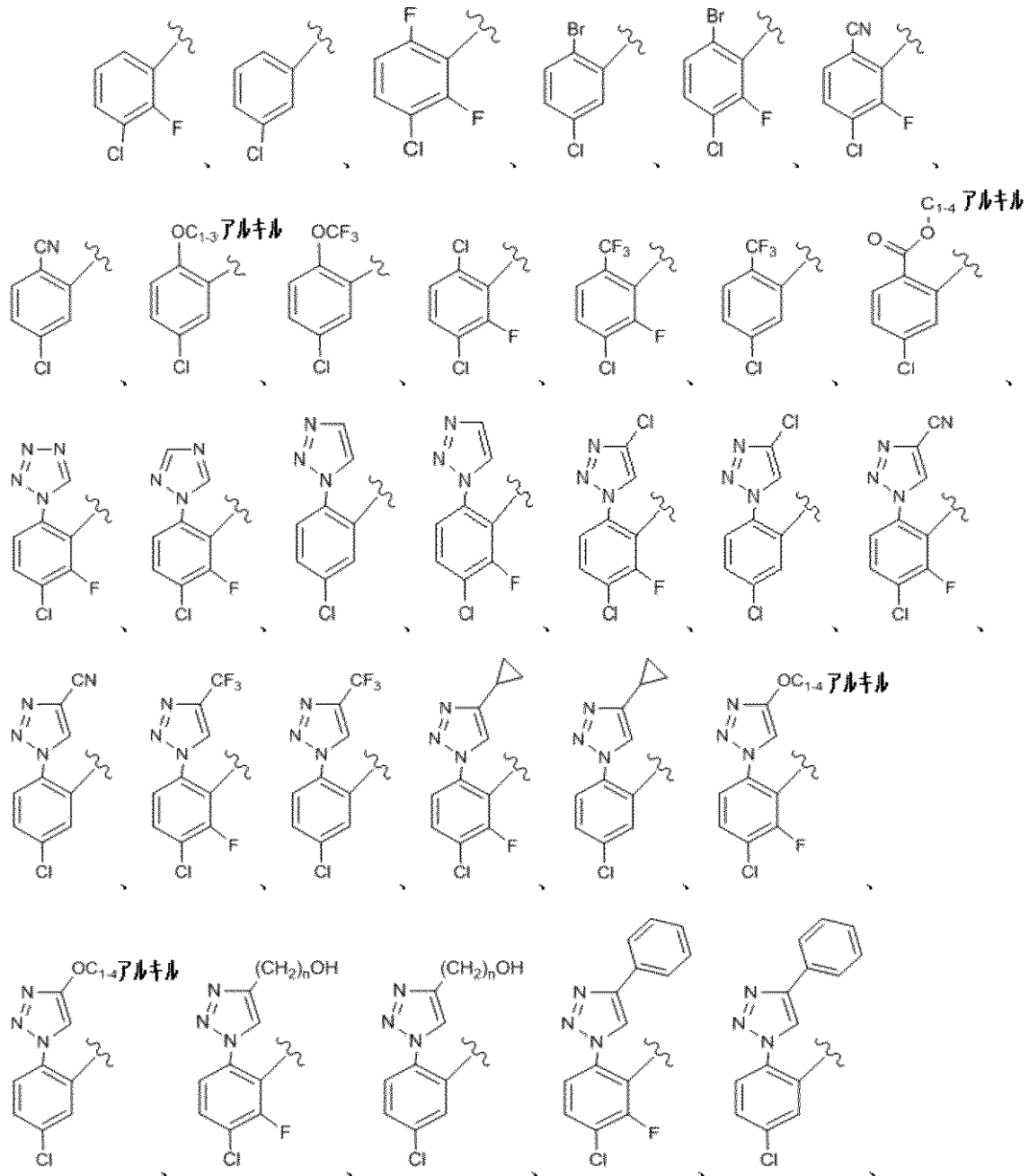
別の態様において、本発明は、式(II)：

50

[式中、  
【化6】



は、独立して  
【化7】



10

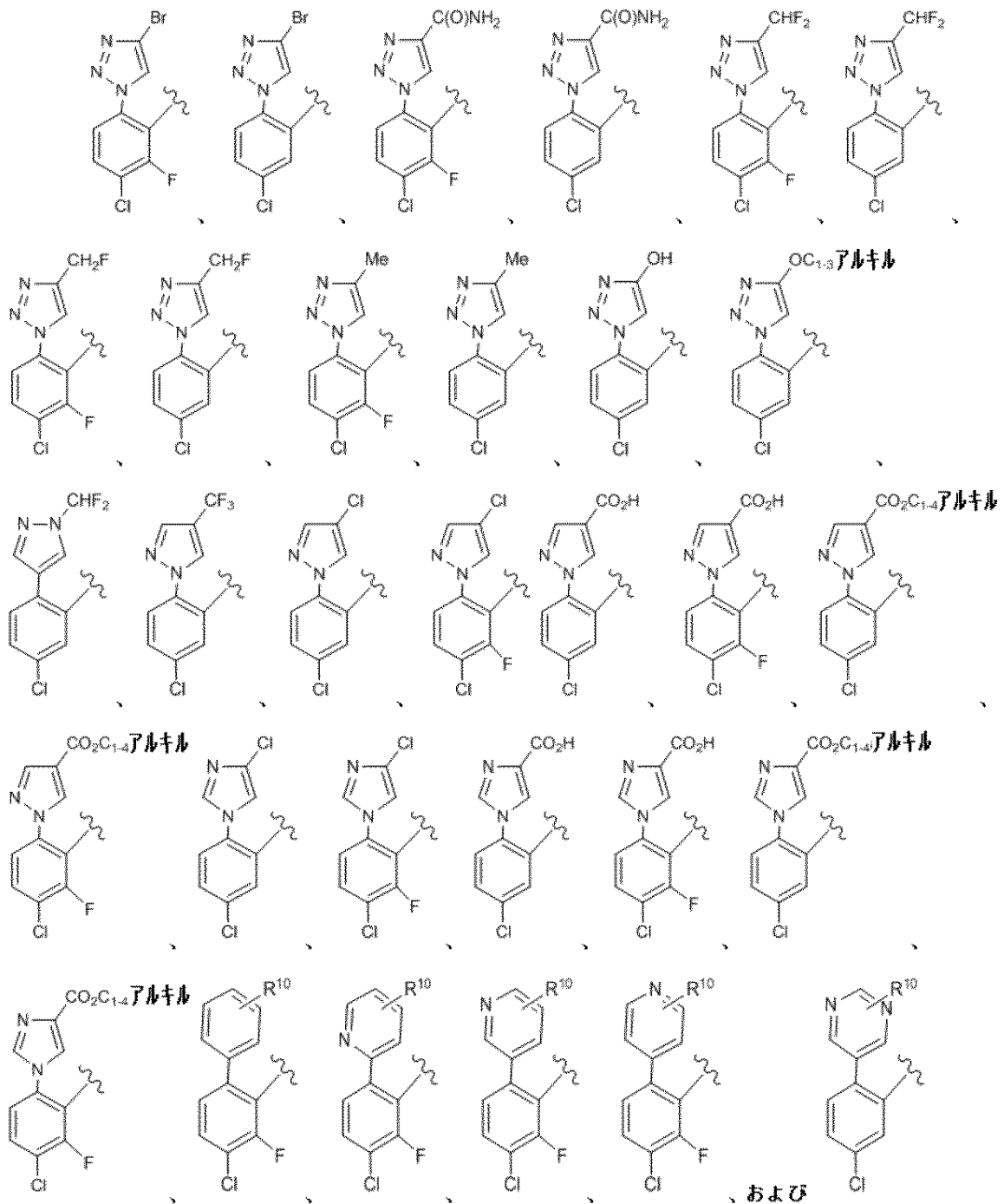
20

30

40



## 【化 8】



10

20

30

から選択され；

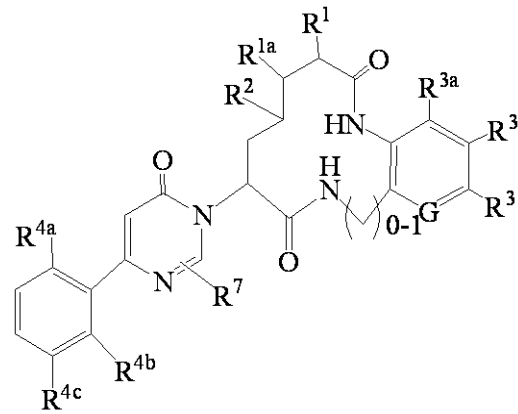
40

他の可変基は、上記式(ⅠⅠ)において規定されている]  
 の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

## 【0023】

別の態様において、本発明は、式(ⅠⅠⅠ)：

## 【化 9】



(III)

10

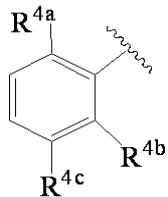
[ 式中 :

G は、独立して、N および C R<sup>3 b</sup> から選択され ;R<sup>1</sup> は、独立して、H および C H<sub>3</sub> から選択され ;R<sup>1 a</sup> は、独立して、H、F、C H<sub>3</sub> および O H から選択され ;R<sup>2</sup> は、独立して、H および O H から選択され ;R<sup>3 a</sup> は、独立して、H およびハロゲンから選択され ;R<sup>3 b</sup> は、独立して、H、ハロゲン、メチルおよび C N から選択され ;

20

R<sup>3</sup> は、独立して、H、ハロゲン、1 ~ 5 つの R<sup>5</sup> で置換された C<sub>1 - 4</sub> アルキル、C N、- O R<sup>b</sup>、- N R<sup>a</sup> R<sup>a</sup>、- C (= O) R<sup>b</sup>、- C (= O) O R<sup>b</sup>、- N R<sup>a</sup> C (= O) O R<sup>b</sup>、N R<sup>a</sup> C (= O) R<sup>b</sup>、- N R<sup>a</sup> C (= O) N R<sup>a</sup> R<sup>a</sup>、- C (= O) N R<sup>a</sup> R<sup>a</sup>、- S (= O)<sub>p</sub> R<sup>c</sup>、1 ~ 5 つの R<sup>5</sup> で置換された - ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - C<sub>3 - 10</sub> カルボシクリルおよび 1 ~ 5 つの R<sup>5</sup> で置換された - ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - 4 ~ 10 員ヘテロシクリルから選択され ;

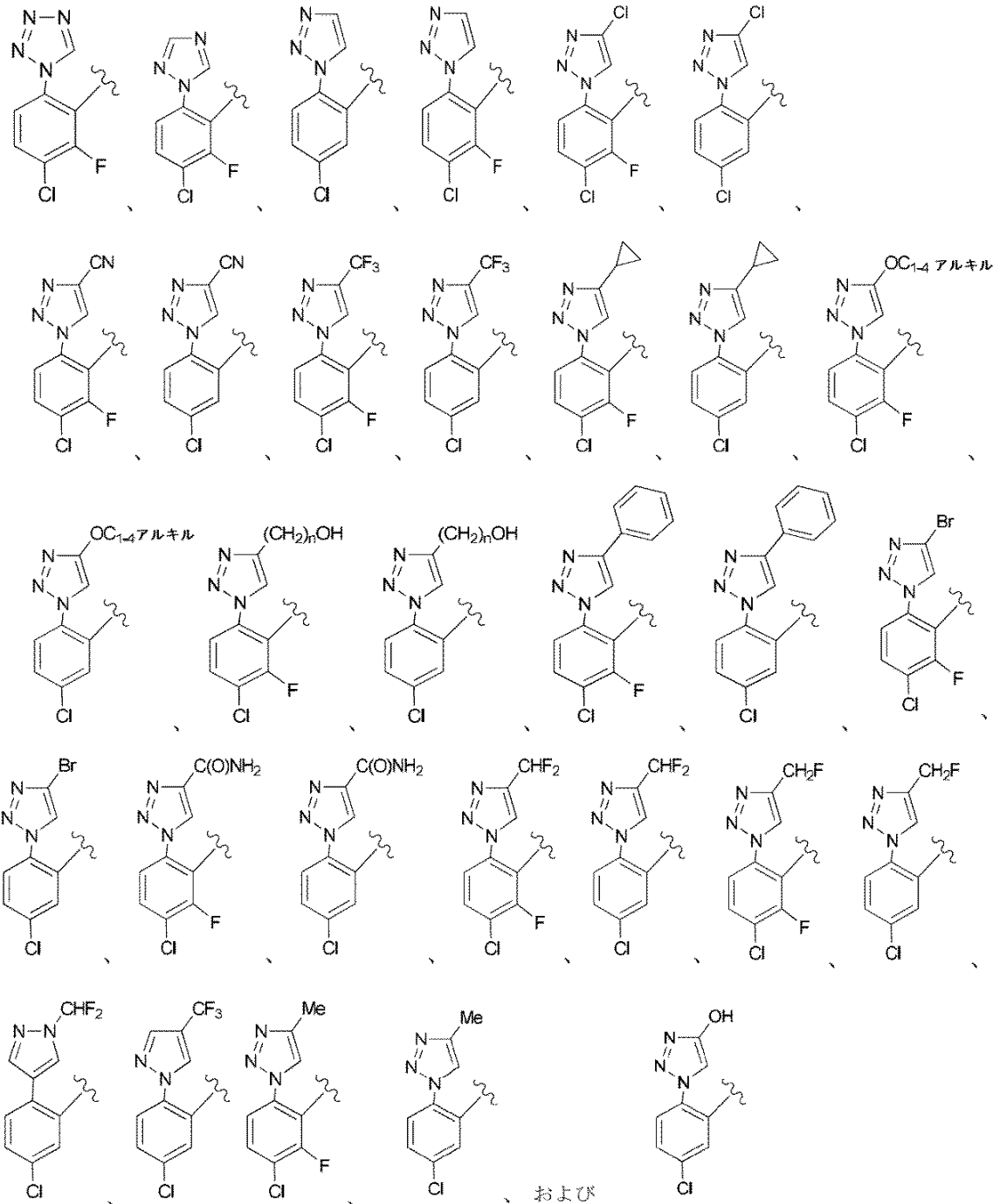
## 【化 10】



30

は、独立して、

## 【化 1 1】



10

20

30

から選択され；

40

$R^5$  は、各々独立して、H、D、 $-OR^b$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-C(=O)OR^b$ 、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{3-10}$ カルボシクリル、0～5つの $R^e$ で置換された-4～10員ヘテロシクリルおよび0～5つの $R^e$ で置換された-O-4～10員ヘテロシクリルから選択され；

$R^7$  は、独立して、H、OH、ハロゲン、 $NR^aR^a$ および $C_{1-3}$ アルキルから選択され；

$R^a$  は、各々独立して、H、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルケニル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルキニル、0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、

50

$R^a$  および  $R^a$  は、それら双方が結合している窒素原子と一緒にあって、0 ~ 5 つの  $R^e$  で置換されたヘテロ環式環を形成している；

$R^b$  は、各々独立して、H、0 ~ 5 つの  $R^e$  で置換された  $C_{1-6}$  アルキル、0 ~ 5 つの  $R^e$  で置換された  $C_{2-6}$  アルケニル、0 ~ 5 つの  $R^e$  で置換された  $C_{2-6}$  アルキニル、0 ~ 5 つの  $R^e$  で置換された  $-(CH_2)_n - C_{3-10}$  カルボサイクルおよび 0 ~ 5 つの  $R^e$  で置換された  $-(CH_2)_n -$  ヘテロシクリルから選択され；

$R^c$  は、各々独立して、0 ~ 5 つの  $R^e$  で置換された  $C_{1-6}$  アルキル、0 ~ 5 つの  $R^e$  で置換された  $C_{2-6}$  アルケニル、0 ~ 5 つの  $R^e$  で置換された  $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  カルボシクリルおよびヘテロシクリルから選択され；

$R^e$  は、各々独立して、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、=O、0 ~ 5 つの  $R^f$  で置換された  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $-(CH_2)_n - C_{3-6}$  シクロアルキル、 $-(CH_2)_n -$  アリール、 $-(CH_2)_n -$  ヘテロシクリル、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_n OR^f$ 、 $SR^f$  および  $-(CH_2)_n NR^f R^f$  から選択され；

$R^f$  は、各々独立して、H、F で所望により置換されていてもよい  $C_{1-5}$  アルキル、Cl、Br、 $C_{3-6}$  シクロアルキルおよびフェニルから選択されるか、あるいは  $R^f$  および  $R^f$  は、それら双方が結合している窒素原子と一緒にあって、 $C_{1-4}$  アルキルで所望により置換されていてもよいヘテロ環式環を形成しており；

$n$  は、各々、0、1、2、3 および 4 から独立して選択される整数であり；

$p$  は、各々、0、1 および 2 から独立して選択される整数である；

の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

#### 【0024】

別の態様において、本発明は、

G が、 $CR^{3b}$  であり；

$R^1$  が、独立して、H および  $CH_3$  から選択され；

$R^{1a}$  が、独立して、H、F、 $CH_3$  および OH から選択され；

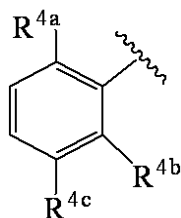
$R^2$  が、独立して、H および OH から選択され；

$R^{3a}$  が、H であり；

$R^{3b}$  が、独立して、H、ハロゲン、メチルおよび CN から選択され；

$R^3$  が、独立して、H、=O、F、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $CH_3$ 、CN、 $-(CH_2)_{0-2} - OH$ 、 $OC_{1-4}$  アルキル、 $C(=O)C_{1-4}$  アルキル、 $-(CH_2)_{0-1} - C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-4}$  アルキル、 $-S(=O)_2C_{1-4}$  アルキルおよび  $-NHC(=O)OC_{1-4}$  アルキルから選択され；

#### 【化12】



が、独立して、

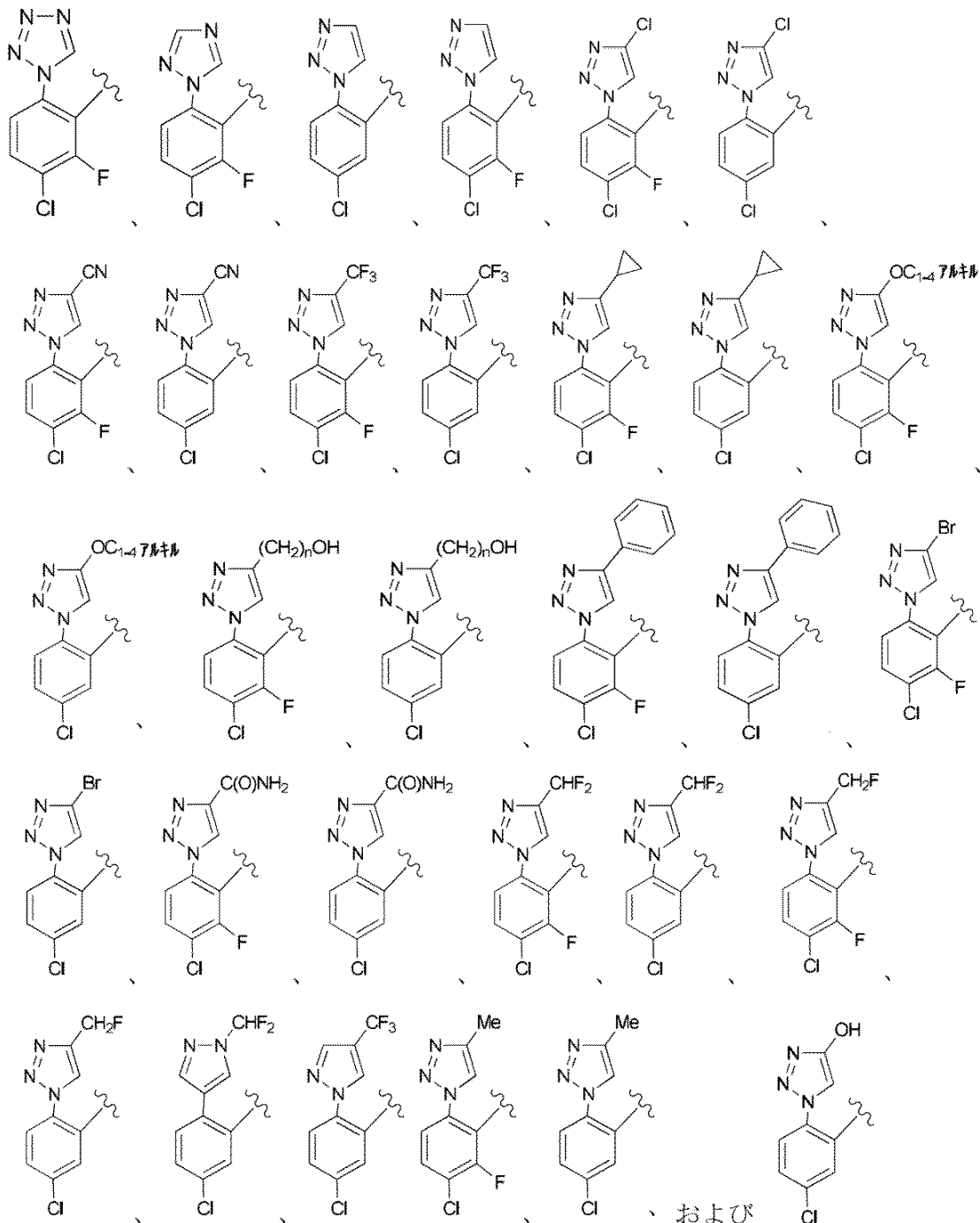
10

20

30

40

## 【化 13】



から選択され；

$R^7$  が、独立して、H、OH、ハロゲンおよび  $C_{1-3}$  アルキルから選択され；

$R^a$  が、各々独立して、H、0～5つの  $R^e$  で置換された  $C_{1-6}$  アルキル、0～5つの  $R^e$  で置換された  $C_{2-6}$  アルケニル、0～5つの  $R^e$  で置換された  $C_{2-6}$  アルキニル、0～5つの  $R^e$  で置換された  $-(CH_2)_n-C_{3-10}$  カルボシクリルおよび0～5つの  $R^e$  で置換された  $-(CH_2)_n$  -ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、 $R^a$  および  $R^b$  は、それら双方が結合している窒素原子と一緒にあって、0～5つの  $R^e$  で置換されたヘテロ環式環を形成している；

$R^b$  が、各々独立して、H、0～5つの  $R^e$  で置換された  $C_{1-6}$  アルキル、0～5つの  $R^e$  で置換された  $C_{2-6}$  アルケニル、0～5つの  $R^e$  で置換された  $C_{2-6}$  アルキニル、0～5つの  $R^e$  で置換された  $-(CH_2)_n-C_{3-10}$  カルボシクリルおよび0～5つの  $R^e$  で置換された  $-(CH_2)_n$  -ヘテロシクリルから選択され；

10

20

30

40

50

$R^c$  が、各々独立して、0 ~ 5 つの  $R^e$  で置換された  $C_{1-6}$  アルキル、0 ~ 5 つの  $R^e$  で置換された  $C_{2-6}$  アルケニル、0 ~ 5 つの  $R^e$  で置換された  $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  カルボシクリルおよびヘテロシクリルから選択され；

$R^e$  が、各々独立して、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、=O、0 ~ 5 つの  $R^f$  で置換された  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$  シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ -アリール、 $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_nOR^f$ 、 $SR^f$  および  $-(CH_2)_nNR^fR^f$  から選択され；

$R^f$  が、各々独立して、H、F で所望により置換されていてもよい  $C_{1-5}$  アルキル、Cl、Br、 $C_{3-6}$  シクロアルキルおよびフェニルから選択されるか、あるいは  $R^f$  および  $R^f$  は、それら双方が結合している窒素原子と一緒にあって、 $C_{1-4}$  アルキルで所望により置換されていてもよいヘテロ環式環を形成しており；

$n$  が、各々、0、1、2、3 および 4 から独立して選択される整数であり；ならびに

$p$  が、各々、0、1 および 2 から独立して選択される整数である、

式 (III) の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供するものである。

#### 【0025】

別の態様において、本発明は、

$G$  が、 $CR^{3b}$  であり；

$R^1$  が、独立して、H および  $CH_3$  から選択され；

$R^{1a}$  が、H であり；

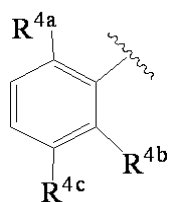
$R^2$  が、H であり；

$R^{3a}$  が、H であり；

$R^{3b}$  が、H であり；

$R^3$  が、独立して、H、F、Cl、CN、1 ~ 4 つの  $R^5$  で置換された  $C_{1-4}$  アルキル、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)OR^b$ 、 $-S(=O)_2R^c$  および  $-NHC(=O)OR^b$  から選択され；

#### 【化14】



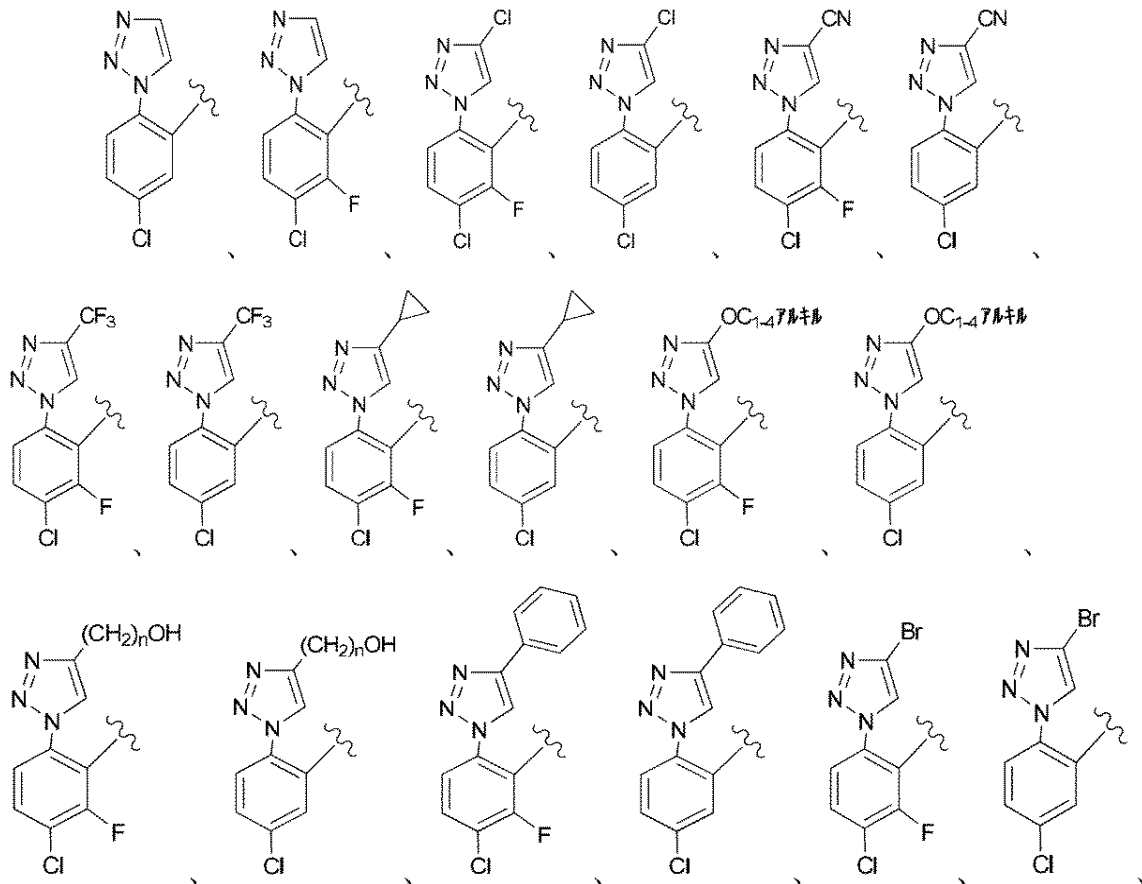
が、独立して、

10

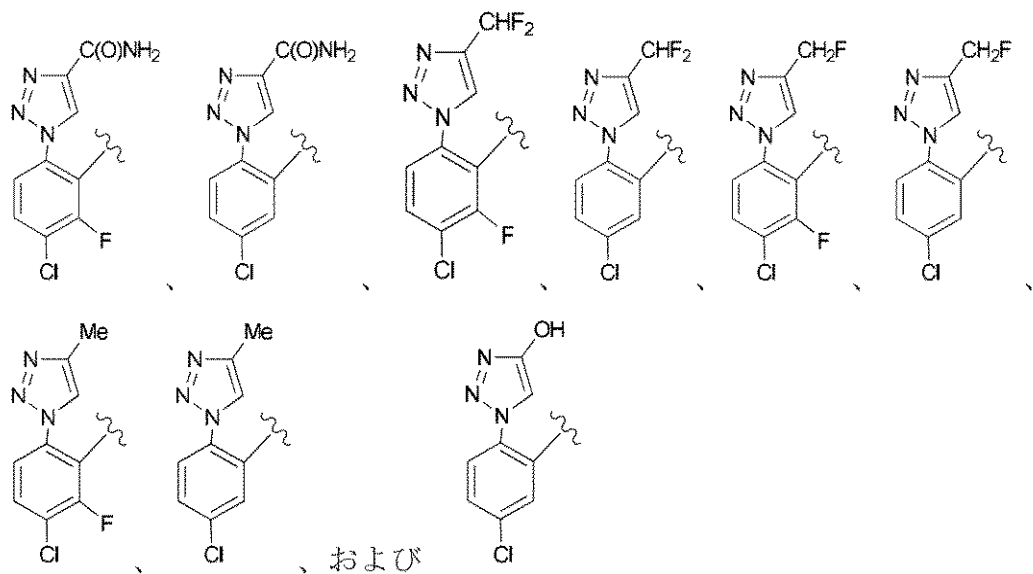
20

30

## 【化 15】



## 【化 16】



から選択され；および

R<sup>5</sup> が、各々独立して、H、D、-OR<sup>b</sup>、-NH<sub>2</sub>、-CN、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、-C(=O)OR<sup>b</sup>、0～5つのR<sup>e</sup>で置換されたC<sub>3-10</sub>カルボシクリル、0～5つのR<sup>e</sup>で置換された-4～10員ヘテロシクリルおよび0～5つのR<sup>e</sup>で置換された-O-4～10員ヘテロシクリルから選択され；

10

20

30

40

50

$R^7$  が、Hであり；

$R^b$  が、各々独立して、Hおよび0～5つの $R^e$ で置換された $C_{1-6}$ アルキルから選択され；

$R^c$  が、各々、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^e$  が、各々独立して、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、=O、0～5つの $R^f$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ -アリール、 $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_nOR^f$ 、 $SR^f$ および $-(CH_2)_nNR^fR^f$ から選択され；

$R^f$  が、各々独立して、H、Fで所望により置換されていてもよい $C_{1-5}$ アルキル、Cl、Br、 $C_{3-6}$ シクロアルキルおよびフェニルから選択され；

nが、各々、0、1、2、3および4から独立して選択される整数であり；および

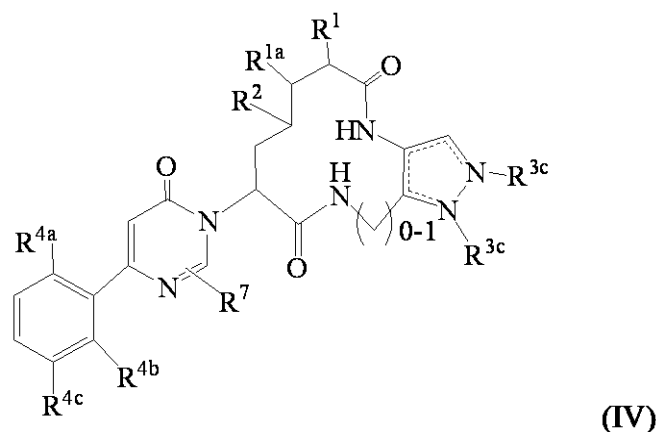
pが、各々、0、1および2から独立して選択される整数である、

式(II)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0026】

別の態様において、本発明は、式(IV)：

【化17】



[式中、

- - - は、任意結合であり；

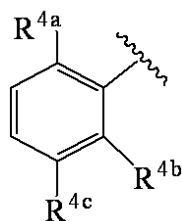
$R^1$  は、独立して、Hおよび $CH_3$ から選択され；

$R^{1a}$  は、独立して、H、F、 $CH_3$ およびOHから選択され；

$R^2$  は、独立して、HおよびOHから選択され；

$R^{3c}$  は、独立して、Hおよび1～4つの $R^5$ で置換された $C_{1-4}$ アルキルから選択されるが；但し、1つの $R^{3c}$ が存在する場合、もう一方は存在しない；

【化18】



は、独立して、



から選択され；

R<sup>7</sup> は、独立して、H、OR<sup>b</sup>、ハロゲン、NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> および C<sub>1</sub> - <sub>3</sub> アルキルから選  
 択され；

10

20

30

40

50

ル、0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、 $R^a$ および $R^b$ は、それら双方が結合している窒素原子と一緒にあって、0～5つの $R^e$ で置換されたヘテロ環式環を形成している；

$R^b$ は、各々独立して、H、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルケニル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルキニル、0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5つの $R^e$ で置換された $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリルから選択され；

$R^c$ は、各々独立して、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルケニル、0～5つの $R^e$ で置換された $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ カルボシクリルおよびヘテロシクリルから選択され；

$R^d$ は、各々独立して、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、=O、0～5つの $R^f$ で置換された $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ -アリール、 $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_nOR^f$ 、 $SR^f$ および $-(CH_2)_nNR^fR^f$ から選択され；

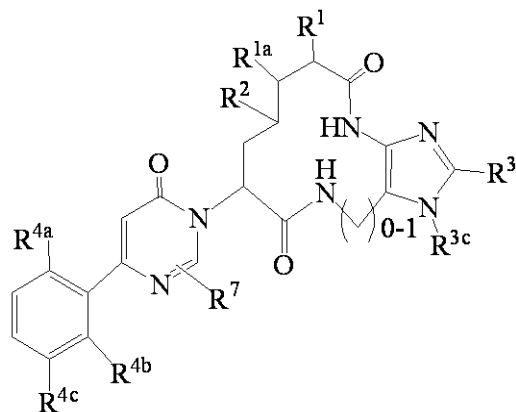
$R^f$ は、各々独立して、H、Fで所望により置換されていてもよい $C_{1-5}$ アルキル、Cl、Br、 $C_{3-6}$ シクロアルキルおよびフェニルから選択されるか、あるいは $R^f$ および $R^f$ は、それら双方が結合している窒素原子と一緒にあって、 $C_{1-4}$ アルキルで所望により置換されていてもよいヘテロ環式環を形成しており；ならびに

$n$ は、各々、0、1、2、3および4から独立して選択される整数である]  
の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0027】

別の態様において、本発明は、式(V)：

【化20】



(V)

[式中、

$R^1$ は、独立して、Hおよび $CH_3$ から選択され；

$R^{1a}$ は、独立して、H、F、 $CH_3$ およびOHから選択され；

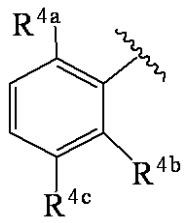
$R^2$ は、独立して、HおよびOHから選択され；

$R^{3c}$ は、独立して、H、1～4つの $R^5$ で置換された $C_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-C(=O)R^b$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OR^b$ から選択されるが；但し、1つの $R^{3c}$ が存在する場合、もう一方は存在しない；

$R^3$ は、独立して、H、ハロゲン、1～5つの $R^5$ で置換された $C_{1-4}$ アルキル、CN、 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_pR^c$ 、1～5つの $R^5$ で置換された $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリルおよび1～5つの $R^5$ で置換された $-(CH_2)_n-4\sim 10$ 員ヘテロシクリルから選択さ

れ；

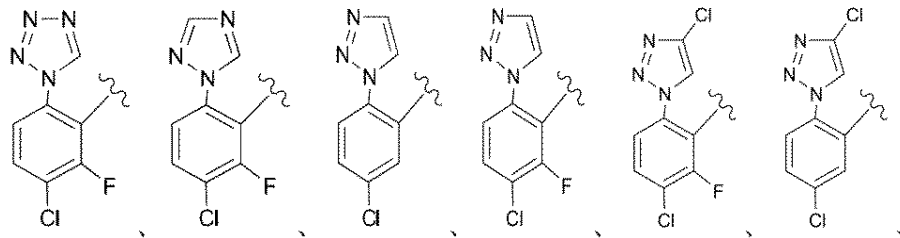
【化 2 1】



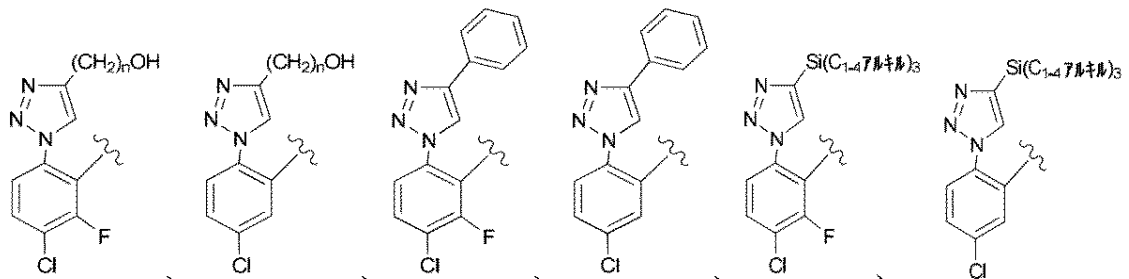
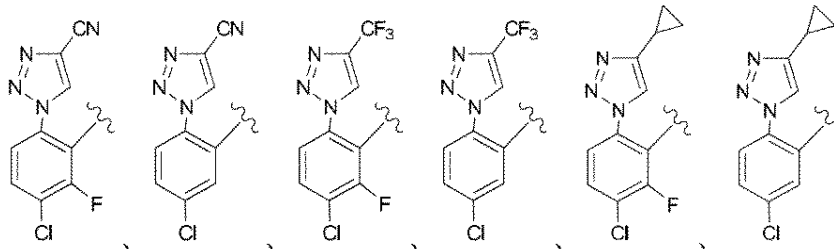
10

は、独立して、

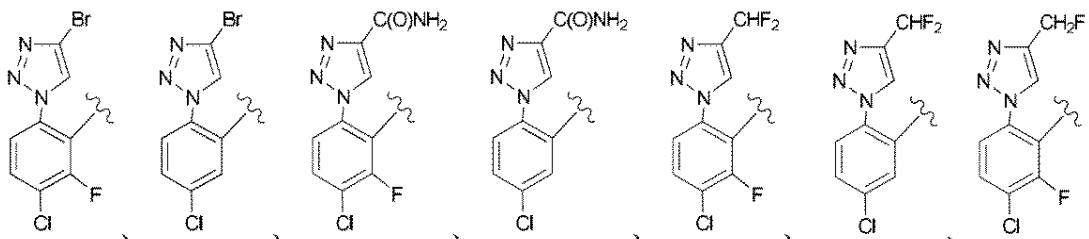
【化 2 2】



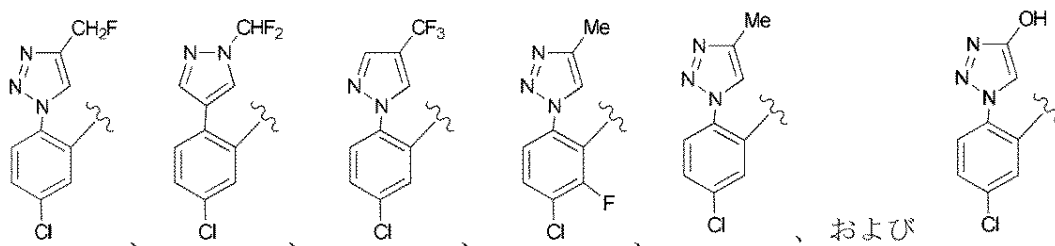
20



30



40



、および

から選択され；

50

$R^5$  は、各々独立して、H、 $-OR^b$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-C(=O)OR^b$ 、0 ~ 5 つの  $R^e$  で置換された  $C_{3-10}$  カルボシクリル、0 ~ 5 つの  $R^e$  で置換された - 4 ~ 10 員ヘテロシクリルおよび 0 ~ 5 つの  $R^e$  で置換された - O - 4 ~ 10 員ヘテロシクリルから選択され；

$R^7$  は、独立して、H、 $OR^b$ 、ハロゲン、 $NR^aR^a$  および  $C_{1-3}$  アルキルから選択され；

$R^a$  は、各々独立して、H、0 ~ 5 つの  $R^e$  で置換された  $C_{1-6}$  アルキル、0 ~ 5 つの  $R^e$  で置換された  $C_{2-6}$  アルケニル、0 ~ 5 つの  $R^e$  で置換された  $C_{2-6}$  アルキニル、0 ~ 5 つの  $R^e$  で置換された  $-(CH_2)_n - C_{3-10}$  カルボシクリルおよび 0 ~ 5 つの  $R^e$  で置換された  $-(CH_2)_n -$  ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、 $R^a$  および  $R^a$  は、それら双方が結合している窒素原子と一緒にあって、0 ~ 5 つの  $R^e$  で置換されたヘテロ環式環を形成している；

10

$R^b$  は、各々独立して、H、0 ~ 5 つの  $R^e$  で置換された  $C_{1-6}$  アルキル、0 ~ 5 つの  $R^e$  で置換された  $C_{2-6}$  アルケニル、0 ~ 5 つの  $R^e$  で置換された  $C_{2-6}$  アルキニル、0 ~ 5 つの  $R^e$  で置換された  $-(CH_2)_n - C_{3-10}$  カルボシクリルおよび 0 ~ 5 つの  $R^e$  で置換された  $-(CH_2)_n -$  ヘテロシクリルから選択され；

$R^c$  は、各々独立して、0 ~ 5 つの  $R^e$  で置換された  $C_{1-6}$  アルキル、0 ~ 5 つの  $R^e$  で置換された  $C_{2-6}$  アルケニル、0 ~ 5 つの  $R^e$  で置換された  $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  カルボシクリルおよびヘテロシクリルから選択され；

$R^e$  は、各々独立して、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、0 ~ 5 つの  $R^f$  で置換された  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $-(CH_2)_n - C_{3-6}$  シクロアルキル、 $-(CH_2)_n -$  アリール、 $-(CH_2)_n -$  ヘテロシクリル、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_n OR^f$ 、 $SR^f$  および  $-(CH_2)_n NR^fR^f$  から選択され；

20

$R^f$  は、各々独立して、H、F で所望により置換されていてもよい  $C_{1-5}$  アルキル、Cl、Br、 $C_{3-6}$  シクロアルキルおよびフェニルから選択されるか、あるいは  $R^f$  および  $R^f$  は、それら双方が結合している窒素原子と一緒にあって、 $C_{1-4}$  アルキルで所望により置換されていてもよいヘテロ環式環を形成しており；ならば

$n$  は、各々、0、1、2、3 および 4 から独立して選択される整数である]

の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

30

#### 【0028】

別の実施態様において、本発明の化合物は、第 XI a 因子または血漿カリクレインの  $K_i$  値が  $\leq 10 \mu M$  である。

#### 【0029】

別の実施態様において、本発明の化合物は、第 XI a 因子または血漿カリクレインの  $K_i$  値が  $\leq 1 \mu M$  である。

#### 【0030】

別の実施態様において、本発明の化合物は、第 XI a 因子または血漿カリクレインの  $K_i$  値が  $\leq 0.5 \mu M$  である。

#### 【0031】

別の実施態様において、本発明の化合物は、第 XI a 因子または血漿カリクレインの  $K_i$  値が  $\leq 0.1 \mu M$  である。

40

#### 【0032】

II. 発明の他の実施態様

別の実施態様において、本発明は、少なくとも 1 つの本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む組成物を提供する。

#### 【0033】

別の実施態様において、本発明は、医薬的に許容される担体、および少なくとも 1 つの本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物を提供する。

50

## 【 0 0 3 4 】

別の実施態様において、本発明は、医薬的に許容される担体、および治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物を提供する。

## 【 0 0 3 5 】

別の実施態様において、本発明は、本発明の化合物の製造方法を提供する。

## 【 0 0 3 6 】

別の実施態様において、本発明は、本発明の化合物の製造するための中間体を提供する。

## 【 0 0 3 7 】

別の実施態様において、本発明は、別の治療剤をさらに含む医薬組成物を提供する。好ましい実施態様において、本発明は、別の治療剤が抗血小板剤またはそれらの組み合わせである医薬組成物を提供する。好ましくは、該抗血小板剤は、クロピドグレルおよび/またはアスピリンであるか、それらの組み合わせである。

## 【 0 0 3 8 】

別の実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害の治療および/または予防方法であって、かかる治療および/または予防を必要とする患者に、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを特徴とする、方法を提供する。

## 【 0 0 3 9 】

別の実施態様において、本発明は、治療に用いるための本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

## 【 0 0 4 0 】

別の実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害の治療および/または予防のための療法に用いるための、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

## 【 0 0 4 1 】

別の実施態様において、本発明はまた、血栓塞栓性障害の治療剤および/または予防剤を製造するための、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

## 【 0 0 4 2 】

別の実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害の治療および/または予防方法であって、その治療および/または予防を必要とする患者に、治療上の有効量の第1および第2の治療剤を投与することを特徴とし、ここで第1の治療剤が本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、第2の治療剤が、アピキサバン、リバロキサバン、ベトリキサバン、エドキサバンなどの第Xa因子阻害剤、抗凝固剤、抗血小板剤、ダビガトランなどのトロンビン阻害剤、血栓溶解剤および線維素溶解剤から選択される少なくとも1つの薬剤である、方法を提供する。好ましくは、第2の治療剤は、ワルファリン、未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、合成5糖類、ヒルジン、アルガトロバン、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、スリンダク、インドメタシン、メフェナム酸塩、ドロキシカム、ジクロフェナク、エリバキサバン、スルフィンピラゾン、ピロキシカム、チクロピジン、クロピドグレル、チロフィバン、エプチフィバチド、アブキシマブ、メラガトラン、デスルファトヒルジン、組織プラスミノゲンアクチベーター、改変型組織プラスミノゲンアクチベーター、アニストレプラゼ、ウロキナーゼおよびストレプトキナーゼから選択される少なくとも1つの薬剤である。好ましくは、第2の治療剤は、少なくとも1つの抗血小板剤である。好ましくは、該抗血小板剤は、クロピドグレルおよび/またはアスピリン、またはそれらの組み合わせである。

## 【 0 0 4 3 】

血栓塞栓性障害は、動脈性心血管系血栓塞栓性障害、静脈性心血管系血栓塞栓性障害、

10

20

30

40

50

動脈性脳血管血栓塞栓性障害および静脈性脳血管血栓塞栓性障害を含む。血栓塞栓性障害の例は、例えば、限定されないが、不安定狭心症、急性冠症候群、心房細動、初回心筋梗塞、再発性心筋梗塞、虚血性突然死、一過性脳虚血発作、脳卒中、アテローム動脈硬化症、末梢性閉塞性動脈疾患、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠動脈血栓、大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症および血栓症を促進する人造物の表面に血液が曝される医療移植片、装置または操作により生じる血栓症を包含する。

【0044】

別の実施態様において、本発明は、炎症性障害の治療および/または予防方法であって、その治療および/または予防を必要とする患者に、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを特徴とする方法を提供する。炎症性障害の例は、限定されないが、敗血症、急性呼吸窮迫症候群および全身性炎症反応症候群である。

10

【0045】

別の実施態様において、本発明は、血漿カリクレイン活性が関与する疾患または症状の予防方法であって、そのような治療および/または予防を必要とする患者に、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、または溶媒和物を投与することを特徴とする、方法を提供する。

【0046】

血漿カリクレイン活性が関与する疾患または症状として、以下に限定されないが、視力障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、遺伝性血管浮腫、糖尿病、膵炎、腎障害、心筋症、神経障害、炎症性腸疾患、関節炎、炎症、敗血症ショック、低血圧、癌、成人呼吸窮迫症候群、汎発性血管内血液凝固および心肺バイパス手術が挙げられる。

20

【0047】

別の実施態様において、本発明は、同時に、別々にまたは連続して治療に用いるための、本発明の化合物および別の治療剤の併用剤を提供する。

【0048】

別の実施態様において、本発明は、同時に、別々にまたは連続して血栓塞栓性障害の治療および/または予防に用いるための、本発明の化合物および別の治療剤との併用剤を提供する。

【0049】

30

本発明はその精神および本質から逸脱することなく別の特定の形態に具体化され得る。本発明は、本明細書中に記載される本発明の全ての好ましい態様の組み合わせを包含する。本発明のありとあらゆる実施態様が任意の他の実施態様と組み合わせられてさらなる実施態様を記載すると理解される。実施態様のそれぞれ個々の要素もそれ自体が独立した実施態様であると理解される。さらには、実施態様の任意の要素が任意の実施態様のありとあらゆる別の要素と組み合わせられ、さらなる実施態様を記載すると理解される。

【0050】

III. 化学

本明細書および添付される特許請求の範囲を通し、所定の化学式または名称は、異性体が存在する場合には、そのすべての立体および光学異性体ならびにそのラセミ体を包含する。特に断りがなければ、すべてのキラル(エナンチオマーおよびジアステレオマーの)およびラセミ体は本発明の範囲内にある。C=C二重結合、C=N二重結合、環系等の多数の幾何異性体も本発明の化合物に存在することができ、かかるすべての安定した異性体は本発明に含まれると考えられる。本発明の化合物のシス-およびトランス-(あるいはE-およびZ-)幾何異性体が記載され、異性体の混合物としてあるいは別々の異性体の形態として単離されてもよい。本発明の化合物は光学活性な形態またはラセミ形態にて単離され得る。光学活性体は、ラセミ体を分割することにより、あるいは光学活性な出発物質より合成することにより、調製されてもよい。本発明の化合物を調製するのに使用されるすべての方法およびその方法の中で製造される中間体は本発明の一部であると考えられる。エナンチオマーまたはジアステレオマーの生成物が調製される場合、それらは従来の方

40

50

法、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶により分離されてもよい。その方法の条件に応じて、本発明の最終生成物は、遊離(中性)または塩の形態のいずれかで得られる。これらの最終生成物の遊離および塩の両方の形態は、本発明の範囲内にある。所望により、化合物の一の形態を別の形態に変換されてもよい。遊離塩基または酸は塩に変換されてもよく；塩は遊離化合物または他の塩に変換されてもよい；本発明の異性体の化合物の混合物は、個々の異性体に分離されてもよい。本発明の化合物、その遊離形態および塩は、水素原子が該分子の他の部分に転位し、該分子の原子間の化学結合がそれに伴って再編成された複数の互変異性体の形態にて存在してもよい。存在する限り、すべての互変異性体の形態が本発明に含まれることは明らかである。

【0051】

10

「立体異性体」なる語は、同じ構成で、空間におけるそれらの原子の配置が異なる異性体をいう。エナンチオマーおよびジアステレオマーは立体異性体の例である。「エナンチオマー」なる語は、相互に鏡像体であり、重ね合わせることができない一对の分子種の一方をいう。「ジアステレオマー」なる語は、鏡像体でない立体異性体をいう。「ラセミ体」または「ラセミ混合物」なる語は、等モル量の2つのエナンチオマー種からなる組成物であって、光学活性を有しない組成物をいう。

【0052】

「R」および「S」なる符号は、キラル炭素原子の回りの置換基の配置をいう。異性体の記述子である「R」および「S」は、本明細書で記載されるように、コア分子に対する原子配置を示すのに使用され、文献(IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68, 2193 - 2222(1996))で定義されるように使用されるものとする。

20

【0053】

「キラル」なる語は、一の化合物をその鏡像体に重ね合わせることが不可能とする分子の構造的特徴をいう。「ホモキラル」なる語は、エナンチオマーとして純粋である状態をいう。「光学活性」なる語は、ホモキラル分子またはキラル分子の非ラセミ混合物が偏光面を回転させる程度をいう。

【0054】

本明細書で用いるように、「アルキル」または「アルキレン」なる語は、特定される数の炭素原子を有する分枝鎖および直鎖の飽和脂肪族炭化水素基の両方を含むことを意図とする。例えば、「 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル」または「 $C_{1-10}$  アルキル」(またはアルキレン)は、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $C_7$ 、 $C_8$ 、 $C_9$  および  $C_{10}$  アルキル基を含むことを意図とする。また、例えば、「 $C_1 \sim C_6$  アルキル」または「 $C_1 - C_6$  アルキル」は1ないし6個の炭素原子を有するアルキルを意味する。アルキル基は置換されていなくても、少なくとも1つの水素が別の化学基で置き換えられるように置換されていてもよい。アルキル基の例として、以下に限定されないが、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(例えば、n-プロピルおよびイソプロピル)、ブチル(例えば、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル)およびペンチル(例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)が挙げられる。「 $C_0$  アルキル」または「 $C_0$  アルキレン」が用いられる場合、直接結合を意味するものとする。「アルキル」は、重水素アルキル、例えば  $CD_3$  も包含する。

30

40

【0055】

「アルケニル」または「アルケニレン」は、鎖に沿ったあらゆる安定な箇所が起こり得る、1または複数の、好ましくは1~3個の炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分枝鎖いずれかの配置の炭化水素鎖を包含するものとする。例えば、「 $C_2 \sim C_6$  アルケニル」または「 $C_{2-6}$  アルケニル」(またはアルケニレン)は、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$  および  $C_6$  アルケニル基；例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニルおよびヘキセニルを包含することが意図される。

【0056】

「アルキニル」または「アルキニレン」は、鎖に沿ったあらゆる安定な箇所が起こり得る直鎖または分枝鎖の、1または複数の、好ましくは1~3個の炭素-炭素三重結合を有

50

する直鎖または分岐鎖いずれかの配置の炭化水素鎖を包含するものとする。例えば、「 $C_2 \sim C_6$  アルキニル」または「 $C_2 - 6$  アルキニル」(またはアルキニレン)は、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$  および  $C_6$  アルキニル基；エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルおよびヘキシニル等を包含するものとする。

【0057】

「アルコキシ」または「アルキルオキシ」なる語は、 $-O-$  アルキル基をいう。「 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ」または「 $C_1 - 6$  アルコキシ」(またはアルキルオキシ)は、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$  および  $C_6$  アルコキシ基を包含することを意図とする。アルコキシ基の例として、以下に限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ(例えば、 $n$ -プロポキシおよびイソプロポキシ)および  $t$ -ブトキシが挙げられる。アルコキシは、重水素アルコキシ、例えば  $OC_2D_5$  も包含する。同様に、「アルキルチオ」または「チオアルコキシ」は、硫黄架橋を介して結合した上と同義の特定される数の炭素原子を有するアルキル基；例えば、メチル-S-およびエチル-S-を表す。

【0058】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを包含する。「ハロアルキル」は、特定数の炭素原子を有し、1または複数のハロゲンで置換される分枝鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図とする。ハロアルキルの例として、以下に限定されないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ペンタクロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピルおよびヘプタクロロプロピルが挙げられる。ハロアルキルの例としてはまた、特定数の炭素原子を有し、1または複数のフッ素原子で置換される分枝鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むものとする、「フルオロアルキル」が挙げられる。

【0059】

「ハロアルコキシ」または「ハロアルキルオキシ」は、特定数の炭素原子を有し、酸素架橋を介して結合する前記のハロアルキル基を表す。例えば、「 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ」または「 $C_1 - 6$  ハロアルコキシ」は、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$  および  $C_6$  ハロアルコキシ基を包含することを意図とする。ハロアルコキシの例として、以下に限定されないが、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシおよびペンタフルオロエトキシが挙げられる。同様に、「ハロアルキルチオ」または「チオハロアルコキシ」は、特定数の炭素原子を有し、硫黄架橋を介して結合する前記のハロアルキル基；例えば、トリフルオロメチル-S-およびペンタフルオロエチル-S-を表す。

【0060】

本明細書にて使用される「アミノ」なる語は、 $-NH_2$  をいう。

本明細書にて使用される「置換アミノ」なる語は、「アリアルアミノ」、「アルキルアミノ」、「アリアルアミノ」等などの接尾語に「アミノ」を付した下記に示される用語をいう。

【0061】

本明細書にて使用される「アルコキシカルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子に結合したアルコキシ基をいう。

本明細書にて使用される「アルコキシカルボニルアミノ」なる語は、 $-NHR$  (ここで  $R$  はアルコキシカルボニル基である)をいう。

【0062】

本明細書にて使用される「アルキルアミノ」なる語は、 $-NHR$  (ここで  $R$  はアルキル基である)をいう。

【0063】

本明細書にて使用される「アルキルカルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子に結合したアルキル基をいう。

本明細書にて使用される「アルキルカルボニルアミノ」なる語は、 $-NHR$  (ここで  $R$  はアルキルカルボニル基である)をいう。



## 【 0 0 6 4 】

本明細書にて使用される「アミノスルホニル」なる語は、 $-SO_2NH_2$ をいう。

## 【 0 0 6 5 】

本明細書にて使用される「アリアルアルキル」なる語は、1、2または3個のアリアル基で置換されるアルキル基をいう。

本明細書にて使用される「アリアルアミノ」なる語は、 $-NHR$  (ここでRはアリアル基である)をいう。

## 【 0 0 6 6 】

本明細書にて使用される「アリアルカルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子に結合したアリアル基をいう。

本明細書にて使用される「アリアルカルボニルアミノ」なる語は、 $-NHR$  (ここでRはアリアルカルボニル基である)をいう。

## 【 0 0 6 7 】

本明細書にて使用される「シアノ」なる語は $-CN$ をいう。

本明細書にて使用される「シクロアルキルアミノ」なる語は、 $-NHR$  (ここでRはシクロアルキル基である)をいう。

本明細書にて使用される「シクロアルキルカルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子に結合したシクロアルキル基をいう。

## 【 0 0 6 8 】

本明細書にて使用される「シクロアルキルカルボニルアミノ」なる語は、 $-NHR$  (ここでRはシクロアルキルカルボニル基である)をいう。

本明細書にて使用される「シクロアルキルオキシ」なる語は、酸素原子を介して親分子に結合したシクロアルキル基をいう。

本明細書にて使用される「ジアルキルアミノ」なる語は、 $NR_2$  (ここでRは、各々アルキル基である)をいう。2個のアルキル基は同じであるか、または異なる。

## 【 0 0 6 9 】

本明細書にて使用される「ハロアルコキシ」なる語は、酸素原子を介して親分子に結合したハロアルキル基をいう。

## 【 0 0 7 0 】

本明細書にて使用される「ハロアルキル」なる語は、1、2、3または4個のハロゲン原子で置換されるアルキル基をいう。

本明細書にて使用される「ハロアルキルアミノ」なる語は、 $-NHR$  (ここでRは、ハロアルキル基である)をいう。

## 【 0 0 7 1 】

「カルボニル」なる語は、 $C(=O)$ または $C(O)$ をいう。

「カルボキシ」または「カルボキシル」なる語は、 $C(=O)OH$ をいう。

## 【 0 0 7 2 】

用語「カルボキシルエステル」および「オキシカルボニル」は、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)O$ -置換されたアルキル、 $-C(O)O$ -アルケニル、 $-C(O)O$ -置換されたアルケニル、 $-C(O)O$ -アルキニル、 $C(O)O$ -置換されたアルキニル、 $-C(O)O$ -シクロアルキル、 $-C(O)O$ -置換されたシクロアルキル、 $-C(O)O$ -アリアル、 $-C(O)O$ -置換されたアリアル、 $-C(O)O$ -ヘテロアリアル、 $-C(O)O$ -置換されたヘテロアリアル、 $-C(O)O$ -ヘテロ環および $-C(O)O$ -置換されたヘテロ環の群を言う。

## 【 0 0 7 3 】

用語「アミノアシル」または「アミド」または、接頭辞「カルバモイル」、「カルボキサミド」、「置換されたカルバモイル」または「置換されたカルボキサミド」は、 $-C(O)NRR$ 基をいい、各Rは、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、アリアル、置換されたアリアル、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロアリアル、置換されたヘ

10

20

30

40

50

テロアリール、ヘテロ環および置換されたヘテロ環からなる群から選択される。

【0074】

本明細書にて使用される「ハロアルキルカルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子に結合したハロアルキル基をいう。

【0075】

本明細書にて使用される「ハロアルキルカルボニルアミノ」なる語は、-NHR(ここでRはハロアルキルカルボニル基である)をいう。

「アルキルカルボニル」なる語は、カルボニルに結合したアルキルまたは置換アルキルをいう。

本明細書にて使用される「アルコキシカルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子に結合したアルコキシ基をいう。

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」なる語は、OHをいう。

【0076】

本明細書にて使用される「チオール」なる語は、-SHを意味する。チオールは、本明細書に開示された置換基、特にアルキル(チオアルキル)、アリール(チオアリール)またはアルコキシ(チオアルコキシ)で置換されてもよい。

【0077】

本明細書にて使用される「スルホニル」なる語は、単独で、または他の語と組み合わされた「スルホニル」(例えば、アルキルスルホニルまたはアリールスルホニルなど)は、二価の基-SO<sub>2</sub>-をいう。本発明のスルホニル基の態様において、該スルホニル基は、置換または非置換ヒドロキシル基、アルキル基、エーテル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、ヘテロ環基、炭化水素、ペプチドまたはペプチド誘導体と結合されていてもよい。

【0078】

「シクロアルキル」なる語は、単環式、二環式または多環式環系を含む、環状アルキル基をいう。「C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル」または「C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>シクロアルキル」は、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>およびC<sub>7</sub>シクロアルキル基を包含することを意図とする。シクロアルキル基の例として、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびノルボルニルが挙げられる。1-メチルシクロプロピルおよび2-メチルシクロプロピルなどの分枝したシクロアルキル基は、「シクロアルキル」の定義に含まれる。

【0079】

本明細書にて使用される「炭素環」、「カルボシクリル」または「炭素環基」なる語は、あらゆる安定した3、4、5、6、7または8員の単環式または二環式あるいは7、8、9、10、11、12または13員の二環式または三環式炭化水素環を意味することを意図とし、そのいずれも飽和、部分不飽和、不飽和または芳香族であってもよい。かかるカルボシクリルの例として、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘブテニル、シクロヘブチル、シクロヘブテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン(デカリン)、[2.2.2]ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、アントラセニルおよびテトラヒドロナフチル(テトラリン)が挙げられる。上記に示されるように、架橋環はまた、カルボシクリル(例えば、[2.2.2]ビシクロオクタン)の定義に含まれる。好ましいカルボシクリルは、特に断りがなければ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニルおよびインダニルである。「カルボシクリル」なる語が使用される場合、「アリール」を包含するものとする。架橋環は、1または複数の炭素原子が2個の隣接しない炭素原子を連結する場合に生じる。好ましい架橋は、1または2個の炭素原子からなる。架橋は、単環式環を三環式環に常に変換することに留意する。環が架橋される場合、その環にある置換基は架橋上に存在してもよい。

10

20

30

40

50

## 【0080】

本明細書にて使用される「二環式カルボシクリル」または「二環式炭素環基」なる語は、2個の縮合環を含有し、炭素原子からなる安定した9または10員の炭素環式環系を意味することを意図とする。2個の縮合環のうち1つの環は、第二の環に縮合したベンゾ環であり；第二の環は、飽和、部分不飽和または不飽和の5または6員の炭素環である。二環式炭素環基は、任意の炭素原子でそのペンダント基に結合し、安定な構造となっていてよい。本明細書に記載の二環式炭素環基は、得られる化合物が安定しているならば、いずれの炭素上で置換されてもよい。二環式炭素環基の例として、以下に限定されないが、ナフチル、1,2-ジヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチルおよびインダニルが挙げられる。

10

## 【0081】

「アリール」基は、単環式または多環式芳香族炭化水素をいい、例えば、フェニル、ナフチルおよびフェナントラニルを包含する。アリール基は周知であり、例えば、Lewis, R.J.編, Hawleys Condensed Chemical Dictionary, 第13版, J.Wiley & Sons, Inc., New York(1997)に記載されている。

## 【0082】

「 $C_6$ または $C_{10}$ アリール」または「 $C_{6-10}$ アリール」は、フェニルおよびナフチルをいう。特に断りがなければ、「アリール」、「 $C_6$ または $C_{10}$ アリール」または「 $C_{6-10}$ アリール」あるいは「芳香族残基」は、置換されていないか、あるいは1ないし5個の基、好ましくは1ないし3個の基、OH、 $OCH_3$ 、Cl、F、Br、I、C 20  
N、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $N(CH_3)H$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $C(=O)CH_3$ 、 $SCH_3$ 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CO_2H$ および $CO_2CH_3$ で置換されていてもよい。

20

## 【0083】

本明細書にて使用される「ベンジル」なる語は、水素原子の1つがフェニル基で置き換えられているメチル基をいい、該フェニル基は、所望により1ないし5個の基、好ましくは1ないし3個の基、OH、 $OCH_3$ 、Cl、F、Br、I、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $N(CH_3)H$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $C(=O)CH_3$ 、 $SCH_3$ 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CO_2H$ および $CO_2CH_3$ で置換されていてもよい。

30

## 【0084】

本明細書にて使用される「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環式環」なる語は、飽和、部分不飽和または完全不飽和であり、炭素原子およびN、OおよびSからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する、安定した3、4、5、6または7員の単環式または二環式あるいは7、8、9、10、11、12、13または14員の多環式ヘテロ環式環を意味することを意図とし；上記のヘテロ環式環が、ベンゼン環に縮合するいずれの多環式基を包含する。窒素および硫黄ヘテロ原子は、所望により酸化されてもよい(すなわち、N Oおよび $S(O)_p$ であり、ここでpは0、1または2である)。窒素原子は、置換されていても、置換されていなくてもよい(すなわち、NまたはNRであり、ここでRは、定義されたとすれば、Hまたは他の置換基である)。ヘテロ環式環は、安定な構造をもたらず、任意のヘテロ原子または炭素原子でそのペンダント基に結合してもよい。本明細書に記載のヘテロ環式環は、得られる化合物が安定しているならば、炭素原子または窒素原子上で置換されていてもよい。ヘテロシクリル中の窒素は、所望により四級化されてもよい。ヘテロシクリル中のSおよびO原子の総数は、1を超える場合、これらのヘテロ原子は相互に隣接しないことが好ましい。ヘテロシクリル中のSおよびO原子の総数は1以下であることが好ましい。「ヘテロシクリル」なる語が用いられる場合、ヘテロアリールを包含するものとする。

40

## 【0085】

ヘテロシクリルの例として、以下に限定されないが、アクリジニル、アゼチジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエ

50

ニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4 a H - カルバゾリル、カルボリニル、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、2 H , 6 H - 1 , 5 , 2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]テトラヒドロフラン、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、イミダゾロピリジニル、インドレニル、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、イサチノイル、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、イソチアゾリル、イソチアゾロピリジニル、イソキサゾリル、イソキサゾロピリジニル、メチレンジオキシフェニル、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、オキサゾロピリジニル、オキサゾリジニルペリミジニル、オキソインドリル、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、ピペリドニル、4 - ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2 - ピロリドニル、2 H - ピロリル、ピロリル、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、テトラゾリル、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、6 H - 1,2,5 - チアジニル、1,2,3 - チアジニル、1,2,4 - チアジニル、1,2,5 - チアジニル、1,3,4 - チアジニル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チアゾロピリジニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、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 - トリアゾリルおよびキサンテニルが挙げられる。また、例えば上記のヘテロシクリルを含有する、縮合環およびスピロ化合物も包含される。

#### 【0086】

5 ないし 10 員のヘテロシクリルの例として、以下に限定されないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジニル、チアジニル、チアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、ベンズイミダゾリル、1 H - インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズテトラゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、オキソインドリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、イサチノイル、イソキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキサゾロピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、イソチアゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、イミダゾロピリジニルおよびピラゾロピリジニルが挙げられる。

#### 【0087】

5 ないし 6 員のヘテロ環の例として、以下に限定されないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジニル、チアジニル、チアゾリル、トリアジニルおよびトリアゾリルが挙げられる。また、例えば上記のヘテロシクリルを含有する、縮合環およびスピロ化合物も包含される。

#### 【0088】

10

20

30

40

50

本明細書にて使用される「二環式ヘテロ環」、「二環式ヘテロシクリル」または「二環式ヘテロ環基」なる語は、2個の縮合環を含有し、炭素原子ならびにN、OおよびSからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子から構成される安定した9または10員のヘテロ環式環系を意味することを意図とする。2個の縮合環のうち、一の環は、5員のヘテロアリール環、6員のヘテロアリール環またはベンゾ環を含む5または6員の単環式芳香族環であり、それぞれが第二の環に縮合する。第二の環は、飽和、部分不飽和または不飽和であり、5員のヘテロシクリル、6員のヘテロシクリルまたはカルボシクリルを含む(ただし、第二の環がカルボシクリルの場合、第一の環はベンゾ以外の環である)、5または6員の単環式環である。

【0089】

10

二環式ヘテロ環基は、任意のヘテロ原子または炭素原子を介してそのペンダント基に結合し、安定な構造となってもよい。本明細書に記載の二環式ヘテロ環基は、得られる化合物が安定しているならば、炭素または窒素原子上で置換されていてもよい。ヘテロシクリルでのSおよびO原子の総数が1を越える場合、その時はこれらのヘテロ原子は相互に隣接しないことが好ましい。ヘテロシクリルでのSおよびO原子の総数は1を越えないことが好ましい。

【0090】

二環式ヘテロ環基の例は、以下に限定されないが、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリニル、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラニル、クロマニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-キノキサリニルおよび1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリニルである。

20

【0091】

本明細書にて使用される「芳香族ヘテロ環基」または「ヘテロアリール」なる語は、硫黄、酸素または窒素等の少なくとも1のヘテロ原子の環構成員を含む、安定した単環式および多環式芳香族炭化水素を意味することを意図とする。ヘテロアリール基は、限定されないが、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニル、ベンゾジオキサニルおよびベンゾジオキサンを包含する。ヘテロアリール基は置換されていても、置換されていなくてもよい。窒素原子は、置換されていても、置換されていなくてもよい(すなわち、NまたはNRであり、ここで定義されるとすれば、RはHまたは別の置換基である)。窒素および硫黄ヘテロ原子は、所望により酸化されていてもよい(すなわち、N、OおよびS(O)<sub>p</sub>であり、ここでpは0、1または2である)。

30

【0092】

架橋環もまたヘテロシクリルの定義に含まれる。架橋環は、1または複数の原子(すなわち、C、O、NまたはS)が2個の隣接していない炭素または窒素原子を連結する場合に得られる。架橋環の例として、以下に限定されないが、1個の炭素原子、2個の炭素原子、1個の窒素原子、2個の窒素原子および炭素-窒素基を含む。架橋は常に単環式環を三環式環に変換することに留意する。環が架橋している場合、該環に示される置換基は架橋上に存在してもよい。

40

【0093】

「対イオン」なる語は、塩化物、臭化物塩、水酸化物、アセテートおよびサルフェートなどの負に帯電したものを表すのに使用される。

【0094】

点線が環構造式で使用される場合、これは環構造が飽和、部分不飽和または不飽和であってもよいことを示す。

50

## 【0095】

本明細書中で言及されるように、「置換」なる語は、少なくとも1つの水素原子が水素以外の基と置き換えられていることであるが、但し通常の原子価が維持され、置換が安定した化合物をもたらすことを意味する。置換基がケト(すなわち、 $=O$ )である場合、その場合にはその原子上の2個の水素が置き換えられている。ケト置換基は、芳香族部分には存在しない。環系(例えば、炭素環またはヘテロ環系)がカルボニル基または二重結合で置換されるような場合、カルボニル基または二重結合は環の一部である(すなわち、範囲内にある)ことを意図とする。本明細書で使用されるように、環二重結合は、2個の隣接する環原子(例えば、 $C=C$ 、 $C=N$ または $N=N$ )の間で形成される二重結合である。

## 【0096】

本発明の化合物で窒素原子(例えば、アミン)がある場合、これらの原子を、酸化剤(例えば、 $mCPBA$ および/または過酸化水素)で処理することにより $N$ -オキシドに変換して、本発明の別の化合物を得てもよい。かくして、特定および請求される窒素原子は特定される窒素およびその $N$ -オキシド( $N=O$ )誘導体の両方に及ぶものと考えられる。

## 【0097】

任意の可変基が化合物の成分または式中で2回以上示される場合、その定義は、各々、他の場合のその定義からは独立している。かくして、例えば、一の基が0~3個の $R$ 基で置換して示される場合、その場合、該基は3個までの $R$ 基で所望により置換されてもよく、 $R$ は、各々、 $R$ の定義から独立して選択される。また、置換基および/または可変基の組み合わせは、かかる組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。

## 【0098】

置換基への結合が、環内で2つの原子を連結する結合と交差して示される場合、その場合には、かかる置換基は環上の任意の原子に結合してもよい。ある置換基が、所定の式で示される化合物の残りとは結合する原子を明示することなく記載される場合、その場合にはかかる置換基はその置換基にあるいずれの原子を介して結合してもよい。置換基および/または可変基の組み合わせは、かかる組み合わせが安定した化合物をもたらす場合にのみ許容される。

## 【0099】

「医薬的に許容される」なる語は、適切な医学的判断の範囲内で、妥当な利益/リスク比に見合っており、過度の毒性、刺激、アレルギー反応および/または他の問題が無いが、あるいは合併症を伴わずに、ヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに適している、これらの化合物、材料、組成物および/または剤形をいうのに本明細書中で利用される。

## 【0100】

本明細書で用いるように、「医薬的に許容される塩」は、開示される化合物の誘導体をいい、ここで親化合物はその酸または塩基塩を製造することで修飾される。医薬的に許容される塩の例として、以下に限定されないが、アミン等の塩基性基の鉱酸または有機酸塩；カルボン酸等の酸性基のアルカリまたは有機塩基塩である。医薬的に許容される塩は、例えば、無毒の無機または有機酸より形成される、親化合物の通常は無毒の塩または四級アンモニウム塩を包含する。例えば、かかる通常は無毒の塩は、無機酸(塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸および硝酸等)より誘導される塩；有機酸(酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸およびイセチオン酸等)から誘導される塩を包含する。

## 【0101】

本発明の医薬的に許容される塩は、従来の化学的方法により、塩基性または酸性の部分を含む親化合物より合成され得る。一般に、かかる塩は、遊離した酸または塩基の形態のこれらの化合物を、化学量論量の適切な塩基または酸と、水または有機溶媒、あるいはその2種の混合液中で反応させることにより調製することができ；一般に、エーテル、

10

20

30

40

50

酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリル等の非水性媒体が好ましい。適当な塩の一覧は、Remingtons Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA(1990)に記載されており、その開示は引用することで本明細書に組み込まれるものとする。

【 0 1 0 2 】

また、式 I の化合物はプロドラッグの形態を有してもよい。インビボにて変換して生物活性剤(すなわち、式 I の化合物)を提供する化合物はいずれも、本発明の範囲内および精神内にあるプロドラッグである。種々の形態のプロドラッグが当該分野にて周知である。かかるプロドラッグ誘導体の例として、以下の文献を参照のこと：

- a) Bundgaard, H. ed, Design of Prodrugs, Elsevier(1985), and Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112 : 309 - 396, Academic Press(1985) ;
- b) Bundgaard, H., Chapter 5, 「Design and Application of Prodrugs」, A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113 - 191, Krosgaard - Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers(1991) ;
- c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv Rev., 8 : 1 - 38(1992) ;
- d) Bundgaard, H. et al., J. Pharm. Sci., 77 : 285(1988) ; および
- e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull., 32 : 692(1984).

【 0 1 0 3 】

カルボキシ基を含む化合物は、体内で加水分解されることで式 I の化合物そのものを生成するプロドラッグとして役立つ生理学的に加水分解され得るエステルを形成し得る。かかるプロドラッグは、加水分解が、大抵の場合で、主に消化酵素の影響下で生じるため、経口投与されるのが好ましい。非経口投与は、エステルそのものが活性であるか、または加水分解が血中で起こる場合に使用され得る。式 I の化合物の生理学的に加水分解可能なエステルの例として、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルベンジル、4 - メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、 $C_{1-6}$  アルカノイルオキシ -  $C_{1-6}$  アルキル(例えば、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチルまたはプロピオニルオキシメチル)、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルオキシ -  $C_{1-6}$  アルキル(例えば、メトキシカルボニル - オキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシルオキシメチル、フェニルグリシルオキシメチル、(5 - メチル - 2 - オキソ - 1,3 - ジオキソレン - 4 - イル) - メチル)、ならびに、例えば、ペニシリンおよびセファロスピリンの分野において使用されるその他の周知の生理的に加水分解されるエステルである。かかるエステルは、当該分野で公知の一般的技法により製造され得る。

【 0 1 0 4 】

プロドラッグの調製は、当該分野で周知であり、例えば、King, F.D. ed, Medicinal Chemistry : Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994) ; Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley - VCH, Zurich, Switzerland(2003) ; Werthmuth, C.G. ed The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, CA (1999)に記載されている。

【 0 1 0 5 】

本発明は、本発明の化合物に存在する原子のすべての同位体を包含することを意図とする。同位体は原子番号が同じであるが、質量数の異なる原子を包含する。一般的な例として、限定されないが、水素の同位体は重水素およびトリチウムを含む。重水素は、その核内に1つの陽子および1つの中性子を有しており、通常の水素の2倍の質量をもつ。重水素は、例えば、「 $^2H$ 」または「D」の記号により表され得る。本明細書の用語「重水素」なる語は、それ自体で、または化合物または基を修飾するために使用され、この用語は、炭素原子に結合している1以上の水素原子を、重水素原子で置換することを意味している。炭素の同位体は、 $^{13}C$  および  $^{14}C$  を包含する。

【 0 1 0 6 】

本発明の同位体標識された化合物は、通常、当業者に公知の一般的技法により、あるい

10

20

30

40

50

は通常であれば使用される非標識の試薬の代わりに適切に同位体標識された試薬を用いて、本明細書に記載の方法に類似する方法により調製され得る。かかる化合物は、種々の使用の可能性、例えば、潜在的な医薬化合物と標的タンパク質または受容体との結合能を測定する標準物および試薬として、あるいは本発明の化合物のインビボまたはインビトロでの生物学的受容体への結合を画像化するために使用され得る。

【0107】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物から有用な純度にまで単離し、有効な治療薬への製剤化に耐える程に十分に強固である化合物を意味する。本発明の化合物は、N - ハロ、S(O)<sub>2</sub>HまたはS(O)H基を含まないことが好ましい。

【0108】

「溶媒和物」なる語は、本発明の化合物と、有機または無機溶媒のいずれかの、1または複数の溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合は水素結合を包含する。ある場合には、溶媒和物は、例えば、1または複数の溶媒分子が結晶固体の結晶格子に組み込まれた場合に、単離可能となる。溶媒和物中の溶媒分子は、規則的配置および/または非規則的配置にて存在し得る。溶媒和物は、化学量論量または非化学量論量の溶媒分子を含みうる。「溶媒和物」は、液相および分離可能な溶媒和物の両方を包含する。溶媒和物の例は、以下に限定されないが、水和物、エタノレート、メタノレートおよびイソプロパノレートを包含する。溶媒和の方法は一般に当該分野で公知である。

【0109】

本明細書で使用される略語は以下のように定義される：「1x」は1回と、「2x」は2回と、「3x」は3回と、「°」は摂氏温度と、「eq」は当量と、「g」はグラムと、「mg」はミリグラムと、「L」はリットルと、「mL」はミリリットルと、「μL」はマイクロリットルと、「N」は規定度と、「M」はモルと、「mmol」はミリモルと、「min」は分と、「h」は時間と、「rt」は室温と、「RT」は保持時間と、「RBF」は丸底フラスコと、「atm」は大気圧と、「psi」はポンド毎平方インチと、「conc.」は濃縮と、「RCM」は、閉環メタセシスと、「sat」または「sat'd」は飽和と、「SFC」は、超臨界液体クロマトグラフィーと、「MW」は分子量と、「mp」は融点と、「ee」はエナンチオマー過剰率と、「MS」または「Mass Spec」は質量分析と、「ESI」はエレクトロスプレーイオン化質量分析と、「HR」は高分解能と、「HRMS」は高分解能質量分析と、「LCMS」は液体クロマトグラフィー質量分析と、「HPLC」は高速液体クロマトグラフィーと、「RP HPLC」は逆相HPLCと、「TLC」または「tlc」は薄層クロマトグラフィーと、「NMR」は核磁気共鳴分光法と、「noe」は核オーバーハウザー効果分光法と、「<sup>1</sup>H」はプロトンと、「Δ」はデルタと、「s」は一重項と、「d」は二重項と、「t」は三重項と、「q」は四重項と、「m」は多重項と、「br」はブロードと、「Hz」はヘルツと定義され、「R<sub>1</sub>」、「R<sub>2</sub>」、「R」、「S」、「E」および「Z」は当業者に周知の立体化学記号である。

【0110】

10

20

30



【表 1 - 1】

Me	メチル	
Et	エチル	
Pr	プロピル	
i-Pr	イソプロピル	
Bu	ブチル	
i-Bu	イソブチル	
t-Bu	tert-ブチル	
Ph	フェニル	
Bn	ベンジル	10
BocまたはBOC	tert-ブチルオキシカルボニル	
Boc <sub>2</sub> O	ジ-tert-ブチルジカーボネート	
AcOHまたはHOAc	酢酸	
BOP試薬	ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート	
バージェス試薬	1-メトキシ-N-トリエチルアンモニウムスルホニル-メタンイミデート	
Cbz	カルボベンジルオキシ	
DCMまたはCH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	ジクロロメタン	20
CH <sub>3</sub> CNまたはACN	アセトニトリル	
CDCl <sub>3</sub>	デューテロクロロホルム	
CHCl <sub>3</sub>	クロロホルム	
mCPBAまたはm-CPBA	メタクロロ過安息香酸	
CS <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	炭酸セシウム	
Cu(OAc) <sub>2</sub>	銅(II)アセテート	
CuI	ヨウ化銅(I)	
CuSO <sub>4</sub>	硫酸銅(II)	
Cy <sub>2</sub> NMe	N-シクロヘキシル-N-メチルシクロヘキサンアミン	30
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン	
DCE	1,2-ジクロロエタン	
DEA	ジエチルアミン	
デス・マーチン (Dess-Martin)	1,1,1-トリス(アセチルオキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズヨードキソール-3-(1H)-オン	
DICまたはDIPCDI	ジイソプロピルカルボジイミド	
DIEA、DIPEA またはヒューニッヒ(Hunig's) 塩基	ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	40
DME	1,2-ジメトキシエタン	
DMF	ジメチルホルムアミド	

【表 1 - 2】

DMSO	ジメチルスルホキシド	
cDNA	相補的DNA	
Dppp	(R)-(+) - 1,2 - ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン	
EDC	N-(3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド	
EDCI	N-(3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩	
EDTA	エチレンジアミン四酢酸	10
Et <sub>3</sub> NまたはTEA	トリエチルアミン	
EtOAc	酢酸エチル	
Et <sub>2</sub> O	ジエチルエーテル	
EtOH	エタノール	
GMF	ガラスマイクロファイバーフィルター	
グラブス(Grubbs) I I	(1,3 - ビス(2,4,6 - トリメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジニリデン)ジクロロ(フェニルメチレン)(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム	
HCl	塩酸	
HATU	O-(7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩	20
HEPES	4-(2 - ヒドロキシエチル)ピペラキシン - 1 - エタンスルホン酸	
Hex	ヘキサン	
HOBtまたはHOBT	1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	過酸化水素	
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸	
IBX	2 - ヨードキシ安息香酸	
InCl <sub>3</sub>	塩化インジウム(III)	
ジョーンズ(Jones)試薬	CrO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 水溶液、2 M	30
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	炭酸カリウム	
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	リン酸二塩基性カリウム	
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	リン酸三塩基性カリウム	
KOAc	酢酸カリウム	
KOH	水酸化カリウム	
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	リン酸カリウム	
LAH	水素化アルミニウムリチウム	
LG	脱離基	
LiOH	水酸化リチウム	
MeOH	メタノール	40
MgSO <sub>4</sub>	硫酸マグネシウム	
MsOHまたはMSA	メチルスルホン酸	

## 【表 1 - 3】

NaCl	塩化ナトリウム	
NaH	水素化ナトリウム	
NaHCO <sub>3</sub>	炭酸水素ナトリウム	
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	炭酸ナトリウム	
NaOH	水酸化ナトリウム	
NaOMe	ナトリウムメトキシド	
Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	亜硫酸ナトリウム	
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸ナトリウム	
NH <sub>3</sub>	アンモニア	10
NH <sub>4</sub> Cl	塩化アンモニウム	
NH <sub>4</sub> OH	水酸化アンモニウム	
NH <sub>4</sub> COOH	ギ酸アンモニウム	
NMM	N-メチルモルホリン	
OTf	トリフラートまたはトリフルオロメタンスルホネート	
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)	
Pd(OAc) <sub>2</sub>	パラジウム(II)アセテート	
Pd/C	パラジウム炭素	
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム(II)	20
Ph <sub>3</sub> PCl <sub>2</sub>	トリフェニルホスフィンジクロリド	
PG	保護基	
POCl <sub>3</sub>	オキシ塩化リン	
PtO <sub>2</sub>	酸化プラチナム	
i-PrOHまたはIPA	イソプロパノール	
PS	ポリスチレン	
rt	室温	
TBAI	テトラ- <i>n</i> -ブチルアンモニウムヨード	
TFA	トリフルオロ酢酸	30
THF	テトラヒドロフラン	
TMSCHN <sub>2</sub>	トリメチルシリルジアゾメタン	
TMSN <sub>3</sub>	トリメチルシリルアジド	
T3P	無水プロパンホスホン酸	
TRIS	トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン	
pTsOH	p-トルエンスルホン酸	

## 【0111】

本発明の化合物は有機合成の分野における当業者に公知の多くの方法にて調製され得るが、これらを章V Iにおいてより詳細に説明する。 40

## 【0112】

## I V . 生化学

血液凝固は生物の止血を制御するのに不可欠であるが、多くの病的状態にも関与する。血栓症においては、血餅または血栓が形成され、それらが循環を局所的に塞ぎ、虚血および組織損傷を引き起こす。あるいはまた、血栓形成として知られるプロセスにおいて、血餅が剥がれ、その後で遠位の血管でトラップされ、そこで再び虚血および組織損傷を引き起こすこととなる。病的な血栓形成から起こる疾患は、総合的に血栓塞栓性障害と称され、急性冠症候群、不安定狭心症、心筋梗塞、心房細動、心筋梗塞心腔における血栓症、虚血性脳卒中、深部静脈血栓症、末梢閉塞性動脈症、一過性虚血性発作および肺塞栓症が挙 50

げられる。さらに、血栓症は、血液と接触する人工物の表面、例えば、カテーテル、ステント、人工心臓弁および血液透析膜においても起こりうる。

【0113】

いくつかの条件(例えば、血管壁の変化、血流の変化および血管のコンパートメントの組成の変化)が血栓症を発症するリスクに寄与する。これらの危険因子は、総合的には、ウィルヒョーの3要素(Virchow's triad)と呼ばれる(Colman, R.W. et al., ed, Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice, 5th Edition, p.853, Lippincott Williams & Wilkins(2006))。

【0114】

抗血栓剤は、ウィルヒョーの3要素の1つまたは複数の素因となる危険因子があるため、閉塞性血栓形成を予防(一次予防)するのに、血栓塞栓性疾患を発症するリスクがある患者に頻繁に投与される。例えば、整形外科手術時(例えば、股関節置換および膝置換)において、抗血栓剤は外科手術に先立って頻繁に投与される。抗血栓剤は、血流の変化(うっ血)により起こる血栓形成促進性の刺激、外科手術により起こる可能性のある血管壁の損傷ならびに外科手術に関連する急性期応答による血液組成の変化を相殺する。一次予防のために抗血栓剤を用いる別の一例が、血栓性循環器疾患を発症するリスクのある患者に対する血小板活性化阻害剤であるアスピリンの投与である。この状況で十分に認識されている危険因子には、例えば年齢、男性、高血圧、糖尿病、脂質の変化および肥満が挙げられる。

【0115】

抗血栓剤はまた、初回血栓性エピソードの後の二次予防にも適用される。例えば、第V因子の変異(第V因子ライデン変異としても公知)およびさらなる危険因子(例えば、妊娠)のある患者には、静脈血栓症の再発を予防するために抗凝固剤が投与される。別の一例は、急性心筋梗塞または急性冠動脈症候群の病歴のある患者における心血管イベントの二次予防を含む。臨床の場では、アスピリンとクロピドグレル(または他のチエノピリジン類)の併用が、第二の血栓性イベントを防止するのに用いられ得る。

【0116】

抗血栓剤はまた、既に発症後の疾患状態を治療するために(即ち、その進行を停止させることで治療するためにも)投与される。例えば、深部静脈血栓症を呈する患者は、静脈閉塞のさらなる進行を防ぐために抗凝固剤(即ち、ヘパリン、ワルファリン、またはLMWH)で処置される。これらの薬剤はまた、経時的に、血栓形成促進性因子と抗凝固剤/線維素溶解促進性経路のバランスが後者側に移動することにより、疾患状態の退縮を引き起こす。動脈血管床に関する例として、血管閉塞のさらなる進行を防ぎ、最終的に血栓性閉塞の退縮を引き起こすための、急性心筋梗塞または急性冠動脈症候群の患者をアスピリンおよびクロピドグレルで治療することが挙げられる。

【0117】

かくして、抗血栓剤は、血栓塞栓性障害の一次予防および二次予防(即ち、予防またはリスクの軽減)ならびに既に存在する血栓形成プロセスの治療に広く用いられる。血液凝固を阻害する薬物、または抗凝固剤は、「pivotal agents for prevention and treatment of thromboembolic disorders」(Hirsh, J. et al., Blood, 105: 453 - 463(2005))である。

【0118】

血液凝固を開始する別の経路は、血液が人工物の表面に(例えば、血液透析中に、「ポンプ」心臓血管外科手術の間に、血管移植片に、細菌性敗血症の治療の間に)、細胞表面、細胞の受容体、細胞片、DNA、RNAおよび細胞外マトリックス上に曝された場合に作動する。この過程は、接触活性化とも呼ばれる。第XII因子の表面への吸着により第XII因子の分子内で構造変化が起こり、タンパク分解活性を有する第XII因子分子(第XIIa因子および第XII f 因子)への活性化が促進される。第XIIa因子(または第XII f 因子)は、多くの標的タンパク(血漿プレカリクレインおよび第XI因子を含む)を有する。活性化血漿カリクレインは、第XII因子をさらに活性化し、接触活性

10

20

30

40

50

化の増幅を引き起こす。あるいは、セリンプロテアーゼであるプロリルカルボキシルペプチダーゼは、細胞およびマトリックス表面で形成される多タンパク質複合体における高分子量キニノーゲンと複合体を形成した血漿カリクレインを活性化しうる(Shariat - Madar et al., Blood, 108:192 - 199(2006))。接触活性化は、血栓症および炎症の制御に部分的に関与する表面介在性プロセスであり、線維素溶解性の、補体による、キニノーゲン/キニンのおよび他の液性または細胞性経路により少なくとも部分的に媒介される(参照として: Coleman, R., 「Contact Activation Pathway」, Hemostasis and Thrombosis, pp. 103 - 122, Lippincott Williams & Wilkins(2001); Schmaier, A.H., 「Contact Activation」, Thrombosis and Hemorrhage, pp. 105 - 128(1998))。接触活性化のシステムと血栓塞栓性疾患との生物学的関連は、第XII因子欠損マウスの表現型により支持される。より具体的には、第XII因子欠損マウスは、数種の血栓症モデルおよび脳卒中モデルにおいて血栓性血管閉塞から保護されており、第XII因子欠損マウスの表現型は第XII因子欠損マウスのものと同じであった(Renne et al., J. Exp. Med., 202:271 - 281(2005); Kleinschmitz et al., J. Exp. Med., 203:513 - 518(2006))。第XII因子が第XIIa因子より下流にあるという事実を、第XII因子および第XII因子欠損マウスの表現型が同じであることを考え合わせると、接触活性化のシステムがインビボにおいて第XII因子の活性化に重要な役割を果たすことが示唆される。

10

#### 【0119】

第XII因子は、トリプシン様セリンプロテアーゼの酵素前駆体であり、血漿中に比較的低濃度で存在している。内部R369 - I370結合でのタンパク質分解活性化により、重鎖(369個のアミノ酸)および軽鎖(238アミノ酸)が生じる。後者は、典型的なトリプシン様の触媒性3要素(H413、D464およびS557)を含有する。トロンビンによる第XII因子の活性化は、負に帯電した表面、特に活性化血小板の表面で起こると考えられている。血小板は、活性化された第XII因子に高親和性(0.8 nM)の特異的部位(130 - 500 / 血小板)を含む。活性化後、第XIIa因子は表面に結合した状態で留まり、第XI因子をその正常な高分子基質として認識する(Galiani, D., Trends Cardiovasc. Med., 10:198 - 204(2000))。

20

#### 【0120】

上記のフィードバック活性化メカニズムに加え、トロンピンは、フィブリンのC末端側のリシンおよびアルギニン残基を切断し、フィブリンの組織型プラスミノゲンアクチベーター(tPA)依存性プラスミノゲン活性化促進能を弱める血漿カルボキシペプチダーゼであるトロンピン活性化線溶阻害因子(TAFI)を活性化する。FXIIaに対する抗体の存在下において、血餅の分解は血漿TAFI濃度に依存することなくより迅速に起こる(Bouma, B. N. et al., Thromb. Res., 101:329 - 354(2001))。そのため、第XIIa因子の阻害剤は、抗凝固性および線維素溶解促進性であることが期待される。

30

#### 【0121】

第XII因子を標的とすることによる抗血栓塞栓性効果に関するさらなる証拠は、第XII因子欠損マウスから得られる。第XII因子を完全に欠損させることにより、塩化鉄(FeCl<sub>3</sub>)誘発性頸動脈血栓症からマウスが保護されることが示されている(Rosen et al., Thromb. Haemost., 87:774 - 777(2002); Wang et al., J. Thromb. Haemost., 3:695 - 702(2005))。また、第XII因子の欠損により、完全なプロテインC欠損の出生時致死性の表現型がレスキューされる(Chan et al., Amer. J. Pathology, 158:469 - 479(2001))。さらに、ヒト第XII因子に対するヒヒ交差反応性機能遮断抗体により、ヒヒは、動脈 - 静脈シャント血栓症から保護される(Gruber et al., Blood, 102:953 - 955(2003))。第XIIa因子の低分子阻害剤が抗血栓性作用を有する証拠が、米国特許公開番号第2004/0180855A1においても開示されている。照らし合わせると、これらの研究は、第XII因子を標的とすることにより、血栓性および血栓塞栓性疾患の罹患が低減する傾向にあることを示唆する。

40

#### 【0122】

遺伝学的証拠により、第XII因子が正常な止血には必要とされないことが示唆されてお

50

り、競合的な抗血栓性のメカニズムに比べて第XⅠ因子のメカニズムの優れた安全性プロファイルが暗示される。血友病A(第VⅠⅠⅠ因子の欠損)または血友病B(第ⅠⅩ因子の欠損)とは反対に、第XⅠ因子欠損(血友病C)を引き起こす第XⅠ因子遺伝子の変異は、術後出血または外傷後出血によって主として特徴付けられるが、特発性出血であることはまれであり、軽度から中等度の出血性素因しか引き起こさない。術後出血は殆どの場合、高濃度の内因性線維素溶解活性を有する組織(例えば、口腔および泌尿生殖器系)において起こる。大半の症例は、幸運なことに、出血の前病歴を伴わなくても術前のaPTT(内因系)の延長により特定される。

#### 【0123】

抗凝血療法としての第XⅠa因子阻害の高い安全性は、第XⅠ因子ノックアウトマウス(検出可能な第XⅠ因子タンパクが存在しない)が正常に発達し、通常の寿命を有するという事実によってさらに支持される。突発性出血の証拠は確認されていない。aPTT(内因系)は、遺伝子量依存的様式にて延長される。興味深いことに、血液凝固系の激しい刺激(尾の切断)後でさえ、出血時間は、野生型およびヘテロ接合性同腹仔に比べて有意に延びることはなかった(Gailani, D., *Frontiers in Bioscience*, 6: 201 - 207(2001); Gailani, D. et al., *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 8: 134 - 144(1997))。合わせると、これらの観察結果により、第XⅠa因子の高レベルの阻害は十分容認され得ることが示唆される。この事は、第XⅠⅠ因子を除く他の凝固因子の遺伝子を標的とした実験と対照的である。

#### 【0124】

インビボにおける第XⅠ因子の活性化は、C1阻害剤またはアルファ1アンチトリプシンとの複合体の形成により決定することができる。50人の急性心筋梗塞(AMI)の患者を用いる研究において、約25%の患者が複合体ELISAの正常値の上限を上回る値を有していた。この研究は、少なくともAMI患者の部分集団において、第XⅠ因子の活性化がトロンビン形成に関与することの証拠であると見做すことができる(Minnema, M.C. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 20: 2489 - 2493(2000))。別の研究により、冠動脈硬化症の程度と、アルファ1アンチトリプシンとの複合体化した第XⅠa因子との間で正の相関関係が確立されている(Murakami, T. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 15: 1107 - 1113(1995))。別の研究では、患者の中で90パーセント値を超える第XⅠ因子レベルが、静脈血栓症について危険性が2.2倍増大したと関連していた(Meijers, J.C.M. et al., *N. Engl. J. Med.*, 342: 696 - 701(2000))。

#### 【0125】

また、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)またはプロトロンビン時間(PT)アッセイなどのインビトロ凝血アッセイにて、既知のセリンプロテアーゼ阻害剤に比べて改善された活性を有する新たな化合物を見出すことが望ましい(aPTTおよびPTアッセイに関する記載は、Goodnight, S.H. et al., 「Screening Tests of Hemostasis」, *Disorders of Thrombin and Hemostasis: A Clinical Guide*, 2nd Edition, pp. 41 - 51, McGraw - Hill, New York(2001)を参照のこと)。

#### 【0126】

以下に例として挙げた1つまたは複数のカテゴリー: (a)経口バイオアベイラビリティ、半減期およびクリアランスを含めた薬物動態学的特徴; (b)薬理学的特徴; (c)投与必要量; (d)血中濃度の最高最低間特性を減少させる因子; (e)受容体に活性である薬物の濃度を上昇させる因子; (f)臨床における薬剤 - 薬剤間相互作用の不利益を減少させる因子; (g)有害な副作用の可能性を低減する因子(他の生物学的標的に対する選択性を含む); および(h)製造のコストまたは成否の可能性を改善する因子において、既知のセリンプロテアーゼ阻害剤に比べて有利かつ改善された特徴を有する化合物を見出すこともまた、望ましく、かつ好ましいが、これらに限定するものではない。

#### 【0127】

前臨床的な研究により、動脈および静脈血栓症のウサギおよびラットモデルにおいて、止血が維持される用量で、低分子第XⅠa因子阻害剤の著しい抗血栓効果が証明された(W

10

20

30

40

50

ong P.C. et al., Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 32(2):129 - 137(Aug. 2011); Schumacher, W. et al., Journal of Thrombosis and Haemostasis, 3(Suppl. 1): P 1228(2005); Schumacher, W.A. et al., Eur. J. Pharmacol., 167 - 174(2007)). さらに、特異的な第 X I a 因子阻害剤によるインビトロでの a P T T の長時間化は、本発明者らの血栓症モデルにおける効果の優れた予測因子である。かくして、インビトロでの a P T T 検査はインビボにおける効果の代替試験として用いることができる。F X I アンチセンス(A S O)を用いる前臨床および臨床試験は、出血を増加させずに、ワルファリンまたはエノキサパリンに比して様々な静脈および動脈性血栓症モデルに有効であると示される(Bueller et al., DOI: 10.1056/NEJMoa1405760(2014))。

【 0 1 2 8 】

本明細書中で用いられるように、「患者」なる語は全ての哺乳類を包含する。

【 0 1 2 9 】

本明細書中で用いられるように、「治療する」または「治療」は、哺乳類、特にヒトにおける疾患状態の治療を包含し、(a)疾患状態を阻害すること、即ち、その進行を停止させること；および/または(b)疾患状態を軽減すること、即ち、疾患状態の退縮を引き起こすことを包含する。

【 0 1 3 0 】

本明細書において使用されるように、「予防(prophylaxis)」は、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩または溶媒和物を患者に投与することにより、疾患状態のリスクを低下および/または最小にするための疾患状態の保護的治療ならびに/あるいは疾患状態の再発リスクの低下をいう。患者は、一般的な集団に比べて臨床的な疾患状態に罹患するリスクを増大させることが知られている因子に基づき予防的治療のために選択される。予防的治療のためには、臨床疾患状態は、呈示していても、またはまだ呈示されていなくてもよい。「予防」的治療は、(a)一次予防および(b)二次予防に分類できる。一次予防は、未だ臨床的な疾患状態を呈していない対象における治療と定義され、それに対して二次予防は、同じまたは類似の臨床的な疾患状態の2回目の出現を防止するものとして定義される。

【 0 1 3 1 】

本明細書において使用される通り、「防止」は、臨床的な疾患状態が出現する可能性を低減することを目的とした哺乳類、特にヒトにおける亜臨床的な疾患状態の防止的治療にまで及ぶ。患者は、一般的な集団に比べて臨床的な疾患状態に罹患するリスクを増大させることが知られている因子に基づき、防止的治療のために選択される。

【 0 1 3 2 】

本明細書中で用いられるように、「リスクの軽減」は、臨床的な疾患状態の発症率を低下させる治療にまで及ぶ。一次および二次予防の治療それ自体がリスクの軽減の例である。

【 0 1 3 3 】

「治療上の有効量」は、第 X I a 因子および/または血漿カリクレインを阻害しおよび/または本明細書中で提示される障害を予防もしくは治療するために単独でまたは併用して投与された場合に有効である本発明の化合物の量を包含すると意図される。併用に適用される場合、かかる用語は、組み合わせて、連続して、または同時に投与されるかで予防または治療効果をもたらす活性成分の組み合わせた量をいう。

【 0 1 3 4 】

「血栓症」なる語は、本明細書中で用いられるように、血栓の形成または出現；該血管により血液が供給される組織の虚血または梗塞を引き起こし得るような血管における凝血塊の形成をいう。「塞栓形成」なる語は、本明細書中で用いられるように、血流によりその堆積拠点に運搬された凝血塊または異物による動脈の突然の遮断をいう。「血栓塞栓形成」なる語は、本明細書中で用いられるように、血流によりその形成場所から運搬されて別の血管を塞ぐ血栓性物質による血管の閉塞をいう。「血栓塞栓性障害」なる語は、「血栓性」および「塞栓性」障害(上と同義)を含意する。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 3 5 】

「血栓塞栓性障害」なる語は、本明細書中で用いられるように、動脈性心血管系血栓塞栓性障害、静脈性心血管系または脳血管血栓塞栓性障害、および心臓内腔または末梢血液循環における血栓塞栓性障害を含む。「血栓塞栓性障害」なる語はまた、本明細書中で用いられるように、不安定狭心症もしくは他の急性冠症候群、心房細動、初回もしくは再発性心筋梗塞、虚血性突然死、一過性脳虚血発作、脳卒中、アテローム動脈硬化症、末梢性閉塞性動脈疾患、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠血栓、大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、ならびに血栓症を促進するような人工物の表面に血液が曝露されるような医療用インプラント、デバイス、または手法により生じる血栓症から選択される特定の障害を含むが、これらに限定するものではない。医療用インプラントまたはデバイスは、例えば、限定されないが、人工弁、人造弁、留置カテーテル、ステント、血液酸素付加装置、シャント、動脈ライン、心臓補助装置および人工心臓もしくは人工心内腔、ならびに血管移植片である。該治療は、例えば、限定されないが、心肺バイパス術、経皮的冠動脈形成術および血液透析である。別の実施態様において、「血栓塞栓性障害」なる語は、急性冠症候群、脳卒中、深部静脈血栓症および肺塞栓症を含む。

10

## 【 0 1 3 6 】

別の実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害(ここで、血栓塞栓性障害とは、不安定狭心症、急性冠症候群、心房細動、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、脳卒中、アテローム動脈硬化症、末梢性閉塞性動脈疾患、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠血栓、大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、ならびに医療用インプラント、デバイス、または血液が血栓症を促進する人工物の表面に曝されるような治療により引き起こされる血栓症から選択される)の治療方法を提供する。別の実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害(ここで、血栓塞栓性障害は、急性冠症候群、脳卒中、静脈血栓症、心房細動、ならびに医療用インプラントおよびデバイスにより引き起こされる血栓症から選択される)の治療方法を提供する。

20

## 【 0 1 3 7 】

別の実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害(ここで、血栓塞栓性障害は、不安定狭心症、急性冠症候群、心房細動、心筋梗塞、虚血性突然死、一過性脳虚血発作、脳卒中、アテローム動脈硬化症、末梢性閉塞性動脈疾患、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠血栓、大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、ならびに血液が血栓症を促進する医療用インプラント、デバイスまたは人工物の表面に曝されるような治療により引き起こされる血栓症から選択される)の一次予防のための方法を提供する。別の実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害(ここで、血栓塞栓性障害は、急性冠症候群、脳卒中、静脈血栓症、ならびに医療用インプラントおよびデバイスにより引き起こされる血栓症から選択される)の一次予防のための方法を提供する。

30

## 【 0 1 3 8 】

別の実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害(ここで、血栓塞栓性障害は、不安定狭心症、急性冠症候群、心房細動、再発性心筋梗塞、一過性脳虚血発作、脳卒中、アテローム動脈硬化症、末梢性閉塞性動脈疾患、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠血栓、大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、ならびに血液が血栓症を促進する医療用インプラント、デバイス、または人工物の表面に曝されるような治療により引き起こされる血栓症から選択される)の二次予防のための方法を提供する。別の実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害(ここで、血栓塞栓性障害は、急性冠症候群、脳卒中、心房細動および静脈血栓症から選択される)の二次予防のための方法を提供する。

40

## 【 0 1 3 9 】

「脳卒中」なる語は、本明細書中で用いられるように、総頸動脈、内頸動脈、または脳内動脈における閉塞性血栓により起こる塞栓性脳卒中またはアテローム血栓性脳卒中を意味する。

50



## 【 0 1 4 0 】

血栓症には、血管閉塞(例えば、バイパス手術後の)および再狭窄(例えば、経皮的冠動脈形成術中または後)が含まれることに留意されたい。血栓塞栓性障害は、例えば、限定されないが、アテローム動脈硬化症、外科手術または外科合併症、長期に亘る安静、心房細動、後天性血栓素因、癌、糖尿病、薬物療法またはホルモンの作用および妊娠合併症の病状により引き起こされることもある。

## 【 0 1 4 1 】

血栓塞栓性障害は、アテローム動脈硬化症の患者に併存することが多い。アテローム動脈硬化症の危険因子は、例えば、限定されないが、男性であること、年齢、高血圧、脂質障害、糖尿病である。アテローム動脈硬化症の危険因子は、同時に、アテローム動脈硬化症の合併症、即ち、血栓塞栓性障害の危険因子でもある。

10

## 【 0 1 4 2 】

同様に、心房細動は、しばしば血栓塞栓性障害を伴う。心房細動およびそれに続く血栓塞栓性障害の危険因子は、循環器疾患、リウマチ性心疾患、非リウマチ性僧帽弁疾患、高血圧性循環器疾患、慢性肺疾患、ならびに多岐に亘る様々な心臓の異常および甲状腺中毒症である。

## 【 0 1 4 3 】

真性糖尿病は、アテローム性動脈硬化症および血栓塞栓性障害と関連することが多い。より一般的な2型の危険因子には、それだけに限らないが、家族歴、肥満、運動不足、人種/民族性、空腹時血糖または糖負荷試験における異常の病歴、妊娠真性糖尿病の病歴もしくは「ビッグ・ベイベー」の分娩歴、高血圧、低HDLコレステロールおよび多嚢胞性卵巣症候群である。

20

## 【 0 1 4 4 】

先天性血栓素因の危険因子は、例えば、血液凝固因子の機能獲得型変異、または抗凝固性経路もしくは線維素溶解性経路の機能喪失型変異である。

## 【 0 1 4 5 】

血栓症は様々なタイプの腫瘍、例えば、膵臓癌、乳癌、脳腫瘍、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、消化器悪性腫瘍およびホジキン病または非ホジキンリンパ腫と関連している。近年の研究により、血栓症を伴う患者の頻度が一般集団において特定の癌タイプの頻度を反映することが示唆された(Levitan, N. et al., Medicine(Baltimore), 78(5): 285 - 291(1999); Levine M. et al., N. Engl. J. Med., 334(11): 677 - 681(1996); Blom, J.W. et al., JAMA, 293(6): 715 - 722(2005))。即ち、血栓症と関連する大部分の一般の癌は、男性においては、前立腺癌、結腸直腸癌、脳腫瘍および肺癌であり、女性においては、乳癌、卵巣癌および肺癌である。癌患者において見られる静脈血栓塞栓形成(VTE)速度は著しく高い。異なるタイプの腫瘍における様々なVTE速度は、患者集団の選択と関連している可能性が最も高い。血栓症のリスクを有する癌患者は、以下の危険因子のいずれかまたは全てを有する可能性がある: (i) 癌のステージ(即ち、転移していること)、(ii) 中心静脈カテーテルの存在、(iii) 外科手術および化学療法を含む抗癌療法、ならびに(iv) ホルモンおよび抗血管新生薬。故に、血栓塞栓性障害を予防するために進行した癌患者にヘパリンまたは低分子ヘパリンを投与することは臨床現場で一般的に行われることである。多くの低分子量ヘパリン製剤がこの目的のためにFDAに認可されている。

30

40

## 【 0 1 4 6 】

医療的な癌患者においてVTEの予防を考慮する際には3つの主要な臨床的状況が存在する: (i) 患者が長期間寝たきりであること; (ii) 外来患者が化学療法または放射線療法を受けていること; (iii) 患者が中心静脈カテーテルを留置されていること。未分画ヘパリン(UFH)および低分子量ヘパリン(LMWH)は、外科手術を受けた患者における有効な抗血栓剤である(Mismetti, P. et al., British Journal of Surgery, 88: 913 - 930(2001))。

## 【 0 1 4 7 】

A. インビトロアッセイ

50

血液凝固第X I a、V I I a、I X a、X a、X I I a因子、血漿カリクレインまたはトロンビンの阻害剤としての本発明の化合物の有効性は、それぞれ関連する精製セリンプロテアーゼおよび適当な合成基質を用いて決定することができる。関連するセリンプロテアーゼによる化学発光基質または蛍光基質の加水分解速度を、本発明の化合物の非存在下または存在下において測定した。基質の加水分解によりp N A (パラニトロアニリン)が放出され、それを4 0 5 n mにおける吸光度の増加を測定することにより分光光度的にモニターするか、あるいはA M C (アミノメチルクマリリン)の放出を、3 8 0 n mでの励起による4 6 0 n mでの発光の増加を測定することにより分光蛍光分析的にモニターした。阻害剤の存在下における吸光度または蛍光変化率の減少は酵素の阻害を意味する。かかる方法は当業者には周知のものである。このアッセイの結果は、阻害定数K iとして表す。

10

**【 0 1 4 8 】**

第X I a因子の測定は、p H 7 . 4における5 0 m M H E P E Sバッファ(1 4 5 m M N a C l、5 m M K C lおよび0 . 1 % P E G 8 0 0 0 (ポリエチレングリコール(JT Baker or Fisher Scientific)含有)中で行われた。測定は、最終濃度2 5 ~ 2 0 0 p M (Haematologic Technologies)の精製ヒト第X I a因子および0 . 0 0 0 2 ~ 0 . 0 0 1 Mの濃度の合成基質S - 2 3 6 6 (pyroGlu - Pro - Arg - pNA ; CHROMOGENIX(登録商標)またはAnaSpec)を用いて行った。

**【 0 1 4 9 】**

第V I I a因子の測定は、0 . 0 0 5 M塩化カルシウム、0 . 1 5 M 塩化ナトリウム、0 . 0 5 M H E P E Sバッファ(0 . 1 % P E G 8 0 0 0 含有, p H 7 . 5)中で行った。測定は、最終濃度0 . 5 ~ 1 0 n Mの精製ヒト第V I I a因子(Haematologic Technologies)または組み換えヒト第V I I a因子(Novo Nordisk)、1 0 ~ 4 0 n Mの濃度の組み換え可溶性組織因子および0 . 0 0 1 ~ 0 . 0 0 7 5 Mの濃度の合成基質H - D - I l e - P r o - A r g - p N A (S - 2288 ; CHROMOGENIX(登録商標)またはBMPM - 2 ; AnaSpec)を用いて行った。

20

**【 0 1 5 0 】**

第I X a因子の測定は、0 . 0 0 5 M塩化カルシウム、0 . 1 M塩化ナトリウム、0 . 0 0 0 0 0 1 Mレフルダン(Berlex)、0 . 0 5 M T R I S塩基および0 . 5 % P E G 8 0 0 0 (p H 7 . 4)中で行った。レフルダンは、市販のヒト第I X a因子製品中の少量のトロンビンを阻害するために加えられた。測定は、最終濃度2 0 ~ 1 0 0 n Mの精製ヒト第I X a因子(Haematologic Technologies)および0 . 0 0 0 4 ~ 0 . 0 0 0 5 Mの濃度の合成基質PCIXA2100 - B(CenterChem)またはPefalfluor IXa 3688(H-D-Leu-Ph ' Gly-Arg-AMC ; CenterChem)を用いて行った。

30

**【 0 1 5 1 】**

第X a因子の測定は、0 . 1 M リン酸ナトリウムバッファ(p H 7 . 5、0 . 2 M 塩化ナトリウムおよび0 . 5 % P E G 8 0 0 0 含有)中で行った。測定は、最終濃度1 5 0 ~ 1 0 0 0 p Mの精製ヒト第X a因子(Haematologic Technologies)および0 . 0 0 0 2 ~ 0 . 0 0 0 3 5 Mの濃度の合成基質S - 2 2 2 2 (Bz-Ile-Glu(gamma-OMe, 50%)-Gly-Arg-pNA ; CHROMOGENIX(登録商標))を用いて行った。

40

**【 0 1 5 2 】**

第X I I a因子の測定は、0 . 0 5 M H E P E Sバッファ(p H 7 . 4、0 . 1 4 5 M N a C l、0 . 0 5 M K C lおよび0 . 1 % P E G 8 0 0 0 含有)中で行った。測定は、最終濃度4 n Mの精製ヒト第X I I a因子(American Diagnostica)および0 . 0 0 0 1 5 Mの濃度の合成基質SPECTROZYME(登録商標)#312(H - D - CHT - Gly - L - Arg - pNA.2AcOH ; American Diagnostica)を用いて行った。

**【 0 1 5 3 】**

血漿カリクレインの測定は、0 . 1 Mリン酸ナトリウムバッファ(p H 7 . 5、0 . 1 ~ 0 . 2 M塩化ナトリウムおよび0 . 5 % P E G 8 0 0 0 含有)中で行った。測定は、最終濃度2 0 0 p Mの精製ヒト血漿カリクレイン(Enzyme Research Laboratories)および0 . 0 0 0 0 8 ~ 0 . 0 0 0 4 Mの濃度の合成基質S-2302(H-(D)-Pro-Phe-Arg-pNA ; CHROMOGENIX(登録商標))を用いて行った。

50

IX(登録商標))を用いて行った。

【0154】

トロンビンの測定は、0.1 Mリン酸ナトリウムバッファー(pH 7.5、0.2 M塩化ナトリウムおよび0.5%PEG 8000含有)中で行った。測定は、最終アッセイ濃度200~250 pMの精製ヒトアルファトロンビン(Haematologic Technologies or Enzyme Research Laboratories)および0.0002~0.0004 Mの濃度の合成基質S-2366(pyroGlu-Pro-Arg-pNA; CHROMOGENIX(登録商標)またはAnaSpec)を用いて行った。

【0155】

各プロテアーゼによる基質の加水分解のミカエリス定数 $K_m$ は、25 または37 で阻害剤の不存在の下で決定した。 $K_i$ 値は、プロテアーゼを阻害剤の存在下において基質と反応させることにより決定した。反応は、20~180分間(時間はプロテアーゼに依存する)行い、速度(時間に対する吸光度または蛍光変化の割合)を測定した。以下の関係を用いて、 $K_i$ 値を算出した：

$$(V_{max} * S) / (K_m + S);$$

結合部位が1個の場合の競合阻害剤について、

$$(v_o - v_s) / v_s = I / (K_i * (1 + S / K_m)); \text{または}$$

$$v_s / v_o = A + ((B - A) / (1 + (IC_{50} / (I))^n)) \text{であり；および}$$

競合阻害剤については、 $K_i = IC_{50} / (1 + S / K_m)$ であり、  
式中、

$v_o$  は、阻害剤の非存在下におけるコントロールの速度であり；

$v_s$  は、阻害剤の存在下における速度であり；

$V_{max}$  は、最大反応速度であり；

$I$  は、阻害剤濃度であり；

$A$  は、残存最小活性(通常は0に固定)であり；

$B$  は、残存最大活性(通常は1.0に固定)であり；

$n$  は、ヒル係数(潜在的な阻害剤結合部位の数および協同性の尺度)であり；

$IC_{50}$  は、アッセイ条件下において50%の阻害が得られる阻害剤濃度であり；

$K_i$  は、酵素-阻害剤複合体の解離定数であり；

$S$  は、基質濃度であり；

$K_m$  は基質のミカエリス定数である。

【0156】

化合物の選択性は、所与のプロテアーゼの $K_i$ 値と目的とするプロテアーゼの $K_i$ 値の比を取るにより評価し得る(即ち、FXIa対プロテアーゼPの選択性=プロテアーゼPについての $K_i$  / FXIaについての $K_i$ )。選択性の比>20を有する化合物を選択的であると見做す。

【0157】

血液凝固の阻害剤としての本発明の化合物の有効性は、標準的な凝固アッセイまたは改変された凝固アッセイを用いて決定することができる。阻害剤の存在下における血漿凝固時間の延長は、抗血液凝固作用の指標となる。相対的血液凝固時間は、阻害剤存在下における血液凝固時間を阻害剤非存在下における血液凝固時間で割ったものである。このアッセイの結果は、血液凝固時間をそれぞれ1.5倍または2倍まで延長させることに必要な阻害剤濃度として、各々 $IC_{1.5x}$ または $IC_{2x}$ として表してもよい。 $IC_{1.5x}$ または $IC_{2x}$ は、 $IC_{1.5x}$ または $IC_{2x}$ に及ぶ阻害剤濃度を用いた、相対的血液凝固時間と阻害剤濃度のプロットの線形補間により求められる。

【0158】

血液凝固時間は、クエン酸塩を添加した正常ヒト血漿および多くの実験動物(例えば、ラットまたはウサギ)から得た血漿を用いて決定する。化合物を10 mM DMSOストックから始めて血漿に希釈する。DMSOの最終濃度は2%未満とする。結晶凝固アッセイは、自動血液凝固測定装置(Sysmex, Dade-Behring, Illinois)で行われる。同様に、血液凝固時間は、本発明の化合物を投与した実験動物またはヒトから求めることができる。

## 【0159】

活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)は、ACTIN(登録商標)(Dade - Behring, Illinois)を用いて添付説明書の指示に従い決定する。血漿(0.05 mL)を37 で1分間加熱する。ACTIN(登録商標)(0.05 mL)を該血漿に加え、さらに2～5分間インキュベートする。塩化カルシウム(25 mM、0.05 mL)を、反応混合物に加えて凝固を開始させる。血液凝固時間は、塩化カルシウムを添加した瞬間から血餅が検出されるまでの時間(秒)である。

## 【0160】

プロトロンビン時間(PT)は、トロンボプラスチン(Innovin, Dade - Behring, Illinois)を用いて添付説明書の指示に従い決定する。血漿(0.05 mL)を37 で1分間加熱する。トロンボプラスチン(0.1 mL)を該血漿に加えて凝固を開始させる。血液凝固時間は、トロンボプラスチンを添加した瞬間から血餅が検出されるまでの時間(秒)である。

## 【0161】

キモトリプシン測定を、pH 7.4で50 mM HEPES緩衝液中[145 mM NaCl、5 mM KClおよび0.1% PEG 8000(ポリエチレングリコール; JT Baker or Fisher Scientific)を含有する]で行なった。測定は、終濃度が0.2～2 nM(Calbiochem)のヒト精製トリプシンおよび0.0005～0.005 Mの濃度の合成基質S-2586(メトキシ-スクシニル-Arg-Pro-Tyr-pNA; Chromogenix)を用いて行なった。

## 【0162】

トリプシン測定を、7.5のpHで0.1 M リン酸ナトリウム緩衝液中[0.2 M 塩化ナトリウムおよび0.5% PEG 8000を含有する]でおこなった。測定は、0.1～1 nMの最終アッセイ濃度のヒト精製トリプシン(Sigma)および0.0005～0.005 Mの濃度の合成基質S-2222(Bz-Ile-Glu(-OMe, 50%)-Gly-Arg-pNA; Chromogenix)を用いて行なった。

## 【0163】

以下に開示される例示の実施例を、前記の第XIa因子アッセイで評価し、第XIa因子阻害活性を有することを見出した。 $\leq 10 \mu\text{M}$ (10000 nM)の範囲の第XIa因子阻害活性(Ki値)が観察された。

## 【0164】

以下に開示される例示の実施例を、上記した血漿カリクレインアッセイで試験すると、幾つかの実施例は第XIa因子および血漿カリクレイン阻害活性の双方を有していた。血漿カリクレイン阻害活性が、Ki値 $\leq 10 \mu\text{M}$ (10000 nM)として観察されたそれらの実施例について、阻害活性が報告された。

## 【0165】

## B. インビボアッセイ

本発明の化合物の抗血栓剤としての有効性を、関連するインビボ血栓症モデル(インビボでの電気誘発頸動脈血栓症モデルおよびインビボでのウサギ動静脈シャント血栓症モデルを含む)を用いて決定した。

## 【0166】

## a. インビボ電気誘発頸動脈血栓症(ECT)モデル

Wong et al. (J. Pharmacol. Exp. Ther., 295: 212-218(2000))により記述されたウサギECTモデルを、本研究に用いることができる。ニュージーランド白ウサギをケタミン(50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM)およびキシラジン(10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM)で麻酔した。これらの麻酔剤は、必要に応じて補填する。血流をモニターするため、電磁血流プローブを単離した頸動脈のセグメント上に置いた。試験薬またはビヒクルを、血栓症の誘起前または誘起後に投与した(静脈内、腹腔内、皮下、または経口)。血栓症誘起前の薬剤投与は、試験薬の血栓形成リスクの予防および低減能をモデルとするために用いられ、一方誘起後の薬剤投与は、既存の血栓性疾患の治療能をモデルとするために用いられた。血栓形成は、頸動脈を外部からステンレススチールの複極

10

20

30

40

50

式電極により 4 mA で 3 分間電気刺激することにより誘発した。血栓誘発性の閉塞をモニターするため、頸動脈血流を 90 分間継続的に測定した。90 分間の総頸動脈血流を、台形公式により算出した。次いで、90 分間の総頸動脈血流を総コントロール頸動脈血流のパーセントに変換することにより 90 分間の平均頸動脈血流を求めたが、これはコントロールの血流が 90 分間継続して維持された場合の結果である。化合物の  $ED_{50}$  (90 分間の平均頸動脈血流を、コントロールの 50 % 増加させる投与量) を、ヒルのシグモイド型  $E_{max}$  方程式を用いた非線形最小二乗回帰プログラムにより推定した (DeltaGraph ; SPSS Inc., Chicago, IL)。

#### 【0167】

##### b. インビボウサギ動静脈 (AV) シャント血栓症モデル

Wong et. al (Wong, P.C. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 292 : 351 - 357 (2000)) により記述されたウサギ AV シャントモデルをこの研究に用いることができる。オスニューージーランド白ウサギをケタミン ( $50 \text{ mg/kg} + 50 \text{ mg/kg/h IM}$ ) およびキシラジン ( $10 \text{ mg/kg} + 10 \text{ mg/kg/h IM}$ ) で麻酔した。これらの麻酔剤は、必要に応じて補填する。大腿動脈、頸静脈および大腿静脈を、単離し、カテーテル処置した。生理食塩水を満たした AV シャント装置を、大腿動脈および大腿静脈カニューレに連結した。AV シャント装置はタイゴンチューブ (長さ = 8 cm ; 内径 = 7.9 mm) の外部部品およびチューブ (長さ = 2.5 cm ; 内径 = 4.8 mm) の内部部品から構成される。AV シャントはまた、8 cm の長さの 2 - 0 絹糸 (Ethicon, Somerville, NJ) も含んでいる。血流は大腿動脈から AV シャントを介して大腿静脈に流れる。血流を絹糸に曝すことにより、著しい血栓の形成が誘発される。40 分後、該シャントを取り外し、血栓で覆われた絹糸の重量を秤量する。試験薬またはビヒクルは、AV シャント開口前または開口後に投与される (静脈内、腹腔内、皮下、または経口)。血栓形成の阻害パーセントは、各投与群について決定される。 $ID_{50}$  値 (血栓形成の 50 % 阻害が得られる投与量) は、ヒルのシグモイド型  $E_{max}$  方程式を用いた非線形最小二乗回帰プログラムにより推定される (DeltaGraph ; SPSS Inc., Chicago, IL)。

#### 【0168】

これらの化合物の抗炎症効果は、C1 - エステラーゼインヒビター欠損マウスを用いたエバンスブルー色素の血管外漏出アッセイにより立証することができる。このモデルでは、マウスに本発明の化合物を投与し、エバンスブルー色素を尾静脈投与し、エバンスブルー色素の血管外漏出を組織抽出液の分光光度的解析により測定する。

#### 【0169】

本発明の化合物の全身性炎症反応症候群 (例えば、オンポン心血管治療で見られる) の軽減または予防能は、インビトロ灌流システム、またはイヌおよびヒヒを含む大きな動物におけるオンポン外科手術法により測定することができる。本発明の化合物による利益を評価するリードアウトは、例えば、血小板損失の軽減、血小板 / 白血球細胞複合体の減少、血漿中の好中球エラストラーゼレベルの減少、補体因子活性化の低減、ならびに接触活性化タンパク質 (血漿カリクレイン、第 XI 因子、第 XI 因子、高分子量キニノーゲン、C1 - エステラーゼインヒビター) の活性化および / または消費の減少である。

#### 【0170】

本発明の化合物はまた、別のセリンプロテアーゼ、特にヒトトロンビン、ヒト血漿カリクレインおよびヒトプラスミンの阻害剤としても有用である可能性がある。それらの阻害作用のため、これらの化合物は生理的反応、例えば、血液凝固、線維素溶解、血圧の制御および炎症、ならびに上記の種類の酵素により触媒される創傷治癒の予防または治療に用いられる。特に、該化合物は上記のセリンプロテアーゼのトロンビン活性の上昇に起因する疾患、例えば、心筋梗塞の治療薬として、ならびに診断および他の商用目的のために血液を血漿に加工する際の抗凝固剤としての有用性を有する。

#### 【0171】

##### v. 医薬組成物、製剤および合剤

本発明の化合物は、錠剤、カプセル剤 (それぞれ、徐放性製剤または放出遅延製剤を含

10

20

30

40

50

む)、丸剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁液、シロップ剤および乳剤といった経口投与剤形で投与することができる。それらはまた、静脈内(ボラスまたは点滴)、腹腔内、皮下、または筋肉内剤形の全て製剤学分野の当業者に周知である投与剤形を用いて投与することができる。それらはそれ自体単独で投与されてもよいが、通常、投与経路および標準的な製剤学的基準に基づき選択される医薬的担体と共に投与されるであろう。

#### 【0172】

「医薬組成物」なる語は、本発明の化合物を少なくとも1つのさらなる医薬的に許容される担体と組み合わせて含む組成物を意味する。「医薬的に許容される担体」は、投与経路および投与剤形の性質に依存する、哺乳類、特にヒトへの生理活性薬剤の送達分野で一般的に許容される媒体、例えば、アジュバンド、希釈剤などの賦形剤もしくはビヒクル、保存料、増量剤、流動性制御剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味料、香料、芳香剤、抗菌剤、抗真菌剤、滑沢剤および分散剤を意味する。医薬的に許容される担体は、当業者に周知の数多くの因子に従い製剤化される。これらは、例えば、限定されないが、製剤化される活性薬剤の種類および性質；薬剤を含む組成物を投与する対象；該組成物の意図される投与経路；目標の治療指標である。医薬的に許容される担体は、水性および非水性の液体媒体、ならびに様々な固形および半固形の投与剤形を含む。かかる担体は、活性成分に加えて数多くの異なる成分および添加剤を含み得、かかるさらなる成分は、当業者に周知の様々な理由、例えば、活性薬剤の安定化、結合剤などの理由で該生成物剤に含まれる。適切な医薬的に許容される担体およびそれらの選択に関する因子に関する記述は、容易に入手できる様々な情報源、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition(1990)に見られる。

#### 【0173】

本発明の化合物の用量レジメンは、当然のことながら、特定の薬剤の薬物動態学的性質ならびにその投与方法および投与経路；レシピエントの種、年齢、性別、健康状態、医学的状态および体重；症状の性質および度合い；現在行われている治療の種類；治療頻度；投与経路、患者の腎機能および肝機能、ならびに目的とする効果といった周知の因子に依存して異なる。医師または獣医師は、血栓塞栓性障害を予防、対抗、またはその進行を停止させるために必要な薬剤の有効量を決定、処方することができる。

#### 【0174】

一般的な指標として、各活性成分の1日あたりの経口投与量は、指示された効果に用いる場合、1日あたり約0.001から約1000mg/kg体重、好ましくは約0.01から約100mg/kg体重、最も好ましくは約0.1から約20mg/kg/日の範囲にある。静脈内投与の場合、もっとも好ましい用量は持続静注において約0.001から約10mg/kg/分の範囲にある。本発明の化合物は1日あたり単回投与でもよく、あるいは、1日あたりの総用量を1日2、3、または4回に分割した用量で投与してもよい。

#### 【0175】

本発明の化合物はまた、非経口投与(例えば、静脈内、動脈内、筋肉内もしくは皮下)で投与されてもよい。静脈内または動脈内投与される場合、投与量は連続的または断続的に投与されてもよい。さらに、製剤は、活性薬理成分を徐放するために筋肉内または皮下送達用を開発されてもよい。一の実施形態において、医薬組成物は、固体製剤、例えばそのまま使用できる噴霧乾燥組成物、または医師または患者が使用する前に溶媒および/または希釈剤をそこに加えて使用できる噴霧乾燥組成物である。

#### 【0176】

本発明の化合物は、適切な経鼻用ビヒクルを局所的に用いた経鼻投与剤形、または経皮パッチを用いた経皮経路で投与することができる。経皮送達システムの剤形で投与される場合、用量の投与は、当然のことながら、用量レジメンを通して断続的ではなく連続的なものとなる。

#### 【0177】

該化合物は、典型的には、意図される投与剤形、例えば、経口錠剤、カプセル剤、エリ

10

20

30

40

50

キシル剤およびシロップ剤などに基づき、一般的な製剤学的基準に一致して適切に選択される適切な医薬的希釈剤、賦形剤または担体(本明細書中では医薬的担体と総称する)との混合物において投与される。

【0178】

例えば、錠剤またはカプセル剤の剤形における経口投与では、活性薬剤成分は経口用の無毒な医薬的に許容される不活性な担体、例えば、ラクトース、デンプン、スクロース、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトールなどと組み合わせて投与することができ；液剤の剤形の経口投与では、経口薬剤成分は任意の経口用の無毒な医薬的に許容される不活性な担体、例えば、エタノール、グリセロール、水などと組み合わせて投与することができる。さらに、望ましいまたは必要な場合、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色料もまた、混合物に組み込まれてもよい。適切な結合剤は、例えば、デンプン、ゼラチン、グルコースもしくはベータ-ラクトースといった天然糖、トウモロコシ甘味料、天然もしくは合成ゴム(アカシア粘液、トラガカントもしくはアルギン酸ナトリウムなど)、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどである。これらの投与剤形に用いられる滑沢剤は、例えば、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどである。崩壊剤は、例えば、限定されないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどである。

【0179】

本発明の化合物はまた、小さな単膜小胞、大きな単膜小胞および多重膜小胞などといったリポソーム送達システムの剤形において投与することができる。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミン、またはホスファチジルコリンといった種々のリン脂質から調製することができる。

【0180】

本発明の化合物はまた、標的指向化が可能な薬剤単体としての可溶性ポリマーと組み合わせて投与されてもよい。かかるポリマーは、例えば、ポリビニルピロリドン、ピラン共重合体、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノールまたはパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシド-ポリリジンである。さらに、本発明の化合物は、薬剤の放出制御の達成に有用な種類の生物分解性ポリマー類、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸およびポリグリコール酸の共重合体、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル類、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアシレートおよびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロック共重合体と組み合わせて投与されてもよい。固溶体は固体分散体とも称される。ある実施態様において、本明細書に記載の化合物を噴霧乾燥分散体(SDD)として処方する。SDDはポリマーマトリックス中の薬物の単相非晶質分子分散体である。それは薬物およびポリマーを溶媒(例えば、アセトン、メタノール等)に溶解させ、該溶液を噴霧乾燥させることにより調製される固溶体である。溶滴から溶媒が速やかに蒸発し、ポリマーと薬物の混合物が固化し、薬物が非晶質分子分散体として非晶質形態中に捕捉される。

【0181】

投与に適した投与剤形(医薬組成物)は、用量単位当たり約1ミリグラムから約1000ミリグラムの活性成分を含んでいてもよい。これらの医薬組成物において、活性成分は、一般的に、該医薬組成物の総重量の約0.1~95重量%の量において存在するであろう。

【0182】

ゼラチンカプセルは活性成分および粉末の担体、例えば、ラクトース、デンプン、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などを含んでいてもよい。同様の希釈剤が圧縮錠剤の製造に用いることができる。錠剤およびカプセル剤は共に、長時間に亘り薬剤の継続的な放出を提供する徐放性製剤として製造されてもよい。圧縮錠剤は、

任意の不快な味をマスクするために糖衣またはフィルムコーティングされてもよく、あるいは、胃腸管において選択的に分解されるために腸溶性コーティングが施されてもよい。

【0183】

経口投与用の液剤の剤形は患者の服薬の向上のため、着色料および香料を含んでもよい。

【0184】

一般的に、水、適切な油脂、生理食塩水、デキストロース(グルコース)水溶液および関連する糖の溶液、ならびにプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなどのグリコール類は、非経口溶液の適切な担体である。非経口投与用の溶液は、活性成分の水溶性の塩、適切な安定化剤および必要な場合、緩衝物質を含んでいてもよい。亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、またはアスコルビン酸は、単独または組み合わせにおいて、適切な安定化剤である。クエン酸およびその塩、ならびにEDTAナトリウムも用いられる。さらに、非経口溶液は、塩化ベンザルコニウム、メチル-またはプロピルパラベンおよびクロロブタノールなどの防腐剤を含んでいてもよい。

【0185】

適切な医薬的担体は、この分野の標準的なテキストであるRemington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Companyに記載される。

【0186】

本発明の化合物が別の抗凝固剤と組み合わせられる場合、例えば、日用量は患者の体重1kgあたり約0.1から約100ミリigramの本発明の化合物および約0.1から約100ミリigramの別の抗凝固剤となろう。経口投与錠剤の場合、一般的に、本発明の化合物は約5から約300ミリigram/投与単位、第2の抗凝固剤は約1から約500ミリigram/投与単位で存在する。

【0187】

本発明の化合物が抗血小板薬と組み合わせられて投与される場合、一般的な指標として、典型的には日用量は患者の体重1キログラムあたり約0.01~約300ミリigramの本発明の化合物および約50から約150ミリigramの抗血小板薬、好ましくは約0.1~約4ミリigramの本発明の化合物および約1から約3ミリigramの抗血小板薬となろう。

【0188】

本発明の化合物が血栓溶解剤と組み合わせられて投与される場合、典型的には、日用量は、患者の体重1キログラムあたり約0.1~約100ミリigramの本発明の化合物になり、血栓溶解剤に関しては、本発明の化合物と組み合わせられる場合、単独で投与される場合の通常の用量を約50~80%減らしてもよい。

【0189】

特に単一投与単位として提供される場合、組み合わせられた活性成分間の化学的相互作用が起こる可能性がある。このため、本発明の化合物および第2の治療薬が、単一の投与単位に組み合わせられる場合、それらは、活性成分が単一の投与単位に組み合わせられるが、活性成分間の物理的接触は最小限に抑えられる(即ち、軽減される)ように単一投与単位に製剤化される。例えば、1つの活性成分が腸溶性コーティングされてもよい。1つの活性成分を腸溶性コーティングすることにより、組み合わせられた活性成分間の物理的接触が最小限となるだけでなく、これらの成分の1つが胃で放出されずに小腸で放出されるようになり、これらの成分の1つを胃腸管内において放出制御することが可能となる。活性成分の1つは、胃腸管内を通して持続放出に作用し、組み合わせられた活性成分の物理的接触を最小限にするように働く物質によりコーティングされてもよい。さらに、持続放出成分は、該成分の放出が小腸でのみ起こるようにさらに腸溶性コーティングされてもよい。さらなる別のアプローチは、1つの成分を持続および/または腸放出ポリマーでコーティングし、活性成分をさらに分離するため、他の成分を低粘度グレードのヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)もしくは当業者に周知の別の物質などのポリマーでコーティングした組み合わせ製品の製剤に関連する。該ポリマーコーティングは、他の成分との相互作用に対するさらなるバリアーを形成するように機能する。



## 【0190】

本発明の組み合わせ製剤における成分間の接触を最小限にするためのこれらの方法ならびに別の方法は、単一投与剤形で投与されるか、または別々の剤形だが同時に同じ方法で投与されるかにかかわらず、本開示に触れた当業者には容易に明らかとなる。

## 【0191】

別の実施態様において、本発明は、カリウムチャネル開口薬、カリウムチャネル遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、 $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交換輸送体阻害剤、抗不整脈薬、抗アテローム硬化薬、抗凝固剤、抗血栓剤、血栓溶解促進剤、フィブリノーゲンアンタゴニスト、利尿薬、降圧剤、 $\text{ATPase}$ 阻害剤、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ阻害剤、抗糖尿病薬、抗炎症薬、抗酸化剤、血管新生モジュレーター、骨粗鬆症治療薬、ホルモン補充療法、ホルモン受容体モジュレーター、経口避妊薬、抗肥満薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗増殖薬、抗腫瘍薬、抗潰瘍薬および胃食道逆流症治療薬、成長ホルモン剤および/または成長ホルモン分泌促進薬、甲状腺ホルモン模倣薬、感染症治療薬、抗ウィルス薬、抗菌薬、抗真菌薬、コレステロール/脂質低下薬および脂質プロファイル療法ならびに虚血前処理および/または心筋スタニングを模倣する薬剤またはそれらの組み合わせから選択されるさらなる治療薬を含む医薬組成物を提供する。

10

## 【0192】

別の実施態様において、本発明は、抗不整脈薬、降圧薬、抗凝固剤、抗血小板薬、トロンビン阻害剤、血栓溶解剤、線維素溶解薬、カルシウムチャネル遮断薬、カリウムチャネル遮断薬、コレステロール/脂質低下薬またはそれらの組み合わせから選択されるさらなる治療薬を含む医薬組成物を提供する。

20

## 【0193】

別の実施態様において、本発明は、ワルファリン、未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、合成5糖類、ヒルジン、アルガトロバン、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、スリンダク、インドメタシン、メフェナム酸塩、ジピリダモール、ドロキシカム、ジクロフェナク、スルフィンピラゾン、ピロキシカム、チクロピジン、クロピドグレル、チロフィバン、エプチフィパチド、アブシキシマブ、メラガトラン、キシメラガトラン、ジスルファトヒルジン、組織プラスミノーゲンアクチベーター、改変型組織プラスミノーゲンアクチベーター、アニストレプラーゼ、ウロキナーゼおよびストレプトキナーゼ、またはそれらの組み合わせから選択される治療薬を含む医薬組成物を提供する。

30

## 【0194】

別の実施態様において、本発明は、さらなる治療薬が、ACE阻害剤、 $\text{AT}-1$ 受容体アンタゴニスト、ベータ-アドレナリン受容体アンタゴニスト、ETA受容体アンタゴニスト、デュアルETA/AT-1受容体アンタゴニスト、レニン阻害剤(アリスケリン)およびバソペプチダーゼ阻害剤から選択される降圧薬、 $\text{I}_{\text{K}_{\text{ur}}}$ 阻害剤類から選択される抗不整脈薬、トロンビン阻害剤、アンチトロンビン-I II Iアクチベーター、ヘパリン補助因子IIアクチベーター、他の第XIa因子阻害剤、他のカリクレイン阻害剤、プラスミノーゲンアクチベーターインヒビター(PAI-1)アンタゴニスト、トロンビン活性化線溶阻害因子(TAFI)阻害剤、第VIIa因子阻害剤、第IXa因子阻害剤および第Xa因子阻害剤から選択される抗凝固剤、またはGPIIb/IIIa遮断薬、GPIIb/IX遮断薬、プロテアーゼ活性化受容体1(PAR-1)アンタゴニスト、プロテアーゼ活性化受容体4(PAR-4)アンタゴニスト、プロスタグランジンE2受容体EP3アンタゴニスト、コラーゲン受容体アンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ-III阻害剤、P2Y<sub>1</sub>受容体アンタゴニスト、P2Y<sub>12</sub>アンタゴニスト、トロンボキサン受容体アンタゴニスト、シクロオキシゲナーゼ-1阻害剤およびアスピリンから選択される抗血小板薬、またはそれらの組み合わせから選択されるものである医薬組成物を提供する。

40

## 【0195】

別の実施態様において、本発明は、さらなる治療薬が、抗血小板薬またはその組み合わせである医薬組成物を提供する。

50

## 【0196】

別の実施態様において、本発明は、さらなる治療薬が、抗血小板薬クロピドグレルである医薬組成物を提供する。

## 【0197】

本発明の化合物は、単独で投与されてもよく、あるいは1つまたはそれ以上のさらなる治療薬と組み合わせて投与されてもよい。「組み合わせで投与される」または「組み合わせ療法」により、本発明の化合物および1つまたはそれ以上のさらなる治療薬が治療される哺乳類に併用されることを意味する。組み合わせで投与される場合、各成分は同時または時間差で任意の順序において異なる時点で投与されてもよい。故に、各成分は、別々であるが目的の治療効果が提供されるに十分に近接した間隔にて投与されてもよい。

10

## 【0198】

本発明の化合物と組み合わせて投与することができる化合物は、例えば、限定されないが、抗凝固剤、抗トロンビン薬、抗血小板薬、線維素溶解促進薬、脂質低下薬、降圧薬および抗虚血薬である。

## 【0199】

本発明の化合物と組み合わせて用いられ得る他の抗凝固剤(または血液凝固阻害剤)は、例えば、ワルファリン、ヘパリン(未分画ヘパリンまたはいずれの市販の低分子量ヘパリン、例えば、LOVENOX(登録商標))、合成5糖類、直接作動性トロンビン阻害剤(ヒルジンおよびアルガトロバン)、ならびに他の第V I I a 因子阻害剤、第I X a 因子阻害剤、第X a 因子阻害剤(例えば、ARIXTRA(登録商標)、アピキサバン、リバロキサバン、L Y - 5 1 7 7 1 7、D U - 1 7 6 b、D X - 9 0 6 5 a、ならびにW O 9 8 / 5 7 9 5 1、W O 0 3 / 0 2 6 6 5 2、W O 0 1 / 0 4 7 9 1 9 およびW O 0 0 / 0 7 6 9 7 0 で開示されるもの)、第X I a 因子阻害剤、ならびに当業者に周知の活性化T A F I 阻害剤およびP A I - 1 阻害剤である。

20

## 【0200】

「抗血小板薬(または血小板阻害薬)」なる語は、本明細書中で用いられるように、例えば、血小板の凝集、接着または顆粒内容物分泌を阻害することにより血小板の機能を阻害する薬剤を意味する。かかる薬剤は、例えば、限定されないが、様々な周知の非ステロイド性抗炎症薬(N S A I D)(アセトアミノフェン、アスピリン、コデイン、ジクロフェナク、ドロキシカム、フェンタニル、イブプロフェン、インドメタシン、ケトロラク、メフェナム酸塩、モルヒネ、ナプロキセン、フェナセチン、ピロキシカム、スフェンタニル、スルフィンピラゾン、スリダク)およびその医薬的に許容される塩またはプロドラッグである。N S A I D の内、アスピリン(アセチルサリチル酸またはA S A)およびピロキシカムが好ましい。他の適切な血小板阻害薬は、例えば、糖タンパク質I I b / I I I a アンタゴニスト(例えば、チロフィバン、エプチフィバチド、アブシキシマブおよびインテグレリン)、トロンボキサン - A 2 - 受容体アンタゴニスト(例えば、イフェトロバン)、トロンボキサンA - シンターゼ阻害剤、ホスホジエステラーゼ - I I I (P D E - I I I) 阻害剤(例えば、ジピリダモール、シロスタゾール)およびP D E - V 阻害剤(例えば、シルデナフィル)、プロテアーゼ活性化受容体1(P A R - 1)アンタゴニスト(例えば、E - 5 5 5 5、S C H - 5 3 0 3 4 8、S C H - 2 0 3 0 9 9、S C H - 5 2 9 1 5 3 およびS C H - 2 0 5 8 3 1)、ならびにそれらの医薬的に許容される塩またはプロドラッグである。

30

40

## 【0201】

本発明の化合物と、または本発明の化合物およびアスピリンと組み合わせて用いられ得る適切な抗血小板薬の例は、A D P (アデノシン二リン酸)受容体アンタゴニスト、好ましくはプリン受容体P 2 Y <sub>1</sub> およびP 2 Y <sub>12</sub> のアンタゴニストであり、P 2 Y <sub>1</sub> がより好ましい。好ましいP 2 Y <sub>12</sub> 受容体アンタゴニストは、例えば、クロピドグレル、チクロピジン、プラスグレル、チカグレロールおよびC a n g r e l o r、ならびにそれらの医薬的に許容される塩またはプロドラッグである。使用に際し、アスピリンに比べて胃腸管に対する影響が穏やかであることが知られているため、チクロピジンおよびクロピドグレ

50

ルも好ましい化合物である。クロピドグレルがさらに好ましい薬剤である。

【0202】

好ましい例は、本発明の化合物、アスピリンおよび別の1つの抗血小板薬の3つを組み合わせたものである。好ましくは、抗血小板薬はクロピドグレルまたはプラスグレルであり、より好ましくは、クロピドグレルである。

【0203】

「トロンビン阻害剤(または抗トロンビン薬)」なる語は、本明細書中で用いられるように、セリンプロテアーゼトロンビンの阻害剤を意味する。トロンビンを阻害することにより、様々なトロンビンを介したプロセス、例えば、トロンビンを介した血小板の活性化(即ち、例えば、血小板凝集および/またはセロトニンを含む血小板顆粒内容物の分泌)および/またはフィブリンの形成が妨害される。数多くのトロンビン阻害剤が当業者に周知であり、これらの阻害剤を本発明の化合物と組み合わせて用いられることが意図される。かかる阻害剤は、例えば、限定されないが、ボロアルギニン誘導体、ボロペプチド、ヘパリン、ヒルジン、アルガトロバン、ダビガトラン、AZD-0837、ならびにWO98/37075およびWO 02/044145で開示されるもの、ならびにそれらの医薬的に許容される塩およびプロドラッグである。ボロアルギニン誘導体およびボロペプチドは、N-アセチルおよびボロン酸のペプチド誘導体、例えば、リシン、オルニチン、アルギニン、ホモアルギニンのC-末端のα-アミノボロン酸誘導体およびそれらの対応するイソチオウロニウムアナログを含む。「ヒルジン」なる語は、本明細書中で用いられるように、ジスルファートヒルジンといったヒルジンの適切な誘導体またはアナログ(本明細書中ではヒルログと呼ぶ)を含む。

【0204】

「血栓溶解(または線維素溶解)薬(または血小板溶解薬もしくは線溶剤)」なる語は、本明細書中で用いられるように、血餅(血栓)を溶解する薬剤を意味する。かかる薬剤は、例えば、組織プラスミノゲンアクチベーター(TPA、天然または組み換え)およびその修飾体、アニストレプラーゼ、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ、テネクテプラーゼ(TNK)、ラノテプラーゼ(nPA)、第VIIa因子阻害剤、トロンビン阻害剤、第IXa、XaおよびXIa因子阻害剤、PAI-I阻害剤(即ち、組織プラスミノゲンアクチベーターインヒビターの失活剤)、活性化TAFIの阻害剤、アルファ-2-アンチプラスミン阻害剤およびアニソイル化プラスミノゲンストレプトキナーゼアクチベーター複合体、ならびにそれらの医薬的に許容される塩またはプロドラッグである。「アニストレプラーゼ」なる語は、本明細書中で用いられるように、例えば、欧州特許出願番号第028489号に開示されるアニソイル化プラスミノゲンストレプトキナーゼアクチベーター複合体であり、その開示を引用により本明細書中に取り込む。用語「ウロキナーゼ」は、本明細書中で用いられるように、2本鎖および1本鎖のウロキナーゼを意味すると意図され、後者を本明細書中においてプロウロキナーゼと呼ぶ。

【0205】

本発明の化合物と組み合わせて用いられ得る適切なコレステロール/脂質低下薬および脂質プロファイル治療薬の例は、例えば、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤(例えば、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチンおよび他のスタチン類)、低密度リポタンパク質(LDL)受容体活性モジュレーター(例えば、HOE-402、PCSK9阻害剤)、胆汁酸捕捉剤(例えば、コレスチラミンおよびコレスチボル)、ニコチン酸またはその誘導体(例えば、NIASPAN(登録商標))、GPR109B(ニコチン酸受容体)モジュレーター、フェノフィブル酸誘導体(例えば、ゲムフィブrogil、クロフィブレート、フェノフィブレートおよびベザフィブレート)および他のペルオキシソーム増殖剤活性化受容体(PPAR)アルファモジュレーター、PPARデルタモジュレーター(例えば、GW-501516)、PPARガンマモジュレーター(例えば、ロシグリタゾン)、PPARアルファ、PPARガンマおよびPPARデルタの様々な組み合わせの活性を調節する複数の機能を有する化合物、プロブコールまたはその誘導体(例えば、AGI-1067)、コレステロール吸収阻害剤および/または

ニーマン・ピックC1様トランスポーター阻害剤(例えば、エゼチミベ)、コレステロールエステル転送タンパク阻害剤(例えば、CP-529414)、スクアレンシンターゼ阻害剤および/またはスクアレンエポキシダーゼ阻害剤またはそれらの混合物、アシルCoA・コレステロールアシルトランスフェラーゼ(ACAT)1阻害剤、ACAT2阻害剤、デュアルACAT1/2阻害剤、回腸胆汁酸輸送阻害剤(またはアピカルナトリウム共依存性胆汁酸輸送阻害剤)、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク阻害剤、肝臓X受容体(LXR)アルファモジュレーター、LXRベータモジュレーター、LXRデュアルアルファ/ベータモジュレーター、FXRモジュレーター、オメガ3脂肪酸(例えば、3-PUF A)、植物スタノールおよび/または植物スタノールの脂肪酸エステル(例えば、BENE COL(登録商標)マーガリンに用いられるシトスタノールエステル)、内皮リパーゼ阻害剤およびコレステロールの逆転送を活性化するHDL機能模倣剤(例えば、apoA I誘導体またはapoA Iペプチド模倣剤)である。

10

**【0206】**

本発明の化合物は、心不全を治療するための可溶性グアニル酸シクラーゼ阻害剤、キマーゼ阻害剤、ROMK阻害剤、ACE阻害剤、ATII阻害剤、ATR阻害剤、NEP阻害剤および他の化合物と組み合わせることも可能である。

**【0207】**

本発明の化合物はまた、例えば、トロンビン、第VIIa、IXa、Xa、XIa因子および/または血漿カリクレインの阻害に関連する試験またはアッセイの品質基準またはコントロールとして、スタンダードまたは対照化合物として有用である。かかる化合物は、市販のキット、例えば、トロンビン、第VIIa、IXa、Xa、XIa因子および/または血漿カリクレインに関わる薬学研究に用いるための市販のキットにおいて提供することができる。例えば、本発明の化合物は、その既知の活性を未知の活性を有する化合物と比較するアッセイにおけるリファレンスとして用いることができる。これにより、そのアッセイが正しく行われたことを実施者が確認し、特に、試験化合物がリファレンス化合物の誘導体である場合、比較の根拠が提供される。新たなアッセイまたはプロトコルを開発する場合、本発明の化合物はそれらの有効性の評価に用いることができる。

20

**【0208】**

本発明の化合物はまた、トロンビン、第VIIa、IXa、Xa、XIa因子および/または血漿カリクレインが関与する診断アッセイに用いられてもよい。例えば、未知のサンプルにおけるトロンビン、第VIIa、IXa、Xa、XIaおよび/または血漿カリクレインの存在は、関連する発色性基質(例えば、第XIa因子の場合はS2366)および適宜本発明の化合物の1つを一連の試験サンプル含有溶液に加えることにより決定することができる。pNAの産生が試験サンプルを含む溶液で観察されるが、本発明の化合物の存在下では観察されない場合、第XIa因子が存在したと結論づける。

30

**【0209】**

標的プロテアーゼに対し0.001  $\mu$ M以下の $K_i$ 値を有し、他のプロテアーゼに対し0.1  $\mu$ M以上の $K_i$ 値を有する本発明の非常に強力かつ選択的である化合物は、血清サンプルにおけるトロンビン、第VIIa、IXa、Xa、XIa因子および/または血漿カリクレインの定量化に関する診断アッセイに用いることもできる。例えば、血清サンプル中の第XIa因子の量は、本発明の強力な第XIa因子阻害剤を用い、関連する発色性基質S2366の存在下においてプロテアーゼ活性を注意深く滴定することにより決定することができる。

40

**【0210】**

本発明の化合物は、製品も包含する。本明細書中で用いられるように、製品は、例えば、限定されないが、キットおよびパッケージを包含すると意図される。本発明の製品は、(a)第1の容器;(b)第1の容器内に位置する医薬組成物(ここで、該組成物は、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む第1の治療薬を含む);(c)該医薬組成物が血栓塞栓性および/または炎症性障害(上と同義)の治療に用いることができる旨を記載した添付説明書を含む。別の実施態様において、該添付説明書には、該医薬組成物が第

50

2の治療薬と組み合わせて(上と同義)、血栓塞栓性および/または炎症性障害の治療に用いることができる旨が記載される。該製品はさらに、(d)第2の容器(ここで、構成要素(a)および(b)は第2の容器内に位置し、構成要素(c)は第2の容器内または容器外に位置する)を含んでいてもよい。第1および第2の容器内に位置するとは、各容器が該アイテムをその領域内に保持することを意味する。

#### 【0211】

第1の容器は、医薬組成物の保持に用いられる容器である。この容器は、製造、貯蔵、運搬および/または個別/大量販売のためのものである。第1の容器は、ボトル、ジャー、バイアル、フラスコ、シリンジ、チューブ(例えば、クリーム製剤用のもの)、または医薬製品の製造、保持、貯蔵または流通に用いられる任意の別の容器を包含するものとする。

10

#### 【0212】

第2の容器は、第1の容器および適宜添付説明書を保持するために用いられるものである。第2の容器の例は、例えば、限定されないが、箱(例えば、ダンボールまたはプラスチック)、木箱、紙箱(carton)、袋(例えば、紙またはプラスチックの袋)、ポーチおよび布袋(sack)である。添付説明書は、テープ、接着剤、ホッチキスまたは他の接着方法により第1の容器の外側に物理的に接着していてもよいが、または、第1の容器と物理的に接着する手段を用いることなく第2の容器内に置かれていてもよい。あるいは、添付説明書は、第2の容器の外側に置かれていてもよい。第2の容器の外に位置する場合、添付説明書は、テープ、接着剤、ホッチキス、または他の接着方法により物理的に接着していることが好ましい。あるいは、物理的に接着することなく第2の容器に近接または接触した状態であってもよい。

20

#### 【0213】

添付説明書とは、第1の容器内に位置する医薬組成物に関連する情報が記載されたラベル、タグ、マーカーなどである。該情報は、通常、該製品が販売される地域を管理する規制当局(例えば、アメリカ食品医薬品局)により決定されるであろう。好ましくは、添付説明書は、特に、該医薬組成物が認可された事柄の表示を記載したものである。添付説明書は、容器上または容器内に含まれる情報が識別可能な任意の材料で作られていてもよい。好ましくは、添付説明書は、その上に目的の情報を形成できる(例えば、印刷または貼り付ける)印刷可能な材料(例えば、紙、プラスチック、ダンボール、ホイール、紙またはプラスチック製のシール)である。

30

#### 【0214】

本発明の別の特徴は、本発明を説明する目的で提供され、その限定を意図するものではない以下の例示的な実施態様の記載により明らかとなる。以下の実施例は、本明細書中で開示される方法を用いて製造、単離および特徴付けされた。

#### 【0215】

##### V I. スキームを含めた一般的合成

本発明の化合物は、有機化学の分野の当業者に利用可能な多くの方法により合成され得る(Maffrand, J.P. et al., Heterocycles, 16(1):35 - 37(1981))。本発明の化合物を調製するための一般的合成スキームを以下に記載する。これらのスキームは例示であって、当該分野の当業者が本明細書に開示の化合物を調製するのに用いる可能性のある技法を限定するものではない。本発明の化合物を調製する別法は、当業者に明らかである。また、その合成における種々の工程は、所望の化合物を製造するのに別の反応経路で実施されてもよい。

40

#### 【0216】

一般的スキームに記載の方法により調製される本発明の化合物の例を、後記する中間体および実施例のセクションに示す。ホモキラルな実施例の化合物の調製は、当業者に公知の技法により実施されてもよい。例えば、ホモキラル化合物は、ラセミ生成物をキラル相分取HPLCで分離することで調製されてもよい。あるいはまた、実施例の化合物はエナンチオマーに富む生成物を得るのに既知の方法により調製されてもよい。これらは、以下

50

に限定されないが、キラル補助官能基を、変換物質のジアステレオ選択性をコントロールするのに役立つラセミ中間体に組み入れ、キラル補助基を切断してエナンチオに富む生成物を得ることを包含する。

【0217】

本発明の化合物は、有機合成の分野における当業者に既知の様々な方法において製造され得る。本発明の化合物は、以下に記載の方法を、合成有機化学の分野にて既知の合成方法と一緒に用いて、あるいは該方法に当業者が認識しうる改変を加えることにより合成され得る。好ましい方法は、以下に記載した方法を包含するが、これに限定されるものではない。その反応は、変換が行われるのに利用され、その変換に適する試薬および材料に適切な溶媒または混合溶媒において行われる。有機合成の当業者であれば、分子上に存在する官能基は、提案される変換に相応しいものでなければならない事は理解されよう。この事は、本発明の目的化合物を得るために、合成工程の順序を改変するか、または一の特定の工程のスキームを別の工程のスキームに優先して選択するための判断が必要な場合もある。

10

【0218】

この分野でのいずれかの合成経路を計画するにおいても一つ別の考慮すべき大きな要因が、本発明にて記載される化合物に存在する反応性官能基を保護するために用いる保護基の賢明な選択にあることも理解されよう。当業者に対して様々な選択肢を提供する信頼できる説明がグリーンらの文献である(Protective Groups in Organic Synthesis, 第4版, Wiley - Interscience(2006))。

20

【0219】

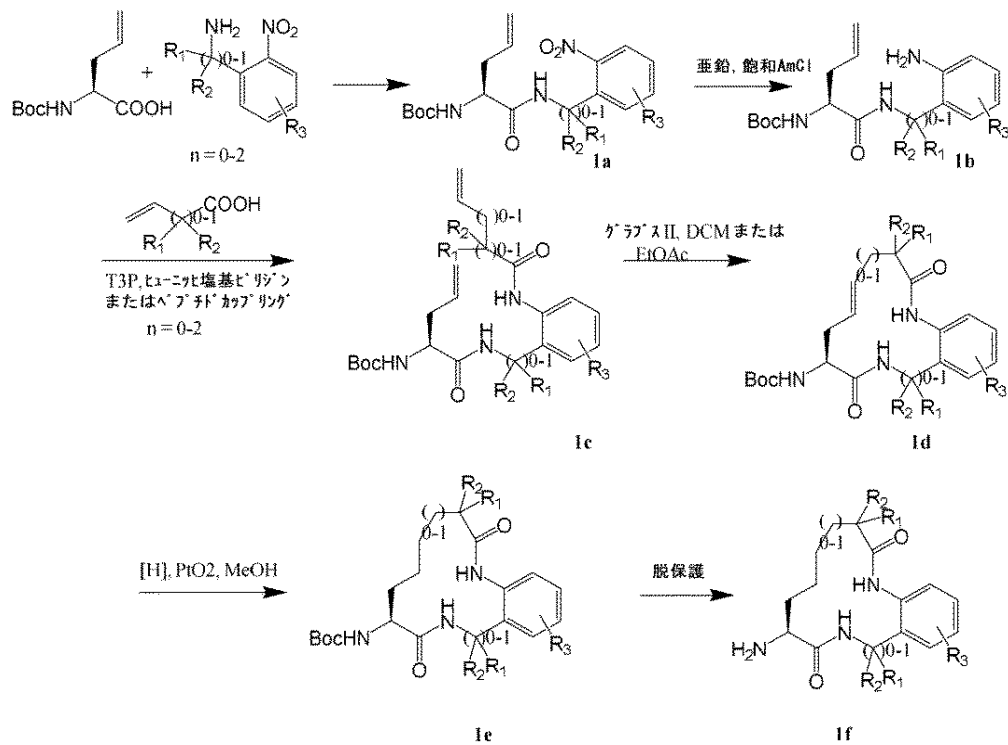
本発明の大員環化合物を、アミノ置換された芳香族化合物を購入可能なBocおよびまたはCbzの保護アリルアミノ酸と縮合することにより製造して、スキーム1に示される通りに中間体1aを得ることができる。ニトロ基の還元が続いて適切なオレフィン系酸との縮合により、中間体1cを得て、これを、適切な溶媒、例えばDCMまたはEtOAc中でグラブスルテニウム触媒を用いるグラブスメタセシス環化を行い、大員環化合物1dを得ることができる。中間体1d中のオレフィン基の還元により、中間体1eを得る。有機合成の分野における技術者が既知の標準条件下において、保護基を除去することにより、大員環中間体1fへと至る。

【0220】

30

## 【化 2 3】

スキーム 1



10

20

あるいは、中間体 1 d を、アミンに対して脱保護し、本発明の化合物に行なわれ得る。カップリングしているオレフィン系カルボン酸が置換される場合には、グラブス環化生成物によりジアステレオマーが形成され、これを当業者には既知のキラル HPLC 方法により分離することができる。その後、得られたジアステレオマーを、中間体 1 f の様々なジアステレオマー形態へと進め得る。

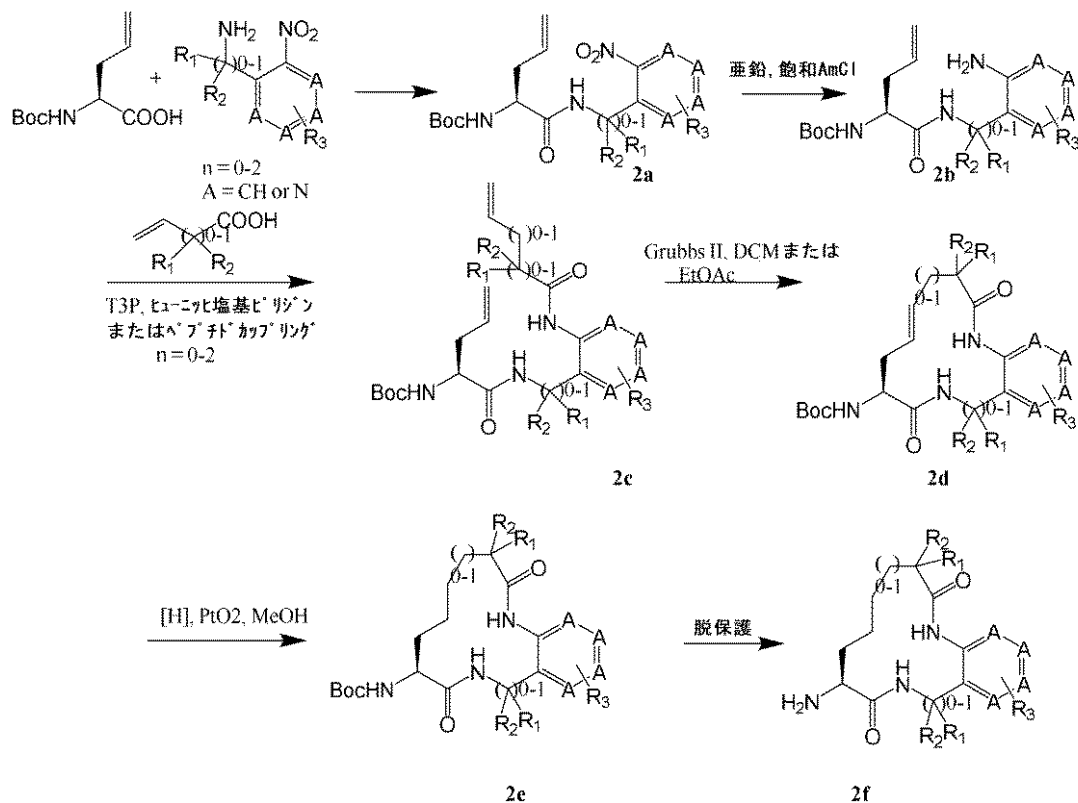
## 【 0 2 2 1】

類似の方法において、本発明の様々な 6 員ヘテロ環系大員環、例えばピリジル系、ピリダジン系、ピリミジン系およびピラジン系を、スキーム 2 に示した通りに製造できる。

30

## 【化 2 4】

スキーム 2



10

20

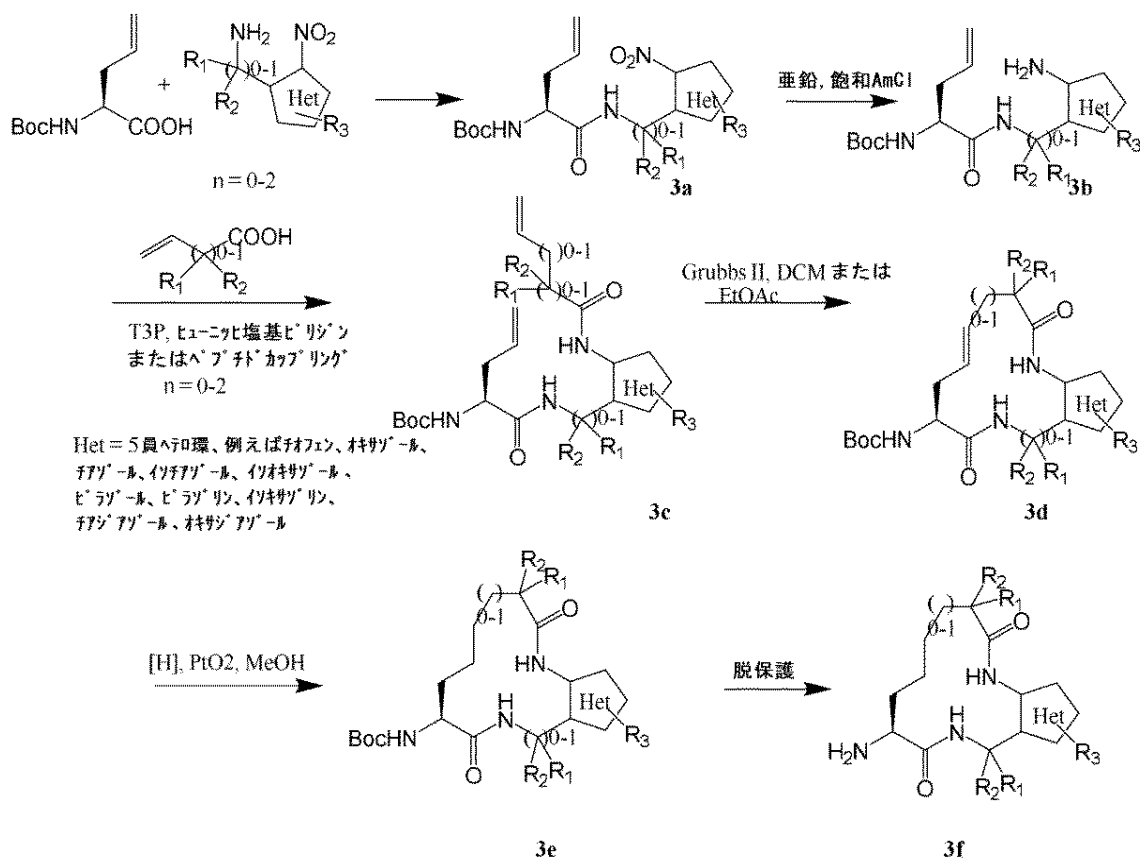
類似した方法において、本発明の様々な5員ヘテロ環含有大員環を、スキーム3に示した通りに製造できる。5員ヘテロ環、例えば置換されたチオフェン系、ピラゾール系、イミダゾール系、オキサゾール系、チアゾール系、イソキサゾール、イソチアゾール系、1,2,3-トリアゾール系およびその他の組合せを用いて、適切に置換された場合にはそれらを除いて、多種多様な本発明の5員ヘテロ環含有大員環も製造できる。また本発明に含まれるものは、位置異性体の5員ヘテロ環であり、これは合成中の早い段階で製造され、その後Boc-アリルアミノ酸とカップリングされ得る。位置異性体を分離することが難しい場合には、これらをBoc-アリルアミノ酸とカップリングして、カップリングされた中間体1を、その後キラルHPLCにより分離して、これらの中間体を別々に処理して、本発明の化合物を得る。ヘテロ環上の置換は様々な置換を含み、これには重水素およびハロゲン基も含まれる。

30

## 【0222】



## スキム 3



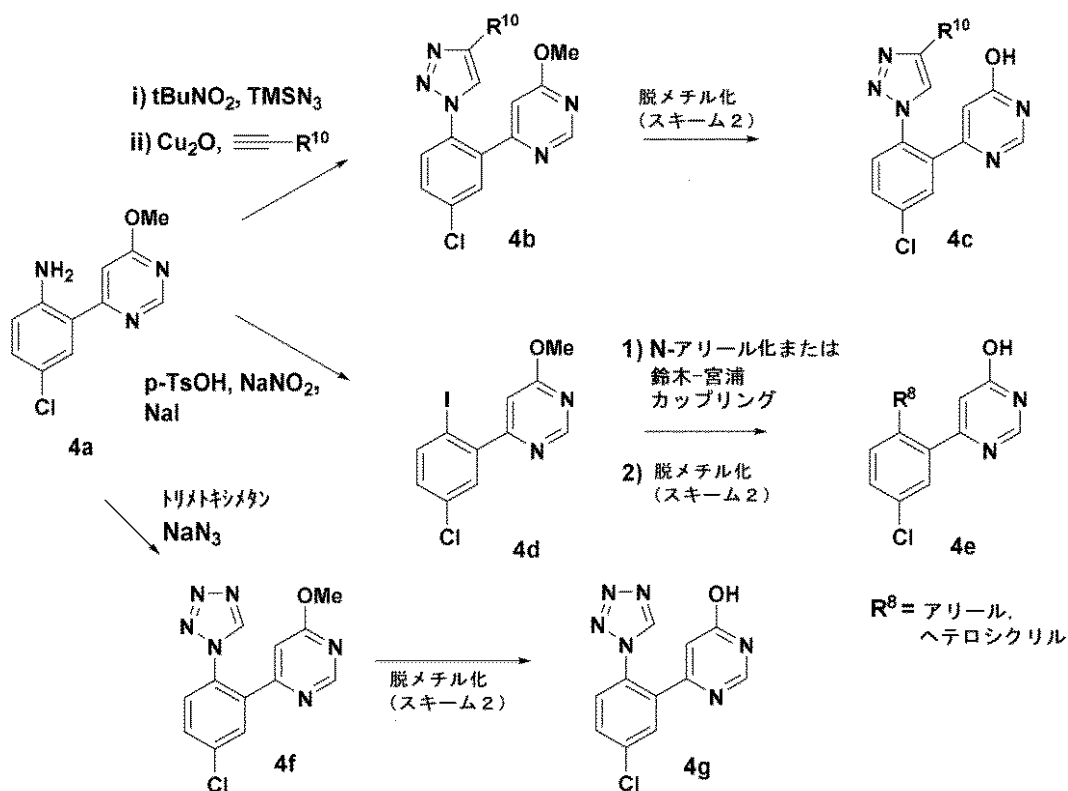
ニトロ官能基がヘテロ環に接近できない場合には、置換された 5 および / または 6 員ヘテロ環上のハロゲンを用いることができる。バックワルドと共同研究者が用いたように、ジフェニルイミンを用いるパラジウム触媒条件下により、ハロゲンをアミン化することができる。あるいは、ハロゲンを、アミン源またはアジ化ナトリウムを用いて種々の Ullmann 様条件を用いて直接アミン化することができる。これらを、順に用いて、本発明の大員環を製造することができる。

スキーム 4 は、G 1 が置換されたフェニルである適切に置換されたピリミジン - 4 - オール誘導体の合成を述べたものであり、アニリン 4 a を、ワンポットにて 2 工程の順で、適切に置換されたトリアゾール 4 b に変換できる。具体的には、アニリン 4 a を変換して、インサイチュウでアリアルアジドに変換して、その後適切に置換されたアルキンを用いて、銅触媒 (例えば、 $\text{Cu}_2\text{O}$ ) の存在下において、環付加を行い、4 b を得た。4 b の脱メチル化により、ピリミジン - 4 - オール誘導体 4 c を得た。トリメチルシリル基を、シリカゲルの存在下において高温で、 $\text{NCs}$  を用いて塩化物に変換することができる。アニリン 4 a を、 $p\text{-TsOH}$ 、 $\text{NaNO}_2$  および  $\text{NaI}$  を用いてヨウ化物 4 d に変換できる。ヨウ化物 4 d を、様々な  $N$  - アリアル化または鈴木 - 宮浦カップリング、その後脱メチル化に付して、別のピリミジン - 4 - オール誘導体 4 e を得た。テトラゾール中間体 4 g は、アニリン 4 a を、トリメトキシエタンおよびアジ化ナトリウムを用いて最初に処理し、その後メトキシ基の脱メチル化により製造できる。

【 0 2 2 4 】

## 【化 2 6】

スキーム 4



10

20

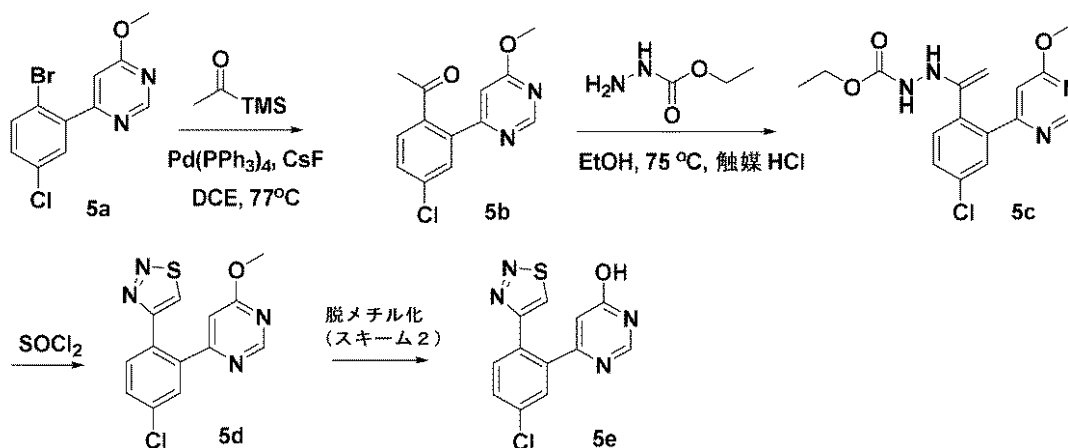
スキーム 5 は、チアジアゾールが組み込まれた適切に置換されたピリミジン - 4 - オール誘導体の合成を述べたものである。プロミド 5 a を、Pd 触媒を用いる 1 - (トリメチルシリル)エタノンとのカップリングによりアセチル化合物 5 b に変換することができる。5 b を、エチルヒドラジンカルボキシレートと反応させて、5 c を形成し、これを  $\text{SOCl}_2$  を用いる処理により、チアジアゾール化合物 5 d を得ることができる。中間体 5 e を、5 d の脱メチル化により得ることができる。あるいは、5 a を、当業者には既知のクロスカップリング条件に付して、様々な他の 5 および/または 6 員の置換されたパラクロロフェニル中間体、例えば 5 f を製造できる。次いで、5 f を脱メチル化して、重要な中間体、例えば 5 g を得ることができる。

30

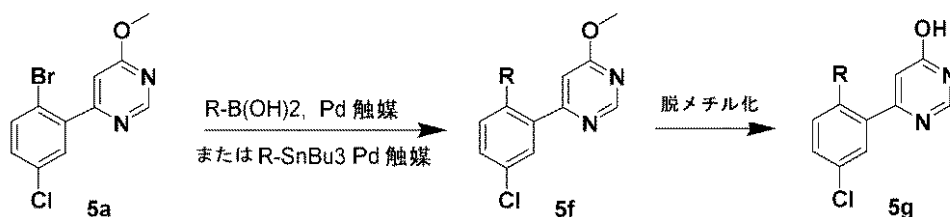
## 【0 2 2 5】

【化 2 7】

スキーム 5



10



20

R = 5 または 6 員環またはヘテロ環

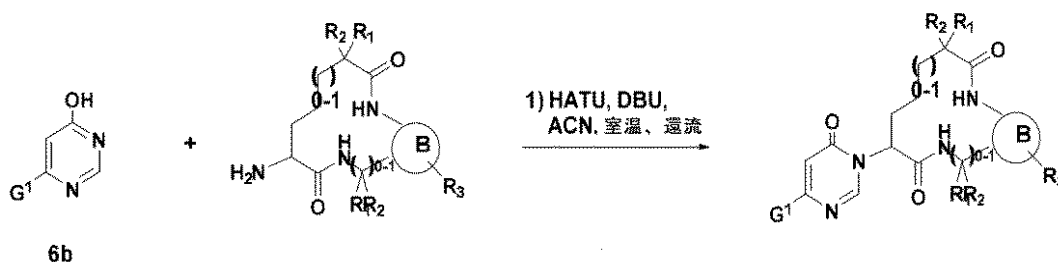
本発明の代表的なピリミジノン化合物 1 a を、スキーム 6 に記述した通りに製造できる。Xiao(Organic Letters, 11:1421(2009))により記述された改変方法を用いて、適切に置換されたピリミジン - 4 - オール誘導体 6 b を、溶媒(例えば、 $\text{CH}_3\text{CN}$ )中において HATU および DBU の存在下で、適切に置換された大員環アミン(スキーム 1 ~ 3)とカップリングして、ピリミジノン化合物 1 a を得ることができる。

30

【 0 2 2 6】

【化 2 8】

スキーム 6



40

スキーム 7 は、適切に置換されたピリミジン - 4 - オール誘導体 7 d の合成を記述したものである。溶媒混合物(例えば、トルエンおよびエタノールまたは THF)中で、塩基(例えば、ヒューニツヒ塩基またはリン酸カリウム三塩)存在下において、プレ触媒、例えば  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  または第二世代 Xphos を用いる、6 - クロロピリミジン - 4 - オール

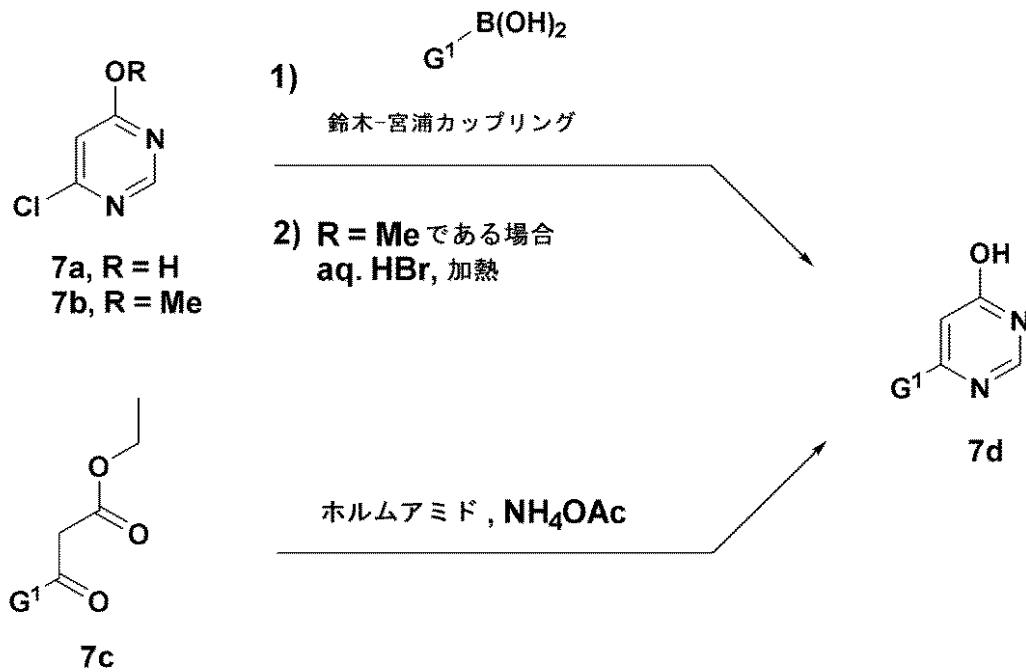
50

ール(7aまたは7b)と適切に置換されたヘテロアリアルボロン酸またはエステルとの間の鈴木-宮浦カップリングにより、7dを得る。あるいは、4-クロロ-6-メトキシピリミジン7bを用いる場合には、高温でHBr水溶液を用いる別の脱保護工程は、ピリミジン-4-オール誘導体7dを得るために必要である。あるいは、7cは、酢酸アンモニウムと縮合して、中間体7dを得ることができる。

【0227】

【化29】

スキーム7



本発明のジヒドロピリドン、スキーム8に概説した方法により製造できる。アルデヒド8aから開始する場合、ビニルグリニャール付加(アリルアルコール8bを得る)、次いで酸化して、ビニルケトン8cを得る。スキーム1~3のアミンのマイケル付加、その後のホスホン酸を用いるアシル化により、化合物2eを得て、これを、塩基を用いて環化することにより、ジヒドロピリドン8eを得る。8eの更なる酸化により、本発明のピリドンアナログ8fを得る。

【0228】

10

20

30

スキーム 8

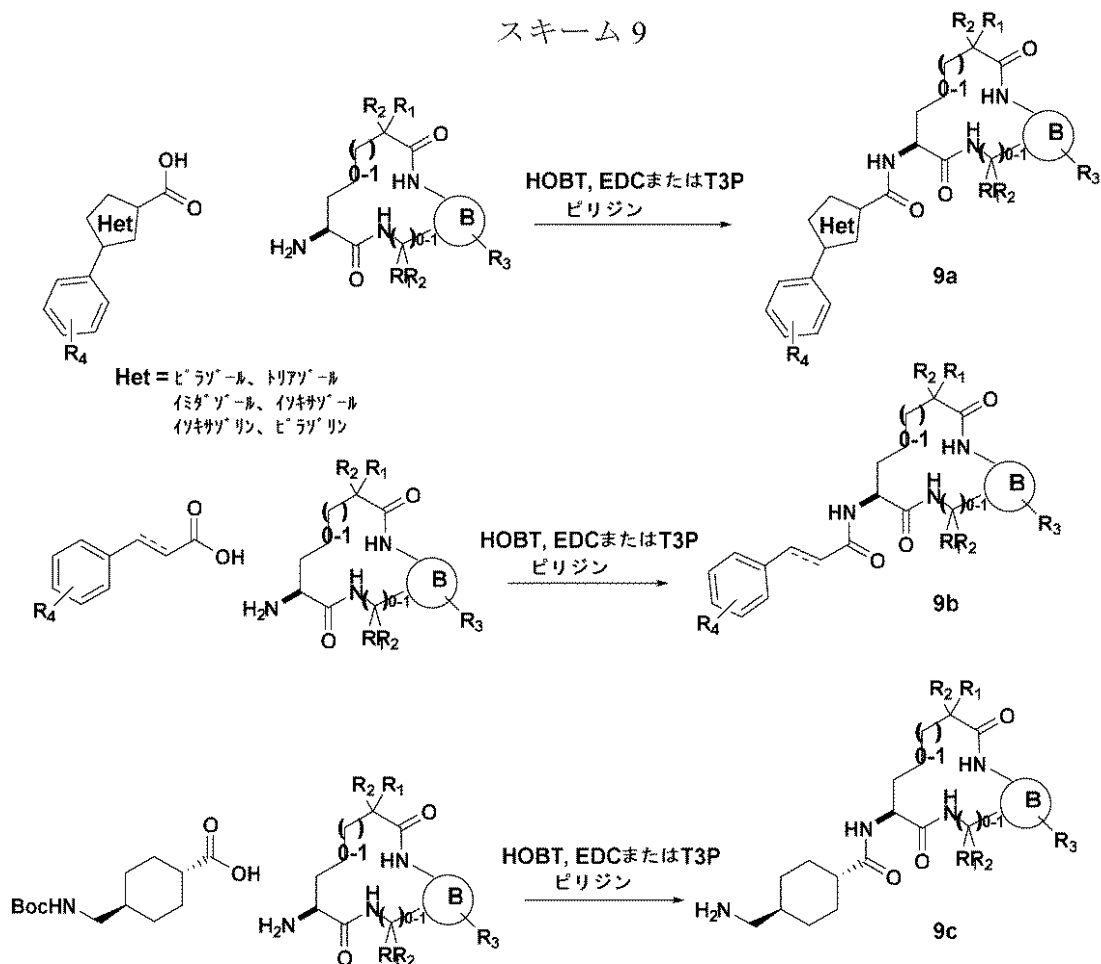


30

【 0 2 2 9 】

## 【化 3 1】

スキーム 9

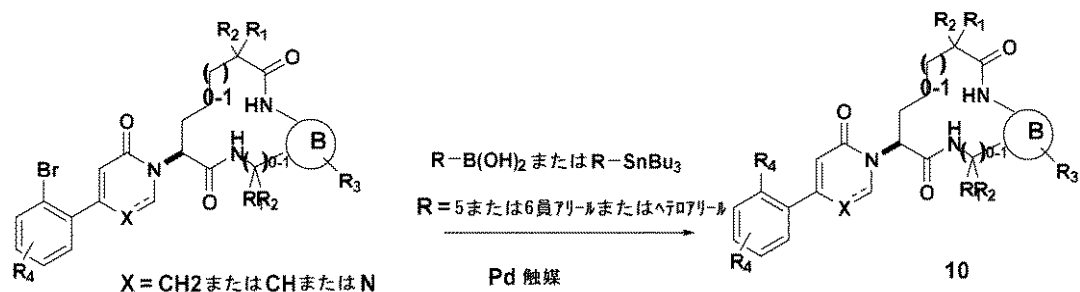


更なる本発明の化合物を、当業者には既知のクロスカップリング技術により合成して、スキーム 10 に示される通りに本発明の別の化合物を得ることができる。

## 【 0 2 3 0】

## 【化 3 2】

スキーム 10



中間体および最終生成物の精製を、順相または逆相クロマトグラフィーのいずれかにより行った。順相クロマトグラフィーを、別段の記載が無ければ、ヘキサンおよび EtOAc、DCM および MeOH のグラジエントのいずれかをを用いて溶出するプレパック SiO<sub>2</sub> カートリッジを用いて実施した。逆相分取 HPLC を、C18 カラムを用いる溶媒 A (90% 水, 10% MeOH, 0.1% TFA) および溶媒 B (10% 水, 90% MeOH, 0.1% TFA, UV 220 nm) のグラジエントまたは溶媒 A (90% 水, 10% ACN

, 0.1% TFA)および溶媒B(10%水, 90% ACN, 0.1% TFA, UV 220 nm)のグラジエントあるいは溶媒A(98%水, 2% ACN, 0.05% TFA)および溶媒B(98% ACN, 2%水, 0.05% TFA, UV 220 nm)のグラジエントで溶出するか、(または)Sunfire Prep C18 OBD 5u 30 x 100mm, 25 min, 0~100% Bのグラジエントで溶出して行なった。A = H<sub>2</sub>O / ACN / TFA 90 : 10 : 0.1. B = ACN / H<sub>2</sub>O / TFA 90 : 10 : 0.1。

別段の記載が無ければ、最終生成物の分析を逆相分析HPLCにより実施した。

#### 【0231】

方法A: Waters SunFire column(3.5 μm C18, 3.0 x 150mm); 12分間10~100%溶媒B、次いで3分間100%溶媒Bのグラジエント溶出(0.5 mL/min)を使用した。溶媒Aは(95%水, 5%アセトニトリル, 0.05% TFA)であり、溶媒Bは(5%水, 95%アセトニトリル, 0.05% TFA, UV 254 nm)である。

方法B: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50mm, 1.7 μm粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む); 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む); 温度: 50; グラジエント: 3分かけて0~100% B、次いで100% Bで0.75分保持; 流量: 1.11 mL/min。

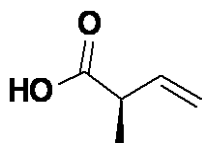
方法C: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50mm, 1.7 μm粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水(0.1% TFAを含む); 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水(0.1% TFAを含む); 温度: 50; グラジエント: 3分かけて0~100% B、次いで0.75分間100% Bで保持; 流量: 1.11 mL/min。

方法X: Zorbax SB C18 column(4.6 x 75 mm)。8分間0~100%溶媒B、次いで2分間100%溶媒Bのグラジエント溶出(2.5 mL/min)を使用した。溶媒Aは(90%水, 10% MeOH, 0.02% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)であり、溶媒Bは(10%水, 90% MeOH, 0.02% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, UV 220 nm)である。

#### 【0232】

中間体1. (R)-2-メチルブタ-3-エン酸の製造

#### 【化33】



#### 1A. (R)-4-ベンジル-3-((R)-2-メチルブタ-3-エノイル)オキサゾリジン-2-オンの製造

THF(62 mL)中の2-メチルブタ-3-エン酸(5.59 g, 55.9 mmol)およびNMM(6.14 mL, 55.9 mmol)の溶液に、0 で、塩化ピバロイル(6.87 mL, 55.9 mmol)を滴加した。反応混合物を、-78 に冷却して、~2時間攪拌した。分離フラスコ内で:(R)-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン(8.25 g, 46.6 mmol)/THF(126 mL)の溶液に、-78 で、2.5 M n-BuLi/ヘキサン(20.49 mL, 51.2 mmol)を滴加した。35分後に、この反応を、最初の反応へ、カニユーレを介して移した。反応混合物を、-78 で2時間攪拌して、次いで冷却浴を除去して、反応を飽和NH<sub>4</sub>Clでクエンチした。反応溶液を、水で希釈して、EtOAc(3x)で抽出した。有機層を合わせて、塩水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、黄色の油状物(15 g)を得た。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、(R)-4-ベンジル-3-((R)-2-メチルブタ-3-エノイル)オキサゾリジン-2-オン(6.59 g, 55%)を無色油状物として得た。MS(ESI) m/z: 282.1 (M+Na)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.36-7.19(m, 5H), 6.03-5.93(m, 1H), 5.23-5.10(m, 2H), 4.69-4.63(m, 1H), 4.51-4.43(m, 1H), 4.23-4.15(m, 2H),

3.29 (dd,  $J = 13.5$ , 3.3 Hz, 1H), 2.79 (dd,  $J = 13.5$ , 9.6 Hz, 1H), 1.35 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H) ppm. 別のジアステレオマー(R)-4-ベンジル-3-((S)-2-メチルブタ-3-エノイル)オキサゾリジン-2-オン(4.6 g, 38%)を、白色固体としても得た。MS(EI)  $m/z$ : 260.1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【0233】

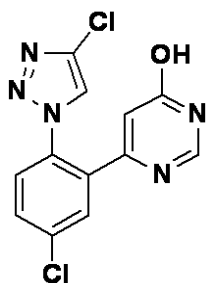
1B. (R)-2-メチルブタ-3-エン酸の製造

(R)-4-ベンジル-3-((R)-2-メチルブタ-3-エノイル)オキサゾリジン-2-オン(6.05 g, 23.33 mmol)/THF(146 ml)の透明な無色溶液に、0で、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(9.53 ml, 93 mmol)(30%水溶液)、次いで2N LiOH(23.33 mL, 46.7 mmol)を滴加した。30分後に、反応溶液を、飽和Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>(25 mL)および飽和NaHCO<sub>3</sub>(25 mL)でクエンチした。反応溶液を、次いで濃縮して、THFを除去した。残留物を、水で希釈して、CHCl<sub>3</sub>(3x)で抽出した。水層を、濃HClでpH~3に酸性化して、次いでそれをEtOAc(3x)で抽出した。EtOAc層を合わせて、塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、(R)-2-メチルブタ-3-エン酸(2.15 g, 92%)を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.84 (br. s., 1H), 5.94 (ddd,  $J = 17.4$ , 10.1, 7.4 Hz, 1H), 5.22 - 5.13 (m, 2H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 1.31 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H) ppm.

#### 【0234】

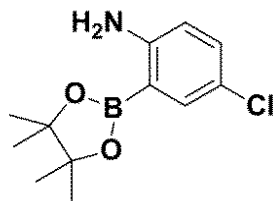
中間体2.6-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]ピリミジン-4-オール

#### 【化34】



2A. 4-クロロ-2-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリンの製造

#### 【化35】



20 mLのマイクロウェーブバイアル内で、2-ブロモ-4-クロロアニリン(3 g, 14.53 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(5.53 g, 21.80 mmol)、KOAc(3.66 g, 37.3 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>付加物(0.32 g, 0.44 mmol)およびDMSO(9 mL)を加えた。得られる懸濁液を、N<sub>2</sub>でパージして、ふたを閉めて、80 で22時間加熱した。反応溶液を室温に冷却した。水を加えて、塩を溶解して、次いで反応溶液を濾過した。残存固体を、DC

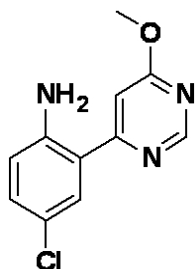


Mに懸濁して、不溶性固体を濾過した。濾液を濃縮して、次いで順相クロマトグラフィーにより精製して、4 - クロロ - 2 - (テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)アニリン(3.15 g , 86 % 収率)を白色固体として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 172.3 ( $M - C_6H_{10} + H$ )<sup>+</sup> . <sup>1</sup>H NMR (400 MHz , CDCl<sub>3</sub>) 7.54 (d ,  $J = 2.6$  Hz , 1 H) , 7.13 (dd ,  $J = 8.8$  , 2.6 Hz , 1 H) , 6.52 (d ,  $J = 8.6$  Hz , 1 H) , 4.72 (br . s . , 2 H) , 1.34 (s , 12 H) .

【0235】

2B . 4 - クロロ - 2 - (6 - メトキシピリミジン - 4 - イル)アニリンの製造

【化36】



10

4 - クロロ - 6 - メトキシピリミジン(3.13 g , 21.62 mmol) 、 4 - クロロ - 2 - (テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)アニリン(7.31 g , 21.62 mmol) 、 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.29 g , 21.62 mmol) 、 DME(86 ml) 、 EtOH(10.81 ml) および水(10.81 ml)を含むRBFに、コンデンサーを取り付けた。混合物を、数分間アルゴンでパージして、次いでPd(dppf)Cl<sub>2</sub> · CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>付加物(1.77 g , 2.16 mmol)を加えた。反応溶液を、90 ° で5時間加熱した。反応溶液を、r.t.に冷却して、水で希釈して、EtOAcで抽出した。有機層を、塩水で洗い、濃縮して、順相クロマトグラフィーにより精製して、4 - クロロ - 2 - (6 - メトキシピリミジン - 4 - イル)アニリン(2.86 g , 56.1 % 収率)を黄色固体として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 236.0 ( $M + H$ )<sup>+</sup> . <sup>1</sup>H NMR (500 MHz , CDCl<sub>3</sub>) 8.78 (d ,  $J = 1.1$  Hz , 1 H) , 7.49 (d ,  $J = 2.5$  Hz , 1 H) , 7.15 (dd ,  $J = 8.8$  , 2.5 Hz , 1 H) , 6.99 (d ,  $J = 1.1$  Hz , 1 H) , 6.67 (d ,  $J = 8.8$  Hz , 1 H) , 5.89 (br . s . , 2 H) , 4.03 (s , 3 H) .

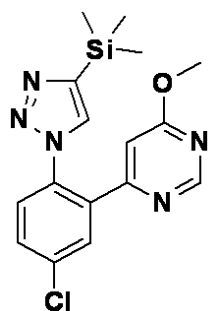
20

30

【0236】

2C . 4 - { 5 - クロロ - 2 - [ 4 - (トリメチルシリル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - フェニル } - 6 - メトキシ - ピリミジンの製造

【化37】



40

4 - クロロ - 2 - (6 - メトキシピリミジン - 4 - イル)アニリン(1.5 g , 6.36 mmol) / ACN(90 ml)の溶液に、0 ° で、3 - メチルブチル硝酸塩(1.28 ml , 9.55 mmol)を滴加して、次いでTMSN<sub>3</sub>(1.26 ml , 9.55 mmol)を滴加した。ガスの発生を認めた。10分後に、氷浴を外して、反応溶液を室温まで昇温させた。1時間後に、エチルトリメチルシラン(2.72 ml , 19.09 mmol)およびCu<sub>2</sub>O(0.09 g , 0.64 mmol)を加えて、反応溶液を更に1時間攪拌した。反応溶液

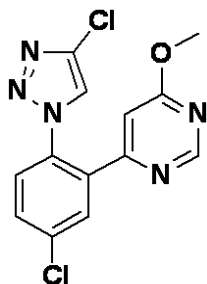
50

を、EtOAcおよび飽和NH<sub>4</sub>Clの間に分配して、層を分離した。有機層を、塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。順相クロマトグラフィーによる精製により、4 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (トリメチルシリル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル]フェニル} - 6 - メトキシピリミジン(2.13 g, 5.92 mmol, 93%収率)を、黄色固体として得た。MS(E SI) m/z: 360.3(M + H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.71(d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.82(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.56(m, 1H), 7.54 - 7.48(m, 2H), 6.20(d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 0.32 - 0.28(m, 9H).

【0237】

2D. 4 - [5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル] - 6 - メトキシピリミジンの製造

【化38】

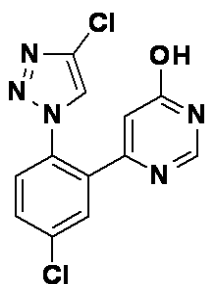


4 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (トリメチルシリル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル]フェニル} - 6 - メトキシピリミジン(1.56 g, 4.33 mmol) / ACN(28.9 ml)の溶液に、NCS(2.03 g, 15.17 mmol)およびシリカゲル(6.51 g, 108 mmol)を加えた。反応溶液を、80 で1時間攪拌した。次いで、この反応溶液を濾過して、シリカゲルを取り出して、シリカゲルを集め、EtOAcで洗った。濾液を、水(2x)、塩水で洗い、濃縮した。順相クロマトグラフィーにより精製して、4 - [5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル] - 6 - メトキシピリミジン(0.90 g, 64.5%収率)を黄色の泡状物として得た。MS(E SI) m/z: 322.3(M + H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.70(d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.75(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.55(m, 2H), 7.50(d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.52(d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.98(s, 3H).

【0238】

2E. 6 - [5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル]ピリミジン - 4 - オールの製造

【化39】



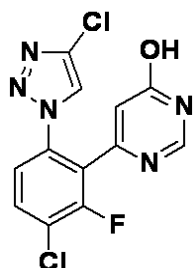
4 - [5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル] - 6 - メトキシピリミジン(900 mg, 2.79 mmol) / AcOH(6 ml)の溶液に、48% HBr / 水(3 ml, 26.5 mmol)を加えた。混合物を85 で1時

間攪拌した。反応溶液を、濃縮乾固させて、次いでEtOAcと飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液との間に分配した。混合物を分離して、水層を、EtOAc(2x)で抽出した。有機層を合わせて、濃縮して、次いで残留物を順相クロマトグラフィーにより精製して、白色固体を得た。固体をEt<sub>2</sub>O中に懸濁して、濾過して、Et<sub>2</sub>Oで洗い、6-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]ピリミジン-4-オール(610mg, 70.9%収率)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 308.3(M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.96(s, 1H), 7.74-7.67(m, 2H), 7.62(dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.47(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.44(d, J = 0.9 Hz, 1H).

【0239】

中間体3.6-(3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル)-ピリミジン-4-オールの製造

【化40】



3A. N-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドの製造

Et<sub>2</sub>O(300ml)中の4-クロロ-3-フルオロアニリン(10.67g, 73.3mmol)およびNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(24.5g, 125mmol)の懸濁液に、-10℃でN<sub>2</sub>下にて、TFAA(12.23ml, 88mmol)を滴加した。混合物を、18時間室温まで昇温させた。反応混合物を、ヘキサン(300ml)で希釈して、濾過した。濾液を、氷水で洗い、10%NaHCO<sub>3</sub>および塩水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させて、濃縮した。淡黄色固体を、N-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(17g, 96%収率)として得た。MS(ESI) m/z: 242.1(M+H)<sup>+</sup>.

【0240】

3B. (6-アミノ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)ボロン酸の製造

N-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(5g, 20.70mmol)/THF(69.0ml)の冷却した(-78℃)透明な無色溶液に、内部温度を-60℃以下に保ちながら15分かけて2.5M nBuLi/ヘキサン(16.56ml, 41.4mmol)を滴加した。得られる透明で黄色の溶液を、-78℃で10分間攪拌して、次いで大部分のドライアイスの塊を除去した。反応溶液を、-50℃で1時間温めた。得られる透明な褐色溶液を、-78℃に冷却して、次いでトリイソプロピルボレート(10.51ml, 45.5mmol)を滴加した。反応溶液を-78℃で10分間攪拌して、次いで氷浴を除去して、反応溶液を室温まで昇温させた。得られる橙色の懸濁液を、室温で2時間攪拌して、次いで氷浴中で冷却して、1N HCl(40ml)でクエンチした。反応混合物を、40℃で1時間温めて、次いで室温に冷却した。反応溶液を、EtOAcで希釈して、層を分離した。有機層を塩水で洗い、濃縮した。順相クロマトグラフィーによる精製により、(6-アミノ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)ボロン酸(3g, 76.6%収率)を得た。MS(ESI) m/z: 190.1(M+H)<sup>+</sup>.

【0241】

3C. 4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)アニリンの製造

10

20

30

40

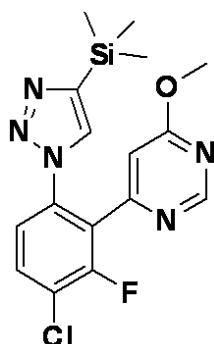
50

この反応溶液を、加圧ボトル(350 ml)内で行った。トルエン(24.68 ml)およびEtOH(24.68 ml)中の4-クロロ-6-メトキシピリミジン(1.784 g, 12.34 mmol)、(6-アミノ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)ボロン酸(3.3 g, 12.34 mmol)溶液を、数分間N<sub>2</sub>でパージした。DIEA(4.31 ml, 24.68 mmol)に続いて、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1.426 g, 1.234 mmol)を加えた。フラスコのふたを閉めて、反応溶液を、120℃で2時間加熱して(油浴)、次いでrtに冷却して、濃縮した。順相クロマトグラフィーによる精製により、4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)アニリン(2 g, 45.2%収率)を、黄色固体として得た。MS(ESI) m/z: 254.0 (M+H)<sup>+</sup>。

【0242】

3D. 4-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-(トリメチルシリル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-メトキシピリミジンの製造

【化41】

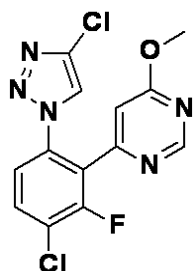


冷却された(0℃)4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)アニリン(2.1 g, 8.28 mmol)/ACN(118 ml)の透明な黄色の溶液に、イソアミル硝酸塩(1.67 ml, 12.42 mmol)を加えて、その後TMSEN<sub>3</sub>(1.63 ml, 12.42 mmol)を滴加した。10分後に、冷却浴を外して、反応を室温まで昇温させた。2時間後に、エチニルトリメチルシラン(3.54 ml, 24.84 mmol)およびCu<sub>2</sub>O(0.118 g, 0.83 mmol)を加えて、反応溶液を、室温で1.5時間攪拌した。反応溶液を、次いでEtOAcで希釈して、飽和NH<sub>4</sub>Cl、塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、褐色油状物を得た。順相クロマトグラフィーによる精製により、4-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-(トリメチルシリル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-メトキシピリミジン(2.71 g, 87%収率)を褐色固体として得た。MS(ESI) m/z: 378.1 (M+H)<sup>+</sup>。

【0243】

3E. 4-(3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリミジンの製造

【化42】



攪拌棒を備えたRBFに、4-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-(トリメチルシリル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-メトキシピリミジ

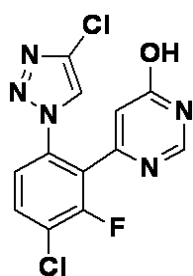
ン(2.71 g, 7.17 mmol)、NCS(3.35 g, 25.1 mmol)およびシリカゲル(10.77 g, 179 mmol)を加えて、その後ACN(48 ml)を加えた。反応溶液を、80 で1時間加熱して、次いでrtに冷却した。反応溶液を濾過して、濾液を濃縮した。残留物をEtOAcに溶解して、飽和NaHCO<sub>3</sub>、水、塩水で洗い、濃縮した。順相クロマトグラフィーによる精製により、4-(3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリミジン(1.05 g, 43.0%収率)を、黄色固体として得た。MS(ESI) m/z: 340.0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.68(d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.71-7.62(m, 2H), 7.37(dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 6.84(s, 1H), 4.02(s, 3H).

10

## 【0244】

3F-6-(3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル)-ピリミジン-4-オール

## 【化43】



20

4-(3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリミジン(1.05 g, 3.09 mmol)/HOAc(15.43 ml)および48%HBr/水(17.46 ml, 154 mmol)の透明な黄色の溶液を、65 に3時間温めて、次いで室温に冷却して、濃縮した。黄色のガム状物を、EtOAcに懸濁して、飽和NaHCO<sub>3</sub>(2x)、塩水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。残留物に、Et<sub>2</sub>O(10 ml)を加えて、得られる懸濁液を超音波処理して、濾過した。固体を、Et<sub>2</sub>O(2 ml)で洗い、吸引しながら風乾させて、6-(3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オール(0.79 g, 78%収率)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 326.3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.35(s, 1H), 8.08(d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.85(dd, J = 8.7, 7.6 Hz, 1H), 7.54(dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 6.57(s, 1H).

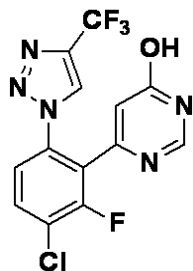
30

## 【0245】

中間体4-6-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オールの製造

## 【化44】

40



4A-4-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2

50

、3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 6 - メトキシピリミジンの製造

冷却された(0 ) 4 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリミジン - 4 - イル)アニリン(0.2 g, 0.79 mmol) / ACN(11.26 ml)の透明な黄色の溶液に、イソアミル硝酸塩(0.16 ml, 1.18 mmol)を加えて、次いでTMSN<sub>3</sub>(0.16 ml, 1.18 mmol)を滴加した。10分後に、冷浴を外して、反応を室温まで昇温させた。2時間後に、Cu<sub>2</sub>O(0.011 g, 0.079 mmol)を加えて、次いで3, 3, 3 - トリフルオロプロパ - 1 - イエン(0.5 ml, 0.79 mmol)ガスを、反応溶液中で5分間バブリングした。反応溶液にふたを閉めて、室温で攪拌した。1時間後に、反応溶液をEtOAcで希釈して、飽和NH<sub>4</sub>Cl、塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、褐色油状物を得た。順相クロマトグラフィーによる精製により、4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - 6 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 6 - メトキシピリミジン(0.24 g, 81%収率)を、黄色固体として得た。MS(ESI) m/z : 374.3 (M + H)<sup>+</sup>.

【0246】

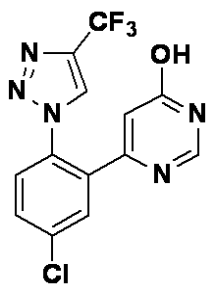
4B. 6 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - 6 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル)ピリミジン - 4 - オールの製造

4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - 6 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 6 - メトキシピリミジン(0.1 g, 0.268 mmol) / HOAc(1.34 ml)および48% HBr / 水(1.5 ml, 13.4 mmol)の透明な黄色の溶液を、65 に3時間温めて、次いで室温に冷却して、濃縮した。黄色のガム状物を、EtOAcを用いて懸濁して、飽和NaHCO<sub>3</sub>(2x)、塩水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。残留物に、Et<sub>2</sub>O(3 ml)を加えた。得られる懸濁液を超音波処理して、濾過した。固体をEt<sub>2</sub>O(2 ml)で洗い、吸引しながら風乾させて、6 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - 6 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル)ピリミジン - 4 - オール(0.07 g, 72.7%収率)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z : 360.0 (M + H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.84(s, 1H), 8.03(br. s., 1H), 7.91 - 7.84(m, 1H), 7.58(dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 6.61(br. s., 1H).

【0247】

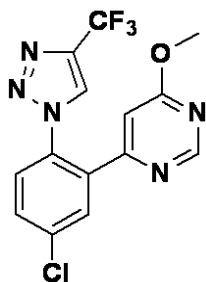
中間体5. 6 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル]フェニル}ピリミジン - 4 - オールの製造

【化45】



5A. 4 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル]フェニル} - 6 - メトキシピリミジンの製造

## 【化 4 6】



10

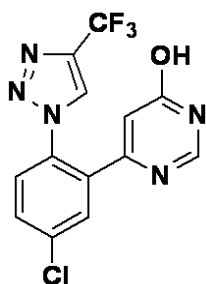
実施例 2 B に記述した通りに製造した 4 - クロロ - 2 - ( 6 - メトキシピリミジン - 4 - イル)アニリン(1.0 g, 4.24 mmol) / ACN(60 ml)の溶液に、0 で、3 - メチルブチル硝酸塩(0.86 ml, 6.36 mmol)、次いで TMSN<sub>3</sub>(0.84 ml, 6.36 mmol)を滴加した。ガスの発生を認めた。10 分後に、氷浴を外して、反応溶液を、室温まで昇温させた。2 時間後に、Cu<sub>2</sub>O(61 mg, 0.42 mmol)を加えて、5 分かけて 3, 3, 3 - トリフルオロプロパ - 1 - インのガスのゆっくりとしたバブリングを行なった。更に 10 分後、反応溶液を DCM と飽和 NH<sub>4</sub>Cl との間に分配して、次いで層を分離した。有機層を、塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。順相クロマトグラフィーによる精製により、4 - { 5 - クロロ - 2 - [ 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル]フェニル } - 6 - メ

20

## 【 0 2 4 8】

5 B . 6 - { 5 - クロロ - 2 - [ 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル]フェニル } ピリミジン - 4 - オールの製造

## 【化 4 7】



30

4 - { 5 - クロロ - 2 - [ 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル]フェニル } - 6 - メトキシピリミジン(1.46 g, 4.10 mmol) / AcOH(10 ml)の溶液に、48% HBr / 水(5 ml, 44.2 mmol)を加えた。混合物を 85 で 1 時間攪拌した。反応溶液を、濃縮乾固させて、次いで EtOAc および飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液の間に分配した。層を分離して、水層を EtOAc (2 x) で抽出した。有機層を合わせて、飽和 NaHCO<sub>3</sub>、塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させて、濾過して、溶媒を、ある程度固体が形成し始めるまで真空下にて減らした。得られる懸濁液を Et<sub>2</sub>O で磨砕した。固体を濾過して、Et<sub>2</sub>O で洗い、6 - { 5 - クロロ - 2 - [ 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル]フェニル } ピリミジン - 4 - オール(1 g, 71.3% 収率)を淡黄色固体として得た。MS(ESI) m/z : 342.0 (M + H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.83 (d,

40

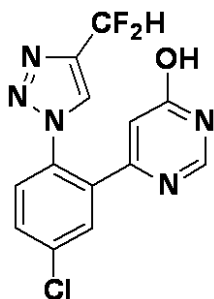
50

$J = 0.7 \text{ Hz}$  ,  $1 \text{ H}$  ) ,  $7.99 (\text{d} , J = 0.9 \text{ Hz} , 1 \text{ H})$  ,  $7.87 (\text{d} , J = 2.2 \text{ Hz} , 1 \text{ H})$  ,  $7.79 - 7.72 (\text{m} , 1 \text{ H})$  ,  $7.70 - 7.62 (\text{m} , 1 \text{ H})$  ,  $6.45 (\text{d} , J = 0.9 \text{ Hz} , 1 \text{ H})$  .  $^{19}\text{F NMR} (376 \text{ MHz} , \text{CD}_3\text{OD}) - 62.61 (\text{s})$  .

【 0 2 4 9 】

中間体 6 . 6 - { 5 - クロロ - 2 - [ 4 - (ジフルオロメチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル]フェニル } ピリミジン - 4 - オールの製造

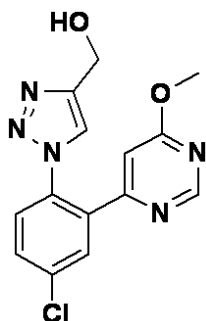
【 化 4 8 】



10

6 A . { 1 - [ 4 - クロロ - 2 - ( 6 - メトキシピリミジン - 4 - イル)フェニル] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル } メタノールの製造

【 化 4 9 】



20

{ 1 - [ 4 - クロロ - 2 - ( 6 - メトキシピリミジン - 4 - イル)フェニル] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル } メタノール (  $0.44 \text{ g}$  ,  $52.5\%$  収率 ) を、エチニルトリメチルシランを、プロパルギルアルコール (  $0.38 \text{ ml}$  ,  $6.36 \text{ mmol}$  ) で置き換えることにより、実施例 2 C において記述した通りに 4 - { 5 - クロロ - 2 - [ 4 - (トリメチルシリル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル]フェニル } - 6 - メトキシピリミジンの製造のために記述した方法と同様の方法で製造した。MS (ESI)  $m/z$  :  $318.3 (\text{M} + \text{H})^+$  .  $^1\text{H NMR} (400 \text{ MHz} , \text{CDCl}_3) 8.66 (\text{d} , J = 1.1 \text{ Hz} , 1 \text{ H})$  ,  $7.77 (\text{d} , J = 2.2 \text{ Hz} , 1 \text{ H})$  ,  $7.63 (\text{s} , 1 \text{ H})$  ,  $7.61 - 7.55 (\text{m} , 1 \text{ H})$  ,  $7.51 - 7.46 (\text{m} , 1 \text{ H})$  ,  $6.42 (\text{d} , J = 1.1 \text{ Hz} , 1 \text{ H})$  ,  $4.77 (\text{d} , J = 5.9 \text{ Hz} , 2 \text{ H})$  ,  $3.93 (\text{s} , 3 \text{ H})$  .

30

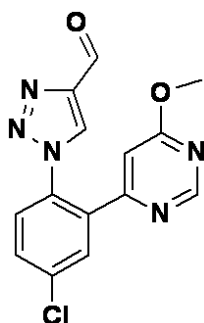
【 0 2 5 0 】

6 B . 1 - [ 4 - クロロ - 2 - ( 6 - メトキシピリミジン - 4 - イル)フェニル] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルバルデヒドの製造

40



## 【化50】



10

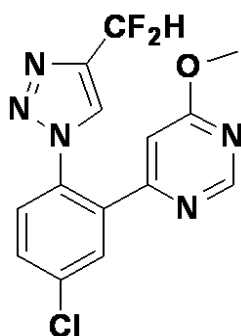
{ 1 - [ 4 - クロロ - 2 - ( 6 - メトキシピリミジン - 4 - イル ) フェニル ] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル } メタノール ( 9 5 m g , 0 . 3 m m o l ) / D M S O ( 1 m l ) の溶液に、 I B X ( 9 2 m g , 0 . 3 3 m m o l ) を加えて、反応溶液を室温で 1 4 時間攪拌した。水および飽和  $\text{NaHCO}_3$  を加えて、混合物を、 E t O A c ( 2 x ) で抽出した。有機層を合わせて、濃縮して、順相クロマトグラフィーにより精製して、 1 - [ 4 - クロロ - 2 - ( 6 - メトキシピリミジン - 4 - イル ) フェニル ] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルバルデヒド ( 8 2 m g , 8 7 % 収率 ) を白色固体として得た。MS ( E S I )  $m/z$  : 3 1 6 . 3 ( M + H )  $^+$  .  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l  $_3$  ) 1 0 . 1 6 ( s , 1 H ) , 8 . 6 2 ( d , J = 1 . 1 H z , 1 H ) , 8 . 2 1 ( s , 1 H ) , 7 . 7 6 ( d , J = 2 . 2 H z , 1 H ) , 7 . 6 4 ( d d , J = 8 . 5 , 2 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 5 3 ( d , J = 8 . 4 H z , 1 H ) , 6 . 5 9 ( d , J = 1 . 1 H z , 1 H ) , 3 . 9 7 ( s , 3 H ) .

20

## 【0251】

6 C . 4 - { 5 - クロロ - 2 - [ 4 - ( ジフルオロメチル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ] フェニル } - 6 - メトキシピリミジンの製造

## 【化51】



30

1 - [ 4 - クロロ - 2 - ( 6 - メトキシピリミジン - 4 - イル ) フェニル ] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルバルデヒド ( 4 2 7 m g , 1 . 3 5 m m o l ) / D C M ( 3 0 m l ) の溶液に、 D A S T ( 0 . 5 4 m l , 4 . 1 m m o l ) を加えて、反応溶液を、終夜室温で攪拌した。反応溶液を水でクエンチして、DCMで抽出した。有機層を濃縮して、順相クロマトグラフィーにより精製して、 4 - { 5 - クロロ - 2 - [ 4 - ( ジフルオロメチル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ] フェニル } - 6 - メトキシピリミジン ( 4 4 1 m g , 9 7 % 収率 ) を、黄色固体として得た。MS ( E S I )  $m/z$  : 3 3 8 . 3 ( M + H )  $^+$  .  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l  $_3$  ) 8 . 6 5 ( d , J = 0 . 9 H z , 1 H ) , 7 . 8 9 ( s , 1 H ) , 7 . 7 6 ( d , J = 2 . 4 H z , 1 H ) , 7 . 6 2 ( d d , J = 8 . 5 , 2 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 5 5 - 7 . 4 7 ( m , 1 H ) , 6 . 8 9 ( t , J = 5 4 . 6 H z , 1 H ) , 6 . 5 2 ( d , J = 1 . 1 H z , 1 H ) , 4 . 0 3 - 3 . 8 7 ( m , 3 H ) .  $^{19}\text{F}$  NMR ( 3 7 6 M H z , C D C l  $_3$  ) - 1 1 2 . 4 0 ( s ) .

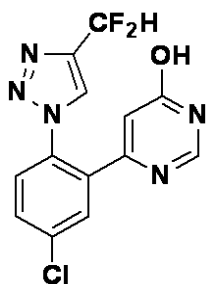
40

## 【0252】

6 D . 6 - { 5 - クロロ - 2 - [ 4 - ( ジフルオロメチル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ] フェニル } - 6 - メトキシピリミジンの製造

50

ール - 1 - イル]フェニル}ピリミジン - 4 - オールの製造  
【化 5 2】



10

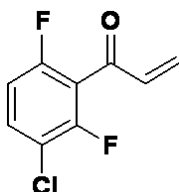
6 - { 5 - クロロ - 2 - [ 4 - (ジフルオロメチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル]フェニル}ピリミジン - 4 - オール( 3 7 0 m g , 8 8 % 収率)を、 4 - [ 5 - クロロ - 2 - ( 4 - クロロ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル] - 6 - メトキシピリミジンを、 4 - { 5 - クロロ - 2 - [ 4 - (ジフルオロメチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル]フェニル} - 6 - メトキシピリミジン( 4 4 1 m g , 1 . 3 1 m m o l )で置き換えることにより、実施例 2 E に記述した方法と同様の方法で製造した。MS (ESI) m/z : 3 2 4 . 3 (M + H)<sup>+</sup> . <sup>1</sup>H NMR (4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub>) 8 . 0 4 (s , 1 H) , 7 . 8 6 (s , 1 H) , 7 . 7 1 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 6 7 - 7 . 6 1 (m , 1 H) , 7 . 5 1 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 6 . 9 2 (t , J = 5 4 . 6 H z , 1 H) , 6 . 4 3 (d , J = 0 . 7 H z , 1 H) . <sup>19</sup>F NMR (3 7 6 M H z , C D C l <sub>3</sub>) - 1 1 2 . 6 9 (s) .

20

## 【0 2 5 3】

中間体 7 . 1 - ( 3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル)プロパ - 2 - エン - 1 - オンの製造

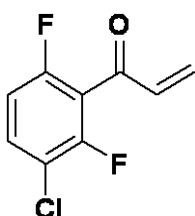
## 【化 5 3】



30

7 A . 1 - ( 3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル)プロパ - 2 - エン - 1 - オールの製造

## 【化 5 4】



40

A r 下においてビニルマグネシウム臭化物(T H F 中で 1 M)( 2 4 m l , 2 4 . 0 0 m m o l )を含有する乾燥した R B F ( 1 0 0 m L )に、 0 で、 3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロベンズアルデヒド( 3 . 2 g , 1 8 . 1 3 m m o l ) / T H F ( 1 0 m l )を滴加した。反応溶液を、 1 時間攪拌して、p H 2 まで 1 N H C l を用いてクエンチした。混合物を E t <sub>2</sub> O ( 3 x )で抽出した。有機層を合わせて、塩水で洗い、M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、 1 - ( 3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル)プロパ - 2 - エン - 1 - オール( 3 . 7 1 g , 1 0 0 % )を淡黄色油状物として得た。 <sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 M

50

H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7.34 (d d d , J = 8.9 , 8.1 , 5.8 H z , 1 H ) , 6.90 (t d , J = 9.2 , 1.7 H z , 1 H ) , 6.23 (d d d t , J = 17.2 , 10.4 , 5.8 , 1.2 H z , 1 H ) , 5.60 (d d , J = 7.6 , 6.7 H z , 1 H ) , 5.40 - 5.31 (m , 1 H ) , 5.28 (d t , J = 10.2 , 1.2 H z , 1 H ) , 2.38 (d t , J = 8.3 , 1.9 H z , 1 H ) .

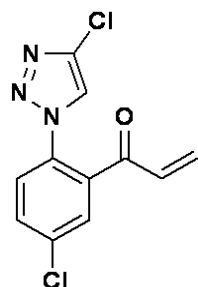
【 0 2 5 4 】

7 B . 1 - ( 3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) プロパ - 2 - エン - 1 - オン  
1 - ( 3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) プロパ - 2 - エン - 1 - オール ( 3.7 g , 18.08 mmol ) / アセトン ( 90 ml ) の溶液に、 0 で、 J o n e s ' 試薬 ( 8.77 ml , 23.51 mmol ) を滴加した。 J o n e s ' 試薬の添加が完了した時点で、  
反応溶液を、イソプロパノールでクエンチした。混合溶液を濃縮した。残留物を水に懸濁して、DCM ( 3 x ) で抽出した。有機層を合わせて、塩水で洗い、M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、  
1 - ( 3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) プロパ - 2 - エン - 1 - オンを黄色油状物 ( 3.45 g , 94 % ) として得て、これを冷凍室で固体させた。 <sup>1</sup> H N M R ( 500 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7.48 (d d d , J = 9.0 , 8.0 , 5.5 H z , 1 H ) , 7.05 - 6.91 (m , 1 H ) , 6.70 (d d t , J = 17.5 , 10.5 , 1.1 H z , 1 H ) , 6.29 - 6.11 (m , 2 H ) .

【 0 2 5 5 】

中間体 8 . 1 - ( 5 - クロロ - 2 - ( 4 - クロロ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) フェニル ) プロパ - 2 - エン - 1 - オンの製造

【 化 5 5 】



8 A . 2 - アジド - 5 - クロロベンズアルデヒドの製造

D M F ( 4 m l ) 中の 5 - クロロ - 2 - フルオロベンズアルデヒド ( 1.38 g , 8.70 mmol ) および N a N <sub>3</sub> ( 0.58 g , 8.92 mmol ) の溶液を、 55 で 8 時間攪拌して、次いで室温に冷却した。反応混合物を、E t <sub>2</sub> O および水で希釈して、次いでこれを 1 N H C l を用いて p H 4 まで酸性化した。エーテル様層を、水 ( 3 x ) 、次いで塩水 ( 3 x ) で洗い、次いで M g S O <sub>4</sub> で乾燥させて、濾過した。有機層を、次いで真空下で乾燥させて、2 - アジド - 5 - クロロベンズアルデヒド ( 93 % ) ( 1.47 g ) を淡黄色固体として得た。 <sup>1</sup> H N M R ( 400 M H z , C D C l <sub>3</sub> - d ) 10.30 (s , 1 H ) , 7.86 (d , J = 2.6 H z , 1 H ) , 7.58 (d d , J = 8.7 , 2.5 H z , 1 H ) , 7.24 (d , J = 8.6 H z , 1 H )

【 0 2 5 6 】

8 B . 5 - クロロ - 2 - ( 4 - ( トリブチルスタンニル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) ベンズアルデヒドの製造

トルエン ( 5 m l ) 中の 2 - アジド - 5 - クロロベンズアルデヒド ( 386 m g , 2.126 mmol ) およびトリブチルスタンニルアセチレン ( 0.65 m l , 2.13 mmol ) の溶液を、 100 で 5 時間加熱して、その後室温に冷却した。5 時間後に、反応混合物を、濃縮して、順相クロマトグラフィーを用いて直接精製して、5 - クロロ - 2 - ( 4 - ( トリブチルスタンニル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) ベンズアルデヒド ( 43 % ) ( 495 m g ) を、淡黄色油状物として得た。M S ( E S I ) m / z : 498.1 ( M

+ H)<sup>+</sup> .

【 0 2 5 7 】

8 C . 5 - クロロ - 2 - ( 4 - クロロ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル)ベンズアルデヒドの製造

5 - クロロ - 2 - ( 4 - (トリブチルスタンニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル)ベンズアルデヒド( 4 5 9 m g , 0 . 9 2 4 m m o l ) / A C N ( 5 m l ) の溶液に、N C S ( 1 8 5 m g , 1 . 3 8 6 m m o l ) を加えて、次いで反応溶液を 6 0 ° で 1 5 時間加熱した。1 5 時間後に、反応混合物を濃縮して、順相クロマトグラフィーを用いて直接精製して、5 - クロロ - 2 - ( 4 - クロロ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル)ベンズアルデヒド( 5 2 % ) ( 1 1 7 m g ) を白色固体として得た。M S ( E S I ) m / z : 2 4 2 . 0 ( M + H , 塩素同位体ピーク) + .

10

【 0 2 5 8 】

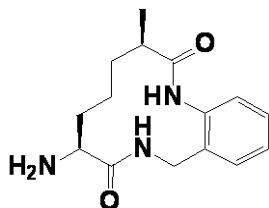
8 D . 1 - ( 5 - クロロ - 2 - ( 4 - クロロ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル)プロパ - 2 - エン - 1 - オンの製造

1 - ( 5 - クロロ - 2 - ( 4 - クロロ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル)プロパ - 2 - エン - 1 - オンを、3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロベンズアルデヒドを5 - クロロ - 2 - ( 4 - クロロ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル)ベンズアルデヒドで置き換えることより、中間体 7 の製造のために使用した方法と同様の方法を用いて製造した。M S ( E S I ) m / z : 2 6 8 . 3 ( M + H ) + . <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 7 . 7 1 - 7 . 6 6 ( m , 1 H ) , 7 . 6 2 - 7 . 5 2 ( m , 2 H ) , 7 . 4 4 ( d , J = 8 . 4 H z , 1 H ) , 6 . 2 9 ( d d , J = 1 7 . 6 , 1 0 . 6 H z , 1 H ) , 5 . 9 8 - 5 . 7 9 ( m , 2 H ) .

20

【 0 2 5 9 】

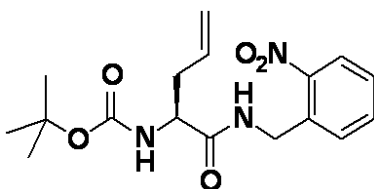
中間体 9 . ( 3 R , 7 S ) - 7 - アミノ - 3 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロベンゾ[ b ][ 1 , 5 ] - ジアザシクロドデシン - 2 , 8 ( 1 H , 3 H ) - ジオンの製造  
【化 5 6 】



30

9 A . ( S ) - t e r t - ブチル( 1 - (( 2 - ニトロベンジル)アミノ) - 1 - オキシペンタ - 4 - エン - 2 - イル)カルバメートの製造

【化 5 7 】



40

4 - メチルモルホリン( 1 . 4 0 m l , 1 2 . 7 2 m m o l ) を、室温で、D M F ( 2 5 . 4 m l ) 中の( S ) - 2 - (( t e r t - ブトキシカルボニル)アミノ)ペンタ - 4 - エン酸( 1 . 3 6 9 g , 6 . 3 6 m m o l )、( 2 - ニトロフェニル)メタンアミン、H C l ( 1 . 2 g , 6 . 3 6 m m o l ) および H A T U ( 3 . 6 3 g , 9 . 5 4 m m o l ) の攪拌溶液に加えた。1 4 時間後に、反応混合物を、E t O A c および水との間に分配した。有機層を、塩水で洗い、N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> 上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。粗製物質を、順相クロマトグラフィーにより精製して、( S ) - t e r t - ブチル( 1 - (( 2 - ニトロベンジル)アミノ) - 1 - オキシペンタ - 4 - エン - 2 - イル)カルバメート( 1 . 9 9 g , 5 . 6 8 m m o l , 8 9

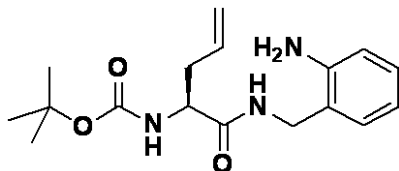
50

%)を得た。MS(ESI)  $m/z$ : 350.1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.06(dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.58(m, 2H), 7.49 - 7.43(m, 1H), 6.99 - 6.91(m, 1H), 5.76 - 5.63(m, 1H), 5.14 - 5.07(m, 2H), 4.78 - 4.64(m, 2H), 2.57 - 2.44(m, 2H), 1.42(s, 9H).

【0260】

9B. (S)-tert-ブチル(1-((2-アミノベンジル)アミノ)-1-オキソペンタ-4-エン-2-イル)カルバメートの製造

【化58】



10

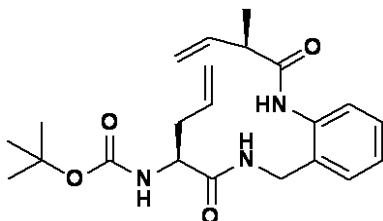
(S)-tert-ブチル(1-((2-ニトロベンジル)アミノ)-1-オキソペンタ-4-エン-2-イル)カルバメート(1.985 g, 5.68 mmol)を、アセトン(40 ml)およびH<sub>2</sub>O(8 ml)に溶解して、0 に冷却した。Zn粉末(3.71 g, 56.8 mmol)およびNH<sub>4</sub>Cl(1.520 g, 28.4 mmol)を、次いで加えて、反応混合物を徐々に室温まで昇温させた。反応溶液を濾過して、濾液を濃縮した。残留物を、水(50 ml)とEtOAc(100 ml)との間に分配した。水層を、EtOAc(2 x 50 ml)で抽出した。有機層を合わせて、塩水(50 ml)で洗い、乾燥させて(MgSO<sub>4</sub>)、(S)-tert-ブチル(1-((2-アミノベンジル)アミノ)-1-オキソペンタ-4-エン-2-イル)カルバメート(1.73 g, 5.42 mmol, 95%)を無色の油状物として得た。この物質をそのまま次工程にすすめた。MS(ESI)  $m/z$ : 320.1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.13 - 7.01(m, 2H), 6.72 - 6.63(m, 2H), 6.60 - 6.52(m, 1H), 5.72(ddt, J = 17.1, 10.1, 7.1 Hz, 1H), 5.17 - 5.06(m, 2H), 4.44 - 4.30(m, 2H), 2.58 - 2.41(m, 2H), 1.40(s, 9H).

20

【0261】

9C. tert-ブチル((S)-1-((2-((R)-2-メチルブタ-3-エナミド)ベンジル)アミノ)-1-オキソペンタ-4-エン-2-イル)カルバメートの製造

【化59】



40

EtOAc(56.6 ml)中の(R)-2-メチルブタ-3-エン酸(0.75 g, 7.45 mmol)、(S)-tert-ブチル(1-((2-アミノベンジル)アミノ)-1-オキソペンタ-4-エン-2-イル)カルバメート(1.7 g, 5.32 mmol)、ピリジン(1.29 ml, 15.97 mmol)を、0 に冷却した。T3P(EtOAc中で50重量%)(6.77 g, 10.65 mmol)を加えて、0 で攪拌して、次いで徐々に室温まで昇温させた。5時間後に、反応混合物を濃縮して、順相クロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル((S)-1-((2-((R)-2-メチルブタ-3-エナミド)ベンジル)アミノ)-1-オキソペンタ-4-エン-2-イル)カルバメート(1.98 g, 93%)を得た。MS(ESI)  $m/z$ : 402.2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.06(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.28(m, 1H), 7.19(d

50

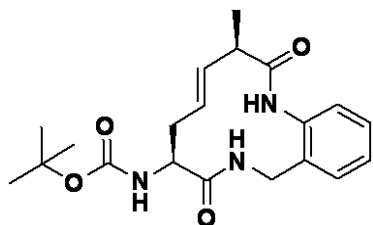
d, J = 7.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.09 - 7.05 (m, 1 H), 6.86 - 6.79 (m, 1 H), 6.12 - 6.01 (m, 1 H), 5.73 - 5.61 (m, 1 H), 5.35 - 5.28 (m, 2 H), 5.20 - 5.06 (m, 3 H), 4.36 (br. s., 1 H), 3.35 (quin, J = 7.2 Hz, 1 H), 2.59 - 2.51 (m, 1 H), 2.50 - 2.43 (m, 1 H), 1.57 - 1.56 (m, 1 H), 1.43 - 1.32 (m, 1 H).

【0262】

9D. tert-ブチル((3R, 7S, E)-3-メチル-2, 8-ジオキソ-1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロベンゾ[b][1, 5]ジアザシクロドデシン-7-イル)カルバメートの製造

【化60】

10



tert-ブチル((S)-1-((2-((R)-2-メチルブタ-3-エナミド)ベンジル)アミノ)-1-オキソペンタ-4-エン-2-イル)カルバメート(0.500 g, 1.25 mmol)を、EtOAc(733 ml)に溶解して、得られる溶液を、Arストリームで30分間脱気した。グラブスII(0.424 g, 0.498 mmol)を加えて、溶液を60℃で終夜加熱した。反応混合物を濃縮して、順相クロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル((3R, 7S, E)-3-メチル-2, 8-ジオキソ-1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロベンゾ[b][1, 5]ジアザシクロドデシン-7-イル)カルバメート(0.241 g, 51.8%収率)を褐色固体として得た。MS(ESI) m/z: 374(M+H)+. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.39(br. s., 1 H), 8.30(d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.34(t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.17(d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.11 - 7.01(m, 1 H), 6.39(br. s., 1 H), 5.80 - 5.60(m, 2 H), 5.25(d, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.91 - 4.80(m, 1 H), 3.96(d, J = 13.9 Hz, 1 H), 3.24 - 3.12(m, 1 H), 1.65(s, 2 H), 1.47 - 1.32(m, 12 H).

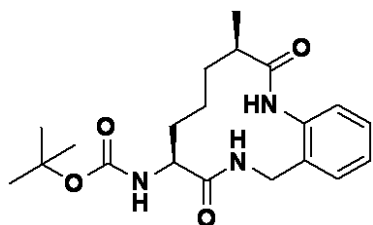
20

30

【0263】

9E. tert-ブチル((3R, 7S)-3-メチル-2, 8-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10-デカヒドロベンゾ[b][1, 5]ジアザシクロドデシン-7-イル)カルバメートの製造

【化61】



40

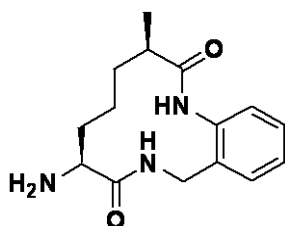
PtO<sub>2</sub>(0.015 g, 0.065 mmol)を、tert-ブチル((3R, 7S, E)-3-メチル-2, 8-ジオキソ-1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロベンゾ[b][1, 5]ジアザシクロドデシン-7-イル)カルバメート(0.241 g, 0.645 mmol)/EtOH(25.8 ml)の溶液に加えて、水素雰囲気下(55 psi)で終夜攪拌した。この後に、懸濁液をCelite(登録商標)のプラグを通して濾過して、濾液を濃縮して、tert-ブチル((3R, 7S)-3-メチル-2, 8-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10-デカヒドロベンゾ[b][1, 5]ジアザシクロドデ

50

シン - 7 - イル)カルバメートを得た。MS(ESI)  $m/z$  : 376 ( $M+H$ )<sup>+</sup> .

【0264】

9F . (3R, 7S) - 7 - アミノ - 3 - メチル - 4, 5, 6, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロベンゾ[b][1, 5]ジアザシクロドデシン - 2, 8(1H, 3H) - ジオンの製造  
【化62】



10

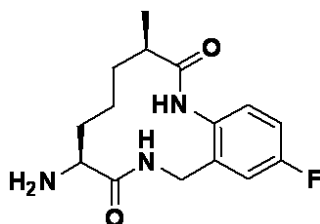
TFA(0.616 mL, 7.99 mmol)を、tert - ブチル((3R, 7S) - 3 - メチル - 2, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカヒドロベンゾ[b][1, 5]ジアザシクロドデシン - 7 - イル)カルバメート(0.150 g, 0.400 mmol) / DCM(10 mL)の攪拌溶液に加えた。3時間後に、反応混合物を濃縮乾燥させた。残留物を、EtOAcおよび飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液の間に分配した。有機層を、塩水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、(3R, 7S) - 7 - アミノ - 3 - メチル - 4, 5, 6, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロベンゾ[b][1, 5]ジアザシクロドデシン - 2, 8(1H, 3H) - ジオン(0.063 g, 0.229 mmol, 57.3%)を、褐色固体として得た。MS(ESI)  $m/z$  : 276 ( $M+H$ )<sup>+</sup> .

20

【0265】

中間体10 . (3R, 7S) - 7 - アミノ - 12 - フルオロ - 3 - メチル - 4, 5, 6, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロベンゾ[b][1, 5]ジアザシクロドデシン - 2, 8(1H, 3H) - ジオンの製造

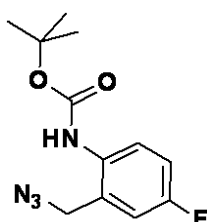
【化63】



30

10A . tert - ブチル(2 - (アジドメチル) - 4 - フルオロフェニル)カルバメートの製造

【化64】



40

NaBH<sub>4</sub>(0.474 g, 12.54 mmol)を、室温で、tert - ブチル(4 - フルオロ - 2 - ホルミルフェニル)カルバメート(1.0 g, 4.18 mmol) / MeOH(25 mL)の溶液に少量ずつ加えた。1時間攪拌した後に、反応混合物を濃縮した。残留物を、EtOAcおよび塩水との間に分配した。有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。得られる固体を、ヘキサンで洗い、目的とするアルコール中間体を得た。アルコール中間体 / THF(25 mL)に、窒素雰囲気下にて、0℃で、DBU(1.250 mL, 8.29 mmol)を加えた。5分間後に、ジフェニルホスホリルアジド(1. 50

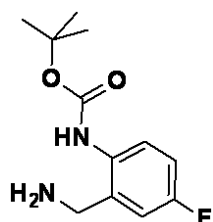
3.4 ml, 6.22 mmol)を滴加した。混合物を、徐々に室温に昇温させて、終夜攪拌した。反応混合物を濃縮して、EtOAcで希釈して、水、次いで塩水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。粗製物質を、順相クロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル(2-(アジドメチル)-4-フルオロフェニル)カルバメート(0.840 g, 3.15 mmol, 76%収率)を、ゆっくりと固化する透明な油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.74(dd, J = 7.9, 5.1 Hz, 1H), 7.09-6.97(m, 2H), 6.64(br. s., 1H), 4.33(s, 2H), 1.52(s, 9H).

【0266】

10 B. tert-ブチル(2-(アミノメチル)-4-フルオロフェニル)カルバメートの製造

10

【化65】



10% Pd/C(H<sub>2</sub>O含量50%, 200 mg)を、tert-ブチル(2-(アジドメチル)-4-フルオロフェニル)カルバメート(0.84 g, 3.15 mmol)/EtOAc(31.5 ml)溶液に加えて、得られる反応混合物を、水素雰囲気下(55 psi)に供した。3時間後に、懸濁液を、Celite(登録商標)のプラグを通して濾過して、濾液を濃縮して、tert-ブチル(2-(アミノメチル)-4-フルオロフェニル)カルバメートを得て、これを更なる精製をせずに次反応にすすめた。MS(ESI) m/z: 241(M+H)<sup>+</sup>.

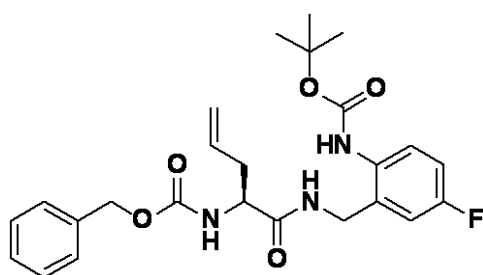
20

【0267】

10 C. ベンジル N-[(1S)-1-{[(2-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-5-フルオロフェニル)メチル]カルバモイル}ブタ-3-エン-1-イル]カルバメートの製造

30

【化66】



40

EtOAc(39.0 ml)中の(S)-2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)ペンタ-4-エン酸(0.971 g, 3.90 mmol)、tert-ブチル(2-(アミノメチル)-4-フルオロフェニル)カルバメート(0.936 g, 3.90 mmol)およびピリジン(0.945 ml, 11.69 mmol)の溶液に、T3P(EtOAc中で50重量%)(4.64 ml, 7.79 mmol)を、0 で滴加した。反応溶液を、ゆっくりと室温で温めた。14時間攪拌した後に、反応混合物をEtOAcで希釈して、水で洗い、EtOAcで再度抽出した。有機層を合わせて、塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。粗製物質を、順相クロマトグラフィーにより精製して、ベンジル N-[(1S)-1-{[(2-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-5-フルオロフェニル)メチル]カルバモイル}ブタ-3-エン-1-イル]カルバメート(0.969 g, 52.3

50



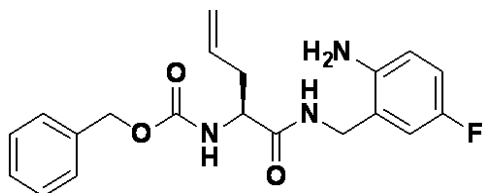
%)を白色固体として得た。MS(ESI)  $m/z$ : 472 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.68(dd,  $J$  = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.31(m, 5H), 7.01 - 6.96(m, 1H), 6.93 - 6.89(m, 1H), 6.75 - 6.70(m, 1H), 5.72 - 5.62(m, 1H), 5.21 - 5.16(m, 1H), 5.13 - 5.08(m, 4H), 4.40 - 4.34(m, 1H), 4.31(br. s., 1H), 4.22(d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 2.53(t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 1.53(s, 9H).

【0268】

10D. ベンジル N - [(1S) - 1 - {[ (2 - アミノ - 5 - フルオロフェニル)メチル]カルバモイル}ブタ - 3 - エン - 1 - イル]カルバメートの製造

10

【化67】



TFA(0.817 mL, 10.60 mmol)を、ベンジル N - [(1S) - 1 - {[ (2 - {(tert - ブトキシ)カルボニル}アミノ} - 5 - フルオロフェニル)メチル]カルバモイル}ブタ - 3 - エン - 1 - イル]カルバメート(0.500 g, 1.060 mmol) / DCM(10 mL)の攪拌溶液に加えた。2時間後に、反応混合物を濃縮して、EtOAcに溶解して、1.5 Mリン酸カリウム溶液を用いて中和した。有機層を、塩水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、(S) - ベンジル(1 - ((2 - アミノ - 5 - フルオロベンジル)アミノ) - 1 - オキソペンタ - 4 - エン - 2 - イル)カルバメート(0.373 g, 95%)を白色固体として得て、これを次工程にそのまま進めた。MS(ESI)  $m/z$ : 372 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 8.38(t,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 7.47(d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.29(m, 5H), 6.83 - 6.75(m, 2H), 6.60(dd,  $J$  = 8.6, 5.1 Hz, 1H), 5.79 - 5.69(m, 1H), 5.11 - 5.01(m, 4H), 4.87(br. s., 2H), 4.13 - 4.05(m, 3H), 2.47 - 2.40(m, 1H), 2.35 - 2.26(m, 1H).

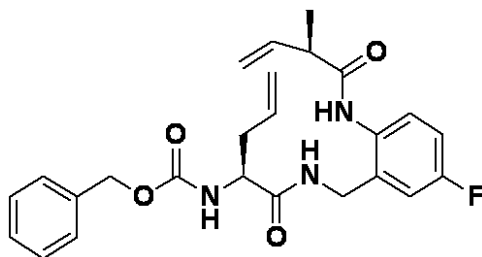
20

30

【0269】

10E. ベンジル N - [(1S) - 1 - [( { 5 - フルオロ - 2 - [(2R) - 2 - メチルブタ - 3 - エナミド] - フェニル } メチル)カルバモイル]ブタ - 3 - エン - 1 - イル]カルバメートの製造

【化68】



40

EtOAc(10.31 mL)中の(R) - 2 - メチルブタ - 3 - エン酸(0.136 g, 1.357 mmol)、ベンジル N - [(1S) - 1 - {[ (2 - アミノ - 5 - フルオロフェニル)メチル]カルバモイル}ブタ - 3 - エン - 1 - イル]カルバメート(0.36 g, 0.97 mmol)、ピリジン(0.235 mL, 2.91 mmol)を、0 に冷却して、T3P(EtOAc中で50重量%)(1.234 g, 1.94 mmol)を加えて、0 で攪拌して、次

50

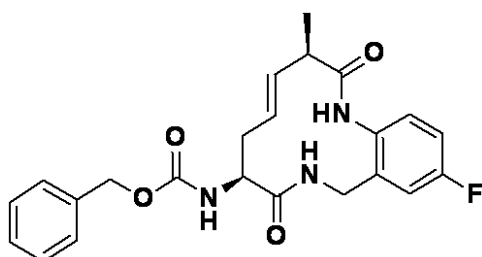
いで徐々に室温まで昇温させた。5時間後に、反応混合物を濃縮して、順相クロマトグラフィーにより精製して、ベンジル N - [(1 S) - 1 - [(5 - フルオロ - 2 - [(2 R) - 2 - メチルブタ - 3 - エナミド] - フェニル}メチル)カルバモイル]ブタ - 3 - エン - 1 - イル]カルバメート(0.086 g, 19.6%)をフィルム状物として得た。MS(E SI) m/z : 454(M + H) + .

【0270】

10 F . ベンジル N - [(3 R , 7 S) - 12 - フルオロ - 3 - メチル - 2 , 8 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - オクタヒドロ - 1 , 9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 7 - イル]カルバメートの製造

【化69】

10



ベンジル N - [(1 S) - 1 - [(5 - フルオロ - 2 - [(2 R) - 2 - メチルブタ - 3 - エナミド] - フェニル}メチル)カルバモイル]ブタ - 3 - エン - 1 - イル]カルバメート(0.086 g, 0.190 mmol)を、EtOAc(19 ml)に加えた。溶液を、Ar ストリームで30分間脱気した。グラブスII(0.065 g, 0.076 mmol)を加えて、混合物を60 で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却して、シリカゲル上で吸収した。粗製物質を、順相クロマトグラフィーにより精製して、ベンジル N - [(3 R , 7 S) - 12 - フルオロ - 3 - メチル - 2 , 8 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - オクタヒドロ - 1 , 9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 7 - イル]カルバメート(0.0374 g, 0.088 mmol, 46.4%)を、肌色固体として得た。(E SI)m/z : 425(M + H) + .

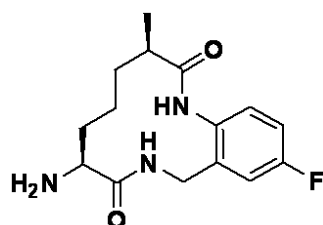
20

【0271】

10 G . (3 R , 7 S) - 7 - アミノ - 12 - フルオロ - 3 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロベンゾ - [b][1 , 5]ジアザシクロドデシン - 2 , 8(1 H , 3 H) - ジオンの製造

30

【化70】



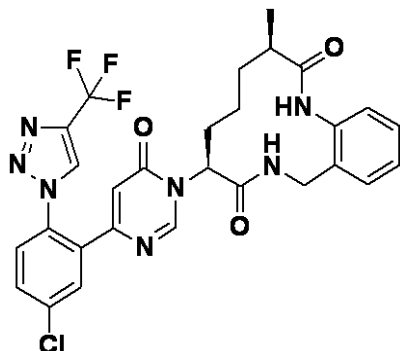
40

10% Pd/C(4.63 mg, 0.043 mmol)およびPtO<sub>2</sub>(9.87 mg, 0.043 mmol)を、EtOH(2 mL)/THF(0.50 mL)中のベンジル N - [(3 R , 7 S) - 12 - フルオロ - 3 - メチル - 2 , 8 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - オクタヒドロ - 1 , 9 - ベンゾジアザシクロドデシン - 7 - イル]カルバメート(0.037 g, 0.087 mmol)の溶液に加えた。懸濁液を、水素雰囲気(55 psi)下で3時間攪拌して、次いでCeliteプラグを通して濾過した。濾液を濃縮して、(3 R , 7 S) - 7 - アミノ - 12 - フルオロ - 3 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロベンゾ - [b][1 , 5]ジアザシクロドデシン - 2 , 8(1 H , 3 H) - ジオン(0.025 g, 0.085 mmol, 98%収率)を褐色フィルムとして得た。(E SI)m/z : 294(M + H) + .

50

## 【 0 2 7 2 】

実施例 1 1 . ( 3 R , 7 S ) - 7 - ( 4 - ( 5 - クロロ - 2 - ( 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソピリミジン - 1 ( 6 H ) - イル) - 3 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロベンゾ[ b ][ 1 , 5 ] - ジアザシクロドデシン - 2 , 8 ( 1 H , 3 H ) - ジオンの製造  
【 化 7 1 】



10

ACN(0.726 ml)中の6-(5-クロロ-2-(4-(トリフルオロメチル)-1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル)ピリミジン - 4 - オール(0.025 g , 0.073 mmol)およびHATU(0.036 g , 0.094 mmol)のオフホワイト 20  
の懸濁液に、DBU(0.016 ml , 0.109 mmol)を滴加した。得られる黄色溶液を、室温で攪拌した。15分後に、(3R, 7S)-7-アミノ-3-メチル-4, 5 , 6 , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロベンゾ[ b ][ 1 , 5 ] - ジアザシクロドデシン - 2 , 8 ( 1 H , 3 H ) - ジオン(0.020 g , 0.073 mmol) / DMF(0.726 ml)の溶液を加えた。3時間後に、粗製反応混合物を、逆相クロマトグラフィーにより精製して、凍結乾燥して、(3R, 7S)-7-(4-(5-クロロ-2-(4-(トリフルオロメチル)-1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソピリミジン - 1 ( 6 H ) - イル) - 3 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロベンゾ[ b ][ 1 , 5 ] - 30  
ジアザシクロドデシン - 2 , 8 ( 1 H , 3 H ) - ジオン(0.006 g , 13.2%)を白色固体として得た。(ESI)m/z : 600(M+H)+. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub>) 9.19(d , J = 0.7 Hz , 1H) , 8.79(s , 1H) , 8.69(d , J = 6.6 Hz , 1H) , 8.44(s , 1H) , 7.88(d , J = 2.2 Hz , 1H) , 7.83 - 7.73(m , 2H) , 7.39(d , J = 7.5 Hz , 1H) , 7.30 - 7.22(m , 2H) , 7.11 - 7.03(m , 1H) , 6.29(s , 1H) , 5.23(t , J = 8.5 Hz , 1H) , 4.99(dd , J = 14.4 , 6.7 Hz , 1H) , 3.77(d , J = 14.3 Hz , 1H) , 2.28 - 2.22(m , 1H) , 1.73(br. s. , 2H) , 1.51 - 1.42(m , 3H) , 1.17(s , 1H) , 1.12 - 1.07(m , 3H) . 分析HPLC(方法A)RT = 8.03 min , 純度 = 96% ; 第Xia因子のK<sub>i</sub> = 18.7 nM , 血漿カリクレインのK<sub>i</sub> = 3 , 380 nM .

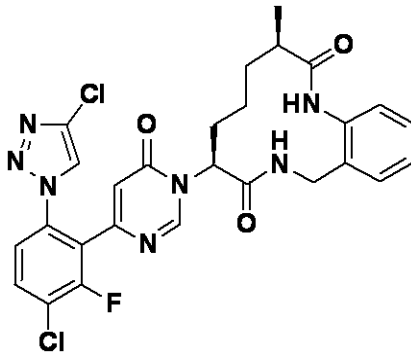
30

## 【 0 2 7 3 】

実施例 1 2 . ( 3 R , 7 S ) - 7 - ( 4 - ( 3 - クロロ - 6 - ( 4 - クロロ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 6 - オキソピリミジン - 1 ( 6 H ) - イル) - 3 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロベンゾ[ b ][ 1 , 5 ]  
ジアザシクロ - ドデシン - 2 , 8 ( 1 H , 3 H ) - ジオンの製造

40

## 【化 7 2】



10

(3R, 7S)-7-(4-(3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル)-6-オキソピリミジン-1(6H)-イル)-3-メチル-4,5,6,7,9,10-ヘキサヒドロベンゾ[b][1,5]ジアザシクロ-ドデシン-2,8(1H,3H)-ジオン(0.004g, 8.95%収率)を、実施例11に記述した方法と同様の方法において、6-(5-クロロ-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オールを、中間体3で記述した通りに製造した6-(3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オールで置き換えることにより製造した。(ESI)m/z: 584(M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.80(s, 1H), 8.73-8.66(m, 2H), 8.51(s, 1H), 7.94(t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60(dd, J = 8.8, 1.3 Hz, 1H), 7.39(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31-7.20(m, 2H), 7.13-7.04(m, 1H), 6.49(s, 1H), 5.23(t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.98(dd, J = 14.3, 6.6 Hz, 1H), 3.79(d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.25(d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.77(br. s., 2H), 1.52-1.41(m, 3H), 1.15-1.08(m, 3H). 分析HPLC(方法A)RT = 7.79 min, 純度 = 95%; 第XIa因子のK<sub>i</sub> = 2.0 nM, 血漿カリクレインのK<sub>i</sub> = 179 nM.

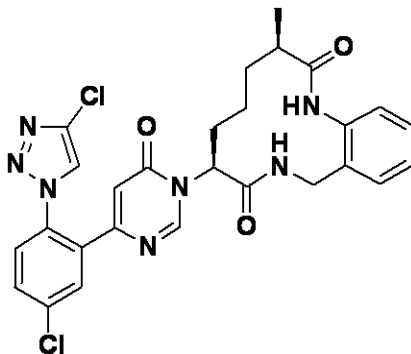
20

## 【0274】

30

実施例13. (3R, 7S)-7-(4-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-オキソピリミジン-1(6H)-イル)-3-メチル-4,5,6,7,9,10-ヘキサヒドロベンゾ[b][1,5]ジアザシクロ-ドデシン-2,8(1H,3H)-ジオンの製造

## 【化 7 3】



40

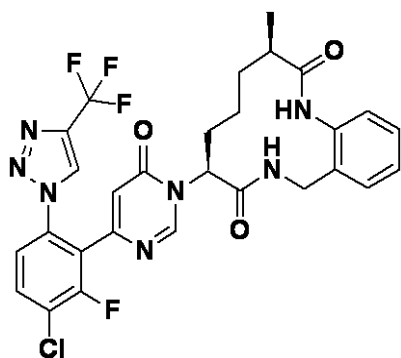
(3R, 7S)-7-(4-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-オキソピリミジン-1(6H)-イル)-3-メチル-4,5,6,7,9,10-ヘキサヒドロベンゾ[b][1,5]ジアザシクロ-ドデシン-2,8(1H,3H)-ジオン(0.008g, 18.5%収率)を、実施例11に記述した方

50

法と同様の方法において、6-(5-クロロ-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オールを中間体2で記述したように製造した6-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]ピリミジン-4-オールで置き換えることにより製造した。(ESI)m/z: 584(M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.79(s, 1H), 8.70(s, 2H), 8.50(s, 1H), 7.85(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.77-7.73(m, 1H), 7.69-7.65(m, 1H), 7.39(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29-7.23(m, 2H), 7.11-7.03(m, 1H), 6.18(s, 1H), 5.25-5.19(m, 1H), 4.98(dd, J = 14.5, 6.4 Hz, 1H), 3.78(d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.29-2.22(m, 1H), 1.75(b r . s . , 2H), 1.51-1.40(m, 4H), 1.11(d, J = 7.0 Hz, 3H). 分析HPLC(方法X)RT = 5.79 min, 純度 = 95%; 第XIa因子のK<sub>i</sub> = 8.5 nM, 血漿カリクレインのK<sub>i</sub> = 1,230 nM.

#### 【0275】

実施例14.(3R,7S)-7-(4-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-オキソピリミジン-1(6H)-イル)-3-メチル-4,5,6,7,9,10-ヘキサヒドロベンゾ[b][1,5]-ジアザシクロドデシン-2,8(1H,3H)-ジオンの製造  
【化74】

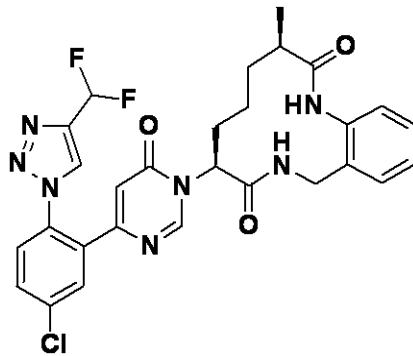


(3R,7S)-7-(4-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-オキソピリミジン-1(6H)-イル)-3-メチル-4,5,6,7,9,10-ヘキサヒドロベンゾ[b][1,5]-ジアザシクロドデシン-2,8(1H,3H)-ジオン(0.0042g, 8.9%収率)を、6-(5-クロロ-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オールを、実施例11に記述した方法と同様の方法において、中間体4で記述した通りに製造した6-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オールで置き換えることにより製造した。(ESI)m/z: 618(M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.17(d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.80(s, 1H), 8.70(d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.47(s, 1H), 7.98(dd, J = 8.6, 7.9 Hz, 1H), 7.69(dd, J = 8.7, 1.4 Hz, 1H), 7.39(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29-7.22(m, 2H), 7.12-7.03(m, 1H), 6.54(s, 1H), 5.23(t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.99(dd, J = 14.4, 6.7 Hz, 1H), 3.77(d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.26-2.23(m, 1H), 1.79-1.71(m, 2H), 1.52-1.38(m, 4H), 1.11(d, J = 7.0 Hz, 3H). 分析HPLC(方法A)RT = 8.5 min, 純度 = 95%; 第XIa因子のK<sub>i</sub> = 4.3 nM, 血漿カリクレインのK<sub>i</sub> = 733 nM.

#### 【0276】

実施例15.(3R,7S)-7-(4-(5-クロロ-2-(4-(ジフルオロメチル)-1

H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソピリミジン - 1 ( 6 H )  
 - イル) - 3 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロベンゾ[ b ][ 1 , 5 ]ジ  
 アザシクロ - ドデシン - 2 , 8 ( 1 H , 3 H ) - ジオンの製造  
 【化 7 5】



10

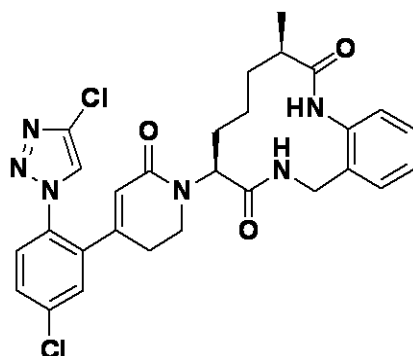
( 3 R , 7 S ) - 7 - ( 4 - ( 5 - クロロ - 2 - ( 4 - (ジフルオロメチル) - 1 H - 1 , 2  
 , 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソピリミジン - 1 ( 6 H ) - イル) -  
 3 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロベンゾ[ b ][ 1 , 5 ]ジアザシクロ  
 - ドデシン - 2 , 8 ( 1 H , 3 H ) - ジオン ( 0 . 0 0 7 6 g , 1 6 . 2 % 収率 ) を、実施例 1  
 1 に記述した方法と同様の方法において、6 - ( 5 - クロロ - 2 - ( 4 - (トリフルオロメ  
 チル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル)ピリミジン - 4 - オール  
 を、中間体 6 で記述したとおりに製造した6 - ( 5 - クロロ - 2 - ( 4 - (ジフルオロメチ  
 ル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル)ピリミジン - 4 - オールで  
 置き換えることにより製造した。( E S I ) m / z : 5 8 2 ( M + H ) + . <sup>1</sup> H N M R ( 4 0  
 0 M H z , D M S O - d 6 ) 8 . 9 0 - 8 . 8 4 ( m , 2 H ) , 8 . 7 8 ( d , J = 6 . 6 H z , 1 H ) , 8 . 5 6 ( s , 1 H ) , 7 . 9 4 ( d , J = 2 . 2 H z , 1 H ) , 7 . 8 6 - 7 . 8 2  
 ( m , 1 H ) , 7 . 8 0 - 7 . 7 4 ( m , 1 H ) , 7 . 4 7 ( d , J = 7 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 4  
 3 - 7 . 2 8 ( m , 3 H ) , 7 . 1 7 - 7 . 1 3 ( m , 1 H ) , 6 . 2 4 ( s , 1 H ) , 5 . 3 0 ( t  
 , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 5 . 0 6 ( d d , J = 1 4 . 2 , 6 . 9 H z , 1 H ) , 3 . 8 5 ( d  
 , J = 1 4 . 5 H z , 1 H ) , 1 . 8 3 ( b r . s . , 2 H ) , 1 . 5 3 ( d , J = 7 . 7 H z ,  
 3 H ) , 1 . 2 5 ( s , 2 H ) , 1 . 2 2 - 1 . 1 5 ( m , 3 H ) . 分析 H P L C ( 方法 A ) R T =  
 7 . 6 m i n , 純度 = 9 0 % ; 第 X I a 因子の K i = 3 4 . 8 n M , 血漿カリクレインの K  
 i = 3 , 3 6 0 n M .

20

30

【 0 2 7 7 】

実施例 1 6 . ( 3 R , 7 S ) - 7 - ( 4 - ( 5 - クロロ - 2 - ( 4 - クロロ - 1 H - 1 , 2 ,  
 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 2 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2  
 H ) - イル) - 3 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロベンゾ[ b ][ 1 ,  
 5 ]ジアザシクロドデシン - 2 , 8 ( 1 H , 3 H ) - ジオンの製造  
 【化 7 6】



40

50

16 A. ジエチル(2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 3 - オキソプロピル)((3 R, 7 S) - 3 - メチル - 2, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカヒドロベンゾ[b][1, 5]ジアザシクロド - デシン - 7 - イル)アミノ) - 2 - オキソエチル)ホスホネートの製造  
丸底フラスコに、(3 R, 7 S) - 7 - アミノ - 3 - メチル - 4, 5, 6, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロベンゾ[b][1, 5]ジアザシクロドデシン - 2, 8(1 H, 3 H) - ジオン塩酸塩(0.030 g, 0.096 mmol)、DCM(3.32 ml)、DIEA(0.118 ml, 0.673 mmol)および1 - (5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル)プロパ - 2 - エン - 1 - オン(0.026 g, 0.096 mmol)を加えた。反応溶液を、室温で1時間攪拌した。反応溶液を、次いで、0  
に冷却して、次いでピリジン(0.039 ml, 0.481 mmol)および2 - (ジエトキシホスホリル)酢酸(0.057 g, 0.289 mmol)を夫々加えた。その後、POCl<sub>3</sub>(0.018 ml, 0.192 mmol)を滴加して、この完全な混合物を0 で攪拌した。30分後に、反応溶液を、DCM(15 ml)で希釈して、飽和NaHCO<sub>3</sub>(10 ml)で洗った。有機層を分離して、水(10 ml)および塩水(10 ml)で洗い、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。残留物を、順相クロマトグラフィーにより精製して、ジエチル(2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 3 - オキソプロピル)((3 R, 7 R) - 3 - メチル - 2, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカヒドロベンゾ[b][1, 5]ジアザシクロドデシン - 7 - イル)アミノ) - 2 - オキソエチル)ホスホネート(0.05  
38 g, 0.075 mmol, 77%収率)を、淡褐色フィルムとして得た。(ESI)m/z : 721.4 (M + H)<sup>+</sup> .

#### 【0278】

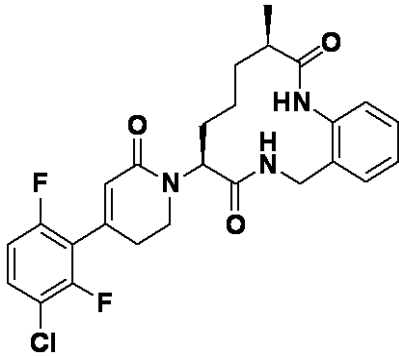
16 B. (3 R, 7 S) - 7 - (4 - (5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 2 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1(2 H) - イル) - 3 - メチル - 4, 5, 6, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロベンゾ[b][1, 5]ジアザシクロドデシン - 2, 8(1 H, 3 H) - ジオンの製造

ジエチル(2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 3 - オキソプロピル)((3 R, 7 S) - 3 - メチル - 2, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカヒドロベンゾ[b][1, 5]ジアザシクロドデシン - 7 - イル)アミノ) - 2 - オキソエチル)ホスホネート(53.8 mg, 0.075 mmol)/MeOH(2.0 ml)の溶液に、0.5 M NaOMe/MeOH(0.085 ml, 0.373 mmol)を室温で加えた。1時間後に、反応溶液を、1.0 N HCl(aq)(0.5 ml)でクエンチした。反応混合物を濃縮して、残留物を、逆相クロマトグラフィーにより精製して、(3 R, 7 S) - 7 - (4 - (5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 2 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1(2 H) - イル) - 3 - メチル - 4, 5, 6, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロベンゾ[b][1, 5]ジアザシクロドデシン - 2, 8(1 H, 3 H) - ジオン(15.7 mg, 35.3%)を白色固体として得た。(ESI)m/z : 567.3 (M + H)<sup>+</sup> . <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 8.77(s, 1 H), 8.68(d, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.26(d, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.70 - 7.59(m, 3 H), 7.39(d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.26 - 7.19(m, 2 H), 7.09 - 7.02(m, 1 H), 5.55(s, 1 H), 4.87(dd, J = 14.2, 6.5 Hz, 1 H), 4.77(dd, J = 11.3, 4.7 Hz, 1 H), 3.83 - 3.71(m, 2 H), 2.27(d, J = 7.3 Hz, 1 H), 2.14 - 2.02(m, 2 H), 1.65 - 1.56(m, 1 H), 1.48 - 1.40(m, 3 H), 1.35 - 1.25(m, 2 H), 1.11 - 1.02(m, 3 H). 分析HPLC(方法A)RT = 8.09 min, 純度 = 95%; 第XIa因子のK<sub>i</sub> = 4.0 nM, 血漿カリクレインのK<sub>i</sub> = 60.7 nM .

#### 【0279】

実施例 17. (3 R, 7 S) - 7 - (4 - (3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロフェニル) - 2

- オキソ - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - イル ) - 3 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 5 ] ジアザシクロドデシン - 2 , 8 ( 1 H , 3 H ) - ジオンの製造  
【化 7 7 】



10

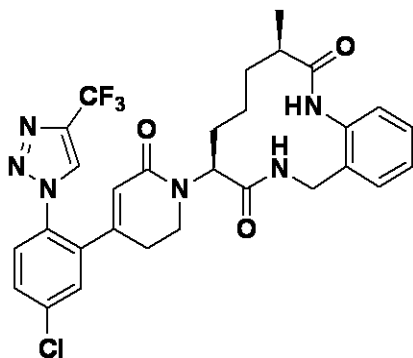
(( 3 R , 7 S ) - 7 - ( 4 - ( 3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) - 2 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - イル ) - 3 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 5 ] ジアザシクロドデシン - 2 , 8 ( 1 H , 3 H ) - ジオン ( 0 . 0 1 5 4 g , 4 1 % 収率 ) を、実施例 1 6 に記述した方法と同様の方法において、1 - ( 5 - クロロ - 2 - ( 4 - クロロ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) フェニル ) プロパ - 2 - エン - 1 - オンを、中間体 7 で記述したように製造した 1 - ( 3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) プロパ - 2 - エン - 1 - オンで置き換えることにより製造した。( E S I ) m / z : 5 0 2 ( M + H ) + . <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) 8 . 7 1 ( s , 1 H ) , 8 . 3 1 ( d , J = 5 . 1 H z , 1 H ) , 7 . 6 2 ( t d , J = 8 . 7 , 5 . 7 H z , 1 H ) , 7 . 4 2 ( d , J = 7 . 5 H z , 1 H ) , 7 . 2 6 - 7 . 1 7 ( m , 3 H ) , 7 . 0 9 - 7 . 0 2 ( m , 1 H ) , 5 . 9 4 ( s , 1 H ) , 4 . 9 1 - 4 . 8 1 ( m , 2 H ) , 3 . 9 3 ( d t , J = 1 2 . 5 , 6 . 2 H z , 1 H ) , 3 . 8 3 ( d , J = 1 3 . 6 H z , 1 H ) , 2 . 6 2 - 2 . 4 9 ( m , 2 H ) , 2 . 3 2 - 2 . 2 6 ( m , 1 H ) , 1 . 7 0 - 1 . 6 4 ( m , 1 H ) , 1 . 6 1 - 1 . 5 5 ( m , 1 H ) , 1 . 5 0 - 1 . 4 3 ( m , 2 H ) , 1 . 3 5 ( d , J = 4 . 8 H z , 2 H ) , 1 . 0 9 ( d , J = 7 . 0 H z , 3 H ) . 分析 H P L C ( 方法 A ) R T = 8 . 4 8 m i n , 純度 = 9 5 % ; 第 X I a 因子の K i = 1 1 2 n M , 血漿カリクレインの K i = 5 5 8 n M .

20

30

## 【 0 2 8 0 】

実施例 1 8 . ( 3 R , 7 S ) - 7 - ( 4 - ( 5 - クロロ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) フェニル ) - 2 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - イル ) - 3 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 5 ] ジアザシクロドデシン - 2 , 8 ( 1 H , 3 H ) - ジオンの製造  
【化 7 8 】



40

( 3 R , 7 S ) - 7 - ( 4 - ( 5 - クロロ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) フェニル ) - 2 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロピリジン -

50

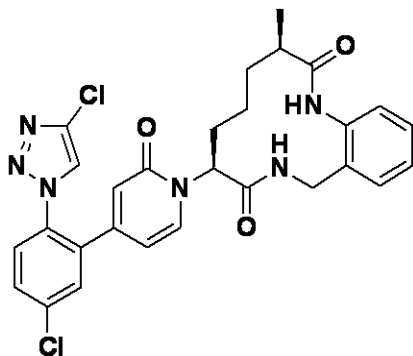


1 (2 H) - イル) - 3 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロベンゾ[ b ][ 1 , 5 ]ジアザシクロドデシン - 2 , 8 (1 H , 3 H) - ジオン (0.018 g , 39 % 収率) を、実施例 16 に記述した方法と同様の方法において、1 - (5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル)プロパ - 2 - エン - 1 - オンを中間体 5 で記述したように製造した 1 - (5 - クロロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル)プロパ - 2 - エン - 1 - オンで置き換えることにより製造した。(ESI)  $m/z$  : 601 (M + H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub>) 9.27 (d , J = 0.9 Hz , 1 H) , 8.68 (s , 1 H) , 8.26 (d , J = 6.2 Hz , 1 H) , 7.72 - 7.68 (m , 3 H) , 7.39 (d , J = 7.7 Hz , 1 H) , 7.25 - 7.18 (m , 2 H) , 7.08 - 7.02 (m , 1 H) , 5.51 (s , 1 H) , 4.87 (dd , J = 14.4 , 6.7 Hz , 1 H) , 4.76 (dd , J = 11.3 , 4.7 Hz , 1 H) , 3.81 - 3.72 (m , 2 H) , 3.33 - 3.26 (m , 1 H) , 2.30 - 2.24 (m , 1 H) , 2.16 - 2.05 (m , 2 H) , 1.62 - 1.55 (m , 1 H) , 1.48 - 1.41 (m , 2 H) , 1.34 - 1.26 (m , 2 H) , 1.07 (d , J = 7.0 Hz , 3 H) . 分析 HPLC (方法 A) RT = 8.73 min , 純度 = 94 % ; 第 XI a 因子の  $K_i$  = 3.1 nM , 血漿カリクレインの  $K_i$  = 103 nM .

#### 【0281】

実施例 18 . (3 R , 7 S) - 7 - (4 - (5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロベンゾ[ b ][ 1 , 5 ]ジアザシクロドデシン - 2 , 8 (1 H , 3 H) - ジオンの製造

#### 【化 79】



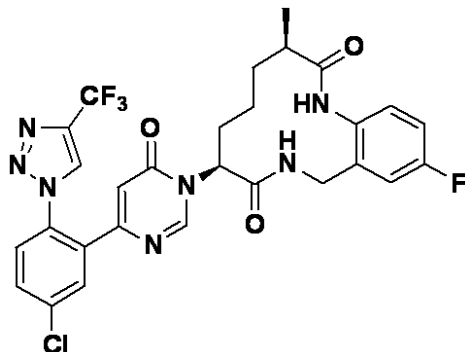
(3 R , 7 S) - 7 - (4 - (5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 2 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロベンゾ[ b ][ 1 , 5 ]ジアザシクロドデシン - 2 , 8 (1 H , 3 H) - ジオン / DMF (0.5 mL) の懸濁液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.024 g , 0.176 mmol) を加えた。パールマン触媒 (2.475 mg , 0.018 mmol) および tert - ブチルヒドロペルオキシド (水中で 70 %) (0.024 mL , 0.176 mmol) を、次いで夫々加えて、得られる反応混合物を室温で攪拌した。追加のパールマン触媒当量および tert - ブチルヒドロペルオキシドを 2 日連続して加えた。30 日後に、粗製反応混合物を、逆相クロマトグラフィーにより精製して、凍結乾燥して、目的の生成物 (0.0015 g , 13.6 %) を淡黄色固体として得た。(ESI)  $m/z$  : 565.3 (M + H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz , DMSO - d<sub>6</sub>) 8.77 (s , 1 H) , 8.66 - 8.59 (m , 2 H) , 7.84 (d , J = 7.2 Hz , 1 H) , 7.73 - 7.69 (m , 2 H) , 7.67 - 7.65 (m , 1 H) , 7.38 (d , J = 7.2 Hz , 1 H) , 7.27 - 7.22 (m , 2 H) , 7.08 - 7.04 (m , 1 H) , 6.08 (d , J = 1.9 Hz , 1 H) , 5.83 (dd , J = 7.2 , 2.2 Hz , 1 H) , 5.31 - 5.25 (m , 1 H) , 4.96 (dd , J = 14.3 , 6.9 Hz , 1 H) , 3.76 (d , J = 14.3 Hz , 1 H) , 2.29 (dd , J = 3.9 , 1.9 Hz , 1 H) , 1.65 (d , J = 5.2 Hz

, 2 H), 1.50 - 1.45 (m, 2 H), 1.10 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). 分析 HPLC (方法 A) RT = 7.90 min, 純度 = 90%; 第 XI a 因子の  $K_i = 10.1 \text{ nM}$ , 血漿カリクレインの  $K_i = 259 \text{ nM}$ .

【0282】

実施例 19. (3R, 7S) - 7 - (4 - (5 - クロロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソピリミジン - 1(6H) - イル) - 12 - フルオロ - 3 - メチル - 4, 5, 6, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロベンゾ[b][1, 5]ジアザシクロドデシン - 2, 8(1H, 3H) - ジオンの製造

【化80】



10

(3R, 7S) - 7 - (4 - (5 - クロロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソピリミジン - 1(6H) - イル) - 12 - フルオロ - 3 - メチル - 4, 5, 6, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロベンゾ[b][1, 5]ジアザシクロドデシン - 2, 8(1H, 3H) - ジオンを、実施例 11 に記述した方法と同様の方法において、(3R, 7S) - 7 - アミノ - 3 - メチル - 4, 5, 6, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロベンゾ[b][1, 5] - ジアザシクロドデシン - 2, 8(1H, 3H) - ジオンを、中間体 10 で記述したように製造した(3R, 7S) - 7 - アミノ - 12 - フルオロ - 3 - メチル - 4, 5, 6, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロベンゾ[b][1, 5]ジアザシクロドデシン - 2, 8(1H, 3H) - ジオンで置き換えることにより製造した。

(ESI)m/z : 618.3 (M+H)+.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d 9.20 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.75 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 7.09 (td, J = 8.6, 3.1 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.20 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 14.5, 6.6 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.23 (s, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 1.49 - 1.40 (m, 3H), 1.11 (d, J = 7.0 Hz, 3H). 分析 HPLC (方法 A) RT = 8.28 min, 純度 = 95%; 第 XI a 因子の  $K_i = 18.7 \text{ nM}$ , 血漿カリクレインの  $K_i = 13,000 \text{ nM}$ .

【0283】

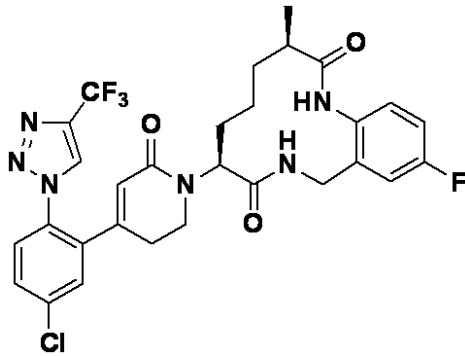
実施例 20. (3R, 7S) - 7 - (4 - (5 - クロロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 2 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1(2H) - イル) - 12 - フルオロ - 3 - メチル - 4, 5, 6, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロベンゾ[b][1, 5]ジアザシクロドデシン - 2, 8(1H, 3H) - ジオンの製造

20

30

40

## 【化 8 1】



10

(3R, 7S)-7-(4-(5-クロロ-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-12-フルオロ-3-メチル-4,5,6,7,9,10-ヘキサヒドロベンゾ[b][1,5]ジアザシクロドデシン-2,8(1H,3H)-ジオンを、実施例18に記述した方法と同様の方法において、(3R, 7S)-7-アミノ-3-メチル-4,5,6,7,9,10-ヘキサヒドロベンゾ[b][1,5]-ジアザシクロドデシン-2,8(1H,3H)-ジオンを、中間体10に記述したように製造した(3R, 7S)-7-アミノ-12-フルオロ-3-メチル-4,5,6,7,9,10-ヘキサヒドロベンゾ[b][1,5]ジアザシクロドデシン-2,8(1H,3H)-ジオンで置き換えることにより製造した。(ESI)m/z: 619.3(M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.27(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.31(d, J=6.4Hz, 1H), 7.73-7.65(m, 3H), 7.36(dd, J=8.9, 5.6Hz, 1H), 7.14(dd, J=9.5, 2.9Hz, 1H), 7.07-7.01(m, 1H), 5.51(s, 1H), 4.86(dd, J=14.9, 6.7Hz, 1H), 4.78-4.70(m, 1H), 3.79-3.75(m, 1H), 2.30-2.24(m, 1H), 2.16-2.07(m, 2H), 1.62-1.57(m, 1H), 1.45-1.39(m, 3H), 1.36-1.31(m, 1H), 1.28-1.22(m, 1H), 1.07(d, J=7.0Hz, 3H), 0.78(d, J=7.3Hz, 1H). 分析HPLC(方法A)RT=8.44min, 純度=95%; 第XIa因子のK<sub>i</sub>=7.0nM, 血漿カリクレインのK<sub>i</sub>=268nM.

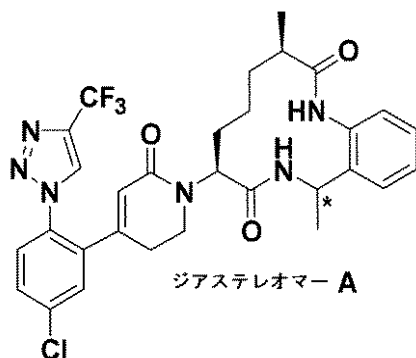
20

30

## 【0284】

実施例21.(3R, 7S)-7-(4-(5-クロロ-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-オキソ-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-3,10-ジメチル-4,5,6,7,9,10-ヘキサヒドロベンゾ[b][1,5]ジアザシクロドデシン-2,8(1H,3H)-ジオン(ジアステレオマーA)の製造

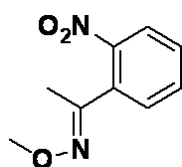
## 【化 8 2】



40

50

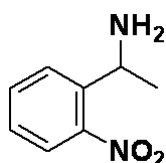
21A. (E)-1-(2-ニトロフェニル)エタノンO-メチルオキシムの製造  
【化83】



ピリジン(40 ml)/EtOH(40 ml)中の1-(2-ニトロフェニル)エタノン(2.0 g, 12.11 mmol)およびO-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(1.011 g, 12.11 mmol)の溶液に、モレキュラ・シーブス(~1 g)を加えた。混合物を終夜還流加熱した。反応混合物を、Celite(登録商標)のプラグを通して濾過して、濾液を濃縮して、(E)-1-(2-ニトロフェニル)エタノンO-メチルオキシムを、ゆっくりと固体化する油状物として得た。この生成物を、さらなる精製をせずに次反応に進めた。(ESI)m/z: 195.1 (M+H)<sup>+</sup>.

【0285】

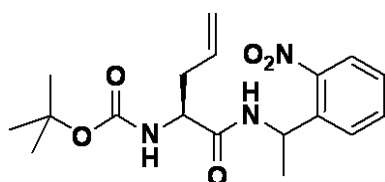
21B. 1-(2-ニトロフェニル)エタンアミンの製造  
【化84】



(E)-1-(2-ニトロフェニル)エタノンO-メチルオキシム(2.2 g, 11.33 mmol)/THF(10 ml)の溶液を0℃に冷却して、ボラン-THF錯体(34.0 ml, 34.0 mmol)を加えて、次いで得られる溶液を6時間還流加熱した。反応溶液を-20℃に冷却して、水(3 ml)をゆっくりと加えて、その後20% KOH水溶液(3 ml)を20分かけて加えた。次いで、得られる混合物を、更に2時間還流加熱して、次いでDCMに注ぎ入れた。分けた有機層を塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。得られる油状物を、更なる精製をせずに直ちに次反応に使用した。(ESI)m/z: 167.3 (M+H)<sup>+</sup>.

【0286】

21C. tert-ブチル((2S)-1-((1-(2-ニトロフェニル)エチル)アミノ)-1-オキソペンタ-4-エン-2-イル)カルバメートの製造  
【化85】



4-メチルモルホリン(2.49 ml, 22.63 mmol)を、DMF(45.3 ml)中の購入可能な(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペンタ-4-エン酸(2.44 g, 11.31 mmol)、1-(2-ニトロフェニル)エタンアミン(1.88 g, 11.31 mmol)およびHATU(6.45 g, 16.97 mmol)の攪拌溶液に、室温で加えた。14時間後に、反応混合物を、EtOAcおよび水との間に分配した。有機層を、塩水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。粗製物質を、順相クロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル((2S)-1-((1-(2-ニトロフェニル)エチル)アミノ)-1-オキソペンタ-4-エン-2-イル)カルバメート(4.0

10

20

30

40

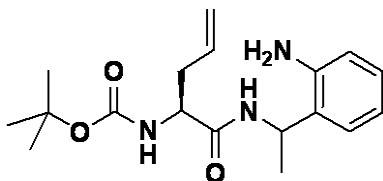
50

g, 97%)を得る。(ESI)m/z: 364.4 (M+H)<sup>+</sup>.

【0287】

21D. tert-ブチル((2S)-1-((1-(2-アミノフェニル)エチル)アミノ)-1-オキソペンタ-4-エン-2-イル)カルバメートの製造

【化86】



10

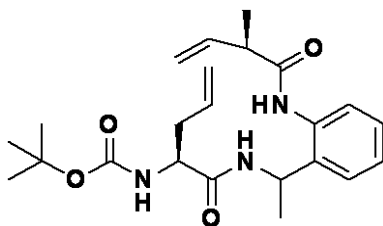
tert-ブチル((2S)-1-((1-(2-ニトロフェニル)エチル)アミノ)-1-オキソペンタ-4-エン-2-イル)カルバメート(4.0 g, 11.01 mmol)を、アセトン(78 ml)およびH<sub>2</sub>O(15.55 ml)に溶解して、0℃まで冷却して、亜鉛(7.20 g, 110 mmol)およびNH<sub>4</sub>Cl(2.94 g, 55.0 mmol)を加えた。溶液を、徐々に室温まで昇温させた。14時間後に、反応溶液をCelite(登録商標)のパッドを通して濾過して、濾液を濃縮した。残留物をH<sub>2</sub>O(50 ml)とEtOAc(100 ml)との間に分配した。水層を、EtOAc(2 x 50 mL)で抽出した。有機層を合わせて、塩水(50 ml)で洗い、乾燥させて(MgSO<sub>4</sub>)、濾過して、濃縮して、tert-ブチル((2S)-1-((1-(2-アミノフェニル)エチル)アミノ)-1-オキソペンタ-4-エン-2-イル)カルバメートを、桃色がかった油状物として得た。この生成物を、そのまま次工程に使用した。(ESI)m/z: 334 (M+H)<sup>+</sup>.

20

【0288】

21E. tert-ブチル((2S)-1-((1-(2-((R)-2-メチルブタ-3-エナミド)フェニル)-エチル)アミノ)-1-オキソペンタ-4-エン-2-イル)カルバメートの製造

【化87】



30

EtOAc(117 ml)中の(R)-2-メチルブタ-3-エン酸(1.32 g, 13.21 mmol)、tert-ブチル((2S)-1-((1-(2-アミノフェニル)エチル)アミノ)-1-オキソペンタ-4-エン-2-イル)カルバメート(3.67 g, 11.01 mmol)、ピリジン(2.23 ml, 27.5 mmol)の溶液に、0℃で、T3P(EtOAc中で50重量%)(13.10 ml, 22.01 mmol)を加えた。室温で14時間攪拌した後に、反応溶液を、1.5 M リン酸カリウムでクエンチして、EtOAc(2 x)で抽出した。有機層を、塩水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。粗製物質を、順相クロマトグラフィーにより精製して、目的とする生成物(2.05 g, 45%)を白色泡沫物として得た。(ESI)m/z: 416 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.56(d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.34(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42-7.35(m, 1H), 7.21(dtd, J = 5.6, 3.9, 2.0 Hz, 1H), 7.16-7.12(m, 1H), 6.77(t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.01-5.93(m, 1H), 5.72-5.61(m, 1H), 5.26-5.18(m, 1H), 5.12-5.07(m, 2H), 5.03-4.98(m, 1H), 4.90(d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.99-3.93(m, 1H), 3.36-3.28(m, 1H), 2.36-2.22(m, 2H), 1.41-1.31(m, 12H),

40

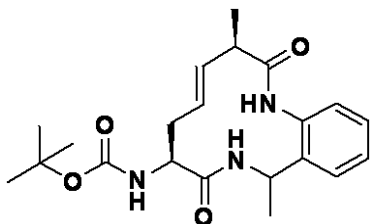
50

1.22 (dd,  $J = 6.8, 4.4$  Hz, 3H).

【0289】

21 F. tert - ブチル((3R, 7S, E) - 3, 10 - ジメチル - 2, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロベンゾ[b][1, 5]ジアザシクロドデシン - 7 - イル)カルバメート(ジアステレオマー混合物)の製造

【化88】



10

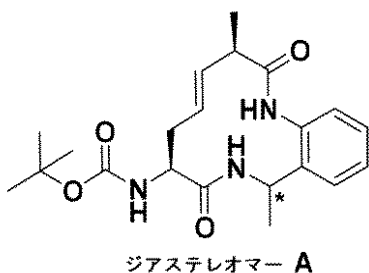
tert - ブチル((2S) - 1 - ((1 - (2 - ((R) - 2 - メチルブタ - 3 - エナミド)フェニル)エチル)アミノ) - 1 - オキソペンタ - 4 - エン - 2 - イル)カルバメート(2.0 g, 4.81 mmol)を、EtOAc(600 ml)に加えて、アルゴンストリームで30分間脱気した。グラブスII(1.64 g, 1.93 mmol)を加えて、混合物を60℃で終夜撹拌した。粗製物質を1.5 Mリン酸カリウム溶液、塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。(ESI)m/z : 388 (M + H)<sup>+</sup>.

【0290】

20

21 G. tert - ブチル((3R, 7S, E) - 3, 10 - ジメチル - 2, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロベンゾ[b][1, 5]ジアザシクロドデシン - 7 - イル)カルバメート(ジアステレオマーA)の製造

【化89】



30

【0291】

tert - ブチル((3R, 7S, E) - 3, 10 - ジメチル - 2, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロベンゾ[b][1, 5] - ジアザシクロドデシン - 7 - イル)カルバメート(ジアステレオマー混合物)(0.600 g, 0.619 mmol)を、DMFに溶解して、逆相クロマトグラフィーにより精製して、tert - ブチル((3R, 7S, E) - 3, 10 - ジメチル - 2, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロベンゾ[b][1, 5]ジアザシクロドデシン - 7 - イル)カルバメート(ジアステレオマーA)(0.082 g, 34%収率)を、早期に溶出するアイソマーとして得た(極性が比較的強いピーク)。(ESI)m/z : 388 (M + H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.73 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 6.06 - 6.00 (m, 1H), 5.85 - 5.80 (m, 1H), 5.09 - 5.04 (m, 1H), 3.23 - 3.19 (m, 1H), 2.72 - 2.67 (m, 1H), 2.40 - 2.34 (m, 2H), 1.61 - 1.58 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.33 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H).

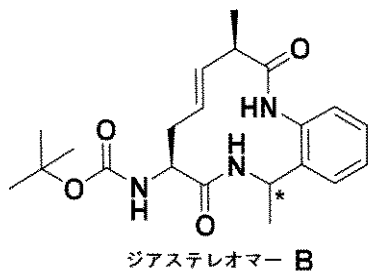
40

【0292】

21 H. tert - ブチル((3R, 7S, E) - 3, 10 - ジメチル - 2, 8 - ジオキソ

50

- 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロベンゾ[*b*][1, 5]ジアザシクロドデシン - 7 - イル)カルバメート(ジアステレオマー B)の製造  
【化 9 0】



10

21 Gにおける *tert* - ブチル((3*R*, 7*S*, *E*) - 3, 10 - ジメチル - 2, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロベンゾ[*b*][1, 5] - ジアザシクロドデシン - 7 - イル)カルバメート(ジアステレオマー混合物)を、逆相クロマトグラフィーにより精製して、*tert* - ブチル((3*R*, 7*S*, *E*) - 3, 10 - ジメチル - 2, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロベンゾ[*b*][1, 5] - ジアザシクロドデシン - 7 - イル)カルバメート(ジアステレオマー B)(0.078 g, 33% 収率)を、遅く溶出するアイソマーとして得た(極性が比較的弱いピーク)。(E S I)*m/z*: 388 (*M* + *H*)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.56 - 7.44(*m*, 2 H), 7.37 - 7.19(*m*, 3 H), 6.06 - 5.94(*m*, 1 H), 5.67 - 5.60(*m*, 1 H), 5.04 - 4.97(*m*, 1 H), 3.26 - 3.19(*m*, 1 H), 2.46 - 2.36(*m*, 2 H), 1.65 - 1.55(*m*, 3 H), 1.46(*s*, 9 H), 1.38 - 1.31(*m*, 3 H).

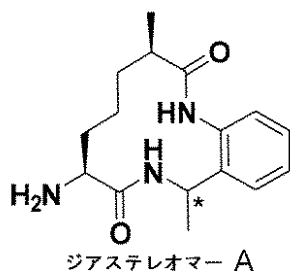
20

【0293】

21 I. (3*R*, 7*S*) - 7 - アミノ - 3, 10 - ジメチル - 4, 5, 6, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロベンゾ[*b*][1, 5] - ジアザシクロドデシン - 2, 8(1 H, 3 H) - ジオン(ジアステレオマー A)の製造

【化 9 1】

30



PtO<sub>2</sub>(9.61 mg, 0.042 mmol)を、*tert* - ブチル((3*R*, 7*S*, *E*) - 3, 10 - ジメチル - 2, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロベンゾ[*b*][1, 5]ジアザシクロドデシン - 7 - イル)カルバメート(0.082 g, 0.212 mmol)/EtOH(10 ml)の攪拌溶液に加えて、H<sub>2</sub> 雰囲気下(55 psi)に置いた。5 時間後に、触媒を Celite(登録商標)のプラグを通して濾去して、濾液を濃縮した。残留物を MeOH(5 ml)に溶解して、HCl(ジオキサン中で 4.0 M)(0.529 ml, 2.116 mmol)で処理した。終夜攪拌後に、反応混合物を、濃縮乾固させた。残留物を、MeOHに溶解して、NaHCO<sub>3</sub> 樹脂カートリッジ(StratoSpheres(登録商標) SPE, 500mg)に通して濾過し、濾液を濃縮した。不純物を含まない残留物(*free based residue*)を、さらなる精製をせずに次反応に用いた。(E S I)*m/z*: 290 (*M* + *H*)<sup>+</sup>.

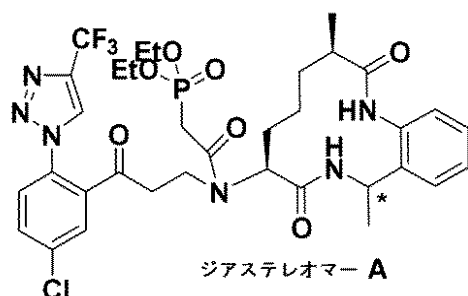
40

50

## 【 0 2 9 4 】

2 1 j . ジエチル(2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 3 - オキソプロピル))((3 R , 7 S) - 3 , 1 0 - ジメチル - 2 , 8 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 - デカヒドロベンゾ[ b ][ 1 , 5 ]ジアザシクロドデシン - 7 - イル)アミノ) - 2 - オキソエチル)ホスホネートの製造

## 【 化 9 2 】



10

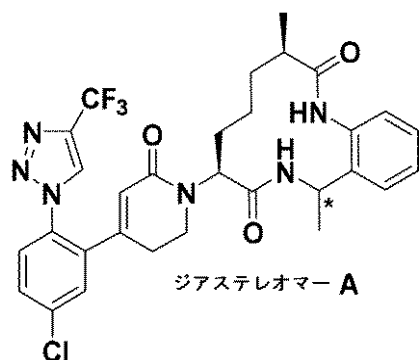
- 2 0 に冷却した(3 R , 7 S) - 7 - アミノ - 3 , 1 0 - ジメチル - 4 , 5 , 6 , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロベンゾ[ b ][ 1 , 5 ]ジアザシクロドデシン - 2 , 8 (1 H , 3 H) - ジオン(ジアステレオマー A)(0.025 g , 0.086 mmol) / DCM(1.25 ml)に、DIEA(0.106 ml , 0.605 mmol)、次いで1 - (5 - クロロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル)プロパ - 2 - エン - 1 - オン(0.026 g , 0.086 mmol) / DCM(0.5 ml)をゆっくりと加えた。1時間後に、2 - (ジエトキシホスホリル)酢酸(0.051 g , 0.259 mmol)、ピリジン(0.056 ml , 0.691 mmol)およびPOCl<sub>3</sub>(8.05 μl , 0.086 mmol)のDCM溶液を、各々加えた。30分後に、反応溶液を水(5 ml)でクエンチして、DCM(3 x 10 ml)で抽出した。有機層を合わせて、塩水で洗い、乾燥させて(MgSO<sub>4</sub>)、濾過して、濃縮した。(ESI)m/z : 769 (M + H)<sup>+</sup>

20

## 【 0 2 9 5 】

2 1 k . (3 R , 7 S) - 7 - (4 - (5 - クロロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 2 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 , 1 0 - ジメチル - 4 , 5 , 6 , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロベンゾ[ b ][ 1 , 5 ]ジアザシクロドデシン - 2 , 8 (1 H , 3 H) - ジオン(ジアステレオマー A)の製造

## 【 化 9 3 】



40

0 に冷却したジエチル(2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 3 - オキソプロピル))((3 R , 7 S) - 3 , 1 0 - ジメチル - 2 , 8 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9

50

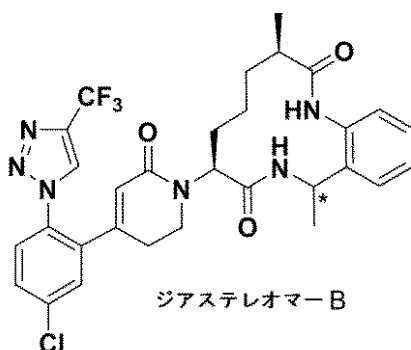


, 10 - デカヒドロベンゾ[*b*][1, 5]ジアザシクロ - ドデシン - 7 - イル)アミノ) - 2 - オキソエチル)ホスホネート(ジアステレオマー A)(0.066 g, 0.086 mmol) / MeOH(50 ml)に、過剰 NaOMe(0.074 g, 0.343 mmol)を加えた。30 分後に、反応混合物を 1.0 N HCl 溶液(0.2 ml)でクエンチして、濃縮した。残留物を、逆相クロマトグラフィーにより精製して、凍結乾燥させて、目的の生成物(4 mg, 7.2%)を白色固体として得た。(ESI)m/z: 615.3(M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.89 - 8.82(m, 1H), 7.58 - 7.41(m, 4H), 7.30 - 7.15(m, 3H), 5.61 - 5.53(m, 1H), 5.16(dt, J = 13.6, 7.0 Hz, 1H), 3.97 - 3.86(m, 1H), 3.46 - 3.38(m, 1H), 2.70 - 2.60(m, 1H), 2.44 - 2.28(m, 2H), 2.22 - 2.13(m, 1H), 2.05(dt, J = 17.4, 5.3 Hz, 1H), 1.80 - 1.68(m, 2H), 1.62 - 1.48(m, 3H), 1.46 - 1.41(m, 3H), 1.15 - 1.06(m, 3H). 分析 HPLC(方法 A) RT = 9.14 min, 純度 = 95%; 第 X I a 因子の K<sub>i</sub> = 93 nM, 血漿カリクレインの K<sub>i</sub> = 2,830 nM.

#### 【0296】

実施例 22. (3R, 7S) - 7 - (4 - (5 - クロロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 2 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1(2H) - イル) - 3, 10 - ジメチル - 4, 5, 6, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロベンゾ[*b*][1, 5]ジアザシクロドデシン - 2, 8(1H, 3H) - ジオン(ジアステレオマー B)の製造

#### 【化94】



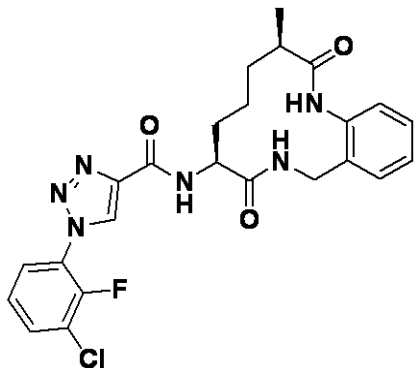
(3R, 7S) - 7 - (4 - (5 - クロロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 2 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1(2H) - イル) - 3, 10 - ジメチル - 4, 5, 6, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロベンゾ[*b*][1, 5]ジアザシクロ - ドデシン - 2, 8(1H, 3H) - ジオン(ジアステレオマー B)(4 mg, 7.2%)の製造を、実施例 21 に記述した方法と同様の方法において、tert - ブチル((3R, 7S, E) - 3, 10 - ジメチル - 2, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロベンゾ[*b*][1, 5]ジアザシクロドデシン - 7 - イル)カルバメート(ジアステレオマー A)を、tert - ブチル((3R, 7S, E) - 3, 10 - ジメチル - 2, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロベンゾ[*b*][1, 5]ジアザシクロドデシン - 7 - イル)カルバメート(ジアステレオマー B)で置き換えることにより製造した。(ESI)m/z: 615.3(M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.97(s, 1H), 8.47(d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.71 - 7.65(m, 3H), 7.55(t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.36(t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.25(m, 1H), 5.74(s, 1H), 5.34(t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.73(dd, J = 12.0, 4.3 Hz, 1H), 4.24 - 4.13(m, 1H), 3.93 - 3.85(m, 1H), 3.57 - 3.49(m, 1H), 2.37(td, J = 7.3, 3.6 Hz, 1H), 2.30 - 2.24(m, 2H), 1.91 - 1.82(m, 1H), 1.75(d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.70 - 1.62(m, 2H), 1.

60 - 1.55 (m, 4H), 1.33 (d, J = 7.3 Hz, 3H). 分析HPLC (方法A) RT = 9.18 min, 純度 = 95%; 第XIa因子のKi = 3,680 nM, 血漿カリクレインのKi = > 13,000 nM.

【0297】

実施例23. 1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-((3R,7S)-3-メチル-2,8-ジオキソ-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-デカヒドロベンゾ[b][1,5]ジアザシクロドデシン-7-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドの製造

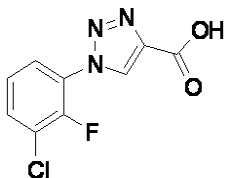
【化95】



10

23A. 1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の製造

【化96】



20

3-クロロ-2-フルオロアニリン(1.2g, 8.24mmol)/TFA(4ml)の溶液に、H<sub>2</sub>O(2ml)を加えて、混合物を0℃に冷却した。NaNO<sub>2</sub>(1.12g, 16.24mmol)/H<sub>2</sub>O(2ml)を滴加して(温度は、<5℃に保った)。0.5時間後に、NaN<sub>3</sub>(0.585g, 9.0mmol)を、少量ずつ加えた。室温で終夜攪拌した後に、反応溶液を、H<sub>2</sub>O(100ml)でクエンチして、EtOAc(2×50ml)で抽出して、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させて、濃縮して、固体物質を得た。DMSO(5ml)に溶解した固体の溶液に、L-プロリン(0.02g)、Cu(OAc)<sub>2</sub>(0.1g)・K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.5g)、アスコルビン酸ナトリウム(0.1g)および過剰プロピオン酸t-ブチル(3ml)を加えて、この混合物を75℃で終夜加熱した。反応溶液をH<sub>2</sub>O(100ml)でクエンチして、EtOAc(2×100ml)で抽出して、塩水(50ml)で洗い、乾燥させて(MgSO<sub>4</sub>)、濾過して、濃縮した。粗生成物を、順相クロマトグラフィーにより精製して、t-ブチルエステル中間体を得た。この生成物のアリコート(0.2g)を、DCM(2ml)に溶解して、室温で、TFA(1ml)を用いて処理した。終夜攪拌した後に、反応溶液をH<sub>2</sub>O(50ml)でクエンチして、EtOAc(2×100ml)で抽出して、乾燥させて(MgSO<sub>4</sub>)、濾過して、蒸発させて、褐色固体生成物を得た。この物質を、そのまま更なる精製をせずに次工程に使用した。(ESI)m/z: 342.1(M+H)<sup>+</sup>. 342.1(M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub>) 8.20(s, 1H), 7.60-7.55(dt, 1H), 7.42-7.37(dt, 1H), 7.28-7.23(dt, 1H).

30

40

【0298】

23B. 1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-((3R,7S)-3-メチル-

50

2, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカヒドロベンゾ[ b ]  
[ 1, 5 ]ジアザシクロドデシン - 7 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カ  
ルボキサミドの製造

D M F ( 1.5 m l ) 中の 1 - ( 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3  
- トリアゾール - 4 - カルボン酸( 0.018 g, 0.073 m m o l )、( 3 R, 7 S ) - 7  
- アミノ - 3 - メチル - 4, 5, 6, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロベンゾ[ b ] [ 1, 5 ]ジ  
アザシクロドデシン - 2, 8 ( 1 H, 3 H ) - ジオン( 0.020 g, 0.073 m m o l )、  
E D C ( 0.028 g, 0.145 m m o l )、H O B T ( 0.022 g, 0.145 m m o l )  
およびヒューニツヒ塩基( 0.063 m l, 0.363 m m o l )の溶液を攪拌した。3時間  
攪拌した後に、粗製反応混合物を、逆相クロマトグラフィーにより精製して、凍結乾燥さ  
せて、目的の生成物( 0.005 g, 13% )を白色固体として得た。m / z : 499.3 (   
M + H ) + . <sup>1</sup> H N M R ( 400 M H z, D M S O - d 6 ) 9.04 ( d, J = 1.8 H  
z, 1 H ), 8.86 ( s, 1 H ), 8.26 - 8.19 ( m, 2 H ), 7.82 - 7.75 ( m,  
2 H ), 7.50 ( d, J = 7.7 H z, 1 H ), 7.42 ( t d, J = 8.2, 1.4 H z, 1  
H ), 7.28 - 7.20 ( m, 2 H ), 7.09 - 7.02 ( m, 1 H ), 4.46 - 4.31 ( m,  
3 H ), 1.78 ( d, J = 7.7 H z, 1 H ), 1.71 - 1.62 ( m, 1 H ), 1.51 -  
1.23 ( m, 5 H ), 1.07 ( d, J = 6.8 H z, 3 H ) . 分析 H P L C ( 方法 A ) R T =  
8.02 m i n, 純度 = > 95% ; 第 X I a 因子の K i = 8, 730 n M, 血漿カリクレ  
インの K i = 13, 000 n M .

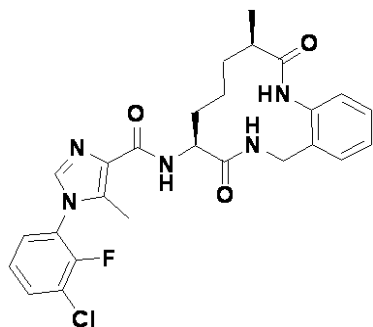
10

【 0299 】

20

実施例 24 . 1 - ( 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - N - (( 3 R, 7 S )  
- 3 - メチル - 2, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカ  
ヒドロベンゾ[ b ] [ 1, 5 ]ジアザシクロドデシン - 7 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4  
- カルボキサミドの製造

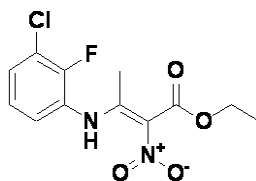
【 化 97 】



30

24 A . エチル 3 - (( 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル)アミノ) - 2 - ニトロブタ -  
2 - エノエートの製造

【 化 98 】



40

G o m e z - S a n c h e z により記述された改変方法を使用して(文献 : Gomez-Sanche  
z, A; Hidalgo-Garcia, F.J. ; Chiara, J.L ; Bellanato, J. ; Anales De Quimica, 1985, 81(2),  
139.)、トルエン( 9.39 m l )中のエチルニトロアセテート( 4.17 m l, 37.6 m m  
o l )およびトリエチルオルトアセテート( 6.93 m l, 37.6 m m o l )の透明で僅か  
に黄色味を帯びた溶液を、110 に加熱した。ディーン・スターク装置を使用して、エ  
タノールを共沸させた。ほぼ30分毎に、溶媒を、ディーン・スターク装置から取り出し

50

て、追加のトルエン(6 mL)を反応フラスコに加えた。反応の時間経過と共に、色は、透明でくすんだ黄色となった。7.5時間後に、反応溶液を停止して、それを室温に冷却した。過剰な溶媒および出発物質を留去して(100 で5 mmHg)、エチル 3 - エトキシ - 2 - ニトロブタ - 2 - エノエート(5.46 g)を橙色の液体として残った。エタノール(13.41 mL)中の3 - クロロ - 2 - フルオロアニリン(5.86 g, 40.2 mmol)およびエチル 3 - エトキシ - 2 - ニトロブタ - 2 - エノエート(5.45 g, 26.8 mmol)の橙色の溶液を、室温で攪拌した。7時間後に、反応溶液を停止して、濃縮して、橙色の油状物として得た。橙色の油状物を、EtOAcで希釈して、1.0 N HCl(2 x)、飽和NaHCO<sub>3</sub>、塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、橙色の油状物を得た。順相クロマトグラフィーによる精製により、目的とする中間体(2.90 g, 36%)を粘性橙黄色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMRより、1:1のE:Z混合物が示された。MS(ESI) m/z: 325.0 (M+H)<sup>+</sup>.

【0300】

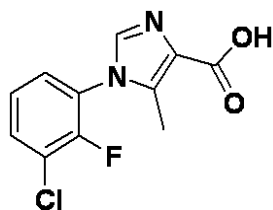
24B. エチル 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキシレートの製造

Gomez - Sanchez により記述された改変方法を使用して(文献: Gomez-Sanchez, A.; Hidalgo, F.J.; Chiara, J.L.; J. Heterocyclic Chem., 1987, 24, 1757.)、24A(2.90 g, 9.58 mmol)/トリエチルオルトホルメート(96 mL)の透明な黄色溶液を、20分間アルゴンで脱気した。次に、プラチナ炭素(0.935 g, 0.479 mmol)を加えた。フラスコに還流コンデンサーを取り付けて、この反応溶液を、数分間水素でパージした(バルーン)。反応溶液を、水素雰囲気下にて攪拌して、反応溶液を75に温めた。合計して4時間後に、反応溶液を室温に冷やした。反応溶液を、数分間真空下におき、次いでアルゴンで再充填した。このプロセスを、合計5回繰り返した。次に、Celite(登録商標)を加えて、反応溶液を濾過して、エタノールで洗った。濾液を濃縮して、3.17 g重量の透明で黄褐色の油状物を得た。順相クロマトグラフィーによる精製により、目的とする生成物(1.64 g, 61%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 283.0 (M+H)<sup>+</sup>.

【0301】

24C. 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸, HClの製造

【化99】



透明で無色溶液24B(1.64 g, 5.80 mmol)/メタノール(29.0 mL)に、1.0 M NaOH(17.40 mL, 17.40 mmol)を加えた。反応溶液を室温で攪拌した。20時間後に、反応溶液を、最低限の加熱状態で高真空下において濃縮して、白色固体を得た。固体を水に懸濁して、混合物がpH = 1 ~ 2となるまで1.0 N HClを加えた。固体を濾取して、水で濯ぎ、風乾させて、高真空下で乾燥させて、24C(1.44 g, 81%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 255.0 (M+H)<sup>+</sup>および257.0 (M+2+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.91(d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.83(ddd, J = 8.3, 6.9, 1.7 Hz, 1H), 7.63(td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.46(td, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 2.32(s, 3H).

【0302】

24D. 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - N - ((3R, 7S) -

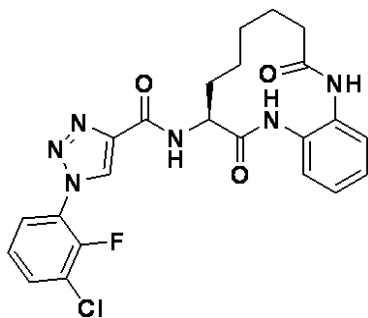
3 - メチル - 2 , 8 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - デカヒドロベンゾ[ b ][ 1 , 5 ]ジアザシクロドデシン - 7 - イル) 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミドの製造

D M F ( 1 . 5 m l ) 中の 1 - ( 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸( 0 . 0 1 8 g , 0 . 0 7 3 m m o l )、( 3 R , 7 S ) - 7 - アミノ - 3 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロベンゾ[ b ][ 1 , 5 ]ジアザシクロドデシン - 2 , 8 ( 1 H , 3 H ) - ジオン( 0 . 0 2 0 g , 0 . 0 7 3 m m o l )、E D C ( 0 . 0 2 8 g , 0 . 1 4 5 m m o l )、H O B T ( 0 . 0 2 2 g , 0 . 1 4 5 m m o l ) およびヒューニツヒ塩基( 0 . 0 6 3 m l , 0 . 3 6 3 m m o l )の溶液を、R T、2 時間 5 5 で攪拌した。粗製反応混合物を、逆相クロマトグラフィーにより精製して、凍結乾燥させて、目的の生成物を得た。M S ( E S I ) m / z : 5 1 2 . 4 ( M + H ) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D <sub>3</sub> O D ) 7 . 6 9 - 7 . 5 9 ( m , 2 H ) , 7 . 5 4 ( d , J = 8 . 1 H z , 1 H ) , 7 . 3 8 - 7 . 2 2 ( m , 5 H ) , 7 . 1 2 - 7 . 0 5 ( m , 1 H ) , 4 . 5 9 ( d , J = 1 4 . 5 H z , 1 H ) , 4 . 4 1 - 4 . 3 0 ( m , 2 H ) , 2 . 4 8 - 2 . 4 0 ( m , 1 H ) , 2 . 2 7 ( s , 3 H ) , 1 . 9 2 ( d , J = 5 . 1 H z , 1 H ) , 1 . 7 8 - 1 . 6 8 ( m , 1 H ) , 1 . 6 3 - 1 . 5 5 ( m , 1 H ) , 1 . 4 6 ( b r . s . , 2 H ) , 1 . 3 5 - 1 . 2 7 ( m , 1 H ) , 1 . 1 5 ( d , J = 7 . 0 H z , 3 H ) . 分析 H P L C ( 方法 A ) R T = 7 . 9 4 m i n , 純度 = > 9 5 % ; 第 X I a 因子の K i = 7 , 4 1 0 n M , 血漿カリクレインの K i = 4 , 3 6 0 n M .

【 0 3 0 3 】

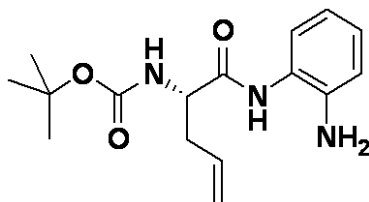
実施例 2 5 . ( S ) - 1 - ( 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - N - ( 2 , 9 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - デカヒドロベンゾ[ b ][ 1 , 4 ]ジアザシクロドデシン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミドの製造

【 化 1 0 0 】



2 5 A . ( S ) - t e r t - ブチル( 1 - (( 2 - アミノフェニル) アミノ) - 1 - オキソペンタ - 4 - エン - 2 - イル)カルバメートの製造

【 化 1 0 1 】



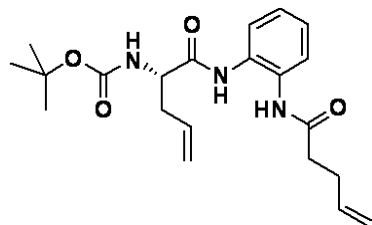
1 - プロパンホスホン酸環状無水物( E t O A c 中で 5 0 % )( 1 . 0 6 4 g , 1 . 6 7 3 m m o l )を、E t O A c ( 1 3 . 9 4 m l )中の( S ) - N - B o c - アリルグリシン( 0 . 3 0 0 g , 1 . 3 9 4 m m o l )、ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン( 0 . 1 8 1 g , 1 . 6 7 3 m m o l )および D I P E A ( 0 . 7 3 0 m l , 4 . 1 8 m m o l )の溶液に加えた。1 4 時間後に、反応混合物を、E t O A c ( 2 0 m l )で更に希釈して、飽和 N a H C O <sub>3</sub> で洗い、

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。粗製物質を、順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-tert-ブチル(1-((2-アミノフェニル)アミノ)-1-オキソペンタ-4-エン-2-イル)カルバメート(0.364 g, 86%収率)を、白色泡沫状物として得た。MS(ESI) m/z : 306.3 (M+H)<sup>+</sup>。

【0304】

25B.(S)-tert-ブチル(1-オキソ-1-((2-(ペンタ-4-エナミド)フェニル)アミノ)ペンタ-4-エン-2-イル)カルバメートの製造

【化102】



10

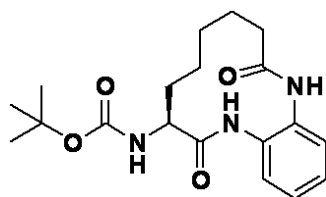
4-ペンテノイル塩化物(0.198 mL, 1.793 mmol)を、0 で、窒素下において、DCM(20 mL)中の(S)-tert-ブチル(1-((2-アミノフェニル)アミノ)-1-オキソペンタ-4-エン-2-イル)カルバメート(0.365 g, 1.195 mmol)およびDIPEA(0.626 mL, 3.59 mmol)の攪拌混合物に加えた。反応溶液を、室温まで昇温させた。1時間後に、反応混合物を、1.0 M HCl溶液、飽和NH<sub>4</sub>Clおよび塩水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させて、濾過して、濃縮した。粗製物質を、順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-tert-ブチル(1-オキソ-1-((2-(ペンタ-4-エナミド)フェニル)アミノ)ペンタ-4-エン-2-イル)カルバメート(0.383 g, 83%)を、白色泡沫状物として得た。MS(ESI) m/z : 388 (M+H)<sup>+</sup>。

20

【0305】

25C.(S)-tert-ブチル(2,9-ジオキソ-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-デカヒドロベンゾ[b][1,4]ジアザシクロドデシン-3-イル)カルバメートの製造

【化103】



30

(S)-tert-ブチル(1-オキソ-1-((2-(ペンタ-4-エナミド)フェニル)アミノ)ペンタ-4-エン-2-イル)カルバメート(0.100 g, 0.258 mmol)を、無水DCE(12 mL)に溶解して、Arストリームで脱気した。15分後に、グラブスII(0.088 g, 0.103 mmol)を添加して、混合物を、120 で30分間、超音波照射した。反応混合物を濃縮した。残留物を、EtOH(10 mL)に溶解して、PtO<sub>2</sub>(5.86 mg, 0.026 mmol)で処理して、終夜、H<sub>2</sub> 雰囲気下(50 psi)においた。反応混合物を、Celite(登録商標)パッドを通して濾過して、濃縮して、逆相クロマトグラフィーにより精製して、目的の生成物(0.0472 g, 51%)を得た。MS(ESI) m/z : 362.3 (M+H)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.64(s, 1H), 9.04(s, 1H), 7.30-7.24(m, 2H), 7.22-7.19(m, 1H), 7.18-7.13(m, 1H), 6.79(d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.22-4.15(m, J = 3.8 Hz, 1H), 2.28-2.22(m, J = 2.2 Hz, 2H), 1.88-1.69(m, 2H), 1.66-1.55(m, 2H), 1.45-1.3

40

50

6 (m, 1.2 H), 1.33 - 1.24 (m, 1 H).

【0306】

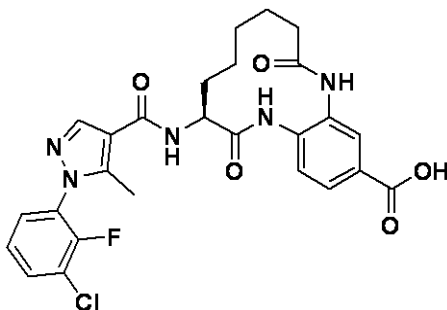
25D. (S)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(2,9-ジオキソ-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-デカヒドロベンゾ[b][1,4]ジアザシクロドデシン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドの製造

(S)-tert-ブチル(2,9-ジオキソ-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-デカヒドロベンゾ[b][1,4]ジアザシクロドデシン-3-イル)カルバメートである25C(0.015g, 0.042mmol)を、THF(1ml)に溶解して、HCl(ジオキサン中で4.0M)(1.0ml, 4.00mmol)で処理した。2時間後に、反応混合物を濃縮乾固した。アミンHCl塩を、DMF(1ml)に溶解して、各々1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(10.03mg, 0.042mmol)、DIPEA(0.072ml, 0.415mmol)およびT<sub>3</sub>P(EtOAc中で50%)(0.030ml, 0.050mmol)で処理した。14時間後に、粗製反応混合物を、逆相クロマトグラフィーにより精製して、凍結乾燥させて、(S)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(2,9-ジオキソ-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-デカヒドロベンゾ[b][1,4]ジアザシクロドデシン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(0.004g, 7.59μmol, 18.29%収率)をオフホワイトの固体として得た。MS(ESI)m/z: 485.1(M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.79(s, 1H), 9.35(s, 1H), 9.17(d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.34(d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.88(ddd, J = 8.1, 6.6, 4.7, 1.5 Hz, 2H), 7.51(td, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.35 - 7.21(m, 3H), 7.18(dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 4.79(td, J = 6.9, 4.0 Hz, 1H), 2.33 - 2.23(m, 2H), 1.99 - 1.85(m, 3H), 1.72 - 1.63(m, 1H), 1.54 - 1.39(m, 4H). 分析HPLC(方法X)RT = 6.086min, 純度 = 92%; 第XIa因子のK<sub>i</sub> = 6,000nM, 血漿カリクレインのK<sub>i</sub> > 13,000nM.

【0307】

実施例26. (S)-3-(1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)-2,9-ジオキソ-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-デカヒドロベンゾ[b][1,4]ジアザシクロドデシン-12-カルボン酸の製造

【化104】



26A. メチル 4-アミノ-3-(ペンタ-4-エナミド)ベンゾエートの製造

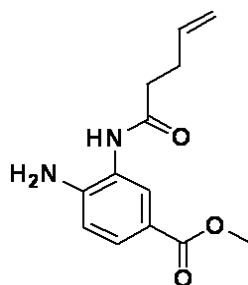
10

20

30

40

## 【化 105】



10

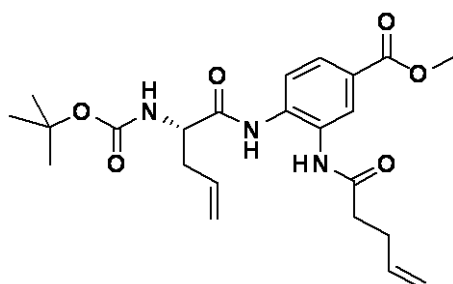
4 - ペンテノイル塩化物(0.844 ml, 7.64 mmol)を、0 で、窒素下において、DCM(20 mL)中のメチル 3 - アミノ - 4 - ニトロベンゾエート(0.500 g, 2.55 mmol)およびDIPEA(1.336 ml, 7.65 mmol)の攪拌混合物に加えた。反応溶液を、周囲温度まで昇温させた。THF(20 mL)およびDMF(0.5 mL)を、溶解促進のために加えた。14 時間後に、反応混合物を、DCMを用いて更に希釈して、1.0 M HCl 溶液、飽和NH<sub>4</sub>Clおよび塩水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。粗製物質を、順相カラムクロマトグラフィーにより精製した。ニトロ中間体を、MeOH(25 ml)に溶解して、Zn(1.666 g, 25.5 mmol)、続いてNH<sub>4</sub>Cl(0.273 g, 5.10 mmol)で処理して、65 で終夜加熱した。懸濁液を濾過して、Celite(登録商標)のプラグを高温を通して、フィルターケーキを、熱MeOHで洗った。濾液を、濃縮して、真空乾燥させて、黄色固体を得た。更なる精製をせずに、そのまま次工程に用いた。MS(ESI) m/z : 249.0 (M + H)<sup>+</sup> .

20

## 【0308】

26B.(S) - メチル 4 - (2 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ)ペンタ - 4 - エナミド) - 3 - (ペンタ - 4 - エナミド)ベンゾエートの製造

## 【化 106】



30

POCl<sub>3</sub>(0.391 g, 2.55 mmol)を、-15 で、アルゴンブランケット下にて、ピリジン(10.20 ml)中の(S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ)ペンタ - 4 - エン酸(0.549 g, 2.55 mmol)およびメチル 4 - アミノ - 3 - (ペンタ - 4 - エナミド)ベンゾエート(0.633 g, 2.55 mmol)の溶液に滴加した。室温で3時間攪拌した後に、反応溶液を、水でクエンチして、EtOAcで抽出した。有機層を、1.0 M HCl 溶液、水、塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。粗生成物を、順相クロマトグラフィーにより精製して、(S) - メチル 4 - (2 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ)ペンタ - 4 - エナミド) - 3 - (ペンタ - 4 - エナミド)ベンゾエート(0.220 g, 0.494 mmol, 19.37% 収率)を固体として得た。MS(ESI) m/z : 446.1 (M + H)<sup>+</sup> .

40

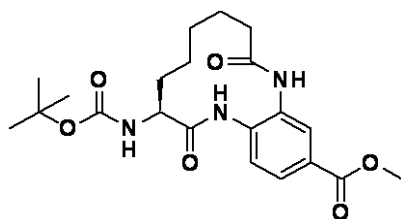
## 【0309】

26C.(S) - メチル 3 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 2, 9 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカヒドロベンゾ[b][1, 4]ジアザシクロドデシン - 12 - カルボキシレートの製造

50



## 【化 1 0 7】



(S) - メチル 4 - (2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル)アミノ)ペンタ - 4 - エナミド) - 3 - (ペンタ - 4 - エナミド)ベンゾエート 2 6 B (0 . 0 8 4 g , 0 . 1 8 9 m m o l ) を、D C E (1 2 . 5 7 m l ) に加えて、アルゴンストリームで 3 0 分間脱気した。グラブス II を加えて、この混合物を 1 2 0 ° で 2 5 分間照射した。粗製物質を逆相クロマトグラフィーにより精製して、目的とする R C M 生成物中間体を、褐色油状物として得た。オレフィンを、E t O H (1 0 m l ) に溶解して、P t O <sub>2</sub> (0 . 0 4 3 g , 0 . 1 8 9 m m o l ) で処理して、H<sub>2</sub> 雰囲気下 (5 5 p s i ) に付した。1 4 時間後に、反応混合物を濾過して、セライト (登録商標) のプラグを通して、濾過して、濃縮して、更なる精製をせずに次工程に使用した。(E S I) m / z : 4 1 8 . 2 (M + H)<sup>+</sup> .

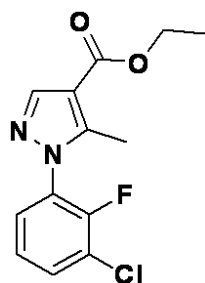
10

## 【0 3 1 0】

2 6 D . エチル 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートの製造

20

## 【化 1 0 8】



30

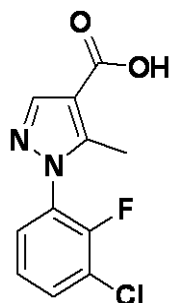
E t O H (2 . 5 4 m l ) および T E A (0 . 7 0 7 m l , 5 . 0 8 m m o l ) 中のエチル 2 - ((ジメチルアミノ)メチレン) - 3 - オキソブタノエート (0 . 5 1 7 g , 2 . 7 9 m m o l ) 、 (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル)ヒドラジン塩酸塩 (0 . 5 0 0 g , 2 . 5 4 m m o l ) の溶液を、室温で攪拌した。1 0 分後に、反応混合物を濃縮して、順相クロマトグラフィーにより精製した。目的とする生成物、エチル 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (2 0 0 m g , 2 8 % ) を、オフホワイトの固体として得た。M S (E S I) m / z : 2 8 3 . 1 (M + H)<sup>+</sup> .

## 【0 3 1 1】

2 6 E . 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸の製造

40

## 【化 1 0 9】



50

1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (50 mg, 0.177 mmol) / MeOH (0.884 mL) の溶液に、1 N NaOH (水溶液) (1.061 mL, 1.061 mmol) を加えて、反応溶液を、密封バイアル内において、50 で3時間攪拌した。次いで、反応混合物を、室温に冷却して、濃縮した。次いで、残留物を、1 N HCl (水溶液) および EtOAc の間に分配した。層を分離して、水層を EtOAc で抽出した。有機層を合わせて、塩水で洗い、濃縮して、27 C (48 mg, 107%) をオフホワイトの固体として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 255.0 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 【0312】

26 F. (S) - 3 - (1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド) - 2, 9 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカヒドロベンゾ[b][1, 4] - ジアザシクロデシン - 12 - カルボン酸の製造

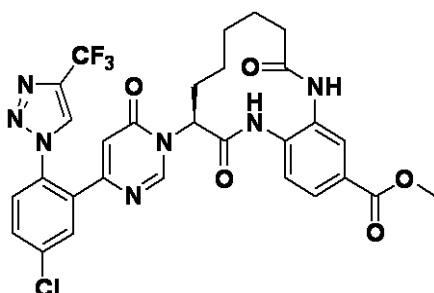
HCl (ジオキサン中で4.0 M) (1001  $\mu$ L, 4.01 mmol) を、室温で、MeOH (0.5 mL) 中の (S) - メチル 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2, 9 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカヒドロベンゾ[b][1, 4] - ジアザシクロデシン - 12 - カルボキシレートである 27 A (24 mg, 0.057 mmol) の溶液に加えた。2時間後に、反応混合物を、濃縮乾固させて、真空下に静置した。この残留物である、1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 27 C (14.57 mg, 0.057 mmol)、EDC (13.16 mg, 0.069 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (10.51 mg, 0.069 mmol) および DIPEA (50.0  $\mu$ L, 0.286 mmol) を、DMF (1.0 mL) に加えた。14時間後に、反応混合物を、水および EtOAc の間に分配した。水層を、更なる EtOAc で抽出した。有機層を合わせて、1.0 M HCl 溶液、水、塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。このエステルを、THF / MeOH / H<sub>2</sub>O (1 / 1 / 1 mL) に溶解して、LiOH - 水和物 (12.00 mg, 0.286 mmol) を用いて処理し、50 に2時間加熱することにより、加水分解した。有機物質を除去して、残存する水層を、1.0 M HCl 溶液で酸性化した。溶液を、EtOAc (3 x 5 mL) で抽出した。有機層を合わせて、洗い、濃縮して、逆相クロマトグラフィーにより精製して、凍結乾燥して、目的の生成物を白色固体として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 542.1 (M + H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)

8.20 (s, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.73 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.56 - 7.36 (m, 3H), 4.80 - 4.70 (m, 1H), 2.53 - 2.39 (m, 4H), 2.08 - 1.94 (m, 3H), 1.89 - 1.76 (m, 2H), 1.71 - 1.57 (m, 3H). 分析 HPLC (方法 X) RT = 5.88 min, 純度 = 95%; 第 XI a 因子の Ki = 1, 738 nM, 血漿カリクレインの Ki = 765 nM.

#### 【0313】

実施例 27. メチル (S) - 3 - (4 - (5 - クロロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソピリミジン - 1 (6H) - イル) - 2, 9 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - デカヒドロベンゾ[b][1, 4] - ジアザシクロデシン - 12 - カルボキシレートの製造

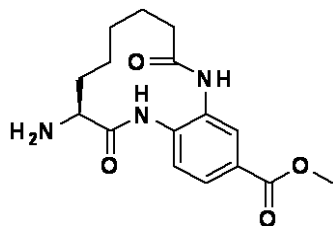
#### 【化110】



## 【0314】

27A. メチル(S)-3-アミノ-2,9-ジオキソ-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-デカヒドロベンゾ[b][1,4]ジアザシクロドデシン-12-カルボキシレートの製造

## 【化111】



10

TFA(0.364 ml, 4.72 mmol)を、(S)-メチル3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2,9-ジオキソ-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-デカヒドロベンゾ[b][1,4]-ジアザシクロドデシン-12-カルボキシレート(0.099 g, 0.236 mmol)/DCM(2 ml)の溶液に加えた。2時間後に、反応混合物を、濃縮乾固させた。残留物を、MeOHに溶解し、NaHCO<sub>3</sub>カートリッジを通過させることにより中和して、この濾液を濃縮乾固させた。得られる褐色固体を、次反応へと進めた。MS(ESI) m/z: 320.1(M+H)<sup>+</sup>.

## 【0315】

20

27B. メチル(S)-3-(4-(5-クロロ-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-オキソピリミジン-1(6H)-イル)-2,9-ジオキソ-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-デカヒドロベンゾ[b][1,4]ジアザシクロドデシン-12-カルボキシレートの製造

ACN(1.879 ml)中の6-(5-クロロ-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール(0.064 g, 0.188 mmol)およびHATU(0.093 g, 0.244 mmol)のオフホワイト懸濁液に、DBU(0.042 ml, 0.282 mmol)を滴加した。得られる黄色溶液を、室温で攪拌した。15分後に、(S)-メチル3-アミノ-2,9-ジオキソ-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-デカヒドロベンゾ[b][1,4]ジアザシクロドデシン-12-カルボキシレート(0.060 g, 0.188 mmol)/DMF(1.879 ml)の溶液を加えた。14時間後に、粗製反応混合物を、逆相クロマトグラフィーにより精製して、凍結乾燥させて、目的とする生成物(0.045 g, 35%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 644.1(M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.98(s, 1H), 9.63(s, 1H), 9.28(s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.98(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.90-7.82(m, 3H), 7.77(d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.52(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 5.41(dd, J = 10.6, 3.4 Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 2.42-2.36(m, 1H), 2.32-2.25(m, 1H), 2.15-2.07(m, 1H), 1.86-1.76(m, 2H), 1.73-1.68(m, 1H), 1.64-1.55(m, 2H), 1.53-1.48(m, 1H), 1.44-1.38(m, 1H). 分析HPLC(方法A) RT = 8.80 min, 純度 = 95%; 第XIa因子のK<sub>i</sub> = 561 nM, 血漿カリクレインのK<sub>i</sub> > 13,000 nM.

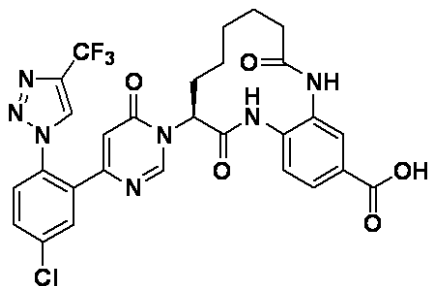
30

40

## 【0316】

実施例28. (S)-3-(4-(5-クロロ-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-オキソピリミジン-1(6H)-イル)-2,9-ジオキソ-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-デカヒドロベンゾ[b][1,4]ジアザシクロドデシン-12-カルボン酸の製造

## 【化 1 1 2】



10

LiOH-水和物(0.013 g, 0.311 mmol)を、THF(0.466 ml)/H<sub>2</sub>O(0.155 ml)中の(S)-メチル 3-(4-(5-クロロ-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-オキソピリミジン-1(6H)-イル)-2,9-ジオキソ-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-デカヒドロベンゾ[*b*][1,4]-ジアザシクロデシン-12-カルボキシレート(0.040 g, 0.062 mmol)の攪拌溶液に加えて、50 で加熱した。4時間後に、反応混合物を、0 に冷却して、1.0 N HCl 溶液を用いて酸性化して、EtOAcで抽出して、濃縮した。粗製物質を、逆相クロマトグラフィーにより精製して、凍結乾燥させて、目的とする生成物(1.5 mg, 3.3%)を白色固体として得た。MS(ESI) *m/z*: 630.1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.74(s, 1 H), 8.31(s, 1 H), 7.88(d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.82 - 7.75(m, 2 H), 7.66(dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.59(d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.32(d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.37(s, 1 H), 5.44(br.s., 1 H), 2.53 - 2.44(m, 2 H), 2.28 - 2.19(m, 2 H), 1.81(br.s., 2 H), 1.63(d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 1.25 - 1.14(m, 4 H). 分析 HPLC(方法 X) RT = 5.81 min, 純度 = 90%; 第 XI a 因子の *K<sub>i</sub>* = 173 nM, 血漿カリクレインの *K<sub>i</sub>* = 11,600 nM.

20

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/506 (2006.01)		A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)		A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/4427 (2006.01)		A 6 1 K 31/4427
A 6 1 K 31/4192 (2006.01)		A 6 1 K 31/4192
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)		A 6 1 K 31/4178
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)		A 6 1 K 31/4155

(74)代理人 100162695

弁理士 釜平 双美

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 レオン・エム・スミス・ザ・セカンド

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン - ロッキー・ヒル・ロード  
3 1 1 番、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ドナルド・ジェイ・ピー・ピント

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン - ロッキー・ヒル・ロード  
3 1 1 番、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジェイムズ・アール・コート

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン - ロッキー・ヒル・ロード  
3 1 1 番、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ウィリアム・アール・ユーイング

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン - ロッキー・ヒル・ロード  
3 1 1 番、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 伊藤 佑一

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 4 / 0 2 2 7 6 7 ( W O , A 1 )

国際公開第 2 0 1 4 / 1 6 0 5 9 2 ( W O , A 1 )

特表 2 0 1 4 - 5 2 1 7 0 1 ( J P , A )

特表 2 0 0 9 - 5 2 1 5 0 5 ( J P , A )

特表 2 0 1 4 - 5 2 1 7 0 0 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )