

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-527729

(P2006-527729A)

(43) 公表日 平成18年12月7日(2006.12.7)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 409/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 409/12 C S P	4 C O 6 3
<b>C07D 409/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 409/14	4 C O 8 6
<b>C07D 413/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 413/14	
<b>A61K 31/4025 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4025	
<b>A61K 31/4178 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4178	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 42 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2006-515988 (P2006-515988)  
 (86) (22) 出願日 平成16年6月17日 (2004. 6. 17)  
 (85) 翻訳文提出日 平成18年2月15日 (2006. 2. 15)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2004/006592  
 (87) 国際公開番号 W02004/110435  
 (87) 国際公開日 平成16年12月23日 (2004. 12. 23)  
 (31) 優先権主張番号 0314299. 9  
 (32) 優先日 平成15年6月19日 (2003. 6. 19)  
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

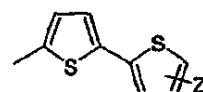
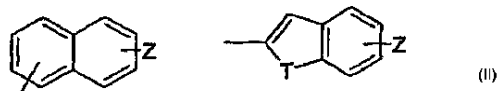
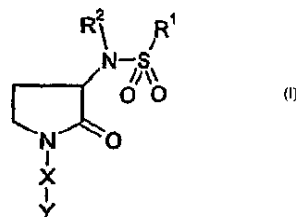
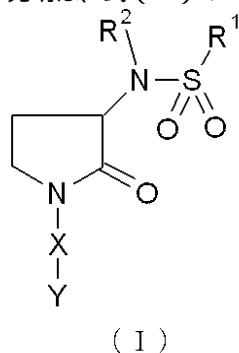
(71) 出願人 397009934  
 グラクソ グループ リミテッド  
 GLAXO GROUP LIMITED  
 イギリス ミドルセックス ユービー6  
 Oエヌエヌ グリーンフォード パークレ  
 ー アベニュー グラクソ ウェルカム  
 ハウス (番地なし)  
 Glaxo Wellcome Hous  
 e, Berkeley Avenue G  
 reenford, Middlesex  
 UB6 ONN, Great Brita  
 in  
 (74) 代理人 100081422  
 弁理士 田中 光雄

最終頁に続く

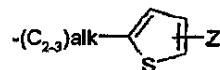
(54) 【発明の名称】 急性血管疾患の治療用のX A 因子阻害剤としての1-フェニル-2-オキソ-3-スルホニルア  
 ミノ-ピロリジン誘導体および関連化合物

## (57) 【要約】

本発明は、式 (I) :



[ 式中 :

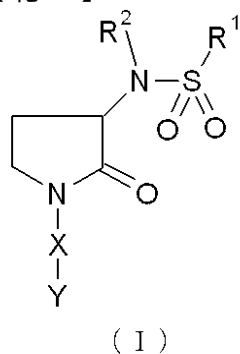
R<sup>1</sup> は :

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 ( I ) :

## 【化 1】

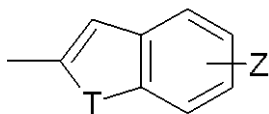
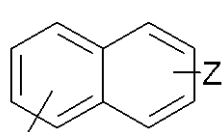


10

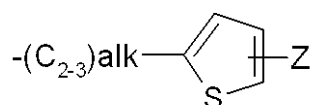
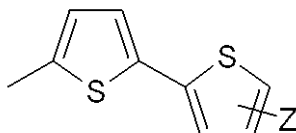
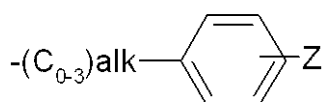
[ 式中 :

R<sup>1</sup> は :

## 【化 2】



20



30

( 各々環は、さらなるヘテロ原子 N を含有していてもよく ;

Z は、任意の置換基ハロゲンであり ;

alk は、アルキレンまたはアルケニレンであり ;

T は、S、O または NH である )

から選択される基であり ;

R<sup>2</sup> は、-C<sub>1-6</sub> アルキル、-C<sub>1-3</sub> アルキル CN、-C<sub>0-3</sub> アルキル R<sup>c</sup>、-C<sub>1-3</sub> アルキル R<sup>f</sup>、-C<sub>2-3</sub> アルキル NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-C<sub>2-3</sub> アルキル OC<sub>1-6</sub> アルキル、-C<sub>2-3</sub> アルキル OC<sub>1-3</sub> アルキル CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> である : ただし、R<sup>2</sup> は、C<sub>2-3</sub> アルキルモルホリノ以外であり ;

40

R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は、独立して、水素、-C<sub>1-6</sub> アルキルであるか、あるいは、それらが結合している N 原子と一緒に、-C<sub>1-4</sub> アルキルにより置換されていてもよい、O、N または S から選択される付加的なヘテロ原子を含有していてもよい、5、6 または 7 員の非芳香族ヘテロサイクリック環を形成し、ここに、S ヘテロ原子は O により置換されていてもよく、すなわち、S(O)<sub>n</sub> であってもよく ;

R<sup>c</sup> は、-C<sub>3-6</sub> シクロアルキルであり ;

R<sup>f</sup> は、-C<sub>1-4</sub> アルキルまたは -NH<sub>2</sub> から選択される 0 ~ 2 個の基により置換されていてもよい、フェニル、または O、N または S から選択される少なくとも 1 個のヘテ

50

口原子を含有する、5または6員の芳香族ヘテロサイクリック環であり、ここに、SまたはNヘテロ原子はOにより置換されていてもよく、すなわち、 $S(O)_n$ またはN-オキシドであってもよく；

nは、0～2であり；

Xは、各々、ハロゲン、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{2-4}$ アルケニル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{0-4}$ アルキルOR<sup>e</sup>、 $-C(O)R^d$ および $-C(O)NR^aR^b$ から選択される0～2個の基により置換されていてもよい、フェニル、またはO、NまたはSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する5または6員の芳香族ヘテロサイクリック基であり；

R<sup>e</sup>は、水素または $-C_{1-6}$ アルキルであり；

10

Yは、水素、ハロゲン、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{2-4}$ アルケニル、 $-NR^aR^b$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-N(C_{1-4}アルキル)(CHO)$ 、 $-NHCOCC_{1-4}アルキル$ 、 $-NH SO_2R^d$ 、 $-C_{0-4}$ アルキルOR<sup>e</sup>、 $-C(O)R^d$ 、 $-S(O)_nR^d$ または $-S(O)_2NR^aR^b$ から選択される置換基であり；

R<sup>d</sup>は、 $-C_{1-6}$ アルキルである]

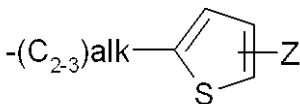
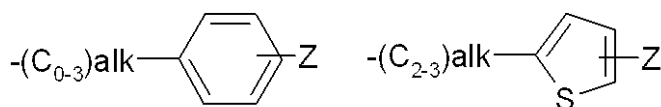
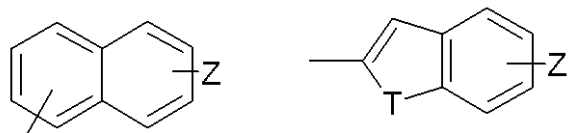
で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体。

【請求項2】

R<sup>1</sup>が：

【化3】

20



[各々の環は、さらなるヘテロ原子Nを含有していてもよく；

30

Zは、任意の置換基ハロゲンであり；

alkは、アルキレンまたはアルケニレンであり；

Tは、S、OまたはNHである]

から選択される請求項1記載の化合物またはその医薬上許容される誘導体。

【請求項3】

R<sup>2</sup>が、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{0-3}$ アルキルR<sup>c</sup>、 $C_{1-3}$ アルキルR<sup>f</sup>、 $-C_{2-3}$ アルキルNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、 $-C_{2-3}$ アルキルOC<sub>1-6</sub>アルキル、 $-C_{2-3}$ アルキルOC<sub>1-3</sub>アルキルCONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>である、請求項1または請求項2記載の化合物またはその医薬上許容される誘導体。

【請求項4】

40

Xが、 $-C_{1-4}$ アルキルまたは $-NR^aR^b$ から選択される0～2個の基により置換されていてもよい、フェニル、またはハロゲン、O、NまたはSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する5または6員の芳香族ヘテロサイクリック基である、請求項1～3いずれか1項記載の化合物。

【請求項5】

Yが、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_nR^d$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-N(C_{1-4}アルキル)(CHO)$ または $-NH SO_2R^d$ から選択される置換基である、請求項1～4いずれか1項記載の化合物またはその医薬上許容される誘導体。

【請求項6】

4 - { (3S) - 3 - [ { [ (1E) - 2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 1 - プロ

50

- パン - 1 - イル]スルホニル} (シクロプロピルメチル)アミノ] - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル} - 3 - フルオロ - N, N - ジメチルベンズアミド;
- 4 - ( (3S) - 3 - { { [ (1E) - 2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 1 - プロパン - 1 - イル]スルホニル} [ 3 - (ジメチルアミノ)プロピル]アミノ} - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル) - 3 - フルオロ - N, N - ジメチルベンズアミド;
- 4 - ( (3S) - 3 - { { [ (1E) - 2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 1 - プロパン - 1 - イル]スルホニル} [ 2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ} - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル) - 3 - フルオロ - N, N - ジメチルベンズアミド;
- 4 - [ (3S) - 3 - ( { 2 - [ (2 - アミノ - 2 - オキソエチル)オキシ]エチル} { [ (1E) - 2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 1 - プロパン - 1 - イル]スルホニル}アミノ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル] - 3 - フルオロ - N, N - ジメチルベンズアミド;
- 4 - { (3S) - 3 - [ { [ (1E) - 2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 1 - プロパン - 1 - イル]スルホニル} (シクロペンチル)アミノ] - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル} - 3 - フルオロ - N, N - ジメチルベンズアミド;
- 4 - ( (3S) - 3 - { { [ (1E) - 2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 1 - プロパン - 1 - イル]スルホニル} [ (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル)メチル]アミノ} - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル) - 3 - フルオロ - N, N - ジメチルベンズアミド;
- 4 - { (3S) - 3 - [ { [ (1E) - 2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 1 - プロパン - 1 - イル]スルホニル} (1 - メチルエチル)アミノ] - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル} - 3 - フルオロ - N, N - ジメチルベンズアミド;
- 4 - { (3S) - 3 - [ { [ (1E) - 2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 1 - プロパン - 1 - イル]スルホニル} (2 - ピリジニルメチル)アミノ] - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル} - 3 - フルオロ - N, N - ジメチルベンズアミド;
- 4 - ( (3S) - 3 - { { [ (1E) - 2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 1 - プロパン - 1 - イル]スルホニル} [ (3, 5 - ジエチル - 4 - イソオキサゾリル)メチル]アミノ} - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル) - 3 - フルオロ - N, N - ジメチルベンズアミド;
- 4 - ( (3S) - 3 - { { [ (1E) - 2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 1 - プロパン - 1 - イル]スルホニル} [ 2 - (メチルオキシ)エチル]アミノ} - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル) - 3 - フルオロ - N, N - ジメチルベンズアミド;
- 4 - [ (3S) - 3 - ( { [ (1E) - 2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 1 - プロパン - 1 - イル]スルホニル} { 2 - [ (1, 1 - ジメチルエチル)オキシ]エチル}アミノ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル] - 3 - フルオロ - N, N - ジメチルベンズアミド;
- 4 - [ (3S) - 3 - ( [ (3 - アミノ - 2 - ピラジニル)メチル] { [ (1E) - 2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 1 - プロパン - 1 - イル]スルホニル}アミノ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル] - 3 - フルオロ - N, N - ジメチルベンズアミド;
- 4 - { (3S) - 3 - [ { [ (1E) - 2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 1 - プロパン - 1 - イル]スルホニル} (メチル)アミノ] - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル} - 3 - フルオロ - N, N - ジメチルベンズアミド;
- 4 - { (3S) - 3 - [ { [ (E) - 2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル)エテニル]スルホニル} (メチル)アミノ] - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル} - 3 - フルオロ - N, N - ジメチルベンズアミド;

10

20

30

40

から選択される請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される誘導体。

【請求項 7】

治療に用いるための請求項 1 ~ 6 いずれか 1 項記載の化合物またはその医薬上許容される誘導体。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 6 いずれか 1 項記載の化合物および / またはその医薬上許容される誘導体を、少なくとも 1 個の医薬担体および / または賦形剤と一緒に含む医薬組成物。

【請求項 9】

X a 因子阻害剤により改善されやすい症状を患っている患者の治療用の医薬の製造における、請求項 1 ~ 6 いずれか 1 項記載の化合物またはその医薬上許容される誘導体の使用。

【請求項 10】

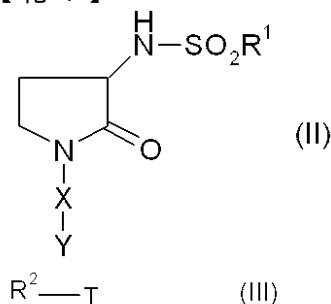
X a 因子阻害剤により改善されやすい症状を患っている患者の治療方法であって、治療的に有効な量の請求項 1 ~ 6 いずれか 1 項記載の化合物および / またはその医薬上許容される誘導体を投与することを含む方法。

10

【請求項 11】

式 (I) で示される化合物の製造方法であって、式 (II) で示される化合物を、式 (III) :

【化 4】



20

[ 式中、 $R^2$  は、 $-C_{1-6}$  アルキル、 $-C_{1-3}$  アルキル CN、 $-C_{0-3}$  アルキル  $R^c$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル  $R^f$ 、 $-C_{2-3}$  アルキル  $NR^a R^b$ 、 $-C_{2-3}$  アルキル  $OC_{1-6}$  アルキル、 $-C_{2-3}$  アルキル  $OC_{1-3}$  アルキル  $CONR^a R^b$  である：ただし、 $R^2$  は  $C_{2-3}$  アルキルモルホリノ以外であり、T は適当な脱離基である ]

で示される化合物と反応させることを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

30

【0001】

発明の分野

本発明は、新規な群の化学物質、それらの製造方法、それらを含む医薬組成物、および医薬におけるそれらの使用、特に、X a 因子阻害剤を必要とする臨床症状の改善における使用に関する。

【0002】

発明の背景

X a 因子は、トリプシン様セリンプロテアーゼ群の酵素の一員である。これは、凝固カスケードにおける主要な酵素である。X a 因子および第 V a 因子のカルシウムイオンおよびリン脂質との一対一の結合により、プロトロンビンはトロンビンに変換させられる。トロンビンは、可溶性血漿タンパク質であるフィブリノーゲンを不溶性フィブリンに変換させることによって、血液凝固のメカニズムにおいて中心的な役割を果たす。該不溶性フィブリンマトリックスは、初期の止血プラグを安定化させるために必要である。多くの有意な疾病状態は異常な止血に関連している。冠動脈脈管構造に関して、確立されたアテローム性動脈硬化性プラークの破裂による異常な血栓形成は急性心筋梗塞および不安定狭心症の主な原因である。閉塞性冠動脈血栓症の血栓溶解療法および経皮経管冠動脈形成術 (PTCA) による治療は、共に、直ちに回復させなければならない患部血管の急性血栓性再閉鎖を伴うことが多い。静脈脈管構造に関しては、下肢または腹部に大手術を受けている患者は、高い割合で、患部下肢への血流の減少および肺塞栓症になり易い素因を生じ得る静脈脈管構造における血栓形成を被る。播種性血管内凝固症候群は、一般的には、敗血症

40

50

性ショック、ある種のウイルス感染および癌の間に両血管系内で生じ、凝固因子の急速な消費、および脈管構造の至るところで生じて広範な臓器不全を誘発する生命を危うくする血栓の形成を引き起こす全身性凝固によって特徴付けられる。トロンピンは、フィブリンに富む血餅の形成におけるその直接的な役割以外に、脈管構造および血液内の多くの細胞成分に深刻な生体制御学的影響を与えることが報告された (Shuman, M.A., Ann. NY Acad. Sci., 405: 349 (1986))。

#### 【 0 0 0 3 】

X a 因子阻害剤は、急性の血管疾患、例えば、急性冠動脈症候群 (例えば、心筋梗塞および不安定狭心症の一次予防および二次予防、およびプロトロンビン続発性関連心筋梗塞または心不全)、血栓塞栓症、血栓溶解療法および経皮経管冠動脈形成術に不随する急性血管閉鎖、一過性脳虚血発作、肺塞栓症、深部静脈血栓、末梢動脈閉塞の治療、血管管腔狭小化 (再狭窄) の予防、および心房細動に付随する血栓塞栓性現象 (例えば、脳卒中) の予防において有用であり得る。また、X a 因子阻害剤は、遺伝学的に動脈血栓症または種々の血栓症にかかりやすい患者および血栓症になりやすい関連疾患 (例えば、2 型糖尿病) を患っている患者の血栓症および合併症の予防に有用でありうる。トロンピンは、肺線維芽細胞増殖に寄与することが報告されており、かくして、X a 因子阻害剤は、いくつかの肺線維性疾患の治療に有用である。また、X a 因子阻害剤は、凝固を抑制し、かくして、フィブリン沈着およびそれと同時に起こる転移の促進を防止することにより、腫瘍転移の治療にも有用でありうる。また、X a 因子阻害剤は、プロテアーゼ活性化受容体 (P A R 1 および 2) の F X a 介在活性化を阻害することにより、抗炎症剤としても有用性を有しうる。また、X a 因子阻害剤は、血小板活性化を抑制することにより、抗アテローム性動脈硬化剤として有用性を有しうる。トロンピンは、神経突起退縮を誘発し得、かくして、X a 因子阻害剤は、パーキンソン病およびアルツハイマー病のような神経性疾患において有用であり得る。また、X a 因子阻害剤は、全血の調製、貯蔵、分別または使用に関連して、抗凝固剤として有用性を有しうる。それらは、また、血栓溶解剤と組み合わせて使用して低用量での血栓溶解剤の使用を可能にすることも報告されている。

10

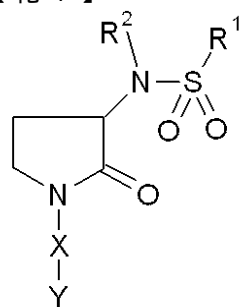
20

#### 【 0 0 0 4 】

##### 発明の記載

本発明は、式 ( I ) :

#### 【 化 1 】



( I )

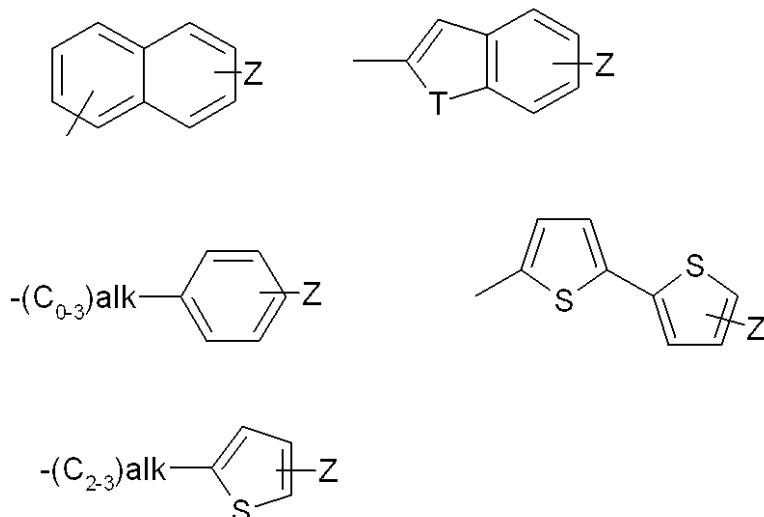
30

40

[ 式中 :

R<sup>1</sup> は :

## 【化 2】



10

( 各々環は、さらなるヘテロ原子 N を含有していてもよく ;

Z は、任意の置換基ハロゲンであり ;

alk は、アルキレンまたはアルケニレンであり ;

T は、S、O または NH である )

20

から選択される基であり ;

$R^2$  は、 $-C_{1-6}$  アルキル、 $-C_{1-3}$  アルキル CN、 $-C_{0-3}$  アルキル  $R^c$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル  $R^f$ 、 $-C_{2-3}$  アルキル  $NR^a R^b$ 、 $-C_{2-3}$  アルキル  $OC_{1-6}$  アルキル、 $-C_{2-3}$  アルキル  $OC_{1-3}$  アルキル  $CONR^a R^b$  である : ただし、 $R^2$  は、 $C_{2-3}$  アルキルモルホリノ以外であり ;

$R^a$  および  $R^b$  は、独立して、水素、 $-C_{1-6}$  アルキルであるか、あるいは、それらが結合している N 原子と一緒に、 $-C_{1-4}$  アルキルにより置換されていてもよい、O、N または S から選択される付加的なヘテロ原子を含有していてもよい、5、6 または 7 員の非芳香族ヘテロサイクリック環を形成し、ここに、S ヘテロ原子は O により置換されていてもよく、すなわち、 $S(O)_n$  であってもよく ;

30

$R^c$  は、 $-C_{3-6}$  シクロアルキルであり ;

$R^f$  は、 $-C_{1-4}$  アルキルまたは  $-NH_2$  から選択される 0 ~ 2 個の基により置換されていてもよい、フェニル、または O、N または S から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子を含有する、5 または 6 員の芳香族ヘテロサイクリック環であり、ここに、S または N ヘテロ原子は O により置換されていてもよく、すなわち、 $S(O)_n$  または N - オキシドであってもよく ;

n は、0 ~ 2 であり ;

X は、各々、ハロゲン、 $-C_{1-4}$  アルキル、 $-C_{2-4}$  アルケニル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NR^a R^b$ 、 $-C_{0-4}$  アルキル  $OR^e$ 、 $-C(O)R^d$  および  $-C(O)NR^a R^b$  から選択される 0 ~ 2 個の基により置換されていてもよい、フェニル、または O、N または S から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員の芳香族ヘテロサイクリック基であり ;

40

$R^e$  は、水素または  $-C_{1-6}$  アルキルであり ;

Y は、水素、ハロゲン、 $-C_{1-4}$  アルキル、 $-C_{2-4}$  アルケニル、 $-NR^a R^b$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^a R^b$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ アルキル})(CHO)$ 、 $-NHCO C_{1-4}$  アルキル、 $-NH SO_2 R^d$ 、 $-C_{0-4}$  アルキル  $OR^e$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-S(O)_n R^d$  または  $-S(O)_2 NR^a R^b$  から選択される置換基であり ;

$R^d$  は、 $-C_{1-6}$  アルキルである ]

で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体を提供する。

## 【0005】

50

本発明のさらなる態様は：

- 本発明の化合物を、医薬担体および／または賦形剤と一緒に含む医薬組成物；
- 治療において用いるための本発明の化合物；
- X a 因子阻害剤により改善されやすい症状を患っている患者の治療用の医薬の製造における本発明の化合物の使用；
- X a 因子阻害剤により改善されやすい症状を患っている患者の治療方法であって、治療的に有効な量の本発明の化合物を投与することを含む方法；

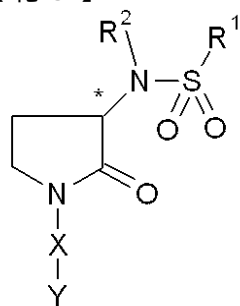
である。

【0006】

他の態様において、本発明は、式(I)：

10

【化3】



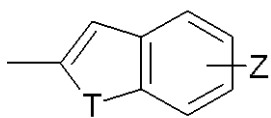
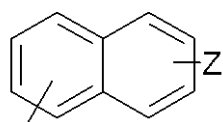
(I)

20

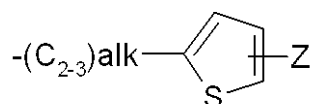
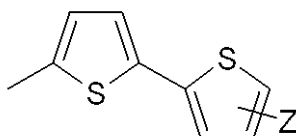
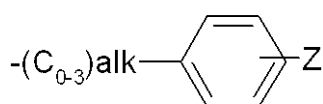
[式中：

R<sup>1</sup> は：

【化4】



30



40

(各々の環はさらなるヘテロ原子Nを含有していてもよく；

Zは任意の置換基ハロゲンであり；

alkは、アルキレンまたはアルケニレンであり；

Tは、S、OまたはNHである)

から選択される基であり；

R<sup>2</sup> は、-C<sub>1-6</sub> アルキル、-C<sub>1-3</sub> アルキルCN、-C<sub>0-3</sub> アルキルR<sup>c</sup>、-C<sub>1-3</sub> アルキルR<sup>f</sup>、-C<sub>2-3</sub> アルキルNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-C<sub>1-3</sub> アルキルOC<sub>1-6</sub> アルキル、-C<sub>2-3</sub> アルキルOC<sub>1-3</sub> アルキルCONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> であり；

R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は、独立して、水素、-C<sub>1-6</sub> アルキルであるか、またはそれらが結合しているN原子と一緒にあって、-C<sub>1-4</sub> アルキルにより置換されていてもよく、O

50



、NまたはSから選択される付加的なヘテロ原子を含有していてもよい、5、6または7員の芳香族ヘテロサイクリック環を形成し、ここに、Sヘテロ原子はOにより置換されていてもよく、すなわち、 $S(O)_n$ であってもよく；

$R^c$  は、 $-C_{3-6}$  シクロアルキルであり；

$R^f$  は、 $-C_{1-4}$  アルキルまたは $-NH_2$  から選択される0～2個の基により置換されていてもよい、フェニル、またはO、NまたはSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する5または6員の芳香族ヘテロサイクリック環であり、ここに、SまたはNヘテロ原子はOにより置換されていてもよく、すなわち、 $S(O)_n$  またはN-オキシドであってもよく；

Xは、ハロゲン、 $-C_{1-4}$  アルキル、 $-C_{2-4}$  アルケニル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NR^a R^b$ 、 $-C_{0-4}$  アルキル $OR^e$ 、 $-C(O)R^d$  および $-C(O)NR^a R^b$  から選択される0～2個の基により置換されていてもよい、フェニル、またはO、NまたはSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する5または6員の芳香族ヘテロサイクリック基であり；

$R^e$  は、水素または $-C_{1-6}$  アルキルであり；

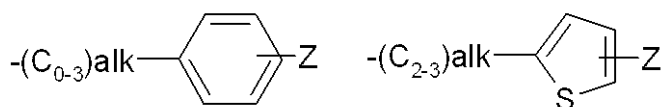
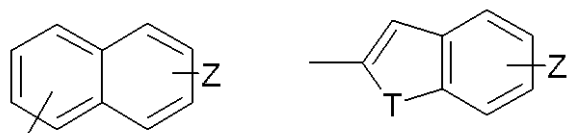
Yは、水素、ハロゲン、 $-C_{1-4}$  アルキル、 $-C_{2-4}$  アルケニル、 $-NR^a R^b$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^a R^b$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ アルキル})(CHO)$ 、 $-NHCO C_{1-4} \text{ アルキル}$ 、 $-NH SO_2 R^d$ 、 $-C_{0-4}$  アルキル $OR^e$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-S(O)_n R^d$ 、または $-S(O)_2 NR^a R^b$  から選択される置換基であり；

$R^d$  は、 $-C_{1-6}$  アルキルである]

で示される化合物および/またはその医薬上許容される誘導体を提供する。

本発明の一の態様において、 $R^1$  は：

【化5】



[ 各々の環はさらなるヘテロ原子Nを含有していてもよく；

Zは任意の置換基ハロゲンであり；

alkは、アルキレンまたはアルケニレンであり；

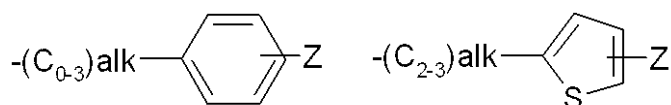
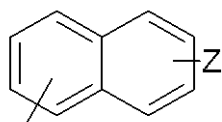
Tは、S、OまたはNHである]

から選択される基である。

【0007】

本発明の別の態様において、 $R^1$  は：

## 【化 6】



10

[ 各々の環はさらなるヘテロ原子 N を含有していてもよく ;

Z は任意の置換基ハロゲンであり ;

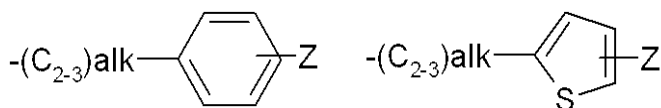
alk は、アルキレンまたはアルケニレンである ]

から選択される基である。

## 【 0 0 0 8 】

他の態様において、R<sup>1</sup> は :

## 【化 7】



20

[ Z は任意の置換基ハロゲンであり ;

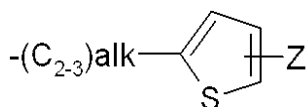
alk は、アルキレンまたはアルケニレンである ]

から選択される基である。

## 【 0 0 0 9 】

他の態様において、R<sup>1</sup> は :

## 【化 8】



30

[ Z は任意の置換基ハロゲンであり ;

alk は、アルキレンまたはアルケニレンである ]

から選択される基である。

## 【 0 0 1 0 】

本発明の一の態様において、R<sup>2</sup> は、-C<sub>1-6</sub> アルキル、-C<sub>0-3</sub> アルキル R<sup>c</sup>、C<sub>1-3</sub> アルキル R<sup>f</sup>、-C<sub>2-3</sub> アルキル N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、-C<sub>2-3</sub> アルキル O C<sub>1-6</sub> アルキル、-C<sub>2-3</sub> アルキル O C<sub>1-3</sub> アルキル C O N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup> である。他の態様において、R<sup>2</sup> は、-C<sub>0-3</sub> アルキル R<sup>c</sup>、C<sub>1-3</sub> アルキル R<sup>f</sup>、-C<sub>2-3</sub> アルキル N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、-C<sub>2-3</sub> アルキル O C<sub>1-6</sub> アルキル、-C<sub>2-3</sub> アルキル O C<sub>1-3</sub> アルキル C O N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup> である。他の態様において、R<sup>2</sup> は、-C<sub>0-3</sub> アルキル R<sup>c</sup>、C<sub>1-3</sub> アルキル R<sup>f</sup>、-C<sub>2-3</sub> アルキル O C<sub>1-6</sub> アルキル、-C<sub>2-3</sub> アルキル O C<sub>1-3</sub> アルキル C O N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup> である。

40

## 【 0 0 1 1 】

本発明の一の態様において、R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は、独立して、水素または -C<sub>1-6</sub> アルキルである。

本発明の一の態様において、R<sup>c</sup> は、-C<sub>3-5</sub> シクロアルキルである。

本発明の一の態様において、R<sup>f</sup> は、-C<sub>1-4</sub> アルキルまたは -NH<sub>2</sub> から選択される 0 ~ 2 個の置換基により置換されていてもよい、O または N から選択される少なくとも

50

1 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員の芳香族ヘテロサイクリック環である。他の態様において、 $R^f$  は、イソオキサゾール、イミダゾール、ピラジンまたはピリジンから選択される芳香族ヘテロサイクリック環であり、これらは  $-C_{1-4}$  アルキルまたは  $-NH_2$  により置換されていてもよい。

#### 【0012】

本発明の一の態様において、X は、ハロゲン、 $-C_{1-4}$  アルキルまたは  $-NR^a R^b$  から選択される 0 ~ 2 個の基により置換されていてもよい、フェニル、または O、N または S から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員の芳香族ヘテロサイクリック基である。他の態様において、X は、ハロゲンにより置換されたフェニルである。他の態様において、X は、フッ素により置換されたフェニルである。

10

#### 【0013】

本発明の一の態様において、Y は、 $-C(O)NR^a R^b$ 、 $-S(O)_n R^d$ 、 $-S(O)_2 NR^a R^b$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ アルキル})(CHO)$  または  $-NH SO_2 R^d$  から選択される置換である。他の態様において、Y は、置換基  $-C(O)NR^a R^b$  である。

#### 【0014】

本発明が上記した種々の本発明の態様のすべての組み合わせを包含することは理解される。

式 (I) で示される化合物は、キラル (不斉) 中心を含有する。個々の立体異性体 (エナンチオマーおよびジアステレオマー) およびそれらの混合物は、本発明の範囲内に含まれる。本発明の一の態様において、立体化学は、2 - オキソピロリジン環の 3 位で (S) である (\*)。

20

#### 【0015】

本明細書で用いられる場合、「アルキル」なる用語は、直鎖および分枝鎖飽和炭化水素基を意味する。アルキル基の例としては、メチル ( $-CH_3$ )、エチル ( $-C_2H_5$ )、プロピル ( $-C_3H_7$ ) およびブチル ( $-C_4H_9$ ) が挙げられる。

本明細書で用いられる場合、「アルキレン」なる用語は、直鎖および分枝鎖の飽和炭化水素リンカー基を意味する。アルキレン基の例としては、メチレン ( $-CH_2-$ )、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) およびプロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) が挙げられる。

#### 【0016】

本明細書で用いられる場合、「アルケニレン」なる用語は、直鎖および分枝鎖の不飽和炭化水素リンカー基であって、不飽和が、二重結合としてのみ存在する基を意味する。アルケニレン基の例としては、エテニレン ( $-CH=CH-$ ) およびプロペニレン ( $-CH_2-CH=CH-$ ) が挙げられる。

30

#### 【0017】

本明細書で用いられる場合、「ヘテロサイクリック基」なる用語は、窒素、硫黄および酸素原子から選択される 1 個以上のヘテロ原子を含有する、置換されていてもよい環を意味する。ヘテロサイクリックは、芳香族または非芳香族であってもよく、すなわち、飽和、部分的または完全に不飽和であってもよい。5 員の基の例としては、チエニル、フラニル、ピロリジニルチアゾリル、オキサゾリルおよびイミダゾリルが挙げられる。6 員の基の例としては、ピリジル、ピペリジニル、ピリミジニルおよびモルホリニルが挙げられる。7 員の基の例としては、ヘキサメチレンイミニルが挙げられる。ある種のヘテロサイクリック基、例えば、チエニル、フラニル、チアゾリル、オキサゾリル、ピリジルおよびピリミジニルは、分子の他の部に C - 結合していてもよい。他のヘテロサイクリック基、例えばピロリジニル、イミダゾリル、ピペリジル、モルホリニルおよびヘキサメチレンイミニルは、分子の他の部分に C 結合または N 結合していてもよい。

40

#### 【0018】

本明細書で用いられる場合、「シクロアルキル基」なる用語は、脂肪族環 (飽和カルボサイクリック基) を意味する。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルを含む、

#### 【0019】

50

本明細書で用いられる場合、「ハロゲン」なる用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選択される原子を意味する。

【0020】

本明細書で用いられる場合、「医薬上許容される」なる用語は、医薬的使用に適した化合物を意味する。

本明細書で使用する場合、「医薬上許容される誘導体」なる用語は、レシipientに投与されると式(I)で示される化合物またはその活性代謝物もしくは残基を(直接または間接的に)提供する能力を有する式(I)で示される化合物の医薬上許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグ、例えば、エステルまたはカルバメート、またはかかるプロドラッグの塩もしくは溶媒和物を意味する。好ましい医薬上許容される誘導体は、塩、溶媒和物、エステルおよびカルバメートである。特に好ましい医薬上許容される誘導体は、塩、溶媒和物およびエステルである。最も好ましい医薬上許容される誘導体は塩および溶媒和物である。

10

【0021】

本発明の適当な塩としては、有機および無機の酸および塩基で形成されるものが挙げられる。医薬上許容される酸付加塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸のような鉱酸；ならびにクエン酸、酒石酸、乳酸、ピルビン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、コハク酸、シュウ酸、ギ酸、フマル酸、マレイン酸、オキサロ酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸およびイセチオン酸のような有機酸から形成されるものが挙げられる。特に好ましい医薬上許容される塩としては、塩酸、トリフルオロ酢酸およびギ酸から形成される塩が挙げられる。

20

【0022】

有機化学の分野における当業者は、多くの有機化合物がそれらを反応させるかまたはそれらを沈殿または結晶化させる溶媒と複合体を形成し得ることを理解するであろう。これらの複合体は、「溶媒和物」として知られている。例えば、水との複合体は、「水和物」として知られている。式(I)で示される化合物の溶媒和物は本発明の範囲内である。

【0023】

医薬における使用に適当な式(I)で示される化合物の塩および溶媒和物は、対イオンまたは会合溶媒が医薬上許容されるものである。しかしながら、医薬上許容されない対イオンまたは会合溶媒を有する塩および溶媒和物は、例えば、式(I)で示される他の化合物ならびにそれらの医薬上許容される塩および溶媒和物の製造における中間体としての使用に関して、本発明の範囲内である。

30

【0024】

本明細書で使用する場合、「プロドラッグ」なる用語は、体内で、例えば、血液中での加水分解により、医薬効果を及ぼすその活性形態に変換される化合物を意味する。医薬上許容されるプロドラッグは、T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche. ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987、および D. Fleisher, S. Ramon and H. Barbra 「Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs」, Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19(2) 115-130に記載されている(各々、出典明示により本明細書の記載とする)。

40

【0025】

プロドラッグは、該プロドラッグを患者に投与した場合に、構造式(I)で示される化合物をインビボで放出する、いずれもの共有結合した担体である。プロドラッグは、一般的には、修飾が、慣用的な操作またはインビボで開裂され、親化合物を生成するような方法で、官能基を修飾することにより調製される。プロドラッグは、例えば、ヒドロキシルまたはアミン基が、患者に投与された場合に、開裂してヒドロキシルまたはアミン基を形成するいずれかの基に結合した本発明の化合物である。

【0026】

50

エステルは、それ自体で活性であり得、および/または、ヒトの体内でのインビボ条件下で加水分解可能である。適当な医薬上許容されるインビボ加水分解性エステル基としては、ヒトの体内で容易に分解して親酸またはその塩を残すものが挙げられる。エステルは、カルボン酸(-COOH)基またはヒドロキシル(-OH)基のいずれかにおいて、対応するアルコール、酸、酸クロライド、無水物またはアミドとの反応を含む当該分野でよく知られた方法により形成することができる。好ましいエステルは、C<sub>1</sub> - 6 アルキルエステル、例えば、メチルエステル、エチルエステル等である。

# 【0027】

本発明の好ましい化合物は：

4 - { (3S) - 3 - [ { [ (1E) - 2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 1 - プロパン - 1 - イル ] スルホニル } (シクロプロピルメチル) アミノ ] - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル } - 3 - フルオロ - N, N - ジメチルベンズアミド； 10

4 - ( (3S) - 3 - { { [ (1E) - 2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 1 - プロパン - 1 - イル ] スルホニル } [ 3 - (ジメチルアミノ) プロピル ] アミノ } - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ) - 3 - フルオロ - N, N - ジメチルベンズアミド；

4 - ( (3S) - 3 - { { [ (1E) - 2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 1 - プロパン - 1 - イル ] スルホニル } [ 2 - (ジメチルアミノ) エチル ] アミノ } - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ) - 3 - フルオロ - N, N - ジメチルベンズアミド；

4 - [ (3S) - 3 - ( { 2 - [ (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) オキシ ] エチル } { [ (1E) - 2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 1 - プロパン - 1 - イル ] スルホニル } アミノ ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] - 3 - フルオロ - N, N - ジメチルベンズアミド； 20

4 - { (3S) - 3 - [ { [ (1E) - 2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 1 - プロパン - 1 - イル ] スルホニル } (シクロペンチル) アミノ ] - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル } - 3 - フルオロ - N, N - ジメチルベンズアミド；

4 - ( (3S) - 3 - { { [ (1E) - 2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 1 - プロパン - 1 - イル ] スルホニル } [ (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) メチル ] アミノ } - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ) - 3 - フルオロ - N, N - ジメチルベンズアミド；

4 - { (3S) - 3 - [ { [ (1E) - 2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 1 - プロパン - 1 - イル ] スルホニル } (1 - メチルエチル) アミノ ] - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル } - 3 - フルオロ - N, N - ジメチルベンズアミド； 30

4 - { (3S) - 3 - [ { [ (1E) - 2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 1 - プロパン - 1 - イル ] スルホニル } (2 - ピリジニルメチル) アミノ ] - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル } - 3 - フルオロ - N, N - ジメチルベンズアミド；

4 - ( (3S) - 3 - { { [ (1E) - 2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 1 - プロパン - 1 - イル ] スルホニル } [ (3, 5 - ジエチル - 4 - イソオキサゾリル) メチル ] アミノ } - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ) - 3 - フルオロ - N, N - ジメチルベンズアミド；

4 - ( (3S) - 3 - { { [ (1E) - 2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 1 - プロパン - 1 - イル ] スルホニル } [ 2 - (メチルオキシ) エチル ] アミノ } - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ) - 3 - フルオロ - N, N - ジメチルベンズアミド； 40

4 - [ (3S) - 3 - ( { [ (1E) - 2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 1 - プロパン - 1 - イル ] スルホニル } { 2 - [ (1, 1 - ジメチルエチル) オキシ ] エチル } アミノ ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] - 3 - フルオロ - N, N - ジメチルベンズアミド；

4 - [ (3S) - 3 - ( [ (3 - アミノ - 2 - ピラジニル) メチル ] { [ (1E) - 2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 1 - プロパン - 1 - イル ] スルホニル } アミノ ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] - 3 - フルオロ - N, N - ジメチルベンズアミド；

4 - { (3S) - 3 - [ { [ (1E) - 2 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - 1 - プロ 50

パン - 1 - イル } スルホニル } (メチル) アミノ ] - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル } - 3 - フルオロ - N , N - ジメチルベンズアミド ; および

4 - { ( 3 S ) - 3 - [ { [ ( E ) - 2 - ( 5 - クロロ - 2 - チエニル ) エテニル ] スルホニル } (メチル) アミノ ] - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル } - 3 - フルオロ - N , N - ジメチルベンズアミド ;

を含む。

#### 【 0 0 2 8 】

本発明の化合物は有利な性質を示すことができ、それらは、類似の公知化合物に比べて、より効果があるか、より高い選択性を示すか、副作用がほとんどないか、作用の持続時間がより長い、好ましい経路により生物がより利用可能であるか、または、他のより望ましい性質を有し得る。 10

#### 【 0 0 2 9 】

式 ( I ) で示される化合物は、X a 因子阻害剤であり、X a 因子阻害剤の投与によって寛解され易い臨床症状の治療に有用である。かかる症状としては、急性の血管疾患、例えば、急性冠動脈症候群 (例えば、心筋梗塞および不安定狭心症の一次予防および二次予防、およびプロトンピン続発性関連心筋梗塞および心不全の治療)、血栓塞栓症、血栓溶解療法および経皮経管冠動脈形成術 ( P T C A ) に付随する急性血管閉鎖、一過性脳虚血発作、肺塞栓症、深部静脈血栓、末梢動脈閉塞が挙げられ、また、血管管腔狭小化 (再狭窄) の予防、および心房細動に付随する血栓塞栓性現象 (例えば、脳卒中) の予防 ; 遺伝学的に動脈血栓症または種々の血栓症にかかりやすい患者および血栓症になりやすい関連疾患 (例えば、2 型糖尿病) を患っている患者の血栓症および合併症の予防 ; 肺線維症の治療 ; 腫瘍転移の治療 ; 炎症 ; アテローム性動脈硬化症 ; パーキンソン病およびアルツハイマー病のような神経性疾患 ; カサバハ - メリット症候群 ; 溶血尿毒症症候群 ; 内皮機能不全 ; 例えば、透析、血液濾過、バイパスおよび血液製剤貯蔵における体外血液のための抗凝固剤として ; 血栓形成のリスクを減少させる際のプロテアーゼ、人工弁およびカテーテルのような侵入型デバイスのコーティングにおいても有用である。 20

#### 【 0 0 3 0 】

したがって、本発明の一の態様は、X a 因子阻害剤を必要とする、医療において使用するための、特に、ヒトを含む哺乳動物における臨床症状の改善において使用するための式 ( I ) で示される化合物および / またはその医薬上許容される誘導体を提供する。 30

#### 【 0 0 3 1 】

他の態様において、本発明は、X a 因子阻害剤によって改善され易い症状に罹患している、ヒトを含む哺乳動物の治療および / または予防のための方法であって、式 ( I ) で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体の有効量を該対象体に投与することを含む方法を提供する。

#### 【 0 0 3 2 】

他の態様において、本発明は、X a 因子阻害剤によって改善され易い症状の治療用および / または予防用の薬物の製造のための式 ( I ) で示される化合物および / またはその医薬上許容される誘導体の使用を提供する。

#### 【 0 0 3 3 】

本発明の一の態様において、X a 因子阻害剤によって改善され易い症状は、急性冠動脈症候群 (例えば、心筋梗塞および不安定狭心症の一次予防および二次予防、およびプロトンピン続発性関連心筋梗塞および心不全の治療)、肺塞栓症、血栓溶解療法および経皮経管冠動脈形成術に付随する急性血管閉鎖、一過性虚血性発作、肺塞栓症、深部静脈血栓、末梢動脈閉塞症のような急性血管疾患の治療、血管管腔狭小化 (再狭窄) の予防および心房細動に付随する血栓塞栓性現象 (例えば、脳卒中) の予防から選択される。 40

#### 【 0 0 3 4 】

他の態様において、X a 因子阻害剤によって改善され易い症状は、急性冠動脈症候群 (例えば、心筋梗塞および不安定狭心症の一次予防および二次予防、およびプロトンピン続発性関連心筋梗塞および心不全の治療)、肺塞栓症、深部静脈血栓の治療、および心房 50

細胞に付随する血栓塞栓性現象（例えば、脳卒中）の予防から選択される。

【0035】

治療には、急性の治療または予防および確立された症状の軽減が挙げられることが理解されるであろう。

【0036】

治療における使用のために、本発明の化合物をそのままの化学物質として投与することが可能である場合、該活性成分を医薬処方として与えるのが好ましい。

【0037】

さらなる態様において、本発明は、少なくとも1種類の式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体、ならびに医薬上許容される担体および/または賦形剤を含む医薬組成物を提供する。該担体および/または賦形剤は、該製剤の他の成分と適合し、かつ、そのレシピエントに有害ではないという意味で「許容」されなければならない。

10

【0038】

したがって、本発明は、さらに、少なくとも1種類の式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体、ならびに医薬上許容される担体および/または賦形剤を含む医薬処方を提供する。該担体および/または賦形剤は、該製剤の他の成分と適合し、かつ、そのレシピエントに有害ではないという意味で「許容」されなければならない。

【0039】

別の態様において、本発明は、療法において使用するための、特に、Xa因子阻害剤によって改善され易い症状に罹患しているヒトまたは動物対象体の治療において使用するための、活性成分として少なくとも1種類の式(I)で示される化合物および/またはその医薬上許容される誘導体、ならびに医薬上許容される担体および/または賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

20

【0040】

さらに、本発明は、少なくとも1種類の式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体を医薬上許容される担体および/または賦形剤と一緒に混合することを含む、医薬組成物の製造方法を提供する。

【0041】

本発明に従って使用するための化合物は、経口投与、頬側投与、非経口投与、局所投与、直腸投与もしくは経皮投与用に、または（口または鼻のいずれかによる）吸入もしくはインサフレーションによる投与に適した剤形で処方される。

30

【0042】

経口投与については、医薬組成物は、例えば、結合剤（例えば、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤（例えば、ラクトース、微結晶性セルロースまたはリン酸水素カルシウム）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ）；崩壊剤（例えば、ジャガイモデンプンまたはデンプングリコール酸ナトリウム）；または湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）のような医薬上許容される賦形剤を用いて慣用手段により調製される錠剤またはカプセル剤の剤形を取り得る。錠剤は、当該技術分野にて周知の方法によりコーティングされ得る。経口投与用液体製剤は、例えば、液剤、シロップ剤または懸濁剤の剤形を取り得るか、またはそれらは、使用前に水または他の適当なビヒクルで復元するための乾燥製剤として提供され得る。かかる液体製剤は、好ましくは、懸濁化剤（例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体または硬化植物油）、乳化剤（例えば、レシチンまたはアカシア）、非水性ビヒクル（例えば、扁桃油、油性エステル、エチルアルコールまたは精製植物油）、および保存剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピル、またはソルビン酸）のような医薬上許容される添加剤を用いて慣用手段によって調製され得る。該製剤は、また、適宜、緩衝塩、フレーバー、着色料および甘味料を含むし得る。

40

【0043】

経口投与用製剤は、活性化合物が制御/持続放出されるように適当に処方され得る。

50

## 【 0 0 4 4 】

類側投与に関しては、当該組成物は、慣用手段で処方される錠剤またはロゼンジ剤の剤形を取り得る。

## 【 0 0 4 5 】

本発明の化合物は、注射による、例えば、ボーラス注射または持続注入による非経口投与のために処方され得る。注射用製剤は、保存剤を添加した、1回投与型剤形で、例えば、アンプルで、または複数回投与容器で提供され得る。当該組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁剤、液剤または乳剤のような剤形を取り得、懸濁化剤、安定剤および/または分散剤のような処方剤を含有し得る。別法として、活性成分は、使用前に、適当なビヒクル、例えば、滅菌無パイロジェン水で復元するための散剤の剤形であり得る。

10

## 【 0 0 4 6 】

本発明の化合物は、インサフレーションおよび吸入による局所投与のために処方され得る。例えば、局所投与のための製剤の種類例としては、吸入器またはインサフレーターにおいて使用するためのスプレー剤およびエアゾール剤が挙げられる。

## 【 0 0 4 7 】

外用散剤は、適当な散剤基剤、例えば、ラクトース、タルクまたはデンプンの助けをかりて形成される。スプレー組成物は、水性液剤もしくは懸濁剤として、または適当な噴射剤を使用して定量型吸入器のような加圧パックから送達されるエアゾール剤として処方され得る。

## 【 0 0 4 8 】

本発明の化合物は、また、例えば、慣用的な坐剤基剤（例えば、カカオ脂または他のグリセリド）を含有する、坐剤または停留浣腸剤のような直腸組成物中に処方され得る。

20

## 【 0 0 4 9 】

上記製剤に加えて、当該化合物は、また、デポ製剤として処方され得る。かかる長時間作用性製剤は、埋め込み（例えば、皮下、経皮または筋肉内）により、または筋肉注射により投与され得る。かくして、例えば、本発明の化合物は、適当な高分子物質または疎水性物質（例えば、許容される油中のエマルションとして）またはイオン交換樹脂を用いて、またはやや難溶性の誘導体として、例えば、やや難溶性の塩として処方され得る。

## 【 0 0 5 0 】

ヒト（体重約70kg）への投与のための本発明の化合物の提唱される投与量は、遊離塩基の重量として表して、1回投与量あたり活性成分0.1mg~1g、例えば、1mg~500mgである。該1回投与量は、例えば、1日1~4回投与され得る。該投与量は投与経路によって異なるであろう。患者の年齢および体重ならびに治療しようとする症状の重篤度によって投与量をルーチン的に変動させる必要があることが理解されよう。該投与量は、投与経路によって異なるであろう。正確な投与量および投与経路は、最終的には、主治医または獣医の裁量による。

30

## 【 0 0 5 1 】

式（I）で示される化合物は、また、他の治療剤と組み合わせて使用され得る。かくして、本発明は、さらなる態様において、式（I）で示される化合物および/またはその医薬上許容される誘導体ならびに1種以上のさらなる治療剤を含む組合せを提供する。

40

## 【 0 0 5 2 】

式（I）で示される化合物および/またはその医薬上許容される誘導体が、第2の治療剤と組み合わせて使用される場合、各化合物の投与量は、当該化合物が単独で使用される場合のものとは異なってよい。適当な投与量は、当業者によって容易に認識されるであろう。本発明の化合物の、治療に使用するために必要な量は、治療される症状の性質、ならびに患者の年齢および状態によって異なるであろうし、最終的には、主治医または獣医の裁量による。本発明の化合物は、他の抗血栓剤（例えば、トロンピン阻害剤、トロンボキサン受容体アンタゴニスト、プロスタサイクリン模倣薬、ホスホジエステラーゼ阻害剤、フィブリノーゲンアンタゴニスト、血栓溶解剤、例えば、組織プラスミノゲンアクチベーターおよびストレプトキナーゼ、非ステロイド抗炎症薬、例えば、アスピリン等）、抗

50



10

## 20

30

## 40

## 50

## 50

## 50

## 50

で示される化合物と反応させることを含む方法を提供する。Tがハロゲン化物である場合、反応は、適当な有機溶媒、例えばTHFまたはDMF中、塩基、例えばリチウムヘキサメチルジシリルアミド(LiHMDS)、炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウムの存在下、 $-78 \sim +50$  の温度範囲で行われる。Tがヒドロキシ基である場合、反応は、ミツノブ条件下で行われる(例えば、Hughes, David L. Progress in the Mitsunobu reaction. A review. Organic Preparations and Procedures International (1996), 28(2), 127-64を参照)。例えば、反応は、 $R^2$ がHである式(I)で示される化合物を、ポリマー支持体に結合していてもよい、アリールまたはアルキルホスフィン、例えばトリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボキシレート誘導体、例えば、ビス(1,1-ジメチルエチル)(E)-1,2-ジアゼンジカルボキシレートまたはN,N-ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレートで、適当な溶媒中、例えばジクロロメタン(DCM)また

はテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）中での処理し、ついで、ＴがＯＨである式（ＩＩＩ）で示される化合物を、所望により適当な溶媒中、例えばＴＨＦ中、適当には室温にて添加することにより行うことができる。

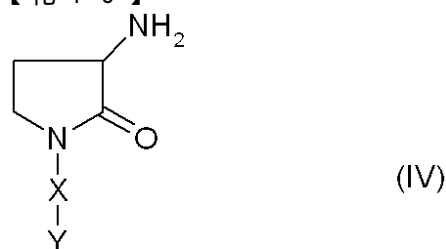
【００５８】

Ｘ－Ｙが式（ＩＩＩ）で示される化合物に対して反応性である基を含有する場合、かかる基は、反応前に、当業者によく知られた方法を用いて保護することができ、 $R^2$ が水素である式（ＩＩＩ）で示される化合物と、式（ＩＩ）で示される化合物との反応が完了した後、かかる保護基を、標準的な条件下で除去して、 $R^2$ が水素以外である式（Ｉ）で示される化合物を得る。

【００５９】

式（ＩＩ）で示される化合物は、式（ＩＶ）で示される化合物またはその酸付加塩を、Ｖが脱離基、例えばハロゲン化物、例えば塩化物である式（Ｖ）で示される化合物と反応させることにより調製することができる。式（ＩＶ）で示される化合物の遊離塩基を用いる場合、反応は、有利には、塩基の存在下、例えばピリジンの存在下、適当な溶媒、例えばアセトニトリル（ＭｅＣＮ）中、適当には０～室温で行われる。式（ＩＶ）で示される化合物の酸付加塩を用いる場合、反応物は、有利には、塩基、例えばＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）の存在下、所望により、ピリジンの存在下、適当な溶媒、例えばＭｅＣＮ中、適当には０～室温で行うことができる。

【化１０】



【００６０】

Ｘ－Ｙが式（Ｖ）で示される化合物に反応性である基を含有する場合、かかる基は、式（ＩＶ）で示される化合物と式（Ｖ）で示される化合物との反応の前に、当該分野でよく知られた方法を用いて保護し、式（ＩＶ）で示される化合物と式（Ｖ）で示される化合物との反応が完了した後、かかる保護基を標準的な条件下で除去することにより、式（ＩＩ）で示される化合物を調製することができる。

式（Ｖ）で示される化合物は、公知の化合物であるか、あるいは文献において公知の方法または当業者によく知られた方法により調製することができる。

【００６１】

式（ＩＶ）で示される化合物は、式（ＶＩ）：

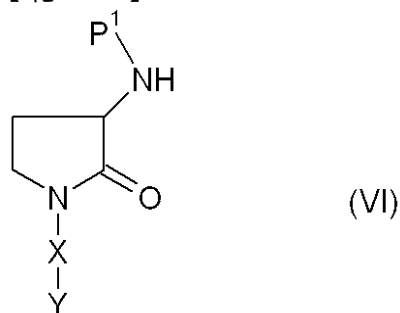
10

20

30

40

## 【化 1 1】



10

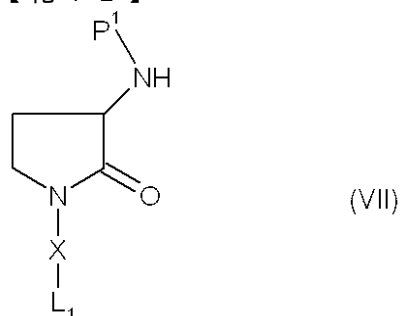
[ 式中、 $P^1$  は、適当なアミン保護基、例えば Boc (t - ブチルオキシカルボニル) である ]

で示される化合物から、標準的な条件下で保護基を除去することにより調製することができる。例えば、 $P^1$  が Boc である場合、保護基の除去は、酸性条件下、例えばジオキサンのような溶媒中、適当には 0 ~ 室温にて塩酸を用いることにより行うことができる。

## 【0062】

Y が  $-CONR^a R^b$  である式 (VI) で示される化合物は、式 (VII) :

## 【化 1 2】



20

[ 式中、 $L_1$  は、適当な脱離基、例えばハロゲン化物、例えばヨウ化物である ]

から、 $HNR^a R^b$  と、適当には過剰の適当な溶媒中、例えば N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) 中、遷移金属触媒またはその塩・リガンド複合体、例えば、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロライドの存在下、一酸化炭素雰囲気下、適当には高温、例えば、60 ~ 100 °C の存在下で反応させることにより調製することができる。

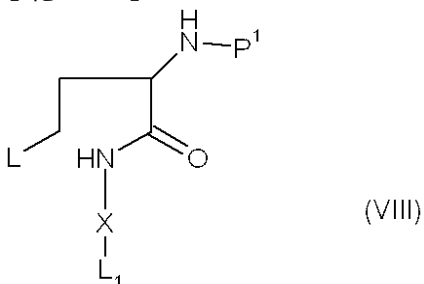
30

式  $HNR^a R^b$  で示される化合物は、公知の化合物であるか、あるいは文献において公知の方法または当業者によく知られた方法により調製することができる。

## 【0063】

式 (VII) で示される化合物は、式 (VIII) :

## 【化 1 3】



40

[ 式中、L は適当な脱離基である ]

で示される化合物から、環化することにより調製することができ、例えば、L がヒドロキシル基である場合、閉環は、(i) アリールまたはアルキルホスフィン、例えばトリ - n - ブチルホスフィンおよび (ii) 適当なアゾジカルボキシレート誘導体、例えば 1, 1

50

' - (アゾジカルボニル) - ジピペリジンの混合物で、適当な溶媒中、例えば T H F 中、適当には 0 ~ 室温で処理することにより行うことができる。

【 0 0 6 4 】

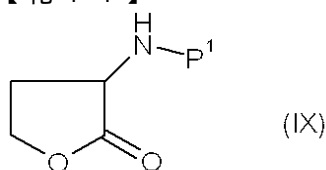
式 ( V I I I ) で示される化合物は、標準的な保護基により保護されていてもよい式 ( V I I I ) で示される他の化合物を前駆体として用いて相互変換することにより調製することができることは明らかだろう。例えば、L が O H である式 ( V I I I ) で示される化合物は、L に別の置換基、例えばハロゲン、 $S^+ M e R W^-$  または  $O S O_2 R$  を有する式 ( V I I I ) で示される化合物に、当該分野でよく知られた方法 (例えば、Smith, M.B. and March, J., Advanced Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> Edition 2001, John Wiley & Sons を参照) により変換することができる。一般的に、R は、アルキルまたはアラルキルであり、W は、スルフェートまたはハロゲン化物、特にヨウ化物であるだろう。かかる場合において、閉環は、適当な溶媒、例えば M e C N 中、塩基で処理することにより行うことができる。

10

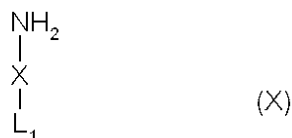
【 0 0 6 5 】

L がヒドロキシル基である式 ( V I I I ) で示される化合物は、式 ( I X ) で示される化合物を、式 ( X ) :

【 化 1 4 】



20



[ 式中、P<sup>1</sup> は、上記と同意義の適当な保護基である ]

で示される化合物と反応させることにより調製することができる。反応は、有利には、適当な活性化剤、例えばトリメチルアルミニウムを、適当な溶媒中、例えば D C M 中の式 ( X ) で示される化合物に、不活性雰囲気下、例えば窒素雰囲気下、適当には室温にて添加し、ついで、適当な溶媒中、例えば D C M 中の式 ( I X ) で示される化合物を添加することにより調製することができる。

30

式 ( X ) で示される化合物は、公知の化合物であるか、あるいは文献において公知の方法または当業者によく知られた方法により調製することができる。

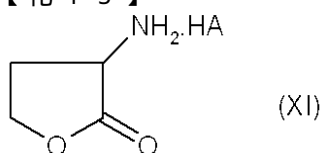
【 0 0 6 6 】

式 ( I X ) で示される化合物は、H A が適当な酸、例えば塩酸である式 ( X I ) で示される化合物から、当業者によく知られた方法を用いて調製することができる。例えば、「Protective groups in organic synthesis」 by T.W. Greene and P.G.M. Wuts (John Wiley & sons 1991) または「Protectin Groups」 by P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994) を参照のこと。

40

【 0 0 6 7 】

【 化 1 5 】



式 ( X I ) で示される化合物は、公知の化合物であるか、あるいは文献において公知の

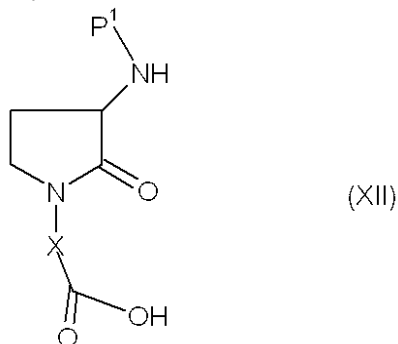
50

方法または当業者によく知られた方法により調製することができる。

【0068】

さらに、Yが $\text{CONR}^a\text{R}^b$ である式(VI)で示される化合物の製造方法(B)であって、式(XII)：

【化16】



10

で示される化合物を、 $\text{HNR}^a\text{R}^b$  またはその酸付加塩と、適当な溶媒中、例えばN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)中、塩基、例えばN,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)の存在下、カルボン酸活性化剤、例えばN-[1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ(ジメチルアミノ)メチリデン]-N-メチルメタンアミニウムテトラフルオロボレート(TBTU)の存在下、適当には室温にて反応させ、適当な場合、保護基を用いることを含む方法を提供する。 $\text{R}^a$  および  $\text{R}^b$  が、上記反応条件において用いられる試薬に反応性である基を含有する場合、事前に、当該分野でよく知られた方法を用いて保護し、反応の完了後に標準的な条件下で除去することができることは、当業者には理解できるだろう。

20

【0069】

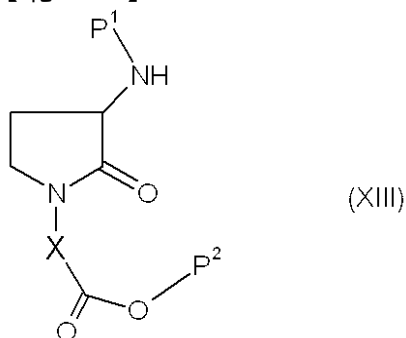
別法として、Yが $\text{CONR}^a\text{R}^b$ である式(VI)で示される化合物は、式(XII)で示される化合物を、 $\text{HNR}^a\text{R}^b$  またはその酸付加塩で、適当な溶媒中、例えばMeCN中、塩基、例えば1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドの存在下、カルボン酸活性化剤、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下、適当には室温にて反応させ、適当な場合保護基を用いることにより調製することができる。 $\text{R}^a$  および  $\text{R}^b$  が上記反応条件において用いられる試薬に反応性である基を含有する場合、事前に、かかる反応基を、当該分野でよく知られた方法を用いて保護し、反応が完了した後に標準的な条件下で除去することができることは、当業者には理解できるだろう。

30

【0070】

式(XII)で示される化合物は、式(XIII)：

【化17】



40

[式中、 $\text{P}^2$  は、適当なカルボン酸保護基、例えばベンジルである]

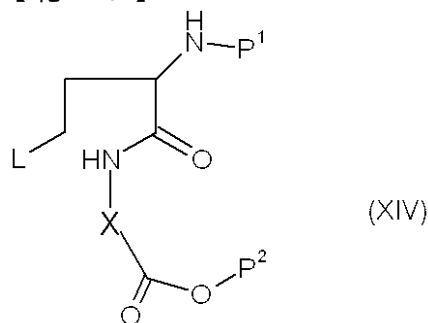
で示される化合物から、標準的な条件下で保護基を除去することにより調製することができる。例えば、 $\text{P}^2$  がベンジルである場合、保護基の除去は、適当な触媒、例えば20%の炭素担持水酸化パラジウムを用いて、適当な溶媒、例えばエタノール中、適当には大気圧および室温で水素化分解することにより調製することができる。

50

【 0 0 7 1 】

式 ( X I I I ) で示される化合物は、式 ( X I V ) :

【 化 1 8 】



10

[ 式中、L は、適当な脱離基である ]

で示される化合物から、環化により調製することができる。例えば L はヒドロキシル基であり、閉環は、( i ) アリールまたはアルキルホスフィン、例えば、トリ - n - ブチルホスフィンおよび ( i i ) 可溶性アゾジカルボキシレート誘導体、例えば 1, 1' - (アゾジカルボニル) - ジピペリジンの混合物で、適当な溶媒中、例えばテトラヒドロフラン ( T H F ) 中、適当には 0 ~ 室温で処理することにより調製することができる。

【 0 0 7 2 】

式 ( X V ) で示される化合物は、標準的な保護基により保護されていてもよい式 ( X V ) で示される他の化合物を前駆体として用いて相互変換することにより調製することができることは明らかだろう。例えば、L が O H である式 ( X V ) で示される化合物は、L に別の置換基、例えばハロゲン、 $S^+ M e R W^-$  または  $O S O_2 R$  を有する式 ( X V ) で示される化合物に、当該分野でよく知られた方法 (例えば、Smith, M.B. and March, J., Advanced Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> Edition 2001, John Wiley & Sons を参照) により変換することができる。一般的に、R は、アルキルまたはアラキルであり、W は、スルフェートまたはハロゲン化物、特にヨウ化物であるだろう。かかる場合において、閉環は、適当な溶媒、例えば M e C N 中、塩基で処理することにより行うことができる。

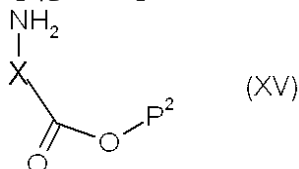
20

【 0 0 7 3 】

L がヒドロキシル基である式 ( X I V ) で示される化合物は、式 ( I X ) で示される化合物を、式 ( X V ) :

30

【 化 1 9 】

[ 式中、P<sup>1</sup> および P<sup>2</sup> は、上記と同意義の保護基である ]

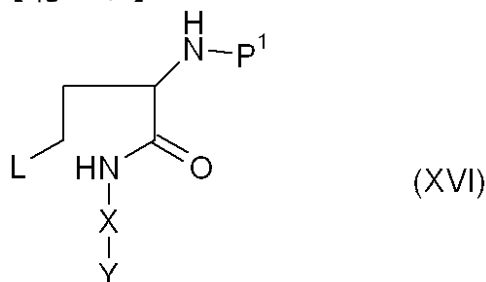
で示される化合物と反応させることにより調製することができる。反応は、有利には、適当な活性化剤、例えばトリメチルアルミニウムを、適当な溶媒中、例えば D C M 中の式 ( X V ) で示される化合物に、不活性雰囲気、例えば窒素雰囲気下で、適当には室温にて添加し、ついで、適当な溶媒中、例えば D C M 中の式 ( I X ) で示される化合物を添加することにより調製することができる。

40

【 0 0 7 4 】

別法として、式 ( V I ) で示される化合物は、式 ( X V I ) :

## 【化 2 0】



[ 式中、L は脱離基である ]

で示される化合物から、環化により調製することができる。例えば、L がヒドロキシル基である場合、閉環は、アリアルまたはアルキルホスフィン、例えばトリ - n - ブチルホスフィン、およびジアルキルアゾジカルボキシレート、例えばジイソプロピルアゾジカルボキシレートで、適当な溶媒中、例えば THF (テトラヒドロフラン) 中で処理することにより調製することができる。

## 【0075】

式 (XVI) で示される化合物は、標準的な保護基により保護されていてもよい式 (XVI) で示される他の化合物を前駆体として用いて相互変換することにより調製することができることは明らかだろう。例えば、L が OH である式 (XVI) で示される化合物は、L に別の置換基、例えばハロゲン、 $^+ \text{SM e R W}^-$  または  $\text{O S O}_2 \text{ R}$  を有する式 (XVI) で示される化合物に、当該分野でよく知られた方法 (例えば、Smith, M.B. and March, J., Advanced Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> Edition 2001, John Wiley & Sons を参照) により変換することができる。一般的に、R は、アルキルまたはアラルキルであり、W は、ハロゲン化物、特にヨウ化物またはスルフェートであるだろう。かかる場合において、閉環は、適当な溶媒、例えば MeCN 中、塩基で処理することにより行うことができる。

## 【0076】

L がヒドロキシル基である式 (XVI) で示される化合物は、式 (IX) で示される化合物を、式 (XVII) :

## 【化 2 1】



[ 式中、P<sup>1</sup> は、上記と同意義の適当な保護基である ]

で示される化合物と反応させることにより調製することができる。反応は、有利には、適当な活性化剤、例えばトリメチルアルミニウムを、適当な溶媒中、例えば DCM 中の式 (XVII) で示される化合物に、不活性雰囲気、例えば窒素雰囲気下で、適当には室温にて添加し、ついで、適当な溶媒中、例えば DCM 中の式 (IX) で示される化合物を添加することにより調製することができる。

化合物 of 式 (XVII) で示される化合物は、公知の化合物であるか、あるいは文献において公知の方法または当業者によく知られた方法により調製することができる。

## 【0077】

式 (I)、(II)、(IV)、(V) および (XVI) で示される化合物中の Y 基は、当該分野でよく知られた方法により相互変換できることは明らかだろう (例えば、Smith, M.B. and March, J., Advanced Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> Edition 2001, John Wiley & Sons を参照)。例えば、Y が  $\text{NO}_2$  である場合、還元剤、例えば塩化スズ (II) で、適当には酢酸エチル (EtOAc) 中で還元することにより、Y が  $\text{NH}_2$  である化合物に変換することができる。Y が  $-\text{NHCO C}_{1-4}$  アルキルまたは  $-\text{NH SO}_2 \text{ R}^d$  である場合、それぞれ、T が上記と同意義の適当な脱離基である、 $\text{TCOC}_{1-4}$  アルキルまたは  $\text{TSO}_2 \text{ R}^d$  で処理することにより、Y が  $\text{NH}_2$  である化合物を調製することができ

10

20

30

40

50

る。式 (I)、(II)、(IV)、(VI) および (XVI) で示される化合物が、Y の相互変換に用いられる試薬に反応性である基を含有する場合、当該分野でよく知られた方法を用いて標準的な条件下で保護することができる。例えば、「Protective groups in organic synthesis」 by T.W. Greene および P.G.M. Wuts (John Wiley & sons 1991) または「Protecting Groups」 by P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994) を参照のこと。

#### 【0078】

式 (I) で示される化合物またはその溶媒和物を、適当な中間体から、固相化学法により合成することができることは、当業者には明らかだろう。

#### 【0079】

当業者は、式 (I) で示される化合物またはその溶媒和物の製造において、分子中の 1 個またはそれ以上の感受性基を保護して望ましくない副反応を防止することが必須および / または望ましいことを理解するであろう。本発明の使用に適当な保護基は、当業者によく知られており、慣用手段で使用され得る。例えば、「Protective groups in organic synthesis」 by T.W. Greene and P.G.M. Wuts (John Wiley & sons 1991) または「Protecting Groups」 by P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994) を参照。適当なアミノ保護基の例としては、アシル型保護基 (例えば、ホルミル、トリフルオロアセチル、アセチル)、芳香族ウレタン型保護基 (例えば、ベンジルオキシカルボニル (Cbz) および置換 Cbz)、脂肪族ウレタン型保護基 (例えば、9-フルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc)、t-ブチルオキシカルボニル (Boc)、イソプロピルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル) およびアルキルまたはアラルキル型保護基 (例えば、ベンジル、トリチル、クロロトリチル) が挙げられる。適当なヒドロキシル保護基の例としては、例えば、トリメチルシリルまたは tert-ブチルジメチルシリルのようなアルキルシリル基; テトラヒドロピラニルまたは tert-ブチルのようなアルキルエーテル; またはアセテートのようなエステルが挙げられる。

#### 【0080】

式 (II)、(IV)、(VI)、(XII)、(XIV)、(XV) および (XVI) で示されるある種の化合物を包含するがそれらに限定されない、上記方法で使用される種々の中間化合物は、本発明のさらなる態様を構成する。

#### 【0081】

ここで、如何なる場合も本発明の範囲を限定しようとするものではない以下の実施例により本発明をさらに例示する。

#### 【0082】

本明細書にて引用した特許および特許出願を包含するがこれらに限定されない全ての刊行物は、個々の刊行物が十分に開示されているかの如く具体的かつ個別的に出典明示により本明細書の一部とすることが明示されているかのように出典明示により本明細書の一部とする。

#### 【0083】

##### 実施例

THF	テトラヒドロフラン
DCM	ジクロロメタン
DMF	N, N - ジメチルホルムアミド
MeCN	アセトニトリル
DIPEA	N, N - ジイソプロピルエチルアミン
PS	ポリマー支持
CBZ	カルボベンジルオキシ
br	ブロード
m	マルチプレット
q	カルテット
s	シングレット

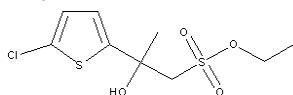


t トリプレット  
d ダブルレット

【0084】

中間体 1

【化 2 2】



2 - ( 5 - クロロ - 2 - チエニル ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - プロパンスルホン酸エチル

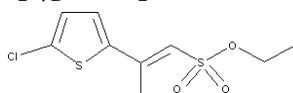
THF ( 20 ml ) 中のメタンスルホン酸エチル ( 4 . 97 g ) の溶液を、リチウムヘキサメチルジシルアミドの溶液 ( 42 . 0 ml の THF 中 1 M 溶液および 20 ml の THF ) に - 78 °C 窒素雰囲気下に加え、溶液を 30 分間撹拌した。THF ( 70 ml ) 中の 2 - アセチル - 5 - クロロチオフェン ( 6 . 75 g ) の溶液を 15 分にわたって加え、- 78 °C に 90 分間維持した。反応を、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、混合物を酢酸エチルで抽出した。合した有機フラクションをブラインで洗浄し、乾燥し ( 硫酸マグネシウムで )、減圧下で濃縮して、粗油を得、これを B i o t a g e ( 登録商標 ) クロマトグラフィー ( シリカ、エーテル - シクロヘキサン 1 : 3 で溶出 ) により精製して、標題化合物 ( 10 . 9 g ) を無色の油として得た。

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 6 . 79 ( 1 H , d ) , 6 . 73 ( 1 H , d ) , 4 . 26 ( 2 H , m ) , 4 . 14 ( 1 H , s ) , 3 . 32 ( 1 H , d ) , 3 . 52 ( 1 H , d ) , 1 . 8 ( 3 H , s ) , 1 . 36 ( 3 H , t )

【0085】

中間体 2

【化 2 3】



( 1 E ) - 2 - ( 5 - クロロ - 2 - チエニル ) - 1 - プロペン - 1 - スルホン酸エチル

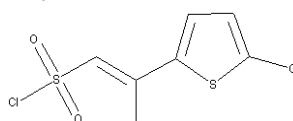
DCM ( 300 ml ) 中の中間体 1 ( 10 . 9 g ) の溶液を、0 °C で窒素雰囲気下、メタンスルホン酸 ( 15 . 0 ml ) に滴下した。90 分間撹拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ついで、水およびブラインを加えた。層を分離し、水層を DCM で逆抽出し、有機フラクションを合し、ブラインで洗浄し、乾燥し ( 硫酸マグネシウムで )、減圧下で濃縮した。粗混合物を、B i o t a g e ( 登録商標 ) クロマトグラフィー ( シリカ、クロロホルムおよびシクロヘキサン中の 15 % の t e r t - ブチルメチルエーテルで溶出 ) を用いて精製して、標題化合物 ( 2 . 9 g ) を白色結晶性固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 7 . 16 ( 1 H , d ) , 6 . 92 ( 1 H , d ) , 6 . 47 ( 1 H , d ) , 4 . 26 ( 2 H , q ) , 2 . 50 ( 3 H , d ) , 1 . 42 ( 3 H , t )

【0086】

中間体 3

【化 2 4】



( 1 E ) - 2 - ( 5 - クロロ - 2 - チエニル ) - 1 - プロペン - 1 - スルホニルクロラ

イド

テトラブチルアンモニウムヨウダイド ( 4 . 03 g ) を、アセトン ( 180 ml ) 中の中間体 2 ( 2 . 9 g ) の溶液に窒素雰囲気下に加え、溶液を 17 時間加熱還流した。溶液を冷却し、減圧下で濃縮して、黄褐色固体を得た。これをオキシ塩化リン ( 30 ml ) 中室温にて 3 . 5 時間撹拌し、ついで、減圧下で揮発性物質を除去し、残渣を 2 回トルエン

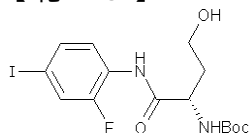
と共に沸させた。残渣をB i o t a g e（登録商標）クロマトグラフィー（シリカ、シクロヘキサンおよびシクロヘキサン：ジエチルエーテル 1：1で溶出）を用いて精製して、標題化合物（2.1 g）を黄色結晶性固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ （ $\text{CDCl}_3$ ）： 7.31（1H，d），6.99（1H，d），6.96（1H，q），2.64（3H，d）

【0087】

中間体 4

【化25】



10

1, 1 - ジメチルエチル（（1S） - 1 - { [（2 - フルオロ - 4 - ヨウドフェニル）アミノ]カルボニル} - 3 - ヒドロキシプロピル）カルバメート

無水DCM（40 ml）中の2 - フルオロ - 4 - ヨウドアニリン（7.11 g）の溶液を、 $\text{N}_2$  雰囲気下0 で、トリメチルアルミニウム（ヘプタン中2 N；15 ml）を滴下して処理した。混合物を30分間攪拌し、ついで、無水DCM（35 ml）中のtert - ブチル（3S） - 2 - オキソテトラヒドロフラン - 3 - イルカルバメート（5.03 g）の溶液を滴下した。反応物を常温に加温し、18時間攪拌し、ついで、10%のクエン酸水溶液（10 ml）でクエンチした。ついで、飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液（100 ml）を攪拌しながら加え、ついで、有機および水層を分離した。有機層を乾燥し（硫酸マグネシウムで）、減圧下で濃縮した。残渣を、B i o t a g e（登録商標）クロマトグラフィー（シリカ、シクロヘキサン：酢酸エチル 3：2で溶出）を用いて精製して、出発物質および標題化合物の分離できない混合物（c. 1：2）（5.55 g）として灰白色固体を得た。

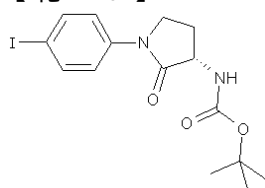
20

質量スペクトル：実測値： $\text{MH}^+$  439

【0088】

中間体 5

【化26】



30

1, 1 - ジメチルエチル [（3S） - 1 - （2 - フルオロ - 4 - ヨウドフェニル） - 2 - オキソ - 3 - ピロリジニル]カルバメート

無水THF（100 ml）中の粗中間体4（5.55 g）およびトリ - n - ブチルホスフィン（3.49 ml）の溶液に、 $\text{N}_2$  雰囲気下0 で、固体1, 1' - （アゾジカルボニル） - ジピペリジン（3.53 g）を加えた。溶液を常温に加温し、18時間攪拌した。ついで、混合物をシクロヘキサン（100 ml）で希釈し、沈殿を濾過した。ついで、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をB i o t a g e（登録商標）クロマトグラフィー（シリカ、シクロヘキサン：酢酸エチル 2：1で溶出）を用いて精製して、標題化合物（2.93 g）を白色固体として得た。

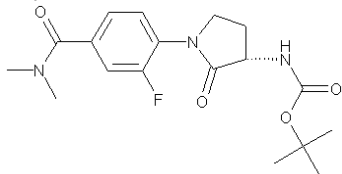
40

質量スペクトル：実測値： $\text{MH}^+$  421

【0089】

中間体 6

## 【化 2 7】



1, 1 - ジメチルエチル ( ( 3 S ) - 1 - { 4 - [ ( ジメチルアミノ ) カルボニル ] - 2 - フルオロフェニル } - 2 - オキシ - 3 - ピロリジニル ) カルバメート

乾燥 DMF ( 8 m l ) 中の中間体 5 ( 0 . 6 g ) の溶液を、ジメチルアミン ( テトラヒドロフラン中 2 N ) ( 3 . 5 6 m l ) およびビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( I I ) クロライド ( 0 . 0 6 g ) で処理した。一酸化炭素ガスを混合物に 1 0 分間バブリングし、ついで、反応物を、一酸化炭素加圧下、8 0 で 1 8 時間加熱した。冷却した反応物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび水間で分配した。分離した有機層を乾燥し ( 硫酸マグネシウムで )、減圧下で濃縮して、粗物質を得、最小限の D C M 中に溶解し、前処理したシリカ相 S P E ( で溶出シクロヘキサン : 酢酸エチル 1 0 : 1、5 : 2 およびニート酢酸エチル ) に充填して、標題化合物 ( 0 . 1 8 8 g ) を白色粉末として得た。

質量スペクトル : 実測値 :  $M H ^ +$  3 6 6

## 【 0 0 9 0 】

中間体 6 の別法 :

アセトニトリル ( 2 0 m l ) 中の中間体 1 3 ( 0 . 9 0 5 g ) の溶液に、1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド ( 0 . 5 7 g ) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 0 . 4 g ) を加えた。混合物を 3 0 分間攪拌し、テトラヒドロフラン中のジメチルアミン ( 1 . 5 m l、2 N ) の溶液で処理し、ついで、1 7 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルおよび塩酸 ( 2 N ) 間で分配し、有機相を分離し、炭酸水素ナトリウム ( 飽和水溶液 ) およびブラインで洗浄した。合した有機抽出物を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて、標題化合物 ( 0 . 7 1 g ) を白色固体として得た。

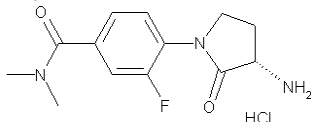
質量スペクトル : 実測値 :  $M H +$  3 6 6

H . p . l . c . R t 2 . 4 4 分

## 【 0 0 9 1 】

中間体 7

## 【化 2 8】



4 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノ - 2 - オキシ - 1 - ピロリジニル ] - 3 - フルオロ - N , N - ジメチルベンズアミド塩酸塩

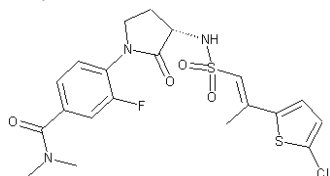
ジオキサン ( 8 m l ) 中の 4 N の塩酸中の中間体 6 ( 0 . 1 8 8 g ) の溶液を、2 時間 0 で攪拌し、ついで、室温に 2 時間加温した。反応物を減圧下で濃縮して、標題化合物 ( 0 . 1 8 3 g ) を黄色粉末として得た。

質量スペクトル : 実測値 :  $M H ^ +$  2 6 6

## 【 0 0 9 2 】

中間体 8

## 【化 29】



4 - [ ( 3 S ) - 3 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 5 - クロロ - 2 - チエニル ) - 1 - プロパン - 1 - イル ] スルホニル } アミノ ) - 2 - オキシ - 1 - ピロリジニル ] - 3 - フルオロ - N , N - ジメチルベンズアミド

乾燥 MeCN ( 6 ml ) 中の中間体 7 ( 0 . 0 4 3 g ) の懸濁液を、0 で DIPEA ( 0 . 0 2 5 ml ) およびピリジン ( 0 . 0 1 4 ml ) で処理し、5 分間撹拌した。中間体 3 ( 0 . 1 4 3 g ) を 2 回に分けて加え、反応物を 1 時間撹拌し、室温に 1 8 時間加温した。反応物を減圧下で濃縮し、残渣を DCM および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液間で分配した。分離した有機層を乾燥 ( 硫酸マグネシウム ) し、減圧下で濃縮して残渣を得、これを質量指定オートプレッブにより精製して、標題化合物 ( 0 . 0 3 8 g ) を白色粉末として得た。

10

質量スペクトル : 実測値 :  $MH^+$  484

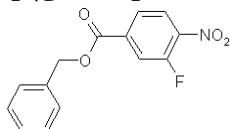
H . p . l . c . ( 1 ) Rt 2 . 9 8 分

## 【0093】

中間体 9

20

## 【化 30】



3 - フルオロ - 4 - ニトロ安息香酸フェニルメチル

無水 DMF ( 300 ml ) 中の 3 - フルオロ - 4 - ニトロ安息香酸 ( 33 . 0 g ) の溶液を 0 に冷却し、炭酸水素ナトリウム ( 13 . 5 g ) で処理し、30 分間撹拌した。混合物を、臭化ベンジル ( 19 . 0 ml ) を滴下して処理し、さらに 30 分間撹拌し、ついで、撹拌しながら一晩 ( 1 8 時間 ) 室温に加温した。得られた有機溶液を減圧下で蒸発させ、残渣を酢酸エチル ( 1200 ml ) および炭酸ナトリウム水溶液 ( 1600 ml ) 間で分配した。有機層を、2 x 600 ml に分割し、各々水 ( 2 x 500 ml ) 、ブライン ( 200 ml ) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ついで、濾過した。濾液を合し、減圧下で蒸発させて、標題化合物 ( 38 . 2 g ) を橙色油として得、一晩静置して結晶化させた。

30

$^1H$  NMR、CDCl<sub>3</sub>、; 8 . 1 1 ( dd , 1 H ) , 7 . 9 9 ( m , 2 H ) , 7 . 4 8 - 7 . 3 7 ( 5 H ) , 5 . 4 1 ( s , 2 H )

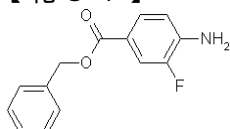
H . p . l . c . Rt 3 . 4 5 分

## 【0094】

中間体 10

40

## 【化 31】



4 - アミノ - 3 - フルオロ安息香酸フェニルメチル

酢酸エチル ( 1500 ml ) 中の中間体 9 ( 38 . 2 g ) の溶液を、塩化スズ二水和物 ( 156 . 5 g ) で 10 分間にわたって処理した。混合物を 2 . 5 時間加熱還流し、ついで、室温に冷却し、酢酸エチル ( 1000 ml ) で希釈し、連続して、水 ( 1500 ml ) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 1500 ml ) で処理した。得られた粘性懸濁

50

液を10分間攪拌し、ついで、セライトのパッドで濾過した。ついで、反応容器およびフィルターを、酢酸エチル(500ml)および水(200ml)で洗浄した。合した濾液を分配し、水層を酢酸エチル(2×1000ml)で抽出し、合した有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、標題化合物(33.7g)を橙色油として得、これを一晚静置して結晶化させた。

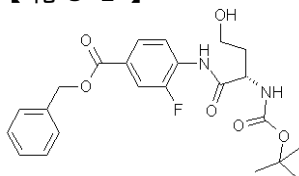
質量スペクトル：実測値： $MH^+$  246

H.p.l.c. Rt 3.25分

【0095】

中間体11

【化32】



10

4 - [ ( N - { [ ( 1 , 1 - ジメチルエチル ) オキシ ] カルボニル } - L - ホモセリル ) アミノ ] - 3 - フルオロ安息香酸フェニルメチル

無水DCM(40ml)中の中間体10(5.53g)の溶液を、室温にて窒素雰囲気下、35分間にわたって、トリメチルアルミニウム(ヘプタン中2モラー、13.5ml)で処理した。添加中、反応温度が30を超えないようにするために、遅い滴下速度および水浴を用いた。混合物を30分間攪拌し、ついで、無水DCM(40ml)中の1,1-ジメチルエチル[(3S)-2-オキソテトラヒドロ-3-フラン]カルバメート(3.87g)の溶液で処理し、最終混合物を20時間攪拌し、ついで、5%のクエン酸溶液(100ml)を注意深く添加してクエンチした。微細な沈殿が形成し、これをセライトパッドで濾過し、水(50ml)およびDCM(100ml)で洗浄した。合した濾液を分配し、水層をDCM(50ml)で抽出し、合した有機層を、飽和酒石酸ナトリウムカリウム(Rochelle塩)(50ml)、ブライン(50ml)で洗浄し、ついで、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて、粗黄色油(7.45g)を得た。DCM中の1%のメタノールで溶出するQuad Bio tage(登録商標)クロマトグラフィー(2×90gSi)により精製して、標題化合物(2.11g)を淡黄色泡沫体として得た。

20

30

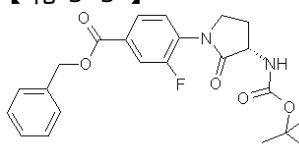
質量スペクトル：実測値： $MH^+$  447

H.p.l.c. Rt 3.27分

【0096】

中間体12

【化33】



40

4 - [ ( 3 S ) - 3 - ( { [ ( 1 , 1 - ジメチルエチル ) オキシ ] カルボニル } アミノ ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] - 3 - 安息香酸フェニルメチル

無水THF(15ml)中の1,1'(アゾジカルボニル)ジピペリジン(1.42g)の溶液を、窒素雰囲気下で0に冷却し、トリ-n-ブチルホスフィン(1.40ml)で処理し、深黄色溶液を得、これを20分間攪拌した。透明な溶液を、無水THF(15ml)中の中間体11(2.10g)の溶液で処理し、粘性混合物を得た。5以下で30分間攪拌を続け、ついで、20時間室温にて攪拌した。混合物を、5%のクエン酸水溶液(20ml)を注意深く滴下することによりクエンチし、ブライン(30ml)で希釈し、EtOAc(2×100ml)で抽出した。合した有機抽出物を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて、白色固体(5.2g)を得た。シクロヘ

50

キサン：EtOAc（3：1）で溶出するBiotage（登録商標）クロマトグラフィー（90g、Si）により精製して、標題化合物（2.00g）を白色固体として得た。

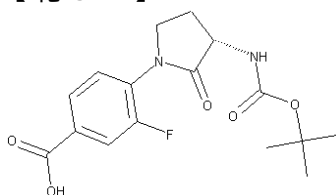
質量スペクトル：実測値：MH<sup>+</sup> 429

H.p.l.c. Rt 3.38分

【0097】

中間体13

【化34】



10

4 - [ ( 3 S ) - 3 - ( { [ ( 1 , 1 - ジメチルエチル ) オキシ ] カルボニル } アミノ ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] - 3 - フルオロ安息香酸

エタノール（15ml）中の中間体12（0.5g）の溶液を、窒素で予めパージしたフラスコ中のパラジウム／炭素（デグサ製E101NE/W型）（0.05g）に加えた。ついで、混合物を、水素雰囲気下で6時間攪拌し、ついで、混合物を窒素でパージし、濾過剤（Celite 545）により注意深く濾過し、濾過パッドをエタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、標題化合物（0.396g）を灰色固体として得た。

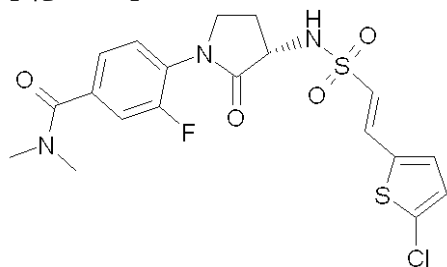
20

質量スペクトル：実測値：MH<sup>+</sup> 339

【0098】

中間体14

【化35】



30

4 - [ ( 3 S ) - 3 - ( { [ ( E ) - 2 - ( 5 - クロロ - 2 - チエニル ) エテニル ] スルホニル } アミノ ) - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ] - 3 - フルオロ - N , N - ジメチルベンズアミド

中間体7および(E)-2-(5-クロロ-2-チエニル)エテンスルホニルクロライドから、中間体8に記載の合成法を用いて標題化合物を調製した。

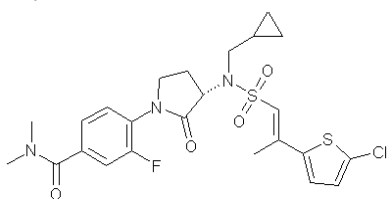
質量スペクトル：実測値：MH<sup>+</sup> 470

H.p.l.c. Rt 2.89分

【0099】

実施例1

【化36】



40

4 - { ( 3 S ) - 3 - [ { [ ( 1 E ) - 2 - ( 5 - クロロ - 2 - チエニル ) - 1 - プロパン - 1 - イル ] スルホニル } ( シクロプロピルメチル ) アミノ ] - 2 - オキソ - 1 - ピ

50

ロリジニル} - 3 - フルオロ - N, N - ジメチルベンズアミド

DCM (1 ml) を含有する反応容器 (アルテックチューブ) に、中間体 8 ( $6.1 \times 10^{-5}$  mol)、シクロプロピルメタノール ( $6.1 \times 10^{-5}$  mol) および P S - トリフェニルホスフィン (40 mg、 $1.6$  mmol / g) を加えた。反応混合物を 5 分間振盪した後、ビス (1, 1 - ジメチルエチル) (E) - 1, 2 - ジアゼンジカルボキシレート ( $6.1 \times 10^{-5}$  mol) を加えた。ついで、反応物を、室温にて 16 時間振盪させた。付加的な 3 等量までの薬剤を加えて、反応を完了させた。反応混合物を濾過し、蒸発させ、ついで、質量指定オートプレッ、ついで、Strata Phenyl SPE により精製して、標題化合物 (0.0162 g) を透明なガムとして得た。

質量スペクトル：実測値：MH<sup>+</sup> 540

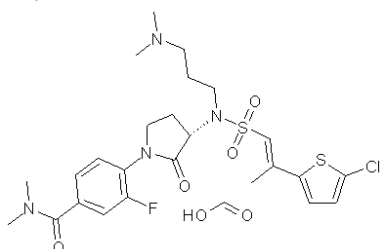
H . p . l . c . R t 3 . 3 6 分

【0100】

同様の化学反応を用いて以下の化合物を調製した：

実施例 2

【化 37】



20

4 - ( ( 3 S ) - 3 - { { [ ( 1 E ) - 2 - ( 5 - クロロ - 2 - チエニル ) - 1 - プロパン - 1 - イル ] スルホニル } [ 3 - ( ジメチルアミノ ) プロピル ] アミノ } - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ) - 3 - フルオロ - N, N - ジメチルベンズアミドホルメート (すなわち、ギ酸 4 - ( ( 3 S ) - 3 - { { [ ( 1 E ) - 2 - ( 5 - クロロ - 2 - チエニル ) - 1 - プロパン - 1 - イル ] スルホニル } [ 3 - ( ジメチルアミノ ) プロピル ] アミノ } - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ) - 3 - フルオロ - N, N - ジメチルベンズアミド)

反応を DCM 中で行い、生成物を質量指定オートプレッにより精製した。

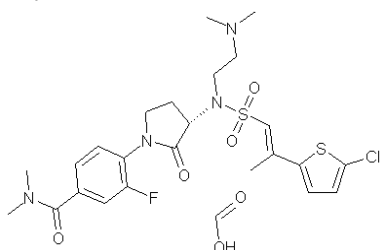
質量スペクトル：実測値：MH<sup>+</sup> 571

H . p . l . c . R t 2 . 4 4 分

【0101】

実施例 3

【化 38】



40

4 - ( ( 3 S ) - 3 - { { [ ( 1 E ) - 2 - ( 5 - クロロ - 2 - チエニル ) - 1 - プロパン - 1 - イル ] スルホニル } [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] アミノ } - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ) - 3 - フルオロ - N, N - ジメチルベンズアミドホルメート

反応を THF 中で行い、ついで、分取 HPLC、ついで、Strata Phenyl SPE により精製した。

質量スペクトル：実測値：MH<sup>+</sup> 557

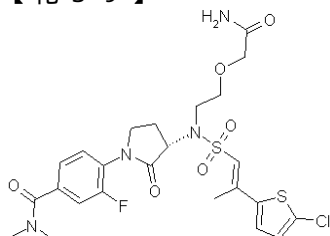
H . p . l . c . R t 2 . 4 1 分

【0102】

実施例 4

50

## 【化 3 9】



4 - [ ( 3 S ) - 3 - ( { 2 - [ ( 2 - アミノ - 2 - オキシエチル ) オキシ ] エチル }  
 { [ ( 1 E ) - 2 - ( 5 - クロロ - 2 - チエニル ) - 1 - プロパン - 1 - イル ] スルホニ  
 ル } アミノ ) - 2 - オキシ - 1 - ピロリジニル ] - 3 - フルオロ - N , N - ジメチルベン  
 ズアミド

10

反応を THF 中で行い、ついで、実施例 3 に記載のように精製した。

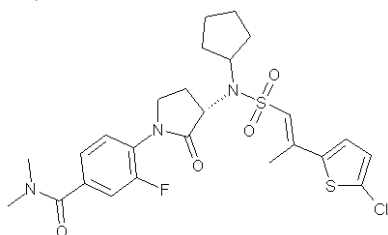
質量スペクトル：実測値：MH<sup>+</sup> 587

H . p . l . c . R t 2 . 8 5 分

## 【0103】

## 実施例 5

## 【化 4 0】



20

4 - { ( 3 S ) - 3 - [ { [ ( 1 E ) - 2 - ( 5 - クロロ - 2 - チエニル ) - 1 - プロ  
 パン - 1 - イル ] スルホニル } ( シクロペンチル ) アミノ ] - 2 - オキシ - 1 - ピロリジ  
 ニル } - 3 - フルオロ - N , N - ジメチルベンズアミド

反応を DCM 中で行い、ついで、実施例 3 に記載のように精製した。

質量スペクトル：実測値：MH<sup>+</sup> 554

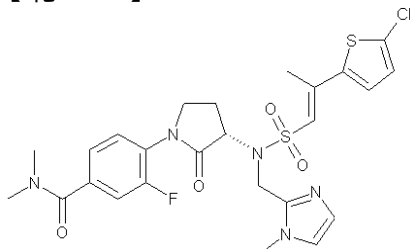
H . p . l . c . R t 3 . 4 6 分

30

## 【0104】

## 実施例 6

## 【化 4 1】



40

4 - ( ( 3 S ) - 3 - { { [ ( 1 E ) - 2 - ( 5 - クロロ - 2 - チエニル ) - 1 - プロ  
 パン - 1 - イル ] スルホニル } [ ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) メチル  
 ] アミノ } - 2 - オキシ - 1 - ピロリジニル ) - 3 - フルオロ - N , N - ジメチルベンズ  
 アミド

反応を THF 中で行い、ついで、実施例 3 に記載のように精製した。

質量スペクトル：実測値：MH<sup>+</sup> 580

H . p . l . c . R t 2 . 4 9 分

## 【0105】

## 実施例 7

50



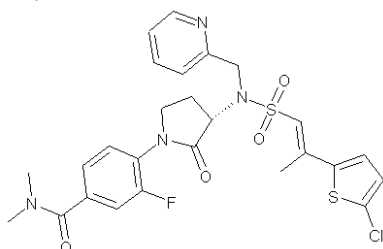
CN(C)C(=O)c1ccc(N2CCCC2=O)c(F)c1S(=O)(=O)/C=C/c3cc(Cl)sc3

反応を THF 中で行い、ついで、実施例 3 に記載のように精製した。

10

【 0 1 0 6 】

【化 4 3】



20

反応を T H F 中で行い、ついで、実施例 3 に記載のように精製した。

H . p . l . c . R t 3 . 1 3 分

【 0 1 0 7 】

## 30

CN(C)C(=O)c1ccc(N2C(=O)CC[C@H]2C3C(=O)C(=N3)C(C)C4C(=CC=C4SC5=CC=CC=C5Cl)S(=O)(=O)C6=C(C)C(=C(C)C6)O)cc1F

40

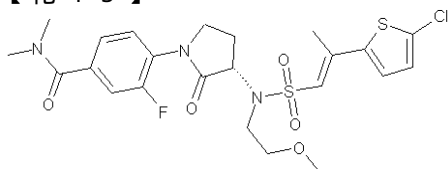
反応を THF 中で行い、ついで、実施例 1 に記載のように精製した。

H . p . l . c . R t 3 . 2 3 分

【 0 1 0 8 】

## 实施例 10

## 【化 4 5】



4 - ( ( 3 S ) - 3 - { { [ ( 1 E ) - 2 - ( 5 - クロロ - 2 - チエニル ) - 1 - プロパン - 1 - イル ] スルホニル } [ 2 - ( メチルオキシ ) エチル ] アミノ } - 2 - オキシ - 1 - ピロリジニル ) - 3 - フルオロ - N , N - ジメチルベンズアミド

反応を T H F 中で行い、ついで、実施例 3 に記載のように精製した。

質量スペクトル：実測値：M H <sup>+</sup> 5 4 4

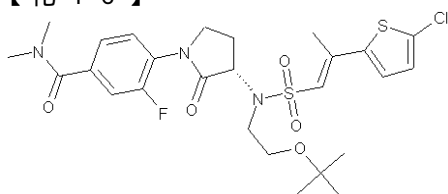
H . p . l . c . R t 3 . 2 0 分

10

## 【 0 1 0 9 】

## 実施例 1 1

## 【化 4 6】



4 - [ ( 3 S ) - 3 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 5 - クロロ - 2 - チエニル ) - 1 - プロパン - 1 - イル ] スルホニル } { 2 - [ ( 1 , 1 - ジメチルエチル ) オキシ ] エチル } アミノ ) - 2 - オキシ - 1 - ピロリジニル ] - 3 - フルオロ - N , N - ジメチルベンズアミド

反応を T H F 中で行い、ついで、実施例 3 に記載のように精製した。

質量スペクトル：実測値：M H <sup>+</sup> 5 8 6

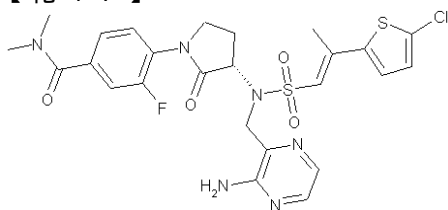
H . p . l . c . R t 3 . 5 1 分

20

## 【 0 1 1 0 】

## 実施例 1 2

## 【化 4 7】



4 - [ ( 3 S ) - 3 - ( [ ( 3 - アミノ - 2 - ピラジニル ) メチル ] { [ ( 1 E ) - 2 - ( 5 - クロロ - 2 - チエニル ) - 1 - プロパン - 1 - イル ] スルホニル } アミノ ) - 2 - オキシ - 1 - ピロリジニル ] - 3 - フルオロ - N , N - ジメチルベンズアミド

反応を T H F 中で行い、ついで、実施例 3 に記載のように精製した。

質量スペクトル：実測値：M H <sup>+</sup> 5 9 3

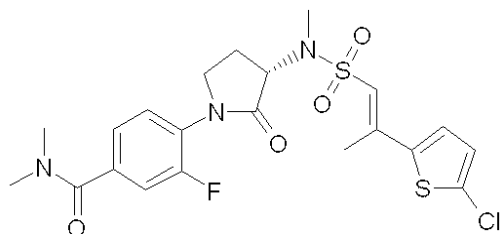
H . p . l . c . R t 3 . 0 4 分

40

## 【 0 1 1 1 】

## 実施例 1 3

## 【化 4 8】



4 - { ( 3 S ) - 3 - [ { [ ( 1 E ) - 2 - ( 5 - クロロ - 2 - チエニル ) - 1 - プロパン - 1 - イル ] スルホニル } ( メチル ) アミノ ] - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル } - 3 - フルオロ - N , N - ジメチルベンズアミド 10

乾燥 THF ( 1 m l ) 中の中間体 8 ( 0 . 0 4 7 g ) 、 N , N - ジ - t e r t - ブチルアゾジカルボキシレート ( 0 . 0 3 3 g ) およびトリフェニルホスフィン ( 0 . 0 3 8 g ) の混合物を、室温にて 5 分間攪拌し、無水メタノール ( 0 . 0 3 5 m l ) を加え、混合物を室温にて 6 3 時間攪拌し、ついで、減圧下で蒸発させた。得られた粗生成物を質量指定分取 h . p . l . c . により精製し、適当なフラクションを合し、減圧下で蒸発させてほとんどの溶媒を除去した。得られた水溶液を凍結乾燥して、標題化合物を完全に白色固体 ( 0 . 0 3 7 g ) として得た。

質量スペクトル：実測値：MH<sup>+</sup> 500

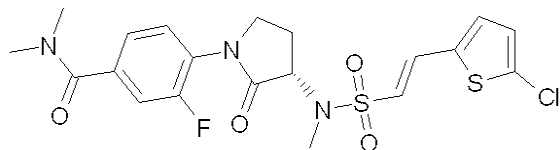
H . p . l . c . R t 3 . 1 3 分 20

<sup>1</sup>H - NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) 2 . 2 7 - 2 . 4 0 ( m , 1 H ) , 2 . 5 0 ( d , 3 H ) , 2 . 5 1 - 2 . 6 1 ( m , 1 H ) , 2 . 9 1 ( s , 3 H ) , 3 . 0 1 ( s , 3 H ) , 3 . 1 1 ( s , 3 H ) , 3 . 7 1 - 3 . 7 9 ( m , 1 H ) , 3 . 8 3 - 3 . 9 2 ( m , 1 H ) , 5 . 0 0 ( d d , 1 H ) , 6 . 8 5 ( d , 1 H ) , 6 . 9 0 ( ブロード s , 1 H ) , 7 . 1 2 ( d , 1 H ) , 7 . 2 3 - 7 . 2 8 ( m , 2 H ) , 7 . 4 6 ( t , 1 H )

## 【 0 1 1 2】

## 実施例 1 4

## 【化 4 9】



30

4 - { ( 3 S ) - 3 - [ { [ ( E ) - 2 - ( 5 - クロロ - 2 - チエニル ) エテニル ] スルホニル } ( メチル ) アミノ ] - 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル } - 3 - フルオロ - N , N - ジメチルベンズアミド

乾燥 DMF ( 3 m l ) 中の中間体 1 4 ( 0 . 0 2 8 g ) の溶液を、炭酸カリウム ( 0 . 0 5 0 g ) およびヨウ化メチル ( 0 . 0 2 5 g ) で処理し、反応容器中で、40 で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をクロロホルムおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液間で分配した。分離した有機相を疎水性フリットに通し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを質量指定分取 h . p . l . c . により精製して、標題化合物 ( 0 . 0 1 5 g ) を白色粉末として得た。 40

質量スペクトル：実測値：MNH<sub>4</sub><sup>+</sup> 505

H . p . l . c . R t 3 . 0 4 分

<sup>1</sup>H NMR ( M e O D ) : 2 . 3 8 ( m , 1 H ) , 2 . 5 2 ( m , 1 H ) , 2 . 8 2 ( s , 3 H ) , 3 . 0 0 ( s , 3 H ) , 3 . 0 9 ( s , 3 H ) , 3 . 7 6 ( ブロード t , 1 H ) , 3 . 9 0 ( m , 1 H ) , 4 . 9 8 ( ブロード t , 1 H )

## 【 0 1 1 3】

## X a 因子の阻害についてのインビトロアッセイ

本発明の化合物を、蛍光発生的基質として Rhodamine 110、ビス - ( C B Z 50

- グリシリルグリシリル - L - アルギニンアミドを使用して蛍光発生性アッセイにおいてヒト X a 因子を阻害する能力により測定したそれらの X a 因子阻害活性について試験した。ジメチルスルホキシドで 10 mM 原液から化合物を適当な濃度に希釈した。アッセイは、ヒト X a 因子 (最終濃度  $0.0003 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) を含有する、50 mM のトリス - HCl、150 mM の NaCl、5 mM の  $\text{CaCl}_2$  からなるバッファー (pH 7.4) を使用して室温で行った。化合物および酵素を 15 分間プレインキュベートした後、該基質を添加した (最終濃度  $10 \mu\text{M}$ )。3 時間後に H - D - Phe - Pro - Arg - クロロメチルケトンを添加して反応を停止させた。L J L - Analyst 蛍光光度計を使用して、485 nm 励起 / 535 nm 発光と共に蛍光をモニターした。Activity Base (登録商標) および X L f i t (登録商標) を使用してデータを分析して  $\text{IC}_{50}$  値を得た。

10

#### 【0114】

K i 値の算出:

$$K i = \text{IC}_{50} / (1 + [\text{基質}] / K m)$$

上記アッセイについての K i 値は、 $\text{IC}_{50}$  値を 1.6 で割ることにより得ることができる。

#### 【0115】

すべての合成実施例化合物を、上記したインビトロアッセイにより試験し、X a 因子阻害活性を示した。好ましくは、化合物は、 $0.1 \mu\text{M}$  (実施例 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14) 未満の K i 値を有する。より好ましくは、化合物は、 $100 \text{ nM}$  (実施例 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14) 未満の K i 値を有する。最も好ましくは、化合物は、 $10 \text{ nM}$  (実施例 1、2、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14) 未満の K i 値を有する。

20

#### 【0116】

##### プロトロンビン時間 (PT) の測定方法

血液をクエン酸ナトリウム溶液中に回収して (9:1 の割合)、最終濃度 0.38 % のクエン酸塩を得た。クエン酸処理した血液試料を 4 にて  $1200 \times g$  で 20 分間遠心分離して血漿を得、使用まで -20 で貯蔵する。PT 分析は、4 人の別個のドナー (2 人の男性および 2 人の女性) からプールした血漿を用いて行った。

30

#### 【0117】

PT 試験は、BCS 凝固測定装置 (BCS Coagulation Analyzer) (Dade Behring) を用いて行った。アッセイに関して、 $0.03 \sim 100 \mu\text{M}$  の濃度の  $50 \mu\text{l}$  の血漿含有試験化合物 (結晶中 1 % の DMSO を含有する  $100 \mu\text{M}$  の貯蔵液から調製した) を、 $100 \mu\text{l}$  のトロンボプラスチン C プラス (Thromboplastin C Plus) (Dade Behring) と合した。試薬を添加して、405 nm での吸光度を測定し、血餅形成までの時間を測定した (ヒトの血漿に関する正常範囲は  $10.6 \sim 12.4$  秒)。

上記のように試験したすべての合成実施例 化合物は、活性を示した。

#### 【0118】

40

##### 一般的な精製および分析方法

##### LC / MS 法

Supelcosil LCABZ + PLUS カラム ( $3 \mu\text{m}$ 、 $3.3 \text{ cm} \times 4.6 \text{ m ID}$ ) にて、水中の 0.1 %  $\text{HCO}_2\text{H}$  および 0.01 M の酢酸アンモニウム (溶媒 A)、および水中の 95 % のアセトニトリルおよび 0.05 % の  $\text{HCO}_2\text{H}$  (溶媒 B) を用いて、流速  $3 \text{ mL} / \text{分}$  で、0 - 0.7 分: 0 % の B; 0.7 - 4.2 分: 0 - 100 % B; 4.2 - 5.3 分: 100 % の B; 5.3 - 5.5 分: 100 - 0 % の B の勾配溶離 (系 1) を使用して溶離して分析 HPLC を行った。Fisons VG Platform 質量分析計にてエレクトロスプレー陽イオン化法 [ES + ve で  $\text{MH}^+$  および  $\text{M}(\text{NH}_4)^+$  分子イオンを得る] またはエレクトロスプレー陰イオン化法 [ES - ve で  $(\text{M} - \text{H})$

50

〕分子イオンを得る〕を用いて質量スペクトル(MS)を記録した。

【0119】

外部標準としてテトラメチルシランを使用し、Bruker DPX 400 MHz 分光計を使用して<sup>1</sup>H NMR スペクトルを記録した。

【0120】

Biotage (登録商標) クロマトグラフィーは、Dyax Corporationにより販売されている装置(Flash 40iまたはFlash 150iのいずれか)、およびKPSilでプレパックされたカートリッジを使用して行われる精製を意味する。

【0121】

質量指定オートプレッは、水中の0.1% HCO<sub>2</sub>Hおよび95% MeCN、5%水(0.5% HCO<sub>2</sub>H)を用いて、流速8 ml・分<sup>-1</sup>で、0-1.0分:5%B; 1.0-8.0分:5-30%B; 8.0-8.9分:30%B; 8.9-9.0分:30-95%B; 9.0-9.9分:95%B; 9.9-10分:95-0%Bの勾配溶離条件(系2)を使用して、HPLCABZ+5 μmカラム(5 cm×10 mm i.d.)にて高速液体クロマトグラフィーにより物質を精製する方法を意味する。目的の質量の検出時にVG Platform Mass SpectrometerによりGilson 202-フラクションコレクターを始動させた。

10

【0122】

分取h.p.l.c.は、物質を、0-1.45分×%B, 1.45-20分×y%B, 20-24分y-95%B, 24-30分95%B, 32-34分95-x%Bの勾配系:流速8 ml分<sup>-1</sup>で、「x to y」で示される一般的な勾配溶出条件を利用して、水中0.1%のHCO<sub>2</sub>H(A)およびMeCN(0.5%のHCO<sub>2</sub>H)(B)を用いて、HPLCABZ+5 μmカラム(10 cm×21.2 mm径)の高速液体クロマトグラフィーにより精製することができる方法である。Gilson 233フラクションコレクターを、UV(254 nm)により始動させた。

20

【0123】

SPE(固相抽出法)は、International Sorbent Technology Ltd.により販売されているカートリッジを意味する。

【0124】

Strata Phenyl SPEは、Phenomenexにより市販されているカートリッジの使用を意味する。化合物を、MeCNで予め条件付け、水中5% MeCNで平衡にした、カートリッジに充填した。化合物を、Combiflash Optix 10で、水中0.1% HCO<sub>2</sub>HおよびMeCN(0.5% HCO<sub>2</sub>H)を用い、適当な勾配で溶出した。

30

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/006592

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/4025 C07D409/12 C07D409/14 C07D413/14 A61P7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C07D A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/043981 A (GLAXO (GB)) 30 May 2003 (2003-05-30) page 1, paragraph 1 claim 1	1-11
P,X	WO 03/053925 A (GLAXO (GB)) 3 July 2003 (2003-07-03) page 1, paragraph 1 claim 1	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 August 2004

Date of mailing of the international search report

10/09/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cortés, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2004/006592**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claim 10 is directed to a method of treatment of the human body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/006592

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03043981	A	30-05-2003	EP WO 1444201 A1 03043981 A1	11-08-2004 30-05-2003
WO 03053925	A	03-07-2003	WO 03053925 A1	03-07-2003



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 K 31/4439 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4439	
<b>A 6 1 K 31/422 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/422	
<b>A 6 1 K 31/497 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/497	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 1 1
<b>A 6 1 P 9/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10	
<b>A 6 1 P 9/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/04	
<b>A 6 1 P 7/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 7/02	
<b>A 6 1 P 9/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/06	
<b>A 6 1 P 29/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00	
<b>A 6 1 P 25/16 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10	1 0 1
<b>A 6 1 P 25/28 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/16	
<b>A 6 1 P 11/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/28	
	A 6 1 P 11/00	

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

(74)代理人 100116311  
弁理士 元山 忠行

(74)代理人 100122301  
弁理士 富田 憲史

(72)発明者 アラン・デイビッド・ボースウィック  
英国エスジー 1・2 エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソスミスクライン

(72)発明者 チュエン・チャン  
英国エスジー 1・2 エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソスミスクライン

(72)発明者 ヘンリー・アンダーソン・ケリー  
英国エスジー 1・2 エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソスミスクライン

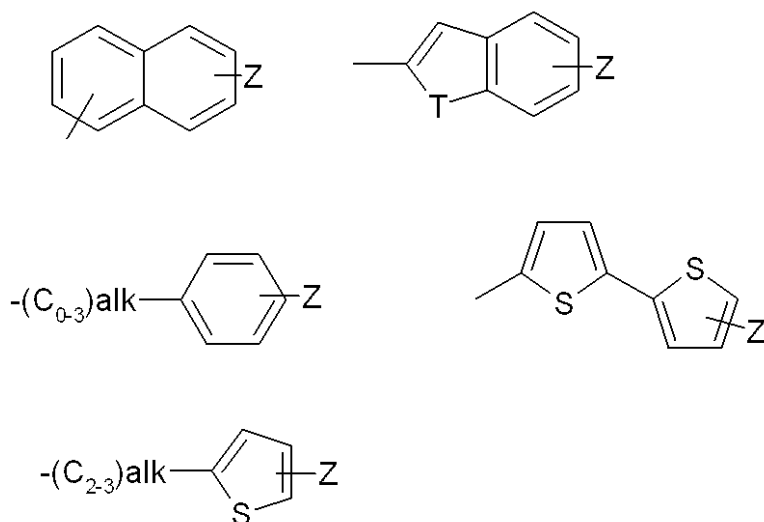
(72)発明者 サバス・クリーントウス  
英国エスジー 1・2 エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソスミスクライン

(72)発明者 アンドリュー・マクマートリー・メイソン  
英国エスジー 1・2 エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソスミスクライン

(72)発明者 ナイジェル・スティーブン・ワトソン  
英国エスジー 1・2 エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB07 CC92 DD04 DD12 DD25 DD52 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC17 BC69 GA04 GA07 GA08 GA09  
MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA16 ZA36 ZA40 ZA45 ZA54 ZA59  
ZB11 ZC02

## 【要約の続き】



(各々環は、さらなるヘテロ原子Nを含有していてもよく；

Zは、任意の置換基ハロゲンであり；

alkは、アルキレンまたはアルケニレンであり；

Tは、S、OまたはNHである）

から選択される基であり；

$R^2$  は、 $-C_{1-6}$  アルキル、 $-C_{1-3}$  アルキルCN、 $-C_{0-3}$  アルキル $R^c$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル $R^f$ 、 $-C_{2-3}$  アルキル $NR^a R^b$ 、 $-C_{2-3}$  アルキル $OC_{1-6}$  アルキル、 $-C_{2-3}$  アルキル $OC_{1-3}$  アルキル $ONR^a R^b$  である；ただし、 $R^2$  は、 $C_{2-3}$  アルキルモルホリノ以外であり；

$R^a$  および $R^b$  は、独立して、水素、 $-C_{1-6}$  アルキルであるか、あるいは、それらが結合しているN原子と一緒に、 $-C_{1-4}$  アルキルにより置換されているもよい、O、NまたはSから選択される付加的なヘテロ原子を含有していてもよい、5、6または7員の芳香族ヘテロサイクリック環を形成し、ここに、Sヘテロ原子はOにより置換されているもよく、すなわち、 $S(O)_n$  であってもよく；

$R^c$  は、 $-C_{3-6}$  シクロアルキルであり；

$R^f$  は、 $-C_{1-4}$  アルキルまたは $-NH_2$  から選択される0～2個の基により置換されているもよい、フェニル、またはO、NまたはSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する、5または6員の芳香族ヘテロサイクリック環であり、ここに、SまたはNヘテロ原子はOにより置換されているもよく、すなわち、 $S(O)_n$  またはN-オキシドであってもよく；

nは、0～2であり；

Xは、各々、ハロゲン、 $-C_{1-4}$  アルキル、 $-C_{2-4}$  アルケニル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NR^a R^b$ 、 $-C_{0-4}$  アルキル $OR^e$ 、 $-C(O)R^d$  および $-C(O)NR^a R^b$  から選択される0～2個の基により置換されているもよい、フェニル、またはO、NまたはSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する5または6員の芳香族ヘテロサイクリック基であり；

$R^e$  は、水素または $-C_{1-6}$  アルキルであり；

Yは、水素、ハロゲン、 $-C_{1-4}$  アルキル、 $-C_{2-4}$  アルケニル、 $-NR^a R^b$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^a R^b$ 、 $-N(C_{1-4}$  アルキル) $(CHO)$ 、 $-NHCO C_{1-4}$  アルキル、 $-NH SO_2 R^d$ 、 $-C_{0-4}$  アルキル $OR^e$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-S(O)_n R^d$  または $-S(O)_2 NR^a R^b$  から選択される置換基であり；

$R^d$  は、 $-C_{1-6}$  アルキルである]

で示される化合物および/またはその医薬上許容される誘導体を提供する。また、式(I)で示される化合物の製造方法、式(I)で示される化合物を含有する医薬組成物および医薬、特に、Xa因子阻害剤が関与する臨床症状の改善に用いられる式(I)で示される化合物に関する。