

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5027802号
(P5027802)

(45) 発行日 平成24年9月19日 (2012.9.19)

(24) 登録日 平成24年6月29日 (2012.6.29)

(51) Int. Cl.		F I	
C O 7 D 409/12	(2006.01)	C O 7 D 409/12	C S P
C O 7 D 409/14	(2006.01)	C O 7 D 409/14	
C O 7 D 211/54	(2006.01)	C O 7 D 211/54	
C O 7 D 333/38	(2006.01)	C O 7 D 333/38	
C O 7 D 405/12	(2006.01)	C O 7 D 405/12	

請求項の数 6 (全 70 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-511587 (P2008-511587)	(73) 特許権者	504456798
(86) (22) 出願日	平成18年5月6日 (2006.5.6)		サノファイ
(65) 公表番号	特表2008-540589 (P2008-540589A)		フランス国、エフ-75008・パリ、リ
(43) 公表日	平成20年11月20日 (2008.11.20)		ユ・ラ・ボエテイ・54
(86) 国際出願番号	PCT/EP2006/004255	(74) 代理人	100091731
(87) 国際公開番号	W02006/122661		弁理士 高木 千嘉
(87) 国際公開日	平成18年11月23日 (2006.11.23)	(74) 代理人	100127926
審査請求日	平成21年4月30日 (2009.4.30)		弁理士 結田 純次
(31) 優先権主張番号	05010929.7	(74) 代理人	100105290
(32) 優先日	平成17年5月20日 (2005.5.20)		弁理士 三輪 昭次
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100140132
			弁理士 竹林 則幸

最終頁に続く

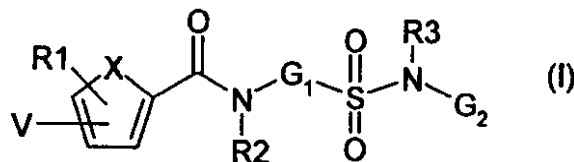
(54) 【発明の名称】 第 X a 因子阻害剤としてのヘテロアリーール-カルボン酸 (スルファモイルアルキル) アミド-誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

全ての立体異性体の形態における式 I :

【化 1】



の化合物及びあらゆる比率におけるそれらの混合物及びその生理学上許容しうる塩。

10

式中、

R1はハロゲン、メチル又はエチニルであり、

Xは硫黄、窒素、酸素又は残基 -CH=CH- 又は -CH=N- であり、

Vは水素原子又は1又は2個のハロゲン又は-(C₁-C₄)-アルキルであり、ここにおいてアルキルは非置換又はR8によって1、2又は3回置換されており、R2及びR3は相互に独立して同じか又は異なり、そして水素原子、-(C₀-C₃)-アルキレン-C(O)-NH-R6、-(C₀-C₃)-アルキレン-C(O)-N(R21)-R22、-(C₀-C₃)-アルキレン-C(O)-R10、-(C₀-C₃)-アルキレン-C(O)-O-R10、-(C₁-C₃)-アルキレン-S(O)-R10、-(C₁-C₃)-アルキレン-S(O)₂-R10、-(C₁-C₅)-アルキレン-S(O)₂-N(R4)-R5、-(C₁-C₃)-アルキレン-O-(C₁-C₄)-アルキル、-(C₀-C₅)-アルキレン-(

20

C₁ - C₃) - パーフルオロアルキル、 - (C₀ - C₅) - アルキレン - (C₃ - C₈) - シクロアルキル - R23、 - (C₁ - C₄) - アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はR8によって1、2又は3回置換されており、

- (C₀ - C₄) - アルキレン - アリール、ここにおいてアリールはフェニル、ナフチル、ピフェニリル、2 - ビフェニリル、3 - ビフェニリル、4 - ビフェニリル、アントリル又はフルオレニルの基から選ばれ、ここにおいてアリールはR7によって相互に独立して一、二又は三置換されており、又は

- (C₀ - C₄) - アルキレン - ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは下記の定義の通りであり、そして非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、

R4及びR5は相互に独立して同じか又は異なり、そして水素原子又は - (C₁ - C₄) - アルキルであり、

R6は

1) アクリジニル、アザベンゾイミダゾリル、アザスピロデカニル、アゼピニル、アゼチジニル、アジリジニル、ベンゾイミダゾリル、1,3 - ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、カルバゾリル、4aH - カルバゾリル、カルボリニル、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、4,5 - ジヒドロオキサゾリニル、ジオキサゾリル、ジオキサジニル、1,3 - ジオキサソラニル、1,3 - ジオキサソレニル、6H - 1,5,2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3 - b] - テトラヒドロフラニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インダニル、1H - インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H - インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、2 - イソオキサゾリニル、ケトピペラジニル、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、1,2 - オキサ - チエパニル、1,2 - オキサチオラニル、1,4 - オキサゼパニル、1,4 - オキサゼピニル、1,2 - オキサジニル、1,3 - オキサジニル、1,4 - オキサジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フェニルピリジル、フタラジニル、ピペラジニル、ピベリジニル、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、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドイミダゾリル、ピリドオキサゾリル、ピリドピリミジニル、ピリドチアゾリル、ピリドチエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリニル、2H - ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H - キノリジニル、キノリル、キノキサリニル、キヌクリジニル、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、1,4,5,6 - テトラヒドロピリダジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラジニル、テトラゾリル、6H - 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、1,2 - チアジニル、1,3 - チアジニル、1,4 - チアジニル、1,3 - チアゾリル、チアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリニル、チエニル、チエタニル、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、チオモルホリニル、チオフェノリル、チオフェニル、チオピラニル、1,2,3 - トリアジニル、1,2,4 - トリアジニル、1,3,5 - 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 - トリアゾリル及びキサンテニルの基から選ばれるヘテロシクリルであり、ここにおいて該ヘテロシクリルは非置換又はR7によって相互に独立して一、二又は三置換されており、又は

2) フェニル、ナフチル、ピフェニリル、2 - ビフェニリル、3 - ビフェニリル、4 - ビフ

10

20

30

40

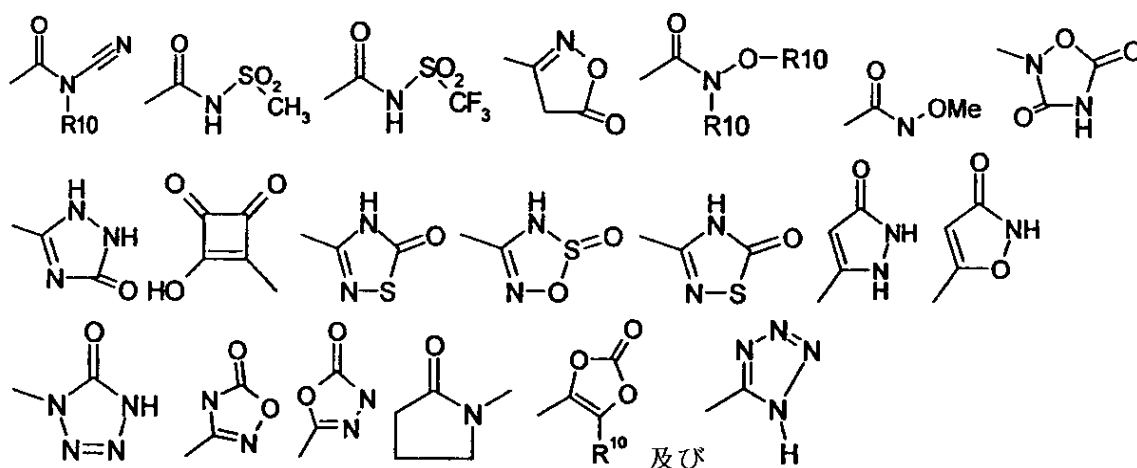
50

エニリル、アントリル又はフルオレニルの基から選ばれる6～14員アリアル、ここにおいてアリアルはR7によって相互に独立して一、二又は三置換されており、

R7はハロゲン、カルバムイミドイル、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)-O-R_{10}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-C(O)-N(R_{10})-R_{20}$ 、 $-N(R_{10})-R_{20}$ 、 $-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 $-O-(C_1-C_8)$ -アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はハロゲン、 NH_2 、 $-OH$ 又はメトキシ残基によって相互に独立して一、二又は三置換されており、又は $-(C_1-C_8)$ -アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はハロゲン、 NH_2 、 $-OH$ 又はメトキシ残基によって相互に独立して一、二又は三置換されており、又は $-SO_2-CH_3$ 又は $-SO_2-CF_3$ であり、

R8はハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)-O-R_{10}$ 、 $-C(O)-N(R_{21})-R_{22}$ 、 $-N(R_{21})-R_{22}$ 、 $-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 $-(C_0-C_3)$ -アルキレン- $O-R_{10}$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-N(R_{10})-S(O)_u-R_{10}$ であり、ここにおいてuは1又は2であり、 $-S-R_{10}$ 、 $-SO_r-R_{10}$ 、ここにおいてrは1又は2であり、 $-S(O)_v-N(R_{10})-R_{20}$ 、ここにおいてvは1又は2であり、 $-C(O)R_{10}$ 、 $-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $-(C_1-C_8)$ -アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、 $-(C_1-C_3)$ -パーフルオロアルキル、 $-(C_0-C_4)$ -アルキル- $C(O)-O-C(R_9,R_{11})-O-C(O)-R_{12}$ 、 $-O-R_9$ 、 $-NH-C(O)-NH-R_{10}$ 、 $-NH-C(O)-NH-R_6$ 、 $-N(R_{21})-C(O)-R_{22}$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-(C_0-C_4)$ -アルキル- $C(O)-O-C(R_9,R_{11})-O-C(O)-O-R_{12}$ 、 $-NH-C(O)-O-R_{10}$ 、ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは上記定義された通りであり、そして非置換、R7によって相互に独立して一、二又は三置換されており、又は以下

【化2】



のリストからの残基、ここにおいてMeはメチルであり、

R10及びR20は同じか又は異なり、そして相互に独立して水素、ハロゲン、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-(C_0-C_4)$ -アルキル-OH、 $-(C_0-C_4)$ -アルキル-O- $-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $-(C_1-C_3)$ -パーフルオロアルキル、 $-(C_0-C_5)$ -アルキル- $-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 $-(C_0-C_2)$ -アルキレン-アリアル、ここにおいてアリアルは上記定義された通りであり、そしてアリアルは非置換又は $-(C_1-C_6)$ -アルキル、ハロゲン又は $-(C_3-C_8)$ -シクロアルキルによって相互に独立して1、2又は3回置換されており、又は $-(C_0-C_2)$ -アルキレン-ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは上記定義された通りであり、そしてヘテロシクリルは非置換又は $-(C_1-C_6)$ -アルキル、ハロゲン又は $-(C_3-C_8)$ -シクロアルキルによって相互に独立して1、2又は3回置換されており、

R9及びR11は同じか又は異なり、そして相互に独立して水素、 $-(C_1-C_6)$ -アルキルであり、又はそれらが結合している炭素原子と一緒にそれらは3～6員炭素環式環を形成することができ、これは非置換又はR10によって1、2又は3回置換されており、

R12は $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル-OH、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル-O- $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル-O- $-(C_1-C_8)$

10

20

30

40

50

) - アルキル - (C₃ - C₈) - シクロアルキル、 - (C₁ - C₆) - アルキル - (C₃ - C₈) - シクロアルキル、ここにおいて該シクロアルキル環は非置換又は - OH、 - O - (C₁ - C₄) - アルキル又はR10によって1、2又は3回置換されており、

G1は - (C₁ - C₅) - アルキレン又は - (C₃ - C₈) - シクロアルキルであり、ここにおいてメチレンは非置換又はR13によって相互に独立して一又は二置換されており、又は - (C₂ - C₅) - アルキレン又は - (C₃ - C₈) - シクロアルキルは非置換又はR13によって相互に独立して一、二、三又は四置換されており、

R13は

- 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン、
- 3) - (C₁ - C₄) - アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、
- 4) - (C₁ - C₃) - パーフルオロアルキル、
- 5) フェニル、ここにおいてフェニルは非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、
- 6) - (C₀ - C₄) - アルキレン - O - R19、ここにおいてR19は
 - a) 水素原子、
 - b) - (C₁ - C₄) - アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、又は
 - c) フェニル、ここにおいてフェニルは非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、
 - d) - CF₃、又は
 - e) - CHF₂、
 - f) ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは上記定義された通りであり、そして非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、
- 7) - NO₂、
- 8) - CN、
- 9) - SO_s - R21、ここにおいてsは1又は2であり、
- 10) - SO_t - N(R21) - R22、ここにおいてtは1又は2であり、
- 11) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - O - R21、
- 12) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - N(R21) - R22、
- 13) - (C₀ - C₄) - アルキレン - N(R21) - R22、
- 14) - NR21 - SO₂ - R22、
- 15) - S - R10、
- 16) - (C₀ - C₂)アルキレン - C(O) - O - (C₂ - C₄) - アルキレン - O - C(O) - (C₁ - C₄) - アルキル、
- 17) - C(O) - O - C(R9,R11) - O - C(O) - R12、
- 18) - (C₀ - C₂)アルキレン - C(O) - O - (C₂ - C₄) - アルキレン - O - C(O) - O - (C₁ - C₆) - アルキル、
- 19) - C(O) - O - C(R9,R11) - O - C(O) - O - R12、
- 20) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₆ - C₁₄) - アリール、ここにおいてアリールは上記定義された通りであり、そしてアルキレン及びアリールは相互に独立して非置換又はR8によって一、二又は三置換されており、
- 21) - (C₀ - C₄) - アルキレン - ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは上記定義された通りであり、そしてアルキレン及びヘテロシクリルは相互に独立して非置換又はR8によって一、二又は三置換されており、
- 22) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₈) - シクロアルキル、ここにおいてアルキレン及びシクロアルキルは相互に独立して非置換又はR8によって一、二又は三置換されており、
- 23) - (C₁ - C₄) - アルキレン - ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは上記定義された通りであり、そして非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換され

10

20

30

40

50

硫黄及び窒素から選ばれる 1 又は 2 個の同じか又は異なる環ヘテロ原子を含むことができる 4 ~ 8 員単環式複素環式環を形成することができ、ここにおいて該複素環式環は非置換又はR7によって相互に独立して一、二又は三置換されており、

R23は水素原子、-OH又は $-O-(C_1-C_4)$ -アルキルであり、

G2はアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、ヘキサヒドロ-ピリダジン、ヘキサヒドロピリミジン、ピペラジン、[1,2]ジアゼパン、[1,3]ジアゼパン又は[1,4]ジアゼパンであり、ここにおいてG2は非置換又はM又はYによって相互に独立して一、二、三又は四置換されており、

Mは $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-(C_2-C_6)$ -アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ -アルキニル、 $-(C_3-C_6)$ -シクロアルキル、 $-(C_0-C_2)$ -アルキレン-アリール、ここにおいてアリールは上記定義された通りであり、 $-(C_1-C_4)$ -アルキル- $-(C_3-C_6)$ -シクロアルキル、ピリジル又はピペリジニル、ここにおいてピペリジニルは非置換又は $-(C_1-C_6)$ -アルキルによって置換されており、

Yは水素原子、ハロゲン、=O、-OH、-CF₃、-C(O)-O-R10、-C(O)-N(R10)-R20、-N(R10)-R20、 $-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 $-(C_0-C_3)$ -アルキレン-O-R10、フェニル、 $-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $-(C_1-C_8)$ -アルコキシ、 $-(C_0-C_4)$ -アルキル-C(O)-O-C(R9,R11)-O-C(O)-R12、-O-R9、-O-CF₃、 $-(C_1-C_3)$ -パーフルオロアルキル又は $-(C_0-C_4)$ -アルキル-C(O)-O-C(R9,R11)-O-C(O)-O-R12である。

【請求項 2】

式 I において、

Xは硫黄、窒素、酸素又は残基-CH=CH-又は-CH=N-であり、

Vは水素原子であり、R1は塩素、臭素又はメチルであり、

R2及びR3は相互に独立して同じか又は異なり、そして水素原子、 $-(C_0-C_3)$ -アルキレン-C(O)-NH-R6、 $-(C_0-C_3)$ -アルキレン-C(O)-N(R21)-R22、 $-(C_0-C_3)$ -アルキレン-C(O)-R10、 $-(C_0-C_3)$ -アルキレン-C(O)-O-R10、 $-(C_1-C_3)$ -アルキレン-S(O)-R10、 $-(C_1-C_3)$ -アルキレン-S(O)₂-R10、 $-(C_1-C_5)$ -アルキレン-S(O)₂-N(R4)-R5、 $-(C_1-C_3)$ -アルキレン-O- $-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $-(C_0-C_5)$ -アルキレン- $-(C_1-C_3)$ -パーフルオロアルキル、 $-(C_0-C_5)$ -アルキレン- $-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル-R23、

$-(C_1-C_4)$ -アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はR8によって1、2又は3回置換されており、

$-(C_0-C_4)$ -アルキレン-アリール、ここにおいてアリールはフェニル、ナフチル、ピフェニル、アントリル又はフルオレニルの基から選ばれ、ここにおいてアリールはR7によって相互に独立して一、二又は三置換されており、又は

$-(C_0-C_4)$ -アルキレン-ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは下記定義の通りであり、そして非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、

R4及びR5は相互に独立して同じか又は異なり、そして水素原子又は $-(C_1-C_4)$ -アルキルであり、

R6は

1) アザベンゾイミダゾリル、アゼピニル、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、1,3-ベンゾジオキサリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、シンノリニル、クロマニル、フラニル、イミダゾリル、インダニル、1H-インダゾリル、インドリル、イソクロマニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ケトピペラジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、フェニルピリジル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリドイミダゾリル、ピリドオキサゾリル、ピリドピリミジニル、ピリドチエニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロピラニル、1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリダジニル、テ

10

20

30

40

50

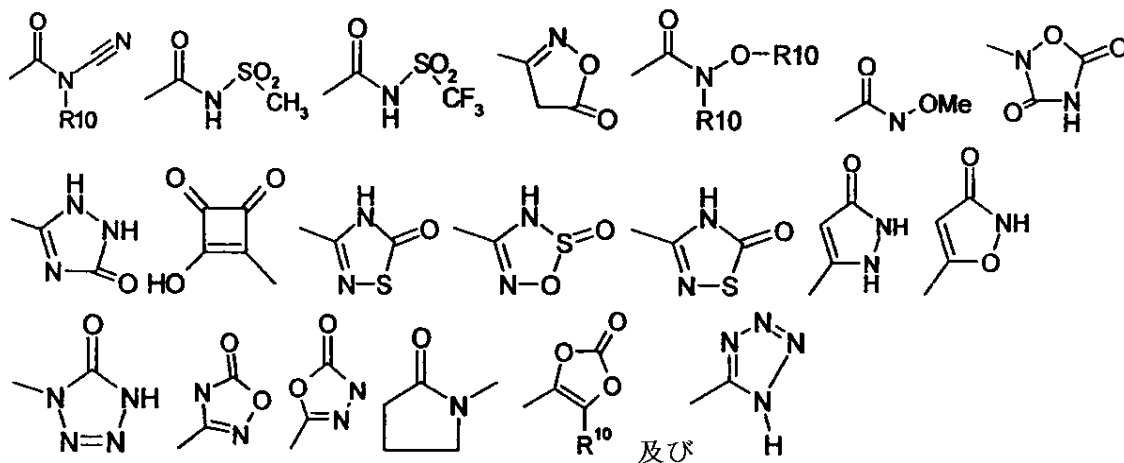
トラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、チオモルホリニル又はトリアゾリルの基から選ばれるヘテロシクリル、ここにおいて該ヘテロシクリルは非置換又はR7によって相互に独立して一、二又は三置換されており、又は

2) フェニル、ナフチル、ピフェニリル、アントリル又はフルオレニルの基から選ばれる6~14員アリアル、ここにおいてアリアルはR7によって相互に独立して一、二又は三置換されており、

R7はハロゲン、カルバムイミドイル、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)-O-R_{10}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-C(O)-N(R_{10})-R_{20}$ 、 $-N(R_{10})-R_{20}$ 、 $-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 $-O-(C_1-C_8)$ -アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はハロゲン、 NH_2 、 $-OH$ 又はメトキシ残基によって相互に独立して一、二又は三置換されており、又は $-(C_1-C_8)$ -アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はハロゲン、 NH_2 、 $-OH$ 又はメトキシ残基によって相互に独立して一、二又は三置換されており、又は $-SO_2-CH_3$ 又は $-SO_2-CF_3$ であり、

R8はハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)-O-R_{10}$ 、 $-C(O)-N(R_{21})-R_{22}$ 、 $-N(R_{21})-R_{22}$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 $-(C_0-C_3)$ -アルキレン- $O-R_{10}$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-N(R_{10})-S(O)_u-R_{10}$ であり、ここにおいてuは1又は2であり、 $-S-R_{10}$ 、 $-SO_r-R_{10}$ 、ここにおいてrは1又は2であり、 $-S(O)_v-N(R_{10})-R_{20}$ 、ここにおいてvは1又は2であり、 $-C(O)R_{10}$ 、 $-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $-(C_1-C_8)$ -アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、 $-(C_1-C_3)$ -パーフルオロアルキル、 $-O-R_9$ 、 $-NH-C(O)-NH-R_{10}$ 、 $-NH-C(O)-NH-R_6$ 、 $-N(R_{21})-C(O)-R_{22}$ 、 $-(C_0-C_4)$ -アルキル- $C(O)-O-C(R_9,R_{11})-O-C(O)-R_{12}$ 、 $-(C_0-C_4)$ -アルキル- $C(O)-O-C(R_9,R_{11})-O-C(O)-O-R_{12}$ 、 $-NHC(O)-O-R_{10}$ 、ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは上記定義された通りであり、そして非置換、R7によって相互に独立して一、二又は三置換されており、又は以下

【化4】



のリストからの残基、ここにおいてMeはメチルであり、

R10及びR20は同じか又は異なり、そして相互に独立して水素、ハロゲン、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-(C_0-C_4)$ -アルキル-OH、 $-(C_0-C_4)$ -アルキル-O- $-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $-(C_1-C_3)$ -パーフルオロアルキル、 $-(C_0-C_5)$ -アルキル- $-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 $-(C_0-C_2)$ -アルキレン-アリアル、ここにおいてアリアルは上記定義された通りであり、アリアルは非置換又は $-(C_1-C_6)$ -アルキル、ハロゲン又は $-(C_3-C_8)$ -シクロアルキルによって相互に独立して1、2又は3回置換されており、又は $-(C_0-C_2)$ -アルキレン-ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは上記定義された通りであり、そしてヘテロシクリルは非置換又は $-(C_1-C_6)$ -アルキル、ハロゲン又は $-(C_3-C_8)$ -シクロアルキルによって相互に独立して1、2又は3回置換されており、

R9及びR11は同じか又は異なり、そして相互に独立して水素、 $-(C_1-C_6)$ -アルキルであり、又はそれらが結合している炭素原子と一緒にあってそれらはシクロプロピル、シク

10

20

30

40

50

ロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル環を形成し、これは非置換又はR10によって1、2又は3回置換されており、そして

R12は - (C₁ - C₆) - アルキル、 - (C₁ - C₆) - アルキル - OH、 - (C₁ - C₆) - アルキル - O - (C₁ - C₆) - アルキル、 - (C₃ - C₈) - シクロアルキル、 - (C₁ - C₆) - アルキル - O - (C₁ - C₈) - アルキル - (C₃ - C₈) - シクロアルキル、 - (C₁ - C₆) - アルキル - (C₃ - C₈) - シクロアルキル、ここにおいて該シクロアルキル環は非置換又は - OH、 - O - (C₁ - C₄) - アルキル又はR10によって1、2又は3回置換されており、

G1は - (C₂ - C₄) - アルキレン又は - (C₃ - C₆) - シクロアルキルであり、ここにおいて - (C₂ - C₄) - アルキレン又は - (C₃ - C₆) - シクロアルキルは非置換又はR13によって相互に独立して一、二、三又は四置換されており、

R13は

1) 水素原子、
2) ハロゲン、
3) - (C₁ - C₄) - アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、

4) - (C₁ - C₃) - パーフルオロアルキル、

5) フェニル、ここにおいてフェニルは非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、

6) - (C₀ - C₄) - アルキレン - O - R19、ここにおいてR19は

a) 水素原子、

b) - (C₁ - C₄) - アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、又は

c) フェニル、ここにおいてフェニルは非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、

d) - CF₃、又は

e) - CHF₂、

f) ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは上記定義された通りであり、そして非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、

7) - NO₂、

8) - CN、

9) - SO_s - R21、ここにおいてsは1又は2であり、

10) - SO_t - N(R21) - R22、ここにおいてtは1又は2であり、

11) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - O - R21、

12) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - N(R21) - R22、

13) - (C₀ - C₄) - アルキレン - N(R21) - R22、

14) - NR21 - SO₂ - R22、

15) - S - R10、

16) - (C₀ - C₂)アルキレン - C(O) - O - (C₂ - C₄) - アルキレン - O - C(O) - (C₁ - C₄) - アルキル、

17) - C(O) - O - C(R9,R11) - O - C(O) - R12、

18) - (C₀ - C₂)アルキレン - C(O) - O - (C₂ - C₄) - アルキレン - O - C(O) - O - (C₁ - C₆) - アルキル、

19) - C(O) - O - C(R9,R11) - O - C(O) - O - R12、

20) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₆ - C₁₄) - アリール、ここにおいてアリールは上記定義された通りであり、そしてアルキレン及びアリールは相互に独立して非置換又はR8によって一、二又は三置換されており、

21) - (C₀ - C₄) - アルキレン - ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは上記定義された通りであり、そしてアルキレン及びヘテロシクリルは相互に独立して非置換又はR8によって一、二又は三置換されており、

22) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₆) - シクロアルキル、ここにおいてアルキレン及

10

20

30

40

50

びシクロアルキルは相互に独立して非置換又はR8によって一、二又は三置換されており、
 23) - (C₁ - C₄) - アルキレン - ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは上記定義された通りであり、そして非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、

24) - (C₀ - C₄) - アルキレン - O - CH₂ - (C₁ - C₃) - パーフルオロアルキレン - CH₂ - O - (C₀ - C₄) - アルキル、

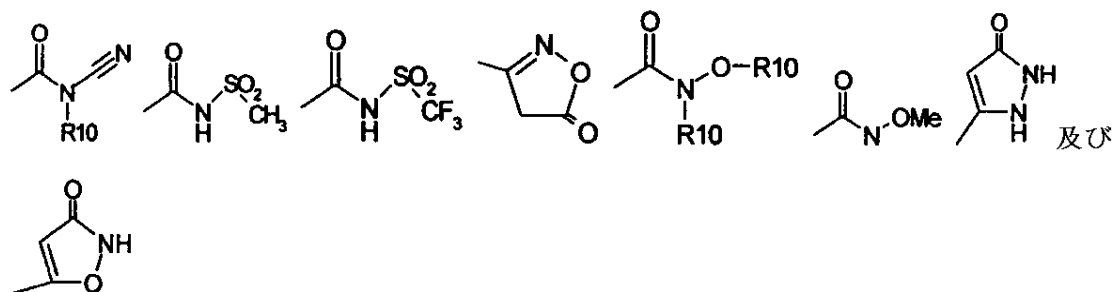
25) - SO_w - N(R21) - R8、ここにおいてwは1又は2であり、

26) - (C₀ - C₄) - アルキレン - N(R21) - C(O) - R22、

27) - (C₀ - C₄) - アルキレン - N(R21) - C(O) - O - R22又は

28) 以下

【化5】



のリストからの残基、ここにおいてMeはメチルであり、又は

2つの -OR19残基が隣接する原子に結合する場合、それらはそれらが結合している原子と一緒にあって1,3 - ジオキソラン環又は2,3 - ジヒドロ - [1,4]ジオキシン環を形成することができ、これはR8によって1、2、3又は4回置換されており、又は

2つのR13が同じ炭素原子に結合する場合、それらは一緒になって3 ~ 8員炭素環式環を形成することができ、これは非置換又はR10によって1、2又は3回置換されており、又は

2つのR13が同じ炭素原子に結合する場合、それらは一緒になって3 ~ 8員複素環式環を形成することができ、これは非置換又はR10によって1、2又は3回置換されており、又は

R13及びR3はそれらが結合している原子と一緒にあって5 ~ 7員環式基を形成し、ここにおいて該環式基内の炭素原子の1つは窒素、酸素又は硫黄によって置き換えることができ、イソチアゾリジン1,1 - ジオキシド；2,5 - ジヒドロイソチアゾール1,1 - ジオキシド；2,3 - ジヒドロイソチアゾール1,1 - ジオキシド；[1,2]チアジナン1,1 - ジオキシド；2H - [1,2]チアジン1,1 - ジオキシド；5,6 - ジヒドロ - 2H - [1,2]チアジン1,1 - ジオキシド；3,4 - ジヒドロ - 2H - [1,2]チアジン1,1 - ジオキシド；3,6 - ジヒドロ - 2H - [1,2]チアジン1,1 - ジオキシド；[1,2]チアゼパン1,1 - ジオキシド；2,5,6,7 - テトラヒドロ - [1,2]チアゼピン1,1 - ジオキシド；2,7 - ジヒドロ - [1,2]チアゼピン1,1 - ジオキシド；2,5 - ジヒドロ - [1,2]チアゼピン1,1 - ジオキシド；[1,2,4]チアジアゾリジン1,1 - ジオキシド；[1,2,3]チアジアゾリジン1,1 - ジオキシド；2,5 - ジヒドロ - [1,2,4]チアジアゾール1,1 - ジオキシド；[1,3,4]オキサチアゾリジン3,3 - ジオキシド；[1,3,2]オキサチアゾリジン3,3 - ジオキシド；[1,4,2]ジチアゾリジン1,1 - ジオキシド；[1,3,2]ジチアゾリジン1,1 - ジオキシド；[1,2,5]チアジアジナン1,1 - ジオキシド；[1,3,4]オキサチアジナン3,3 - ジオキシド；[1,4,3]オキサチアジナン4,4 - ジオキシド；[1,5,2]ジチアジナン1,1 - ジオキシド；[1,2,6]チアジアゼパン1,1 - ジオキシド；[1,3,4]オキサチアゼパン3,3 - ジオキシド又は[1,6,2]ジチアゼパン1,1 - ジオキシド

の基から選ばれ、そしてここにおいて該環式基は非置換又はR7によって1、2又は3回置換されており、

R21及びR22は同じか又は異なり、そして相互に独立して

1) 水素原子、

10

20

30

40

50

- 2) - (C₁ - C₆) - アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はR7によって相互に独立して一、二又は三置換されており、
- 3) - (C₀ - C₆) - アルキレン - (C₃ - C₆) - シクロアルキル、
- 4) - SO_t - R10、ここにおいて t は 1 又は 2 であり、
- 5) - (C₀ - C₆) - アルキレン - (C₆ - C₁₄) - アリール、ここにおいてアリールは上記定義された通りであり、そしてアルキレン及びアリールは相互に独立して非置換又はR7によって一、二又は三置換されており、
- 6) - (C₁ - C₃) - パーフルオロアルキル、
- 7) - O - R12又は
- 8) - (C₀ - C₆) - アルキレン - ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは上記定義された通りであり、そしてアルキレン及びヘテロシクリルは相互に独立して非置換又はR7によって一、二又は三置換されており、又は

10

R21及びR22はそれらが結合している窒素原子と一緒にアゼピン、アゼチジン、ジオキサゾール、ジオキサジン、1,4 - ジアゼパン、1,2 - ジアゼピン、1,3 - ジアゼピン、1,4 - ジアゼピン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、2 - イソオキサゾリン、ケトモルホリン、ケトピペラジン、N - メチル - [1,4]ジアゼパン、N - メチル - ピペラジン、モルホリン、[1,4]オキサゼパン、1,4 - オキサゼピン、ピペラジン、ピペリジン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラ

20

ゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チオモルホリン、1,2,3 - トリアジン、1,2,4 - トリアジン、1,3,5 - トリアジン、1,2,3 - トリアゾール又は1,2,4 - トリアゾールの基からの複素環式環を形成することができ、ここにおいて該複素環式環は非置換又はR7によって一、二又は三置換されており、

R23は水素原子、-OH又は-O - (C₁ - C₄) - アルキルであり、

G2はアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、ピペラジン、[1,3]ジアゼパン又は[1,4]ジアゼパンであり、ここにおいてG2は非置換又はM又はYによって相互に独立して一、二、三又は四置換されており、

Mは - (C₁ - C₆) - アルキル、 - (C₂ - C₆) - アルケニル、 - (C₂ - C₆) - アルキニル、 - (C₃ - C₆) - シクロアルキル、 - (C₀ - C₂) - アルキレン - アリール、ここにおいてアリールは上記定義された通りであり、 - (C₁ - C₄) - アルキル - (C₃ - C₆) - シクロアルキル、ピリジル又はピペリジニル、ここにおいてピペリジニルは非置換又は - (C₁ - C₆) - アルキルによって置換されており、

30

Yは水素原子、ハロゲン、=O、-OH、-CF₃、-C(O) - O - R10、-C(O) - N(R10) - R20、-N(R10) - R20、- (C₃ - C₈) - シクロアルキル、- (C₀ - C₃) - アルキレン - O - R10、- (C₁ - C₈) - アルキル、- (C₁ - C₈) - アルコキシ、フェニル、-O - R9、- (C₁ - C₃) - パーフルオロアルキル、-O - CF₃、- (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - O - C(R9,R11) - O - C(O) - R12又は - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - O - C(R9,R11) - O - C(O) - O - R12である、

全ての立体異性体の形態における請求項1記載の式Iの化合物及びあらゆる比率におけるそれらの混合物及びその生理学上許容しうる塩。

40

【請求項3】

式Iにおいて、

Xは硫黄、酸素又は残基 - CH=CH - 又は - CH=N - であり、

Vは水素原子であり、R1は塩素、臭素又はメチルであり、

R2は水素原子であり、

R3は水素原子、- (C₀ - C₃) - アルキレン - C(O) - NH - R6、- (C₀ - C₃) - アルキレン - C(O) - N(R21) - R22、- (C₀ - C₃) - アルキレン - C(O) - R10、- (C₀ - C₃) - アルキレン - C(O) - O - R10、- (C₁ - C₃) - アルキレン - S(O)₂ - (C₁ - C₄) - アルキル、- (C₁ - C₃) - アルキレン - S(O)₂ - フェニル、- (C₀ - C₅) - アルキレン - (C₁ - C₃) - パーフルオロアルキル、- (C₀ - C₅) - アルキレン - (C₃ - C₆) - シクロアルキル - R23、- (C₁ - C₄) - アルキル、こ

50

ここにおいてアルキルは非置換又はR8によって一、二又は三置換されており、 $-(C_0 - C_4)$ -アルキレン-フェニル、ここにおいてフェニルは非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、又は $-(C_0 - C_4)$ -アルキレン-ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは下に定義された通りであり、そして非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、

R6はヘテロシクリルであり、ここにおいてヘテロシクリルはアザベンゾイミダゾリル、アゼピニル、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、1,3-ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、シンノリニル、クロマニル、フラニル、イミダゾリル、インダニル、1H-インダゾリル、インドリル、イソクロマニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ケトピペラジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、フェニルピリジル、フタラジニル、ピペラジニル、ペペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリドイミダゾリル、ピリドオキサゾリル、ピリドピリミジニル、ピリドチエニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロピラニル、1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリダジニル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、チオモルホリニル又はトリアゾリルの基から選ばれ、そしてここにおいてヘテロシクリルは相互に独立して非置換であるか又はR7によって一、二又は三置換されており、

R7はハロゲン、カルバムイミドイル、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O) - O - R_{10}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O) - NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O - CF_3$ 、 $-C(O) - N(R_{10}) - R_{20}$ 、 $-N(R_{10}) - R_{20}$ 、 $-(C_3 - C_8)$ -シクロアルキル、 $-O - (C_1 - C_8)$ -アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はハロゲン、 NH_2 、 $-OH$ 又はメトキシ残基によって相互に独立して一、二又は三置換されており、又は $-(C_1 - C_8)$ -アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はハロゲン、 NH_2 、 $-OH$ 又はメトキシ残基によって相互に独立して一、二又は三置換されており、又は $-SO_2 - CH_3$ 又は $-SO_2 - CF_3$ であり、

R8はハロゲン、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O) - O - R_{10}$ 、 $-C(O) - N(R_{21}) - R_{22}$ 、 $-N(R_{21}) - R_{22}$ 、 $-(C_3 - C_6)$ -シクロアルキル、 $-(C_0 - C_3)$ -アルキレン- $O - R_{10}$ 、 $-N(R_{10}) - S(O)_u - R_{10}$ であり、ここにおいてuは1又は2であり、 $-S - R_{10}$ 、 $-SO_r - R_{10}$ 、ここにおいてrは1又は2であり、 $-S(O)_v - N(R_{10}) - R_{20}$ 、ここにおいてvは1又は2であり、 $-C(O)R_{10}$ 、 $-(C_1 - C_8)$ -アルキル、 $-(C_1 - C_8)$ -アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、 $-(C_1 - C_3)$ -パーフルオロアルキル、 $-(C_0 - C_4)$ -アルキル- $C(O) - O - C(R_9, R_{11}) - O - C(O) - R_{12}$ 、 $-O - R_9$ 、 $-NH - C(O) - NH - R_{10}$ 、 $-N(R_{21}) - C(O) - R_{22}$ 、 $-(C_0 - C_4)$ -アルキル- $C(O) - O - C(R_9, R_{11}) - O - C(O) - O - R_{12}$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NH - C(O) - O - R_{10}$ 又はヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは上記定義された通りであり、そしてここにおいてヘテロシクリルは相互に独立して非置換又はR7によって一又は二置換されており、

R10及びR20は同じか又は異なり、そして相互に独立して水素原子、ハロゲン、 $-(C_1 - C_6)$ -アルキル、 $-(C_0 - C_4)$ -アルキル-OH、 $-(C_0 - C_4)$ -アルキレン- $O - (C_1 - C_4)$ -アルキル又は $-(C_1 - C_3)$ -パーフルオロアルキル又は $-(C_0 - C_5)$ -アルキレン- $-(C_3 - C_8)$ -シクロアルキルであり、

R9及びR11は同じか又は異なり、そして相互に独立して水素、 $-(C_1 - C_6)$ -アルキルであり、又はそれらが結合している炭素原子と一緒にそれらはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル環を形成し、これは非置換又はR10によって1、2又は3回置換されており、そして

R12は $-(C_1 - C_6)$ -アルキル、 $-(C_1 - C_6)$ -アルキル-OH、 $-(C_1 - C_6)$ -アルキレン- $O - (C_1 - C_6)$ -アルキル、 $-(C_3 - C_6)$ -シクロアルキル、 $-(C_1 - C_6)$ -アルキレン- $O - (C_1 - C_8)$ -アルキレン- $-(C_3 - C_6)$ -シクロアルキル、 $-(C_1 - C_6)$ -アルキレン- $-(C_3 - C_6)$ -シクロアルキル、ここにおいて該シクロアルキル環は非置換又は $-OH$ 、 $-O - (C_1 - C_4)$ -アルキル又はR10によって1、2又は3回置換されており、

10

20

30

40

50

G1は - (C₂ - C₄) - アルキレン又は - (C₃ - C₆) - シクロアルキルであり、ここにおいて - (C₂ - C₄) - アルキレン又は - (C₃ - C₆) - シクロアルキルは非置換又はR13によって相互に独立して一、二、三又は四置換されており、

R13は水素原子、フッ素、 - (C₀ - C₄) - アルキレン - N(R21) - R22、 - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - N(R21) - R22、 - (C₀ - C₄) - アルキレン - O - R22、 - (C₀ - C₄) - アルキレン - OH、 - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - O - R21、 - (C₀ - C₄) - アルキレン - N(R21) - C(O) - R22、 - (C₀ - C₄) - アルキレン - N(R21) - C(O) - O - R22、

- (C₁ - C₄) - アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、

- (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₆ - C₁₄) - アリール、ここにおいて - (C₆ - C₁₄) - アリールはフェニル、ナフチル、ピフェニリル、アントリル又はフルオレニルの基から選ばれ、そしてアルキレン及びアリールは相互に独立して非置換又はR8によって一、二又は三置換されており、又は - (C₀ - C₄) - アルキレン - ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは上記定義された通りであり、そしてアルキレン及びヘテロシクリルは相互に独立して非置換又はR8によって一、二又は三置換されており、

2つのR13が同じ炭素原子に結合する場合、それらは一緒になって3～8員炭素環式環を形成することができ、これは非置換又はR10によって1、2又は3回置換されており、又は

R13及びR3はそれらが結合している原子と一緒にになってイソチアゾリジン1,1 - ジオキシド、[1,2]チアジナン1,1 - ジオキシド又は[1,4,3]オキサチアジナン4,4 - ジオキシド基を形成し、そしてここにおいて該基は非置換又はR7によって1又は2回置換されており、

R21及びR22は相互に独立して同じか又は異なり、

1) 水素原子、

2) - (C₁ - C₆) - アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はR7によって相互に独立して一、二又は三置換されており、

3) - (C₀ - C₃) - アルキレン - ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは非置換又はR7によって一、二又は三置換されており、

4) - (C₀ - C₃) - アルキレン - (C₃ - C₆) - シクロアルキル、

5) - (C₁ - C₃) - パーフルオロアルキル、又は

6) - (C₀ - C₆) - アルキレン - フェニル、ここにおいてフェニルは上記定義された通りであり、そしてここにおいてアルキル及びフェニルは相互に独立して非置換又はR7によって一、二又は三置換されており、

R21及びR22はそれらが結合している窒素原子と一緒にになってアゼピン、アゼチジン、1,4 - ジアゼパン、1,3 - ジアゼピン、1,4 - ジアゼピン、イミダゾール、イソチアゾリン、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、2 - イソオキサゾリン、ケトモルホリン、ケトピペラジン、N - メチル - [1,4]ジアゼパン、N - メチル - ピペラジン、モルホリン、[1,4]オキサゼパン、1,4 - オキサゼピン、ピペラジン、ピペリジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロピリジン、テトラゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チオモルホリン、1,2,3 - トリアゾール又は1,2,4 - トリアゾールの基からの複素環式環を形成することができ、

R23は水素原子、 - OH又は - O - (C₁ - C₄) - アルキルであり、

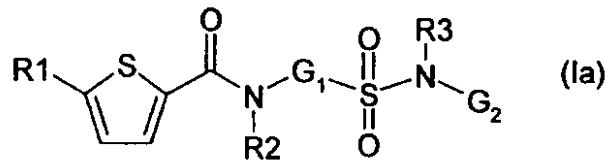
G2はアゼチジン、ピペラジン又はピペリジンであり、ここにおいてG2は非置換又はMによって相互に独立して一、二、三又は四置換されており、そして

Mは - (C₁ - C₆) - アルキル、シクロプロピル、ベンジル又はピリジルである、全ての立体異性体の形態における、請求項1または2記載の式Iの化合物及びあらゆる比率におけるそれらの混合物及びその生理学上許容しうる塩。

【請求項4】

請求項1～3のいずれか1項記載の全ての立体異性体の形態における、式Ia：

【化6】



の化合物及びあらゆる比率におけるそれらの混合物及びその生理学上許容しうる塩。

式中、

R1は塩素、臭素又はメチルであり、

R2は水素原子であり、

R3は水素原子、 $-(C_0 - C_3)$ -アルキレン-C(O)-NH-R6、 $-(C_0 - C_3)$ -アルキレン-C(O)-N(R21)-R22、 $-(C_0 - C_3)$ -アルキレン-C(O)-R10、 $-(C_0 - C_3)$ -アルキレン-C(O)-O-R10、 $-(C_1 - C_3)$ -アルキレン-S(O)₂-フェニル、 $-(C_0 - C_5)$ -アルキレン-(C₁-C₃)-パーフルオロアルキル、 $-(C_0 - C_5)$ -アルキレン-(C₃-C₆)-シクロアルキル、 $-(C_1 - C_4)$ -アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、 $-(C_0 - C_4)$ -アルキレン-フェニル、ここにおいてフェニルは非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、又は $-(C_0 - C_4)$ -アルキレン-ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは下記定義の通りであり、そして非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、

R6はヘテロシクリルであり、ここにおいてヘテロシクリルはアザベンゾイミダゾリル、アゼピニル、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、1,3-ベンゾジオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、シンノリニル、クロマニル、フラニル、イミダゾリル、インダニル、1H-インダゾリル、インドリル、イソクロマニル、イソインドリル、ソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ケトピペラジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、フェニルピリジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリドイミダゾリル、ピリドオキサゾリル、ピリドピリミジニル、ピリドチエニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロピラニル、1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリダジニル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、チオモルホリニル又はトリアゾリルの基から選ばれ、そしてここにおいてヘテロシクリルは相互に独立して非置換であるか又はR7によって一、二又は三置換されており、

R7はハロゲン、=O、-CF₃、-C(O)-O-R10、-CN、-C(O)-NH₂、-OH、-NH₂、-O-CF₃、-C(O)-N(R10)-R20、-N(R10)-R20、 $-(C_3 - C_8)$ -シクロアルキル、-O-(C₁-C₈)-アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はハロゲン、NH₂、-OH又はメトキシ残基によって相互に独立して一、二又は三置換されており、又は $-(C_1 - C_8)$ -アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はハロゲン、NH₂、-OH又はメトキシ残基によって相互に独立して一、二又は三置換されており、

R8はハロゲン、=O、-OH、-CF₃、-C(O)-O-R10、-C(O)-N(R21)-R22、-N(R21)-R22、 $-(C_3 - C_6)$ -シクロアルキル、 $-(C_0 - C_3)$ -アルキレン-O-R10、 $-(C_1 - C_6)$ -アルキル、 $-(C_1 - C_8)$ -アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、 $-(C_1 - C_3)$ -パーフルオロアルキル又はヘテロシクリルであり、ここにおいてヘテロシクリルは上記定義された通りであり、そしてここにおいてヘテロシクリルは相互に独立して非置換又はR7によって一又は二置換されており、

G1は $-(C_2 - C_4)$ -アルキレンであり、ここにおいて $-(C_2 - C_4)$ -アルキレンは非置換又はR13によって相互に独立して一又は二置換されており、

R13は水素原子、フッ素、 $-(C_0 - C_4)$ -アルキレン-N(R21)-R22、 $-(C_0 - C_4)$ -アルキレン-C(O)-N(R21)-R22、 $-(C_0 - C_2)$ -アルキレン-O-R22、 $-(C_0 - C_4)$ -アルキレン

10

20

30

40

50

- OH、 - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - O - R21、又は - (C₁ - C₄) - アルキルであり、
R13及びR3はそれらが結合している原子と一緒にイソチアゾリジン1,1 - ジオキシド、[1,2]チアジナン1,1 - ジオキシド又は[1,4,3]オキサチアジナン4,4 - ジオキシド基を形成し、そしてここにおいて該基は非置換又はR7によって1回置換されており、

R21及びR22は相互に独立して同じか又は異なり、

1) 水素原子、

2) - (C₁ - C₆) - アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はR7によって相互に独立して一、二又は三置換されており、

3) - (C₀ - C₃) - アルキレン - (C₃ - C₆) - シクロアルキル、

4) - (C₁ - C₃) - パーフルオロアルキル、又は

5) - (C₀ - C₆) - アルキレン - フェニル、ここにおいてフェニルは上記定義された通りであり、そしてここにおいてアルキレン及びフェニルは相互に独立して非置換又はR7によって一、二又は三置換されており、又は

R21及びR22はそれらが結合している窒素原子と一緒にイソチアゾリジン又はモルホリンの基からの複素環式環を形成することができ、

R10及びR20は同じか又は異なり、そして相互に独立して水素原子、ハロゲン、 - (C₁ - C₆) - アルキル、 - (C₀ - C₄) - アルキル - OH、 - (C₀ - C₄) - アルキレン - O - (C₁ - C₄) - アルキル、 - (C₁ - C₃) - パーフルオロアルキル又は - (C₀ - C₃) - アルキレン - (C₃ - C₈) - シクロアルキルであり、

G2はアゼチジン、ピペラジン又はピペリジンであり、ここにおいてG2は非置換又はイソプロピル、シクロプロピル、ベンジル又はピリジルによって一置換されている。

【請求項5】

式Iaにおいて、

R1は臭素、メチル又は塩素であり、

R2は水素原子であり、

R3は水素原子、 - (C₀ - C₁) - アルキレン - C(O) - NH - R6、 - (C₀ - C₁) - アルキレン - C(O) - N(R21) - R22、 - (C₀ - C₂) - アルキレン - C(O) - R10、 - (C₀ - C₁) - アルキレン - (C₁ - C₂) - パーフルオロアルキル、 - (C₁ - C₃) - アルキル、 - (C₁ - C₂) - アルキレン - S(O)₂ - フェニル、 - (C₁ - C₃) - アルキレン - O - R10又は - (C₀ - C₄) - アルキレン - ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは下記定義の通りであり、そして非置換又はR8によって相互に独立して一又は二置換されており、

R6はヘテロシクリルであり、ここにおいてヘテロシクリルはベンゾイソオキサゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ピリジル、チアゾリル、チアジアゾリル又はチエニルの基から選ばれ、そしてここにおいてヘテロシクリルは相互に独立して非置換であるか又はR7によって一、二又は三置換されており、

R7は塩素又は=Oであり、

R8は - (C₃ - C₆) - シクロアルキル、 - NH₂、 - (C₁ - C₄) - アルキル又はヘテロシクリルであり、ここにおいてヘテロシクリルは上記定義された通りであり、そしてここにおいてヘテロシクリルは相互に独立して非置換又はR7によって一又は二置換されており、

R10は水素原子、 - (C₀ - C₂) - アルキレン - (C₃ - C₆) - シクロアルキル又は - (C₁ - C₄) - アルキルであり、

R21及びR22は相互に独立して同じか又は異なり、そして水素原子又は - (C₁ - C₄) - アルキルであり、

R21及びR22はそれらが結合している窒素原子と一緒にイソチアゾリジン又はモルホリンの基からの複素環式環を形成することができ、

G1は - (C₂ - C₄) - アルキレンであり、ここにおいて - (C₂ - C₄) - アルキレンは非置換又はR13によって相互に独立して一又は二置換されており、

R13は水素原子、 - (C₁ - C₂) - アルキレン - O - R22、 - (C₁ - C₂) - アルキレン - OH、 - (C₀ - C₂) - アルキレン - C(O) - OH、 - (C₀ - C₁) - アルキレン - C(O) - N(R21) - R22又は - (C₁ - C₄) - アルキルであり、又は

10

20

30

40

50

R13及びR3はそれらが結合している原子と一緒にあってイソチアゾリジン1,1-ジオキシド、[1,2]チアジナン1,1-ジオキシド又は[1,4,3]オキサチアジナン4,4-ジオキシド基を形成し、そしてここにおいて該基は非置換又は=Oによって1回置換されており、

G2はアゼチジン、ピペラジン又はピペリジンであり、ここにおいてG2は非置換又はイソプロピル、シクロプロピル、ベンジル又はピリジルによって一置換されている、

全ての立体異性体の形態における、請求項4記載の式Iaの化合物及びあらゆる比率におけるそれらの混合物及びその生理学上許容しうる塩。

【請求項6】

式Iの化合物が、

5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸[2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルスルファモイル)-エチル]-アミド、 10

5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸[2-(1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イルスルファモイル)-エチル]-アミド、

5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸{2-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-メチル-スルファモイル]-エチル}-アミド、

5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸{2-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-スルファモイル]-エチル}-アミド、

5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸[2-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルスルファモイル)-エチル]-アミド、

5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸[2-(アゼチジン-3-イルスルファモイル)-エチル]-アミド、 20

5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸[2-(1-イソプロピル-アゼチジン-3-イルスルファモイル)-エチル]-アミド、

5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸[2-(4-ベンジル-ピペラジン-1-イルスルファモイル)-エチル]-アミド、

5-ブromo-チオフェン-2-カルボン酸[2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルスルファモイル)-エチル]-アミド、

5-メチル-チオフェン-2-カルボン酸[2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルスルファモイル)-エチル]-アミド、

5-ブromo-フラン-2-カルボン酸[2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルスルファモイル)-エチル]-アミド、 30

4-クロロ-N-[2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルスルファモイル)-エチル]-ベンズアミド、

5-クロロ-ピリジン-2-カルボン酸[2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルスルファモイル)-エチル]-アミド、

3-クロロ-N-[2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルスルファモイル)-エチル]-ベンズアミド、

5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸{2-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-(2-メトキシ-エチル)-スルファモイル]-エチル}-アミド、

5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸{2-[(2-ヒドロキシ-エチル)-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-スルファモイル]-エチル}-アミド、 40

5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸{2-[(3-ヒドロキシ-プロピル)-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-スルファモイル]-エチル}-アミド、

5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸{2-[ジメチルカルバモイルメチル(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-スルファモイル]-エチル}-アミド、

5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸{2-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-(2-ホルホルン-4-イル-2-オキソ-エチル)-スルファモイル]-エチル}-アミド、

5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸{2-[カルバモイルメチル(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-スルファモイル]-エチル}-アミド、 50

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - (5 - メチル - イソキサゾール - 3 - イルメチル) - スルファモイル] - エチル } - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イルメチル - スルファモイル] - エチル } - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - チアゾール - 2 - イルメチル - スルファモイル] - エチル } - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - プロピルアミノカルボニル - スルファモイル] - エチル } - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [アセチル - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル } - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - プロピル] - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [(S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - 1,1 - ジメチル - エチル] - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [3 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - プロピル] - アミド、

4 - [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - 酪酸、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - 1,1,3 - トリオキソ - 1⁶ - イソチアゾリジン - 5 - イルメチル] - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [(5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソキサゾール - 3 - イルメチル) - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル } - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [(5 - シクロプロピル - [1,3,4]チアジアゾール - 2 - イルメチル) - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル } - アミド又は

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル } - アミド

である請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の式 I の化合物。

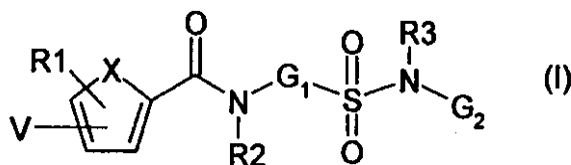
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式 I の化合物に関する。

【化 1】



式中、R1 ; R2 ; R3 ; V ; G1及びG2は下記の意味を有する。式 I の化合物は、有益な薬理活性化合物である。それは強い抗血栓効果を示し、そして例えば血栓塞栓性疾患又は再狭窄のような心臓血管障害の治療及び予防に適している。それは血液凝固酵素第Xa因子(FXa)の可逆的阻害剤であり、そして一般に第Xa因子の望ましくない活性が存在する状態又は第Xa因子の阻害を目的とする治療若しくは予防に適用することができる。さらに、本発明は、式 I の化合物の製造方法、特に医薬中の活性成分としてのその使用、及びそれを含ん

10

20

30

40

50

でなる医薬製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

正常な止血は、血餅開始、形成及び血餅融解のプロセス間の複雑なバランスの結果である。損傷及び失血が生じなければ、血液細胞、特定の血漿タンパク及び血管表面の間の複雑な相互作用により血液流動性が維持される(EP - A - 987274)。かなり多くの疾患状態が異常止血と関係がある。例えば、動脈硬化性プラークの破裂による局所性の血栓形成は、急性心筋梗塞及び不安定狭心症の主要な原因である。血栓溶解療法又は経皮的血管形成術のいずれかによる閉塞性冠状動脈血栓症の治療では、治療を受けた血管が急激に血栓溶解して再開塞を伴うことがある。

10

【0003】

血栓形成を制限又は予防する安全で有効な治療上の抗凝固剤が継続的に必要とされている。トロンピンを直接阻害することなく第Xa因子活性のような凝固カスケードの他の段階を阻害することによって凝固を阻害する薬剤を開発することが最も望ましい。現在、第Xa因子の阻害剤は、トロンピン阻害剤より出血危険性がより低いと考えられている(A. E. P. Adang & J. B. M. Rewinkel, Drugs of the Future 2000, 25, 369 - 383)。

【0004】

有効であるが望ましくない副作用が生じない、第Xa因子に特異的な低分子量の血液凝固阻害剤は、例えばWO - A - 95 / 29189に記載されている。しかしながら、このような阻害剤は、第Xa因子に特異的な有効な血液凝固阻害剤であることに加えて、またさらなる有利な性質、例えば血漿及び肝臓中での安定性やトロンピンのような阻害対象でない他のセリンプロテアーゼに対する選択性を有することが望ましい。有効であり、そしてさらに上記の利点を有する第Xa因子に特異的なさらなる低分子量の血液凝固阻害剤がなお必要とされている。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、より良好な第Xa因子阻害活性を示し、そして高い生物学的利用能を有する望ましい薬剤である式Iの新規な化合物を提供することによって上記の必要を満足させる。

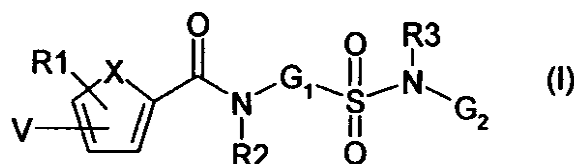
【課題を解決するための手段】

30

【0006】

従って、本発明は、全ての立体異性体の形態における式Iの化合物及びあらゆる比率におけるそれらの混合物及びその生理学上許容しうる塩に関する。

【化2】



式中、

R1はハロゲン、メチル又はエチニルであり、

Xは硫黄、窒素、酸素又は残基 - CH = CH - 又は - CH = N - であり、

Vは水素原子又は1若しくは2回置換されたハロゲン又は - (C₁ - C₄) - アルキルであり、
ここでアルキルは非置換又はR8によって1、2又は3回置換されており、

R2及びR3は相互に独立して同じか又は異なり、そして水素原子、 - (C₀ - C₃) - アルキレン - C(O) - NH - R6、 - (C₀ - C₃) - アルキレン - C(O) - N(R21) - R22、 - (C₀ - C₃) - アルキレン - C(O) - R10、 - (C₀ - C₃) - アルキレン - C(O) - O - R10、 - (C₁ - C₃) - アルキレン - S(O) - R10、 - (C₁ - C₃) - アルキレン - S(O)₂ - R10、 - (C₁ - C₅) - アルキレン - S(O)₂ - N(R4) - R5、 - (C₁ - C₃) - アルキレン - O - (C₁ - C₄) - アルキル、 - (C₀ - C₅) - アルキレン - (C₁ - C₃) - パーフルオロアルキル、 - (C₀ - C₅) - アルキレン - (C₃ - C₈) - シクロアルキル

40

50

- R23、 - (C₁ - C₄) - アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はR8によって1、2又は3回置換されており、 - (C₀ - C₄) - アルキレン - アリール、ここにおいてアリールはフェニル、ナフチル、ピフェニリル、2 - ピフェニリル、3 - ピフェニリル、4 - ピフェニリル、アントリル又はフルオレニルの基から選ばれ、ここにおいてアリールはR7によって相互に独立して一、二又は三置換されており、又は - (C₀ - C₄) - アルキレン - ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは下に定義された通りであり、そして非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、

R4及びR5は相互に独立して同じか又は異なり、そして水素原子又は - (C₁ - C₄) - アルキルであり、

【 0 0 0 7 】

R6は

1) アクリジニル、アザベンゾイミダゾリル、アザスピロデカニル、アゼピニル、アゼチジニル、アジリジニル、ベンゾイミダゾリル、1,3 - ベンゾジオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、カルバゾリル、4aH - カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロシノリニル、4,5 - ジヒドロオキサ - ゾリニル、ジオキサゾリル、ジオキサジニル、1,3 - ジオキサラニル、1,3 - ジオキサレニル、6H - 1,5,2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3 - b] - テトラヒドロフラニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インダニル、1H - インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H - インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、2 - イソオキサゾリニル、ケトピペラジニル、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、1,2 - オキサ - チエパニル、1,2 - オキサチオラニル、1,4 - オキサゼパニル、1,4 - オキサゼピニル、1,2 - オキサジニル、1,3 - オキサジニル、1,4 - オキサジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フェニルピリジル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、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、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドイミダゾリル、ピリドオキサゾリル、ピリドピリミジニル、ピリドチアゾリル、ピリドチエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリニル、2H - ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H - キノリジニル、キノリル、キノキサリニル、キヌクリジニル、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、1,4,5,6 - テトラヒドロピリダジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラジニル、テトラゾリル、6H - 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、1,2 - チアジニル、1,3 - チアジニル、1,4 - チアジニル、1,3 - チアゾリル、チアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリニル、チエニル、チエタニル、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、チエタニル、チオモルホリニル、チオフェノリル、チオフェニル、チオピラニル、1,2,3 - トリアジニル、1,2,4 - トリアジニル、1,3,5 - 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 - トリアゾリル及びキサンテニルの基から選ばれるヘテロシクリルであり、ここにおいて前記ヘテロシクリルは非置換又はR7によって相互に独立して一、二又は三置換されており、又は

【 0 0 0 8 】

2) フェニル、ナフチル、ピフェニリル、2 - ピフェニリル、3 - ピフェニリル、4 - ピフェニリル、アントリル又はフルオレニルの基から選ばれる6 ~ 14員アリール、ここにおい

10

20

30

40

50

) - アルキル - (C₃ - C₈) - シクロアルキル、 - (C₁ - C₆) - アルキル - (C₃ - C₈) - シクロアルキル、ここにおいて前記シクロアルキル環は非置換又は - OH、 - O - (C₁ - C₄) - アルキル又はR10によって1、2又は3回置換されており、

G1は - (C₁ - C₅) - アルキレン又は - (C₃ - C₈) - シクロアルキルであり、ここにおいてメチレンは非置換又はR13によって相互に独立して一又は二置換されており、又は - (C₂ - C₅) - アルキレン又は - (C₃ - C₈) - シクロアルキルは非置換又はR13によって相互に独立して一、二、三又は四置換されており、

R13は

- 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン、
- 3) - (C₁ - C₄) - アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、
- 4) - (C₁ - C₃) - パーフルオロアルキル、
- 5) フェニル、ここにおいてフェニルは非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、
- 6) - (C₀ - C₄) - アルキレン - O - R19、ここにおいてR19は
 - a) 水素原子、
 - b) - (C₁ - C₄) - アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、又は
 - c) フェニル、ここにおいてフェニルは非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、
 - d) - CF₃、又は
 - e) - CHF₂、
 - f) ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは上記定義された通りであり、そして非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、

【 0 0 1 0 】

- 7) - NO₂、
- 8) - CN、
- 9) - SO_s - R21、ここにおいてsは1又は2であり、
- 10) - SO_t - N(R21) - R22、ここにおいてtは1又は2であり、
- 11) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - O - R21、
- 12) - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - N(R21) - R22、
- 13) - (C₀ - C₄) - アルキレン - N(R21) - R22、
- 14) - NR21 - SO₂ - R22、
- 15) - S - R10、
- 16) - (C₀ - C₂)アルキレン - C(O) - O - (C₂ - C₄) - アルキレン - O - C(O) - (C₁ - C₄) - アルキル、
- 17) - C(O) - O - C(R9,R11) - O - C(O) - R12、
- 18) - (C₀ - C₂)アルキレン - C(O) - O - (C₂ - C₄) - アルキレン - O - C(O) - O - (C₁ - C₆) - アルキル、
- 19) - C(O) - O - C(R9,R11) - O - C(O) - O - R12、
- 20) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₆ - C₁₄) - アリール、ここにおいてアリールは上記定義された通りであり、そしてアルキレン及びアリールは相互に独立して非置換又はR8によって一、二又は三置換されており、
- 21) - (C₀ - C₄) - アルキレン - ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは上記定義された通りであり、そしてアルキレン及びヘテロシクリルは相互に独立して非置換又はR8によって一、二又は三置換されており、
- 22) - (C₀ - C₄) - アルキレン - (C₃ - C₈) - シクロアルキル、ここにおいてアルキレン及びシクロアルキルは相互に独立して非置換又はR8によって一、二又は三置換されており、
- 23) - (C₁ - C₄) - アルキレン - ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは上記定

義された通りであり、そして非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、

24) $-(C_0 - C_4) - \text{アルキレン} - O - CH_2 - (C_1 - C_3) - \text{パーフルオロアルキレン} - CH_2 - O - (C_0 - C_4) - \text{アルキル}$ 、

25) $-SO_w - N(R_{21}) - R_8$ 、ここにおいてwは1又は2であり、

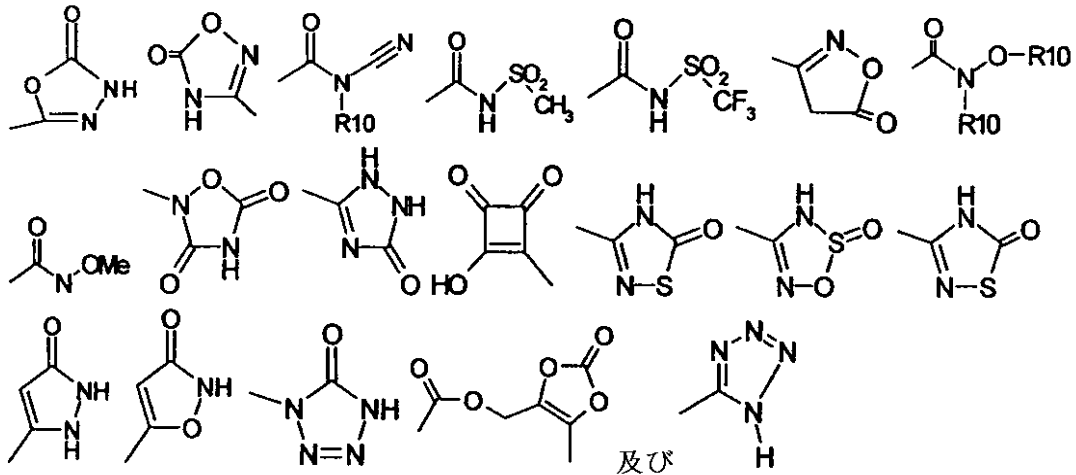
26) $-(C_0 - C_4) - \text{アルキレン} - N(R_{21}) - C(O) - R_{22}$ 、

27) $-(C_0 - C_4) - \text{アルキレン} - N(R_{21}) - C(O) - O - R_{22}$ 又は

【0011】

28) 以下

【化4】



のリストからの残基、ここにおいてMeはメチルであり、又は

2つの-OR19残基が隣接する原子に結合する場合、それらはそれらが結合している原子と一緒に5又は6員環を形成することができ、これは非置換又はR8によって1、2、3又は4回置換されており、又は

2つのR13が同じ炭素原子に結合する場合、それらは一緒になって3～8員炭素環式環を形成することができ、これは非置換又はR10によって1、2又は3回置換されており、又は

2つのR13が同じ炭素原子に結合する場合、それらは一緒になって3～8員複素環式環を形成することができ、これは非置換又はR10によって1、2又は3回置換されており、又は

R13及びR3はそれらが結合している原子と一緒に5～7員環式基を形成し、ここにおいて前記環式基内の炭素原子の1つは窒素、酸素又は硫黄によって置き換えることができ、そしてここにおいて前記環式基は非置換又はR7によって1、2又は3回置換されており、

【0012】

R21及びR22は同じか又は異なり、そして相互に独立して

1) 水素原子、

2) $-(C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、ここにおいてアルキルは非置換又はR7によって相互に独立して一、二又は三置換されており、

3) $-(C_0 - C_6) - \text{アルキレン} - (C_3 - C_8) - \text{シクロアルキル}$ 、

4) $-SO_t - R_{10}$ 、ここにおいてtは1又は2であり、

5) $-(C_0 - C_6) - \text{アルキレン} - (C_6 - C_{14}) - \text{アリール}$ 、ここにおいてアリールは上記定義された通りであり、そしてアルキレン及びアリールは相互に独立して非置換又はR7によって一、二又は三置換されており、

6) $-(C_1 - C_3) - \text{パーフルオロアルキル}$ 、

7) $-O - R_{12}$ 又は

10

20

30

40

50

8) $-(C_0 - C_6)$ - アルキレン - ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは上記定義された通りであり、そしてアルキレン及びヘテロシクリルは相互に独立して非置換又はR7によって一、二又は三置換されており、又は

R21及びR22はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって窒素原子に加えて、酸素、硫黄及び窒素から選ばれる1又は2個の同じか又は異なる環ヘテロ原子を含むことができる4～8員単環式複素環式環を形成することができ、ここにおいて前記複素環式環は非置換又はR7によって相互に独立して一、二又は三置換されており、

R23は水素原子、 $-OH$ 又は $-O - (C_1 - C_4)$ - アルキルであり、

G2はアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、ヘキサヒドロ - ピリダジン、ヘキサヒドロピリミジン、ピペラジン、[1,2]ジアゼパン、[1,3]ジアゼパン又は[1,4]ジアゼパンであり、ここにおいてG2は非置換又はM又はYによって相互に独立して一、二、三又は四置換されており、

Mは $-(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $-(C_2 - C_6)$ - アルケニル、 $-(C_2 - C_6)$ - アルキニル、 $-(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル、 $-(C_0 - C_2)$ - アルキレン - アリール、ここにおいてアリールは上記定義された通りであり、 $-(C_1 - C_4)$ - アルキル - $-(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル、ピリジル又はピペリジニル、ここにおいてピペリジニルは非置換又は $-(C_1 - C_6)$ - アルキルによって置換されており、

Yは水素原子、ハロゲン、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O) - O - R_{10}$ 、 $-C(O) - N(R_{10}) - R_{20}$ 、 $-N(R_{10}) - R_{20}$ 、 $-(C_3 - C_8)$ - シクロアルキル、 $-(C_0 - C_3)$ - アルキレン - $O - R_{10}$ 、フェニル、 $-(C_1 - C_8)$ - アルキル、 $-(C_1 - C_8)$ - アルコキシ、 $-(C_0 - C_4)$ - アルキル - $C(O) - O - C(R_9, R_{11}) - O - C(O) - R_{12}$ 、 $-O - R_9$ 、 $-O - CF_3$ 、 $-(C_1 - C_3)$ - パーフルオロアルキル又は $-(C_0 - C_4)$ - アルキル - $C(O) - O - C(R_9, R_{11}) - O - C(O) - O - R_{12}$ である。

【0013】

2) また、本発明は、式Iにおいて、

Xは硫黄、窒素、酸素又は残基 $-CH=CH-$ 又は $-CH=N-$ であり、

Vは水素原子であり、R1は塩素、臭素又はメチルであり、

R2及びR3は相互に独立して同じか又は異なり、そして水素原子、 $-(C_0 - C_3)$ - アルキレン - $C(O) - NH - R_6$ 、 $-(C_0 - C_3)$ - アルキレン - $C(O) - N(R_{21}) - R_{22}$ 、 $-(C_0 - C_3)$ - アルキレン - $C(O) - R_{10}$ 、 $-(C_0 - C_3)$ - アルキレン - $C(O) - O - R_{10}$ 、 $-(C_1 - C_3)$ - アルキレン - $S(O) - R_{10}$ 、 $-(C_1 - C_3)$ - アルキレン - $S(O)_2 - R_{10}$ 、 $-(C_1 - C_5)$ - アルキレン - $S(O)_2 - N(R_4) - R_5$ 、 $-(C_1 - C_3)$ - アルキレン - $O - (C_1 - C_4)$ - アルキル、 $-(C_0 - C_5)$ - アルキレン - $(C_1 - C_3)$ - パーフルオロアルキル、 $-(C_0 - C_5)$ - アルキレン - $(C_3 - C_8)$ - シクロアルキル - R23、

$-(C_1 - C_4)$ - アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はR8によって1、2又は3回置換されており、

$-(C_0 - C_4)$ - アルキレン - アリール、ここにおいてアリールはフェニル、ナフチル、ピフェニル、アントリル又はフルオレニルの基から選ばれ、ここにおいてアリールはR7によって相互に独立して一、二又は三置換されており、又は

$-(C_0 - C_4)$ - アルキレン - ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは下に定義された通りであり、そして非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、

R4及びR5は相互に独立して同じか又は異なり、そして水素原子又は $-(C_1 - C_4)$ - アルキルであり、

R6は

1) アザベンゾイミダゾリル、アゼピニル、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、1,3 - ベンゾジオキサリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、シンノリニル、クロマニル、フラニル、イミダゾリル、インダニル、1H - インダゾリル、インドリル、イソクロマニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ケトピペラジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、フェ

10

20

30

40

50

あり、アリールは非置換又は $-(C_1 - C_6)$ - アルキル、ハロゲン又は $-(C_3 - C_8)$ - シクロアルキルによって相互に独立して 1、2 又は 3 回置換されており、又は $-(C_0 - C_2)$ - アルキレン - ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは上記定義された通りであり、そしてヘテロシクリルは非置換又は $-(C_1 - C_6)$ - アルキル、ハロゲン又は $-(C_3 - C_8)$ - シクロアルキルによって相互に独立して 1、2 又は 3 回置換されており、

R9及びR11は同じか又は異なり、そして相互に独立して水素、 $-(C_1 - C_6)$ - アルキル、又はそれらが結合している炭素原子と一緒にあってそれらはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル環を形成することができ、これは非置換又はR10によって 1、2 又は 3 回置換されており、そして

R12は $-(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $-(C_1 - C_6)$ - アルキル - OH、 $-(C_1 - C_6)$ - アルキル - O - $-(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $-(C_3 - C_8)$ - シクロアルキル、 $-(C_1 - C_6)$ - アルキル - O - $-(C_1 - C_8)$ - アルキル - $-(C_3 - C_8)$ - シクロアルキル、 $-(C_1 - C_6)$ - アルキル - $-(C_3 - C_8)$ - シクロアルキル、ここにおいて前記シクロアルキル環は非置換又は - OH、- O - $-(C_1 - C_4)$ - アルキル又はR10によって 1、2 又は 3 回置換されており、

G1は $-(C_2 - C_4)$ - アルキレン又は $-(C_3 - C_6)$ - シクロアルキルであり、ここにおいて $-(C_2 - C_4)$ - アルキレン又は $-(C_3 - C_6)$ - シクロアルキルは非置換又はR13によって相互に独立して一、二、三又は四置換されており、

R13は

- 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン、
- 3) $-(C_1 - C_4)$ - アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、
- 4) $-(C_1 - C_3)$ - パーフルオロアルキル、
- 5) フェニル、ここにおいてフェニルは非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、
- 6) $-(C_0 - C_4)$ - アルキレン - O - R19、ここにおいてR19は
 - a) 水素原子、
 - b) $-(C_1 - C_4)$ - アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、又は
 - c) フェニル、ここにおいてフェニルは非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、
 - d) $-CF_3$ 、又は
 - e) $-CHF_2$ 、
 - f) ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは上記定義された通りであり、そして非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、

【 0 0 1 6 】

- 7) $-NO_2$ 、
- 8) $-CN$ 、
- 9) $-SO_s$ - R21、ここにおいて s は 1 又は 2 であり、
- 10) $-SO_t$ - N(R21) - R22、ここにおいて t は 1 又は 2 であり、
- 11) $-(C_0 - C_4)$ - アルキレン - C(O) - O - R21、
- 12) $-(C_0 - C_4)$ - アルキレン - C(O) - N(R21) - R22、
- 13) $-(C_0 - C_4)$ - アルキレン - N(R21) - R22、
- 14) $-NR21 - SO_2 - R22$ 、
- 15) $-S - R10$ 、
- 16) $-(C_0 - C_2)$ アルキレン - C(O) - O - $-(C_2 - C_4)$ - アルキレン - O - C(O) - $-(C_1 - C_4)$ - アルキル、
- 17) $-C(O) - O - C(R9, R11) - O - C(O) - R12$ 、
- 18) $-(C_0 - C_2)$ アルキレン - C(O) - O - $-(C_2 - C_4)$ - アルキレン - O - C(O) - O - $-(C_1 - C_6)$ - アルキル、

10

20

30

40

50

19) -C(O)-O-C(R9,R11)-O-C(O)-O-R12、

20) -(C₀-C₄)-アルキレン-(C₆-C₁₄)-アリール、ここにおいてアリールは上記定義された通りであり、そしてアルキレン及びアリールは相互に独立して非置換又はR8によって一、二又は三置換されており、

21) -(C₀-C₄)-アルキレン-ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは上記定義された通りであり、そしてアルキレン及びヘテロシクリルは相互に独立して非置換又はR8によって一、二又は三置換されており、

22) -(C₀-C₄)-アルキレン-(C₃-C₆)-シクロアルキル、ここにおいてアルキレン及びシクロアルキルは相互に独立して非置換又はR8によって一、二又は三置換されており、

23) -(C₁-C₄)-アルキレン-ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは上記定義された通りであり、そして非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、

24) -(C₀-C₄)-アルキレン-O-CH₂-(C₁-C₃)-パーフルオロアルキレン-CH₂-O-(C₀-C₄)-アルキル、

25) -SO_w-N(R21)-R8、ここにおいてwは1又は2であり、

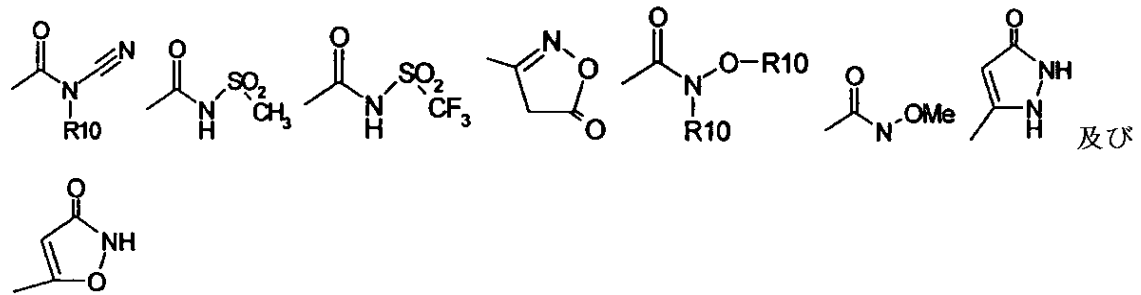
26) -(C₀-C₄)-アルキレン-N(R21)-C(O)-R22、

27) -(C₀-C₄)-アルキレン-N(R21)-C(O)-O-R22又は

【0017】

28) 以下

【化6】



のリストからの残基、ここにおいてMeはメチルであり、又は

【0018】

2つの-OR19残基が隣接する原子に結合する場合、それらはそれらが結合している原子と一緒に1,3-ジオキサラン環又は2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシン環を形成することができ、これはR8によって1、2、3又は4回置換されており、又は

2つのR13が同じ炭素原子に結合する場合、それらは一緒になって3～8員炭素環式環を形成することができ、これは非置換又はR10によって1、2又は3回置換されており、又は

2つのR13が同じ炭素原子に結合する場合、それらは一緒になって3～8員複素環式環を形成することができ、これは非置換又はR10によって1、2又は3回置換されており、又は

R13及びR3はそれらが結合している原子と一緒に5～7員環式基を形成し、ここにおいて前記環式基内の炭素原子の1つは窒素、酸素又は硫黄によって置き換えることができ、イソチアゾリジン1,1-ジオキシド；2,5-ジヒドロイソチアゾール1,1-ジオキシド；2,3-ジヒドロイソチアゾール1,1-ジオキシド；[1,2]チアジナン1,1-ジオキシド；2H-[1,2]チアジン1,1-ジオキシド；5,6-ジヒドロ-2H-[1,2]チアジン1,1-ジオキシド；3,4-ジヒドロ-2H-[1,2]チアジン1,1-ジオキシド；3,6-ジヒドロ-2H-[1,2]チアジン1,1-ジオキシド；[1,2]チアゼパン1,1-ジオキシド；2,5,6,7-テトラヒドロ-[1,2]チアゼピン1,1-ジオキシド；2,7-ジヒドロ-[1,2]チアゼピン1,1-ジオキシド；2,5-ジヒドロ-[1,2]チアゼピン1,1-ジオキシド；[1,2,4]チアジアゾリジン1,1-ジオキシド；[1,2,3]チアジアゾリジン1,1-ジオキシド；2,5-ジヒドロ-[1,2,4]チアジアゾール

10

20

30

40

50

1,1 - ジオキシド ; [1,3,4]オキサチアゾリジン3,3 - ジオキシド ; [1,3,2]オキサチアゾリジン3,3 - ジオキシド ; [1,4,2]ジチアゾリジン1,1 - ジオキシド ; [1,3,2]ジチアゾリジン1,1 - ジオキシド ; [1,2,5]チアジアジナン1,1 - ジオキシド ; [1,3,4]オキサチアジナン3,3 - ジオキシド ; [1,4,3]オキサチアジナン4,4 - ジオキシド ; [1,5,2]ジチアジナン1,1 - ジオキシド ; [1,2,6]チアジアゼパン1,1 - ジオキシド ; [1,3,4]オキサチアゼパン3,3 - ジオキシド又は[1,6,2]ジチアゼパン1,1 - ジオキシド

の基から選ばれ、そしてここにおいて前記環式基は非置換又はR7によって1、2又は3回置換されており、

【 0 0 1 9 】

R21及びR22は同じか又は異なり、そして相互に独立して

1) 水素原子、

2) - (C₁ - C₆) - アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はR7によって相互に独立して一、二又は三置換されており、

3) - (C₀ - C₆) - アルキレン - (C₃ - C₆) - シクロアルキル、

4) - SO_t - R10、ここにおいてtは1又は2であり、

5) - (C₀ - C₆) - アルキレン - (C₆ - C₁₄) - アリール、ここにおいてアリールは上記定義された通りであり、そしてアルキレン及びアリールは相互に独立して非置換又はR7によって一、二又は三置換されており、

6) - (C₁ - C₃) - パーフルオロアルキル、

7) - O - R12又は

8) - (C₀ - C₆) - アルキレン - ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは上記定義された通りであり、そしてアルキレン及びヘテロシクリルは相互に独立して非置換又はR7によって一、二又は三置換されており、又は

R21及びR22はそれらが結合している窒素原子と一緒にアゼピン、アゼチジン、ジオキサゾール、ジオキサジン、1,4 - ジアゼパン、1,2 - ジアゼピン、1,3 - ジアゼピン、1,4 - ジアゼピン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、2 - イソオキサゾリン、ケトモルホリン、ケトピペラジン、N - メチル - [1,4]ジアゼパン、N - メチル - ピペラジン、モルホリン、[1,4]オキサゼパン、1,4 - オキサゼピン、ピペラジン、ピペリジン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チオモルホリン、1,2,3 - トリアジン、1,2,4 - トリアジン、1,3,5 - トリアジン、1,2,3 - トリアゾール又は1,2,4 - トリアゾールの基からの複素環式環を形成することができ、ここにおいて複素環式環は非置換又はR7によって相互に独立して一、二又は三置換されており、

R23は水素原子、- OH又は - O - (C₁ - C₄) - アルキルであり、

G2はアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、ピペラジン、[1,3]ジアゼパン又は[1,4]ジアゼパンであり、ここにおいてG2は非置換又はM又はYによって相互に独立して一、二、三又は四置換されており、

Mは - (C₁ - C₆) - アルキル、 - (C₂ - C₆) - アルケニル、 - (C₂ - C₆) - アルキニル、 - (C₃ - C₆) - シクロアルキル、 - (C₀ - C₂) - アルキレン - アリール、ここにおいてアリールは上記定義された通りであり、 - (C₁ - C₄) - アルキル - (C₃ - C₆) - シクロアルキル、ピリジル又はピペリジニル、ここにおいてピペリジニルは非置換又は - (C₁ - C₆) - アルキルによって置換されており、

Yは水素原子、ハロゲン、=O、- OH、- CF₃、- C(O) - O - R10、- C(O) - N(R10) - R20、- N(R10) - R20、 - (C₃ - C₈) - シクロアルキル、 - (C₀ - C₃) - アルキレン - O - R10、 - (C₁ - C₈) - アルキル、 - (C₁ - C₈) - アルコキシ、フェニル、 - O - R9、 - (C₁ - C₃) - パーフルオロアルキル、 - O - CF₃、 - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - O - C(R9,R11) - O - C(O) - R12又は - (C₀ - C₄) - アルキレン - C(O) - O - C(R9,R11) - O - C(O) - O - R12である、

全ての立体異性体の形態における式 I の化合物及びあらゆる比率におけるそれらの混合物

10

20

30

40

50

及びその生理学上許容しうる塩に関する。

【 0 0 2 0 】

3) また、本発明は、式 I において、

X は硫黄、酸素又は残基 -CH=CH- 又は -CH=N- であり、

V は水素原子であり、R1は塩素、臭素又はメチルであり、

R2は水素原子であり、

R3は水素原子、 $-(C_0 - C_3)$ - アルキレン - C(O) - NH - R6、 $-(C_0 - C_3)$ - アルキレン - C(O) - N(R21) - R22、 $-(C_0 - C_3)$ - アルキレン - C(O) - R10、 $-(C_0 - C_3)$ - アルキレン - C(O) - O - R10、 $-(C_1 - C_3)$ - アルキレン - S(O)₂ - (C₁ - C₄) - アルキル、 $-(C_1 - C_3)$ - アルキレン - S(O)₂ - フェニル、 $-(C_0 - C_5)$ - アルキレン - (C₁ - C₃) - パーフルオロアルキル、
10 $-(C_0 - C_5)$ - アルキレン - (C₃ - C₆) - シクロアルキル - R23、 $-(C_1 - C_4)$ - アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はR8によって一、二又は三置換されており、 $-(C_0 - C_4)$ - アルキレン - フェニル、ここにおいてフェニルは非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、又は $-(C_0 - C_4)$ - アルキレン - ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは下に定義された通りであり、そして非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、

R6はヘテロシクリルであり、ここにおいてヘテロシクリルはアザベンゾイミダゾリル、アゼピニル、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、1,3 - ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、シンノリニル、クロマニル、フラニル、イミダゾリル、
20 インダニル、1H - インダゾリル、インドリル、イソクロマニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ケトピペラジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、フェニルピリジル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリドイミダゾリル、ピリドオキサゾリル、ピリドピリミジニル、ピリドチエニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロピラニル、1,4,5,6 - テトラヒドロ - ピリダジニル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジ
30 アゾリル、チエニル、チオモルホリニル又はトリアゾリルの基から選ばれ、そしてここにおいてヘテロシクリルは相互に独立してR7によって一、二又は三置換されており、

R7はハロゲン、カルバムイミドイル、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O) - O - R10$ 、 $-CN$ 、 $-C(O) - NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O - CF_3$ 、 $-C(O) - N(R10) - R20$ 、 $-N(R10) - R20$ 、 $-(C_3 - C_8)$ - シクロアルキル、 $-O - (C_1 - C_8)$ - アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はハロゲン、 NH_2 、 $-OH$ 又はメトキシ残基によって相互に独立して一、二又は三置換されており、
35 又は $-(C_1 - C_8)$ - アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はハロゲン、 NH_2 、 $-OH$ 又はメトキシ残基によって相互に独立して一、二又は三置換されており、又は $-SO_2 - CH_3$ 又は $-SO_2 - CF_3$ であり、

R8はハロゲン、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O) - O - R10$ 、 $-C(O) - N(R21) - R22$ 、 $-N(R21) - R22$ 、 $-(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル、 $-(C_0 - C_3)$ - アルキレン - O - R10、 $-N(R10) - S(O)_u - R10$ であり、ここにおいてuは1又は2であり、 $-S - R10$ 、 $-SO_r - R10$ 、ここにおいてrは1又は2であり、 $-S(O)_v - N(R10) - R20$ 、ここにおいてvは1又は2であり、 $-C(O)R10$ 、 $-(C_1 - C_8)$ - アルキル、 $-(C_1 - C_8)$ - アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、
40 $-(C_1 - C_3)$ - パーフルオロアルキル、 $-(C_0 - C_4)$ - アルキル - C(O) - O - C(R9,R11) - O - C(O) - R12、 $-O - R9$ 、 $-NH - C(O) - NH - R10$ 、 $-N(R21) - C(O) - R22$ 、 $-(C_0 - C_4)$ - アルキル - C(O) - O - C(R9,R11) - O - C(O) - O - R12、 $-OCF_3$ 、 $-NH - C(O) - O - R10$ 又はヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは上記定義された通りであり、そしてここにおいてヘテロシクリルは相互に独立して非置換又はR7によって一又は二置換されており、

【 0 0 2 1 】

R10及びR20は同じか又は異なり、そして相互に独立して水素原子、ハロゲン、 $-(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $-(C_0 - C_4)$ - アルキル - OH、 $-(C_0 - C_4)$ - アルキレン - O - (C₁ - C₄) - ア
50

ルキル又は $-(C_1 - C_3)$ - パーフルオロアルキル又は $-(C_0 - C_5)$ - アルキレン - $(C_3 - C_8)$ - シクロアルキルであり、

R9及びR11は同じか又は異なり、そして相互に独立して水素、 $-(C_1 - C_6)$ - アルキル、又はそれらが結合している炭素原子と一緒にそれらはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル環を形成することができ、これは非置換又はR10によって1、2又は3回置換されており、そして

R12は $-(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $-(C_1 - C_6)$ - アルキル - OH、 $-(C_1 - C_6)$ - アルキレン - O
 $-(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $-(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル、 $-(C_1 - C_6)$ - アルキレン - O - $(C_1$
 $- C_8)$ - アルキレン - $(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル、 $-(C_1 - C_6)$ - アルキレン - $(C_3 - C_6)$ -
 シクロアルキル、ここにおいて前記シクロアルキル環は非置換又は - OH、- O - $(C_1 - C_4)$
 - アルキル又はR10によって1、2又は3回置換されており、

G1は $-(C_2 - C_4)$ - アルキレン又は $-(C_3 - C_6)$ - シクロアルキルであり、ここにおいて $-(C_2$
 $- C_4)$ - アルキレン又は $-(C_3 - C_6)$ - シクロアルキルは非置換又はR13によって相互に独
 立して一、二、三又は四置換されており、

R13は水素原子、フッ素、 $-(C_0 - C_4)$ - アルキレン - N(R21) - R22、 $-(C_0 - C_4)$ - アルキ
 レン - C(O) - N(R21) - R22、 $-(C_0 - C_4)$ - アルキレン - O - R22、 $-(C_0 - C_4)$ - アルキレン
 - OH、 $-(C_0 - C_4)$ - アルキレン - C(O) - O - R21、 $-(C_0 - C_4)$ - アルキレン - N(R21) - C(O)
 - R22、 $-(C_0 - C_4)$ - アルキレン - N(R21) - C(O) - O - R22、

$-(C_1 - C_4)$ - アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はR8によって相互に独立して
 一、二又は三置換されており、

$-(C_0 - C_4)$ - アルキレン - $(C_6 - C_{14})$ - アリール、ここにおいて $-(C_6 - C_{14})$ - アリール
 はフェニル、ナフチル、ピフェニリル、アントリル又はフルオレニルの基から選ばれ、そ
 してアルキレン及びアリールは相互に独立して非置換又はR8によって一、二又は三置換さ
 れており、又は

$-(C_0 - C_4)$ - アルキレン - ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは上記定義さ
 れた通りであり、そしてアルキレン及びヘテロシクリルは相互に独立して非置換又はR8に
 よって一、二又は三置換されており、

2つのR13が同じ炭素原子に結合する場合、それらは一緒になって3～8員炭素環式環
 を形成することができ、これは非置換又はR10によって1、2又は3回置換されており、
 又は

R13及びR3はそれらが結合している原子と一緒にイソチアゾリジン1,1 - ジオキシド、
 [1,2]チアジナン1,1 - ジオキシド又は[1,4,3]オキサチアジナン4,4 - ジオキシド基を
 形成し、そしてここにおいて前記基は非置換又はR7によって1又は2回置換されており、
 【0022】

R21及びR22は相互に独立して同じか又は異なり、

1) 水素原子、

2) $-(C_1 - C_6)$ - アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はR7によって相互に独立
 して一、二又は三置換されており、

3) $-(C_0 - C_3)$ - アルキレン - ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは非置換
 又はR7によって一、二又は三置換されており、

4) $-(C_0 - C_3)$ - アルキレン - $(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル、

5) $-(C_1 - C_3)$ - パーフルオロアルキル、又は

6) $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - フェニル、ここにおいてフェニルは上記定義された通りで
 あり、そしてここにおいてアルキル及びフェニルは相互に独立して非置換又はR7によっ
 て一、二又は三置換されており、

R21及びR22はそれらが結合している窒素原子と一緒にアゼピン、アゼチジン、1,
 4 - ジアゼパン、1,3 - ジアゼピン、1,4 - ジアゼピン、イミダゾール、イソチアゾリン、
 イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、2 - イソオキサゾリン、ケトモルホリン、ケト
 ピペラジン、N - メチル - [1,4]ジアゼパン、N - メチル - ピペラジン、モルホリン、[1,4]
 オキサゼパン、1,4 - オキサゼピン、ピペラジン、ピペリジン、ピラゾール、ピラゾリン

10

20

30

40

50

、ピラゾリジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロピリジン、テトラゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チオモルホリン、1,2,3-トリアゾール又は1,2,4-トリアゾールの基からの複素環式環を形成することができ、

R23は水素原子、-OH又は-O-(C₁-C₄)-アルキルであり、

G2はアゼチジン、ピペラジン又はピペリジンであり、ここにおいてG2は非置換又はMによって相互に独立して一、二、三又は四置換されており、そして

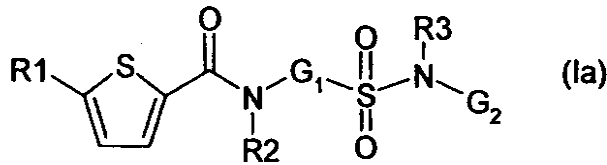
Mは-(C₁-C₆)-アルキル、シクロプロピル、ベンジル又はピリジルである、

全ての立体異性体の形態における式Iの化合物及びあらゆる比率におけるそれらの混合物及びその生理学上許容しうる塩に関する。

【0023】

4) また、本発明は、全ての立体異性体の形態における式Iaの化合物及びあらゆる比率におけるそれらの混合物及びその生理学上許容しうる塩に関する。

【化7】



R1は塩素、臭素又はメチルであり、

R2は水素原子であり、

R3は水素原子、-(C₀-C₃)-アルキレン-C(O)-NH-R6、-(C₀-C₃)-アルキレン-C(O)-N(R21)-R22、-(C₀-C₃)-アルキレン-C(O)-R10、-(C₀-C₃)-アルキレン-C(O)-O-R10、-(C₁-C₃)-アルキレン-S(O)₂-フェニル、-(C₀-C₅)-アルキレン-(C₁-C₃)-パーフルオロアルキル、-(C₀-C₅)-アルキレン-(C₃-C₆)-シクロアルキル、-(C₁-C₄)-アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はR8によって一、二又は三置換されており、-(C₀-C₄)-アルキレン-フェニル、ここにおいてフェニルは非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、又は-(C₀-C₄)-アルキレン-ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは下に定義された通りであり、そして非置換又はR8によって相互に独立して一、二又は三置換されており、

R6はヘテロシクリルであり、ここにおいてヘテロシクリルはアザベンゾイミダゾリル、アゼピニル、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、1,3-ベンゾジオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、シンノリニル、クロマニル、フラニル、イミダゾリル、インダニル、1H-インダゾリル、インドリル、イソクロマニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ケトピペラジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、フェニルピリジル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリドイミダゾリル、ピリドオキサゾリル、ピリドピリミジニル、ピリドチエニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロピラニル、1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリダジニル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、チオモルホリニル又はトリアゾリルの基から選ばれ、そしてここにおいてヘテロシクリルは相互に独立してR7によって一、二又は三置換されており、

R7はハロゲン、=O、-CF₃、-C(O)-O-R10、-CN、-C(O)-NH₂、-OH、-NH₂、-O-CF₃、-C(O)-N(R10)-R20、-N(R10)-R20、-(C₃-C₈)-シクロアルキル、-O-(C₁-C₈)-アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はハロゲン、NH₂、-OH又はメトキシ残基によって相互に独立して一、二又は三置換されており、又は-(C₁-C₈)-アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はハロゲン、NH₂、-OH又はメトキシ残基によって相互に独立して一、二又は三置換されており、

10

20

30

40

50

R8はハロゲン、=O、-OH、-CF₃、-C(O)-O-R10、-C(O)-N(R21)-R22、-N(R21)-R22、-(C₃-C₆)-シクロアルキル、-(C₀-C₃)-アルキレン-O-R10、-(C₁-C₆)-アルキル、-(C₁-C₈)-アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、-(C₁-C₃)-パーフルオロアルキル又はヘテロシクリルであり、ここにおいてヘテロシクリルは上記定義された通りであり、そしてここにおいてヘテロシクリルは相互に独立して非置換又はR7によって一又は二置換されており、

G1は-(C₂-C₄)-アルキレンであり、ここにおいて-(C₂-C₄)-アルキレンは非置換又はR13によって相互に独立して一又は二置換されており、

R13は水素原子、フッ素、-(C₀-C₄)-アルキレン-N(R21)-R22、-(C₀-C₄)-アルキレン-C(O)-N(R21)-R22、-(C₀-C₂)-アルキレン-O-R22、-(C₀-C₄)-アルキレン-OH、-(C₀-C₄)-アルキレン-C(O)-O-R21、又は-(C₁-C₄)-アルキルであり、

R13及びR3はそれらが結合している原子と一緒にになってイソチアゾリジン1,1-ジオキシド、[1,2]チアジナン1,1-ジオキシド又は[1,4,3]オキサチアジナン4,4-ジオキシド基を形成し、そしてここにおいて前記基は非置換又はR7によって1回置換されており、

【0024】

R21及びR22は相互に独立して同じか又は異なり、

1) 水素原子、

2) -(C₁-C₆)-アルキル、ここにおいてアルキルは非置換又はR7によって相互に独立して一、二又は三置換されており、

3) -(C₀-C₃)-アルキレン-(C₃-C₆)-シクロアルキル、

4) -(C₁-C₃)-パーフルオロアルキル、又は

5) -(C₀-C₆)-アルキレン-フェニル、ここにおいてフェニルは上記定義された通りであり、そしてここにおいてアルキレン及びフェニルは相互に独立して非置換又はR7によって一、二又は三置換されており、又は

R21及びR22はそれらが結合している窒素原子と一緒にになってN-メチル-ピペラジン又はモルホリンの基からの複素環式環を形成することができ、

R10及びR20は同じか又は異なり、そして相互に独立して水素原子、ハロゲン、-(C₁-C₆)-アルキル、-(C₀-C₄)-アルキル-OH、-(C₀-C₄)-アルキレン-O-(C₁-C₄)-アルキル、-(C₁-C₃)-パーフルオロアルキル又は-(C₀-C₃)-アルキレン-(C₃-C₈)-シクロアルキルであり、

R9及びR11は同じか又は異なり、そして相互に独立して水素、-(C₁-C₆)-アルキル、又はそれらが結合している炭素原子と一緒にになってそれらはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル環を形成することができ、これは非置換又はR10によって1、2又は3回置換されており、そして

R12は-(C₁-C₆)-アルキル、-(C₁-C₆)-アルキル-OH、-(C₁-C₆)-アルキル-O-(C₁-C₆)-アルキル、-(C₃-C₆)-シクロアルキル、-(C₁-C₆)-アルキレン-O-(C₁-C₈)-アルキル-(C₃-C₆)-シクロアルキル、-(C₁-C₆)-アルキレン-(C₃-C₆)-シクロアルキル、ここにおいて前記シクロアルキル環は非置換又は-OH、-O-(C₁-C₄)-アルキル又はR10によって1、2又は3回置換されており、

G2はアゼチジン、ピペラジン又はピペリジンであり、ここにおいてG2は非置換又はイソプロピル、シクロプロピル、ベンジル又はピリジルによって一置換されている。

【0025】

5) また、本発明は、

R1は塩素、臭素又はメチルであり、

R2は水素原子であり、

R3は水素原子、-(C₀-C₁)-アルキレン-C(O)-NH-R6、-(C₀-C₁)-アルキレン-C(O)-N(R21)-R22、-(C₀-C₂)-アルキレン-C(O)-R10、-(C₀-C₁)-アルキレン-(C₁-C₂)-パーフルオロアルキル、-(C₁-C₃)-アルキル、-(C₁-C₂)-アルキレン-S(O)₂-フェニル、-(C₁-C₃)-アルキレン-O-R10又は-(C₀-C₄)-アルキレン-ヘテロシクリル、ここにおいてヘテロシクリルは下に定義された通りであり、そして非置換又はR8に

10

20

30

40

50

よって相互に独立して一又は二置換されており、

R6はヘテロシクリルであり、ここにおいてヘテロシクリルはベンゾイソキサゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、ピリジル、チアゾリル、チアジアゾリル又はチエニルの基から選ばれ、そしてここにおいてヘテロシクリルは相互に独立してR7によって一、二又は三置換されており、

R7は塩素又は=Oであり、

R8は-(C₃-C₆)-シクロアルキル、-NH₂、-(C₁-C₄)-アルキル又はヘテロシクリルであり、ここにおいてヘテロシクリルは上記定義された通りであり、そしてここにおいてヘテロシクリルは相互に独立して非置換又はR7によって一又は二置換されており、

R10は水素原子、-(C₀-C₂)-アルキレン-(C₃-C₆)-シクロアルキル又は-(C₁-C₄)-アルキルであり、

R21及びR22は相互に独立して同じか又は異なり、そして水素原子又は-(C₁-C₄)-アルキルであり、

R21及びR22はそれらが結合している窒素原子と一緒にあってN-メチル-ピペラジン又はモルホリンの基からの複素環式環を形成することができ、

G1は-(C₂-C₄)-アルキレンであり、ここにおいて-(C₂-C₄)-アルキレンは非置換又はR13によって相互に独立して一又は二置換されており、

R13は水素原子、-(C₁-C₂)-アルキレン-O-R22、-(C₁-C₂)-アルキレン-OH、-(C₀-C₂)-アルキレン-C(O)-OH、-(C₀-C₁)-アルキレン-C(O)-N(R21)-R22又は-(C₁-C₄)-アルキルであり、又は

R13及びR3はそれらが結合している原子と一緒にあってイソチアゾリジン1,1-ジオキシド、[1,2]チアジナン1,1-ジオキシド又は[1,4,3]オキサチアジナン4,4-ジオキシド基を形成し、そしてここにおいて前記基は非置換又は=Oによって1回置換されており、

G2はアゼチジン、ピペラジン又はピペリジンであり、ここにおいてG2は非置換又はイソプロピル、シクロプロピル、ベンジル又はピリジルによって一置換されている、全ての立体異性体の形態における式Iaの化合物及びあらゆる比率におけるそれらの混合物及びその生理学上許容しうる塩に関する。

【0026】

6) また、本発明は

5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸[2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルスルファモイル)-エチル]-アミド、

5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸[2-(1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イルスルファモイル)-エチル]-アミド、

5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸{2-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-メチル-スルファモイル]-エチル}-アミド、

5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸{2-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-スルファモイル]-エチル}-アミド、

5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸[2-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルスルファモイル)-エチル]-アミド、

5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸[2-(アゼチジン-3-イルスルファモイル)-エチル]-アミド、

5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸[2-(1-イソプロピル-アゼチジン-3-イルスルファモイル)-エチル]-アミド、

5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸[2-(4-ベンジル-ピペラジン-1-イルスルファモイル)-エチル]-アミド、

5-ブロモ-チオフェン-2-カルボン酸[2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルスルファモイル)-エチル]-アミド、

5-メチル-チオフェン-2-カルボン酸[2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルスルファモイル)-エチル]-アミド、

5-ブロモ-フラン-2-カルボン酸[2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルスル

10

20

30

40

50

- ファモイル) - エチル] - アミド、
- 4 - クロロ - N - [2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - ベンズアミド、
- 5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - アミド、
- 3 - クロロ - N - [2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - ベンズアミド、
- 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 {2 - [(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - (2 - メトキシ - エチル) - スルファモイル] - エチル} - アミド、
- 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 {2 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル} - アミド、
- 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 {2 - [(3 - ヒドロキシ - プロピル) - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル} - アミド、
- 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 {2 - [ジメチルカルバモイルメチル(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル} - アミド、
- 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 {2 - [(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソ - エチル) - スルファモイル] - エチル} - アミド、
- 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 {2 - [カルバモイルメチル(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル} - アミド、
- 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 {2 - [(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - (5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イルメチル) - スルファモイル] - エチル} - アミド、
- 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 {2 - [(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イルメチル - スルファモイル] - エチル} - アミド、
- 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 {2 - [(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - チアゾール - 2 - イルメチル - スルファモイル] - エチル} - アミド、
- 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 {2 - [(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - プロピルアミノカルボニル - スルファモイル] - エチル} - アミド、
- 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 {2 - [アセチル(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル} - アミド、
- 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - プロピル] - アミド、
- 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [(S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - アミド、
- 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - 1,1 - ジメチル - エチル] - アミド、
- 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [3 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - プロピル] - アミド、
- 4 - [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - 酪酸、
- 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - 1,1,3 - トリオキソ - 1⁶ - イソチアゾリジン - 5 - イルメチル] - アミド、
- 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 {2 - [(5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル) - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル} - アミド、
- 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 {2 - [(5 - シクロプロピル - [1,3,4]チアジアゾール - 2 - イルメチル) - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル} - アミド又は
- 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 {2 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバ

10

20

30

40

50

モイル) - メチル] - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル} - アミドである式 I の化合物に関する。

【 0 0 2 7 】

本明細書に使用されるように、用語アルキルは、最も広い意味で線状、すなわち直鎖又は分枝鎖であることができる炭化水素残基を意味すると理解すべきである。さらに、本明細書に使用するアルキルなる用語は飽和基と同様に不飽和基を含むことが明らかであり、後者の基は、1つ又はそれ以上の、例えば1、2又は3個の二重結合及び/又は三重結合を含む。これら全ての記述は、アルキル基が別の残基上、例えばアルキルオキシ残基、アルキルオキシカルボニル残基又はアリールアルキル残基中に置換基として生じる場合にも適用される。「 - (C₁ - C₈) - アルキル」又は「 - (C₁ - C₈) - アルキレン」の例は、1、2、3、4、5、6、7又は8個の炭素原子を含むアルキル残基であり、メチル、メチレン、エチル、エチレン、プロピル、プロピレン、ブチル、ブチレン、ペンチル、ペンチレン、ヘキシル、ヘプチル又はオクチル、全てのこれらの残基の n - 異性体、イソプロピル、イソブチル、1 - メチルブチル、イソペンチル、ネオペンチル、2,2 - ジメチルブチル、2 - メチルペンチル、3 - メチルペンチル、イソヘキシル、sec - ブチル、tBu、tert - ペンチル、sec - ブチル、tert - ブチル又はtert - ペンチルである。用語「 - (C₀ - C₆) - アルキル」又は「 - (C₀ - C₈) - アルキレン」は、1、2、3、4、5、6、7又は8個の炭素原子を含むアルキル残基である。用語「 - CO - アルキル」又は、「 - CO - アルキレン」は共有結合である。

10

【 0 0 2 8 】

不飽和アルキル残基は、例えばアルケニル残基、例えばビニル、1 - プロペニル、2 - プロペニル (= アリル)、2 - ブテニル、3 - ブテニル、2 - メチル - 2 - ブテニル、3 - メチル - 2 - ブテニル、5 - ヘキセニル又は1,3 - ペンタジエニル、又はアルキニル残基、例えばエチニル、1 - プロピニル、2 - プロピニル (= プロパルギル)又は2 - ブチニルである。また、アルキル残基は、置換された場合も不飽和であることができる。 - (C₃ - C₈) - シクロアルキル環式アルキル残基の例は、3、4、5、6、7又は8個の環炭素原子を含むシクロアルキル残基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はシクロオクチルであり、それは置換された及び/又は不飽和であることもできる。例えばシクロペンテニル又はシクロヘキセニルのような不飽和環式アルキル基及び不飽和シクロアルキル基は、いずれかの炭素原子を経て結合することができる。

20

30

【 0 0 2 9 】

用語「単環式又は二環式 6 ~ 14員アリール」又は「 - (C₆ - C₁₄) - アリール」は、環中に6 ~ 14個の炭素原子を含む芳香族炭化水素基を意味するものとして理解される。 - (C₆ - C₁₄) - アリール基の例は、フェニル、ナフチル、例えば1 - ナフチル及び2 - ナフチル、ビフェニリル、例えば2 - ビフェニリル、3 - ビフェニリル及び4 - ビフェニリル、アントリル又はフルオレニルである。ビフェニリル基、ナフチル基及び特にフェニル基は、好ましいアリール基である。

【 0 0 3 0 】

用語「 - ヘテロシクリル」は、4 ~ 15個の環炭素原子のうちの1つ又はそれ以上がヘテロ原子、例えば窒素、酸素又は硫黄によって置き換えられた複素環のことである。

40

【 0 0 3 1 】

例は、アクリジニル、アザインドール(1H - ピロロピリジニル)アザベンゾイミダゾリル、アザスピロデカニル、アゼピニル、アゼチジニル、アジリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、カルバゾリル、4aH - カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロシンノリニル、4,5 - ジヒドロオキサゾリニル、ジオキサゾリル、ジオキサジニル、1,3 - ジオキサソラニル、1,3 - ジオキサソレニル、3,3 - ジオキソ[1,3,4]オキサチアジニル、6H - 1,5,2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3 - b] -

50

テトラヒドロフラニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インダニル、1H-インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、2-イソオキサゾリニル、ケトピペラジニル、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、1,2-オキサ-チエパニル、1,2-オキサチオラニル、1,4-オキサゼパニル、1,4-オキサゼピニル、1,2-オキサジニル、1,3-オキサジニル、1,4-オキサジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリル、オキセタニル、オキソカニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、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、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラジニル、テトラゾリル、6H-1,2,5-チアジアジニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チアントレニル、1,2-チアジニル、1,3-チアジニル、1,4-チアジニル、1,3-チアゾリル、チアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリニル、チエニル、チエタニル、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、チエタニル、チオモルホリニル、チオフェノリル、チオフェニル、チオピラニル、1,2,3-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル、1,3,5-トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル及びキサントニルである。

【0032】

用語「R9及びR11はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって3～6員炭素環式環を形成することができる」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルのような化合物から誘導することができる構造のことである。

【0033】

用語「R13及びR3はそれらが結合している原子と一緒にあって5～7員環式基を形成し、ここにおいて前記環式基内の炭素原子の1つは窒素、酸素又は硫黄によって置き換えられることができる」は、イソチアゾリジン1,1-ジオキシド；2,5-ジヒドロ-イソチアゾール1,1-ジオキシド；2,3-ジヒドロ-イソチアゾール1,1-ジオキシド；[1,2]チアジナン1,1-ジオキシド；2H-[1,2]チアジン1,1-ジオキシド；5,6-ジヒドロ-2H-[1,2]チアジン1,1-ジオキシド；3,4-ジヒドロ-2H-[1,2]チアジン1,1-ジオキシド；3,6-ジヒドロ2H-[1,2]チアジン1,1-ジオキシド；[1,2]チアゼパン1,1-ジオキシド；2,5,6,7-テトラヒドロ-[1,2]チアゼピン1,1-ジオキシド；2,7-ジヒドロ-[1,2]チアゼピン1,1-ジオキシド；2,5-ジヒドロ-[1,2]チアゼピン1,1-ジオキシド；[1,2,4]チアジアゾリジン1,1-ジオキシド；[1,2,3]チアジアゾリジン1,1-ジオキシド；2,5-ジヒドロ-[1,2,4]チアジアゾール1,1-ジオキシド；[1,3,4]オキサチアゾリジン3,3-ジオキシド；[1,3,2]オキサチアゾリジン3,3-ジオキシド；[1,4,2]ジチアゾリジン1,1-ジオキシド；[1,3,2]ジチアゾリジン1,1-ジオキシド；[1,2,5]チアジアジナン1,1-ジオキシド；[1,3,4]オキサチアジナン3,3-ジオキシド；[1,4,3]オキサチアジナン4,4-ジオキシド；[1,5,2]ジチアジナン1,1-ジオキシド；[1,2,6]チアジアゼパン1,1-ジオキシド；[1,3,4]オキサチアゼパン3,3-ジオキシド又は[1,6,2]ジチアゼパン1,1-ジオキシドのような化合物から誘導することができる構造のことである。

【0034】

10

20

30

40

50

用語「R21及びR22はそれらが結合している窒素原子と一緒に窒素原子に加えて酸素、硫黄及び窒素から選ばれる1又は2個の同じか又は異なる環ヘテロ原子を含むことができる4～8員単環式複素環式環を形成することができる」は、アゼピン、アゼチジン、ジオキサゾール、ジオキサジン、1,4-ジアゼパン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、イソオキサゾール、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、2-イソオキサゾリン、ケトモルホリン、ケトピペラジン、ケトチオモルホリン、モルホリン、[1,4]オキサゼパン、1,4-オキサゼピン、オキサゾール、ピペラジン、ピペリジン、ピペリジノン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリドン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラゾール、チアゾール、チアジアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チオモルホリン、チオフエン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、1,2,3-トリアゾール又は1,2,4-トリアゾールのような化合物から誘導することができる構造のことである。用語「オキソ-残基」又は「=O」は、カルボニル(-C(O)-)、スルフィニル(-S(O)-)又はニトロソ(-N=O)のような残基のことである。

10

【0035】

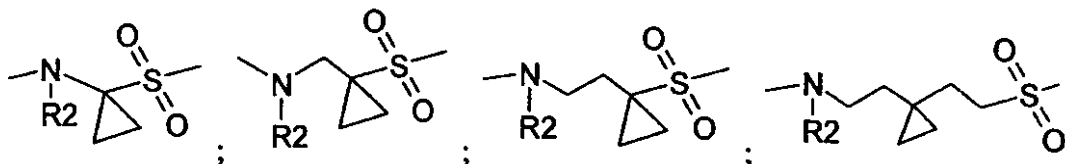
「Xが硫黄、窒素、酸素又は残基-CH=CH-又は-CH=N-である」環系は、フラニル、フェニル、ピリジル、ピロリル又はチオフエニルのような残基のことである。

【0036】

用語「2つのR13が同じ炭素原子に結合している場合、それらは一緒になって3～8員炭素環式環を形成することができる」は、環中に3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル残基のことである。この環構造は、例えば以下：

20

【化8】



30

のシクロプロピル残基に示すように式Iの化合物に組み込まれる。

【0037】

用語「-(C₁-C₃)-パーフルオロアルキル」は、部分的に又は全体的にフッ化されたアルキル残基であり、これは-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CHF-CF₃、-CHF-CHF₂、-CHF-C₂H₂F、-CH₂-CF₃、-CH₂-CHF₂、-CH₂-CH₂F、-CF₂-CF₃、-CF₂-CHF₂、-CF₂-CH₂F、-CH₂-CHF-CF₃、-CH₂-CHF-CHF₂、-CH₂-CHF-CH₂F、-CH₂-CH₂-CF₃、-CH₂-C₂H₂-CHF₂、-CH₂-CH₂-CH₂F、-CH₂-CF₂-CF₃、-CH₂-CF₂-CHF₂、-CH₂-CF₂-CH₂F、-CHF-CHF-CF₃、-CHF-CHF-CHF₂、-CHF-CHF-CH₂F、-CHF-CH₂-CF₃、-CHF-C₂H₂-CHF₂、-CHF-CH₂-CH₂F、-CHF-CF₂-CF₃、-CHF-CF₂-CHF₂、-CHF-CF₂-CH₂F、-CF₂-CHF-CF₃、-CF₂-CHF-CHF₂、-CF₂-CHF-CH₂F、-CF₂-CH₂-CF₃、-CF₂-C₂H₂-CHF₂、-CF₂-CH₂-CH₂F、-CF₂-CF₂-CF₃、-CF₂-CF₂-CHF₂又は-CF₂-CF₂-CH₂Fのような残基から誘導することができる。

40

【0038】

用語「-(C₁-C₃)-パーフルオロアルキレン」は、部分的に又は全体的にフッ化されたアルキレン-残基であり、これは-CF₂-、-CHF-、-CHF-CHF₂-、-CHF-CHF-、-C₂H₂-CF₂-、-CH₂-CHF-、-CF₂-CF₂-、-CF₂-CHF-、-CH₂-CHF-CF₂-、-CH₂-CHF-CHF-、-CH₂-CH₂-CF₂-、-CH₂-CH₂-CHF、-CH₂-CF₂-CF₂-、-CH₂-CF₂-CHF-、-CHF-CHF-CF₂-、-CHF-CHF-CHF-、-CHF-CH₂-CF₂-、-CHF-CH₂-CHF-、-CHF-CF₂-CF₂-、-CHF-CF₂-CHF-、-CF₂-CHF-CF₂-、-CF₂-CHF-CHF-、-CF₂-CH₂-CF₂-、-CF₂-CH₂-CHF-、-CF₂-CF₂-CF₂-、又は-CF₂-CF₂-CHF-のよ

50

うな残基から誘導することができる。

【0039】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素、好ましくはフッ素、塩素又は臭素、特に好ましくは塩素又は臭素である。

【0040】

式 I 又は Ia の化合物中に存在する光学活性な炭素原子は、相互に独立して R 配置又は S 配置を有することができる。式 I の化合物は、純粋な鏡像異性体又は純粋なジアステレオマーの形態で又は鏡像異性体及び / 又はジアステレオマーの混合物の形態、例えばラセミ体の形態で存在することができる。本発明は、純粋な鏡像異性体及び鏡像異性体の混合物並びに純粋なジアステレオマー及びジアステレオマーの混合物に関する。本発明は、式 I 又は Ia の立体異性体の 2 つ又はそれ以上の混合物を含み、そしてそれは混合物中の立体異性体の全ての比率を含む。式 I の化合物が E 異性体又は Z 異性体 (すなわちシス異性体又はトランス異性体) として存在することができる場合、本発明は、純粋な E 異性体及び純粋な Z 異性体並びに全ての比率における E / Z 混合物に関する。また、本発明は、式 I 又は Ia の化合物の全ての互変異性体の形態を含む。

10

【0041】

E / Z 異性体を含むジアステレオマーは、例えばクロマトグラフィによって個々の異性体に分離することができる。ラセミ体は、慣用の方法によって、例えばキラル相のクロマトグラフィによって又は分割によって、例えば光学活性な酸又は塩基を用いて得たジアステレオマー塩の結晶化によって 2 つの鏡像異性体に分離することができる。また、式 I 又は Ia の立体化学的に均一な化合物は、立体化学的に均一な出発物質を使用することによって、又は立体選択反応を用いることによって得ることができる。

20

【0042】

式 I 又は Ia の化合物の生理学上許容しうる塩は、生理学上許容しうる非毒性塩、特に医薬上利用できる塩である。酸性基、例えばカルボキシル基 COOH を含む式 I 又は Ia の化合物のこのような塩は、例えばアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩及びカルシウム塩、そしてまた生理学上許容しうる第四級アンモニウムイオンとの塩、例えばテトラメチルアンモニウム又はテトラエチルアンモニウム、及びアンモニアと生理学上許容しうる有機アミンとの酸付加塩、例えばメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、エタノールアミン又はトリス(2-ヒドロキシエチル)アミンである。式 I 又は Ia の化合物中に含まれる塩基性基、例えばアミノ基又はグアニジノ基は、例えば無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸又はリン酸と、又は有機カルボン酸及びスルホン酸、例えばギ酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、マロン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、メタンスルホン酸又は p-トルエンスルホン酸と酸付加塩を形成する。塩基性基及び酸性基、例えばグアニジノ基及びカルボキシル基を同時に含む式 I 又は Ia の化合物は、両性イオン(ベタイン)として存在することもでき、それは本発明に同様に含まれる。

30

【0043】

式 I 又は Ia の化合物の塩は、当業者に知られている慣用の方法によって、例えば式 I 又は Ia の化合物を溶媒又は分散媒中で無機又は有機酸又は塩基と合わせることによって、又は他の塩から陽イオン交換又は陰イオン交換によって得ることができる。また、本発明は、生理学上の許容度が低い場合医薬に使用するために直接適していないが、例えば式 I の化合物のさらなる化学修飾を実施するための中間体として又は生理学上許容しうる塩を製造するための出発物質として適切である式 I 又は Ia の化合物の全ての塩を含む。

40

【0044】

さらに、本発明は、式 I 又は Ia の化合物の全ての溶媒和物、例えば水和物又はアルコールとの付加物を含む。

【0045】

また、本発明は、式 I の化合物の誘導體及び修飾体、例えばプロドラッグ、保護された

50

形態及び他の生理学上許容しうる誘導体と同様に式 I 又は Ia の化合物の活性代謝物を含む。本発明は、特に生理学的条件下で式 I の化合物に変換することができるプロドラッグ及び式 I 又は Ia の化合物の保護された形態に関する。式 I 又は Ia の化合物に適したプロドラッグ、すなわち例えば溶解度、生物学的利用能又は作用持続に関して所望のやり方で改善された性質を有する式 I の化合物の化学的に修飾された誘導体は、当業者に知られている。プロドラッグに関するより詳細な情報は、例えば Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Fleisher et al., Advanced Drug Delivery Reviews 19 (1996) 115 - 130; 又は H. Bundgaard, Drugs of the Future 16 (1991) 443 といった標準的な文献に見出され、それらはすべて参照により本明細書に組み込まれている。式 I 又は Ia の化合物に適したプロドラッグは、特にアシルプロドラッグ及びアミノ基やグアニジノ基のようなアシル化できる窒素を含む基のカルバメートプロドラッグ、そしてまたエステルプロドラッグ及び式 I 又は Ia の化合物中に存在することができるカルボン酸基のアミドプロドラッグである。アシルプロドラッグ及びカルバメートプロドラッグにおいて、このような基中の窒素原子上で 1 つ又はそれ以上の、例えば 1 又は 2 個の水素原子は、アシル基又はカルバメート、好ましくは $-(C_1 - C_6)$ - アルキルオキシカルボニル基で置き換えられる。アシルプロドラッグ及びカルバメートプロドラッグに適したアシル基及びカルバメート基は、例えば基 $R^{P1} - CO -$ 及び $R^{P2}O - CO -$ であり、ここにおいて R^{P1} は水素、 $(C_1 - C_{18})$ - アルキル、 $(C_3 - C_8)$ - シクロアルキル、 $(C_3 - C_8)$ - シクロアルキル - $(C_1 - C_4)$ - アルキル - $(C_6 - C_{14})$ - アリール、ヘテロシクリル - $(C_6 - C_{14})$ - アリール - $(C_1 - C_4)$ - アルキル - 又はヘテロシクリル - $(C_1 - C_4)$ - アルキル - であり、そしてここにおいて R^{P2} は、水素を除いて、 R^{P1} について記載された意味を有する。

【0046】

式 I 又は Ia の化合物は、それ自体周知であり、当業者に認められた方法及び技術を利用することによって製造することができる。式 I 又は Ia の化合物の製造に適用することができる一般的な合成方法に使用するための出発物質又は構成ブロックは、当業者に容易に入手可能である。多くの場合、それらは商業的に入手可能であるか又は文献に記載されている。別途、それらは、容易に入手可能な前駆体化合物から文献に記載された方法と同様にして、又は本明細書に記載された方法によって若しくは方法と同様にして製造することができる。

【0047】

一般に、式 I 又は Ia の化合物は、例えば収束的合成で、式 I から逆合成的に誘導することができる 2 つ又はそれ以上の断片を結合することによって製造することができる。より詳しくは、適切に置換された出発アミノアルキルスルホニル誘導体を、式 I の化合物の製造における構成ブロックとして用いる。商業的に入手可能でない場合、このようなアミノアルキルスルホニル誘導体は、アミノアルキルスルホニル系を形成するためによく知られた標準的な方法に従って製造することができる。適切な前駆体分子を選ぶことによって、これらのアミノアルキルスルホンアミド合成は、アミノアルキルスルホンアミド系の種々の位置に種々の置換基の導入することができ、これは、所望の置換基パターンを有する式 I の分子に最終的に至るために化学的に修飾することができる。

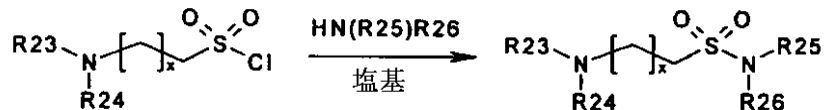
【0048】

以下において、本発明の実施態様について特に興味のある方法を記載して簡単に説明したが、しかしながら、それらは文献中で総合的に議論された標準的な方法であり、そして当業者によく知られている。常に明確に示したわけではないが、ある種の場合、下記反応の合成中に異性体が生じる。しかし、このような異性体の混合物は、例えば分取 HPLC のような最新の分離技術によって分離することができる。

【0049】

1) 典型的に、アミノアルキルスルホンアミドは、塩基の存在下で N - 保護されたアミノアルキル - スルホニルクロリドと種々のアミンとの反応によって製造する。

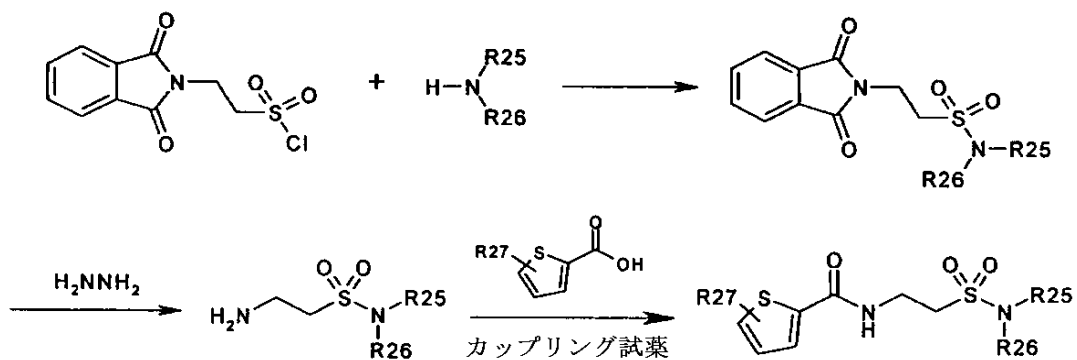
【化9】



R23及びR24が保護基である場合、これらの基は後で除去することができ、そして生成したアミンは、標準的なペプチドカップリング条件下でチオフェン-2-カルボン酸とカップリングすることができる。例えば、商業的に入手可能なフタロイル保護された β -アミノエチルスルホニルクロリドは、対応するスルホンアミドに変換することができる。その後、フタロイル-保護基を除去するとN-保護されていない β -アミノエチルスルホンアミドとなり、それを標準的な方法によってさらに修飾することができ、例えば典型的なカップリング試薬の存在下で2-チオフェン-カルボン酸によってアシル化して式1aの化合物を得、それは本明細書で特に興味深い。

10

【化10】



20

【0050】

2) 本明細書で特に興味深い特異的に置換された β -アミノエチルスルホニル誘導体は、適当なアミンを場合により置換されたエチルスルホン酸アミドにマイケル型付加することによって合成することができる(例えばVessiere, R. et al. Synthesis (1983) 816; Tsuge, H. et al. Heterocyclic Communications (1997) 3, 19.参照)。

30

【化11】

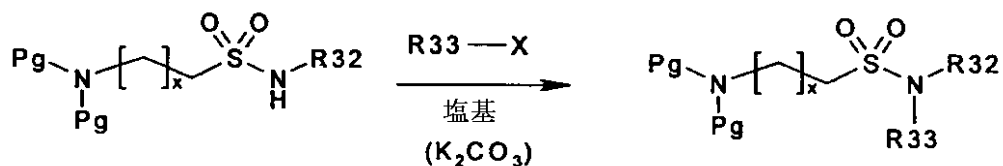


【0051】

3) 置換された第二級スルホンアミドを得るには、第一級スルホンアミドを塩基(例えば K_2CO_3)の存在下で典型的な求電子試薬 R33-X (式中、Xは脱離基、例えばクロリド、プロミド、ヨージド、メシレート又はトシレートである)との反応によって窒素原子のところで選択的に置換することができる(例えばLiskamp, R. M. et al. J. Org. Chem. (2000) 69, 11, 3662参照)。Pgは保護基の意味を有する。

40

【化23】



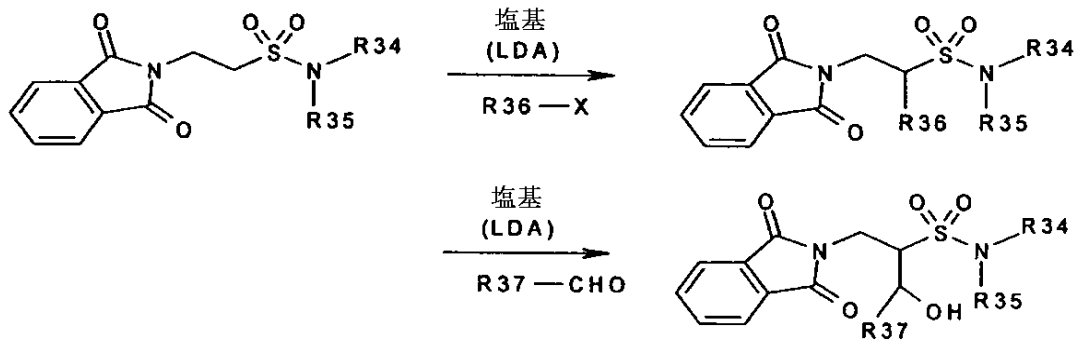
【0052】

4) β -置換された β -アミノエチルスルホンアミドは、例えばN-保護された(例えばフタロイル保護された) β -アミノエチルスルホンアミドを塩基(例えばLDA又はNaH)で脱ブ

50

ロトン化し、その後、求電子試薬と反応させることによって製造することができる(代表的な例については、Liskamp, R. et al. Tetrahedron (1993) 49, 1133.参照)。脱プロトン化された α -アミノエチルスルホンアミドをアルデヒドと反応させた時にヒドロキシメチレン側鎖を有する α -アミノエチルスルホンアミドを得ることができ、それは標準的な方法によってさらに修飾することができる。

【化13】



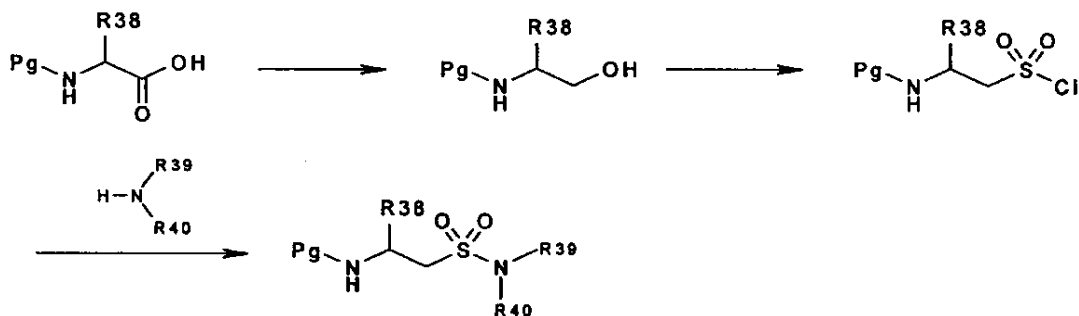
10

【0053】

5) α -置換された α -アミノエチルスルホンアミドは、商業的に入手可能なN-保護された α -アミノ酸から出発して得ることができる。N-保護された α -アミノ酸を適切な塩基の存在下、縮合剤(例えばイソブチルクロロホルメート)で処理し、続いて生成した無水物中間体を適切な還元剤(例えばNaBH₄)と反応させて2-N-保護されたアミノエタノール中間体を得る。2-N-保護されたアミノエタノール中間体を塩基の存在下でアルキルスルホニルハライド(例えばメタンスルホニルクロリド)と反応させて対応するアルキルスルホニルオキシ誘導体を得ることができる。その後セシウムチオールアセテートと反応させるとチオエステルとなり、それを塩素ガスで処理してN-保護された α -置換された α -アミノエチルスルホニルクロリドを得る(参照: Palmer, J. et al. WO 03/024923またはLiskamp, R. M. et al. Synthesis (2000) 1579)。適当なアミンとの反応によりN-保護された α -置換された α -アミノエチルスルホンアミドを得、それをさらに修飾して式Iの構造にすることができる。

20

【化14】



30

【0054】

さらに、式I中のアミノアルキルスルホンアミド系で所望の置換基を得るには、アミノアルキルスルホンアミド合成の際に導入された官能基を化学的に修飾することができる。特に、アミノアルキルスルホンアミド系中に存在する基は種々の反応によって修飾することができ、このようにして式IのG₁中に所望の残基R13を得ることができる。アミノアルキルスルホンアミド系に結合したヒドロキシメチル基やホルミル基は、当業者によく知られた多くの酸化反応によって種々の官能基、例えば対応するカルボン酸又はカルボン酸エステルに変換することができる。さらに、アミノアルキルスルホンアミドに結合したニトリル基は、例えば酸性、塩基性又は還元的条件下で所望の酸に容易に転化することができる。さらに、カルボン酸基及び酢酸基は、カルボン酸を鎖伸長するための通常の方法によってそれらの同族基に転化することができる。ハロゲン原子は、例えば以下の文献に記載

40

50

されたような方法に従って芳香族側鎖に導入することができる。フッ素化については、N-フルオロ-2,4,6-トリメチルピリジニウムトリフレートが選択される試薬であるが(T. Umemoto, S. Fukami, G. Tomizawa, K. Harasawa, K. Kawada, K. Tomita, J. Am. Chem. Soc. (1990) 112, 8563、またK. Manko et al., J. Fluorine Chem. (1988) 39, 435; R. Storer et al. Nucleosides Nucleotides (1999) 18; 203参照)、必要に応じて、他の適切なフッ素化試薬を使用することもできる。芳香族側鎖の塩素化、臭素化又はヨウ素化は、ハロゲン元素との反応によって又はNCS、NBS若しくはNIS及び当業者によく知られた多くの他の試薬を用いて実施することができる。反応条件、試薬、化学量論及び置換パターンに応じてハロゲンは、-アミノアルキルスルホンアミドの芳香族側鎖の種々の位置に導入される。選択的ハロゲン/金属交換又は選択的水素/金属交換による金属化及びその後の広範囲にわたる求電子試薬との反応によって種々の置換基を芳香核に導入することができる(M. R. Grimmett, Heterocycles (1994) 37, 2087; V. D. Gardner et al., J. Heterocycl. Chem. (1984) 21, 121; D. Butler et al., J. Org. Chem. (1971) 36, 2542)。ハロゲン若しくはヒドロキシ基(それらのトリフレート又はノナフレートを経て)-又はアミノアルキルスルホンアミドの側鎖中に存在する第一級アミン(そのジアゾニウム塩を経て)-は遷移金属、すなわちパラジウム又はニッケル触媒又は銅塩及び例えば以下に参照する試薬を介して直接、又は対応するスタナン若しくはボロン酸に相互転換した後、例えば-CN、-CF₃、-C₂F₅、エーテル、酸、アミド、アミン、アルキル-又はアリール-基のような種々の他の官能基に転化することができる(F. Diederich, P. Stang, Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Wiley-VCH, 1998; 又はM. Beller, C. Bolm, Transition Metals for Organic Synthesis, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, Palladium Reagents and Catalysts, Wiley, 1996; J. Hartwig, Angew. Chem. (1998) 110, 2154; B. Yang, S. Buchwald, J. Organomet. Chem. (1999) 576, 125; T. Sakamoto, K. Ohsawa, J. Chem. Soc. Perkin Trans I (1999) 2323; D. Nichols, S. Frescas, D. Marona-Lewicka, X. Huang, B. Roth, G. Gudelsky, J. Nash, J. Med. Chem. (1994) 37, 4347; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, Tetrahedron Lett. (1998) 39, 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, Tetrahedron Lett. (1998) 39, 2933; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, The Stille Reaction, Wiley, 1994; F. Qing et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I (1997) 3053; S. Buchwald et al. J. Am. Chem. Soc. (2001) 123, 7727; S. Kang et al. Synlett (2002) 3, 427; S. Buchwald et al. Organic Lett. (2002) 4, 581; T. Fuchikami et al. Tetrahedron Lett. (1991) 32, 91; Q. Chen et al. Tetrahedron Lett. (1991) 32, 7689)。

【0055】

例えば、ニトロ基は、種々の還元剤、例えばスルフィド、ジチオナイト、複合水素化物によって又は触媒水素化によってアミノ基に還元することができる。また、ニトロ基の還元は式Iの化合物の合成における後の段階で実施することができ、そしてニトロ基のアミノ基への還元は、別の官能基上で実施する反応と同時に、例えばシアノ基のような基を硫化水素と反応させる時に又は基を水素化する時に行うこともできる。式IのG₁中に残基R₁₃を導入するには、次いで、アルキル化の標準的な方法に従って、例えば(置換された)アルキルハロゲン化物との反応によって又はアシル化の標準的な方法に従って、例えば活性カルボン酸誘導体、例えば酸塩化物、無水物、活性化されたエステル若しくは他のものとの反応による若しくは活性化剤の存在下でカルボン酸との反応によるカルボニル化合物の還元的アミノ化によって、又はスルホニル化の標準的な方法に従って、例えばスルホニルクロリドとの反応によってアミノ基を修飾することができる。

【0056】

アミノアルキルスルホンアミド中に存在するエステル基は、対応するカルボン酸に加水分解することができ、これは、活性化した後、次いで標準条件下でアミン又はアルコールと反応させてそれぞれアミド又はエステルを得ることができる。アミノアルキル-スルホンアミド中に存在するエステル基は、エステル交換によって他のエステルに転化することができる。また、適切なアミノアルキルスルホンアミドに結合したカルボン酸は、アルキ

10

20

30

40

50

ル化してエステルを得ることができる。アミノアルキルスルホンアミド誘導体に存在するエーテル基、例えばベンジルオキシ基又は他の容易に切断可能なエーテル基は、切断してヒドロキシ基を得ることができ、これを、次いで種々の剤、例えばエーテル化剤又はヒドロキシ基を他の基によって置き換え可能な活性化剤と反応させることができる。硫黄を含む基は、同様に反応させることができる。

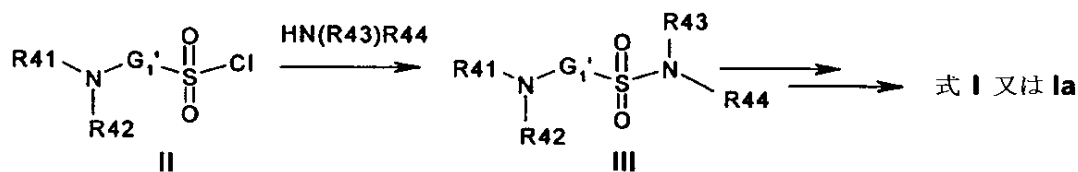
【0057】

官能基の転化について以前に挙げた反応は、さらに一般に有機化学のテキスト、例えば M. Smith, J. March, March's Advanced Organic Chemistry, Wiley - VCH, 2001及び論文、例えばHouben - Weyl, "Methoden der Organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany, 又は "Organic Reactions", John Wiley & Sons, New York, 又は R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", Wiley - VCH, 2nd ed (1999), B. Trost, I. Fleming (eds.) Comprehensive Organic Synthesis, Pergamon, 1991; A. Katritzky, C. Rees, E. Scriven Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Elsevier Science, 1996)に広範囲にわたって記載されており、これらの中に反応の詳細及び最初の出所文献を見出すことができる。この場合は官能基がアミノアルキルスルホンアミドに結合するという事実のため、ある種の場合、特別に反応条件を適応させる又は転化反応に原則として使用できる種々の試薬から特定の試薬を選択する、又は別途、所望の転化を実施するための特定の方法を採用する、例えば保護基の技術を用いることが必要になりうる。しかしながら、このような場合における適切な反応の変法及び反応条件を見出すことは、当業者にとってなんら問題はない。式Iの化合物中のアミノアルキルスルホンアミドに結合する残基中に存在する構造成分は、それ自体で当業者によく知られた方法を用いて下記に説明したような合成方法論を用いた連続的な反応工程によって、上記説明したように入手可能なアミノアルキルスルホンアミド誘導体に入ることができる。

【0058】

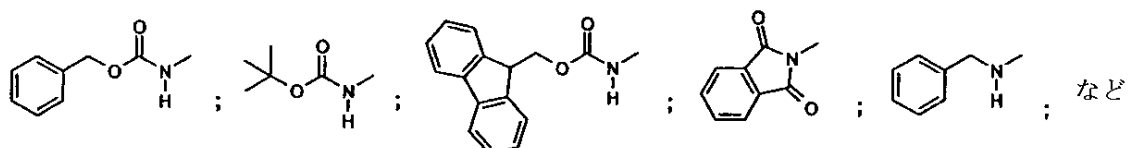
また、本発明は、式IIの化合物を式 $\text{HN}(\text{R}^{43})\text{R}^{44}$ の化合物と縮合して式IIIの化合物を得、そして式IIIの化合物を式I又はIaの化合物に場合により転化することからなる式Iの化合物の製造方法に関する。

【化15】



式中、残基 $\text{HN}(\text{R}^{43})\text{R}^{44}$ は、式Iに定義されたように $-\text{N}(\text{R}^3)\text{G}_2$ の意味を有し、ここにおいて $-\text{N}(\text{R}^{41})\text{R}^{42}$ は、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})$ -複素環の意味を有し、ここにおいて複素環はフラニル、フェニル、ピリジル、ピロリル又はチオフェニルから選ばれる群からの残基であり、そして R^1 及び V によって置換され、そしてここにおいて R^2 は式Iに定義された通りであり、又は場合により残基 $-\text{N}(\text{R}^{41})\text{R}^{42}$ は、前駆体基の意味し、これは式I又はIaの残基 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})$ -複素環に後で転化することができる。 $-\text{N}(\text{R}^{41})\text{R}^{42}$ が $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})$ -複素環の前駆体基である場合、 R^{41} 又は R^{42} は、窒素原子の保護に適した保護基の意味を有することができる (Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1991又はP. Kocienski, Protecting Groups, Thieme 1994を参照)、例えば残基 $-\text{N}(\text{R}^{41})\text{R}^{42}$ は

【化16】



の意味を有することができる。

【 0 0 5 9 】

従って、残基 -N(R⁴³)R⁴⁴は、それぞれ上記の -N(R³)G₂の意味を有することができ、又は残基R⁴³及びR⁴⁴中に加えて官能基は、最終的な基R³及びG₂に後で変換することができる基の形態で存在することもでき、すなわち官能基は前駆体基又は誘導体の形態、例えば保護された形態で存在することができる。式I又はIaの化合物を製造する過程で、それぞれの合成段階において望ましくない反応又は副反応を軽減又は防止する官能基を、後で所望の官能基に変換する前駆体基の形態で導入する、又は合成の課題に適した保護基の戦略によって一時的に官能基をブロックすることは一般に有利である又は必要であるといえる。このような戦略は、当業者によく知られている(例えばGreene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1991又はP. Kocienski, Protecting Groups, Thieme 1994参照)。前駆体基の例としては、シアノ基及びニトロ基を挙げることができる。シアノ基は後の段階でカルボン酸誘導体に若しくは還元によってアミノメチル基へ変換することができ、又はニトロ基は触媒水素化のような還元によってアミノ基に変換することができる。また、保護基は固相の意味を有することができ、そして固相からの切断は保護基の除去を表す。このような技術の使用は当業者に知られている(Burgess K (Ed.) Solid Phase Organic Synthesis, New York, Wiley, 2000)。

10

【 0 0 6 0 】

式II及びIIIの化合物中の残基 -N(R⁴¹)R⁴²は、最終的に式Iの所望の目的分子中に存在することになっている上記定義されたような基 -N(R²)C(O) - 複素環を表すことができ、又は基 -N(R²)C(O)複素環に後で変換することができる基、例えば官能基が保護された形態で存在する基 -N(R²)C(O)複素環の前駆体基若しくは誘導体を表すことができ、又はR⁴¹及びR⁴²は、相互に独立して水素原子若しくはアミノアルキルスルホニル誘導体の窒素原子の保護基を表すことができる。同じように、式II及びIIIにおけるG₁'中のアルキル鎖に結合した残基R¹³'は、上記定義されたように式I中のR¹³の対応する定義を有するが、式Iの化合物の合成では、これらの残基は、原則として式IIの化合物と式HN(R⁴³)R⁴⁴の化合物とを縮合して式IIIの化合物を得る段階で、前駆体基の形態で又は保護された形態で存在することもできる。

20

【 0 0 6 1 】

式IIの化合物は、通常、対応するスルホン酸からホスゲン、塩化チオニル若しくは五塩化リン(触媒量DMFの存在下)又はスルホン酸の塩素化のための他の標準試薬で処理することによって標準的な方法により製造することができる。

30

【 0 0 6 2 】

式Iのアミノアルキルスルホンアミド中に存在する残基 -C(O) - 複素環 - R¹及びR²、又は式IIのアミノアルキルスルホニル誘導体中に存在する残基R⁴¹及びR⁴²、又は残基 -C(O) - 複素環 - R¹、R²、R⁴¹若しくはR⁴²内の官能基が保護された形態若しくは前駆体基の形態で存在する残基が、前の段階中に、例えばアミノアルキルスルホンアミドの合成中にすでに導入されてなかった場合、これらの残基は、例えばアミノアルキルスルホニル誘導体の窒素原子をN - アルキル化、還元的アミノ化、N - アリール化、N - アシル化又はN - スルホニル化するための当業者によく知られている慣用の文献の方法によってアミノアルキルスルホンアミド系に導入することができる。例えば式I又はIaの化合物を最終的に製造するための置換されたチオフェンカルボン酸誘導体を用いた窒素原子のN - アシル化は、例えばペプチド合成に用いる一般的なカップリング試薬によって標準条件下で実施することができる。このようなカップリング試薬は、例えばカルボジイミド、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)又はジイソプロピルカルボジイミド、カルボニルジアゾール、例えばカルボニルジイミダゾール(CDI)及び同様の試薬、プロピルホスホン酸無水物、O - ((シアノ(エトキシカルボニル) - メチレン)アミノ) - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TOTU)、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 - ヘキサフルオロホスフェート(HATU)、ジエチルホスホリルシアニド(DEPC)又はビス - (2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル) - ホスホリルクロリド(BOP - Cl)及び多くの他のものである。また、N - アシル化は、対応する酸塩化物、 - フッ化物

40

50

又は - 臭化物又は対応する無水物との反応によって実施することができる。

【0063】

上述の通り、 G_1 中の残基 R^{13} は、例えば上記のアミノアルキルスルホニル系のデノボ合成によって式IIのアミノアルキルスルホニル誘導体の段階で存在することができる。別法として、残基 $R^{13'}$ は、強塩基、例えばLDA又はNaHを用いた脱プロトン化、そしてその後の求電子試薬との反応によって式IIIのスルホンアミド誘導体に導入することができる。式II中の G_1 'に結合しているこれらの残基 $R^{13'}$ は、上記定義された通り式I中の R^{13} の対応する定義を有するか、又はそれらは式Iの残基 R^{13} に最終的に変換することができる前駆体基の意味を有することができる。

【0064】

好ましい方法としては実施例に記載されたものが含まれるが、それらに限定されるわけではない。

【0065】

本発明の化合物は、血液凝固酵素第Xa因子の活性を阻害するセリンプロテアーゼ阻害剤である。それは、阻害が望ましくない他のプロテアーゼの活性を実質的に阻害しないため、特異的なセリンプロテアーゼ阻害剤である。式I又はIaの化合物の活性は、例えば下記のアッセイ又は当業者に知られた他のアッセイで測定することができる。第Xa因子阻害に関して、本発明の好ましい実施態様は、下記のアッセイで測定するように、付随して第VI Ia因子の阻害を伴う又は伴うことなく第Xa因子阻害について $K_i < 1 \text{ mM}$ を有し、そして凝固及びフィブリン溶解に含まれる阻害が望ましくない他のプロテアーゼの活性を実質的に阻害しない(同じ濃度の阻害剤を用いる)ことが好ましい化合物を含む。本発明の化合物は、プロトンピナーゼ複合体内で直接、すなわち可溶性のサブユニットとして、又は第Xa因子がプロトンピナーゼ複合体に集合するのを阻害することによって間接的に第Xa因子の触媒活性を阻害する。

【0066】

第Xa因子の阻害剤として、式I又はIaの化合物及びそれらの生理学上許容しうる塩及びそれらのプロドラッグは、一般に第Xa因子の活性が役割を果たす若しくは望ましくない範囲にある、若しくは第Xa因子を阻害する若しくはその活性を減少させることによって有利に影響を与えることができる状態の治療及び予防、又は第Xa因子の阻害若しくはその活性における減少が医師によって望まれる予防、緩和若しくは治療に適切である。第Xa因子の阻害は血液凝固及びフィブリン溶解に影響するため、式I又はIaの化合物及びそれらの生理学上許容しうる塩及びそれらのプロドラッグは、一般に血液凝固の軽減、又は血液凝固系の活性が役割を果たす若しくは望ましくない範囲にある、若しくは血液凝固を軽減することによって有利に影響を与えることができる状態の治療及び予防、又は血液凝固系の活性低下が医師によって望まれる予防、緩和若しくは治療に適切である。従って、本発明の具体的な主題は、特に個体における、有効量の式Iの化合物又はその生理学上許容しうる塩若しくはプロドラッグと同様に医薬製剤を投与することによる望ましくない血液凝固の減少又は阻害である。

【0067】

また、本発明は、第Xa因子を阻害する又は血液凝固、炎症反応若しくはフィブリン溶解に影響を与える又は上記若しくは下記の疾患を治療若しくは予防する医薬を製造するための式I又はIaの化合物及び/又はそれらの生理学上許容しうる塩及び/又はそれらのプロドラッグの使用に関する。また、本発明は、第Xa因子を阻害するため、又は血液凝固若しくはフィブリン溶解に影響を与えるため、又は記載した疾患を治療若しくは予防するため、例えば心臓血管障害、血栓塞栓性疾患若しくは再狭窄の治療及び予防に使用するための式I又はIaの化合物及び/又はそれらの生理学上許容しうる塩及び/又はそれらのプロドラッグの使用、並びに前記治療及び予防方法を含むこのような目的に狙いを定めた治療方法に関する。また、本発明は、少なくとも1つの式I又はIaの化合物及び/又はそれらの生理学上許容しうる塩及び/又はそれらのプロドラッグの有効量に加えて慣用の医薬

10

20

30

40

50

上許容しうる担体、すなわち1つ又はそれ以上の医薬上許容しうる担体物質又は賦形剤及び/又は補助物質又は添加剤を含んでなる医薬製剤(すなわち医薬組成物)に関する。

【0068】

また、本発明は、疾患状態、例えば異常血栓形成、急性心筋梗塞、不安定狭心症、血栓塞栓症、血栓溶解療法又は経皮的経管的冠動脈形成術(PTCA)に伴う急性の血管閉塞、一過性脳虚血発作、脳卒中、間欠跛行又は冠状動脈若しくは末梢血管のバイパス移植術、血管内腔狭窄、冠状動脈若しくは静脈血管形成術後の再狭窄、長期的な血液透析患者におけるバスキュラーアクセス開通性の維持、腹筋、膝若しくは股関節部の手術後に下肢静脈に生じる病理学的血栓形成、腹筋、膝及び股関節部の手術後に下肢静脈に生じる病理学的な血栓形成、肺血栓塞栓症の危険性、又は敗血症性ショックの際に血管系中に生じる全身性播種性血管凝固障害、ある種のウィルス感染又は癌の治療に関する。

10

【0069】

また、本発明の化合物は、炎症反応を軽減するために用いることができる。式I又はIaの化合物を用いることができる治療又は予防の具体的な障害の例は、冠状動脈性心疾患、心筋梗塞、狭心症、血管性の再狭窄、例えばPTCAのような血管形成術後の再狭窄、成人呼吸促進症候群、多臓器不全及び播種性血管内凝固障害である。手術に伴う関連した合併症の例は、手術後に生じることがある深部静脈及び近位静脈血栓症のような血栓症である。

【0070】

式I又はIaの化合物及びそれらの生理学上許容しうる塩及びそれらのプロドラッグは、治療又は予防のための医薬として動物、好ましくは哺乳動物、そして特にヒトに投与することができる。それらは、それら自体で、又は相互の混合物で又は医薬製剤の形態で投与することができ、それらは経腸的又は非経口投与が可能である。

20

【0071】

医薬は、例えば丸剤、錠剤、ラッカー掛け錠剤、コーティング錠、顆粒剤、硬質及び軟質ゼラチンカプセル剤、液剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤又はエアゾル混合物の形態で経口的に投与することができる。しかしながら、投与は、直腸に、例えば坐剤の形態で、又は非経口的に、例えば静脈内、筋内若しくは皮下に、注射液若しくは輸液、マイクロカプセル、インプラント若しくはロッドの形態で又は経皮的に若しくは局所的に、例えば軟膏、液剤若しくはチンキ剤の形態で、又は他のやり方で、例えばエアゾル剤若しくは鼻内スプレーの形態で実施することもできる。

30

【0072】

本発明の医薬製剤は、それ自体知られており、当業者によく知られたやり方で製造され、式I又はIaの化合物及び/又はその(それらの)生理学上許容しうる塩及び/又はその(それらの)プロドラッグに加えて医薬上許容しうる不活性無機及び/又は有機担体が用いられる。丸剤、錠剤、コーティング錠及び硬質ゼラチンカプセルを製造するには、例えばラクトース、コーンスターチ又はその誘導體、タルク、ステアリン酸又はその塩、などを使用することができる。軟質ゼラチンカプセル及び坐剤用の担体は、例えば脂肪、ワックス、半固体及び液体のポリオール、天然又は硬化油、などである。液剤、例えば注射液、又は乳剤又はシロップ剤の製造に適した担体は、例えば水、生理食塩水、アルコール、グリセロール、ポリオール、スクロース、転化糖、グルコース、植物油、などである。マイクロカプセル、インプラント又はロッドに適した担体は、例えばグリコール酸及び乳酸のコポリマーである。医薬製剤は、通常、式I又はIaの化合物及び/又はは、それらの生理学上許容しうる塩及び/又はそれらのプロドラッグ約0.5%~90質量%を含む。医薬製剤中の式I又はIaの活性成分及び/又はその生理学上許容しうる塩及び/又はそのプロドラッグの量は、通常、約0.5mgから約1000mgまで、好ましくは約1mgから約500mgまでである。

40

【0073】

式I又はIaの活性成分及び/又はそれらの生理学上許容しうる塩及び/又はプロドラッグおよび担体物質に加えて、医薬製剤は、例えば充填剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、湿潤剤、安定剤、乳化剤、保存剤、甘味料、着色剤、香味料、芳香剤、増粘剤、希釈剤、緩衝

50

物質、溶媒、可溶化剤、貯蔵効果を得るための薬剤、浸透圧を変えるための塩、コーティング剤又は抗酸化剤のような添加剤を含むことができる。また、それは2つ又はそれ以上の式I又はIaの化合物、及び/又はそれらの生理学上許容しうる塩及び/又はそれらのプロドラッグを含むことができる。医薬製剤が2つ又はそれ以上の式I又はIaの化合物を含む場合、個々の化合物の選択は、医薬製剤の具体的な全体の薬理的プロファイルに狙いを定めることができる。例えば、より短い作用持続を有する非常に強力な化合物は、より低い効力の長時間作用性の化合物と合わせることができる。式I又はIaの化合物における置換基の選択に関して許容される柔軟性により化合物の生物学的及び物理化学的性質を非常に広く制御することができ、そのため、このような所望の化合物の選択が可能となる。さらにまた、少なくとも1つの式I又はIaの化合物及び/又は生理学上許容しうる塩及び/又はそのプロドラッグに加えて医薬製剤は1つ又はそれ以上の他の治療上又は予防上活性化成分を含むこともできる。

10

【0074】

式I又はIaの化合物を用いる場合、用量は、広い範囲内で、そして慣用の通り、医師に知られたように、個々の場合に個人の状態に適するように変化しうる。それは、例えば、使用する具体的な化合物、治療する疾患の性質及びひどさ、投与方式及びスケジュール、又は急性若しくは慢性状態を治療するかどうか又は予防を実施するかどうかにより左右される。適当な投与量は、医学分野でよく知られた臨床的アプローチを用いて確認することができる。一般に、体重約75kgの成人で所望の結果を達成するための日用量は、0.01mg/kgから100mg/kgまで、好ましくは0.1mg/kgから50mg/kgまで、特に0.1mg/kgから10mg/kgまでである(各場合、体重kg当たりのmg)。日用量は、特に比較的多い量を投与する場合、いくつかの、例えば2、3又は4回の投与に分割することができる。通常、個々の挙動に応じて、記載した日用量から上方に又は下方に逸脱する必要がある。

20

【0075】

また、式I又はIaの化合物は、個体の外で抗凝固剤として都合よく使用することができる。例えば、本発明の化合物の有効量を新たに採血した血液試料と接触させて血液試料の凝固を防止することができる。さらに、式I又はIaの化合物又はその塩は、診断目的で、例えば試験管内診断において、及び生化学的研究における補助剤として使用することができる。例えば、式I又はIaの化合物は、アッセイにおいて第Xa因子の存在を確認するために又は実質的に精製された形態で第Xa因子を単離するために使用することができる。本発明の化合物は、例えば放射性同位元素で標識化することができ、そして第Xa因子に結合した標識化合物は、次いで特定の標識を検出するための有用な常法を用いて検出される。従って、式I又はIaの化合物又はその塩は、生体内、試験管内、又は生体外で第Xa因子活性の位置又は量を検出するプローブとして使用することができる。

30

【0076】

さらにまた、式I又はIaの化合物は、例えば置換基の導入又は官能基の修飾によって式I又はIaの化合物から入手可能である他の化合物、特に他の医薬活性成分を製造するための合成中間体として使用することができる。

【0077】

本発明に有用な化合物を製造するための一般的な合成順序を以下の実施例で説明する。本発明の種々の態様について、説明及び実際の方法の両方を、必要に応じて記載する。以下の実施例は、本発明を単に説明するだけのものであって、本発明をその範囲又は精神のいずれにおいても制限するものではない。当業者は、本発明の化合物を合成するために実施例に記載された条件及び方法の知られている別のものを使用できることを容易に理解する。

40

【0078】

本発明の種々の実施態様の活性に実質的に影響を及ぼさない変更は、本明細書に開示された発明の範囲内に含まれることが理解される。従って、以下の実施例は説明するためのものであって本発明を制限するものではない。

【0079】

50

実施例

化合物の合成の最終段階においてトリフルオロ酢酸、ギ酸又は酢酸のような酸を用いる場合、例えばトリフルオロ酢酸を用いてtBu基を除去する場合、又はこのような酸を含む溶離剤を用いてクロマトグラフィによって化合物を精製する場合、いくつかの場合、処理方法、例えば凍結乾燥法の詳細に応じて、化合物は部分的に又は完全に、使用した酸の塩の形態、例えば酢酸塩、ギ酸塩又はトリフルオロ酢酸塩又は塩酸塩の形態で得られた。

【 0 0 8 0 】

使用した略語：

tert - ブチル	tBu	
2,2' - ビス(ジフェニルホスフィノ - 1,1' - ビナフチル	Binap	10
ビス - (オキソ - 3 - オキサゾリジニル) - ホスホリルクロリド	BOP - Cl	
ジベンジリデンアセトン	dba	
ジクロロメタン	DCM	
ジシクロヘキシル - カルボジイミド	DCC	
ジエチルホスホリルシアニド	DEPC	
ジイソプロピルエチルアミン	DIPEA	
4 - ジメチルアミノピリジン	DMAP	
N,N - ジメチルホルムアミド	DMF	
ジメチルスルホキシド	DMSO	
1,1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	DPPF	20
0 - (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 - ヘキサフルオロホスフェート	HATU	
リチウムジイソプロピルアミド	LDA	
N - プロモスクシンイミド	NBS	
N - クロロスクシンイミド	NC	
N - ヨードスクシンイミド	NIS	
N - エチルモルホリン	NEM	
メタノール	MeOH	
室温 20 ~ 25	RT	
飽和した	sat .	30
テトラヒドロフラン	THF	
トリフルオロ酢酸	TFA	
0 - ((エトキシカルボニル)シアノメチレンアミノ) - N,N,N',N' -		
テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート	TOTU	

【 0 0 8 1 】

実施例 1 : 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸[2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル)スルファモイル] - エチル] - アミド

i) 2 - (1,3 - ジオキソ - 1,3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - エタンスルホン酸(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド

1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルアミン(商業的に入手可能又はEP 1479676に記載の通り入手可能)1.00 g (7.032mmol)をジクロロメタン100mlに溶解した。続いてジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)1.38ml(1.1当量)及び2 - (1,3 - ジオキソ - 1,3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - エタンスルホンクロリド(商業的に入手可能)2.12 g (1.1当量)を加えた。生成した混合物を室温で5時間攪拌した。転化が完了した後、混合物をジクロロメタン100mlで希釈して水150mlで洗浄した。次いで、有機相を半飽和NaHCO₃溶液100ml、そして最終的にブラインで洗浄した。無水MgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させて除去して薄黄色のフォームとして粗2 - (1,3 - ジオキソ - 1,3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - エタンスルホン酸(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミドを得た。収量 : 2.48 g MS(ES⁺) : m/e = 380

【 0 0 8 2 】

ii) 2 - アミノ - エタンスルホン酸(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド

粗2 - (1,3 - ジオキソ - 1,3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - エタンスルホン酸(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド2.48 g (6.53mmol)をエタノール100mlに溶解した。THF中の1Mヒドラジン溶液65.3ml(10当量)及びp - トルエンスルホン酸124mg(0.1当量)を加えた。生成した混合物を60 で72時間撹拌した。形成された沈殿を濾去した。濾液を減圧下で濃縮した。生成した残留物をDMF200mlと共に3回共蒸留して過剰のヒドラジンを除去した。粗2 - アミノ - エタンスルホン酸(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミドを無色の油として得た。収量：2.00 g MS(ES⁺) : m/e = 250

【 0 0 8 3 】

iii) 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸[2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - アミドDMF50ml中の5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸1.87 g (1.75当量)の溶液にHATU 4.39 g (1.75当量)及びDIPEA 3.35ml(3当量)を加えた。生成した混合物を室温で30分間撹拌した。続いてDMF 20ml中の2 - アミノ - エタンスルホン酸(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド1.64 g (6.58mmol)及びDIPEA 1.11ml(1当量)の溶液を加えた。生成した混合物を室温で一夜撹拌し、そして減圧下で濃縮した。生成した残留物を酢酸エチルに溶解して濾過した。濾液を飽和NaHCO₃溶液で洗浄した。次いで、生成物を0.1N HCl - 溶液で処理して水相に抽出した。水相を分離し、次いで飽和NaHCO₃溶液で処理してpHを ~ 9 に調整し、続いて酢酸エチルで再抽出して生成物を有機相中に戻した。減圧下で濃縮して粗5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸[2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - アミドを得た。最終的な精製を分取RP - HPLC(CH₃CN / H₂O勾配 + 0.1% TFA)によって実施した。凍結乾燥し、その塩酸塩へ変換して標題化合物を無色の非晶質固形物として得た。収量：1.76 g MS(ES⁺) : m/e = 394 , クロロパターン

【 0 0 8 4 】

また、5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸[2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - アミドは、5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニルクロリドを2 - アミノエタンスルホン酸(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミドと反応させることによって製造することもできる：

iv) 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸[2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - アミド

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸8.2 g (50.4mmol)を塩化チオニル26ml(7当量)中に懸濁し、生成した混合物を1時間還流した。反応混合物を減圧下で濃縮し、そして生成した残留物をトルエン150mlと共に3回共蒸留して粗5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニルクロリド9.64 g を得た。上で得た粗5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニルクロリド9.64 g (38.7mmol)を無水ジクロロメタン300mlに溶解して4 に冷却した。その温度でDIPEA8.5ml(1.3当量)及びジクロロメタン20ml中の9.1 g (1.3当量)の2 - アミノ - エタンスルホン酸(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミドの溶液を加えた。反応混合物を室温に加温させて2時間後、反応混合物を飽和NaHCO₃溶液100mlで洗浄した。相分離した後、有機層を無水MgSO₄で乾燥して減圧下で濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ(溶離剤：酢酸エチル/メタノール)によって最終的に精製して無色の固形物として純粋な5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸[2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - アミドを得た。収量：8.5 g MS(ES⁺) : m/e = 394 , クロロパターン

【 0 0 8 5 】

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸[2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - アミドについてはいくつかの結晶質塩：例えば塩酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩を得ることができる。

結晶質フマル酸塩は、以下のように製造した：

v) 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸[2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - アミドフマル酸塩：

10

20

30

40

50

純粋な5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸[2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルスルファモイル)-エチル]-アミド300mg(0.76mmol)をアセトン1.5mlに溶解した。アセトン3ml及び水0.1mlの混合物に溶解したフマル酸88.4mg(1当量)を滴加した。48時間後、形成された沈殿を濾去し、冷アセトン3mlで洗浄した。濾過残留物を真空下、35で乾燥し、結晶質5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸[2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルスルファモイル)-エチル]-アミドフマル酸塩を得た。収量：226mg

【0086】

実施例2：5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸[2-(1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イルスルファモイル)-エチル]-アミド

i) 2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタンスルホン酸(1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

10

実施例1 i)の記載と類似の方法によって1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イルアミン(EP 1479676に記載の通り入手可能)154mg(1.1mmol)及び2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタンスルホニルクロリド300mg(1当量)から出発して2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタンスルホン酸(1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミドを製造した。生成物は無色のフォームとして粗製形態で得た。収量：396mg MS(ES⁺):m/e = 378

【0087】

ii) 2-アミノ-エタンスルホン酸(1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

20

実施例1 ii)の記載と類似の方法によって粗2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタンスルホン酸(1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド395mg(1.05mmol)から出発して2-アミノ-エタンスルホン酸(1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミドを製造した。生成物は無色の油として得た。収量：429mg MS(ES⁺):m/e = 248

【0088】

iii) 5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸[2-(1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イルスルファモイル)-エチル]-アミド

実施例1 iii)の記載と類似の方法によって5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸339mg(2当量)及び2-アミノ-エタンスルホン酸(1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド258mg(1.04mmol)から出発して5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸[2-(1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イルスルファモイル)-エチル]-アミドを製造した。分取RP-HPLC(CH₃CN/H₂O勾配+0.1% TFA)によって最終的に精製して純粋な5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸[2-(1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イルスルファモイル)-エチル]-アミドを得た。標題化合物は、そのトリフルオロ酢酸塩として無色の無定形物質の形態で得た。収量：148mg MS(ES⁺):m/e = 392, クロロパターン

30

【0089】

実施例3：5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸{2-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-メチルスルファモイル]-エチル}-アミド

i) (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-カルバミン酸エチルエステル

ジクロロメタン100ml中の1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルアミン二塩酸塩5.00g(23.2mmol)及びトリエチルアミン12.88ml(4当量)の溶液に温度調節下でクロロギ酸エチル2.22ml(1当量)を加えた。生成した混合物を室温で2.5時間攪拌した。転化が完了した後、混合物を水50mlで洗浄した。有機相を真空下で濃縮して無色の結晶物質として粗(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-カルバミン酸エチルエステルを得た。収量：4.15g MS(ES⁺):m/e = 215

40

【0090】

ii) (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-メチルアミン

冷却器を備えた乾燥三口フラスコに無水ジエチルエーテル100mlを入れた。LiAlH₄ 4.35g(6当量)を加え、混合物をアルゴン雰囲気下、室温で攪拌した。(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-カルバミン酸エチルエステル4.10g(19.13mmol)を注意深く少し

50

ずつ加え、生成した混合物を7時間還流した。転化が完了しなかったので、 LiAlH_4 1.00 g (~1.4当量)を加え、混合物をさらに2時間還流した。反応混合物をさまして水14mlを20分間かけて注意深く滴加した。混合物を水40ml及びジエチルエーテル50mlで希釈した。相を分離した。水相(懸濁液)を10%NaOH溶液で処理し、そしてジエチルエーテル100mlで2回洗浄した。有機相を合わせ、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。粗生成物を無色の油として得た。収量：2.91 g MS(ES^+) : m/e = 157

【0091】

iii) 2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタンスルホン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-メチルアミド

実施例1 i)の記載と類似の方法によって(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-メチルアミン171.3mg(1.1mmol)及び2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタンスルホニルクロリド300mg(1当量)から出発して2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタンスルホン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-メチルアミドを製造した。2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタンスルホン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-メチルアミドは、薄黄色のフォームとして得た。収量：385mg MS(ES^+) : m/e = 394

【0092】

iv) 2-アミノ-エタンスルホン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-メチルアミド

実施例1 ii)の記載と類似の方法によって2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタンスルホン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-メチルアミド385mg(0.98mmol)から出発して2-アミノ-エタンスルホン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-メチルアミドを製造した。生成物は黄色の油として得た。収量：482mg MS(ES^+) : m/e = 264

【0093】

v) 5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸{2-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-メチルスルファモイル]-エチル}-アミド

実施例1 iii)の記載と類似の方法によって5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸318mg(2当量)及び粗2-アミノ-エタンスルホン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-メチルアミド258mg(0.98mmol)から出発して5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸{2-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-メチルスルファモイル]-エチル}-アミドを製造した。最終的な精製は分取RP-HPLC($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 勾配+0.1% TFA)によって実施した。凍結乾燥してその塩酸塩へ変換した後、標題化合物を無色の非晶質固形物として得た。収量：103mg MS(ES^+) : m/e = 408, クロロパターン

【0094】

実施例4 : 5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸{2-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-スルファモイル]-エチル}-アミド

i) 2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタンスルホン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-アミド

DMF6ml中の2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタンスルホン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド448.2mg(1.18mmol)及び K_2CO_3 489.7mg(3当量)の懸濁液に2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート603.0mg(2.2当量)を加えた。反応混合物を室温で撹拌した。48時間(転化50%)後、混合物を酢酸エチル30mlで希釈し、水10mlで2回、そしてブラインで1回洗浄した。有機相を無水 MgSO_4 で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。最終的な精製は分取RP-HPLC($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 勾配+0.1% TFA)によって実施した。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。収量：156mg MS(ES^+) : m/e = 462

【0095】

ii) 2-アミノ-エタンスルホン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-アミド

2 - (1,3 - ジオキソ - 1,3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - エタンスルホン酸(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - アミド156.0 mg(0.27mmol)をMeOH5mlに溶解した。MeOH中の2Mメチルアミン溶液2.98ml(22当量)を加え、そして反応混合物を室温で20時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して粗2 - アミノ - エタンスルホン酸(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - アミドを得た。収量：90mg MS(ES⁺) : m/e = 332

【 0 0 9 6 】

iii) 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - スルファモイル] - エチル } - アミド

粗2 - アミノ - エタンスルホン酸(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - アミド113.0mg(0.34mmol)、5 - クロロチオフェン - 2 - カルボン酸55.5mg(1当量)、TOTU 134.3mg(1.2当量)及びトリエチルアミン113.4 μ l(2.4当量)をDMF3mlに溶解し、そして室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、そして分取RP - HPLC(CH₃CN / H₂O勾配 + 0.1% TFA)によって精製した。生成物はトリフルオロ酢酸塩として白色の非晶質物質の形態で得た。収量：70mg MS(ES⁺) : m/e = 476, クロロパターン

【 0 0 9 7 】

実施例 5 : 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [2 - (3,4,5,6 - テトラヒドロ - 2H - [1,4']ピピリジニル - 4 - イル)スルファモイル] - エチル] - アミド

i) 2 - (1,3 - ジオキソ - 1,3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - エタンスルホン酸(3,4,5,6 - テトラヒドロ - 2H - [1,4']ピピリジニル - 4 - イル) - アミド

実施例 1 i)の記載と類似の方法によって3,4,5,6 - テトラヒドロ - 2H - [1,4']ピピリジニル - 4 - イルアミン638mg(3.6mmol)及び2 - (1,3 - ジオキソ - 1,3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - エタンスルホン酸クロリド985mg(1当量)から出発して2 - (1,3 - ジオキソ - 1,3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - エタンスルホン酸(3,4,5,6 - テトラヒドロ - 2H[1,4']ピピリジニル - 4 - イル) - アミドを製造した。生成物は、黄色のフォームとして粗製形態で得た。収量：860mg MS(ES⁺) : m/e = 415

【 0 0 9 8 】

ii) 2 - アミノエタンスルホン酸(3,4,5,6 - テトラヒドロ - 2H - [1,4']ピピリジニル - 4 - イル) - アミド

実施例 1 ii)の記載と類似の方法によって粗2 - (1,3 - ジオキソ - 1,3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - エタンスルホン酸(3,4,5,6 - テトラヒドロ - 2H - [1,4']ピピリジニル - 4 - イル) - アミド860mg(2.08mmol)から出発して2 - アミノ - エタンスルホン酸(3,4,5,6 - テトラヒドロ - 2H - [1,4']ピピリジニル - 4 - イル) - アミドを製造した。生成物は無色の油として得た。収量：590mg MS(ES⁺) : m/e = 285

【 0 0 9 9 】

iii) 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [2 - (3,4,5,6 - テトラヒドロ - 2H - [1,4']ピピリジニル - 4イル)スルファモイル] - エチル] - アミド

DMF10ml中の5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸337mg(1.0当量)の溶液にHATU 789mg(1.0当量)及びDIPEA 706 μ l(2当量)を加えた。生成した混合物を室温で30分間攪拌した。続いてDMF 5 ml中の2 - アミノ - エタンスルホン酸(3,4,5,6 - テトラヒドロ - 2H - [1,4']ピピリジニル - 4 - イル) - アミド590mg(2.08mmol)及びDIPEA 353 μ l(1当量)の溶液を加え、生成した混合物を室温で一晩攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。生成した残留物をジクロロメタン10mlに溶解し、そして飽和NaHCO₃溶液及びブラインで洗浄した。有機相を無水MgSO₄で乾燥して減圧下で濃縮した。最終的な精製は分取RP - HPLC(CH₃CN / H₂O勾配 + 0.1% TFA)によって実施した。標題化合物は、そのトリフルオロ酢酸塩として無色の無定形物質の形態で得た。収量：250mg MS(ES⁺) : m/e = 429, クロロパターン

【 0 1 0 0 】

実施例 6 : 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [2 - (アゼチジン - 3 - イル)スルファモイル] - エチル] - アミド

i) 3 - [2 - (1,3 - ジオキソ - 1,3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - エタンスルホニルアミノ] - アゼチジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

実施例 1 i) の記載と類似の方法によって3 - アミノ - アゼチジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル189mg(1.1mmol)及び2 - (1,3 - ジオキソ - 1,3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - エタンスルホニルクロリド300mg(1当量)から出発して3 - [2 - (1,3 - ジオキソ - 1,3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - エタンスルホニルアミノ] - アゼチジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルを製造した。生成物は薄黄色のフォームとして粗製形態で得た。収量：480mg MS(ES⁺) : m/e = 410

【0101】

ii) 3 - (2 - アミノ - エタンスルホニルアミノ) - アゼチジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

10

実施例 1 ii) の記載と類似の方法によって粗3 - [2 - (1,3 - ジオキソ - 1,3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - エタンスルホニルアミノ] - アゼチジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル448mg(1.1mmol)から出発して3 - (2 - アミノ - エタンスルホニルアミノ) - アゼチジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルを製造した。生成物は無色の油として得た。収量：412mg MS(ES⁺) : m/e = 280

【0102】

iii) 3 - {2 - [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - エタンスルホニルアミノ} - アゼチジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

実施例 5 iii) の記載と類似の方法によって5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸240mg(1.3当量)及び3 - (2 - アミノエタンスルホニルアミノ) - アゼチジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル308mg(1.1mmol)から出発して3 - {2 - [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - エタンスルホニルアミノ} - アゼチジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルを製造した。分取RP - HPLC(CH₃CN / H₂O勾配 + 0.1% TFA)により最終的に精製して純粋な3 - {2 - [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - エタンスルホニルアミノ} - アゼチジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルを得た。標題化合物は無色の無定形物質の形態で得た。収量：200mg MS(ES⁺) : m/e = 424, クロロパターン

20

【0103】

iv) 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸[2 - (アゼチジン - 3 - イルスルファモイル) - エチル] - アミド

30

3 - {2 - [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - エタンスルホニルアミノ} - アゼチジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル200mg(0.47mmol)をジオキサン中の4M HCl - 溶液10mlに溶解した。室温で24時間攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をCH₃CNに取り(digerate)、濾過し、そしてCH₃CNで2回洗浄した。40 °Cで一夜乾燥した後、標題化合物をその塩酸塩として無色の結晶質物質の形態で単離した。収量：138mg MS(ES⁺) : m/e = 324, クロロパターン

【0104】

実施例 7 : 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸[2 - (1 - イソプロピル - アゼチジン - 3 - イルスルファモイル) - エチル] - アミド

40

2 - プロモプロパン85.3 mg(5当量)をDMF 5 ml中の5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸[2 - (アゼチジン - 3 - イルスルファモイル) - エチル] - アミド塩酸塩50mg(0.14mmol)及びK₂CO₃ 38mg(2当量)の混合物に加えた。生成した混合物を70 °Cで2時間攪拌し、次いでジクロロメタン15mlで希釈し、そして飽和NaHCO₃溶液3 mlで洗浄した。有機相を無水MgSO₄で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。分取RP - HPLC(CH₃CN / H₂O勾配 + 0.1% TFA)によって最終的に精製して純粋な5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸[2 - (1 - イソプロピル - アゼチジン - 3 - イルスルファモイル) - エチル] - アミドを得た。標題化合物はそのトリフルオロ酢酸塩として無色の無定形物質の形態で得た。収量：8mg MS(ES⁺) : m/e = 366, クロロパターン

【0105】

50

実施例 8 : 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [2 - (4 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イルスルファモイル) - エチル] - アミド

i) 2 - (1,3 - ジオキソ - 1,3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - エタンスルホン酸 (4 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イル) - アミド

実施例 1 i) の記載と類似の方法によって 4 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イルアミン 140 mg (0.73 mmol) 及び 2 - (1,3 - ジオキソ - 1,3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - エタンスルホニルクロリド 200 mg (1 当量) から出発して 2 - (1,3 - ジオキソ - 1,3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - エタンスルホン酸 (4 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イル) - アミドを製造した。生成物は薄黄色のフォームとして粗製形態で得た。収量 : 323 mg MS(ES⁺) : m/e = 429

10

ii) 2 - アミノ - エタンスルホン酸 (4 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イル) - アミド

実施例 1 ii) の記載と類似の方法によって粗 2 - (1,3 - ジオキソ - 1,3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - エタンスルホン酸 (4 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イル) - アミド 313 mg (0.73 mmol) から出発して 2 - アミノ - エタンスルホン酸 (4 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イル) - アミドを製造した。生成物は無色の油として得た。収量 : 183 mg MS(ES⁺) : m/e = 299

iii) 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [2 - (4 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イルスルファモイル) - エチル] - アミド

実施例 5 iii) の記載と類似の方法によって 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 100 mg (1 当量) 及び 2 - アミノ - エタンスルホン酸 (4 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イル) - アミド 183 mg (0.61 mmol) から出発して 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [2 - (4 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イルスルファモイル) - エチル] - アミドを製造した。分取 RP - HPLC (CH₃CN / H₂O 勾配 + 0.1% TFA) によって最終的に精製して純粋な 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [2 - (4 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イルスルファモイル) - エチル] - アミドを得た。標題化合物はそのトリフルオロ酢酸塩として無色の無定形物質の形態で得た。収量 : 41 mg MS(ES⁺) : m/e = 443, クロロパターン

20

【 0 1 0 6 】

実施例 9 : 5 - ブロモ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - アミド

DMF 3 ml 中の 5 - ブロモ - チオフェン - 2 - カルボン酸 137 mg (1.1 当量) の溶液に HATU 251 mg (1.1 当量) 及び DIPEA 306 μ l (3 当量) を加えた。生成した混合物を室温で 30 分間攪拌した。続いて DMF 2 ml 中の 150 mg (0.60 mmol) の 2 - アミノ - エタンスルホン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド 及び DIPEA 102 μ l (1 当量) の溶液を加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。生成した残留物をジクロロメタン 10 ml に溶解し、そして飽和 NaHCO₃ 溶液及びブラインで洗浄した。有機相を無水 MgSO₄ で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。分取 RP - HPLC (CH₃CN / H₂O 勾配 + 0.1% TFA) によって最終的な精製を実施した。トリフルオロ酢酸塩として生成物を得た。収量 : 152 mg MS(ES⁺) : m/e = 438, ブロモパターン

30

【 0 1 0 7 】

実施例 10 : 5 - メチル - チオフェン - 2 - カルボン酸 [2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - アミド

実施例 9 の記載と類似の方法によって 5 - メチルチオフェン - 2 - カルボン酸 94 mg (1.1 当量) 及び 2 - アミノ - エタンスルホン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド 150 mg (0.60 mmol) から出発して 5 - メチル - チオフェン - 2 - カルボン酸 [2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - アミドを製造した。分取 RP - HPLC (CH₃CN / H₂O 勾配 + 0.1% TFA) によって最終的に精製して純粋な 5 - メチルチオフェン - 2 - カルボン酸 [2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - アミドを得た。標題化合物はそのトリフルオロ酢酸塩として無色の無定形物質の形態で得、それは時間が経つにつれて吸湿性になった。収量 : 140 mg MS(ES⁺) : m/e = 374

40

【 0 1 0 8 】

50

実施例11：5 - ブロモ - フラン - 2 - カルボン酸[2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - アミド

実施例9の記載と類似の方法によって5 - ブロモ - フラン - 2 - カルボン酸126mg(1.1当量)及び2 - アミノエタンスルホン酸(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド150mg(0.60mmol)から出発して5 - ブロモ - フラン - 2 - カルボン酸[2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - アミドを製造した。分取RP - HPLC(CH₃CN / H₂O勾配 + 0.1% TFA)によって最終的に精製して純粋な5 - ブロモ - フラン - 2 - カルボン酸[2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - アミドを得た。標題化合物はそのトリフルオロ酢酸塩として無色の無定形物質の形態で得た。収量：121mg MS(ES⁺) : m/e = 422, ブロモパターン

10

【0109】

実施例12：4 - クロロ - N - [2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - ベンズアミド

実施例9の記載と類似の方法によって4 - クロロ安息香酸104mg(1.1当量)及び2 - アミノ - エタンスルホン酸(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド150mg(0.60mmol)から出発して4 - クロロ - N - [2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - ベンズアミドを製造した。分取RP - HPLC(CH₃CN / H₂O勾配 + 0.1% TFA)によって最終的に精製して純粋な4 - クロロ - N - [2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - ベンズアミドを得た。標題化合物はそのトリフルオロ酢酸塩として無色の無定形物質の形態で得た。収量：90mg MS(ES⁺) : m/e = 388, クロロパターン

20

【0110】

実施例13：5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸[2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - アミド

実施例9の記載と類似の方法によって5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸104mg(1.1当量)及び150mg(0.60mmol)の2 - アミノ - エタンスルホン酸(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミドから出発して5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸[2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - アミドを製造した。分取RP - HPLC(CH₃CN / H₂O勾配 + 0.1% TFA)によって最終的に精製して純粋な5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸[2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - アミドを得た。標題化合物は、そのトリフルオロ酢酸塩として無色の無定形物質の形態で得た。収量：60mg MS(ES⁺) : m/e = 389, クロロパターン

30

【0111】

実施例14：3 - クロロ - N - [2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - ベンズアミド

実施例9の記載と類似の方法によって3 - クロロ安息香酸104mg(1.1当量)及び2 - アミノ - エタンスルホン酸(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド150mg(0.60mmol)から出発して3 - クロロ - N - [2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - ベンズアミドを製造した。分取RP - HPLC(CH₃CN / H₂O勾配 + 0.1% TFA)によって最終的に精製して純粋な3 - クロロ - N - [2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - ベンズアミドを得た。標題化合物は、そのトリフルオロ酢酸塩として無色の無定形物質の形態で得た。収量：133mg MS(ES⁺) : m/e = 388, クロロパターン

40

【0112】

実施例15：5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - (2 - メトキシ - エチル) - スルファモイル] - エチル } - アミド

1 - ブロモ - 2 - メトキシ - エタン215 μ l (1当量)をDMF 25ml中の5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸[2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - アミド900mg(2.29mol)及びCs₂CO₃ 1.49 g (2当量)の混合物に加えた。生成した混合物を80 で7時間攪拌した。さらなるCs₂CO₃ 372mg(0.5当量)及び1 - ブロモ - 2 - メトキ

50

シ - エタン107 μ l (0.5当量)を加え、そして反応混合物を80 でさらに7時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を濾過して減圧下で濃縮した。分取RP - HPLC(CH₃CN / H₂O勾配 + 0.1% TFA)によって最終的に精製して純粋な5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 {2 - [(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - (2 - メトキシ - エチル) - スルファモイル] - エチル} - アミドをそのトリフルオロ酢酸塩として得た。生成物をジクロロメタンに溶解し、そして飽和NaHCO₃溶液で処理した。相分離した後、有機相を濃縮し、そして生成した残留物を、フマル酸1当量を含む水に溶解した。凍結乾燥して標題化合物をそのフマル酸塩として無色の無定形物質の形態で得た。収量：800mg MS(ES⁺) : m/e = 452, クロロパターン

【0113】

実施例16：5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 {2 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル} - アミド

i) 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 {2 - [[2 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - エチル] - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル} - アミド

実施例15の記載と類似の方法によって(2 - ブロモ - エトキシ) - tert - ブチル - ジメチルシラン2.3ml (3.5当量)及び1.2 g (3.05mmol)5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル)スルファモイル] - エチル} - アミドから出発して5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 {2 - [[2 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - エチル] - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル} - アミドを製造した。5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 {2 - [[2 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - エチル] - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル} - アミドを粗製物質として得、それはさらに変換するのに十分に純粋であった。収量：1.65 g MS(ES⁺) : m/e = 552, クロロパターン

ii) 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 {2 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル} - アミド

粗5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 {2 - [[2 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - エチル] - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル} - アミド1.65 g (2.99mmol)をメタノール50mlに溶解した。1M水性HCl - 溶液の6 mlを加え、そして生成した混合物を室温で48時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。分取RP - HPLC(CH₃CN / H₂O勾配 + 0.1% TFA)によって最終的に精製して純粋な5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 {2 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル} - アミドをそのトリフルオロ酢酸塩として得た。生成物をジクロロメタンに溶解し、そして飽和NaHCO₃溶液で処理した。相分離した後、有機相を濃縮し、そして生成した残留物を、フマル酸1当量を含む水中に溶解した。凍結乾燥して標題化合物をそのフマル酸塩として無色の無定形物質の形態で得た。収量：480mg MS(ES⁺) : m/e = 438, クロロパターン

【0114】

実施例17：5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 {2 - [(3 - ヒドロキシ - プロピル) - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル} - アミド

i) 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 (2 - {(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - プロピル] - スルファモイル} - エチル) - アミド

実施例15の記載と類似の方法によって2 - (3 - クロロ - プロポキシ) - テトラヒドロピラン245mg (1.5当量)及び5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル)スルファモイル] - エチル} - アミド360mg (0.91mmol)から出発して5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 (2 - {(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - プロピル] - スルファモイル} - エチル) - アミドを製造した。分取RP - HPLC(CH₃CN / H₂O勾配 + 0.05% ギ酸)によって最終的に精製して純粋な5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 (2 - {(1 - イソプロピル - ピペリジン

10

20

30

40

50

- 4 - イル) - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - プロピル] - スルファモイル } - エチル) - アミドをそのギ酸塩として得た。収量 : 220mg MS(ES⁺) : m/e = 536 , クロロパターン

ii) 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [(3 - ヒドロキシ - プロピル) - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル } - アミド

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 (2 - {(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - プロピル] - スルファモイル } - エチル) - アミド 220mg (0.38mmol) を THF 4 ml、濃酢酸 8 ml 及び水 2 ml の混合物に溶解した。生成した混合物を 60 で 8 時間攪拌し、減圧下で濃縮し、そして分取 RP - HPLC (CH₃CN / H₂O 勾配 + 0.1% TFA) によって精製した。生成物をジクロロメタンに溶解して飽和 NaHCO₃ 溶液で処理した。相分離した後、有機相を濃縮し、そして生成した残留物を、フマル酸 1 当量を含む水に溶解した。凍結乾燥して標題化合物をそのフマル酸塩として無色の無定形物質の形態で得た。収量 : 170mg MS(ES⁺) : m/e = 452 , クロロパターン

【 0 1 1 5 】

実施例 18 : 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [ジメチルカルバモイルメチル (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル } - アミド

実施例 15 の記載と類似の方法によって 2 - クロロ - N,N - ジメチルアセトアミド 0.8ml (2 当量) 及び 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル] - アミド 1.5 g (3.81mmol) から出発して 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [ジメチルカルバモイルメチル - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル } - アミドを製造した。分取 RP - HPLC (CH₃CN / H₂O 勾配 + 0.1% TFA) によって最終的に精製して純粋な 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [ジメチルカルバモイルメチル - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル } - アミドをそのトリフルオロ酢酸塩として得た。生成物をジクロロメタンに溶解して飽和 NaHCO₃ 溶液で処理した。相分離した後、有機相を濃縮し、そして生成した残留物を、フマル酸 1 当量を含む水に溶解した。凍結乾燥して標題化合物をそのフマル酸塩として無色の無定形物質の形態で得た。収量 : 485mg MS(ES⁺) : m/e = 479 , クロロパターン

【 0 1 1 6 】

実施例 19 : 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソ - エチル) - スルファモイル] - エチル } - アミド

実施例 15 の記載と類似の方法によって 2 - クロロ - 1 - モルホリン - 4 - イル - エタノン 8 3mg (2 当量) 及び 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル] - アミド 100mg (0.25mmol) から出発して 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソ - エチル) - スルファモイル] - エチル } - アミドを製造した。分取 RP - HPLC (CH₃CN / H₂O 勾配 + 0.1% TFA) によって最終的に精製して純粋な 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソ - エチル) - スルファモイル] - エチル } - アミドを得た。標題化合物は、そのトリフルオロ酢酸塩として無色の無定形物質の形態で得、それは時間が経つにつれ吸湿性になった。収量 : 70mg MS(ES⁺) : m/e = 521 , クロロパターン

【 0 1 1 7 】

実施例 20 : 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [カルバモイルメチル (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル } - アミド

実施例 15 の記載と類似の方法によって 2 - クロロ - アセトアミド 48mg (2 当量) 及び 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル] - アミド 100mg (0.25mmol) から出発して 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [カルバモイルメチル (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファ

モイル} - エチル} - アミドを製造した。分取RP - HPLC(CH₃CN / H₂O勾配 + 0.1% TFA)によって最終的に精製して純粋な5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [カルバモイルメチル(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル} - アミドを得た。標題化合物は、そのトリフルオロ酢酸塩として無色の無定形物質の形態で得た。収量 : 38mg MS(ES⁺) : m/e = 451, クロロパターン

【 0 1 1 8 】

実施例21 : 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イルメチル) - スルファモイル] - エチル} - アミド

実施例15の記載と類似の方法によって3 - クロロメチル - 5 - メチルイソオキサゾール67 mg (1 当量)及び5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸[2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル)スルファモイル] - エチル] - アミド200mg(0.50mmol)から出発して(反応温度 : 60)5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イルメチル) - スルファモイル] - エチル} - アミドを製造した。分取RP - HPLC(CH₃CN / H₂O勾配 + 0.1% TFA)によって最終的に精製して純粋な5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - (5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イルメチル) - スルファモイル] - エチル} - アミドを得た。標題化合物は、そのトリフルオロ酢酸塩として無色の無定形物質の形態で得た。収量 : 148mg MS(ES⁺) : m/e = 489, クロロパターン

【 0 1 1 9 】

実施例22 : 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イルメチル - スルファモイル] - エチル} - アミド

実施例15の記載と類似の方法によって3 - クロロメチル - ピリジン塩酸塩83mg(1 当量)及び5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸[2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル)スルファモイル] - エチル] - アミド200mg(0.50mmol)から出発して(反応温度 : 60)5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イルメチル - スルファモイル] - エチル} - アミドを製造した。分取RP - HPLC(CH₃CN / H₂O勾配 + 0.1% TFA)により最終的に精製して純粋な5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イルメチル - スルファモイル] - エチル} - アミドを得た。標題化合物は、そのトリフルオロ酢酸塩として薄黄色の無定形物質の形態で得た。収量 : 64mg MS(ES⁺) : m/e = 485, クロロパターン

【 0 1 2 0 】

実施例23 : 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - チアゾール2 - イルメチル - スルファモイル] - エチル} - アミド

i) (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - チアゾール - 2 - イルメチルアミン

アルゴン下でチアゾール - 2 - カルバルデヒド185 μ l (1 当量)を無水ジクロロメタン30ml中の1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルアミン300mg(2.10mmol)の溶液に加えた。生成した溶液を0 に冷却した。濃酢酸60 μ l(0.5当量)を加え、そして混合物をその温度で15分間攪拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド491mg(1.1当量)を加え、そして反応混合物を室温で48時間攪拌した。反応が完了した後、水数滴を加え、そして混合物を飽和NaHCO₃溶液で洗浄した。相分離した後、有機相を減圧下で濃縮した。生成物を黄色油として粗製形態で得た。収量 : 217mg MS(ES⁺) : m/e = 240

【 0 1 2 1 】

ii) 2 - (1,3 - ジオキソ - 1,3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - エタンスルホン酸(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - チアゾール - 2 - イルメチル - アミド

実施例 1 i)の記載と類似の方法によって217mg(0.91mmol)(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - チアゾール - 2 - イルメチルアミン及び250mg(1 当量)2 - (1,3 - ジオキソ - 1,3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - エタンスルホン酸(1 -

10

20

30

40

50

イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - チアゾール - 2 - イルメチル - アミドを製造した。シリカゲル(溶離剤: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$)上のフラッシュクロマトグラフィによって精製して薄黄色のフォームとして純粋な2 - (1,3 - ジオキソ - 1,3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - エタンスルホン酸(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - チアゾール - 2 - イルメチル - アミドを得た。収量: 178mg MS(ES^+): m/e = 477

【0122】

iii) 2 - アミノ - エタンスルホン酸(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - チアゾール - 2 - イルメチル - アミド

実施例 1 ii)の記載と類似の方法によって2 - (1,3 - ジオキソ - 1,3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - エタンスルホン酸(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - チアゾール - 2 - イルメチル - アミド178mg(0.37mmol)及びTHF中の1Mヒドラジン溶液0.75ml(2当量)から出発して2 - アミノ - エタンスルホン酸(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - チアゾール - 2 - イルメチル - アミドを製造した。生成物は褐色の油として得た。収量: 140mg MS(ES^+): m/e = 347

【0123】

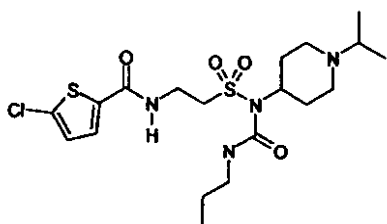
iv) 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 {2 - [(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - チアゾール - 2 - イルメチル - スルファモイル] - エチル} - アミド

実施例 5 iii)の記載と類似の方法によって5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸61mg(1当量)及び129mg(0.37mmol)の2 - アミノ - エタンスルホン酸(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - チアゾール - 2 - イルメチル - アミドから出発して5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 {2 - [(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - チアゾール - 2 - イルメチル - スルファモイル] - エチル} - アミドを製造した。分取RP - HPLC($\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$ 勾配 + 0.05%ギ酸)によって最終的に精製して純粋な5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 {2 - [(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - チアゾール - 2 - イルメチル - スルファモイル] - エチル} - アミドを得た。標題化合物は、そのギ酸塩として薄茶色の無定形物質の形態で得た。収量: 66mg MS(ES^+): m/e = 491, クロロパターン

【0124】

実施例24: 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 {2 - [(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - プロピルアミノカルボニル - スルファモイル] - エチル} - アミド

【化17】



ジクロロメタン 3 ml中の200mg(0.50mmol)5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - プロピルアミノカルボニル - スルファモイル] - エチル} - アミドの溶液に1 - イソシアナト - プロパン0.1ml(2当量)及びDMAP 6 mgを加えた。反応混合物を室温で一夜攪拌した。翌日、さらなる1 - イソシアナト - プロパン0.1ml(2当量)及びDMAP 6 mgを加えた。室温で48時間攪拌した後、反応混合物を水 3 mlで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。分取RP - HPLC($\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$ 勾配 + 0.1% TFA)によって最終的に精製して純粋な5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 {2 - [(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - プロピルアミノカルボニル - スルファモイル] - エチル} - アミドを得た。標題化合物は、そのトリフルオロ酢酸塩として無色の無定形物質の形態で得た。収量: 12mg MS(ES^+): m/e = 479, クロロパターン

【0125】

実施例25: 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 {2 - [アセチル(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル} - アミド

ジクロロメタン20ml中の5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸[2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルスルファモイル)-エチル]-アミド800mg(2.03mmol)の溶液に無水酢酸(acetanhydride)1.0ml(5当量)、ピリジン0.8ml(5当量)及びDMAP 50mgを順次加えた。反応混合物を室温で一夜撹拌した。翌日、さらなる無水酢酸1.5ml(7.5当量)、ピリジン1.2ml(7.5当量)及びDMAP 75mgを加えた。反応混合物を還流下で12時間そしてさらに室温で12時間撹拌した。転化が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。分取RP-HPLC($\text{H}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 勾配 + 0.1% TFA)によって最終的に精製して純粋な5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸{2-[アセチル(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-スルファモイル]-エチル}-アミドをそのトリフルオロ酢酸塩として得た。生成物をジクロロメタンに溶解して飽和 NaHCO_3 溶液で処理した。相分離した後、有機相を濃縮し、そして生成した残留物を、フマル酸1当量を含む水に溶解した。凍結乾燥して標題化合物をそのフマル酸塩として無色の無定形物質の形態で得た。収量：378mg MS(ES^+):m/e = 436, クロロパターン

10

【0126】

実施例26：5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸[2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルスルファモイル)-プロピル]-アミド

i) メタンスルホン酸2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチルエステル(2-ヒドロキシ-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル8.24g(47.0mmol)をジクロロメタン100mlに溶解した。トリエチルアミン7.8ml(1.2当量)を加え、そして混合物を0℃に冷却した。その温度でメタンスルホニルクロリド4.37ml(1.2当量)を滴加した。生成した溶液を室温にしてさらに4時間撹拌した。混合物をジクロロメタン100mlで希釈し、そして5% KHSO_4 溶液、水及びブラインで順次洗浄した。有機相を無水 MgSO_4 で乾燥し、そして減圧下で濃縮して黄色の油として粗製形態でメタンスルホン酸2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチルエステルを得た。収量：12.3g MS(ES^+):m/e = 254

20

【0127】

ii) チオ酢酸S-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)エステルDMF100ml中の粗メタンスルホン酸2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル-エステル11.9g(47.0mmol)の溶液をDMF150ml中のチオ酢酸5.0g(1.4当量)及び Cs_2CO_3 15.3g(1.0当量)の混合物に加えた。反応混合物をアルゴン及び光保護下、80℃で4時間撹拌した。混合物を水300mlへ注ぎ、それぞれ酢酸エチル300mlで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ(溶離剤： CH_2Cl_2)によって精製して褐色の油として純粋なチオ酢酸S-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)エステルを得た。収量：5.3g MS(ES^+):m/e = 234

30

【0128】

iii) 1-アミノ-プロパン-2-スルホン酸

チオ酢酸S-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)エステル5.25g(22.5mmol)を酢酸20mlに溶解した。光保護下で酢酸50ml中の過酸化水素19.3mlの溶液(水中35%)を滴加した。生成した混合物を室温で24時間撹拌した。反応が完了した後、溶液にアルゴンをバブリングして木炭上のパラジウム(10%)112mgを加えた。室温で90分間撹拌した後、混合物を「セライト」上で濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、そしてトルエン150mlで3回共蒸留して黄色の油として粗1-アミノ-プロパン-2-スルホン酸を得た(Boc-基は反応中に切断された)。収量：3.48g MS(ES^+):m/e = 140

40

【0129】

iv) 1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロパン2-スルホン酸

0℃でクロロギ酸ベンジル1.16ml(1.1当量)を1M NaOH水溶液7.2ml(1当量)中の1-アミノ-プロパン-2-スルホン酸1.0g(7.19mmol)の懸濁液に加えた。1時間後、反応混合物を室温に加温させた。24時間後、反応は完了しなかった。さらに、1M NaOH水溶液3.6ml(0.5当量)及びクロロギ酸ベンジル0.5ml(0.5当量)を加えた。室温でさらに5時間撹拌した

50

後、反応混合物を濾過した。濾過残留物を酢酸エチルに取り、そしてシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ(溶離剤：酢酸エチル/MeOH)によって精製して無色の油として純粋な1-ベンジルオキシ-カルボニルアミノ-プロパン-2-スルホン酸を得た。収量：237mg MS(ES⁺): m/e = 274

【0130】

v) (2-クロロスルホニル-プロピル)-カルバミン酸ベンジルエステル

1-ベンジルオキシ-カルボニルアミノ-プロパン-2-スルホン酸230mg(0.84mmol)をジクロロメタン8ml中に懸濁した。トルエン中の20%ホスゲン溶液0.8ml(1.8当量)及びDMF 0.1mlを滴加し、そして反応混合物を室温で撹拌した。2時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、黄色の油として粗(2-クロロスルホニル-プロピル)-カルバミン酸ベンジル

10

【0131】

vi) [2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルスルファモイル)-プロピル]-カルバミン酸ベンジルエステル

ジクロロメタン3ml中の粗(2-クロロスルホニル-プロピル)-カルバミン酸ベンジルエステル245mg(0.84mmol)をジクロロメタン3ml中の1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルアミン143mg(1.2当量)及びDIPEA 214μlの溶液に滴加した。室温で2時間撹拌した後、反応混合物を飽和NaHCO₃溶液5mlで洗浄した。有機相を無水MgSO₄で乾燥し、そして減圧下で濃縮して黄色の油として粗[2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルスルファモイル)-プロピル]-カルバミン酸ベンジルエステルを得た。収量：258mg MS(ES⁺): m/e = 398

20

【0132】

vii) 1-アミノ-プロパン-2-スルホン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

粗[2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルスルファモイル)-プロピル]-カルバミン酸ベンジルエステル255mg(0.64mmol)をMeOH10mlに溶解した。溶液を排出してアルゴンで数回すすいだ。木炭上のパラジウム(10%)30mgを加え、そして再び混合物を排出してアルゴンで数回すすいだ。最終的にアルゴンを水素(水素を充填したバルーン)で交換し、そして混合物を室温で4時間撹拌した。反応混合物を「セライト」で濾過し、そして濾過残留物をMeOH10mlで洗浄した。濾液を真空下で濃縮し、無色の油として粗1-アミノ-プロパン-2-スルホン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミドを得た。収量：106mg MS(ES⁺): m/e = 264

30

【0133】

viii) 5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸[2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルスルファモイル)-プロピル]-アミド

DMF 3ml中の5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸79mg(1.2当量)の溶液にHATU184mg(1.2当量)及びDIPEA205μl(3当量)を加えた。生成した混合物を室温で30分間撹拌した。続いてDMF 2ml中の粗1-アミノ-プロパン-2-スルホン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド106mg(0.40mmol)及びDIPEA 68μl(1当量)の溶液を加えた。生成した混合物を室温で4時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。生成した残留物をジクロロメタン10ml中に取り、そして飽和NaHCO₃溶液及びブラインで洗浄した。有機相を無水MgSO₄で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。最終的な精製を分取RP-HPLC(CH₃CN/H₂O勾配+0.1% TFA)によって実施した。ラセミ体の生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。その後、対応する酢酸塩に変換して白色の非晶質固形物を得た。収量：46mg MS(ES⁺): m/e = 408, クロロパターン

40

【0134】

実施例27: 5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸[(S)-1-ヒドロキシメチル-2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルスルファモイル)-エチル]-アミド

i) (S)-3-ベンジルオキシ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロパン-1-スルホン酸

50

実施例26 iv)の記載と類似の方法によって(S) - 2 - アミノ - 3 - ベンジルオキシ - プロパン - 1 - スルホン酸1.76 g (7.19mmol)及びクロロギ酸ベンジル1.16ml(1.1当量)から出発して(S) - 3 - ベンジルオキシ - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - プロパン - 1 - スルホン酸を製造した。分取RP - HPLC(CH₃CN / H₂O勾配 + 0.1% TFA)によって最終的に精製して無色の油として純粋な(S) - 3 - ベンジルオキシ - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - プロパン - 1 - スルホン酸を得た。収量 : 380mg MS(ES⁺) : m/e = 380

【 0 1 3 5 】

ii) ((S) - 1 - ベンジルオキシメチル - 2 - クロロスルホニル - エチル) - カルバミン酸ベンジルエステル

実施例26 v)の記載と類似の方法によって(S) - 3 - ベンジルオキシ - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - プロパン - 1 - スルホン酸380mg(1.0mmol)から出発して((S) - 1 - ベンジルオキシメチル - 2 - クロロスルホニル - エチル) - カルバミン酸ベンジルエステルを製造した。((S) - 1 - ベンジルオキシメチル - 2 - クロロスルホニル - エチル) - カルバミン酸ベンジルエステルは、無色の油として粗製形態で得た。収量 : 398mg

【 0 1 3 6 】

iii) [(S) - 1 - ベンジルオキシメチル - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - カルバミン酸ベンジルエステル

実施例26のvi)の記載と類似の方法によって1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルアミン142mg(1.0当量)及び((S) - 1 - ベンジルオキシメチル - 2 - クロロスルホニル - エチル) - カルバミン酸ベンジルエステル398mg(1.0mmol)から出発して[(S) - 1 - ベンジルオキシメチル - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - カルバミン酸ベンジルエステルを製造した。生成物は、薄黄色のフォームとして粗製形態で得た。収量 : 217mg MS(ES⁺) : m/e = 504

【 0 1 3 7 】

iv) (S) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - プロパン - 1 - スルホン酸(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド

[(S) - 1 - ベンジルオキシメチル - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - カルバミン酸ベンジルエステル80mg(0.16mmol)をジクロロメタン 3 ml中に溶解した。0 でジクロロメタン中の1M BBr₃溶液0.32mlを加え、そして反応混合物を室温に加温させた。24時間後、水数滴及び1MNaOH水溶液0.94mlを加えた。混合物を減圧下で濃縮した。残留物をDMFに取り、そして濾過して塩を取り除いた。濾液を真空下で濃縮して粗(S) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - プロパン - 1 - スルホン酸(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミドを得、それはさらに変換するのに十分に純粋であった。収量 : 65mg MS(ES⁺) : m/e = 280

【 0 1 3 8 】

v) 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸[(S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - アミド

実施例26 viii)の記載と類似の方法によって5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸28 mg(1.1当量)及び(S) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - プロパン - 1 - スルホン酸(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド44mg(0.16mmol)から出発して5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸[(S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - アミドを製造した。分取RP - HPLC(CH₃CN / H₂O勾配 + 0.1% TFA)によって最終的に精製して純粋な5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸[(S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - エチル] - アミドを得た。標題化合物は、そのトリフルオロ酢酸塩として無色の無定形物質の形態で得た。収量 : 15mg MS(ES⁺) : m/e = 424, クロロパターン

【 0 1 3 9 】

実施例28 : 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸[2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - 1,1 - ジメチルエチル] - アミド

i) メタンスルホン酸2 - (9H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 2 - メチ

10

20

30

40

50

ル - プロピルエステル

実施例26 i)の記載と類似の方法によって(2 - ヒドロキシ - 1,1 - ジメチルエチル) - カルバミン酸9H - フルオレン - 9 - イルメチルエステル4.95 g (15.9mmol)及びメタンスルホニルクロリド1.5ml(1.2当量)から出発してメタンスルホン酸2 - (9H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 2 - メチルプロピルエステルを製造した。メタンスルホン酸2 - (9H - フルオレン - イルメトキシカルボニルアミノ) - 2 - メチル - プロピルエステルは、黄色の油として粗製形態で得た。収量：7.0 g

【0140】

ii) チオ酢酸S - [2 - (9H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 2 - メチル - プロピル]エステルチオ酢酸

10

実施例26 ii)の記載と類似の方法によってメタンスルホン酸2 - (9H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 2 - メチル - プロピルエステル6.19 g (15.9mmol)及びチオ酢酸2.1ml(1.8当量)から出発してS - [2 - (9H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 2 - メチル - プロピル]エステルを製造した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ(溶離剤：CH₂Cl₂)によって精製して黄色の油として純粋なチオ酢酸S - [2 - (9H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 2 - メチル - プロピル]エステルを得た。収量：1.87 g MS(ES⁺) : m/e = 370

【0141】

iii) 2 - (9H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 2 - メチル - プロパン - 1 - スルホン酸

20

実施例26のiii)の記載と類似の方法によって酢酸20ml中のチオ酢酸S - [2 - (9H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 2 - メチル - プロピル]エステル1.87 g (5.1mmol)及び過酸化水素(水中35%)4.3mlから出発して2 - (9H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 2 - メチル - プロパン - 1 - スルホン酸を製造した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ(溶離剤：酢酸エチル/メタノール)によって精製して黄色の油として純粋な2 - (9H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 2 - メチル - プロパン1 - スルホン酸を得た。収量：771mg MS(ES⁺) : m/e = 376

【0142】

iv) (2 - クロロスルホニル - 1,1 - ジメチルエチル) - カルバミン酸9H - フルオレン - 9 - イルメチルエステル

30

実施例26 v)の記載と類似の方法によって2 - (9H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 2 - メチル - プロパン1 - スルホン酸457mg(1.2mmol)及びホスゲン(トルエン中20%)2.3ml(3.6当量)から出発して(2 - クロロスルホニル - 1,1 - ジメチルエチル) - カルバミン酸9H - フルオレン - 9 - イルメチルエステルを製造した。(2 - クロロスルホニル - 1,1 - ジメチルエチル) - カルバミン酸9H - フルオレン - 9 - イルメチルエステルは、無色の油として粗製形態で得た。収量：503mg

【0143】

v) [2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - 1,1 - ジメチル - エチル] - カルバミン酸9H - フルオレン - 9 - イルメチルエステル

40

実施例26 vi)に記載したの類似の方法によって(2 - クロロスルホニル - 1,1 - ジメチルエチル) - カルバミン酸9H - フルオレン - 9 - イルメチルエステル479mg(1.2mmol)及び1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルアミン208mg(1.2当量)から出発して[2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - 1,1 - ジメチル - エチル] - カルバミン酸9H - フルオレン - 9 - イルメチルエステルを製造した。生成物は、薄黄色のフォームとして粗製形態で得た。収量：678mg MS(ES⁺) : m/e = 500

【0144】

vi) 2 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 1 - スルホン酸(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド

粗[2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - 1,1 - ジメチルエチル] - カルバミン酸9H - フルオレン - 9 - イルメチルエステル607mg(1.2mmol)をDMF 6 mlに

50

溶解した。モルホリン1.5mlを加え、そして生成した混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、そしてDMF20mlを用いて3回共蒸留して黄色の油として粗2-アミノ-2-メチルプロパン-1-スルホン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミドを得た。収量：360mg MS(ES⁺): m/e = 278

【0145】

vii) 5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸[2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルスルファモイル)-1,1-ジメチルエチル]-アミド

実施例26 viii)の記載と類似の方法によって5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸195mg(1当量)及び2-アミノ-2-メチルプロパン-1-スルホン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド332mg(1.2mmol)から出発して5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸[2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルスルファモイル)-1,1-ジメチルエチル]-アミドを製造した。分取RP-HPLC(CH₃CN/H₂O勾配+0.1% TFA)によって最終的に精製して純粋な5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸[2-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルスルファモイル)-1,1-ジメチルエチル]-アミドを得た。標題化合物は、そのトリフルオロ酢酸塩として無色の無定形物質の形態で得た。収量：173mg MS(ES⁺): m/e = 422, クロロパターン

【0146】

実施例29: 5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸[3-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルスルファモイル)-プロピル]-アミド

i) 3-クロロ-プロパン-1-スルホン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

3-クロロ-プロパン-1-スルホニルクロリド2.00g(11.29mmol)をジクロロメタン20mlに溶解した。0 でジクロロメタン10ml中の1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルアミン1.6g(1当量)の溶液をシリンジからゆっくりと加えた。反応混合物を0 で3時間攪拌した。形成された沈殿を濾過し、そして冷ジクロロメタン10mlで1回、そしてジエチルエーテル10mlで2回洗浄した。生成物は、その塩酸塩として薄茶色の結晶質物質の形態で得た。収量：2.7g MS(ES⁺): m/e = 283

【0147】

ii) 3-アジド-プロパン-1-スルホン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

アジ化ナトリウム183mg(3当量)をDMF10ml中の3-クロロ-プロパン-1-スルホン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド塩酸塩300mg(0.94mmol)及びK₂CO₃ 519mgの混合物に加えた。生成した混合物を50 で24時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。生成した残留物をジクロロメタンに取り、そして濾過した。濾液を真空下で濃縮して黄色の油として粗3-アジド-プロパン-1-スルホン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミドを得、それはさらに変換するのに十分に純粋であった。収量：250mg

【0148】

iii) 3アミノプロパン1-スルホン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

粗3-アジド-プロパン-1-スルホン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド250mg(0.86mmol)をMeOH10mlに溶解した。溶液を排気してアルゴンで数回すすいだ。木炭上のパラジウム(10%)30mgを加え、そして再び混合物を排気してアルゴンで数回すすいだ。最終的にアルゴンを水素(水素を充填したバルーン)で交換し、そして混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を「セライト」で濾過し、そして濾過残留物をMeOH10mlで洗浄した。濾液を真空下で濃縮して黄色の油として粗3-アミノ-プロパン-1-スルホン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミドを得た。収量：200mg MS(ES⁺): m/e = 264

【0149】

iv) 5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸[3-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルスルファモイル)-プロピル]-アミド

実施例5 iii)の記載と類似の方法によって5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸120

10

20

30

40

50

mg (1 当量) 及び 3 - アミノ - プロパン - 1 - スルホン酸 (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド 195mg (0.74mmol) から出発して 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [3 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - プロピル] - アミド を製造した。分取 RP - HPLC (CH₃CN / H₂O 勾配 + 0.1% TFA) によって最終的に精製して純粋な 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [3 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - プロピル] - アミド を得た。標題化合物は、そのトリフルオロ酢酸塩として無色の無定形物質の形態で得た。収量 : 200mg MS(ES⁺) : m/e = 408, クロロパターン
【 0 1 5 0 】

実施例 30 : 4 - [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - 酪酸

10

i) 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - ヒドロキシ - 酪酸ベンジルエステル

ジクロロメタン 70ml 及び飽和 NaHCO₃ 水溶液 50ml 中の 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - ヒドロキシ酪酸 5.0g (19.7mmol) 及びテトラ - n - ブチルアンモニウムプロミド 6.3g (1 当量) の混合物に臭化ベンジル 2.35ml (1 当量) を加えた。生成した混合物を室温で 7 2 時間激しく攪拌した。有機層を分離し、ブラインで 3 回洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ (溶離剤 : ヘプタン / 酢酸エチル) によって精製して無色の油として純粋な 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - ヒドロキシ酪酸ベンジルエステルを得た。収量 : 6.7g MS(ES⁺) : m/e = 344

【 0 1 5 1 】

ii) 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - メタンスルホニルオキシ - 酪酸ベンジルエステル

20

実施例 26 i) の記載と類似の方法によって 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - ヒドロキシ酪酸ベンジルエステル 6.7g (19.6mmol) 及びメタンスルホニルクロリド 1.84ml (1.2 当量) から出発して 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - メタンスルホニルオキシ - 酪酸ベンジルエステルを製造した。4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - メタンスルホニルオキシ - 酪酸ベンジルエステルは、黄色の油として粗製形態で得た。収量 : 8.5g

【 0 1 5 2 】

iii) 3 - アセチルスルファニル - 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 酪酸ベンジルエステル

DMF 5 ml 中の 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - メタンスルホニルオキシ - 酪酸ベンジルエステル 250mg (0.59mmol) の溶液に酢酸チオカリウム 68mg (1.0 当量) 及び DIPEA 101 µl (1.0 当量) を順次加えた。反応混合物をアルゴン及び光保護下、80 °C で 2 時間攪拌した。さらにチオ酢酸カリウム 68mg (1.0 当量) 及び DIPEA 101 µl (1.0 当量) を加えた。80 °C でさらに 2 時間攪拌した後、混合物を水 10ml へ注ぎ、そして酢酸エチル 15ml で 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ (溶離剤 : ヘプタン / 酢酸エチル) によって精製して黄色の油として純粋な 3 - アセチルスルファニル - 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 酪酸ベンジルエステルを得た。収量 : 180mg MS(ES⁺) : m/e = 402

30

【 0 1 5 3 】

iv) 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - スルホ - 酪酸ベンジルエステル

40

実施例 26 iii) の記載と類似の方法によって酢酸 5 ml 中の 3 - アセチルスルファニル - 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 酪酸ベンジルエステル 180mg (0.45mmol) 及び過酸化水素 (水中 35%) 0.4ml から出発して 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - スルホ - 酪酸ベンジルエステルを製造した。生成物は無色の油として粗製形態で得た。収量 : 163mg MS(ES⁺) : m/e = 408

【 0 1 5 4 】

v) 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - クロロスルホニル - 酪酸ベンジルエステル

iv) で得た粗 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - スルホ - 酪酸ベンジルエステル 163mg (0.40mmol) を、トルエン 10ml で 3 回共蒸留した。生成した残留物をジクロロメタン 5 ml に溶解した。トルエン中の 20% ホスゲン溶液 0.4ml (1.8 当量) 及び DMF 0.1ml を加え、そ

50

して反応混合物を室温で撹拌した。20時間後、反応混合物を減圧下で濃縮して黄色の油として粗4 - ベンジル - オキシカルボニルアミノ - 3 - クロロスルホニル - 酪酸ベンジルエステルを得、それはさらに精製することなく次の反応に用いた。 収量：170mg

【 0 1 5 5 】

vi) 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - 酪酸ベンジルエステル

実施例26 vi)の記載と類似の方法によって、4 - ベンジル - オキシカルボニルアミノ - 3 - クロロスルホニル - 酪酸ベンジルエステル170mg(0.40mmol)及び1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルアミン57mg(1.0当量)から出発して4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - 酪酸ベンジルエステルを製造した。分取RP - HPLC(CH₃CN / H₂O勾配 + 0.1% TFA)によって最終的に精製して純粋な4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - 酪酸ベンジルエステルを得た。標題化合物は、そのトリフルオロ酢酸塩として褐色の無定形物質の形態で得た。収量：26mg MS(ES⁺) : m/e = 532

【 0 1 5 6 】

vii) 4 - アミノ - 3 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - 酪酸

4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - 酪酸ベンジルエステル24mg(0.04mmol)をジクロロメタン 3 mlに溶解した。0 でジクロロメタン中の1M BBr₃溶液0.1mlを加え、そして反応混合物を室温に加温させた。24時間後、水数滴及び1MNaOH水溶液0.3mlを加えた。混合物を減圧下で濃縮した。残留物をDMFに取り、そして濾過して塩を取り除いた。濾液を真空下で濃縮して粗4 - アミノ - 3 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - 酪酸を得、それはさらに変換するのに十分に純粋であった。収量：14mg MS(ES⁺) : m/e = 308

【 0 1 5 7 】

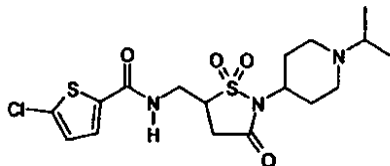
viii) 4 - [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - 酪酸

DMF 2 ml中の5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸10mg(1.4当量)の溶液にHATU 24mg(1.4当量)及びDIPEA 23 μl (3当量)を加えた。生成した混合物を室温で15分間撹拌した。続いて、DMF 2 ml中の粗4 - アミノ - 3 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - 酪酸14mg(0.04mmol)の溶液を加えた。生成した混合物を室温で45分間撹拌した。その後、水数滴を加え、そして混合物を分取RP - HPLC(CH₃CN / H₂O勾配 + 0.1% TFA)によって精製した。ラセミ体の生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。収量：5 mg MS(ES⁺) : m/e = 452 , クロロパターン

【 0 1 5 8 】

実施例31：5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸[2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - 1,1,3 - トリオキソ - 1 - 6 - イソチアゾリジン - 5 - イルメチル] - アミド

【 化 1 8 】



DMF 2 ml中の5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸10mg(1.4当量)の溶液にHATU 24mg(1.4当量)及びDIPEA 23 μl (3当量)を加えた。生成した混合物を室温で15分間撹拌した。続いて、DMF 2 ml中の粗4 - アミノ - 3 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - 酪酸14mg(0.04mmol)の溶液を加えた。生成した混合物を室温で5時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、そして分取RP - HPLC(CH₃CN / H₂O勾配 + 0.1% TFA)によって精製した。ラセミ体の生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。収量：9mg MS(ES⁺) : m/e = 434 , クロロパターン

【 0 1 5 9 】

実施例32：5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [[5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル } - アミド

実施例15の記載と類似の方法によって3 - プロモメチル - 5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール141mg(2当量)及び5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸[2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル)スルファモイル] - エチル] - アミド100mg(0.25mmol)から出発して5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [[5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル } - アミドを製造した。分取RP - HPLC(CH₃CN / H₂O勾配 + 0.1% TFA)によって最終的に精製して純粋な5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [[5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - イソオキサゾール - 3 - イルメチル] - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル } - アミドを得た。標題化合物は、そのトリフルオロ酢酸塩として無色の無定形物質の形態で得た。収量：67mg MS(ES⁺)：m/e = 591, クロロパターン

10

【 0 1 6 0 】

実施例33：5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [(5 - シクロプロピル - [1,3,4]チアジアゾール - 2 - イルメチル) - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル } - アミド

実施例15の記載と類似の方法によって2 - クロロメチル - 5 - シクロプロピル - [1,3,4]チアジアゾール89mg(2当量)及び5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸[2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル)スルファモイル] - エチル] - アミド100mg(0.25mmol)から出発して5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [(5 - シクロプロピル - [1,3,4]チアジアゾール - 2 - イルメチル) - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル } - アミドを製造した。分取RP - HPLC(CH₃CN / H₂O勾配 + 0.1% TFA)によって最終的に精製して純粋な5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [(5 - シクロプロピル - [1,3,4]チアジアゾール - 2 - イルメチル) - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル } - アミドを得た。標題化合物は、そのトリフルオロ酢酸塩として無色の無定形物質の形態で得た。収量：42mg MS(ES⁺)：m/e = 532, クロロパターン

20

30

【 0 1 6 1 】

実施例34：5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [[(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル)カルバモイル] - メチル] - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル } - アミド

実施例15の記載と類似の方法によって2 - プロモ - N - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド168mg(2当量)及び5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸[2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル)スルファモイル] - エチル] - アミド133mg(0.34mmol)から出発して5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [[(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル)カルバモイル] - メチル] - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル } - アミドを製造した。分取RP - HPLC(CH₃CN / H₂O勾配 + 0.1% TFA)によって最終的に精製して純粋な5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [[(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル)カルバモイル] - メチル] - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル } - アミドを得た。標題化合物は、そのトリフルオロ酢酸塩として無色の無定形物質の形態で得た。収量：28mg MS(ES⁺)：m/e = 562, クロロパターン

40

【 0 1 6 2 】

以下の化合物は、前の実施例に従って相応に製造することができる：

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸[3 - ヒドロキシ - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル)スルファモイル] - プロピル] - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸[2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル)スルファモイル] - 3 - メトキシプロピル] - アミド、

50

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [4 - ヒドロキシ - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - ブチル] - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - 4 - メトキシ - ブチル] - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [3 - カルバモイル - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - プロピル] - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [3 - ジメチルカルバモイル - 2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - プロピル] - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキシ - ブチル] - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキシ - ブチル] - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 (2 - { (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキシ - エチル] - スルファモイル } - エチル) - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [ベンゼンスルホニルメチル (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル } - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [(3 - アミノベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イルメチル) - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル } - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) - スルファモイル] - エチル } - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) - スルファモイル] - エチル } - アミド、

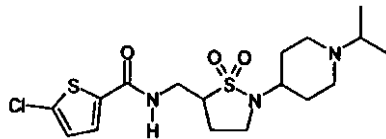
5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [(1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - ピリジン - 2 - イルスルファモイル] - エチル } - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { 2 - [シクロプロパンカルボニル - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - エチル } - アミド、

【 0 1 6 3 】

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - 1,1 - ジオキソ - 1⁶ - イソチアゾリジン - 5 - イルメチル] - アミド、

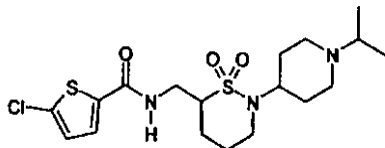
【 化 1 9 】



【 0 1 6 4 】

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - 1,1 - ジオキソ - 1⁶ - [1,2]チアジナン - 6 - イルメチル] - アミド、

【 化 2 0 】



【 0 1 6 5 】

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [2 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - 1,1,3 - トリオキソ - 1⁶ - [1,2]チアジナン - 6 - イルメチル] - アミド、

10

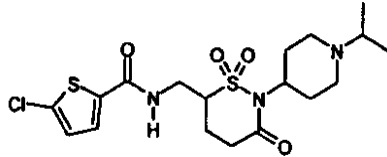
20

30

40

50

【化21】

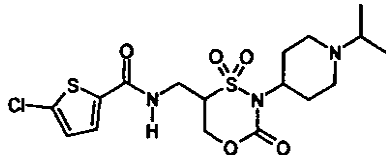


又は

【0166】

5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸[3-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-2,4,4-トリオキソ-4,6-[1,4,3]オキチアジナン-5-イルメチル]-アミド。

【化22】



【0167】

薬理的試験

第Xa因子若しくは第VIIa因子又はトロンピン、プラスミン若しくはトリプシンのような他の酵素を阻害する式Iの化合物の能力は、酵素活性を50%阻害する式Iの化合物の濃度、すなわち IC_{50} 値を測定することによって評価することができ、それは阻害定数 K_i と関係がある。精製した酵素を発色アッセイに用いた。基質の加水分解速度において50%減少が生じる阻害剤の濃度は、加水分解の相対的な速度(阻害されていない対照と比較して)対式Iの化合物の濃度のログをプロットした後に線形回帰によって測定した。阻害定数 K_i を算出するため、式を用いて基質との競合について IC_{50} 値を補正した。

$$K_i = IC_{50} / \{ 1 + (\text{基質濃度} / K_m) \}$$

式中、 K_m はミカエリス-メンテン定数である(Chen and Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* 22 (1973) 3099 - 3108; I. H. Segal, *Enzyme Kinetics*, 1975, John Wiley & Sons, New York, 100 - 125)。

【0168】

a) 第Xa因子アッセイ

第Xa因子活性の阻害を測定するためのアッセイでは、TBS-PEG緩衝液(50mM トリス-HCl, pH 7.8, 200mM NaCl, 0.05% (w/v) PEG-8000, 0.02% (w/v) NaN_3)を用いた。 IC_{50} は、Costar ハーフ-エリアマイクロタイタープレートの適当なウェル中でTBS-PEG中のヒト第Xa因子(Enzyme Research Laboratories, Inc.; South Bend, Indiana) 25 μ l; TBS-PEG中の10% (v/v) DMSO(阻害されていない対照) 40 μ l 又はTBS-PEG中の10% (v/v) のDMSO中に希釈した種々の濃度の試験化合物; 及びTBS-PEG中の基質S 2765(N()-ベンジルオキシカルボニル-D-Arg-Gly-L-Arg-p-ニトロアニリド; Kabi Pharmacia, Inc.; Franklin, Ohio)を合わせることによって測定した。アッセイは、式I又はIaの化合物プラス酵素を10分間プレインキュベートすることによって実施した。次いで、基質を加えて最終的な容積を100 μ lにしてアッセイを開始した。発色性基質の加水分解の初期速度は、Bio-tek Instruments キネティックプレートリーダー(Ceres UV900HDi)を用いて時間経過の直線部分の間(通常、基質の添加後1.5分間)に25 で、405nmの吸光度における変化によって測定した。酵素濃度は0.5nMであり、そして基質濃度は140 μ Mであった。

【0169】

b) 第VIIa因子アッセイ

第VIIa因子/組織因子活性に対する阻害活性は、本質的に以前に記載した発色性アッセイを用いて測定した(J. A. Ostrem et al., *Biochemistry* 37 (1998) 1053 - 1059)。キネティックアッセイ(Kinetic assays)は、キネティックプレートリーダー(Molecular Devices Spectramax 250)を用いてハーフエリアマイクロタイタープレート(Costar Corp., Cambridge, Massachusetts)中、25 で実施した。典型的なアッセイはヒト第VIIa因子25 μ l

10

20

30

40

50

及びTF(それぞれの最終濃度 5 nM及び10nM)を10% DMSO / TBS - PEG緩衝液(50mM トリス, 15mM NaCl, 5mM CaCl₂, 0.05% PEG 8000, pH 8.15)中の阻害剤希釈液40 μlと合わせて構成される。15分のプレインキュベーション期間の後、アッセイは、発色性基質S - 2288(D - Ile - Pro - Arg - p - ニトロアニリド, Pharmacia Hepar Inc., 最終濃度500 μM)35 μlを添加して開始した。第Xa因子の阻害についての結果(mikro M[μM]での阻害定数Ki FXa)を表1に示した。

【 0 1 7 0 】

【表 1】

表 1:

実施例	Ki (FXa) [μM]	実施例	Ki (FXa) [μM]
1	0.010	20	0.003
2	0.167	21	0.004
3	0.007	22	0.008
4	0.015	23	0.006
5	0.066	24	0.004
6	20.477	25	0.003
7	7.254	26	0.013
8	1.103	27	1.254
9	0.006	28	3.387
10	0.259	29	0.399
11	3.153	31	0.032
12	0.572	32	0.006
13	4.467	33	0.006
14	19.592		
15	0.005		
16	0.004		
17	0.004		
18	0.005		
19	0.005		

10

20

30

フロントページの続き

(51) Int. Cl.	F I
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14
C 0 7 D 419/14 (2006.01)	C 0 7 D 419/14
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/445
A 6 1 K 31/4525 (2006.01)	A 6 1 K 31/4525
A 6 1 K 31/4535 (2006.01)	A 6 1 K 31/4535
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/541
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/02
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 9/14 (2006.01)	A 6 1 P 9/14
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00

- (72)発明者 ミヒヤエル・ヴァーグナー
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
- (72)発明者 マティーアス・ウーアマン
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
- (72)発明者 フォルクマール・ヴェーナー
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
- (72)発明者 マルティン・ロレンツ
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
- (72)発明者 アルミン・パウアー
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
- (72)発明者 マルク・ナザレ
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
- (72)発明者 ハンス・マター
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー

審査官 大野 晃

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 4 / 0 5 6 8 1 5 (WO, A 1)

国際公開第2004/101557(WO, A1)
国際公開第2004/046138(WO, A1)
国際公開第2002/060894(WO, A1)
国際公開第2002/051831(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 409/12
C07D 211/54
C07D 333/38
C07D 401/12
C07D 405/12
C07D 409/14
C07D 413/12
C07D 413/14
C07D 417/14
C07D 419/14
A61K 31/445
A61K 31/4525
A61K 31/4535
A61K 31/454
A61K 31/4545
A61K 31/496
A61K 31/5377
A61K 31/541
CAPlus(STN)
REGISTRY(STN)