(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4699985号
(P4699985)
(45)発行日　平成23年6月15日(2011.6.15)　(24)登録日　平成23年3月11日(2011.3.11)

(51)Int.Cl.　F I
C07D 213/64 (2006.01)　C07D 213/64　CSP
A61K 31/4418 (2006.01)　A61K 31/4418
C07D 265/32 (2006.01)　C07D 265/32
A61K 31/5375 (2006.01)　A61K 31/5375
A61P 9/00 (2006.01)　A61P 9/00

請求項の数 23　(全 35 頁)　最終頁に続く

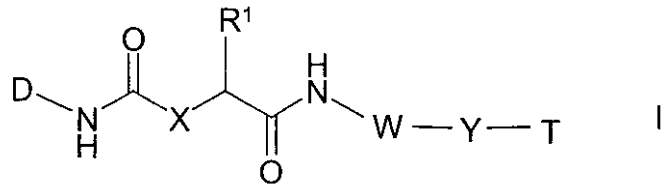
(21)出願番号　特願2006-500530 (P2006-500530)
(86)(22)出願日　平成16年1月8日(2004.1.8)
(65)公表番号　特表2006-516566 (P2006-516566A)
(43)公表日　平成18年7月6日(2006.7.6)
(86)国際出願番号　PCT/EP2004/000061
(87)国際公開番号　WO2004/065369
(87)国際公開日　平成16年8月5日(2004.8.5)
審査請求日　平成19年1月5日(2007.1.5)
(31)優先権主張番号　10302500.6
(32)優先日　平成15年1月23日(2003.1.23)
(33)優先権主張国　ドイツ(DE)

(73)特許権者　591032596
メルク　パテント　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
Ｍｅｒｃｋ　Ｐａｔｅｎｔ　Ｇｅｓｅｌｌｓｃｈａｆｔ　ｍｉｔ　ｂｅｓｃｈｒａｅｎｋｔｅｒ　Ｈａｆｔｕｎｇ
ドイツ連邦共和国　デー－６４２９３　ダルムシュタット　フランクフルター　シュトラーセ　２５０
Ｆｒａｎｋｆｕｒｔｅｒ　Ｓｔｒ．　２５０，Ｄ－６４２９３　Ｄａｒｍｓｔａｄｔ，Ｆｅｄｅｒａｌ　Ｒｅｐｕｂｌｉｃ　ｏｆ　Ｇｅｒｍａｎｙ
(74)代理人　100102842
弁理士　葛和　清司

最終頁に続く

(54)【発明の名称】カルボキサミド誘導体及びその第Ｘａ因子の阻害剤としての使用

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ
【化１】



式中、
Ｄはフェニル又はピリジルを示し、それぞれ非置換あるいはＨａｌ、Ａ、ＯＲ^{2}、Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$、ＮＯ$_{2}$、ＣＮ、ＣＯＯＲ^{2}又はＣＯＮ（Ｒ^{2}）$_{2}$により１置換又は多置換されており、
Ｒ^{1}はＡを示し、Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{2}、ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$、ＳＯ$_{3}$Ｒ^{2}、Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^{2}）Ｒ^{2}、ＮＲ^{2}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{2}、ＯＳＯ$_{2}$Ｒ^{2}、ＯＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$又はＰＯ（ＯＲ^{2}）$_{2}$により１置換、２置換又は３置換され、及びさらにＯＲ^{3}、Ｎ（Ｒ^{3}）$_{2}$、ＣＮ、ＣＯＯＲ^{3}又はＣＯＮ（Ｒ^{3}）$_{2}$により１置換又は２置換されていてもよく、
Ｒ^{2}はＨ、Ａ、－[Ｃ（Ｒ^{3}）$_{2}$]$_{n}$－Ａｒ’、－[Ｃ（Ｒ^{3}）$_{2}$]$_{n}$－Ｈｅｔ’、－[Ｃ（Ｒ^{3}）$_{2}$]$_{n}$－シクロアルキル、－[Ｃ（Ｒ^{3}）$_{2}$]$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{3}）$_{2}$又は－[Ｃ（Ｒ^{3}）$_{2}$

]$_n$－ＯＲ^{3}を示し、
Ｒ^{3}はＨ又はＡを示し、
Ｗは－[Ｃ（Ｒ^3）$_2$]$_n$－を示し、
ＸはＮＲ^{3}又はＯを示し、
Ｙは非置換またはＡにより１置換されているフェニレンを示し、
Ｔは０～４個のＮ、Ｏ及び／又はＳ原子を有し、＝Ｏ、Ｒ^2、Ｈａｌ、Ａ、－[Ｃ（Ｒ^3）$_2$]$_n$－Ａｒ、－[Ｃ（Ｒ^3）$_2$]$_n$－Ｈｅｔ、－[Ｃ（Ｒ^3）$_2$]$_n$－シクロアルキル、ＯＲ^2、Ｎ（Ｒ^2）$_2$、ＮＯ$_2$、ＣＮ、ＣＯＯＲ^2、ＣＯＮ（Ｒ^2）$_2$、ＮＲ^{2}ＣＯＡ、ＮＲ^{2}ＣＯＮ（Ｒ^2）$_2$、ＮＲ^{2}ＳＯ$_2$Ａ、ＣＯＲ^2、ＳＯ$_2$ＮＲ^{2}及び／又は、Ｓ（Ｏ）$_n$Ａにより１置換、２置換又は３置換されていてもよい１環又は２環式の飽和、不飽和又は芳香族炭素環又は複素環、あるいはＮ（Ｒ^2）$_2$を示し、
Ａは炭素原子数１～１０の非分枝又は分枝アルキルを示し、その１個又は２個のＣＨ$_2$基がＯ又はＳにより及び／又は－ＣＨ＝ＣＨ－基により置換されていてもよく、及び／又は１～７個の水素がＦにより置換されていてもよく、
Ａｒはフェニル、ナフチル又はビフェニルを示し、それぞれ非置換あるいはＨａｌ、Ａ、ＯＲ^2、Ｎ（Ｒ^2）$_2$、ＮＯ$_2$、ＣＮ、ＣＯＯＲ^2、ＣＯＮ（Ｒ^2）$_2$、ＮＲ^{2}ＣＯＡ、ＮＲ^{2}ＳＯ$_2$Ａ、ＣＯＲ^2、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^2）$_2$、－[Ｃ（Ｒ^3）$_2$]$_n$－ＣＯＯＲ^2、－Ｏ－[Ｃ（Ｒ^3）$_2$]$_o$－ＣＯＯＲ^2、ＳＯ$_3$Ｈ又はＳ（Ｏ）$_n$Ａにより１置換、２置換又は３置換されており、
Ａｒ’はフェニルを示し、該フェニルは非置換あるいはＨａｌ、Ａ、ＯＲ^3、Ｎ（Ｒ^3）$_2$、ＮＯ$_2$、ＣＮ、ＣＯＯＲ^3、ＣＯＮ（Ｒ^3）$_2$、ＮＲ^{3}ＣＯＡ、ＮＲ^{3}ＣＯＮ（Ｒ^3）$_2$、ＮＲ^{3}ＳＯ$_2$Ａ、ＣＯＲ^3、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^3）$_2$、Ｓ（Ｏ）$_n$Ａ、－[Ｃ（Ｒ^3）$_2$]$_n$－ＣＯＯＲ^{3}又は－Ｏ－[Ｃ（Ｒ^3）$_2$]$_o$－ＣＯＯＲ^{3}により１置換、２置換又は３置換されており、
Ｈｅｔは１～４個のＮ、Ｏ及び／又はＳ原子を有する、１環又は２環式飽和、不飽和又は芳香族複素環であって、非置換あるいはカルボニル酸素（＝Ｏ）、＝Ｓ、＝Ｎ（Ｒ^2）$_2$、Ｈａｌ、Ａ、－[Ｃ（Ｒ^3）$_2$]$_n$－Ａｒ、－[Ｃ（Ｒ^3）$_2$]$_n$－Ｈｅｔ’、－[Ｃ（Ｒ^3）$_2$]$_n$－シクロアルキル、－[Ｃ（Ｒ^3）$_2$]$_n$－ＯＲ^2、－[Ｃ（Ｒ^3）$_2$]$_n$－Ｎ（Ｒ^3）$_2$、ＮＯ$_2$、ＣＮ、－[Ｃ（Ｒ^3）$_2$]$_n$－ＣＯＯＲ^2、－[Ｃ（Ｒ^3）$_2$]$_n$－ＣＯＮ（Ｒ^2）$_2$、－[Ｃ（Ｒ^3）$_2$]$_n$－ＮＲ^{2}ＣＯＡ、ＮＲ^{2}ＣＯＮ（Ｒ^2）$_2$、－[Ｃ（Ｒ^3）$_2$]$_n$－ＮＲ^{2}ＳＯ$_2$Ａ、ＣＯＲ^2、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^2）$_2$及び／又はＳ（Ｏ）$_n$Ａにより１置換、２置換又は３置換されていてもよく、
Ｈｅｔ’は１～４個のＮ、Ｏ及び／又はＳ原子を有する、１環又は２環式飽和、不飽和又は芳香族複素環であって、非置換あるいはカルボニル酸素（＝Ｏ）、＝Ｓ、＝Ｎ（Ｒ^3）$_2$、Ｈａｌ、Ａ、ＯＲ^3、Ｎ（Ｒ^3）$_2$、ＮＯ$_2$、ＣＮ、ＣＯＯＲ^3、ＣＯＮ（Ｒ^3）$_2$、ＮＲ^{3}ＣＯＡ、ＮＲ^{3}ＣＯＮ（Ｒ^3）$_2$、ＮＲ^{3}ＳＯ$_2$Ａ、ＣＯＲ^3、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^3）$_2$及び／又はＳ（Ｏ）$_n$Ａにより１置換又は２置換されていてもよく、
ＨａｌはＦ、Ｃｌ、Ｂｒ又はＩを示し、
ｍは１又は２を示し、
ｎは０、１又は２を示し、
ｏは１、２又は３を表す、で表される化合物、並びにその薬学上使用可能な塩、溶媒和物及び立体異性体、それらのすべての比率における混合物。

【請求項２】
Ｄが非置換又はＨａｌ、Ａ、ＯＲ^{2}もしくはＣＯＯＲ^{2}により１置換又は２置換されているフェニル、あるいは非置換又はＨａｌにより１置換されているピリジルを示す、請求項１に記載の化合物、並びにその薬学上使用可能な塩、溶媒和物及び立体異性体、それらのすべての比率における混合物。

【請求項３】
ＤがＨａｌにより１置換されているフェニルを示す、請求項１又は２に記載の化合物、並びにその薬学上使用可能な塩、溶媒和物及び立体異性体、それらのすべての比率におけ

る混合物。
【請求項４】
R^2がＨ又は１、２、３、４、５又は６個の炭素原子を有するアルキルを示す、請求項１～３のいずれかに記載の化合物、並びにその薬学上使用可能な塩、溶媒和物及び立体異性体、それらのすべての比率における混合物。
【請求項５】
Ｈｅｔが、非置換あるいはカルボニル酸素、ＯＨ又はＯＡにより１置換又は２置換されていてもよい、１～２個のＮ、Ｏ及び／又はＳ原子を有する１環又は２環式の飽和、不飽和又は芳香族複素環を示す、請求項１～４のいずれかに記載の化合物、並びにその薬学上使用可能な塩、溶媒和物及び立体異性体、それらのすべての比率における混合物。
【請求項６】
ＡｒがＨａｌ、Ａ、OR^2、SO_2A、SO_2NH_2、$COOR^2$又はＣＮにより１置換、２置換又は３置換されているフェニルを示す、請求項１～５のいずれかに記載の化合物、並びにその薬学上使用可能な塩、溶媒和物及び立体異性体、それらのすべての比率における混合物。
【請求項７】
R^1が、$S(O)_mR^2$、$SO_2N(R^2)_2$、SO_3R^2、$S(=O)(=NR^2)R^2$、$NR^2SO_2R^2$、OSO_2R^2、$OSO_2N(R^2)_2$又は$PO(OR^2)_2$により１置換されている、１、２、３、４、５又は６個の炭素原子を有するアルキルを示す、請求項１～６のいずれかに記載の化合物、並びにその薬学上使用可能な塩、溶媒和物及び立体異性体、それらのすべての比率における混合物。
【請求項８】
ＸがＮＨ又はＯを示す、請求項１～７のいずれかに記載の化合物、並びにその薬学上使用可能な塩、溶媒和物及び立体異性体、それらのすべての比率における混合物。
【請求項９】
Ｔが、＝Ｏ、ＯＨ又はＯＡにより１置換又は２置換されていてもよい、１～２個のＮ及び／又はＯ原子を有する、１環又は２環式飽和、不飽和又は芳香族複素環、あるいは$N(R^2)_2$を示す、請求項１～８のいずれかに記載の化合物、並びにその薬学上使用可能な塩、溶媒和物及び立体異性体、それらのすべての比率における混合物。
【請求項１０】
Ｗが無しを示す、請求項１～９のいずれかに記載の化合物、並びにその薬学上使用可能な塩、溶媒和物及び立体異性体、それらのすべての比率における混合物。
【請求項１１】
ＤがＨａｌにより１置換されているフェニルを示し、
R^1が$S(O)_mR^2$、$SO_2N(R^2)_2$、SO_3R^2、$S(=O)(=NR^2)R^2$、$NR^2SO_2R^2$、OSO_2R^2、$OSO_2N(R^2)_2$又は$PO(OR^2)_2$により１置換されている、１、２、３、４、５又は６個の炭素原子を有するアルキルを示し、
R^2がＨ又は１、２、３、４、５又は６個の炭素原子を有するアルキルを示し、
Ｗが$-(CH_2)_n-$を示し、
ＸがＮＨ又はＯを示し、
Ｙが非置換またはＡにより１置換されているフェニレンを示し、
Ｔが、＝Ｏにより１置換又は２置換され、１～２個のＮ及び／又はＯ原子を有する、１環又は２環式の飽和、不飽和又は芳香族複素環、あるいは$N(R^2)_2$を示し、
Ａが、１個又は２個のCH_2基がＯ又はＳ原子及び／又は－ＣＨ＝ＣＨ－基により置換されていてもよく、及び／又は１～７個のＨ原子がＦにより置換されていてもよい、非分枝又は分枝の炭素原子数１～１０のアルキルを示し、
ＡｒがＨａｌ、Ａ、OR^2、SO_2A、SO_2NH_2、$COOR^2$又はＣＮにより１置換、２置換又は３置換されているフェニルを示し、
ＨａｌがＦ、Ｃｌ、Ｂｒ又はＩを示し、
ｍが１又は２を示し、

ｎが０、１又は２を示す、請求項１～１０のいずれかに記載の化合物、並びにその薬学上使用可能な塩、溶媒和物及び立体異性体、それらのすべての比率における混合物。
【請求項１２】
ＤがＨａｌにより１置換されているフェニルを示し、
R^1がＳ（Ｏ）$_m$$R^2$、$SO_2N(R^2)_2$、$SO_3R^2$、Ｓ（＝Ｏ）（＝$NR^2$）$R^2$、$NR^2SO_2R^2$、$OSO_2R^2$、$OSO_2N(R^2)_2$又はＰＯ（$OR^2$）$_2$により１置換されている、１、２、３、４、５又は６個の炭素原子を有するアルキルを示し、
R^2がＨ又は１、２、３、４、５又は６個の炭素原子を有するアルキルを示し、
Ｗが－（CH_2）$_n$－を示し、
ＸがＮＨ又はＯを示し、
Ｙが非置換またはＡにより１置換されているフェニレンを示し、
Ｔが、ピペリジン－１－イル、２－オキソピペリジン－１－イル、２－オキソピロリジン－１－イル、ピロリジン－１－イル、２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－１－イル、３－オキソモルホリン－４－イル、モルホリン－４－イル、４－オキソ－１Ｈ－ピリジン－１－イル、２，６－ジオキソピペリジン－１－イル、２－オキソピペラジン－１－イル、２，６－ジオキソピペラジン－１－イル、２，５－ジオキソピロリジン－１－イル、２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル、３－オキソ－２Ｈ－ピリダジン－２－イル、２－カプロラクタム－１－イル（＝２－オキソアゼパン－１－イル）、２－ヒドロキシ－６－オキソピペラジン－１－イル、２－メトキシ－６－オキソピペラジン－１－イル、２－アザビシクロ[２.２.２]オクタン－３－オン－２－イル、５，６－ジヒドロ－１Ｈ－ピリミジン－２－オキソ－１－イル、２－オキソ－１，３－オキサジナン－３－イル又は４Ｈ－１，４－オキサジン－４－イルを示すか、
あるいはＮ（R^2）$_2$を示し、
Ａが、１個又は２個のCH_2基がＯ又はＳ原子及び／又は－ＣＨ＝ＣＨ－基により置換されていてもよく、及び／又は１～７個のＨ原子がＦにより置換されていてもよい、非分枝又は分枝の炭素原子数１～１０のアルキルを示し、
Ａｒが非置換あるいはＨａｌ、Ａ、OR^2、SO_2A、SO_2NH_2、$COOR^2$又はＣＮにより１置換、２置換又は３置換されているフェニルを示し、
ＨａｌがＦ、Ｃｌ、Ｂｒ又はＩを示し、
ｍが１又は２を示し、
ｎが０、１又は２を示す、請求項１～１１のいずれかに記載の化合物、並びにその薬学上使用可能な塩、溶媒和物及び立体異性体、それらのすべての比率における混合物。
【請求項１３】
ＤがＨａｌにより１置換されているフェニルを示し、
R^1がＳ（Ｏ）$_m$$R^2$、$SO_2N(R^2)_2$、$SO_3R^2$、Ｓ（＝Ｏ）（＝$NR^2$）$R^2$、$NR^2SO_2R^2$、$OSO_2R^2$、$OSO_2N(R^2)_2$又はＰＯ（$OR^2$）$_2$により１置換されている、１、２、３、４、５又は６個の炭素原子を有するアルキルを示し、
R^2がＨ又は１、２、３、４、５又は６個の炭素原子を有するアルキルを示し、
Ｗが－（CH_2）$_n$－を示し、
ＸがＮＨ又はＯを示し、
Ｙが非置換又はＡにより１置換されているフェニレンを示し、
Ｔが、ピペリジン－１－イル、２－オキソピペリジン－１－イル、２－オキソピロリジン－１－イル、ピロリジン－１－イル、２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－１－イル、３－オキソモルホリン－４－イル、モルホリン－４－イル、４－オキソ－１Ｈ－ピリジン－１－イル、２，６－ジオキソピペリジン－１－イル、２－オキソピペラジン－１－イル、２，６－ジオキソピペラジン－１－イル、２，５－ジオキソピロリジン－１－イル、２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル、３－オキソ－２Ｈ－ピリダジン－２－イル、２－カプロラクタム－１－イル（＝２－オキソアゼパン－１－イル）、２－ヒドロキシ－６－オキソピペラジン－１－イル、２－メトキシ－６－オキソピペラジン－１－イル、２－アザビシクロ[２.２.２]オクタン－３－オン－２－イル、５，６－ジヒドロ－１Ｈ－ピリミ

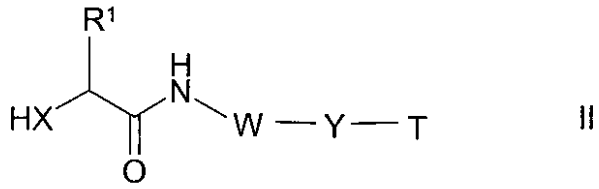
ジン－２－オキソ－１－イル、２－オキソ－１，３－オキサジナン－３－イル又は４Ｈ－１，４－オキサジン－４－イルを示すか、
あるいはＮ（Ｒ^{2}）$_{2}$を示し、
Ａが、１個又は２個のＣＨ$_{2}$基がＯ又はＳ原子及び／又は－ＣＨ＝ＣＨ－基により置換されていてもよく、及び／又は１～７個のＨ原子がＦにより置換されていてもよい、非分枝又は分枝の炭素原子数１～１０のアルキルを示し、
ＨａｌがＦ、Ｃｌ、Ｂｒ又はＩを示し、
ｍが１又は２を示し、
ｎが０、１又は２を示す、請求項１～１２のいずれかに記載の化合物、並びにその薬学上使用可能な塩、溶媒和物及び立体異性体、それらのすべての比率における混合物。

【請求項１４】
２－[３－（４－クロロフェニル）ウレイド]－Ｎ－[４－（２－オキソ－２Ｈ－ピリジン－１－イル）フェニル]－４－メタンスルホニルブチルアミド、
２－[３－（４－クロロフェニル）ウレイド]－Ｎ－[４－（２－オキソ－２Ｈ－ピラジン－１－イル）フェニル]－４－メタンスルホニルブチルアミド、
２－[３－（４－クロロフェニル）ウレイド]－Ｎ－[４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル]－４－メタンスルホニルブチルアミド、
（Ｒ）－２－[３－（４－クロロフェニル）ウレイド]－Ｎ－[４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル]－４－メタンスルホニルブチルアミド、
（Ｒ）－２－[３－（４－クロロフェニル）ウレイド]－Ｎ－[４－（２－オキソ－２Ｈ－ピリジン－１－イル）フェニル]－３－メタンスルホニルプロピオンアミド、
（Ｓ）－２－[３－（４－クロロフェニル）ウレイド]－Ｎ－[４－（２－オキソ－２Ｈ－ピリジン－１－イル）フェニル]－３－メタンスルホニルプロピオンアミド、
（Ｓ）－２－[Ｎ－（４－クロロフェニル）カルバモイルオキシ]－Ｎ－[４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル]－３－メタンスルホニルプロピオンアミド、
（Ｒ）－２－[Ｎ－（４－クロロフェニル）カルバモイルオキシ]－Ｎ－[４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル]－３－メタンスルホニルプロピオンアミド、
（Ｒ）－２－[３－（４－クロロフェニル）ウレイド]－Ｎ－[４－（２－オキソ－２Ｈ－ピリジン－１－イル）フェニル]－４－メタンスルホニルブチルアミド、
（Ｓ）－２－[３－（４－クロロフェニル）ウレイド]－Ｎ－[４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル]－３－メタンスルホニルプロピオンアミド、
２－[Ｎ－（４－クロロフェニル）カルバモイルオキシ]－Ｎ－[４－（２－オキソ－２Ｈ－ピリジン－１－イル）フェニル]－３－メタンスルホニルプロピオンアミド、
２－[３－（４－クロロフェニル）ウレイド]－Ｎ－[４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル]－３－スルホプロピオンアミド、
２－[３－（４－クロロフェニル）ウレイド]－Ｎ－[４－（２－オキソ－２Ｈ－ピリジン－１－イル）フェニル]－３－スルホプロピオンアミド、
（Ｓ）－２－[３－（４－クロロフェニル）ウレイド]－Ｎ－[４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル]－３－（ジメトキシホスホリル）プロピオンアミド、
２－[３－（４－クロロフェニル）ウレイド]－Ｎ－[４－（２－オキソピペリジン－１－イル）フェニル]－３－（ジメトキシホスホリル）プロピオンアミド、
２－[３－（４－クロロフェニル）ウレイド]－Ｎ－[４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル]－３－ホスホノプロピオンアミド、
２－[３－（４－クロロフェニル）ウレイド]－Ｎ－[４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル]－４－（メタンスルホキシミニル）ブチルアミド、
２－[３－（４－クロロフェニル）ウレイド]－Ｎ－[４－（２－オキソ－２Ｈ－ピリジン－１－イル）フェニル]－３－スルファモイルプロピオンアミド、
２－[３－（４－クロロフェニル）ウレイド]－Ｎ－[４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル]－３－メタンスルホニルアミノプロピオンアミド、
２－[３－（４－クロロフェニル）ウレイド]－Ｎ－[４－（３－オキソモルホリン－４－

イル）フェニル]－３－スルファモイルオキシプロピオンアミド、
（Ｒ）－２－[３－（４－クロロフェニル）ウレイド]－Ｎ－[３－メチル－４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル]－３－メタンスルホニルプロピオンアミド、
（Ｒ）－２－[３－（４－クロロフェニル）ウレイド]－Ｎ－[４－（２－オキソ－１，３－オキサジナン－３－イル）フェニル]－３－メタンスルホニルプロピオンアミド、
（Ｒ）－２－[３－（４－クロロフェニル）ウレイド]－Ｎ－[３－メチル－４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル]－４－メタンスルホニルブチルアミド、
（Ｒ）－２－[３－（４－クロロフェニル）ウレイド]－Ｎ－[４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル]－３－スルファモイルオキシプロピオンアミド、
（Ｒ）－２－[３－（４－クロロフェニル）ウレイド]－Ｎ－[４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル]－３－（ジメトキシホスホリル）プロピオンアミド、
（Ｒ）－２－[３－（４－クロロフェニル）ウレイド]－Ｎ－[３－メチル－４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル]－３－（ジメトキシホスホリル）プロピオンアミド、
（Ｓ）－２－[３－（４－クロロフェニル）ウレイド]－Ｎ－[３－メチル－４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル]－３－（ジメトキシホスホリル）プロピオンアミド、である請求項１に記載の化合物、並びにその薬学上使用可能な塩、溶媒和物及び立体異性体、それらのすべての比率における混合物。

【請求項１５】

請求項１～１４のいずれかに記載の式Ｉで表される化合物、並びにその薬学上使用可能な塩、溶媒和物及び立体異性体の製造方法であって、
ａ）式ＩＩ
【化２】



式中、
Ｒ^{1}、Ｔ、Ｗ、Ｘ及びＹが請求項１に示された意味を有する、で表される化合物と、式ＩＩＩ

Ｄ－Ｎ＝Ｃ＝Ｏ　　ＩＩＩ

式中、
Ｄが請求項１に示された意味を有する、で表される化合物を反応させるか、あるいは
ｃ）Ｒ^{1}基を、Ｒ^{1}基を酸化することにより他のＲ^{1}基に転化し、及び／又は式Ｉで表される塩基もしくは酸をその塩に転化することを特徴とする、前記製造方法。

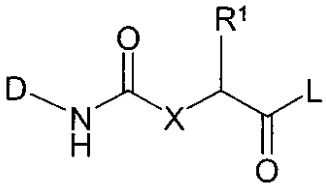
【請求項１６】

請求項１～１４のいずれかに記載の式Ｉで表される化合物、並びにその薬学上使用可能な塩、溶媒和物及び立体異性体の製造方法であって、
ｂ）式ＩＶ

$H_2N-W-Y-T$　　ＩＶ

式中、
Ｗ、Ｙ及びＴは請求項１に示された意味を有する、で表される化合物と、式Ｖ

【化３】



V

式中、
ＬがＣｌ、Ｂｒ、Ｉ又は遊離もしくは反応性の官能基により修飾されたＯＨ基を示し、及び
Ｒ[1]、Ｘ及びＤが請求項１に示された意味を有する、で表される化合物を反応させるか、あるいは
ｃ）Ｒ[1]基を、Ｒ[1]基を酸化することにより他のＲ[1]基に転化し、及び／又は式Ｉで表される塩基もしくは酸をその塩に転化することを特徴とする、前記製造方法。

【請求項１７】
請求項１～１４のいずれかに記載の式Ｉで表される化合物を含む、凝固因子Ｘａの阻害剤。

【請求項１８】
請求項１～１４のいずれかに記載の式Ｉで表される化合物を含む、凝固因子ＶＩＩａの阻害剤。

【請求項１９】
請求項１～１４のいずれかに記載の式Ｉで表される少なくとも１つの化合物及び／又はその薬学上使用可能な塩、溶媒和物及び立体異性体、それらのすべての比率における混合物、並びに場合によって添加剤及び／又は補助薬を含有する医薬。

【請求項２０】
請求項１～１４のいずれかに記載の式Ｉで表される少なくとも１つの化合物及び／又はその薬学上使用可能な塩、溶媒和物及び立体異性体、それらのすべての比率における混合物と、少なくとも１つの他の医薬活性成分とを含有する医薬。

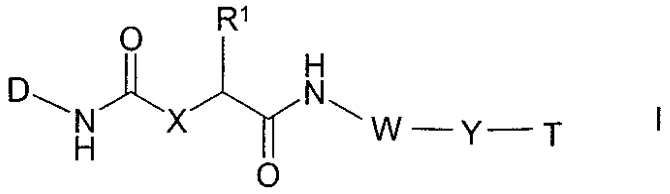
【請求項２１】
請求項１～１４のいずれかに記載の化合物及び／又はその生理学的に許容される塩及び溶媒和物の、血栓症、心筋梗塞、動脈硬化症、炎症、卒中、狭心症、血管形成術後の動脈再狭窄、間歇性跛行、片頭痛、腫瘍、腫瘍疾患及び／又は腫瘍転移の処置に用いる医薬を製造するための使用。

【請求項２２】
（ａ）請求項１～１４のいずれかに記載の式Ｉで表される有効量の化合物及び／又はその薬学上使用可能な塩、溶媒和物及び立体異性体、それらのすべての比率における混合物、及び
（ｂ）有効量の他の医薬活性成分の分離パックからなるセット（キット）。

【請求項２３】
請求項１～１４のいずれかに記載の式Ｉで表される化合物及び／又はその薬学上使用可能な塩、溶媒和物及び立体異性体、それらのすべての比率における混合物の、少なくとも１つの他の医薬活性成分との組合せによる、血栓症、心筋梗塞、動脈硬化症、炎症、卒中、狭心症、血管形成術後の動脈再狭窄、間歇性跛行、片頭痛、腫瘍、腫瘍疾患及び／又は腫瘍転移の処置のための医薬製造への使用。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、式Ｉ

【化１】



【０００２】
式中、
Ｄはフェニル又はピリジルを示し、それぞれ非置換あるいはＨａｌ、Ａ、ＯＲ^{2}、Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$、ＮＯ$_{2}$、ＣＮ、ＣＯＯＲ^{2}又はＣＯＮ（Ｒ^{2}）$_{2}$により１置換又は多置換されており、
Ｒ^{1}はＡを示し、Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{2}、ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$、ＳＯ$_{3}$Ｒ^{2}、Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^{2}）Ｒ^{2}、ＮＲ^{2}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{2}、ＯＳＯ$_{2}$Ｒ^{2}、ＯＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$又はＰＯ（ＯＲ^{2}）$_{2}$により１置換、２置換又は３置換され、及びさらにＯＲ^{3}、Ｎ（Ｒ^{3}）$_{2}$、ＣＮ、ＣＯＯＲ^{3}又はＣＯＮ（Ｒ^{3}）$_{2}$により１置換又は２置換されていてもよく、
Ｒ^{2}はＨ、Ａ、－[Ｃ（Ｒ^{3}）$_{2}$]$_{n}$－Ａｒ’、－[Ｃ（Ｒ^{3}）$_{2}$]$_{n}$－Ｈｅｔ’、－[Ｃ（Ｒ^{3}）$_{2}$]$_{n}$－シクロアルキル、－[Ｃ（Ｒ^{3}）$_{2}$]$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{3}）$_{2}$又は－[Ｃ（Ｒ^{3}）$_{2}$]$_{n}$－ＯＲ^{3}を示し、
Ｒ^{3}はＨ又はＡを示し、
Ｗは－[Ｃ（Ｒ^{3}）$_{2}$]$_{n}$－を示し、
ＸはＮＲ^{3}又はＯを示し、
Ｙはアルキレン、シクロアルキレン、Ｈｅｔ－ジイル又はＡｒ－ジイルを示し、
【０００３】
Ｔは０～４個のＮ、Ｏ及び／又はＳ原子を有し、＝Ｏ、Ｒ^{2}、Ｈａｌ、Ａ、－[Ｃ（Ｒ^{3}）$_{2}$]$_{n}$－Ａｒ、－[Ｃ（Ｒ^{3}）$_{2}$]$_{n}$－Ｈｅｔ、－[Ｃ（Ｒ^{3}）$_{2}$]$_{n}$－シクロアルキル、ＯＲ^{2}、Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$、ＮＯ$_{2}$、ＣＮ、ＣＯＯＲ^{2}、ＣＯＮ（Ｒ^{2}）$_{2}$、ＮＲ^{2}ＣＯＡ、ＮＲ^{2}ＣＯＮ（Ｒ^{2}）$_{2}$、ＮＲ^{2}ＳＯ$_{2}$Ａ、ＣＯＲ^{2}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{2}及び／又は、Ｓ（Ｏ）$_{n}$Ａにより１置換、２置換又は３置換されていてもよい１環又は２環の飽和、不飽和又は芳香族炭素環又は複素環、あるいはＮ（Ｒ^{2}）$_{2}$を示し、及び
Ｙがピペリジン－１，４－ジイルのときは、Ｒ^{2}又はシクロアルキルでもよく、
Ａは炭素原子数１～１０の非分枝又は分枝アルキルを示し、その１個又は２個のＣＨ$_{2}$基がＯ又はＳにより及び／又は－ＣＨ＝ＣＨ－基により置換されていてもよく、及び／又は１～７個の水素がＦにより置換されていてもよく、
【０００４】
Ａｒはフェニル、ナフチル又はビフェニルを示し、それぞれ非置換あるいはＨａｌ、Ａ、ＯＲ^{2}、Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$、ＮＯ$_{2}$、ＣＮ、ＣＯＯＲ^{2}、ＣＯＮ（Ｒ^{2}）$_{2}$、ＮＲ^{2}ＣＯＡ、ＮＲ^{2}ＳＯ$_{2}$Ａ、ＣＯＲ^{2}、ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$、－[Ｃ（Ｒ^{3}）$_{2}$]$_{n}$－ＣＯＯＲ^{2}、－Ｏ－[Ｃ（Ｒ^{3}）$_{2}$]$_{o}$－ＣＯＯＲ^{2}、ＳＯ$_{3}$Ｈ又はＳ（Ｏ）$_{n}$Ａにより１置換、２置換又は３置換されており、
Ａｒ’はフェニルを示し、該フェニルは非置換あるいはＨａｌ、Ａ、ＯＲ^{3}、Ｎ（Ｒ^{3}）$_{2}$、ＮＯ$_{2}$、ＣＮ、ＣＯＯＲ^{3}、ＣＯＮ（Ｒ^{3}）$_{2}$、ＮＲ^{3}ＣＯＡ、ＮＲ^{3}ＣＯＮ（Ｒ^{3}）$_{2}$、ＮＲ^{3}ＳＯ$_{2}$Ａ、ＣＯＲ^{3}、ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{3}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{n}$Ａ、－[Ｃ（Ｒ^{3}）$_{2}$]$_{n}$－ＣＯＯＲ^{3}又は－Ｏ－[Ｃ（Ｒ^{3}）$_{2}$]$_{o}$－ＣＯＯＲ^{3}により１置換、２置換又は３置換されており、
【０００５】
Ｈｅｔは１～４個のＮ、Ｏ及び／又はＳ原子を有する、１環又は２環式の飽和、不飽和又は芳香族複素環であって、非置換あるいはカルボニル酸素（＝Ｏ）、＝Ｓ、＝Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$、Ｈａｌ、Ａ、－[Ｃ（Ｒ^{3}）$_{2}$]$_{n}$－Ａｒ、－[Ｃ（Ｒ^{3}）$_{2}$]$_{n}$－Ｈｅｔ’、－[Ｃ（Ｒ^{3}）$_{2}$]$_{n}$－シクロアルキル、－[Ｃ（Ｒ^{3}）$_{2}$]$_{n}$－ＯＲ^{2}、－[Ｃ（Ｒ^{3}）$_{2}$]$_{n}$－Ｎ

（R^3）$_2$、NO_2、CN、－[C（R^3）$_2$]$_n$－$COOR^2$、－[C（R^3）$_2$]$_n$－CON（R^2）$_2$、－[C（R^3）$_2$]$_n$－NR^2COA、NR^2CON（R^2）$_2$、－[C（R^3）$_2$]$_n$－NR^2SO_2A、COR^2、SO_2N（R^2）$_2$及び／又はS（O）$_n$Aにより１置換、２置換又は３置換されていてもよく、
Ｈｅｔ’は１～４個のN、O及び／又はS原子を有する、１環又は２環式の飽和、不飽和又は芳香族複素環であって、非置換あるいはカルボニル酸素（＝O）、＝S、＝N（R^3）$_2$、Ｈａｌ、A、OR^3、N（R^3）$_2$、NO_2、CN、$COOR^3$、CON（R^3）$_2$、NR^3COA、NR^3CON（R^3）$_2$、NR^3SO_2A、COR^3、SO_2N（R^3）$_2$及び／又はS（O）$_n$Aにより１置換又は２置換されていてもよく、

【０００６】

ＨａｌはF、Ｃｌ、Ｂｒ又はＩを示し、
mは１又は２を示し、
ｎは０、１又は２を示し、
ｏは１、２又は３を示す、で表される化合物、並びにその薬学上使用可能な誘導体、塩、溶媒和物及び立体異性体、それらのすべての比率における混合物に関する。

【０００７】

本発明はまた、光学活性体、ラセミ化合物、ジアステレオマー並びに水和物及び溶媒和物、例えばこれらの化合物のアルコラートに関する。

【０００８】

本発明の目的は、種々の特性、特に医薬製造に使用できる特性を有する新規な化合物を発見することにある。

【０００９】

式Ｉで表される化合物及びその塩は、非常に価値のある薬理学的特性を有し、かつ耐性が良好である。特に、それらは第Ｘａ因子を阻害する性質を示し、したがって血栓症等の血栓塞栓症、心筋梗塞、動脈硬化症、炎症、卒中、狭心症、血管形成術後の動脈再狭窄及び間歇性跛行の治療及び予防に用いることができる。

【００１０】

本発明による式Ｉで表される化合物は、さらに血液凝固カスケードにおける凝固因子の第ＶＩＩａ因子、第ＩＸａ因子及びトロンビンの阻害剤である。

【００１１】

他の芳香族アミドが国際公開第９９／００１２１号及び国際公開第００／３９１１８号に記載されている。抗血栓作用を有する芳香族アミジン誘導体が、例えば欧州登録特許第０　５４０　０５１Ｂ１号に開示されている。血栓塞栓症の処置のための環状グアニジンが、例えば国際公開第９７／０８１６５号に記載されている。第Ｘａ因子阻害活性を有する芳香族複素環化合物が、例えば国際公開第９６／１００２２号に開示されている。第Ｘａ因子阻害剤としての置換されたＮ－[（アミノイミノメチル）フェニルアルキル]アザヘテロサイクリルアミドが国際公開第９６／４０６７９号に記載されている。

【００１２】

本発明による化合物の抗血栓作用及び抗凝固作用は、第Ｘａ因子として知られている活性化凝固プロテアーゼに対する阻害作用、又は第ＶＩＩａ因子、第ＩＸａ因子、トロンビン等の他の活性化セリンプロテアーゼの阻害に起因する。

【００１３】

第Ｘａ因子は、血液凝固の複雑な過程に含まれるプロテアーゼの１つである。第Ｘａ因子は、プロトロンビンからトロンビンへの転化を触媒する。トロンビンはフィブリノーゲンをフィブリンへ開裂させ、それは後で架橋し、血栓形成への基礎を形成する。トロンビンの活性化は、血栓塞栓症の発症へ帰結する場合がある。しかし、トロンビンの阻害は、血栓形成に関与するフィブリン形成を阻害することができる。トロンビンの阻害は、例えばG. F. Cousins等のCirculation 1996, 94, 1705－1712に記載の方法により測定することができる。

【００１４】

第Ｘａ因子の阻害は、このようにトロンビン形成を妨げることができる。本発明による式Ｉで表される化合物及びその塩は、第Ｘａ因子を阻害することにより血液凝固過程に関与し、それにより血栓の形成を阻害する。

【００１５】

本発明の化合物による第Ｘａ因子の阻害並びに抗凝固及び抗血栓活性の測定は、従来の生体外（in-vitro）又は生体内（in-vivo）の方法により行うことができる。適切な方法は、例えばJ. Hauptmann等によるThrombosis and Haemostasis 1990, 63, 220－223に記載されている。第Ｘａ因子の阻害は、例えば T. Hara等のThromb. Haemostas. 1994, 71, 314－319に記載の方法により測定することができる。

【００１６】

第ＶＩＩａ凝固因子は組織因子に結合した後、凝固カスケードの外因性部分を開始し、第Ｘ因子の活性化に寄与し、第Ｘａ因子を生成する。第ＶＩＩａ因子の阻害は第Ｘａ因子の形成を妨げ、それにより後続のトロンビン形成を妨げる。本発明の化合物による第ＶＩＩａ因子の阻害並びに抗凝固及び抗血栓活性の測定は、従来の生体外又は生体内の方法により行うことができる。第ＶＩＩａ因子阻害の従来の測定方法は、例えばH. F. Ronning等によるThrombosis Research 1996, 84, 73－81に記載されている。

【００１７】

凝固第ＩＸａ因子は、外因性凝固カスケードにおいて生成し、第Ｘ因子から第Ｘａ因子への活性化に含まれる。したがって、第ＩＸａ因子の阻害は異なる方法により第Ｘａ因子を阻害することを可能にする。本発明の化合物による第ＩＸａ因子の阻害並びに抗凝固及び抗血栓活性の測定は、従来の生体外又は生体内の方法により行うことができる。適切な方法は、例えば、J. Chang等によるJournal of Biological Chemistry 1998, 273, 12089－12094に記載されている。

【００１８】

本発明の化合物は、さらに腫瘍、腫瘍疾患及び／又は腫瘍転移の処置に用いることができる。組織因子ＴＦ／第ＶＩＩａ因子と種々の型の癌の進行との相関が、T.Taniguchi及びN.R. LemoineによるBiomed. Health Res. (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57－59に示されている。以下の刊行物は、ＴＦ－ＶＩＩ及び第Ｘａ因子阻害剤の種々の型の腫瘍に対する抗腫瘍作用を記載している：

K.M. Donnelly等 Thromb. Haemost. 1998; 79: 1041－1047;
E.G. Fischer等 J. Clin. Invest. 104: 1213－1221 (1999);
B.M. Mueller等 J. Clin. Invest. 101: 1372－1378 (1998);
M.E. Bromberg等 Thromb. Haemost. 1999; 82: 88－92

【００１９】

式Ｉで表される化合物は、医薬活性成分としてヒト及び獣医薬において用いることができ、特に血栓症等の血栓塞栓症、心筋梗塞、動脈硬化症、炎症、卒中、狭心症、血管形成術後の動脈再狭窄、間歇性跛行、静脈血栓症、肺塞栓症、動脈血栓症、心筋虚血、不安定狭心症、及び血栓症に基づく発作の処置及び予防に用いることができる。

【００２０】

本発明の化合物は、虚血性心疾患、脳動脈疾患、末梢動脈疾患等のアテローム硬化性疾患の処置又は予防に用いることができる。心筋梗塞の場合、該化合物は他の血栓溶解剤との組合せで用いることもでき、さらに血栓溶解後の再閉塞の予防、経皮的血管形成（ＰＴＣＡ）及び冠状動脈バイパス手術に用いることもできる。本発明の化合物は、さらにマイクロサージェリーにおける再血栓の予防に用いられ、さらに人工臓器又は血液透析に関連する抗凝固剤として用いられる。

【００２１】

該化合物は、さらにカテーテル及び患者の生体内の医療品の洗浄、又は生体外での血液、血漿及び他の血液製品の貯蔵における抗凝固剤として用いることができる。本発明の化合物は、さらに疾患の進行又は二次的病変、例えば転移を含む癌、関節炎を含む炎症性疾患、及び糖尿病など血液凝固が重大な影響を与える疾患に用いられる。本発明の化合物は

、さらに片頭痛の処置に用いられる（F.Morales-Asin等，Headache，40，2000，45－47）。

【００２２】

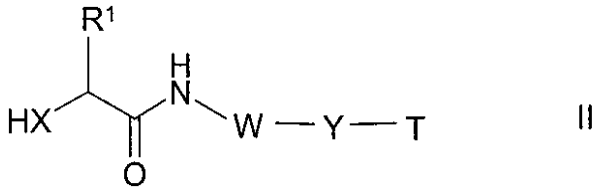
上記の疾患の処置において、本発明の化合物は、他の血栓溶解活性化合物、例えば、「組織プラスミノゲン活性化因子」t-PA，修飾t-PA、ストレプトキナーゼ又はウロキナーゼとの組合せにおいても使用される。本発明の化合物は、上記の他の物質と同時、前又は後に投与される。特に好ましくは、血栓形成の再発を防止するためアスピリンと同時に投与される。本発明の化合物は、血小板の凝集を阻害する血小板グリコプロテイン受容体（ＩＩｂ／ＩＩＩａ）拮抗物質と組合せても用いられる。

【００２３】

本発明は式Ｉで表される化合物及びその塩、並びに請求項１に記載の式Ｉで表される化合物及びその塩の調製方法に関し、

ａ）式ＩＩ

【化２】



II

【００２４】

式中、

R^1、Ｔ、Ｗ、Ｘ及びＹが請求項１に示された意味を有する、で表される化合物と、式ＩＩＩ

Ｄ－Ｎ＝Ｃ＝Ｏ　　ＩＩＩ

式中、

Ｄは請求項１に示された意味を有する、で表される化合物を反応させるか、又は

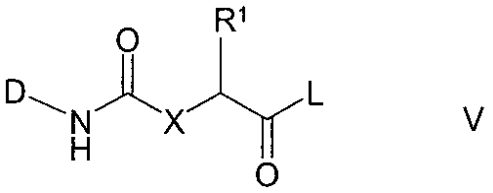
ｂ）式ＩＶ

H_2N－Ｗ－Ｙ－Ｔ　　ＩＶ

式中、

Ｗ、Ｙ及びＴは請求項１に示された意味を有する、で表される化合物と、式Ｖ

【化３】



V

式中、

ＬはＣｌ、Ｂｒ、Ｉ又は遊離もしくは反応性の官能基により修飾されたＯＨ基を示し、及び

R^1、Ｘ及びＤは請求項１に示された意味を有する、で表される化合物を反応させるか、又は

ｃ）R^1基を、R^1基を酸化することにより他のR^1基に転化し、及び／又は式Ｉで表される塩基又は酸をその塩に転化することを特徴とする。

【００２５】

本発明はまた、光学的に活性な形態（立体異性体）、光学異性体、ラセミ化合物、ジアステレオマー、並びにこれらの化合物の水和物及び溶媒和物に関する。化合物の溶媒和物の用語は、不活性溶媒分子のそれらの相互の引力に応じて形成する化合物への内転を意味する。溶媒和物は、例えば一水和物又は二水和物又はアルコラートである。

【００２６】
薬学上使用可能な誘導体という用語は、例えば本発明による化合物の塩及びいわゆるプロドラッグ化合物を意味する。プロドラッグ誘導体という用語は、例えばアルキルもしくはアシル基、糖又はオリゴペプチドにより修飾された式Ｉで表される化合物であって、有機体中で速やかに開裂され、本発明による有効な化合物を生成する化合物を意味する。またこれらは、例えばInt．Ｊ．Pharm．115，61～67（1995）に記載されているように、本発明による化合物の生分解性ポリマー誘導体を含有する。
【００２７】
本発明は、本発明による式Ｉで表される化合物の混合物に関し、例えば２つのジアステレオマーの混合物、例えば１：１、１：２、１：３、１：４、１：５、１：１０、１：１００又は１：１０００の比率の混合物に関する。これらは、立体異性体化合物の特に好ましい混合物である。２回以上生じるすべての基について、それらは互いに独立であることを意味する。以上及び以下において、基又はパラメータR^1、Ｄ、Ｗ、Ｔ、Ｘ及びＹは、特に他の明示の記載がなければ、式Ｉにより示される意味を有する。
【００２８】
Ａは、アルキルであり、非分枝（直線状）又は分枝であって、炭素原子数１、２、3、4、5、6、7、8、9又は１０を有する。Ａは、好ましくはメチル、さらにはエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル又はｔｅｒｔ－ブチルであり、さらにはまたペンチル、１－，２－又は３－メチルブチル、１，１－、１，２－又は２，２－ジメチルプロピル、１－エチルプロピル、ヘキシル、１－，２－，３－又は４－メチルペンチル、１，１－、１，２－、１，３－、２，２－、２，３－又は３，３－ジメチルブチル、１－又は２－エチルブチル、１－エチル－１－メチルプロピル、１－エチル－２－メチルプロピル、１，１，２－又は１，２，２－トリメチルプロピル、さらに好ましくは、例えばトリフルオロメチルを示す。Ａは、特に非常に好ましくは、炭素原子数１～６のアルキルを示し、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、ヘキシル又はトリフルオロメチルを示す。
【００２９】
シクロアルキルは、好ましくは炭素原子数３～７であり、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチルを示す。Ｈａｌは好ましくはＦ、Ｃｌ又はＢｒ、さらにＩを示す。Ａｒは、例えばフェニル、ｏ－，ｍ－又はｐ－トリル、ｏ－，ｍ－又はｐ－エチルフェニル、ｏ－，ｍ－又はｐ－プロピルフェニル、ｏ－，ｍ－又はｐ－イソプロピルフェニル、ｏ－，ｍ－又はｐ－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル、ｏ－，ｍ－又はｐ－ヒドロキシフェニル、ｏ－，ｍ－又はｐ－ニトロフェニル、ｏ－，ｍ－又はｐ－アミノフェニル、ｏ－，ｍ－又はｐ－（Ｎ－メチルアミノ）フェニル、ｏ－，ｍ－又はｐ－（Ｎ－メチルアミノカルボニル）フェニル、ｏ－，ｍ－又はｐ－アセトアミドフェニル、ｏ－，ｍ－又はｐ－メトキシフェニル、ｏ－，ｍ－又はｐ－エトキシフェニル、ｏ－，ｍ－又はｐ－エトキシカルボニルフェニル、ｏ－，ｍ－又はｐ－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）フェニル、ｏ－，ｍ－又はｐ－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノカルボニル）フェニル、ｏ－，ｍ－又はｐ－（Ｎ－エチルアミノ）フェニル、ｏ－，ｍ－又はｐ－（Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノ）フェニル、
【００３０】
ｏ－，ｍ－又はｐ－フルオロフェニル、ｏ－，ｍ－又はｐ－ブロモフェニル、ｏ－，ｍ－又はｐ－クロロフェニル、ｏ－，ｍ－又はｐ－（メチルスルホンアミド）フェニル、ｏ－，ｍ－又はｐ－（メチルスルホニル）フェニル、より好ましくは２，３－、２，４－、２，５－、２，６－、３，４－又は３，５－ジフルオロフェニル、２，３－、２，４－、２，５－、２，６－、３，４－又は３，５－ジクロロフェニル、２，３－、２，４－、２，５－、２，６－、３，４－又は３，５－ジブロモフェニル、２，４－又は２，５－ジニトロフェニル、２，５－又は３，４－ジメトキシフェニル、
【００３１】

３－ニトロ－４－クロロフェニル、３－アミノ－４－クロロ－、２－アミノ－３－クロロ－、２－アミノ－４－クロロ－、２－アミノ－５－クロロ－又は２－アミノ－６－クロロフェニル、２－ニトロ－４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ－又は３－ニトロ－４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノフェニル、２，３－ジアミノフェニル、２，３，４－、２，３，５－、２，３，６－、２，４，６－又は３，４，５－トリクロロフェニル、２，４，６－トリメトキシフェニル、２－ヒドロキシ－３，５－ジクロロフェニル、ｐ－ヨードフェニル、３，６－ジクロロ－４－アミノフェニル、４－フルオロ－３－クロロフェニル、２－フルオロ－４－ブロモフェニル、２，５－ジフルオロ－４－ブロモフェニル、３－ブロモ－６－メトキシフェニル、３－クロロ－６－メトキシフェニル、３－クロロ－４－アセトアミドフェニル、３－フルオロ－４－メトキシフェニル、３－アミノ－６－メチルフェニル、３－クロロ－４－アセトアミドフェニル又は２，５－ジメチル－４－クロロフェニルを示す。

【００３２】

Ａｒは好ましくは、例えば、非置換あるいはＨａｌ、Ａ、ＯＲ^{2}、ＳＯ$_{2}$Ａ、ＣＯＯＲ^{2}又はＣＮにより１置換、２置換又は３置換されているフェニルを示す。Ａｒは特に好ましくは、例えば、非置換あるいはＨａｌ、Ａ、ＯＡ、ＳＯ$_{2}$Ａ、ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、ＣＯＯＲ^{2}又はＣＮにより１又２置換されているフェニルであって、例えばフェニル、２－メチルスルホニルフェニル、２－アミノスルホニルフェニル、２－，３－又は４－クロロフェニル、４－メチルフェニル、４－ブロモフェニル、３－フルオロ－４－メトキシフェニル、４－トリフルオロメトキシフェニル、４－エトキシフェニル、２－メトキシフェニル、３－シアノフェニル又は４－エトキシカルボニルフェニルを示す。Ａｒは特に非常に好ましくは、非置換フェニル、４－クロロフェニル又は２－メチルスルホニルフェニルを示す。

【００３３】

非置換のＨｅｔは、例えば、２－又は３－フリル、２－又は３－チエニル、１－，２－又は３－ピロリル、１－，２－，４－又は５－イミダゾリル、１－，３－，４－又は５－ピラゾリル、２－，４－又は５－オキサゾリル、３－，４－又は５－イソオキサゾリル、２－，４－又は５－チアゾリル、３－，４－又は５－イソチアゾリル、２－，３－又は４－ピリジル、２－，４－，５－又は６－ピリミジニルを示し、さらに好ましくは１，２，３－トリアゾール－１－，－４－又は－５－イル、１，２，４－トリアゾール－１－，－３－又は－５－イル、１－又は５－テトラゾリル、１，２，３－オキサジアゾール－４－又は－５－イル、１，２，４－オキサジアゾール－３－又は－５－イル、１，３，４－チアジアゾール－２－又は－５－イル、１，２，４－チアジアゾール－３－又は－５－イル、１，２，３－チアジアゾール－４－又は－５－イル、３－又は４－ピリダジニル、

【００３４】

ピラジニル、１－，２－，３－，４－，５－，６－又は７－インドリル、４－又は５－イソインドリル、１－，２－，４－又は５－ベンズイミダゾリル、１－，３－，４－，５－，６－又は７－ベンゾピラゾリル、２－，４－，５－，６－又は７－ベンゾオキサゾリル、３－，４－，５－，６－又は７－ベンズイソオキサゾリル、２－，４－，５－，６－又は７－ベンゾチアゾリル、２－，４－，５－，６－又は７－ベンズイソチアゾリル、４－，５－，６－又は７－ベンズ－２，１，３－オキサジアゾリル、２－，３－，４－，５－，６－，７－又は８－キノリル、１－，３－，４－，５－，６－，７－又は８－イソキノリル、３－，４－，５－，６－，７－又は８－シノリニル、２－，４－，５－，６－，７－又は８－キナゾリニル、５－又は６－キノキサリニル、２－，３－，５－，６－，７－又は８－２Ｈ－ベンゾ－１，４－オキサジニルを示し、より好ましくは１，３－ベンゾジオキソール－５－イル、１，４－ベンゾジオキサン－６－イル、２，１，３－ベンゾチアジアゾール－４－もしくは－５－イル、又は２，１，３－ベンズオキサジアゾール－５－イルを示す。

【００３５】

複素環基は部分的に又はすべて水素化されていてもよい。このようにＨｅｔは、例えば２，３－ジヒドロ－２－，－３－，－４－，－５－フリル、２，５－ジヒドロ－２－，－３－，－４－，－５－フリル、テトラヒドロ－２－又は－３－フリル、１，３－ジオキソラ

ン－４－イル、テトラヒドロ－２－又は－３－チエニル、２，３－ジヒドロ－１－，－２－，－３－，－４－又は－５－ピロリル、２，５－ジヒドロ－１－，－２－，－３－，－４－又は－５－ピロリル、１－，２－又は３－ピロリジニル、テトラヒドロ－１－，－２－又は－４－イミダゾリル、２，３－ジヒドロ－１－，－２－，－３－，－４－又は－５－ピラゾリル、テトラヒドロ－１－，－３－又は－４－ピラゾリル、１，４－ジヒドロ－１－，－２－，－３－又は－４－ピリジル、１，２，３，４－テトラヒドロ－１－，－２－，－３－，－４－，－５－又は－６－ピリジル、１－，２－，３－又は４－ピペリジニル、２－，３－又は４－モルホリニル、テトラヒドロ－２－，－３－又は－４－ピラニル、１，４－ジオキサニル、１，３－ジオキサン－２－，－４－又は－５－イル、ヘキサヒドロ－１－，－３－又は－４－ピリダジニル、ヘキサヒドロ－１－，－２－，－４－又は－５－ピリミジニル、１－，２－又は３－ピペラジニル、

【００３６】

１，２，３，４－テトラヒドロ－１－，－２－，－３－，－４－，－５－，－６－，－７－又は－８－キノリル、１，２，３，４－テトラヒドロ－１－，－２－，－３－，－４－，－５－，－６－，－７－又は－８－イソキノリル、２－，３－，５－，６－，７－又は８－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ－１，４－オキサジニルを示すことができ、より好ましくは２，３－メチレンジオキシフェニル、３，４－メチレンジオキシフェニル、２，３－エチレンジオキシフェニル、３，４－エチレンジオキシフェニル、３，４－（ジフルオロメチレンジオキシ）フェニル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－又は６－イル、２，３－（２－オキソ－メチレンジオキシ）フェニル又は代わりに３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，５－ベンゾジオキセピン－６－又は７－イル、さらに好ましくは２，３－ジヒドロベンゾフラニル－又は２，３－ジヒドロ－２－オキソフラニルを示すことができる。

【００３７】

Ｈｅｔは好ましくは、１～２個のＮ、Ｏ及び／又はＳ原子を有する１環又は２環式、飽和、不飽和又は芳香族複素環を示し、それは非置換であるか、カルボニル酸素、ＯＨ又はＯＡにより１置換又は２置換されていてもよい。Ｈｅｔは好ましくは、例えばフリル、チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、２，１，３－ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、ピリジル、インドリル、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、ピラジニル、ピペリジニル又はピロリジニルを示し、場合によってカルボニル酸素により置換されており、例えば３－オキソモルホリン－４－イル、２－オキソピペリジン－１－イル又は２－オキソピロリジン－１－イルを示す。Ｈｅｔは特に非常に好ましくはチエニル、イミダゾリル、ピリジル、インドリル、ピペリジニル、ピペラジニル、２－オキソピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラン－４－イル、３－オキソモルホリン－４－イル、２－オキソ－２Ｈ－ピラジン－１－イル、２－オキソピロリジン－１－イル又は２－オキソピペリジン－１－イルを示す。

【００３８】

Ｙは好ましくはＨｅｔ－ジイル又はＡｒ－ジイルを示し、特に好ましくは、非置換又はＡ、ＣｌもしくはＦにより１置換されている１，４－フェニレンであり、さらにまたピリジンジイルであり、好ましくはピリジン－２，５－ジイル又はピペリジンジイルである。Ｙは特に非置換又はメチル、エチル、プロピル、ＣｌもしくはＦにより１置換されている１，３－又は１，４－フェニレンを示す。Ｙは特に非常に好ましくは非置換又はＡにより１置換されているフェニレンを示す。

【００３９】

Ｗは好ましくは無である。Ｄは特に、例えば非置換又はＨａｌ、Ａ、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニルもしくはエトキシカルボニルにより１置換もしくは２置換されているフェニル、あるいは非置換又はＨａｌにより１置換されているピリジルを示す。Ｄは特に非常に好ましくは４－クロロフェニル又は３－クロロ－２－ピリジルを示す。

【００４０】

R^1は好ましくは、例えば１、２、３、４、５又は６個の炭素原子を有するアルキルを

示し、Ｓ（Ｏ）$_m$Ｒ^2、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^2）$_2$、ＳＯ$_3$Ｒ^2、Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^2）Ｒ^2、ＮＲ^{2}ＳＯ$_2$Ｒ^2、ＯＳＯ$_2$Ｒ^2、ＯＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^2）$_2$又はＰＯ（ＯＲ^2）$_2$により１置換されており、ここでＲ^{2}は好ましくは、例えばＨ又は１、２、3、４、５又は６個の炭素原子を有するアルキルを示す。

【００４１】

Ｒ^{2}は好ましくは、例えばＨ又は１、２、３、４、５又は６個の炭素原子を有するアルキルを示し、非常に好ましくはＨを示す。Ｒ^{3}は好ましくは、例えばＨ又は１、２、３、４、５又は６個の炭素原子を有するアルキルを示し、非常に好ましくはＨを示す。ｎは好ましくは０又は１を示す。ｍは好ましくは２を示す。

【００４２】

Ｔは好ましくは１～２個のＮ及び／又はＯ原子を有する飽和又は不飽和の複素環式単環を示し、カルボニル酸素、ＯＨ又はＯＡにより１置換又は２置換されていてもよい。Ｔは特に好ましくは、例えば、ピペリジン－１－イル、２－オキソ－ピペリジン－１－イル、２－オキソピロリジン－１－イル、ピロリジン－１－イル、２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－１－イル、３－オキソモルホリン－４－イル、モルホリン－４－イル、４－オキソ－１Ｈ－ピリジン－１－イル、２，６－ジオキソピペリジン－１－イル、２－オキソピペラジン－１－イル、２，６－ジオキソピペラジン－１－イル、２，５－ジオキソピロリジン－１－イル、２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル、３－オキソ－２Ｈ－ピリダジン－２－イル、２－カプロラクタム－１－イル（＝２－オキソアゼパン－１－イル）、２－ヒドロキシ－６－オキソピペラジン－１－イル、２－メトキシ－６－オキソピペラジン－１－イル、２－アザビシクロ［２.２.２］オクタン－３－オン－２－イル、５，６－ジヒドロ－１Ｈ－ピリミジン－２－オキソ－１－イル、２－オキソ－１，３－オキサジナン－３－イル又は４Ｈ－１,４－オキサジン－４－イルを示す。

【００４３】

特に非常に好ましくは、２－オキソピペリジン－１－イル、２－オキソピロリジン－１－イル、３－オキソモルホリン－４－イル、モルホリン－４－イル、ピペリジン－１－イル、ピロリジン－１－イル又は３－オキソ－２Ｈ－ピリダジン－２－イルである。

【００４４】

Ｙが１，４－ピペリジニルを示すとき、Ｔは好ましくは、例えばＲ^2、好ましくは、例えばＨ又は１、２、3、４、５もしくは６個の炭素原子を有するアルキル、あるいは例えばイソプロピル、シクロペンチル又はシクロヘキシル等のシクロアルキルを示す。

【００４５】

式Ｉで表される化合物は、１個又は２個以上の不斉中心を有していてもよく、したがって種々の立体異性体の形態を生じてもよい。式Ｉはすべてのこれらの形態を網羅する。

【００４６】

したがって、本発明は、特に少なくとも１つの上記の基が上に示した好ましい意味の１つを有する式Ｉで表される化合物に関する。化合物のいくつかの好ましい基は、以下の従属式、式Ｉａ～Ｉｎで表すことができ、それらは式Ｉに従い、それらの中の詳細に指定されていない基は式Ｉで示された意味を有する。

【００４７】

Ｉａにおいて　Ｄは非置換又はＨａｌ、Ａ、ＯＲ^{2}もしくはＣＯＯＲ^{2}により１置換又は２置換されたフェニル、あるいは非置換又はＨａｌにより１置換されたピリジルを示す；

Ｉｂにおいて　ＤはＨａｌにより１置換されたフェニルを示す；

Ｉｃにおいて　Ｒ^{2}はＨ又は１、２、3、４、５もしくは６個の炭素原子を有するアルキルを示す；

Ｉｄにおいて　Ｈｅｔは１～２個のＮ、Ｏ及び／又はＳ原子を有する１環又は２環式の飽和、不飽和又は芳香族複素環を示し、非置換又はカルボニル酸素、ＯＨ、もしくはＯＡにより１置換又は２置換されていてよい；

Ｉｅにおいて　ＹはＡｒ－ジイルを示す；

Ｉｆにおいて　Ａｒは非置換あるいはＨａｌ、Ａ、ＯＲ^2、ＳＯ$_2$Ａ、ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、Ｃ

ＯＯＲ^{2}又はＣＮにより１置換、２置換又は３置換されているフェニルを示す；
【００４８】
Ｉｇにおいて　Ｒ^{1}はＳ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{2}、ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$、ＳＯ$_{3}$Ｒ^{2}、Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^{2}）Ｒ^{2}、ＮＲ^{2}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{2}、ＯＳＯ$_{2}$Ｒ^{2}、ＯＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$又はＰＯ（ＯＲ^{2}）$_{2}$により１置換されている、１、２、３、４、５又は６個の炭素原子を有するアルキルを示す；
Ｉｈにおいて　ＸはＮＨ又はＯを示す；
Ｉｉにおいて　Ｔは、＝Ｏ、ＯＨ又はＯＡにより１置換又は２置換されていてもよい、１～２個のＮ及び／又はＯ原子を有する１環又は２環式の飽和、不飽和又は芳香族複素環、あるいはＮ（Ｒ^{2}）$_{2}$を示し、かつＹがピペリジン－１，４－ジイルのときは、Ｒ^{2}又はシクロアルキルを示す；
【００４９】
Ｉｊにおいて　Ｙは非置換又はＡにより１置換されているフェニレンを示す；
Ｉｋにおいて　Ｗは無を示す；
Ｉｌにおいて　ＤはＨａｌにより１置換されているフェニルを示し、
Ｒ^{1}はＳ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{2}、ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$、ＳＯ$_{3}$Ｒ^{2}、Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^{2}）Ｒ^{2}、ＮＲ^{2}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{2}、ＯＳＯ$_{2}$Ｒ^{2}、ＯＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$又はＰＯ（ＯＲ^{2}）$_{2}$により１置換されている、１、２、３、４、５又は６個の炭素原子を有するアルキルを示し、
Ｒ^{2}はＨ又は１、２、3、４、５もしくは６個の炭素原子を有するアルキルを示し、
Ｗは－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－を示し、
ＸはＮＨ又はＯを示し、
ＹはＡｒ－ジイルを示し、
Ｔが、＝Ｏにより１置換又は２置換され、１～２個のＮ及び／又はＯ原子を有する、１環又は２環式の飽和、不飽和又は芳香族複素環、あるいはＮ（Ｒ^{2}）$_{2}$を示し、かつＹがピペリジン－１，４－ジイルのときは、Ｒ^{2}又はシクロアルキルを示し、
【００５０】
Ａは炭素原子数１～１０の非分枝又は分枝アルキルであり、１個又は２個のＣＨ$_{2}$基がＯ又はＳにより及び／又は－ＣＨ＝ＣＨ－基により置換されていてもよく、及び／又は１～７個の水素がＦにより置換されていてもよく、
Ａｒは非置換あるいはＨａｌ、Ａ、ＯＲ^{2}、ＳＯ$_{2}$Ａ、ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、ＣＯＯＲ^{2}又はＣＮにより１置換、２置換又は３置換されているフェニルを示し、
ＨａｌはＦ、Ｃｌ、Ｂｒ又はＩを示し、
ｍは１又は２を示し、
ｎは０、１又は２を示す；
【００５１】
Ｉｍにおいて　ＤはＨａｌにより１置換されているフェニルを示し、
Ｒ^{1}はＳ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{2}、ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$、ＳＯ$_{3}$Ｒ^{2}、Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^{2}）Ｒ^{2}、ＮＲ^{2}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{2}、ＯＳＯ$_{2}$Ｒ^{2}、ＯＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$又はＰＯ（ＯＲ^{2}）$_{2}$により１置換されている、１、２、３、４、５又は６個の炭素原子を有するアルキルを示し、
Ｒ^{2}はＨ又は１、２、３、４、５もしくは６個の炭素原子を有するアルキルを示し、
Ｗは－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－を示し、
ＸはＮＨ又はＯを示し、
ＹはＡｒ－ジイルを示し、
【００５２】
Ｔは、ピペリジン－１－イル、２－オキソピペリジン－１－イル、２－オキソピロリジン－１－イル、ピロリジン－１－イル、２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－１－イル、３－オキソモルホリン－４－イル、モルホリン－４－イル、４－オキソ－１Ｈ－ピリジン－１－イル、２，６－ジオキソピペリジン－１－イル、２－オキソピペラジン－１－イル、２，６－ジオキソピペラジン－１－イル、２，５－ジオキソピロリジン－１－イル、２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル、３－オキソ－２Ｈ－ピリダジン－２－イル、２

－カプロラクタム－１－イル（＝２－オキソアゼパン－１－イル）、２－ヒドロキシ－６－オキソピペラジン－１－イル、２－メトキシ－６－オキソピペラジン－１－イル、２－アザビシクロ[２.２.２]オクタン－３－オン－２－イル、５，６－ジヒドロ－１Ｈ－ピリミジン－２－オキソ－１－イル、２－オキソ－１，３－オキサジナン－３－イル又は４Ｈ－１，４－オキサジン－４－イルを示すか、あるいはＮ（Ｒ^{2}）$_{2}$を示し、かつＹがピペリジン－１，４－ジイルのときは、Ｒ^{2}又はシクロアルキルを示し、

【００５３】

Ａは炭素原子数１～１０の非分枝又は分枝アルキルであり、１個又は２個のＣＨ$_{2}$基がＯ又はＳ原子により及び／又は－ＣＨ＝ＣＨ－基により置換されていてもよく、及び／又は１～７個の水素がＦにより置換されていてもよく、

Ａｒは非置換あるいはＨａｌ、Ａ、ＯＲ^{2}、ＳＯ$_{2}$Ａ、ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、ＣＯＯＲ^{2}又はＣＮにより１置換、２置換又は３置換されているフェニルを示し、

ＨａｌはＦ、Ｃｌ、Ｂｒ又はＩを示し、

ｍは１又は２を示し、

ｎは０、１又は２を示す；

【００５４】

Ｉｎにおいて　ＤはＨａｌにより１置換されているフェニルを示し、

Ｒ^{1}はＳ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{2}、ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$、ＳＯ$_{3}$Ｒ^{2}、Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^{2}）Ｒ^{2}、ＮＲ^{2}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{2}、ＯＳＯ$_{2}$Ｒ^{2}、ＯＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$又はＰＯ（ＯＲ^{2}）$_{2}$により１置換されている、１、２、３、４、５又は６個の炭素原子を有するアルキルを示し、

Ｒ^{2}はＨ又は１、２、３、４、５もしくは６個の炭素原子を有するアルキルを示し、

Ｗは－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－を示し、

ＸはＮＨ又はＯを示し、

Ｙは非置換又はＡにより１置換されているフェニレンを示し、

【００５５】

Ｔは、ピペリジン－１－イル、２－オキソピペリジン－１－イル、２－オキソピロリジン－１－イル、ピロリジン－１－イル、２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－１－イル、３－オキソモルホリン－４－イル、モルホリン－４－イル、４－オキソ－１Ｈ－ピリジン－１－イル、２，６－ジオキソピペリジン－１－イル、２－オキソピペラジン－１－イル、２，６－ジオキソピペラジン－１－イル、２，５－ジオキソピロリジン－１－イル、２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル、３－オキソ－２Ｈ－ピリダジン－２－イル、２－カプロラクタム－１－イル（＝２－オキソアゼパン－１－イル）、２－ヒドロキシ－６－オキソピペラジン－１－イル、２－メトキシ－６－オキソピペラジン－１－イル、２－アザビシクロ[２.２.２]オクタン－３－オン－２－イル、５，６－ジヒドロ－１Ｈ－ピリミジン－２－オキソ－１－イル、２－オキソ－１，３－オキサジナン－３－イル又は４Ｈ－１，４－オキサジン－４－イルを示すか、あるいはＮ（Ｒ^{2}）$_{2}$を示し、かつＹがピペリジン－１，４－ジイルのときは、Ｒ^{2}又はシクロアルキルを示し、

【００５６】

Ａは炭素原子数１～１０の非分枝又は分枝アルキルを示し、その１個又は２個のＣＨ$_{2}$基がＯ又はＳにより及び／又は－ＣＨ＝ＣＨ－基により置換されていてもよく、及び／又は１～７個の水素がＦにより置換されていてもよく、

ＨａｌはＦ、Ｃｌ、Ｂｒ又はＩを示し、

ｍは１又は２を示し、

ｎは０、１又は２を示す；

並びにその薬学上使用可能な誘導体、溶媒和物及び立体異性体、それらのすべての比率における混合物である。

【００５７】

式Ｉで表される化合物及びそれらを調製するための出発物質は、文献（例えばHouben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 等の標準作業において）に記載されているようにそれ自体公知の方

法により、正確には公知かつ上記の反応に適合する反応条件により調製される。それ自体公知の方法を変形して使用することもできるが、これ以上詳細には説明しない。

【００５８】

所望する場合は、出発物質を反応混合物から単離することなく、代わりにさらに式Ｉで表される化合物に直ちに転化できるように、そのままの位置で調製してもよい。

【００５９】

式Ｉで表される化合物は、好ましくは式ＩＩで表される化合物と式ＩＩＩで表される化合物の反応により得ることができる。反応は一般に酸結合剤、好ましくはアルカリ又はアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩又は重炭酸塩、あるいはアルカリ又はアルカリ土類金属、好ましくはカリウム、ナトリウム、カルシウム又はセシウムからなる他の弱酸塩の存在下、不活性溶媒中で行う。トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ピリジン、キノリン等の有機塩基の添加が好ましい場合もある。使用する条件により、反応時間は数分から１４日の間であり、反応温度は０℃から１５０℃の間であり、通常２０℃から１３０℃の間である。

【００６０】

適切な不活性溶媒の例としては、水；炭化水素、例えばヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエン又はキシレン；塩素化炭化水素、例えばトリクロロエチレン、１，２－ジクロロエタン、テトラクロロメタン、クロロホルム、又はジクロロメタン；アルコール、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、ｎ－プロパノール、ｎ－ブタノール又はｔｅｒｔ－ブタノール；エーテル、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）又はジオキサン；グリコールエーテル、例えばエチレングリコールモノメチル又はモノエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル（ジグリム）；ケトン、例えばアセトン又はブタノン；アミド、例えばアセトアミド、ジメチルアセトアミド又はジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）；ニトリル、例えばアセトニトリル；スルホキシド、例えばジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）；二硫化炭素；カルボン酸、例えばギ酸又は酢酸；ニトロ化合物、例えばニトロメタン又はニトロベンゼン；エステル、例えば酢酸エチル、あるいは上記の溶媒の混合物が挙げられる。

【００６１】

式ＩＩ及びＩＩＩで表される出発化合物は一般に知られている。それらが新規である場合であっても、それ自体公知の方法により調製することができる。

【００６２】

式Ｉで表される化合物は、式ＩＶで表される化合物と式Ｖで表される化合物との反応によっても得ることができる。式Ｖで表される化合物において、Ｌは好ましくはＣｌ、Ｂｒ、Ｉ又は反応により修飾されたＯＨ基、例えば活性化エステル、イミダゾリド又は炭素原子数１～６のアルキルスルホニルオキシ（好ましくはメチルスルホニルオキシ又はトリフルオロメチルスルホニルオキシ）又は炭素原子数６～１０のアリールスルホニルオキシ（好ましくはフェニル又はｐ－トルイルスルホニルオキシ）を示す。典型的なアシル化反応におけるカルボキシル基の活性化についてのこの型の基は文献（例えばHouben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart等の標準作業において）に記載されている。活性化エステルは、例えばＨＯＢｔ又はＮ－ヒドロキシスクシンイミドの添加により、そのままの位置で有利に形成される。

【００６３】

反応は一般に不活性溶媒中、酸結合剤、好ましくはアルカリ又はアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩又は重炭酸塩、あるいはアルカリ又はアルカリ土類金属、好ましくはカリウム、ナトリウム、カルシウム又はセシウムの他の弱酸塩の存在下で行う。トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ピリジン、キノリン等の有機塩基、又は過剰の式ＩＶで表されるアミン成分の添加も好ましい。使用する条件により、反応時間は数分から１４日の間であり、反応温度は０℃から１５０℃の間であり、通常２０℃から１３０℃の間である。適切な不活性溶媒の例は、炭化水素、例えばヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエン

又はキシレン；
【００６４】
塩素化炭化水素、例えばトリクロロエチレン、１，２－ジクロロエタン、テトラクロロメタン、クロロホルム又はジクロロメタン；アルコール、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、ｎ－プロパノール、ｎ－ブタノール又はｔｅｒｔ－ブタノール；エーテル、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）又はジオキサン；グリコールエーテル、例えばエチレングリコールモノメチル又はモノエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル（ジグリム）、ケトン、例えばアセトン又はブタノン；アミド、例えばアセトアミド、ジメチルアセトアミド又はジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）；ニトリル、例えばアセトニトリル；スルホキシド、例えばジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）；二硫化炭素；カルボン酸、例えばギ酸又は酢酸；ニトロ化合物、例えばニトロメタン又はニトロベンゼン；エステル、例えば酢酸エチル、又は上記の溶媒の混合物である。
【００６５】
式Ｉで表される化合物は、加溶媒分解剤又は水素添加分解剤を用いる処理により、その官能性誘導体の１つから式Ｉで表される化合物を遊離させることによっても得ることができる。
【００６６】
加溶媒分解又は水素添加分解の好ましい出発物質は、１個又は２個以上の遊離のアミノ基及び／又はヒドロキシ基の代わりに、対応する保護されたアミノ基及び／又はヒドロキシ基を含有し、好ましくはＮ原子に結合したＨ原子の代わりにアミノ保護基を有し、特にＨＮ基の代わりにＲ’－Ｎ基（Ｒ’がアミノ保護基を示す）、及び／又は水酸基のＨ原子の代わりに水酸基保護基を有し、例えば－ＣＯＯＨ基の代わりに－ＣＯＯＲ”基（Ｒ”は水酸基保護基を示す）を有する以外、式Ｉに一致する物質である。出発物質の分子内に存在する保護されたアミノ基及び／又は保護されたヒドロキシ基は、同一又は異なる複数の基であってもよい。保護基がそれぞれ異なるとき、多くの場合それらは選択的に開裂することができる。
【００６７】
用語「アミノ保護基」は一般に知られている用語であり、アミノ基を化学反応から保護（ブロック）するのに適した基に関するが、分子内の他の場所で所望する化学反応を行った後に除去することができる基に関する。このような基の代表例は、特に非置換又は置換されたアシル、アリール、アラルコキシメチル又はアラルキル基である。アミノ保護基は、所望する反応（又は一連の反応）の後に除去されるので、それらの型及び大きさは重要ではないが、好ましくは１～２０個、特に１～８個の炭素原子を有する基である。用語「アシル基」は本発明の方法に関して最も広い意味において理解される。脂肪族、芳香脂肪族、芳香族、又は複素環のカルボン酸又はスルホン酸から誘導されるアシル基を包含し、とりわけアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル及び特にアラルコキシカルボニル基を包含する。かかるアシル基の例としては、アセチル、プロピオニル、ブチリル等のアルカノイル；フェニルアセチル等のアラルカノイル；ベンゾイル、トルイル等のアロイル；ＰＯＡ等のアリールオキシアルカノイル；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル、ＢＯＣ（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）、２－ヨードエトキシカルボニル等のアルコキシカルボニル；ＣＢＺ（「カルボベンゾイル」）、４－メトキシベンジルオキシカルボニル、ＦＭＯＣ等のアラルコキシカルボニル；Ｍｔｒ．等のアリールスルホニルが挙げられる。好ましいアミノ保護基は、ＢＯＣおよびＭｔｒ．さらにＣＢＺ、Ｆｍｏｃ、ベンジルおよびアセチルである。
【００６８】
式Ｉで表される化合物は、使用した保護基により、例えば強酸、有利にはＴＦＡ又は過塩素酸を用いて、また塩酸、硫酸等の他の無機強酸、トリクロロ酢酸、スルホン酸（ベンゼンスルホン、ｐ－トルエンスルホン酸等）等の有機強カルボン酸を用いてそれらの官能性誘導体から遊離される。不活性溶媒がさらに存在することは可能であるが、常に必要で

はない。適切な不活性溶媒としては、好ましくは有機、例えば酢酸等のカルボン酸、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル、ＤＭＦ等のアミド、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、さらにメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール、及び水が挙げられる。上記の溶媒の混合物はさらに適切である。ＴＦＡは好ましくはさらに溶媒を加えずに過剰に用い、過塩素酸は好ましくは酢酸と７０％過塩素酸を９：１の比で用いる。開裂するための反応温度は約０から５０℃の間が有利であり、好ましくは１５から３０℃の間（室温）である。

【００６９】

例えば、ＢＯＣ、ＯＢｕｔ及びＭｔｒ基は、好ましくはジクロロメタン中、ＴＦＡを用いるか、ジオキサン中１５～３０℃で、約３～５NのＨＣｌを用いて開裂し、ＦＭＯＣ基は１５～３０℃で、約５～５０％のジメチルアミン、ジエチルアミン又はピペリジンのＤＭＦ溶液を用いて開裂する。

【００７０】

加水素分解（例えばＣＢＺ、ベンジル又はオキサジアゾール誘導体からのアミジノ基の遊離）により除去される保護基は、例えば触媒（例えば、パラジウム等の貴金属触媒であり、有利にはカーボン等の担体上にある）の存在下、水素による処理により開裂することができる。適切な溶媒としては上記の溶媒が挙げられ、特に、例えばメタノール、エタノール等のアルコール、ＤＭＦ等のアミドが挙げられる。加水素分解は一般に０から１００℃の間の温度、約１から２００ｂａｒの間の圧力、好ましくは２０～３０℃及び１～１０ｂａｒで行う。ＣＢＺ基の加水素分解は、例えばメタノール中、５～１０％のＰｄ／Ｃにおいて、又はメタノール／ＤＭＦ中Ｐｄ／Ｃにおいて、（水素の代わりに）ギ酸アンモニウムを用い、２０～３０℃で効果的に進行する。

【００７１】

適切な不活性溶媒の例としては、炭化水素、例えばヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエン又はキシレン；塩素化炭化水素、例えばトリクロロエチレン、１，２－ジクロロエタン、テトラクロロメタン、トリフルオロメチルベンゼン、クロロホルム、又はジクロロメタン；アルコール、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、ｎ－プロパノール、ｎ－ブタノール又はｔｅｒｔ－ブタノール；エーテル、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）又はジオキサン；グリコールエーテル、例えばエチレングリコールモノメチル又はモノエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル（ジグリム）；ケトン、例えばアセトン又はブタノン；アミド、例えばアセトアミド、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン（ＮＭＰ）又はジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）；ニトリル、例えばアセトニトリル；スルホキシド、例えばジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）；二硫化炭素；カルボン酸、例えばギ酸又は酢酸；ニトロ化合物、例えばニトロメタン又はニトロベンゼン；エステル、例えば酢酸エチル、あるいは上記の溶媒の混合物が挙げられる。

【００７２】

ビフェニル－SO_2NH_2基は、好ましくはｔｅｒｔ－ブチル誘導体の形態において用いられる。例えばｔｅｒｔ－ブチル基はＴＦＡを用い、不活性溶媒を伴って又は不活性溶媒を伴わずに、好ましくは少量のアニソール（１～１０容量％）を添加して開裂する。

【００７３】

さらに、１つ又は２つ以上のR^1、Ｄ、E及び／又はW基を１つ又は２つ以上のR^1、Ｄ、Ｙ及び／又はＴ基に変換することにより、例えばアミノ基のアシル化又はニトロ基を還元してアミノ基にすることにより（例えばメタノール、エタノール等の不活性溶媒中、ラネーニッケル又はＰｄ／カーボン上での水素化により）、式Ｉで表される化合物を式Ｉで表される他の化合物に変換することが可能である。

【００７４】

エステルは、例えば酢酸を用いて又は水、水／ＴＨＦもしくは水／ジオキサン中、０から１００℃でＮａＯＨもしくはＫＯＨを用いて鹸化することができる。

【００７５】

遊離のアミノ基は、さらに酸塩化物又は無水物を用いて従来の方法によりアシル化するか、あるいは非置換又は置換ハロゲン化アルキルを用いて、有利にはジクロロメタン、ＴＨＦ等の不活性溶媒中、及び／又はトリエチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下、－６０から＋３０℃の間の温度でアルキル化することができる。

【００７６】

Ｙが１，４－ピペジニルを示す場合、ピペリジン窒素のアルキル化は、還元アミノ化の従来の方法により行うことができる。

【００７７】

式Ｉで表される塩基は、例えばエタノール等の不活性溶媒中で当量の塩基と酸を反応させ、次いで蒸発させることにより、酸を用いる関連する酸付加塩に変換することができる。この反応に対する適切な酸は、特に生理的に許容される塩を生成する酸である。したがって、無機酸、例えば硫酸、硝酸、塩化水素、臭化水素等のハロゲン化水素酸、オルトリン酸等のリン酸、スルファミン酸、さらに有機酸、特に脂肪族、脂環式、芳香脂肪族、芳香族又は複素環式の一塩基又は多塩基カルボン酸、スルホン酸又は硫酸、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、ピバリン酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、メタン又はエタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ナフタレンモノ－及びジスルホン酸、ラウリル硫酸を用いることができる。生理的に許容されない酸による塩、例えばピクリン酸塩は、式Ｉで表される化合物の単離及び／又は精製に用いることができる。

【００７８】

他方、式Ｉで表される化合物は、塩基（例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）を用い、対応する金属塩、特にアルカリ金属又はアルカリ土類金属塩、あるいは対応するアンモニウム塩に変換することができる。生理的に許容される有機塩基、例えばエタノールアミンを用いることも可能である。

【００７９】

本発明による式Ｉで表される化合物は、それらの分子構造によりキラルであってよく、それにより種々の光学異性体を生成してもよい。したがって、それらはラセミ体又は光学活性体として存在することもできる。

【００８０】

本発明による化合物のラセミ化合物又は立体異性体の薬学的活性が異なる場合があるので、光学異性体を用いるのが好ましい。これらの場合、最終生成物又は中間体であっても、当業者に知られた化学的又は物理的手段により、あるいは合成においてそれらを用いることにより光学活性化合物に分離することができる。

【００８１】

ラセミ体のアミンの場合、光学活性分割剤を用いる反応により、混合物からジアステレオマーを形成する。適切な分割剤の例は光学活性な酸、例えばＲ及びＳ形態の酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、適切にＮ－保護されたアミノ酸（例えばＮ－ベンゾイルプロリン又はＮ－ベンゼンスルホニルプロリン）、又は種々の、場合によって活性なカンファースルホン酸である。光学活性分割剤の酸（例えばジニトロベンゾイルフェニルグリシン、セルローストリアセテート又は炭水化物の他の誘導体あるいはシリカゲル上に固定化された不斉誘導されたメタクリレートポリマー）の補助によるクロマトグラフ光学活性分割も有利である。この方法のための適切な溶離液は、水性又はアルコール溶媒混合物、例えばヘキサン／イソプロパノール／アセトニトリルの例えば８２：１５：３の混合物である。

【００８２】

本発明は、さらに式Ｉで表される化合物及び／又はその生理学的に許容される塩の医薬組成物を調製するための使用、特に非化学的方法における使用に関する。それらは少なくとも１つの固体、液体及び／又は半液体添加物もしくは補助薬、並びに所望する場合は１

つ又は２つ以上の他の活性成分との組合せとともに、適切な投与形態に転化することができる。

【００８３】

本発明はさらに、式Ｉで表される少なくとも１つの化合物及び／又はその薬学上使用可能な誘導体、溶媒和物及び立体異性体、それらのすべての比率における混合物、並びに場合によって添加物又は補助薬を含有する医薬に関する。

【００８４】

これらの医薬は、ヒト又は獣医用医薬として用いることができる。適切な添加物は、経腸（例えば経口）、非経口又は局所投与に適し、かつ新規な化合物と反応しない有機又は無機物質であり、例えば水、植物油、ベンジルアルコール、アルキレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、炭水化物（ラクトース、デンプン等）、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ワセリンである。経口投与に適するのは、特に錠剤、丸薬、コート錠、カプセル、粉末、顆粒、シロップ、ジュース又は滴剤であり、直腸投与に適するのは坐薬であり、非経口投与に適するのは溶液、好ましくはオイルベース又は水溶液、さらに分散液、エマルジョン又は移植片であり、局所適用に適するのは軟膏、クリーム又は粉末、あるいは経鼻吸収スプレーである。新規な化合物をまた、凍結乾燥し、得られる凍結乾燥物を、例えば注射製剤を調製するのに用いてもよい。組成物は殺菌されていてもよく、及び／又は補助薬、例えば潤滑油、防腐剤、安定剤及び／又は保湿剤、乳化剤、浸透圧を変えるための塩、緩衝物質、着色剤及び香料及び／又は複数の他の活性成分、例えば１種又は２種以上のビタミンを含有してもよい。

【００８５】

式Ｉで表される化合物及びその生理学的に許容される塩は、血栓塞栓性疾患、例えば血栓症、心筋梗塞、動脈硬化症、炎症、卒中、狭心症、血管形成術後の動脈再狭窄、間歇性跛行、腫瘍、腫瘍疾患及び／又は腫瘍転移の治療及び予防に用いることができる。

【００８６】

一般に、本発明の物質は好ましくは投与単位あたり１から５００ｍｇの間、特に５から１００ｍｇの間で投与するのが好ましい。日々の投与は、好ましくは０．０２から１０ｍｇ／体重ｋｇの間である。しかし、各患者の個別の投与量は、広範な様々な要因、例えば用いた特定の化合物の有効性、年齢、体重、全体の健康状態、性別、食餌、投与の時間及び方法、排出速度、医薬の組合せ及び治療を施す個々の疾患の重症度による。

【００８７】

本発明はさらに式Ｉで表される少なくとも１つの化合物及び／又はその薬学上使用可能な誘導体、溶媒和物及び立体異性体、それらのすべての比率における混合物と、少なくとも１つの他の医薬活性成分とを含有する医薬に関する。

【００８８】

本発明はまた、以下の分離パックからなるセット（キット）に関する。

（ａ）式Ｉで表される有効量の化合物及び／又はその薬学上使用可能な誘導体、溶媒和物及び立体異性体、それらのすべての比率における混合物、及び

（ｂ）有効量の他の医薬活性成分

【００８９】

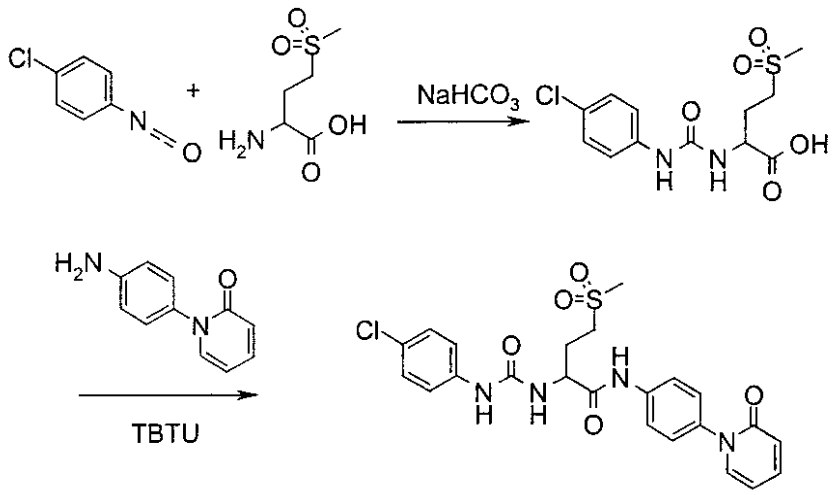
セットは適切な容器、例えば箱、個々の瓶、バッグ又はアンプルを含有する。該セットは、例えばそれぞれ式Ｉで表される有効量の化合物及び／又はその薬学上使用可能な誘導体、溶媒和物及び立体異性体、それらのすべての比率における混合物、及び溶解した又は凍結乾燥形態の有効量の他の医薬活性成分を含有する分離したアンプルを含む。

【００９０】

本発明はさらに式Ｉで表される化合物及び／又はその薬学上使用可能な誘導体、溶媒和物及び立体異性体、それらのすべての比率における混合物の、少なくとも１つの他の医薬活性成分との組合せによる、血栓症、心筋梗塞、動脈硬化症、炎症、卒中、狭心症、血管形成術後の動脈再狭窄、間歇性跛行、片頭痛、腫瘍、腫瘍疾患及び／又は腫瘍転移の処置のための医薬製造への使用に関する。

【００９１】
以上及び以下のすべての温度は℃で示される。以下の例において、「通常の作業（work-up）」は、最終生成物の構成により必要であれば水を加え、必要であればｐＨを２から１０に調整し、混合物を酢酸エチル又はジクロロメタンで抽出し、相を分離し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させ、生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー又は結晶化により精製することを意味する。シリカゲルのＲｆ値；溶離液；酢酸エチル／メタノール９：１
質量分析（ＭＳ）：　ＥＩ（電子衝撃イオン化）M^+
ＥＳ（エレクトロスプレーイオン化）$(M+H)^+$
ＦＡＢ（高速原子衝突イオン化）$(M+H)^+$

【００９２】
例１
２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－Ｎ－［４－（２－オキソ－２Ｈ－ピリジン－１－イル）フェニル］－４－メタンスルホニルブチルアミドは以下のスキームと同様に調製する。
【化４】



【００９３】
１．１　９．２４ｇ（１１０ｍｍｏｌ）の炭酸水素ナトリウム及び５．０ｇ（２７．６ｍｍｏｌ）の２－アミノ－４－メタンスルホニル酪酸を５０ｍｌの水に含有する溶液を８０℃に加熱し、８．４５ｇ（５５．０ｍｍｏｌ）の４－クロロフェニルイソシアナートを添加する。反応混合物をこの温度で１時間撹拌する。混合物を放冷し、生成した沈殿をろ過する。ろ液を１ＮＨＣｌを用いて酸性化し、生成した沈殿をろ過、乾燥し、無色固体として２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－４－メタンスルホニル酪酸；ＥＳＩ３３５を得る。
【００９４】
１．２　２０９ｍｇ（０．６５０ｍｍｏｌ）の［（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）ジメチルアミノメチレン］ジメチルアンモニウムテトラフルオロボレート（ＴＢＴＵ）を、１６７ｍｇ（０．５００ｍｍｏｌ）の２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－４－メタンスルホニル酪酸及び９３．１ｍｇ（０．５００ｍｍｏｌ）の１－（４－アミノフェニル）－１Ｈ－ピリジン－２－オンを１ｍｌのＤＭＦに含有する溶液に加え、混合物を室温で２４時間撹拌する。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液に加え、生成した沈殿をろ過、乾燥し、無色固体として２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－Ｎ－［４－（２－オキソ－２Ｈ－ピリジン－１－イル）フェニル］－４－メタンスルホニルブチルアミド（“１Ａ”）；ＥＳＩ５０３を得る。
【００９５】
以下の化合物は同様にして得られる。

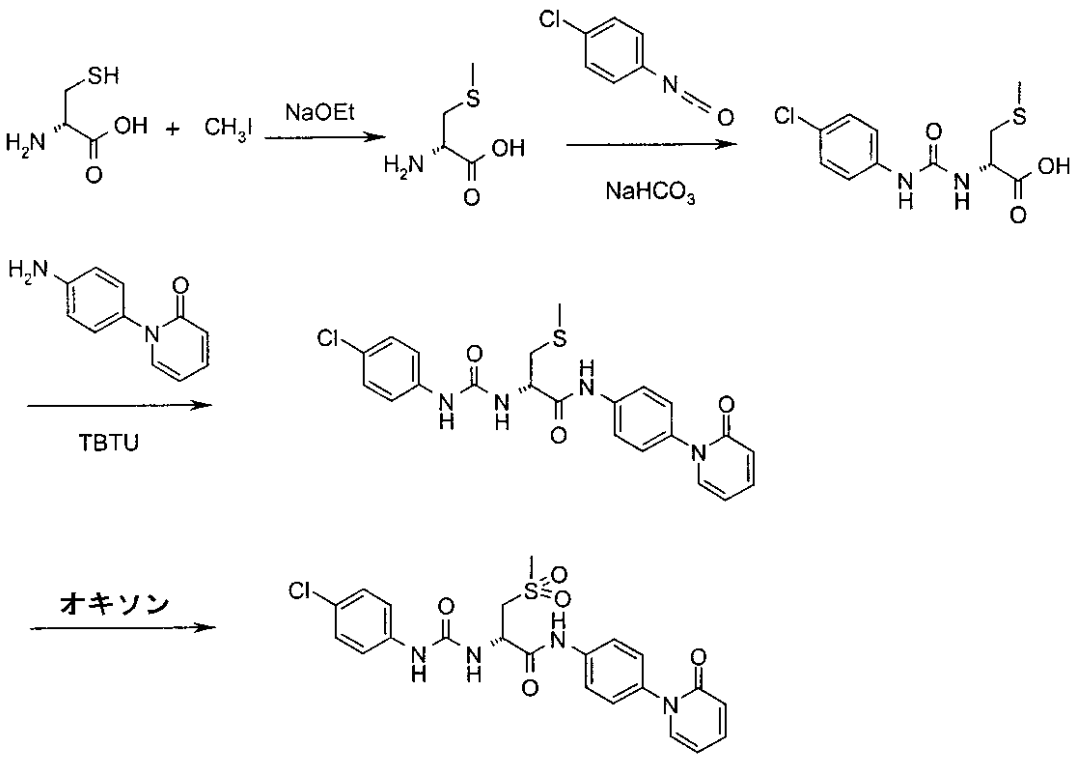
２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－Ｎ－［４－（２－オキソ－２Ｈ－ピラジン－１－イル）フェニル］－４－メタンスルホニルブチルアミド（“１Ｂ”），ＥＳＩ５０４；
２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－Ｎ－［４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル］－４－メタンスルホニルブチルアミド（“１Ｃ”），ＥＳＩ５０９；
（Ｒ）－２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－Ｎ－［４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル］－４－メタンスルホニルブチルアミド（“２Ｃ”），ＥＳＩ５０９；
（Ｒ）－２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－Ｎ－［４－（２－オキソ－２Ｈ－ピリジン－１－イル）フェニル］－４－メタンスルホニルブチルアミド（“２Ｄ”），ＥＳＩ５０３；
（Ｒ）－２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－Ｎ－［３－メチル－４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル］－４－メタンスルホニルブチルアミド（“１Ｃ”），ＥＳＩ５２３；

【００９６】

例２

（Ｒ）－２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－Ｎ－［４－（２－オキソ－２Ｈ－ピリジン－１－イル）フェニル］－３－メタンスルホニルプロピオンアミドは、以下のスキームと同様に調製する。

【化５】

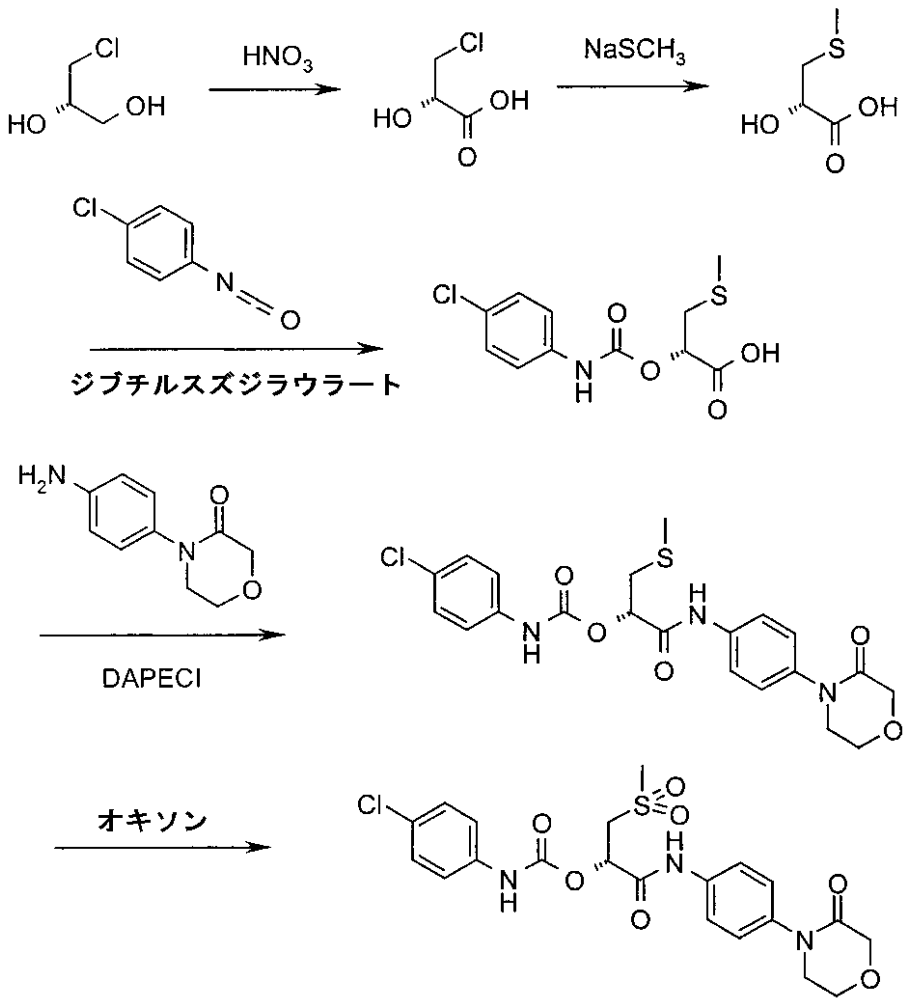


【００９７】

２．１　１３．０ｇ（５６５ｍｍｏｌ）のナトリウムを、２５ｇ（１４２ｍｍｏｌ）のＤ－システイン塩酸塩水和物を３５０ｍｌのエタノールに含有する懸濁液に撹拌しながら徐々に加える。ナトリウムが溶解したときに、１０．０ｍｌ（１６０ｍｍｏｌ）のヨウ化メチルを滴下して加える。室温でさらに３０分撹拌した後、透明溶液になるまで反応混合物に水を加える。次にｐＨ６になるまで酢酸を加える。反応混合物を減圧下、約２００ｍｌになるまで蒸発させ、５℃まで冷却する。生成した沈殿をろ過し、無色固体として（Ｒ）－２－アミノ－３－メチルスルファニルプロピオン酸と酢酸ナトリウムの混合物（重量比３５：６５）；ＥＳＩ１３６を得る。

【００９８】
２．２　１８．０ｇ（２１４ｍｍｏｌ）の炭酸水素ナトリウム及び１３．８ｇ（３５．７ｍｍｏｌ）の３５％（Ｒ）－２－アミノ－３－メチルスルファニルプロピオン酸を２００ｍｌの水中で８０℃に加熱し、１１．０ｇ（７１．６ｍｍｏｌ）の４－クロロフェニルイソシアナートを加える。反応混合物をこの温度で１時間撹拌する。混合物を放冷し、生成した沈殿をろ過する。ろ液を１ＮＨＣｌを用いて酸性化し、生成した沈殿をろ過、乾燥し、淡緑色固体として（Ｒ）－２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－３－メチル－スルファニルプロピオン酸；ＥＳＩ２８９を得る。
【００９９】
２．３　１．４４０ｇ（４．４９ｍｍｏｌ）の［（ベンゾチアゾール－１－イルオキシ）ジメチルアミノメチレン］ジメチルアンモニウムテトラフルオロボレート（ＴＢＴＵ）を、１．００ｇ（３．４６ｍｍｏｌ）の（Ｒ）－２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－３－メチル－スルファニルプロピオン酸及び６４０ｍｇ（３．４４ｍｍｏｌ）の１－（４－アミノフェニル）－１Ｈ－ピリジン－２－オンを５ｍｌのＤＭＦに含有する溶液に加え、混合物を室温で２４時間撹拌する。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液に加え、生成した沈殿をろ過、乾燥し、無色固体として（Ｒ）－２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－３－メチルスルファニル－Ｎ－［４－（２－オキソ－２Ｈ－ピリジン－１－イル）フェニル］プロピオンアミド；ＥＳＩ４５７を得る。
【０１００】
２．４　４００ｍｇのオキソンを６ｍｌの水に含有する溶液を、２００ｍｇ（０．４３８ｍｍｏｌ）の（Ｒ）－２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－３－メチル－スルファニル－Ｎ－［４－（２－オキソ－２Ｈ－ピリジン－１－イル）フェニル］プロピオンアミドを１０ｍｌのメタノールに含有する溶液に加え、混合物を室温で４８時間撹拌する。反応混合物を水に加え、生成した沈殿をろ過、乾燥し、無色固体として（Ｒ）－２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－Ｎ－［４－（２－オキソ－２Ｈ－ピリジン－１－イル）フェニル］－３－メタンスルホニルプロピオンアミド（“２Ａ”）；ＥＳＩ４８９を得る。
【０１０１】
以下の化合物は同様にして得られる。
（Ｓ）－２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－Ｎ－［４－（２－オキソ－２Ｈ－ピリジン－１－イル）フェニル］－３－メタンスルホニルプロピオンアミド，
（Ｓ）－２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－Ｎ－［４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル］－３－メタンスルホニルプロピオンアミド，（“２Ｂ”），ＥＳＩ４９５；
（Ｒ）－２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－Ｎ－［３－メチル－４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル］－３－メタンスルホニルプロピオンアミド，ＥＳＩ５０９；
（Ｒ）－２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－Ｎ－［４－（２－オキソ－１，３－オキサジナン－３－イル）フェニル］－３－メタンスルホニルプロピオンアミド，ＥＳＩ４９５。
【０１０２】
例３
（Ｒ）－２－［Ｎ－（４－クロロフェニル）カルバモイルオキシ］－Ｎ－［４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル］－３－メタンスルホニルプロピオンアミドは、以下のスキームと同様に調製する。

【化６】



【０１０３】

３．１　２４ｇ（２１７ｍｍｏｌ）の（Ｓ）－３－クロロ－１，２－プロパンジオールを０℃に保持した６０ｍｌの６５％硝酸に溶解する。溶液を７０℃で３０分間加熱し、次いで１００℃で１５分間加熱する。反応混合物を放冷し、１５ｇの炭酸水素ナトリウムを加え、混合物をｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させ、残渣をクロロホルムから再結晶し、融点９３℃の無色針状結晶として（Ｒ）－３－クロロ－２－ヒドロキシプロピオン酸、ＥＳＩ１２５を得る。

【０１０４】

３．２　１１．２ｇ（１６０ｍｍｏｌ）のメタンチオール酸ナトリウムを、５．００ｇ（４０．２ｍｍｏｌ）の（Ｒ）－３－クロロ－２－ヒドロキシプロピオン酸を８０ｍｌのメタノールに含有する溶液に加え、混合物を加熱して１８時間沸騰させる。反応混合物をろ過し、ろ液を蒸発させる。残渣を２ＮＨＣｌを用いて酸性化し、酢酸エチルで抽出する。有機相を蒸発させ、黄色を帯びたオイルとして（Ｒ）－２－ヒドロキシ－３－メチルスルファニルプロピオン酸；ＥＳＩ１３７を得る。

【０１０５】

３．３　４００ｍｇ（０．６３ｍｍｏｌ）のジブチルスズジラウレートを、３．７０ｇ（２７．２ｍｍｏｌ）の（Ｒ）－２－ヒドロキシ－３－メチルスルファニルプロピオン酸及び４．１８ｇ（２７．２ｍｍｏｌ）の４－クロロフェニルイソシアナートを５０ｍｌのジクロロメタンに含有する溶液に加え、混合物を室温で２４時間撹拌する。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出する。有機相を蒸発させ、無色固体として（Ｒ）－２－（４－クロロフェニルカルバモイルオキシ）－３－メチルスルファニルプロピオン酸；ＥＳＩ２９０を得る。

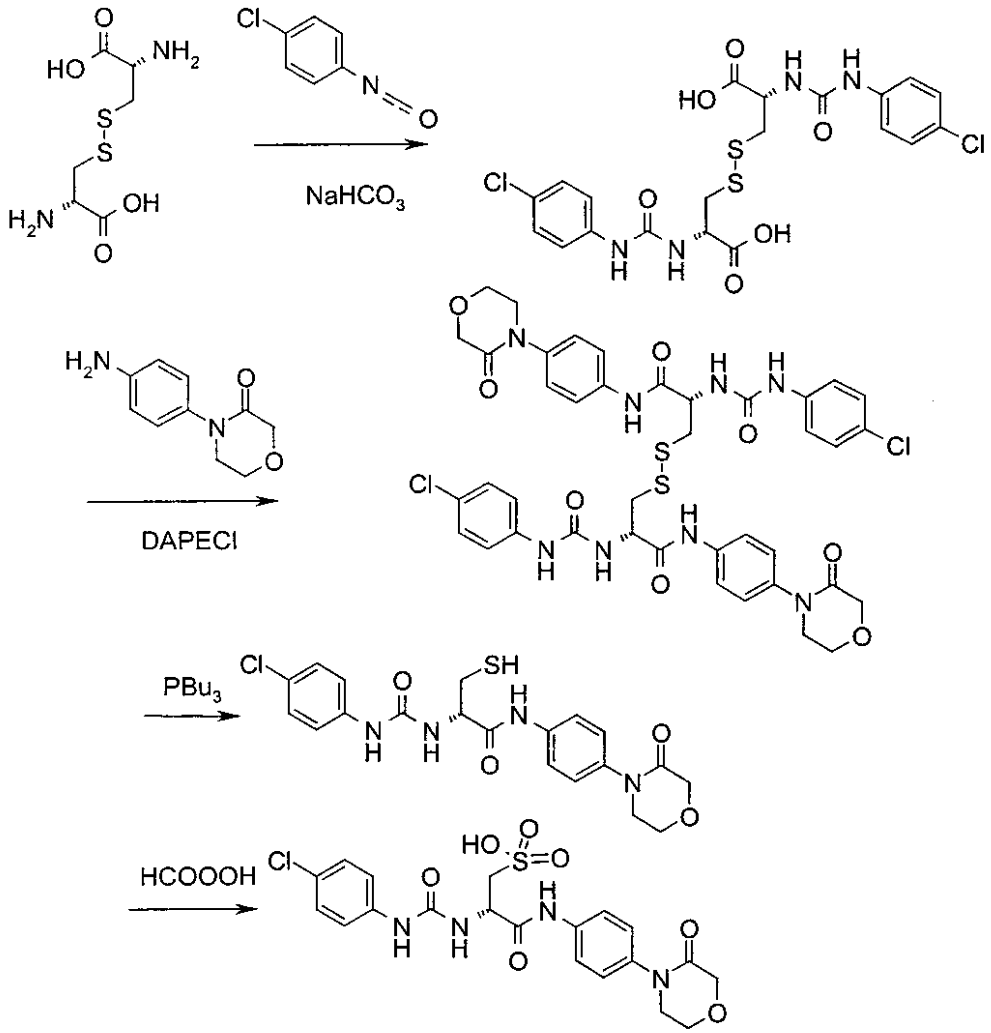
【０１０６】
３．４　１．００ｇ（３．４５ｍｍｏｌ）の（Ｒ）－２－（４－クロロフェニルカルバモイルオキシ）－３－メチルスルファニルプロピオン酸、６６３ｍｇ（３．４５ｍｍｏｌ）の４－（４－アミノフェニル）モルホリン－３－オン及び８６３ｍｇ（４．５０ｍｍｏｌ）のＮ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩（ＤＡＰＥＣＩ）を３ｍｌのＤＭＦに含有する溶液を室温で２４時間撹拌する。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液に加え、生成した沈殿をろ過し、無色固体として（Ｒ）－２－［Ｎ－（４－クロロフェニル）カルバモイルオキシ］－Ｎ－［４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル］－３－メタンスルファニルプロピオンアミド；ＥＳＩ４６４を得る。

【０１０７】
３．５　２．７ｇのオキソンを３０ｍｌの水に含有する溶液を、７７５ｍｇ（１．６７ｍｍｏｌ）の２－メチルスルファニル－１－［４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニルカルバモイル］エチル（Ｒ）－（４－クロロフェニル）カルバメートを５０ｍｌのメタノールに含有する溶液に加え、反応混合物を室温で２４時間撹拌する。反応混合物を水に加え、生成した沈殿をろ過、乾燥し、無色固体として（Ｒ）－２－［Ｎ－（４－クロロフェニル）カルバモイルオキシ］－Ｎ－［４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル］－３－メタンスルホニルプロピオンアミド（“１Ｃ”）；ＥＳＩ４９６を得る。

【０１０８】
以下の化合物は同様にして得られる。
（Ｓ）－２－［Ｎ－（４－クロロフェニル）カルバモイルオキシ］－Ｎ－［４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル］－３－メタンスルホニルプロピオンアミド、
２－［Ｎ－（４－クロロフェニル）カルバモイルオキシ］－Ｎ－［４－（２－オキソ－２Ｈ－ピリジン－１－イル）フェニル］－３－メタンスルホニルプロピオンアミド，　ＥＳＩ４９０。

【０１０９】
例４
２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－Ｎ－［４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル］－３－スルホプロピオンアミドは以下のスキームと同様に調製する。

【化７】



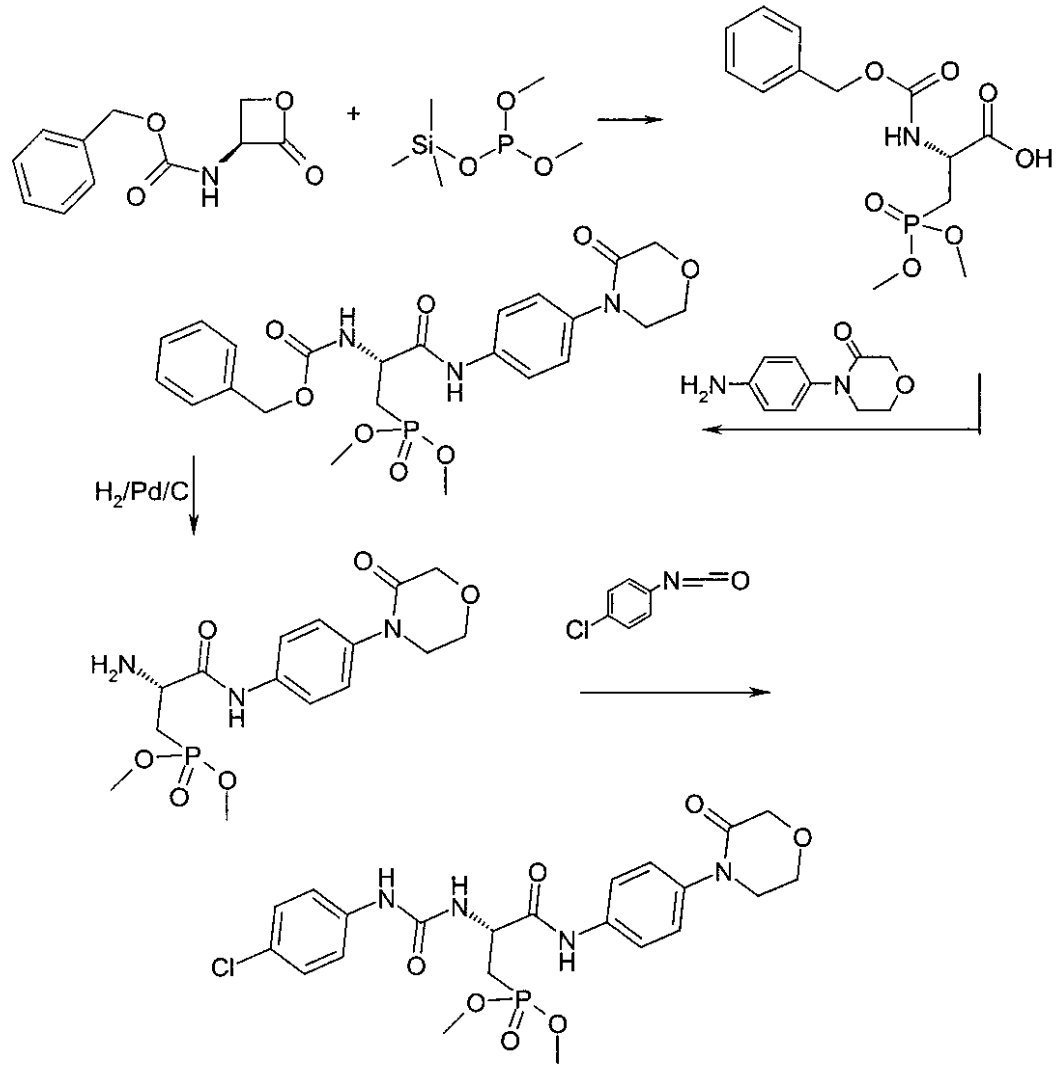
２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－Ｎ－［４－（２－オキソ－２Ｈ－ピリジン－１－イル）フェニル］－３－スルホプロピオンアミドは同様にして得られる。

【０１１０】

例５

２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－Ｎ－［４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル］－３－（ジメトキシホスホリル）プロピオンアミドは以下のスキームと同様に調製する。

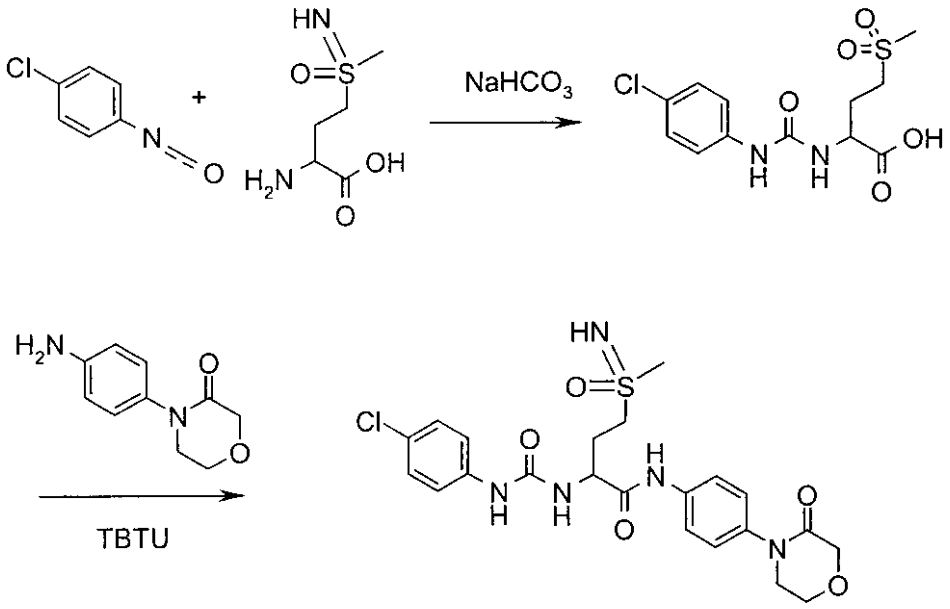
【化８】



【０１１１】
５．１　文献（Lohse, P. A., Felber, R.,Tetrahedron Lett., 39; (1998); 2067-2070）と同様にして、０．５ｇ（２．２６ｍｍｏｌ）のＮ－ベンジルオキシカルボニル－Ｌ－セリンβ－ラクトン及び５ｍｌの亜リン酸ジメチルトリメチルシリルから、無色オイルとして０．５ｇ（６４．２％）の（Ｓ）－２－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－（ジメトキシホスホリル）プロピオン酸、ＥＳＩ３３１を得る。
【０１１２】
５．２　例３、３．４と同様にして、０．４８ｇ（１．４５ｍｍｏｌ）の（Ｓ）－２－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－（ジメトキシホスホリル）プロピオン酸及び０．２８ｇ（１．４５ｍｍｏｌ）の４－（４－アミノフェニル）モルホリン－３－オンから、無色オイルとして０．４ｇ（５３．２％）の（Ｓ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－Ｎ－［４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル］－３－（ジメトキシホスホリル）プロピオンアミド、ＥＳＩ５０５を得る。
【０１１３】
５．３　０．３９ｇ（０．７８ｍｍｏｌ）の（Ｓ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－Ｎ－［４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル］－３－（ジメトキシホスホリル）プロピオンアミド及び０．４ｇの５％パラジウム／カーボンを３０ｍｌのメタノール中に含有する混合物を水素を吸収しなくなるまで水素化する。次いで反応混合物をろ過し、ろ液を蒸発させて乾燥し、無色オイルとして０．２７ｇの（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－［４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル］－３－（ジメトキシホスホ

リル）プロピオンアミド、ＥＳＩ３７１を得る。
【０１１４】
５．４　０．２ｇ（０．５４ｍｍｏｌ）のジメチル（Ｓ）－｛２－アミノ－２－［４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニルカルバモイル］エチル｝ホスフェート及び０．０９２ｇ（０．５４ｍｍｏｌ）の４－クロロフェニルイソシアナートを１０ｍｌのジクロロメタンに含有する溶液を室温で１２時間撹拌する。次に塩化メチレン溶液を各１０ｍｌの１Ｎ塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム及び水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を除いた後、残渣に１０ｍｌのジエチルエーテルを加え、生成した白色沈殿をろ過し、０．２８ｇ（１００％）の（Ｓ）－２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－Ｎ－［４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル］－３－（ジメトキシホスホリル）プロピオンアミド（“１Ｄ”），ＥＳＩ５２５を得る。
【０１１５】
（Ｒ）－２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－Ｎ－［４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル］－３－（ジメトキシホスホリル）プロピオンアミド，　ＥＳＩ　５２５；
（Ｒ）－２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－Ｎ－［３－メチル－４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル］－３－（ジメトキシホスホリル）プロピオンアミド，　ＥＳＩ　５３９；及び
（Ｓ）－２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－Ｎ－［３－メチル－４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル］－３－（ジメトキシホスホリル）プロピオンアミド，　ＥＳＩ　５３９
が相応して得られる。
２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－Ｎ－［４－（２－オキソピペリジン－１－イル）フェニル］－３－（ジメトキシホスホリル）プロピオンアミドが同様にして得られる。それらの加水分解により２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－Ｎ－［４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル］－３－ホスホノプロピオンアミドを得る。
【０１１６】
例６
２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－Ｎ－［４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル］－４－（メタンスルホキシミニル）ブチルアミドは以下のスキームと同様に調製する。

【化９】

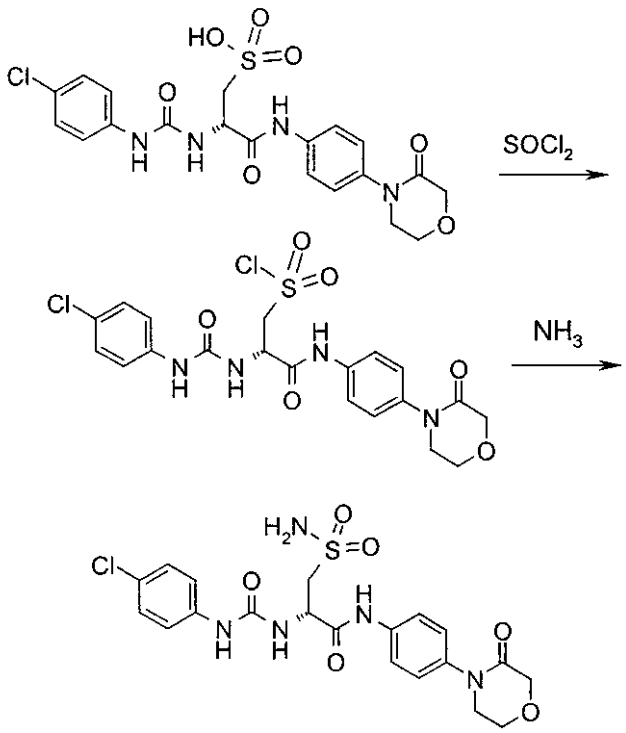


【０１１７】

例７

２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－Ｎ－［４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル］－３－スルファモイルプロピオンアミドは以下のスキームと同様に調製する。

【化１０】



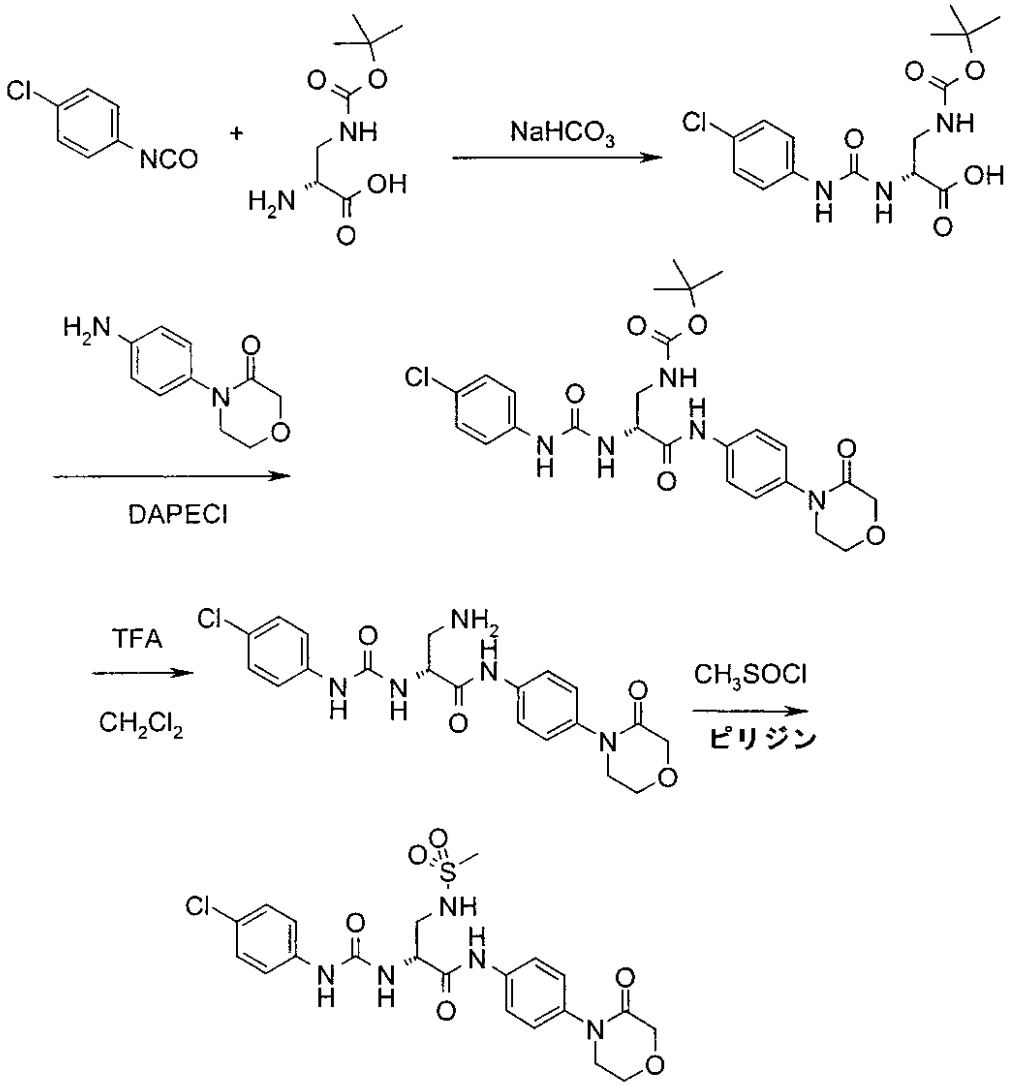
２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－Ｎ－［４－（２－オキソ－２Ｈ－ピリジン－１－イル）フェニル］－３－スルファモイルプロピオンアミドは同様にして得られる。

【０１１８】

例８

２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－Ｎ－［４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル］－３－メタンスルホニルアミノプロピオンアミドは以下のスキームと同様に調製する。

【化１１】



【０１１９】

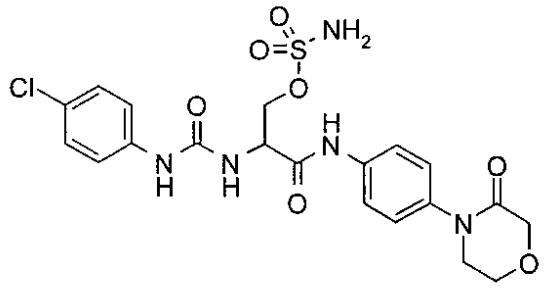
化合物（Ｒ）－２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－Ｎ－［４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル］－５－メタンスルホニルアミノバレルアミド，ＥＳＩ５５２は同様にして得られる。

【０１２０】

例９

２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－Ｎ－［４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル］－３－スルファモイルオキシプロピオンアミド

【化１２】



の調製は、ヒドロキシル誘導体とクロロスルホニルイソシアナートとの反応により行うことができる。（Ｒ）－２－［３－（４－クロロフェニル）ウレイド］－Ｎ－［４－（３－オキソモルホリン－４－イル）フェニル］－３－スルファモイルオキシプロピオンアミド，ＥＳＩ５１２は同様にして得られる。

【０１２１】

薬理学データ（受容体に対する親和性）

【表１】

化合物番号	FXa-IC_{50} [M]	TF/FVIIa-IC_{50} [M]
"1A"	2.8×10^{-8}	2.8×10^{-8}
"1B"	4.2×10^{-8}	4.3×10^{-8}
"1C"	5.9×10^{-8}	5.8×10^{-8}
"2A"	6.4×10^{-9}	1.2×10^{-8}
"1C"	1.1×10^{-8}	2.3×10^{-8}
"1D"	8.5×10^{-8}	

【０１２２】

以下の例は医薬に関する：

例Ａ：注射バイアル

１００ｇの式Ｉで表される活性成分及び５ｇのリン酸水素二ナトリウムを３Ｌの２回蒸留水に含有する溶液を２Ｎの塩酸を用いてｐＨ６．５に調整し、無菌ろ過し、注射バイアル中に移し、無菌状態で凍結乾燥し、無菌状態で密栓する。各注射バイアルは５ｍｇの活性成分を含有する。

【０１２３】

例Ｂ：坐薬

２０ｇの式Ｉで表される活性成分の混合物を１００ｇの大豆レシチン及び１４００ｇのココアバターにより溶解し、型中に注ぎ放冷する。各坐薬は２０ｍｇの活性成分を含有する。

【０１２４】

例Ｃ：液剤

１ｇの式Ｉで表される活性成分、９．３８ｇの$NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$、２８．４８ｇの$NaHPO_4 \cdot 12H_2O$及び０．１ｇの塩化ベンズアルコニウムを９４０ｍｌの２回蒸留水に含有する液剤を調製する。ｐＨは６．８に調整し、溶液を１Ｌとし、照射により無菌化する。この液剤は点眼剤として用いることができる。

【０１２５】

例Ｄ：軟膏

５００ｍｇの式Ｉで表される活性成分を９９．５ｇのワセリンと無菌状態で混合する。

【０１２６】

例Ｅ：錠剤
　１ｋｇの式Ｉで表される活性成分、４ｋｇのラクトース、１．２ｋｇのポテトスターチ、０．２ｋｇのタルク及び０．１ｋｇのステアリン酸マグネシウムの混合物を、従来法により、各錠剤が１０ｍｇの活性成分を含有するように圧縮して錠剤とする。
【０１２７】
例Ｆ：コート錠
　例Ｅと同様にして錠剤に圧縮し、次いで従来法により、ショ糖、ポテトスターチ、タルク、トラガカント及び色素の生地を被覆する。
【０１２８】
例Ｇ：カプセル
　２ｋｇの式Ｉで表される活性成分を従来法により、各カプセルが２０ｍｇの活性成分を含有するようにハードゼラチンカプセル中に導入する。
【０１２９】
例Ｈ：アンプル
　１ｋｇの式Ｉで表される活性成分を６０Ｌの２回蒸留水に含有する溶液を無菌ろ過し、アンプル中に移し、無菌状態で凍結乾燥し、及び無菌状態で密栓する。各アンプルは１０ｍｇの活性成分を含有する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
Ａ６１Ｐ	***9/10***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	9/10	１０１
Ａ６１Ｐ	***29/00***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	9/10	
Ａ６１Ｐ	***25/06***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	29/00	
Ａ６１Ｐ	***35/00***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	25/06	
			Ａ６１Ｐ	35/00	

(72)発明者　ドルシュ，　ディーター
ドイツ連邦共和国　６４３７２　オーバーーラムシュタット、ケーニッヒスベルガー　シュトラーセ　１７アー
(72)発明者　セザンヌ，　ベルトラム
ドイツ連邦共和国　６４５４６　メルフェルデンーヴァルドルフ、バーンシュトラーセ　７４
(72)発明者　メデルスキー，　ヴェルナー
ドイツ連邦共和国　６４６７３　ツヴィンゲンベルク、カッツェネルンボーゲンヴェーク　１
(72)発明者　ツァクラキディス，　クリストス
ドイツ連邦共和国　６９４６９　ヴァインハイム、イム　ランクゲヴァン　５４
(72)発明者　グライツ，　ヨハンネス
ドイツ連邦共和国　６４２９３　ダルムシュタット、リービッヒシュトラーセ　２６
(72)発明者　ファン　アムステルダム，　クリストフ
ドイツ連邦共和国　６４２９５　ダルムシュタット、シェップ　アレー　４７

審査官　齋藤　恵

(56)参考文献　特表２００４－５１５５３８（ＪＰ，Ａ）
特表２００５－５３１５４７（ＪＰ，Ａ）
特表２００３－５０９４１０（ＪＰ，Ａ）
国際公開第０１／０１０４３９（WO，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D 213/00-64
A61K 31/00-5375
C07D 265/00-32
CA/REGISTRY(STN)