

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5095745号
(P5095745)

(45) 発行日 平成24年12月12日 (2012.12.12)

(24) 登録日 平成24年9月28日 (2012.9.28)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 413/14 (2006.01)	C O 7 D 413/14 C S P
C O 7 D 513/04 (2006.01)	C O 7 D 513/04 3 4 3
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497

請求項の数 16 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-533786 (P2009-533786)
 (86) (22) 出願日 平成19年10月15日 (2007.10.15)
 (65) 公表番号 特表2010-507613 (P2010-507613A)
 (43) 公表日 平成22年3月11日 (2010.3.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2007/060928
 (87) 国際公開番号 W02008/049747
 (87) 国際公開日 平成20年5月2日 (2008.5.2)
 審査請求日 平成21年6月16日 (2009.6.16)
 (31) 優先権主張番号 06122944.9
 (32) 優先日 平成18年10月25日 (2006.10.25)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

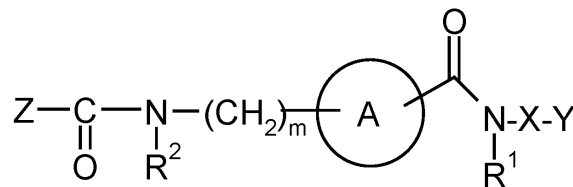
(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ124
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100113653
 弁理士 東田 幸四郎
 (74) 代理人 100116919
 弁理士 齋藤 房幸

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規ヘテロアリーールカルボキサミド

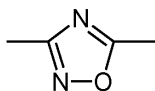
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】
 式 (I)
 【化1】



(I)

〔式中、
 Aは、
 【化7】



であり；

R¹は、水素またはC₁ - 6アルキルであり；

R^2 は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

X は、結合またはフェニレンであり、前記フェニレンが、場合により、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシおよびハロゲンからなる群より独立して選択される 1 個以上の置換基により置換され；

Y は、フェニル、ヘテロアリアルまたはヘテロシクリルであり、前記フェニル、ヘテロアリアルおよびヘテロシクリルが、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシおよびハロゲンからなる群より独立して選択される 1 個以上の置換基により場合により置換され、そして前記ヘテロアリアルおよびヘテロシクリルの 1 または 2 個の炭素原子が、カルボニル基で場合により置き換えられ；

Z は、5 - クロロ - 2 - チエニルであり；

m は、1 または 2 である；

の化合物であるか、またはその薬学的に許容される塩であって；

ここで、

特に指示がない限り、

用語「アリアル」は、フェニルまたはナフチルを意味し；

用語「ヘテロシクリル」は、3 ~ 8 環原子の非芳香族単環または二環のラジカルを意味し、その中で、1 または 2 環原子が N、O、または S (O) n (ここで、 n が 0 ~ 2 の整数である) から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子が C であり；

用語「ヘテロアリアル」は、N、O、および S から選択される、1、2、または 3 個の環ヘテロ原子を含有し、残りの環原子が C である、少なくとも 1 個の芳香環を有する 5 ~ 12 個の環原子の単環または二環のラジカルを意味する、化合物。

【請求項 2】

X が、ハロゲンおよび C_{1-6} アルキルからなる群より選択される 1 個の置換基により場合により置換された 1, 4 - フェニレンである
請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

X が、2 - フルオロ - 1, 4 - フェニレンである
請求項 1 または 2 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 4】

Y が、ヘテロアリアルまたはヘテロシクリルであり、前記ヘテロアリアルおよびヘテロシクリルが 6 環原子の単環ラジカルであり、その中で、1 または 2 個の環原子が N および O より選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子が C であり、そして前記ヘテロアリアルおよびヘテロシクリルの 1 個の炭素原子がカルボニル基で置き換えられる
請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 5】

Y が、ピリジル、ピラジニルまたはモルホリニルであり、前記ピリジル、ピラジニルおよびモルホリニルの 1 個の炭素原子がカルボニル基で置き換えられる
請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 6】

Y が、2 - オキソ - 1 - ピリジル、2 - オキソ - 1 - ピラジニルまたは 3 - オキソ - 4 - モルホリニルである
請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 7】

m が 1 である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 8】

R^1 が水素である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】

R^2 が水素である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 10】

10

20

30

40

50

3 - { [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - メチル } - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - カルボン酸 [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド、

3 - { [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - メチル } - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - カルボン酸 [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 H - ピラジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド、

3 - { [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - メチル } - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - カルボン酸 [2 - フルオロ - 4 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - フェニル] - アミドまたは

3 - { [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - メチル } - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - フェニル] - アミドである、

請求項 1 記載の化合物。

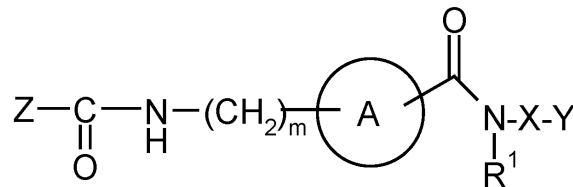
【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項記載の化合物および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 1 2】

式 (I ')

【化 8】



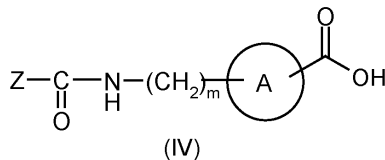
(I')

〔式中、

A、R¹、X、Y、Z および m が、請求項 1 に定義した通りである〕
の化合物の製造方法であって、

式 (I V)

【化 9】



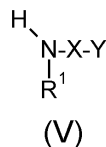
(IV)

〔式中、A、Z および m が、請求項 1 に定義した通りである〕

の化合物を、

式 (V)

【化 1 0】



(V)

〔式中、R¹、X、および Y が、請求項 1 に定義した通りである〕

の化合物とカップリングさせることを行う工程
を含む製造方法。

【請求項 1 3】

10

20

30

40

50

治療活性物質として使用される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 14】

凝固因子 X a に関連する疾患の治療および/または予防のための治療活性物質として使用される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 15】

凝固因子 X a に関連する疾患の治療的および/または予防的な処置のための薬剤を製造するための、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 16】

疾患が、血栓障害、動脈血栓症、静脈血栓症、深部静脈血栓症、末梢動脈閉塞性疾患、不安定狭心症、心筋梗塞、冠動脈疾患、肺塞栓症、心房細動による発作、炎症、動脈硬化、血栓溶解療法もしくは再狭窄に関連する急性血管閉鎖、および/または腫瘍である、請求項 15 記載の使用。

【発明の詳細な説明】

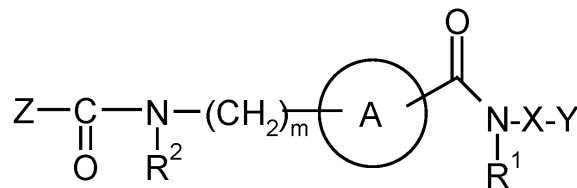
【技術分野】

【0001】

本発明は、式 (I)

【0002】

【化1】



(I)

【0003】

〔式中、

A は、1 個の酸素原子および 1 または 2 個の窒素原子を含有し、残りの環原子が C である、5 環原子の単環芳香族環であるヘテロアリール環であり；

R¹ は、水素または C₁₋₆ アルキルであり；

R² は、水素または C₁₋₆ アルキルであり；

X は、結合、アリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンであり、前記アリーレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクリレンが、場合により、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、-N(R')-CO-(1 個以上のフッ素原子により場合により置換された C₁₋₆ アルキル) からなる群より独立して選択される 1 個以上の置換基により置換され、

その中で、R' が水素、C₁₋₆ アルキルまたはフルオロ C₁₋₆ アルキル、-N(R')-CO-O-(1 個以上のフッ素原子により場合により置換された C₁₋₆ アルキル) であり、

その中で、R' が水素、C₁₋₆ アルキルまたはフルオロ C₁₋₆ アルキル、-N(R')-CO-N(R'')(R''') であり、

その中で、R'、R'' および R''' が、独立して、水素、C₁₋₆ アルキルまたはフルオロ C₁₋₆ アルキル、-C(O)-N(R')(R'') であり、

その中で、R' および R'' が、独立して、水素、C₁₋₆ アルキルまたはフルオロ C₁₋₆ アルキルであるか、または R' および R'' が、それらが結合した窒素原子と一緒にヘテロシクリル、-NR'R'' を形成して、

その中で、R' および R'' が、独立して、水素、C₁₋₆ アルキルまたはフルオロ C₁₋₆ アルキルであるか、または R' および R'' が、それらが結合した窒素原子と一緒にヘテロシクリル

10

20

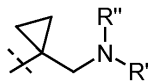
30

40

50

【 0 0 0 4 】

【化 2】



【 0 0 0 5 】

を形成して、

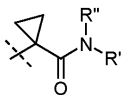
式中、

R' および R'' が、独立して、C₁ - 6 アルキルまたはフルオロ C₁ - 6 アルキルであるか、または R' および R'' が、それらが結合した窒素原子と一緒にヘテロシクリル

10

【 0 0 0 6 】

【化 3】



【 0 0 0 7 】

を形成して、

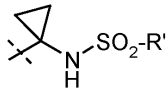
式中、

R' および R'' が、独立して、C₁ - 6 アルキルまたはフルオロ C₁ - 6 アルキルであるか、または R' および R'' が、それらが結合した窒素原子と一緒にヘテロシクリル

20

【 0 0 0 8 】

【化 4】



【 0 0 0 9 】

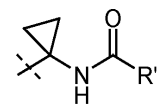
を形成して、

その中で、R' が、フルオロ C₁ - 6 アルキルまたは

【 0 0 1 0 】

【化 5】

30



【 0 0 1 1 】

であり、

その中で、R' が、フルオロ C₁ - 6 アルキルであり、

そして、前記ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンの 1 または 2 個の炭素原子が、カルボニル基で場合により置き換えられ；

【 0 0 1 2 】

40

Y は、水素、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、前記アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルが、1 個以上のフッ素原子により場合により置換された C₁ - 6 アルキル、1 個以上のフッ素原子により場合により置換された C₁ - 6 アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ - またはジ - C₁ - 6 アルキル置換されたアミノからなる群より独立して選択される 1 個以上の置換基により場合により置換され、

その中で、C₁ - 6 アルキルが、1 個以上のフッ素原子、モノ - またはジ - C₁ - 6 アルキル置換されたアミノ - C₁ - 6 アルキルにより場合により置換され、

その中で、C₁ - 6 アルキルが、1 個以上のフッ素原子、-SO₂-C₁ - 6 アルキルにより場合により置換され、

50

その中で、 C_{1-6} アルキルが、1個以上のフッ素原子、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_{1-6}$ アルキルにより場合により置換され、

その中で、 C_{1-6} アルキルが、1個以上のフッ素原子、および $-SO_2-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ により場合により置換され、

その中で、 C_{1-6} アルキルが、1個以上のフッ素原子により場合により置換され、そして、前記ヘテロアリアルおよびヘテロシクリルの1または2個の炭素原子が、カルボニル基で場合により置き換えられ；

【0013】

Zは、アリアルまたはヘテロアリアルであり、前記アリアルおよびヘテロアリアルが、1個以上のフッ素原子により場合により置換された C_{1-6} アルキル、1個以上のフッ素原子により場合により置換された C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、シアノ、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル置換されたアミノからなる群より独立して選択される1個以上の置換基により場合により置換され、

10

その中で、 C_{1-6} アルキルが、1個以上のフッ素原子、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル置換されたアミノ- C_{1-6} アルキルにより場合により置換され、

その中で、 C_{1-6} アルキルが、1個以上のフッ素原子により場合により置換され、そして、前記ヘテロアリアル1または2個の炭素原子が、カルボニル基で場合により置き換えられ；

【0014】

mは、1または2である

20

の新規ヘテロアリアルカルボキサミドであるか、またはそのプロドラッグあるいはその薬学的に許容される塩であって；

以下の化合物：

N - [(3 - フェニルアミノカルボニル - 5 - イソオキサゾリル) メチル] - 4 - メトキシベンズアミド、

N - { [3 - (4 - ジフルオロメチルオキシフェニル) アミノカルボニル - 5 - イソオキサゾリル] メチル } - 4 - メトキシベンズアミド、

N - { [3 - (4 - メトキシフェニル) アミノカルボニル - 5 - イソオキサゾリル] メチル } - 4 - メトキシベンズアミド、

N - { [3 - (4 - フルオロフェニル) アミノカルボニル - 5 - イソオキサゾリル] メチル } - 4 - メトキシベンズアミド、

30

N - { [3 - (2 - クロロフェニル) アミノカルボニル - 5 - イソオキサゾリル] メチル } - 4 - メトキシベンズアミド、

N - { [3 - (4 - シアノフェニル) アミノカルボニル - 5 - イソオキサゾリル] メチル } - 4 - メトキシベンズアミド、

N - { [3 - (3 - クロロフェニル) アミノカルボニル - 5 - イソオキサゾリル] メチル } - 4 - メトキシベンズアミド、

N - { [3 - (4 - クロロフェニル) アミノカルボニル - 5 - イソオキサゾリル] メチル } - 4 - メトキシベンズアミド、

N - { [3 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) アミノカルボニル - 5 - イソオキサゾリル] メチル } - 4 - メトキシベンズアミド、

40

N - { [3 - (4 - トリル) アミノカルボニル - 5 - イソオキサゾリル] メチル } - 4 - メトキシベンズアミド、

N - { [3 - (2 - シアノフェニル) アミノカルボニル - 5 - イソオキサゾリル] メチル } - 4 - メトキシベンズアミド、

N - [(3 - フェニルアミノカルボニル - 5 - イソオキサゾリル) メチル] ベンズアミド、

N - [(3 - フェニルアミノカルボニル - 5 - イソオキサゾリル) メチル] - 4 - クロロベンズアミド、

N - [(3 - フェニルアミノカルボニル - 5 - イソオキサゾリル) メチル] - 4 - メチ

50

ルベンズアミド、

N - [(3 - フェニルアミノカルボニル - 5 - イソオキサゾリル) メチル] - 3 - メチルベンズアミド、および

N - [(3 - フェニルアミノカルボニル - 5 - イソオキサゾリル) メチル] - 2 - メチルベンズアミド ;

は除外するという条件である。

【 0 0 1 5 】

さらに、本発明は、上記の化合物、医薬製剤の製造のための方法および中間体に関し、それは、そのような化合物、医薬製剤の生産のためのこれらの化合物の使用、ならびに中間体の製造のための方法を含む。

10

【 0 0 1 6 】

式 (I) の化合物は、活性化合物であり、凝固因子 X a を阻害する。その結果、これらの化合物は血液凝固に影響を及ぼす。それ故に、それらはトロンビンの形成を阻害して、数ある中で、動脈および静脈血栓症、深部静脈血栓症、末梢動脈閉塞性疾患 (P A O D) 、不安定狭心症、心筋梗塞、冠動脈疾患、肺塞栓症、心房細動による発作 (脳血栓症) 、炎症および動脈硬化のような、血栓障害の治療および / または予防のために使用することができる。それらは、血栓溶解療法および再狭窄 (例えば、経皮経管冠動脈形成術 (P T C A) または冠動脈または末梢動脈のバイパス移植術後、ならびに長期血液透析患者における血管アクセス開存性の維持中) と関連する急性血管閉鎖の処置において潜在的に利用できる。本発明の F . X a 阻害剤は、異なる作用機序を有する抗凝固剤、または血小板凝集阻害剤、または血栓溶解剤を用いる併用療法の一部を形成してもよい。その上に、これらの化合物は、腫瘍細胞に効果があり、転移を防ぐ。それ故に、それらはまた、抗腫瘍薬として使用することができる。

20

【 0 0 1 7 】

因子 X a の他の阻害剤は、トロンビンの形成の阻害および関連する疾患の処置のためにあらかじめ示唆されている。しかしながら、改善された薬理学的特性 (例えば、トロンビンに関して改善された選択性) を示す新規因子 X a 阻害剤の必要性はまだある。

【 0 0 1 8 】

本発明は、因子 X a 阻害剤である式 (I) の新規化合物を提供する。本発明の化合物は、凝固因子 X a を予想外に阻害して、また当技術分野で既に公知である他の化合物と比較して改善された薬理学的特性を示す。

30

【 0 0 1 9 】

他に指示がない限り、以下の定義が、本明細書中の発明を記述するために使用される様々な用語の意義および範囲を例示および定義するために示される。

【 0 0 2 0 】

用語「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を意味し、フッ素、臭素および塩素が、好ましく、そしてフッ素および塩素が、より好ましい。

【 0 0 2 1 】

単独または他の基と一緒に用いられる、用語「C₁₋₆アルキル」は、1~6個の炭素原子を有する、分枝鎖または直鎖一価アルキルラジカルを意味する。さらに、この用語は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチルとしてそのようなラジカルで例示される。C₁₋₄アルキルは、より好ましい。

40

【 0 0 2 2 】

用語「フルオロC₁₋₆アルキル」は、1個以上、好ましくは1、2または3個のフッ素原子により置換されたC₁₋₆アルキルを意味する。

【 0 0 2 3 】

単独または他の基と一緒に用いられる、用語「C₁₋₆アルコキシ」は、基R'-O- (式中、R'がC₁₋₆アルキルである) を意味する。

【 0 0 2 4 】

用語「アリール」は、フェニルまたはナフチルを意味する。

50

【 0 0 2 5 】

用語「アリーレン」は、二価アリール基を意味する。

【 0 0 2 6 】

単独または他の基と一緒に用いられる、用語「フェニレン」は、二価フェニル基を意味する。1, 4 - フェニレンが好ましい。

【 0 0 2 7 】

単独または他の基と一緒に用いられる、用語「ヘテロシクリル」は、3 ~ 8 個の環原子の非芳香族の単環または二環のラジカルを意味し、その中で、1 または 2 個の環原子が、N、O、または $S(O)_n$ から選択されるヘテロ原子であり (n が 0 ~ 2 の整数である)、残りの環原子が C である。

10

【 0 0 2 8 】

単独または他の基と一緒に用いられる、用語「ヘテロシクリレン」は、上記で定義したような二価ヘテロシクリル基を意味する。

【 0 0 2 9 】

単独または他の基と一緒に用いられる、用語「ヘテロアリール」は、N、O および S から選択される 1、2、または 3 個の環ヘテロ原子を含有する少なくとも 1 個の芳香環を有する 5 ~ 12 個の環原子の単環または二環のラジカルを意味し、ヘテロアリールラジカルの結合点が芳香環上にあるという了解の下で、残りの環原子が C である。

【 0 0 3 0 】

単独または他の基と一緒に用いられる、用語「ヘテロアリーレン」は、上記で定義したような二価ヘテロアリール基を意味する。

20

【 0 0 3 1 】

定義が上述された化学基に対する好ましいラジカルは、実施例中に具体的に例示されているものである。

【 0 0 3 2 】

式 (I) の化合物は、薬学的に許容される酸付加塩を形成することができる。そのような薬学的に許容される塩の例は、塩酸、硫酸、亜硫酸またはリン酸のような生理学的に溶解性のある鉱酸；あるいは、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、酢酸、乳酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸またはサリチル酸のような有機酸を有する式 (I) の化合物の塩である。用語「薬学的に許容される塩」はまた、そのような塩を意味する。上記のような酸付加塩が好ましい。

30

【 0 0 3 3 】

「場合による」または「場合により」は、後で記述される事象または状況が起こるかも知れないが起こらなければならない訳ではなく、記述が、事象または状況が起こる事例およびそれが起こらない事例を含むことを意味する。例えば、「アルキル基で場合により置換されたアリール基」は、アルキルが存在しないかも知れないが存在しなければならない訳ではなく、記述が、アリール基がアルキル基で置換される状況およびアリール基がアルキル基で置換されない状況を含むことを意味する。

【 0 0 3 4 】

「薬学的に許容される賦形剤」は、それが、一般的に安全、非毒性、かつ生物学的にもその他の点でも望ましくなく、医薬組成物を調製する際に有用である賦形剤を意味し、獣医学的使用ならびにヒトの薬学的使用に許容できる賦形剤を含む。明細書および請求項で使用されるような「薬学的に許容される賦形剤」は、1 個および複数のそのような賦形剤の両方を含む。

40

【 0 0 3 5 】

同じ分子式を有するが、空間中でそれらの原子の結合の性質または配列またはそれらの原子の配置が異なる化合物は、「異性体」と呼ばれる。空間中でそれらの原子の配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。お互い鏡像ではない立体異性体は、「ジアステレオマー」と呼ばれ、お互い重ね合わせることができない鏡像であるものは、「鏡像異性体」と呼ばれる。化合物が不斉中心を有する時、例えば、炭素原子が 4 個の異なる基と

50

結合する場合、鏡像異性体の一対が可能である。1個の鏡像異性体が、その不斉中心の絶対配置を特徴とすることができ、Cahn、IngoldおよびPrelogのR - およびS - 配列法則により記述されるか、または分子が偏光の平面を回転する方法により記述され、そして右旋性または左旋性（すなわち、それぞれ（+）または（-）-異性体として）として指定される。キラル化合物は、どちらか個々の鏡像異性体としてか、またはその混合物として存在することができる。鏡像異性体の均等な割合を含有する混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。

【0036】

式(I)の化合物は、1個以上の不斉中心を有することができる。指示が他にない限り、明細書および請求項中の特別な化合物の詳細または命名は、それらの個々の鏡像異性体および混合物の両方、ラセミ化合物かそうでないものを含むことを目的とする。立体化学および立体異性体の分離を測定する方法は、当技術分野でよく知られている（discussion in Chapter 4 of "Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992を参照）

10

【0037】

本発明の最も広い定義は、前に記述されているが、式(I)の特定の化合物が好ましい。

【0038】

i) 式(I)の化合物において、

Xは、好ましくは、結合またはフェニレンであり、前記フェニレンが、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシおよびハロゲンからなる群より独立して選択される1個以上の置換基により場合により置換される。

20

より好ましくは、Xが、ハロゲンおよびC₁₋₆アルキルからなる群より選択される1個の置換基により場合により置換された1,4-フェニレンであり、特にXが、2-フルオロ-1,4-フェニレンである。

【0039】

ii) 式(I)の化合物において、

Yは、好ましくは、フェニル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、前記フェニル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルが、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシおよびハロゲンからなる群より独立して選択される1個以上の置換基により場合により置換されて、前記ヘテロアリールおよびヘテロシクリルの1または2個の炭素原子が、カルボニル基で場合により置き換えられる。

30

より好ましくは、Yが、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、前記ヘテロアリールおよびヘテロシクリルが、6個の環原子の単環ラジカルであり、その中で、1または2個の環原子が、NおよびOから選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子がCであり、前記ヘテロアリールおよびヘテロシクリルの1個の炭素原子が、カルボニル基で置き換えられる；さらにより好ましくは

Yが、ピリジル、ピラジニルまたはモルホリニルであり、前記ピリジル、ピラジニルおよびモルホリニルの1個の炭素原子が、カルボニル基で置き換えられる；そして、Yが、特に、2-オキソ-1-ピリジル、2-オキソ-1-ピラジニルまたは3-オキソ-4-モルホリニルである。

40

【0040】

iii) 式(I)の化合物において、

Zは、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシおよびハロゲンからなる群より独立して選択される1個以上の置換基により場合により置換されたヘテロアリールである。より好ましくは、Zが、5-クロロ-2-チエニルである。

【0041】

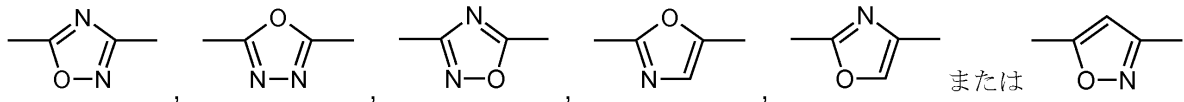
iv) 式(I)の化合物において、

Aは、

【0042】

50

【化6】

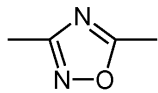


【0043】

である。より好ましくは、Aが、

【0044】

【化7】



10

【0045】

である。

【0046】

v) 式(I)の化合物において、
mが、好ましくは1である。

【0047】

vi) 式(I)の化合物において、
R¹が、好ましくは水素である。

20

【0048】

vii) 式(I)の化合物において、
R²が、好ましくは水素である。

【0049】

viii) 本発明の特に好ましい化合物は：

3 - { [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - メチル } - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - カルボン酸 [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド、

3 - { [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - メチル } - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - カルボン酸 [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 H - ピラジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド、

30

3 - { [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - メチル } - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - カルボン酸 [2 - フルオロ - 4 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - フェニル] - アミド、または

3 - { [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - メチル } - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - フェニル] - アミド

である。

【0050】

本発明の化合物は、例えば、下記に記述した一般的合成手順により調製することができる。

40

【0051】

一般的合成手順

略語

BOP：ベンゾトリアゾリル - N - オキシ - トリス (ジメチルアミノ) - ホスホニウムヘキサフルオロホスファート

BOP - Cl：ビス - (2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル) - ホスフィン酸クロリド

CDI：カルボニルジイミダゾール

DCC：N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド

DIC：N, N' - ジイソプロピルカルボジイミド

50

DIPEA : ジイソプロピルエチルアミン

DMA : N, N - ジメチルアセトアミド

DMF : N, N - ジメチルホルムアミド

EDC : N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチル - カルボジイミド塩酸塩

EEDQ : N - エトキシカルボニル - 2 - エトキシ - 1, 2 - ジヒドロキノリン

HATU : O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート

HBTU : O - (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ァート

HOBt : N - ヒドロキシベンゾトリアゾール

NMP : N - メチルピロリドン

PyBOP : ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシトリピロリジンホスホニウムヘキサフルオロホスファート

PyBrop : ブロム - トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート

TBTU : O - (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テトラフルオロボラート

THF : テトラヒドロフラン

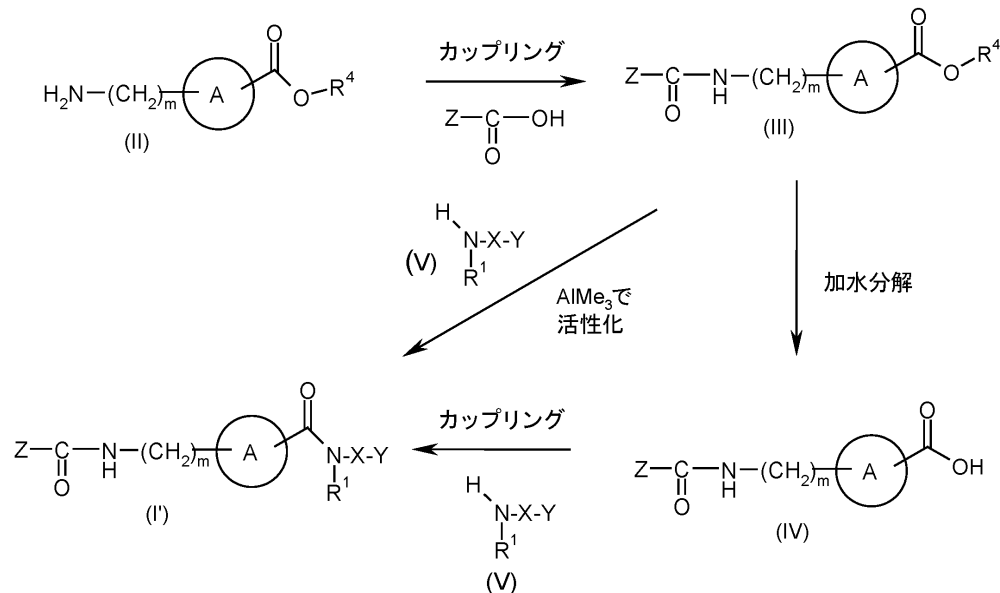
【 0052 】

一般の手順

【 0053 】

【 化 8 】

スキーム 1



【 0054 】

スキーム 1 において、A、 R^1 、 R^2 、X、Y、Z および m は前に定義した通りであり、 R^4 はメチルまたはエチルである。

【 0055 】

アミン II および酸 Z - COOH を、EDC、DIC、DCC、CDI、TBTU、HBTU、EEDQ、HOBt、HATU、PyBOP、PyBrop、BOP または BOP - Cl のようなアミドカップリング試薬の存在下、 NEt_3 、ヒューニツヒ塩基または N - メチルモルホリンのような塩基の存在下、温度 - 20 ~ 120 で、ジクロロメタン、DMF、アセトニトリル、THF、NMP、DMA のような適切な溶媒中、2 種の成分を反応させることによりカップリングすることができる。アミド II を、0.5 - 120 時間、- 20 ~ 120 で反応後に得た。代わりに、酸 Z - COOH を対応している酸クロリドまたは無水物に、塩化オキサリル、チオニルクロリド、イソブチルカルバモイル

10

20

30

40

50

クロリドまたは関連した試薬および NEt_3 、ヒューニツヒ塩基、 N -メチルモルホリンなどのような塩基を用いて変換、ならびにアミン II で反応を行って、アミド III を得た。好ましい条件は、室温で、18時間、DMF中にBOPおよびDIPEAを伴う。

【0056】

エステル III のけん化を行って、酸 IV を得ることは、それを、 MeOH 、 EtOH 、 THF 、1,4-ジオキサン、水、またはそれらの混合物のような適切な溶媒、および LiOH 、 NaOH 、 KOH 、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 または Cs_2CO_3 のような塩基に溶解することにより達成される。好ましい条件は、 $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ 中の NaOH である。

【0057】

酸 IV およびアミン $\text{HN}(\text{R}^1)(\text{X}-\text{Y})$ は、アミド III の調製に記述されるようにカップリングすることができる。好ましい条件は、室温で、18時間、アセトニトリル/DMF中のBOP-ClおよびDIPEAである。

【0058】

代わりに、エステル III は、 $\text{HN}(\text{R}^1)(\text{X}-\text{Y})$ がアニリンの時、アミド I' に直接反応させることができる。そのようなアニリンは、室温で、トルエンまたはジオキサンのような溶媒中の AlMe_3 で予備活性化させて、続けて、高温（通常90）で、エステル III で処理して、アミド I' を得た。

【0059】

出発物質は、どちらも市販品であり、化学文献において別名で知られているか、または当技術分野でよく知られている方法にしたがって調製してもよい。

【0060】

上記の通り、式 (I) の化合物は活性化合物であり、凝固因子 Xa を阻害する。その結果として、これらの化合物は、この因子および血漿血液凝固により誘発される両方の血小板活性に影響を及ぼす。それ故に、それらはトロンビンの形成を阻害して、数ある中で、動脈および静脈血栓症、深部静脈血栓症、末梢動脈閉塞性疾患 (PAOD)、不安定狭心症、心筋梗塞、冠動脈疾患、肺塞栓症、心房細動による発作 (脳血栓症)、炎症および動脈硬化のような、血栓障害の治療および/または予防のために使用することができる。本発明の化合物はまた、血栓溶解療法および再狭窄 (例えば、経皮経管冠動脈形成術 (PTCA) または冠動脈または末梢動脈のバイパス移植術後、ならびに長期血液透析患者における血管アクセス開存性の維持中) と関連する急性血管閉鎖の処置において使用することができる。本発明の $\text{F} \cdot \text{Xa}$ 阻害剤は、異なる作用機序を有する抗凝固剤、または血小板凝集阻害剤、または血栓溶解剤を用いる併用療法の一部を形成してもよい。その上に、これらの化合物は、腫瘍細胞に効果があり、転移を防ぐ。それ故に、それらはまた、抗腫瘍薬として使用することができる。

【0061】

血栓障害、特に動脈および深部静脈血栓症の予防および治療は、好ましい適応症である。

【0062】

その上に、本発明はまた、上記に定義したような化合物および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物に関連する。

【0063】

同様に、本発明は、治療的に活性物質として、特に疾患の治療および/または予防のための治療的に活性物質として使用するための上記のような化合物を包含し、それらは、凝固因子 Xa に関連し、特に血栓障害、動脈血栓症、静脈血栓症、深部静脈血栓症、末梢動脈閉塞性疾患、不安定狭心症、心筋梗塞、冠動脈疾患、肺塞栓症、心房細動による発作、炎症、動脈硬化、血栓溶解療法もしくは再狭窄に関連する急性血管閉鎖、および/または腫瘍の治療および予防のための治療的に活性物質として関連する。

【0064】

他の好ましい実施態様において、本発明は、凝固因子 Xa に関連する疾患の治療的および

10

20

30

40

50

び/または予防的な処置のため、特に、血栓障害、動脈血栓症、静脈血栓症、深部静脈血栓症、末梢動脈閉塞性疾患、不安定狭心症、心筋梗塞、冠動脈疾患、肺塞栓症、心房細動による発作、炎症、動脈硬化、血栓溶解療法もしくは再狭窄に関連する急性血管閉鎖、および/または腫瘍の治療的および/または予防的な処置のための方法に関連し、その方法は、ヒトまたは動物に対して上記に定義したような化合物を投与することを特徴とする。

【0065】

本発明はまた、凝固因子Xaに関連する疾患の治療的および/または予防的な処置のため、特に、血栓障害、動脈血栓症、静脈血栓症、深部静脈血栓症、末梢動脈閉塞性疾患、不安定狭心症、心筋梗塞、冠動脈疾患、肺塞栓症、心房細動による発作、炎症、動脈硬化、血栓溶解療法もしくは再狭窄に関連する急性血管閉鎖、および/または腫瘍の治療的および/または予防的な処置のための上記に定義されたような化合物の使用を包含する。

10

【0066】

本発明はまた、凝固因子Xaに関連する疾患の治療的および/または予防的な処置のため、特に、血栓障害、動脈血栓症、静脈血栓症、深部静脈血栓症、末梢動脈閉塞性疾患、不安定狭心症、心筋梗塞、冠動脈疾患、肺塞栓症、心房細動による発作、炎症、動脈硬化、血栓溶解療法もしくは再狭窄に関連する急性血管閉鎖、および/または腫瘍の治療的および/または予防的な処置のための薬剤を調製するための上記のような化合物の使用に関連する。そのような薬剤は、上記のような化合物を含む。

【0067】

本発明はまた、式(I)の化合物を製造するための方法および中間体、ならびに中間体を製造するための方法に関連する。

20

【0068】

本発明の化合物による凝固因子Xaの阻害は、本明細書中で記述されるような発色ペプチド基質の助けで立証することができる。

【0069】

因子Xa活性を、以下の条件を使用して最終容量150 μ l中のマイクロタイタープレートにおいて分光光度法で測定した：ヒト因子Xa(Enzyme Research Laboratories)の阻害を、200nMで、発色基質S-2222(Chromogenix AB, Molndal, スウェーデン)を使用して酵素濃度3nMで試験した。酵素および基質の反応速度を、時間および酵素濃度の両方を用いて線形にした。阻害剤をDMSOに溶解して、100 μ Mまでの様々な濃度で試験した。阻害剤をHEPES 100mM、NaCl 140mM、PEG 6000 0.1%およびTween 80 0.02%、pH7.8からなるHNPT緩衝液を使用して希釈した。ヒト因子XaによるS-2222の開裂を、405nmで、5分間、室温で続けて行った。反応の速度を、自動読取機により、7時点(1分)に対する線形回帰フィットの傾斜から測定した。各々の阻害剤濃度に対する初期速度を、線形回帰フィット($mOD/分^2$)により線形相において少なくとも4時点の傾斜により測定した。見かけの解離定数 K_i を、あらかじめ測定された($K_i = IC_{50} / (1 + S / K_m)$)、 IC_{50} およびそれぞれの K_m に基づくChengおよびPrusoff [Cheng, Y. C.; Prusoff, W. H. Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of the inhibitor that causes 50 percent inhibition (IC_{50}) of an enzyme reaction. Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099-3108.]にしたがって計算した。使用した基質に対する K_m を、0.5~1.5倍 K_m に及ぶ少なくとも5基質濃度を用いる試験の条件下で測定した [Lottenberg R, Hall JA, Blinder M, Binder EP, Jackson CM., The action of thrombin on peptide p-nitroanilide substrates. Substrate selectivity and examination of hydrolysis under different reaction conditions. Biochim Biophys Acta. 1983 Feb 15; 742(3):539-57]. Eadie [Eadie G.S. The inhibition of cholinesterase by physostigmine and prostigmine. J. Biol. Chem. 1942, 146, 85-93.]にしたがって、S-2222に対する K_m が613 μ Mに達した。

30

40

【0070】

さらに、低分子量基質の活性は、「プロトロンピン時間」(PT)凝固試験を特徴付け

50

ることができる。基質を、DMSO中の10mM溶液として調製して、その後、同じ溶媒中の所望の希釈にした。その後、ヒト血漿0.25ml(クエン酸ナトリウム108mMの1/10容量を用いて抗凝固させた全血から得た)を、計器固有の試料容器に入れた。いずれの場合にも、次に、基質希釈系列の各希釈の5μlを、提供された血漿を用いて混合した。この血漿/阻害剤の混合物を、37で2分間インキュベートした。その後、半自動機器(ACL, Automated Coagulation Laboratory (Instrument Laboratory))に、測定容器中に、血漿/阻害剤の混合物50μlを、ピペットで取った。凝固反応を、Dade(登録商標) Innovin(登録商標) 0.1ml(カルシウム緩衝液および合成リン脂質と組み合わせられた組み換えヒト組織因子、Dade Behring, Inc., Cat. B4212-50)を加えて開始した。フィブリン架橋する時間を、ACLから写真光学的に測定した。PT凝固時間の倍加をもたらず阻害濃度を、指数回帰に対するデータをフィットすること(X L f i t)により測定した。

10

【0071】

その上に、本発明の化合物を、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)を特徴付けることができる。この凝固試験は、例えば、ACL 300凝固システム(Instrumentation Laboratory)自動分析器で実行することができる。基質を、DMSO中の10mM溶液として調製して、その後、同じ溶媒中の所望の希釈にした。試験を、Dade(登録商標) Actin(登録商標) FS活性化PTT試薬(エラグ酸 1.0×10^{-4} M、安定剤および防腐剤中の精製した大豆リン脂質、Dade Behring, Inc., Cat. B4218-100)を用いて実施した。その後、ヒト血漿0.25ml分割量(クエン酸ナトリウム108mMの1/10容量を用いて抗凝固させた全血から得た)に、少なくとも6濃度中の試験化合物5μlを混ぜる。4で、溶媒中の阻害剤1/50容量を含有する血漿50μlを、37で、3分間、Dade(登録商標) Actin(登録商標) FS活性化PTT試薬でインキュベートして、次に、水中のCaCl₂ · 2H₂O 25mM 50μlを37で加えた。フィブリン架橋するまでの時間を、ACLから写真光学的に測定した。APTT凝固時間の倍加をもたらず阻害濃度を、指数回帰に対するデータをフィットすること(X L f i t)により測定した。

20

【0072】

本発明の活性化化合物のK_i値が、好ましくは、約0.001~50μM、特に約0.001~1μMに達する。PT値は、好ましくは、約0.5~100μM、特に約0.5~10μMに達する。aPTT値は、好ましくは、約0.5~100μM、特に約0.5~10μMに達する。

30

【0073】

【表1】

実施例	K _i [μM] 因子 Xa
実施例 1E	0.005
実施例 3	0.007
実施例 5	0.016

40

【0074】

式(I)の化合物および/またはそれらの薬学的に許容される塩は、薬剤として、例えば、経腸、非経口または局所投与の医薬製剤の形態で使用することができる。それらは、例えば、経口的に、例えば錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬および軟ゼラチンカプセル

50

剤、液剤、乳剤または懸濁剤の剤形で、経腸的に、例えば坐剤の剤形で、非経口的に、例えば注射剤または懸濁剤または注入剤の剤形で、あるいは局所的に、例えば軟膏、クリーム剤または油剤の剤形で投与することができる。経口投与が好ましい。

【0075】

医薬製剤の生産は、記載された式 I の化合物および / またはそれらの薬学的に許容される塩を、場合により他の治療上有用な物質と組み合わせて、適切な、非毒性で、不活性な、治療上適合性のある固体または液体担体材料、および所望であれば、通常の医薬佐剤と一緒にガレヌス製剤の投与形態にする、当業者に周知である方法により実施することができる。

【0076】

適切な担体材料は、無機担体材料のみならず、有機担体材料でもある。したがって、例えば、乳糖、トウモロコシデンプンまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩を、錠剤、コーティング錠、糖衣錠および硬ゼラチンカプセル剤の担体材料として使用することができる。軟ゼラチンカプセル剤に適切な担体材料は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、ならびに半固形および液状ポリオールである（しかし活性物質の性質によっては、軟ゼラチンカプセル剤の場合には、担体を必要としないこともある）。液剤およびシロップ剤の生産に適切な担体材料は、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖である。注射剤に適切な担体材料は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロールおよび植物油である。坐剤に適切な担体材料は、例えば、天然油または硬化油、ロウ、脂肪、および半液体または液体ポリオールである。局所用製剤に適切な担体材料は、グリセリド、半合成および合成グリセリド、硬化油、液体ロウ、流動パラフィン、液体脂肪アルコール、ステロール、ポリエチレングリコールおよびセルロース誘導体である。

【0077】

通常の安定剤、防腐剤、湿潤剤および乳化剤、稠度向上剤、風味向上剤、浸透圧を変更する塩、緩衝物質、可溶化剤、着色剤およびマスキング剤、ならびに酸化防止剤が医薬佐剤として考慮される。

【0078】

式 (I) の化合物の用量は、抑制されるべき疾患、患者の年齢および個別の状態、ならびに投与形態に応じて広範囲に変更でき、当然それぞれの特定の症例における個別の要件に適合されるであろう。成人患者では、約 1 ~ 約 1000 mg、特に約 1 ~ 約 300 mg の 1 日量が考慮される。疾患の重篤度および正確な薬物動態学的プロファイルに応じて、化合物を、1 または複数回の日投与量、例えば、1 ~ 3 単位の投与量で投与することができる。

【0079】

医薬製剤は、好都合には、式 (I) の化合物を約 1 ~ 500 mg、好ましくは 1 ~ 100 mg 含有する。

【0080】

下記の実施例は、本発明をさらに詳細に説明するために役立つ。しかし、それらはいかなる方法においても本発明の範囲を制限することを意図しない。

【0081】

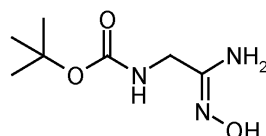
実施例

実施例 1

1 A

【0082】

【化 9】



10

20

30

40

50

【 0 0 8 3 】

室温、アルゴン雰囲気下で、エタノール（40ml）中のN - B o c - 2 - アミノ - アセトニトリル（4.32g）の攪拌した溶液に、H₂O（10ml）、ヒドロキシカルバミン塩酸塩（1.92g）および炭酸カリウム（3.82g）を加えた。混合物（清澄な溶液にすぐに変わる）を加熱し還流して、攪拌を2日間続けた。混合物を室温に冷却して、エタノールを減圧下で除去した。

褐色の残留物をH₂Oで希釈して、EtOAcで抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過して、濃縮した。粗（N - ヒドロキシカルバミンイミドイルメチル） - カルバミン酸tert - ブチルエステル（3.74g）を、さらに精製しないで次の工程で使用した。白色の固体。MS 190.4（[M+H]⁺）

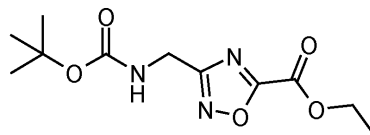
10

【 0 0 8 4 】

1 B

【 0 0 8 5 】

【 化 1 0 】



【 0 0 8 6 】

室温、アルゴン雰囲気下で、エタノール（25ml）中の（N - ヒドロキシカルバミンイミドイルメチル） - カルバミン酸tert - ブチルエステル（2.73g）の攪拌した溶液に、NaOEt（290mg）、シュウ酸ジエチル（7.80g）および予備乾燥させた粉末のモレキュラーシーブ4（5.5g）を加えた。混合物を加熱し還流して、攪拌を5時間続けた。混合物を室温に冷却して、濾過した。ケーキ（cake）をエタノールで洗浄した。濾液を濃縮した。残留物をCH₂Cl₂に取り、飽和NaHCO₃水溶液、2N HCl、H₂Oおよびブラインで洗浄して、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して（シリカゲル；勾配：シクロヘキサン ->シクロヘキサン/EtOAc 1:1）、オフホワイトの固体として3 - （tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル） - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル（1.6g）を得た。MS 294.3（[M+H]⁺）

20

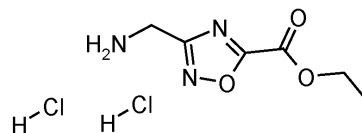
30

【 0 0 8 7 】

1 C

【 0 0 8 8 】

【 化 1 1 】



【 0 0 8 9 】

ジオキサン中の4M HCl溶液（12ml）中の3 - （tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル） - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル（660mg）の溶液を、室温、アルゴン雰囲気下で4時間攪拌した。混合物を濃縮した。粗3 - アミノメチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル二塩酸塩（562mg）を、さらに精製しないで次の反応工程で使用した。明黄色のガム状物。MS 172.3（[M+H]⁺）

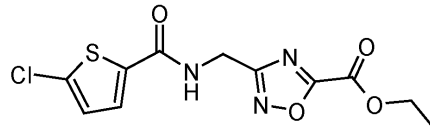
40

【 0 0 9 0 】

1 D

【 0 0 9 1 】

【化12】



【0092】

室温、アルゴン雰囲気下で、DMF (10 ml) 中の 3 - アミノメチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル二塩酸塩 (5 5 5 mg) の攪拌した溶液に、N - エチルジイソプロピルアミン (1 . 8 2 ml) 、 5 - クロロ - 2 - チオフェンカルボン酸 (5 6 5 mg) および BOP (1 . 5 4 mg) を加えた。混合物を一晩攪拌し、次に EtOAc で希釈して、H₂O で洗浄した。水相を EtOAc およびブラインで逆抽出して、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して (シリカゲル ; 勾配 : シクロヘキサン - > シクロヘキサン / EtOAc 1 : 1) 、オフホワイトの固体として 3 - { [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - メチル } - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル (5 8 6 mg) を得た。MS 316 . 0 ([M + H] ⁺)

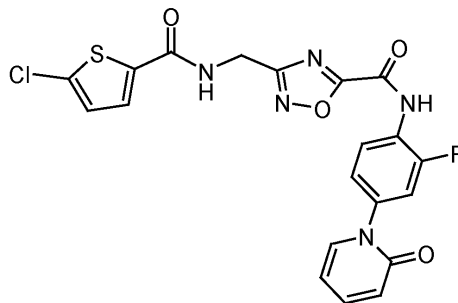
10

【0093】

1 E

【0094】

【化13】



20

【0095】

室温、アルゴン雰囲気下で、ジオキサン (4 ml) 中の 1 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン (2 5 9 mg ; CAS 5 3 6 7 4 7 - 5 2 - 1 、 C . F . Bigg e ら、特許出願 WO 2 0 0 3 0 4 5 9 1 2 にしたがって調製した) の攪拌した懸濁液に、トリメチルアルミニウム (0 . 6 3 ml ; ヘプタン中 2 M 溶液) を加えて - - > 発泡。混合物を室温で 2 時間攪拌した。次に、ジオキサン (4 ml) 中の 3 - { [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - メチル } - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル (1 0 0 mg) の溶液を加えた。混合物を一晩、100 に加熱した。混合物を室温に冷却して、H₂O (0 . 8 ml) を加えた (- - > バブリング) 。 1 5 分攪拌後、MgSO₄ を加えて、攪拌をさらに 1 5 分間続けた。次に、混合物を濾過して、ケーキをジクロロメタンで洗浄した。濾液を濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して (シリカゲル ; 勾配 : CH₂Cl₂ - > CH₂Cl₂ / MeOH 9 : 1) 、明黄色の固体として 3 - { [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - メチル } - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - カルボン酸 [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミドを得た。474 . 1 ([M + H] ⁺)

30

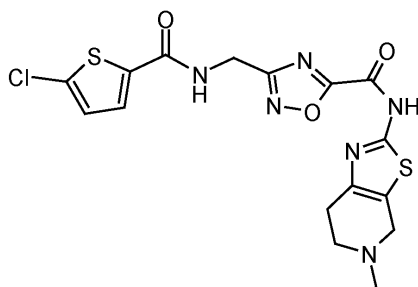
40

【0096】

実施例 2

【0097】

【化14】



【0098】

10

実施例1Eと同様に、3- {[(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-[1,2,4]オキサジアゾール-5-カルボン酸エチルエステル(実施例1D)を、5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4]ピリジン-2-イルアミン(CAS 17899-48-8)と反応させて、3- {[(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-[1,2,4]オキサジアゾール-5-カルボン酸(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-アミドを得た。黄色の固体。MS 439.3 ([M+H]⁺)

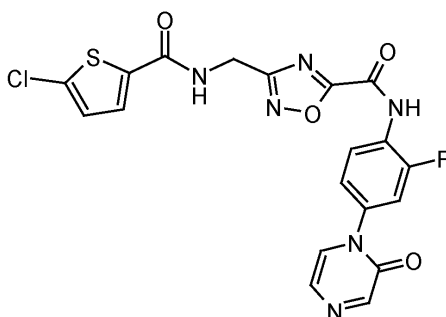
【0099】

実施例3

20

【0100】

【化15】



30

【0101】

実施例1Eと同様に、3- {[(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-[1,2,4]オキサジアゾール-5-カルボン酸エチルエステル(実施例1D)を、1-(4-アミノ-3-フルオロ-フェニル)-ピラジン-2-オン(CAS 863015-77-4)と反応させて、3- {[(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-[1,2,4]オキサジアゾール-5-カルボン酸[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル)-フェニル]-アミドを得た。黄色の固体。MS 475.0 ([M+H]⁺)

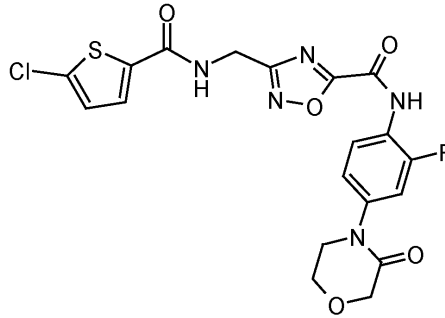
【0102】

40

実施例4

【0103】

【化16】



10

【0104】

実施例1Eと同様に、3-{(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ}-メチル}-[1,2,4]オキサジアゾール-5-カルボン酸エチルエステル(実施例1D)を、4-(4-アミノ-3-フルオロ-フェニル)-モルホリン-3-オン(CAS 742073-22-9)と反応させて、3-{(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ}-メチル}-[1,2,4]オキサジアゾール-5-カルボン酸[2-フルオロ-4-(3-オキソ-モルホリン-4-イル)-フェニル]-アミドを得た。明黄色の固体。MS 480.0([M+H]⁺)

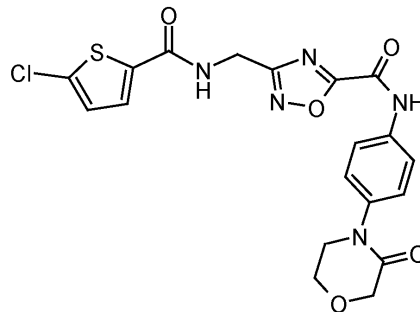
【0105】

実施例5

20

【0106】

【化17】



30

【0107】

実施例1Eと同様に、3-{(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ}-メチル}-[1,2,4]オキサジアゾール-5-カルボン酸エチルエステル(実施例1D)を、4-(4-アミノ-3-フルオロ-フェニル)-モルホリン-3-オン(CAS 438056-69-0)と反応させて、3-{(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ}-メチル}-[1,2,4]オキサジアゾール-5-カルボン酸[4-(3-オキソ-モルホリン-4-イル)-フェニル]-アミドを得た。明黄色の固体。MS 462.0([M+H]⁺)

【0108】

40

実施例A

下記の成分を含有するフィルムコーティング錠は常法により製造することができる：

成分	1錠当たり	
核：		
式(I)の化合物	10.0mg	200.0mg
微晶質セルロース	23.5mg	43.5mg
含水乳糖	60.0mg	70.0mg
ポビドンK30	12.5mg	15.0mg
デンプングリコール酸ナトリウム	12.5mg	17.0mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5mg	4.5mg

50

(核重量)	1 2 0 . 0 mg	3 5 0 . 0 mg
フィルムコート:		
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3 . 5 mg	7 . 0 mg
ポリエチレングリコール6000	0 . 8 mg	1 . 6 mg
タルク	1 . 3 mg	2 . 6 mg
酸化鉄(黄色)	0 . 8 mg	1 . 6 mg
二酸化チタン	0 . 8 mg	1 . 6 mg

【 0 1 0 9 】

活性成分を篩にかけ、微晶質セルロースと混合し、混合物をポリビニルピロリドンの水溶液で造粒する。顆粒をデンプングリコール酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムと混合し、圧縮して、それぞれ1 2 0または3 5 0 mgの核を得る。上記のフィルムコートの水溶液/懸濁液を核に塗布する。

10

【 0 1 1 0 】

実施例 B

下記の成分を含有するカプセル剤は、常法により製造することができる:

成分	1 カプセル当たり
式(I)の化合物	2 5 . 0 mg
乳糖	1 5 0 . 0 mg
トウモロコシデンプン	2 0 . 0 mg
タルク	5 . 0 mg

20

【 0 1 1 1 】

成分を篩にかけ、混合し、サイズ2のカプセルに充填する。

【 0 1 1 2 】

実施例 C

注射液は下記の組成を有することができる:

式(I)の化合物	3 . 0 mg
ポリエチレングリコール 400	1 5 0 . 0 mg
酢酸	適量 pH 5 . 0 にする量
注射用水	全量を 1 . 0 ml にする量

30

【 0 1 1 3 】

活性成分を、ポリエチレングリコール400および注射用水(部分)の混合物に溶解した。pHを、酢酸を加えて5 . 0に調整した。容量を、残りの水を加えて1 . 0 mlに調整した。溶液を濾過し、適切な過剰量を使用してバイアルに充填して、滅菌した。

【 0 1 1 4 】

実施例 D

下記の成分を含有するソフトゼラチンカプセル剤は常法により製造することができる:

カプセル内容物	
式(I)の化合物	5 . 0 mg
黄ろう	8 . 0 mg
硬化大豆油	8 . 0 mg
部分的硬化植物油	3 4 . 0 mg
大豆油	1 1 0 . 0 mg
カプセル剤の重量	1 6 5 . 0 mg
ゼラチンカプセル	
ゼラチン	7 5 . 0 mg
グリセロール 8 5 %	3 2 . 0 mg
Karion 83	8 . 0 mg (乾物)
二酸化チタン	0 . 4 mg
酸化鉄黄	1 . 1 mg

40

【 0 1 1 5 】

50

活性成分を、温かく溶融している他の成分に溶解し、混合物を適切な大きさのソフトゼラチンカプセルに充填する。充填されたソフトゼラチンカプセルを、通常の手順にしたがって処理する。

【 0 1 1 6 】

実施例 E

下記の成分を含有するサッシェは常法により製造することができる：

式 (I) の化合物	5 0 . 0 mg
乳糖、微細粉末	1 0 1 5 . 0 mg
微晶質セルロース (AVICEL PH 102)	1 4 0 0 . 0 mg
カルボキシメチルセルロースナトリウム	1 4 . 0 mg
ポリビニルピロリドン K 30	1 0 . 0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 0 . 0 mg
風味添加剤	1 . 0 mg

10

【 0 1 1 7 】

活性成分を、乳糖、微晶質セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムと混合し、水中のポリビニルピロリドンの混合物と共に造粒する。顆粒をステアリン酸マグネシウムおよび風味添加剤と混合し、サッシェに充填する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)		A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 2 3
A 6 1 P 7/02 (2006.01)		A 6 1 P 7/02
A 6 1 P 9/10 (2006.01)		A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 11/00 (2006.01)		A 6 1 P 9/10 1 0 3
A 6 1 P 9/06 (2006.01)		A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 9/06
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00
		A 6 1 P 9/10 1 0 1
		A 6 1 P 35/00

- (72)発明者 グレーブケ, ツピンデン・カトリン
スイス国、ツェーハー - 4 4 1 0 リースタル、ラウビベルクシュトラーセ 6 1
- (72)発明者 ハーブ, ヴォルフガング
ドイツ国、7 9 5 4 0 レールラハ、フリドリッ - エンゲル - シュトラーセ 5 1
- (72)発明者 ヒルベルト, ハンス
スイス国、ツェーハー - 4 1 4 2 ミュンヘンシュタイン、グスタフ・バイ - シュトラーセ 3 4
- (72)発明者 クーン, ベルント
スイス国、ツェーハー - 4 1 5 3 ライナッハ・ベーエル、ヒンターリンデンヴェーク 2 6 アー
- (72)発明者 パンデイ, ナレンドラ
ドイツ国、8 0 9 9 5 ミュンヘン、ヨーゼフ - ザイフリート・シュトラーセ 3 4
- (72)発明者 リックリン, ファビアンヌ
フランス国、エフ - 6 8 4 9 0 オンブール、アンパス・デ・スリジエ 6

審査官 井上 明子

- (56)参考文献 国際公開第2 0 0 3 / 0 7 4 5 0 1 (WO, A 1)
国際公開第2 0 0 6 / 0 0 2 0 9 9 (WO, A 1)
国際公開第2 0 0 6 / 0 3 2 3 4 2 (WO, A 1)
国際公開第2 0 0 6 / 0 3 4 7 8 9 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07D 413/14
A61K 31/437
A61K 31/4439
A61K 31/497
A61K 31/5377
C07D 513/04
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)