

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2020-158522

(P2020-158522A)

(43) 公開日 令和2年10月1日(2020.10.1)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 231/38 (2006.01)	C07D 231/38	CSPB 4C063
A61P 7/02 (2006.01)	A61P 7/02	4C086
A61P 25/28 (2006.01)	A61P 25/28	
A61P 25/00 (2006.01)	A61P 25/00	
A61P 25/04 (2006.01)	A61P 25/04	

審査請求 有 請求項の数 27 O L (全 58 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2020-103499 (P2020-103499)	(71) 出願人	512252375 ヴァーセオン コーポレーション
(22) 出願日	令和2年6月16日 (2020.6.16)		アメリカ合衆国 94538 カリフォルニア州 フレモント, バイサイド パークウェイ 47071
(62) 分割の表示	特願2019-19308 (P2019-19308) の分割	(74) 代理人	230104019 弁護士 大野 聖二
原出願日	平成26年3月17日 (2014.3.17)	(74) 代理人	100119183 弁理士 松任谷 優子
(31) 優先権主張番号	61/789,358	(74) 代理人	100149076 弁理士 梅田 慎介
(32) 優先日	平成25年3月15日 (2013.3.15)	(74) 代理人	100173185 弁理士 森田 裕
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/899,588		
(32) 優先日	平成25年11月4日 (2013.11.4)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

(特許庁注：以下のものは登録商標)

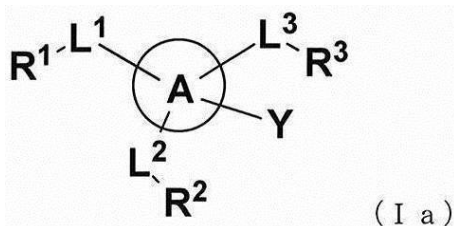
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トロンピン阻害剤としてのハロゲノピラゾール

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 トロンピンに対して、阻害作用などの生物活性を示す化合物の提供。

【解決手段】 下記式 (I a) の構造を有する化合物。(式中、環 A は、置換又は非置換ピラゾリルを、 L^1 及び L^3 は、独立して、結合基であるか、置換又は非置換アルキレン基等を、 L^2 は、不在であるか、結合基、置換又は非置換アルキレン基等を、 R^1 及び R^3 は、独立して、H、ハロゲン、置換又は非置換アルキル基等を、 R^2 は、不在であるか、H、ハロゲン、置換又は非置換アルキル基等を、Y はハロゲンを表す。)



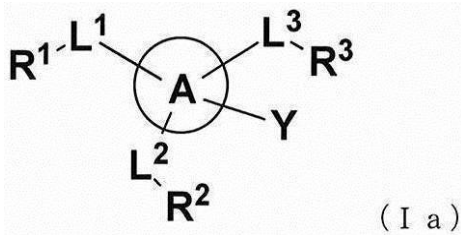
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I a) :

【化 1】



10

の構造を有する化合物、又は薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物又はそのプロドラッグであり、

式中、

環 A は、置換又は非置換ピラゾリルであって、

L^1 及び L^3 は、独立して、結合基であるか、置換又は非置換アルキレン基、置換又は非置換ヘテロアルキレン基、 S 、 SO 、 SO_2 、 O 、 $NHSO_2$ 又は $-NR^4$ であり；

L^2 は、不在であるか、結合基、置換又は非置換アルキレン基、置換又は非置換ヘテロアルキレン基、 S 、 SO 、 SO_2 、 O 、 $NHSO_2$ 又は $-NR^4$ であり；

20

R^1 及び R^3 は、独立して、水素、ハロゲン、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基であり、

R^2 は、不在であるか、水素、ハロゲン、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基であり、 L^2 が不在であるとき、 R^2 は不在であってよいものとし；

30

R^4 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換アルキレン基、置換又は非置換ヘテロアルキレン基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換縮合環アリール基、又は置換又は非置換ヘテロアリール基であり、 Y はハロゲンである、構造を有する化合物。

【請求項 2】

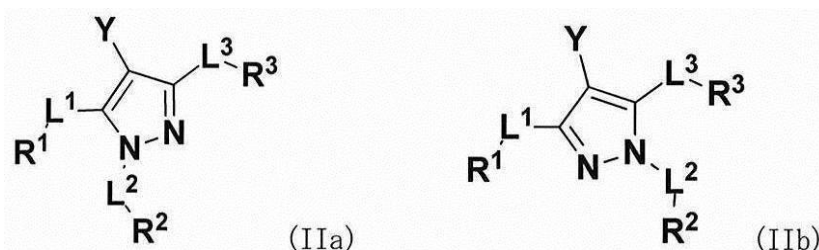
L^2 及び R^2 は不在である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

式 (II a) 又は式 (II b) の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

40

【化 2】



【請求項 4】

50

式 (I I a) の構造を有し、 L^3 は、結合基であり、置換又は非置換アルキレン基であり、また、 R^3 は、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基であり、若しくは、置換又は非置換ヘテロアリール基であり、 Y はフッ素である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

式 (I I a) の構造を有し、 L^3 は、 $C(O)O$ であり、 R^3 は置換又は非置換アルキル基であり、 Y はフッ素である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 6】

式 (I I a) の構造を有し、 L^3 は $C(O)NR^5$ であり、 R^5 は水素又はアルキルであり、 R^3 は、置換又は非置換アルキル基若しくは置換又は非置換アリール基であり、 Y はフッ素である、請求項 3 に記載の化合物。

10

【請求項 7】

R^3 は、置換又は非置換フェニル基である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 8】

前記ヘテロアリールがピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル又はフリルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^3 は、クロロ - 置換チエニルである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

前記ヘテロシクロアルキルは、モルホリニル、オキサニル又はオキセタニルである、請求項 4 に記載の化合物。

20

【請求項 11】

前記縮合環アリール基は、ベンゾジオキシニル又はナフチルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 12】

化合物であって、式中、 L^1 は結合基、 S 又は NR^4 、置換又は非置換アルキレン基又は置換又は非置換ヘテロアルキレン基であり、 R^1 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、置換又は非置換ヘテロアリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基である、請求項 4 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 13】

前記ヘテロアリールがピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル又はフリルである、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

R^1 は、クロロ - 置換チエニルである、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

前記ヘテロシクロアルキルは、モルホリニル、オキサニル又はオキセタニルである、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 16】

前記縮合環アリール基は、ベンゾジオキシニル又はナフチルである、請求項 12 に記載の化合物。

40

【請求項 17】

R^1 は、置換又は非置換フェニル基である、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 18】

L^2 は結合基であり、 R^2 は水素である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 19】

L^2 は、置換又は非置換アルキレン基又は $C(O)$ であり、 R^2 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環

50

アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 20】

前記ヘテロアリールがピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル又はフリルである、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

R^2 は、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、若しくは置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基である、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 22】

前記ヘテロシクロアルキルは、モルホリニル、オキサニル又はオキセタニルである、請求項 21 に記載の化合物。 10

【請求項 23】

前記縮合環アリール基は、ベンゾジオキシニル又はナフチルである、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 24】

R^2 は、置換又は非置換フェニル基である、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 25】

式 (I I b) の構造を有し、 L^3 は、結合基、置換又は非置換アルキレン基であり、また、 R^3 は、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、若しくは、置換又は非置換ヘテロアリール基であり、 Y はフッ素である、請求項 3 に記載の化合物。 20

【請求項 26】

式 (I I b) の構造を有し、 L^3 は、 $C(O)O$ であり、 R^3 は置換又は非置換アルキル基であり、 Y はフッ素である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 27】

式 (I I b) の構造を有し、 L^3 は $C(O)NR^5$ であり、 R^5 は水素又はアルキルであり、 R^3 は、置換又は非置換アルキル基、若しくは置換又は非置換アリール基であり、 Y はフッ素である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 28】

R^3 は、置換又は非置換フェニル基である、請求項 25 に記載の化合物。 30

【請求項 29】

前記ヘテロアリールがピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル又はフリルである、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 30】

R^3 は、クロロ - 置換チエニルである、請求項 29 に記載の化合物。

【請求項 31】

前記ヘテロシクロアルキルは、モルホリニル、オキサニル又はオキセタニルである、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 32】

前記縮合環アリール基は、ベンゾジオキシニル又はナフチルである、請求項 25 に記載の化合物。 40

【請求項 33】

請求項 25 ~ 32 のいずれか一項に記載の化合物であって、式中、 L^1 は、結合基、 S 又は NR^4 、置換又は非置換アルキレン基、若しくは置換又は非置換ヘテロアルキレン基であり、 R^1 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、置換又は非置換ヘテロアリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基である、前記化合物。

【請求項 34】

前記ヘテロアリールがピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル又はフリルである、請求項 33 に記載の化合物。 50

- 【請求項 35】
R¹は、クロロ - 置換チエニルである、請求項 34 に記載の化合物。
- 【請求項 36】
前記ヘテロシクロアルキルは、モルホリニル、オキサニル又はオキセタニルである、請求項 33 に記載の化合物。
- 【請求項 37】
前記縮合環アリール基は、ベンゾジオキシニル又はナフチルである、請求項 33 に記載の化合物。
- 【請求項 38】
R¹は、置換又は非置換フェニル基である、請求項 33 に記載の化合物。 10
- 【請求項 39】
L²は結合基であり、R²は水素である、請求項 25 に記載の化合物。
- 【請求項 40】
L²は、置換又は非置換アルキレン基又は C(O) であり、R²は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基である、請求項 25 に記載の化合物。 20
- 【請求項 41】
前記ヘテロアリールがピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル又はフリルである、請求項 40 に記載の化合物。
- 【請求項 42】
R²は、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、若しくは置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基である、請求項 40 に記載の化合物。
- 【請求項 43】
前記ヘテロシクロアルキルは、モルホリニル、オキサニル又はオキセタニルである、請求項 42 に記載の化合物。
- 【請求項 44】
前記縮合環アリール基は、ベンゾジオキシニル又はナフチルである、請求項 40 に記載の化合物。 30
- 【請求項 45】
R²は、置換又は非置換フェニル基である、請求項 40 に記載の化合物。
- 【請求項 46】
表 A に記載のとおり、請求項 1 ~ 45 のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 47】
請求項 1 ~ 45 のいずれか一項に記載の化合物又は表 A に記載の化合物及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。
- 【請求項 48】
請求項 1 ~ 46 のいずれか一項に記載の化合物又は請求項 47 に記載の医薬組成物をその必要のある対象に、前記疾患又は障害の治療に有効な量で投与することを含む、対象の疾患又は障害の治療方法。 40
- 【請求項 49】
前記疾患又は障害が血栓疾患である、請求項 48 に記載の方法。
- 【請求項 50】
血栓疾患は、急性冠症候群、静脈血栓塞栓症、動脈血栓塞栓症又は心原性血栓塞栓症である、請求項 49 に記載の方法。
- 【請求項 51】
前記疾患又は障害が線維症である、請求項 48 に記載の方法。
- 【請求項 52】 50

前記疾患又は障害がアルツハイマー病である、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記疾患又は障害が多発性硬化症である、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記疾患又は障害が疼痛である、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記疾患又は障害が癌である、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 6】

請求項 1 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の化合物又は請求項 4 7 に記載の医薬組成物をその必要のある対象に、前記疾患又は障害の予防に有効な量で投与することを含む、対象の疾患又は障害の予防方法。

10

【請求項 5 7】

前記疾患又は障害が血栓疾患である、請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 8】

血栓疾患は、急性冠症候群、静脈血栓塞栓症、動脈血栓塞栓症又は心原性血栓塞栓症である、請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記血栓疾患は、播種性血管内凝固である、請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記血栓疾患は、血餅による血栓の存在又は潜在的形成を伴う、請求項 5 6 に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、例えば、多置換芳香族化合物など、例えば、トロンビンに対して、阻害作用などの生物活性を示す化合物に関する（活性化された凝固因子 I I ; E C 3 . 4 . 2 1 . 5 ）。

【背景技術】

【0002】

哺乳類系では、血管損傷により出血事象が発生し、血液凝固カスケードにより対処される。カスケードとしては、少なくとも 1 3 の相互連結因子及び様々な補因子並びに他の調節タンパク質の活性化を伴う、外因性及び内因性経路が挙げられる。血管損傷時、血漿因子 V I I は、露出した組織因子 (T F) と相互作用し、その結果得られた T F - f V I I a 複合体により、複雑な一連の事象が開始する。第 f X a 因子は、T F - f V I I a 複合体から「下流」で直接生成され、内因性経路を介して、多様体を増幅させる。次いで、第 F X a 因子は、トロンビン (f I I a) を形成する触媒として機能し、それにより、線維素溶解の直接前駆体となる。その結果、線維素溶解塊となり、止血される。重合凝血塊が線維素溶解により溶解してフィブリンモノマーとなることで、この系が凝血塊前の状態に戻る。カスケードは、因子と補因子とが複雑な均衡状態にあり、厳密に調整されている。

30

【0003】

疾病状態では、あらゆる因子の好ましくないアップレギュレーション又はダウンレギュレーションにより、出血又は血栓症などの病状を引き起こす。歴史的に、抗凝固剤は、口峡炎、脳卒中及び心臓発作など、血栓症の合併症が生じる危険のある患者に使用されてきた。

40

【0004】

ワルファリンは、一番有望である抗凝固剤治療として最も有力であった。ワルファリンは、1940年代に開発された、ビタミンKアンタゴニストであり、他の因子の第 I I 因子、第 V I I 因子、第 I X 因子及び第 X 因子を阻害する。ワルファリンは経口投与されるが、その使用法の容易さは、非常に長い半減期 (> 2 日間) を有し、深刻な薬物・薬物相互作用を有するなど、他の効果によって抑えられる。重要なことに、ビタミンKは、凝固

50

カスケード内での遍在性の補因子であるため、拮抗作用により、多くの凝固因子が同時に阻害され、このため、重大な出血合併症を引き起こし得る。

【0005】

ヘパリンは、A T I I Iを活性化し、凝固カスケード内の多くの因子の内因性阻害剤である天然多糖類であり、これまでかなり注目されてきた。ヘパリン - 誘導治療法には、非経口的投与が必要であるため、また、経口投与可能なワルファリンは、緻密な管理を行うための簡便でない要件があるために、安全性及び有効性のために幅広い治療濃度域を有する経口投与可能な薬剤の発見及び開発が盛んであった。

【0006】

実際に、凝固カスケードでのトロンビンの位置により、創薬の一般的な対象となった。理論に束縛されるものではないが、直接トロンピン阻害剤(D T I)の最終的な開発は、標準的なD - P h e - P r o - A r gモチーフ(トロンビンの天然基質であるフィブリノーゲンを模倣している配列)に基づき有用であると考えられている。更に理論に束縛されるものではないが、ヒルジン系抗凝固剤などと共にD T Iを使用する方法は、非常によい前例であり、このため、新規D T Iの発見及び開発に強い関心があると考えられている。

10

【0007】

凝固工程において、トロンピン及びその役割を徹底的に考察することは、それら全体が、本明細書に参考として援用され、かつすべての目的のために様々な参考文献に見られる。Wieland, H. A., et al., 2003, Curr Opin Invest Drugs, 4: 264 - 71; Gross, P. L. & Weitz, J. I., 2008, Arterioscler Thromb Vasc Biol, 28: 380 - 6; Hirsh, J., et al., 2005, Blood, 105: 453 - 63; Prezelj, A., et al., 2007, Curr Pharm Des, 13: 287 - 312。

20

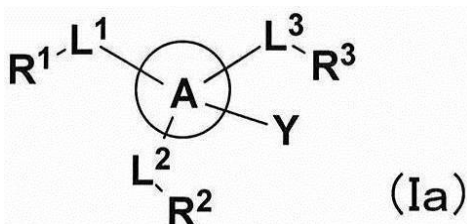
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明の実施形態は、式(I a)：

【化1】



30

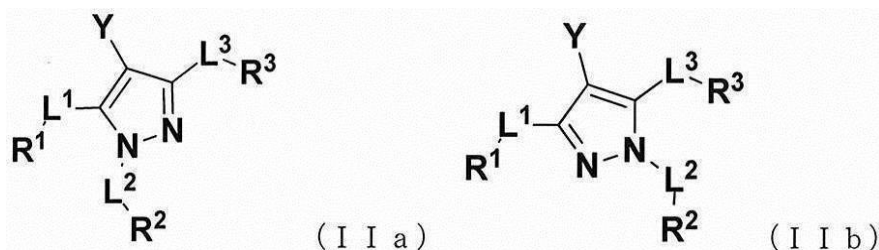
の構造を有する化合物、又は薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物又はそのプロドラッグであり、環Aは、置換又は非置換ピラゾリルであってよく；L¹及びL³は、独立して、結合基、置換又は非置換アルキレン基、置換又は非置換ヘテロアルキレン基、S、SO、SO₂、O、NH SO₂又はNR⁴であり；L²は、不在であるか、結合基であるか、置換又は非置換アルキレン基、置換又は非置換ヘテロアルキレン基、S、SO、SO₂、O、NH SO₂又はNR⁴であり；R¹及びR³は、独立して、水素、ハロゲン、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基であってよく；R²は、不在であるか、水素、ハロゲン、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基であってよく、L²が不在である

40

50

とき、 R^2 は不在であってよいものとし； R^4 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換アルキレン基、置換又は非置換ヘテロアルキレン基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、及び置換又は非置換縮合環アリール基、又は置換又は非置換ヘテロアリール基であってもよく、かつ、 Y は、ハロゲンであり得る。方法の一部の実施形態では、 L^2 及び R^2 は、不在であってもよい。一部の実施形態では、化合物は、式(II a)又は式(II b)の構造を有してもよい：

【化2】



10

【0009】

化合物は、式(II a)の構造を有してもよい一部の実施形態では： L^3 は、結合基であるか、若しくは、置換又は非置換アルキレン基であり、また、 R^3 は、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基であり、かつ、 Y はフッ素であってもよい。化合物は、式(II a)の構造を有してもよい一部の実施形態では： L^3 は、 $-C(O)O-$ であってよく、 R^3 は、置換又は非置換アルキル基であってよく、かつ、 Y は、フッ素であり得る。化合物は、式(II a)の構造を有してもよい一部の実施形態では： L^3 は、 $-C(O)NR^5-$ であってよく、 R^5 は、水素又はアルキル基であってもよく、また、 R^3 は、置換又は非置換アルキル基、若しくは、置換又は非置換アリール基であってもよく、かつ、 Y は、フッ素であり得る。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換又は非置換フェニル基であってもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル又はフリルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^3 は、クロロ-置換チエニル基であってもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、モルホリニル、オキサニル又はオキセタニルであってもよい。いくつかの実施形態では、縮合環アリール基は、ベンゾジオキシニル又はナフチルであってもよい。いくつかの実施形態では、 L^1 は、結合基、 S 、 NR^4 、置換又は非置換アルキレン基若しくは置換又は非置換ヘテロアルキレン基であってもよく、 R^1 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、置換又は非置換ヘテロアリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基であってもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル又はフリルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、クロロ-置換チエニル基であってもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、モルホリニル、オキサニル又はオキセタニルであってもよい。いくつかの実施形態では、縮合環アリール基は、ベンゾジオキシニル又はナフチルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換フェニル基であってもよい。いくつかの実施形態では、 L^2 は、結合基であってもよく、 R^2 は、水素であってもよい。いくつかの実施形態では、 L^2 は、置換又は非置換アルキレン基又は $-C(O)-$ であってよく、 R^2 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基であってもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル又はフリルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又

20

30

40

50

は非置換アルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、若しくは、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基であってもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、モルホリニル、オキサニル又はオキセタニルであってもよい。いくつかの実施形態では、縮合環アリール基は、ベンゾジオキシニル又はナフチルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換フェニル基であってもよい。

【0010】

化合物は、式 (I I b) の構造を有してもよい一部の実施形態では、 L^3 は、結合基であるか、若しくは、置換又は非置換アルキレン基であり、 R^3 は、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基であり、かつ、 Y はフッ素であってもよい。化合物は、式 (I I a) の構造を有してもよい一部の実施形態では、 L^3 は、 $C(O)O$ であってもよく、 R^3 は、置換又は非置換アルキル基であってもよく、かつ、 Y は、フッ素であり得る。化合物は、式 (I I a) の構造を有してもよい一部の実施形態では、 L^3 は、 $C(O)NR^5$ であってもよく、 R^5 は水素又はアルキル基であってもよく、 R^3 は、置換又は非置換アルキル基、若しくは、置換又は非置換アリール基であってもよく、かつ、 Y は、フッ素であり得る。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換又は非置換フェニル基であってもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル又はフリルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^3 は、クロロ置換チエニル基であってもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、モルホリニル、オキサニル又はオキセタニルであってもよい。いくつかの実施形態では、縮合環アリール基は、ベンゾジオキシニル又はナフチルであってもよい。いくつかの実施形態では、 L^1 は、結合基、 S 、 NR^4 、置換又は非置換アルキレン基若しくは置換又は非置換ヘテロアルキレン基であってもよく、 R^1 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、置換又は非置換ヘテロアリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基であってもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル又はフリルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、クロロ置換チエニル基であってもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、モルホリニル、オキサニル又はオキセタニルであってもよい。いくつかの実施形態では、縮合環アリール基は、ベンゾジオキシニル又はナフチルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換フェニル基であってもよい。一部の実施形態では、 L^2 は、結合基であってもよく、 R^2 は、水素であってもよい。いくつかの実施形態では、 L^2 は、置換又は非置換アルキレン基又は $C(O)$ であってもよく、 R^2 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基であってもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル又はフリルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、若しくは、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基であってもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、モルホリニル、オキサニル又はオキセタニルであってもよい。いくつかの実施形態では、縮合環アリール基は、ベンゾジオキシニル又はナフチルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換フェニル基であってもよい。いくつかの実施形態では、化合物は、表 A に記述の化合物のいずれかから選択してもよい。

【0011】

本発明の実施形態は、また、こうした化合物又は表 A に記述されている化合物及び薬学的に許容可能な賦形剤などの、医薬組成物を包含する。また、発明の実施形態は、対象において疾患又は障害の治療法を包含し、こうした化合物又は医薬組成物をその必要のある対象に、該疾患又は障害の治療に有効な量で投与することを含む。いくつかの実施形態で

10

20

30

40

50

は、該疾患又は障害は、血栓疾患である。いくつかの実施形態では、血栓疾患は、急性冠症候群、静脈血栓塞栓症、動脈血栓塞栓症又は心原性血栓塞栓症である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、繊維症である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、アルツハイマー病である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、多発性硬化症である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、疼痛である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、癌である。また、発明の実施形態は、対象において疾患又は障害を予防する方法を包含し、こうした化合物又は医薬組成物をその必要のある対象に、該疾患又は障害の予防に有効な量で投与することを含む。いくつかの実施形態では、該疾患又は障害は、血栓疾患であってもよい。いくつかの実施形態では、血栓疾患は、急性冠症候群、静脈血栓塞栓症、動脈血栓塞栓症又は心原性血栓塞栓症であってもよい。いくつかの実施形態では、血栓疾患は、播種性血管内凝固であってもよい。いくつかの実施形態では、血栓疾患は、血餅による血栓の存在又は潜在的形成を伴う。

10

図面の簡単な説明

【0012】

該当なし。

【発明を実施するための形態】

【0013】

1. 用語の定義

【0014】

本明細書で使用される略語は、化学分野及び生物学分野での従来の意味を有する。本明細書に記述されている化学構造及び化学式は、化学分野で既知の化学原子価の規格によって構築される。

20

【0015】

置換基が従来化学式によって明記されている場合（左側から右側に記述）、右側から左側に構造を記述することによる化学的に同一の置換基を同等に包含し、例えば、 C_2H_5 は、 OCH_2 と同等である。

【0016】

本明細書で使用するとき、用語「接着させた」は、安定共有結合を意味し、特定の好ましい接着点は、当業者には明かである。

【0017】

用語「ハロゲン」又は「ハロ」としては、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素が挙げられる。さらに、「ハロアルキル」などの用語は、モノハロアルキル及びポリハロアルキルを含むことを意味する。例えば、用語「ハロ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) アルキル」としては、これに限定するものではないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、4 - クロロブチル、3 - プロモプロピルなどが挙げられる。

30

【0018】

用語「アルキル」は、それ自体又は別の置換基の一部として、特に明記のない限り、直鎖（即ち、非分岐鎖）又は分岐鎖若しくはこれらの組み合わせを意味し、完全飽和、モノ又は多不飽和であってもよく、また、指定された炭素原子数（即ち、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ は、1個から10個の炭素）を有する、二価ラジカル及び多価ラジカルを含んでもよい。飽和炭化水素ラジカルの例としては、これに限定するものではないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、（シクロヘキシル）メチル、並びに、例えば、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチルなどの同族体、異性体などの基が挙げられる。不飽和アルキル基は、1つ以上の二重結合又は三重結合を有する基である。不飽和アルキル基の例としては、これに限定するものではないが、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-（ブタジエニル）、2, 4-ペンタジエニル、3-（1, 4-ペンタジエニル）、エチニル、1-及び3-プロピニル、3-ブチニル並びにさらに高い同族体及び異性体が挙げられる。したがって、用語「アルキル基」は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{16}$ 直鎖飽和脂肪族炭化水素基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{16}$ 分岐鎖飽和脂肪族炭化水素基、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ 環状飽和脂肪族炭化水素基、及び $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ 環状飽

40

50

和脂肪族炭化水素基で置換される、 $C_1 \sim C_{16}$ 直鎖又は特定数の炭素原子を有する分岐鎖飽和脂肪族炭化水素を意味することもある。例えば、本定義では、これに限定するものではないが、メチル (Me)、エチル (Et)、プロピル (Pr)、ブチル (Bu)、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、イソプロピル (i-Pr)、イソブチル (i-Bu)、tert-ブチル (t-Bu)、sec-ブチル (s-Bu)、イソペンチル、ネオペンチル、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、シクロオクチル、シクロプロピルメチルなどを挙げるものとする。

【0019】

用語「アルキレン」は、それ自体又は別の置換基の一部として、特に指示しない限り、アルキルから誘導された二価ラジカルを意味し、これに限定するものではないが、例示として、 $CH_2CH_2CH_2CH_2$ が挙げられる。典型的には、アルキル (又はアルキレン) 基は、1~24個の炭素原子を有し、これらの基は、本明細書に開示の化合物中に好ましくは10個以下の炭素原子を有するものとなる。「低級アルキル」又は「低級アルキレン」は、より短い鎖状式アルキル基又はアルキレン基であり、概して、8個以下の炭素原子を有する。

10

【0020】

用語「ヘテロアルキル」は、それ自体又は他の用語と組み合わせて、特に明記しない限り、安定直鎖又は分枝鎖、若しくはこれらの組み合わせを意味し、少なくとも1つの炭素原子及びO、N、P、Si及びSからなる群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子からなり、窒素及び硫黄原子は、任意により、酸化してもよく、かつ、窒素ヘテロ原子は、任意により、四級化されてもよい。ヘテロ原子 (複数可) O、N、P、S及びSiは、ヘテロアルキル基の任意の内部又はアルキル基が分子残部に接着する場所に設置してもよい。例えば、これらに限定されないが、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2CH_2NHCH_3$ 、 $CH_2CH_2N(CH_3)CH_3$ 、 $CH_2SCH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2S(O)CH_3$ 、 $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $CH=CHOCH_3$ 、 $Si(CH_3)_3$ 、 $CH_2CH=NCH_3$ 、 $CH=CHN(CH_3)CH_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 及びCNが挙げられる。最大二つのヘテロ原子は、例えば、 CH_2NHCH_3 など、逐次的であってもよい。

20

【0021】

同様に、用語「ヘテロアルキレン」は、それ自体又は別の置換基の一部として、特に明記しない限り、ヘテロアルキルから誘導された二価ラジカルを意味し、例えば、これに限定するものではないが、 $CH_2CH_2SCH_2CH_2$ 及び $CH_2SCH_2CH_2NHCH_2$ が挙げられる。ヘテロアルキレン基としては、ヘテロ原子は、また、一方又は両方の鎖端 (例えば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノなど) にある。更に、アルキレン及びヘテロアルキレン連結基については、記述されている連結基の式の方法は、連結基の配向を示すものではない。例えば、式 $C(O)_2R'$ は、 $C(O)_2R'$ 及び $R'C(O)_2$ をいずれも表す。上述のとおり、本明細書で使用するとき、ヘテロアルキル基としては、ヘテロ原子を介して分子残基に結合する、 $C(O)R'$ 、 $C(O)NR'$ 、 $NR'R''$ 、 OR' 、 SR' 及び / 又は SO_2R' など、これらの基が挙げられる。「ヘテロアルキル」が列挙され、次いで、 $NR'R''$ など特定のヘテロアルキル基が列挙されると、用語ヘテロアルキル及び $NR'R''$ は、重複又は相互排他的でないことが理解されるであろう。さらに正確に言うと、特異的ヘテロアルキル基が引用され、さらに明白になる。したがって、用語「ヘテロアルキル」は、本明細書においては、 $NR'R''$ など、特異的ヘテロアルキル基が除外されると解釈すべきではない。

30

40

【0022】

用語「シクロアルキル」及び「ヘテロシクロアルキル」は、特に明記しない限り、それ自体又は他の用語と組み合わせて、それぞれ「アルキル」及び「ヘテロアルキル」の環状型を意味する。さらに、ヘテロシクロアルキルについては、ヘテロ原子は、複素環が分子

50

残基に結合している場所にあってもよい。シクロアルキルの例としては、これに限定するものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、1 - シクロヘキセニル、3 - シクロヘキセニル、シクロヘプチルなどが挙げられる。ヘテロシクロアルキルの例としては、これに限定するものではないが、1 - (1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジル)、1 - ピペリジニル、2 - ピペリジニル、3 - ピペリジニル、4 - モルホリニル、3 - モルホリニル、テトラヒドロフラン - 2 - イル、テトラヒドロフラン - 3 - イル、テトラヒドロチエン - 2 - イル、テトラヒドロチエン - 3 - イル、1 - ピペラジニル、2 - ピペラジニルなどが挙げられる。用語「シクロアルキレン」及び「ヘテロシクロアルキレン」は、単独又は別の置換基の一部として、それぞれシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから誘導された二価ラジカル誘導体を意味する。

10

【0023】

用語「アルケニル」としては、 $C_2 \sim C_{16}$ 直鎖不飽和、 $C_2 \sim C_{11}$ 分枝鎖不飽和、 $C_5 \sim C_8$ 不飽和環状及び $C_2 \sim C_{16}$ 直鎖又は分枝鎖不飽和脂肪族炭化水素基、又は $C_3 \sim C_8$ の環状飽和脂肪族炭化水素基及び特定数の炭素原子数を有する環状不飽和脂肪族炭化水素基が挙げられる。二重結合は、任意の安定点において、鎖に沿って生じてもよく、また、炭素 - 炭素二重結合は、*cis*構造又は*trans*構造のいずれかを有してもよい。例えば、この定義は、これに限定するものではないが、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、1, 5 - オクタジエニル、1, 4, 7 - ノナトリエニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、エチルシクロヘキセニル、ブテニルシクロペンチル、1 - ペンテニル - 3 - シクロヘキセニルなどが挙げられる。同様に、「ヘテロアルケニル」は、1つ以上の二重結合を有するヘテロアルキルを意味する。

20

【0024】

用語「アルキニル」は、慣習的感覚において、さらに1つ以上の三重結合を有するアルキルを指す。用語「シクロアルケニル」は、更に1つ以上の二重結合を有するシクロアルキルを意味する。用語「ヘテロシクロアルケニル」は、更に1つ以上の二重結合を有するヘテロシクロアルキルを意味する。

【0025】

用語「アシル」は、特に明記しない限り、 $C(O)R$ を意味し、Rは、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換アリール基、又は置換又は非置換ヘテロアリール基であってもよい。

30

【0026】

上記の用語はいずれも（例えば、「アルキル」「ヘテロアルキル」「アリール」及び「ヘテロアリール」）としては、置換形態及び非置換形態の示されたラジカルが双方とも挙げられる。各ラジカル種の好ましい置換基は、本明細書に提示する。

【0027】

アルキル及びヘテロアルキルのラジカル置換基（これらの基は、多くの場合、アルキレン、アルケニル、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル及びヘテロシクロアルケニルと称される）は、これに限定されないが、ゼロから $(2m' + 1)$ までの範囲の数で（式中、 m' はこのようなラジカルにおける炭素原子の総数である）、 OR' 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=NOR'$ 、 $NR'R''$ 、 SR' 、ハロゲン、 $SiR'R''R'''$ 、 $OC(O)R'$ 、 $C(O)R'$ 、 CO_2R' 、 $CONR'R''$ 、 $OC(O)NR'R''$ 、 $NR'R''C(O)R'$ 、 $NR'R''C(O)NR'R''R'''$ 、 $NR'R''C(O)_2R'$ 、 $NR'R''C(NR'R''R''')=NR'R''R'''$ 、 $S(O)R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2NR'R''R'''$ 、 $NRSO_2R'$ 、 CN 及び NO_2 から選択される様々な基の1つ以上であってもよい。R'、R''及びR'''は、好ましくは、各々独立して、水素、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換アリール基（例えば、1~3のハロゲン

40

50

で置換されたアリール)、置換又は非置換アルキル基、アルコキシ基又はチオアルコキシ基、又はアリールアルキル基を指す。本明細書に開示の化合物が二個以上のR基を含む場合、例えば、二個以上の基が存在する場合に各々R'、R''及びR'''基であるように、R基の各々は独立して選択される。R'及びR''が同じ窒素原子に結合している場合、4員環、5員環、6員環又は7員環を形成するために、これらの基は窒素原子と結合され得る。これに限定するものではないが、例えば、NR'R''としては、1-ピロリジニル及び4-モルホリニルが挙げられる。置換基に関する上記の議論から、当業者は、「アルキル」という用語は、ハロアルキル(例えば、CF₃及びCH₂CF₃)及びアシル(例えば、C(O)CH₃、C(O)CF₃、C(O)CH₂OCH₃など)のような水素基以外の基に結合された炭素原子を含む基を含むものであることを意味することを理解する。

10

【0028】

アルキルラジカルに関して記載された置換基と同じく、アリール及びヘテロアリール基の置換基は多様であり、例えば、ゼロから芳香族環系上の開放原子価(open valences)の総数までに及ぶ数の、OR'、NR'R''、SR'、ハロゲン、SiR'R''R'''、OC(O)R'、C(O)R'、CO₂R'、CONR'R''、OC(O)NR'R''、NR''C(O)R'、NR' C(O)NR''R'''、NR''C(O)₂R'、NR' C(NR'R'')=NR''、S(O)R'、S(O)₂R'、S(O)₂NR'R''、NRSO₂R'、CN、NO₂、R'、N₃、CH(Ph)₂、フルオロ(C₁~C₄)アリコキシ、及びフルオロ(C₁~C₄)アルキルから選択され、R'、R''及びR'''は、水素、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換ヘテロアルキル、置換又は非置換シクロアルキル、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリールから独立して選択されることが好ましい。本明細書に開示の化合物が二個以上のR基を含む場合、例えば、二個以上のこれらの基が存在する場合に、各々R'、R''、及びR'''基であるように、各々のR基は独立して選択される。

20

【0029】

2つ以上の置換基を任意により結合させて、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基を形成することもできる。このようないわゆる環形成置換基は、必須ではないが、典型的には、環状基本構造に結合していることがわかる。一実施形態では、環形成置換基は、基本構造の隣接した員に結合する。例えば、環状基本構造の隣接員に結合する2つの環形成置換基により、縮合環状構造が形成される。別の実施形態では、環形成置換基は、基本構造の1つの員に結合する。例えば、環状基本構造の1つの員に結合する2つの環形成置換基により、スピロ環状構造が形成される。さらに別の実施形態では、環形成置換基は、基本構造の隣接していない員に結合される。

30

【0030】

アリール環又はヘテロアリール環の隣接した原子の2つの置換基は、任意により、式 $T-C(O)-(CRR')$ _q U の環を形成することができる(式中、T及びUは、独立して、NR'、O、CRR'、又は単結合であって、qは、0~3の整数である)。あるいは、アリール環又はヘテロアリール環の隣接した原子の2つの置換基は、任意により、式 $A-(CH_2)$ _r B の置換基により置換することができる(式中、A及びBは、独立して、CRR'、O、NR'、S、S(O)、S(O)₂、S(O)₂NR' 又は単結合であり、rは、1~4の整数である)。こうして形成された新規環の単結合の1つは、任意により、二重結合にて置換され得る。あるいは、アリール又はヘテロアリール環の隣接した原子の2つの置換基は、任意により、式 (CRR') _s X' $(C''R''')$ _d の置換基で置換されてもよく、式中、s及びdは、独立して0~3の整数であり、X'は、O、NR'、S、S(O)、S(O)₂、又はS(O)₂NR'である。置換基R、R'、R''及びR'''は、水素、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換シクロアルキル、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換アリール、及び置換又は非置換ヘテロアリー

40

50

ルから各々独立して選択されることが好ましい。

【0031】

本明細書で使用するとき、用語「ヘテロ原子」又は「環状ヘテロ原子」は、酸素(O)、窒素(N)、硫黄(S)、リン(P)及びケイ素(Si)を含むことを意味する。

【0032】

用語「アルキルオキシ」(例えば、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、アリルオキシ、シクロヘキシルオキシ)は、酸素架橋(O)を介して結合され、上記に定義されたように、示された炭素原子数を有するアルキル基を示す。

【0033】

用語「アルキルチオ」(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、シクロヘキシルチオなど)は、硫黄架橋(S)を介して結合され、上記に定義されたように、示された炭素原子数を有するアルキル基を示す。

10

【0034】

用語「アルキルアミノ」は、アミン架橋を介して結合され、上記に定義されたように、示された炭素原子数を有する1つ又は2つのアルキル基を示す。2つのアルキル基は、1つのC₁~C₁₆アルキル、アリールC₀~C₁₆アルキル、又はC₀~C₁₆アルキルアリール置換基の有無にかかわらず、3~8個の炭素原子を含む環状系を形成し、結合される窒素と共に取り込むことができる。

【0035】

用語「アルキルアミノアルキル」は、上記に定義されたように、示される炭素原子数を有するアルキル基を介して結合される、アルキルアミノ基を示す。

20

【0036】

用語「アルキルオキシ(アルキル)アミノ」(例えば、メトキシ(メチル)アミン、エトキシ(プロピル)アミン)は、上記に定義されたようにアミノ基を介して結合されたアルキルオキシ基を示し、該アミノ基は、それ自体、アルキル置換基を有する。

【0037】

用語「アルキルカルボニル」(例えば、シクロオクチルカルボニル、ペンチルカルボニル、3-ヘキシルカルボニル)は、カルボニル基を介して結合され、示される炭素原子数を有する、上記に定義されたアルキル基を示す。

【0038】

用語「アルキルカルボキシ」(例えば、ヘプチルカルボキシ、シクロプロピルカルボキシ、3-ペンテニルカルボキシ)は、上記に定義されたアルキルカルボニル基を示し、該カルボニルは、これにより、酸素を介して結合される。

30

【0039】

用語「アルキルカルボキシアルキル」は、示される炭素原子数を有し、上記に定義されたアルキル基を介して結合される、アルキルカルボキシ基を示す。

【0040】

用語「アルキルカルボニルアミノ」(例えば、ヘキシルカルボニルアミノ、シクロペンチルカルボニルアミノメチル、メチルカルボニルアミノフェニル)は、上記に定義されたアルキルカルボニル基を示し、カルボニルは、これにより、アミノ基の窒素原子を介して結合される。

40

【0041】

窒素族は、それ自体、アルキル基又はアリール基で置換し得る。

【0042】

用語「アリール」は、特に明記しない限り、多不飽和、芳香族炭化水素置換基を意味し、共に縮合される(即ち、縮合環アリール)か、又は、共有結合により結合された単環又は複数の環(好ましくは、1つ~3つの環)であり得る。縮合環アリールは、共に縮合される複数の環を指し、少なくとも縮合環の1つがアリール環である。用語「ヘテロアリール」は、N、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含むアリール基(又は環)を指し、窒素原子及び硫黄原子は、任意により、酸化され、窒素原子(複数可)は、任意

50

により、四級化される。したがって、用語「ヘテロアリール」としては、縮合環ヘテロアリール基（即ち、共に縮合された複数の環であり、少なくとも1つの縮合環が芳香族複素環）が挙げられる。5, 6 - 縮合環ヘテロアリーレンは、1つの環は5員を有し、他の環は6員を有し、かつ、少なくとも1つの環は、ヘテロアリール環である、共に縮合された2つの環を指す。同様に、6, 6 - 縮合環ヘテロアリーレンは、1つの環は6員を有し、他の環は6員を有し、少なくとも1つの環は、ヘテロアリール環である、共に縮合された2つの環を指す。6, 5 - 縮合環ヘテロアリーレンは、1つの環は6員を有し、他の環は5員を有し、少なくとも1つの環は、ヘテロアリール環である、共に縮合された2つの環を指す。ヘテロアリール基は、炭素又はヘテロ原子を介して、分子残部に結合され得る。アリール基及びヘテロアリール基の非限定的例としては、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、4 - ピフェニル、1 - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、3 - ピラゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル、ピラジニル、2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル、2 - フェニル - 4 - オキサゾリル、5 - オキサゾリル、3 - イソオキサゾリル、4 - イソオキサゾリル、5 - イソオキサゾリル、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル、5 - チアゾリル、2 - フリル、3 - フリル、2 - チエニル、3 - チエニル、2 - プリジル、3 - プリジル、4 - プリジル、2 - プリミジル、4 - プリミジル、5 - ベンゾチアゾリル、プリニル、2 - ベンズイミダゾリル、5 - インドリル、1 - イソキノリル、5 - イソキノリル、2 - キノキサリニル、5 - キノキサリニル、3 - キノリル及び6 - キノリルが挙げられる。上述の各アリール環系及びヘテロアリール環系の置換基は、後述の許容可能な置換基群から選択される。用語「アリーレン」及び「ヘテロアリーレン」は、単独又は別の置換基の一部として、それぞれアリール及びヘテロアリーレンから誘導された二価ラジカルを意味する。したがって、用語「アリール」は、安定共有結合を形成できる任意の環位置で共有結合により結合される非置換、モノ -、ジ - 又はトリ置換単環式、多環式、ピアリール及び複素環芳香族基を示し得る。特定の好ましい結合点は、当業者には明かである（例えば、3 - インドリル、4 - イミダゾリル）。アリール置換基は、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、トリハロメチル、 $C_{1\sim 16}$ アルキル、アリール $C_{1\sim 16}$ アルキル、 $C_{0\sim 16}$ アルキルオキシ $C_{0\sim 16}$ アルキル、アリール $C_{0\sim 16}$ アルキルオキシ $C_{0\sim 16}$ アルキル、 $C_{0\sim 16}$ アルキルチオ $C_{0\sim 16}$ アルキル、アリール $C_{0\sim 16}$ アルキルチオ $C_{0\sim 16}$ アルキル、 $C_{0\sim 16}$ アルキルアミノ $C_{0\sim 16}$ アルキル、アリール $C_{0\sim 16}$ アルキルアミノ $C_{0\sim 16}$ アルキル、ジ（アリール $C_{1\sim 16}$ アルキル）アミノ $C_{0\sim 16}$ アルキル、 $C_{1\sim 16}$ アルキルカルボニル $C_{0\sim 16}$ アルキル、アリール $C_{1\sim 16}$ アルキルカルボニル $C_{0\sim 16}$ アルキル、 $C_{1\sim 16}$ アルキルカルボキシ $C_{0\sim 16}$ アルキル、アリール $C_{1\sim 16}$ アルキルカルボキシ $C_{0\sim 16}$ アルキル、 $C_{1\sim 16}$ アルキルカルボニルアミノ $C_{0\sim 16}$ アルキル、アリール $C_{1\sim 16}$ アルキルカルボニルアミノ $C_{0\sim 16}$ アルキル、 $C_{0\sim 16}$ アルキル $COOR^4$ 、 $C_{0\sim 16}$ アルキル $CONR^5$ 、 R^6 からなる群から選択され、式中、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、水素、 $C_{1\sim C_{11}}$ アルキル、アリール $C_{0\sim C_{11}}$ アルキルから独立して選択されるか、又は、 R^5 及び R^6 は、1つの $C_{1\sim C_{16}}$ アルキル、アリール $C_{0\sim C_{16}}$ アルキル、又は $C_{0\sim C_{16}}$ アルキルアリール置換基の有無にかかわらず、3 ~ 8個の炭素原子を含む環状系を形成し、結合される窒素と共に取り込むことができる。アリールとしては、これに限定するものではないが、ピラゾリル及びトリアゾリルが挙げられる。

【0043】

簡潔に述べると、用語「アリール」は、他の用語と組み合わせて使用するとき（例えば、アリールオキシ、アリールチオキシ、アリールアルキル）、上記に定義されるようにアリール環及びヘテロアリール環のいずれをも含む。したがって、用語「アリールアルキル」、「アラルキル」などは、炭素原子（例えば、メチレン基）が、例えば、酸素原子（例えば、フェノキシメチル、2 - プリジルオキシメチル、3 - (1 - ナフチルオキシ)プロピル、など）又は硫黄原子によって置換されているこれらのアルキル基などのアルキル基（例えば、ベンジル、フェネチル、プリジルメチルなど）に結合するアリール基がラジカルを含むことを意味する。したがって、用語「アリールアルキル」など（例えば、(4 - ヒドロキシフェニル)エチル、(2 - アミノナフチル)ヘキシル、プリジルシクロペンチ

10

20

30

40

50

ル)は、上記に定義されたように、示された炭素原子数を有する上述のアルキル基を介して結合されるアリール基を示す。

【0044】

本明細書で使用するとき、用語「オキソ」は、炭素原子と二重結合している酸素を意味する。

【0045】

本明細書で使用するとき、用語「アルキルスルホニル」は、式 $S(O_2)R'$ を有する部分を意味する(式中、 R' は、上記のようにアルキル基である)。 R' は、指定された数のカルボニル基を有し得る(例えば、「 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル」)。

【0046】

用語「カルボニルオキシ」は、酸素架橋を介して結合されたカルボニル基を示す。

【0047】

当業者に明かであるように、上記の定義では、用語「アルキル」及び「アルケニル」は、安定した化学成分が形成される限り、同義的に使用してもよい。

【0048】

用語「リンカー」は、例えば、本明細書、例えば、式(Ia)に記載され、一般的に R^n と称される R^1 、 R^2 又は R^3 、及び置換される基(例えば、式(Ia)の例えば、「環A」)などの置換基間に挟入された連結基を指す。いくつかの実施形態では、リンカーとしては、アミド($CONH R^n$ 又は $NHCO R^n$)、チオアミド($CSNH R^n$ 又は $NHCS R^n$)、カルボキシル($CO_2 R^n$ 又は $OCOR^n$)、カルボニル($CO R^n$)、尿素($NHCONH R^n$)、チオ尿素($NHCSNH R^n$)、スルホンアミド($NHSO_2 R^n$ 又は $SO_2NH R^n$)、エーテル(OR^n)、スルホニル($SO_2 R^n$)、スルホキシ($SO R^n$)、カルバモイル($NHCO_2 R^n$ 又は $OCONH R^n$)、又はアミノ(NHR^n)リンク部分が挙げられる。

【0049】

本明細書で使用するとき、「置換基」は、以下の部分から選択される基を意味する。

(A) OH、 NH_2 、SH、CN、 CF_3 、 NO_2 、オキソ、ハロゲン、COOH、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、非置換アリール、及び

(B) 以下の少なくとも1つから選択される置換基によって置換されるアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリール:

(i) オキソ、OH、 NH_2 、SH、CN、 CF_3 、 NO_2 、ハロゲン、COOH、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び

(ii) 以下の少なくとも1つから選択される置換基によって置換される、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリール:

(a) オキソ、OH、 NH_2 、SH、CN、 CF_3 、 NO_2 、ハロゲン、COOH、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び

(b) オキソ、OH、 NH_2 、SH、CN、 CF_3 、 NO_2 、ハロゲン、COOH、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール及び非置換ヘテロアリールの少なくとも1つから選択される置換基によって置換される、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール。

【0050】

本明細書において使用するとき、「サイズ限定置換分」(size limited substituent)又は「サイズ限定置換基」(size limited substituent group)とは、「置換基」について上述した置換分のすべてから選択される基を意味し、各置換若しくは非置換アルキルは、置換若しくは非置換の C_1

10

20

30

40

50

~ C₂₀アルキルであり、各置換若しくは非置換ヘテロアルキルは、置換若しくは非置換の2 ~ 20員ヘテロアルキルであり、各置換若しくは非置換シクロアルキルは、置換若しくは非置換のC₄ ~ C₈シクロアルキルであり、各置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルは、置換若しくは非置換の4 ~ 8員ヘテロシクロアルキルである。

【0051】

本明細書において使用するとき、「低級置換分」(lower substituent)又は「低級置換基」(lower substituent group)とは、「置換基」について上述した置換分のすべてから選択される基を意味し、各置換若しくは非置換アルキルは、置換若しくは非置換のC₁ ~ C₈のアルキルであり、各置換若しくは非置換ヘテロアルキルは、置換若しくは非置換の2 ~ 8員ヘテロアルキルであり、各置換若しくは非置換シクロアルキルは、置換若しくは非置換のC₅ ~ C₇のシクロアルキルであり、各置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルは、置換若しくは非置換の5 ~ 7員ヘテロシクロアルキルである。

10

【0052】

数値の文脈において使用する用語「約」は、別途そうではないと明記しない限り、その数値の+ / - 10%の範囲を示す。

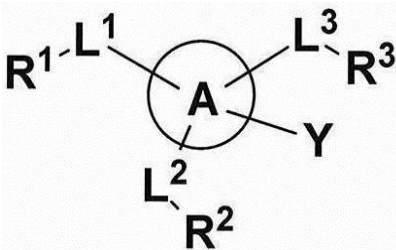
II. 化合物

【0053】

一態様では、式(Ia)：

【化3】

20



(Ia)

の構造を有する化合物、又は薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物又はそのプロドラッグが提供される。環Aは、置換又は非置換ピラゾリルである。L¹及びL³は、独立して、結合基であるか、置換又は非置換アルキレン基、置換又は非置換ヘテロアルキレン基、S、SO、SO₂、O、NH₂SO₂又はNR⁴であり；L²は、不在であるか、結合基、水素、置換又は非置換アルキレン基、置換又は非置換ヘテロアルキレン基、S、SO、SO₂、O、NH₂SO₂又はNR⁴であり；R¹及びR³は、独立して、水素、ハロゲン、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基である。R²は、不在であるか、水素、ハロゲン、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基である。また、R⁴は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換アルキレン基、置換又は非置換ヘテロアルキレン基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換縮合環アリール基、又は置換又は非置換ヘテロアリール基である。いくつかの実施形態では、L²も不在であれば、R²は不在であってもよい。

30

40

【0054】

いくつかの実施形態では、化合物は、薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物又は

50

式 (I a) の化合物のプロドラッグである。いくつかの実施形態において、化合物はエステル、溶媒和物及びプロドラッグではない。

【 0 0 5 5 】

更に上記の任意の実施形態に対して、いくつかの実施形態では、 L^1 は、 S 、 N
 R^4 は、置換又は非置換アルキレン基若しくは置換又は非置換ヘテロアルキレン基であり、 R^4 は、式 I a について上記で記述されているとおりであり、 R^1 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、置換又は非置換ヘテロアリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換又は非置換アリール基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換フェニル基である。いくつかの実施形態では、 L^2 は、結合基である。いくつかの実施形態では、 L^2 は、結合基であり、 R^2 は、水素である。 Y はフッ素である。

10

【 0 0 5 6 】

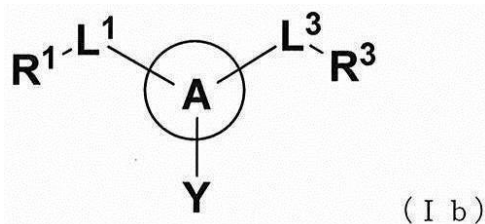
更に上記の任意の実施形態に対して、いくつかの実施形態では、 L^2 は $C(O)$ であり、また、 R^2 は、置換又は非置換アルキル基、水素、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換アルキレン基、置換又は非置換ヘテロアルキレン基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換縮合環アリール基、又は置換又は非置換ヘテロアリール基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換アリール基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換フェニル基である。

20

【 0 0 5 7 】

いくつかの実施形態では、 L^2 及び R^2 は、不在であり、以下の式 (I b) の構造を含む化合物を提供する。

【 化 4 】



30

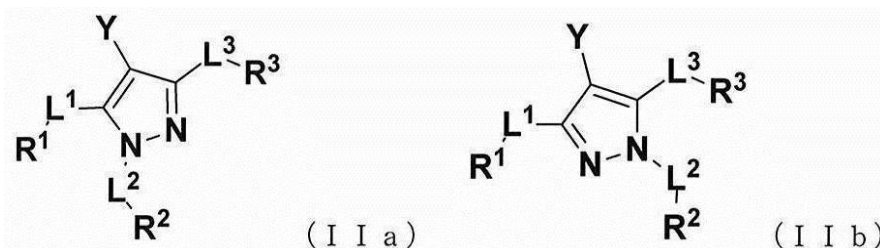
【 0 0 5 8 】

いくつかの実施形態では、化合物は、又は薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物又は式 (I b) の化合物のプロドラッグである。いくつかの実施形態において、化合物はエステル、溶媒和物及びプロドラッグではない。

【 0 0 5 9 】

いくつかの実施形態では、式 (I I a) 又は (I I b) のいずれかの構造を有する式 (I a) に係る化合物が提供される。

【 化 5 】



40

【 0 0 6 0 】

一部の実施形態では、化合物は、式 (I I a) の構造を有する。いくつかの実施形態では、 L^3 は、結合基であるか、若しくは、置換又は非置換アルキレン基であり、また、 R^3 は、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、置換又は非置換ヘテ

50

ロシクロアルキル基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換又は非置換フェニル基、若しくは、置換又は非置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換フェニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、クロロ置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換又は非置換ピリジル基、若しくは、置換又は非置換ピリダジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換ピリジル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換ピリダジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換又は非置換ピリミジニル基、若しくは、置換又は非置換フリル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換ピリミジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換フリル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換又は非置換モルホリニル基、置換又は非置換オキサニル基、若しくは、置換又は非置換オキセタニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換モルホリニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換オキサニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換オキセタニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換又は非置換ベンゾジオキシニル基、若しくは、置換又は非置換ナフチル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換ベンゾジオキシニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換ナフチル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換又は非置換フェニル基である。いくつかの実施形態では、 Y は、フッ素である。

【0061】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(I I a)の構造を有し：式中、 L^3 は - C (O) O - であり、 R^3 は置換又は非置換アルキル基であり、 Y はフッ素である。

【0062】

いくつかの実施形態では、化合物は式(I I a)の構造を有し、式中、 L^3 は - C (O) N R⁵ - であり、 R^5 は、水素又はアルキル基であり、 R^3 は置換又は非置換アルキル基であり、 Y はフッ素である。

【0063】

化合物が式(I I a)の構造を有するさらに上記の任意の実施形態は、いくつかの実施形態では、 L^1 は、- S -、結合基、- N R⁴ -、置換又は非置換アルキレン基、若しくは置換又は非置換ヘテロアルキレン基であり、 R^4 は、式I aに記載されたとおりであり、 R^1 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、置換又は非置換ヘテロアリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換ピリジル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換ピリダジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換ピリミジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換フリル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換ピリジル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換ピリダジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換ピリミジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、クロロ置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換フリル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換モルホリニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換オキサニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換オキセタニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換モルホリニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換オキサニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換オキセタニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換ベンゾジオキシニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換ナフチル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換ベンゾジオキシニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換フェニル基である。いくつかの実施形態では、 Y は、フッ素である。

【0064】

10

20

30

40

50

化合物が、式 (I I a) の構造を有するさらに上記の任意の実施形態に対して、いくつかの実施形態では、 L^2 は結合基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、水素である。いくつかの実施形態では、 L^2 は、置換又は非置換アルキレン基又は $-C(O)-$ であり、 R^2 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換ピリジル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換ピリダジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換ピリミジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換フリル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換ピリジル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換ピリダジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換ピリミジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、クロロ - 置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換フリル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換モルホリニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換オキサニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換オキセタニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換モルホリニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換オキサニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換オキセタニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換ベンゾジオキシニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換ナフチル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換ベンゾジオキシニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換ナフチル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換フェニル基である。いくつかの実施形態では、 Y は、フッ素である。

【 0 0 6 5 】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I I b) の構造を有する。いくつかの実施形態では、 L^3 は、結合基であるか、若しくは、置換又は非置換アルキレン基であり、また、 R^3 は、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、若しくは、置換又は非置換ヘテロアリール基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換又は非置換フェニル基、若しくは、置換又は非置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換フェニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、クロロ 置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換又は非置換ピリジル基、若しくは、置換又は非置換ピリダジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換ピリジル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換ピリダジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換又は非置換ピリミジニル基、若しくは、置換又は非置換フリル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換ピリミジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換フリル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換又は非置換モルホリニル基、置換又は非置換オキサニル基、若しくは、置換又は非置換オキセタニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換モルホリニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換オキサニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換オキセタニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換又は非置換ベンゾジオキシニル基、若しくは、置換又は非置換ナフチル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換ベンゾジオキシニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換ナフチル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換又は非置換フェニル基である。いくつかの実施形態では、 Y は、フッ素である。

【 0 0 6 6 】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I I b) の構造を有し、式中、 L^3 は $-C(O)O-$ であり、 R^3 は置換又は非置換アルキル基であり、 Y はフッ素である。

【0067】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I I b) の構造を有し、式中、 L^3 は $-C(O)NR^5-$ であり、 R^5 は水素又はアルキル基であり、 R^3 は、置換又は非置換アルキル基であり、 Y はフッ素である。

【0068】

化合物が式 (I I b) の構造を有するさらに上記の任意の実施形態は、いくつかの実施形態では、 L^1 は、結合基、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ 、置換又は非置換アルキレン基又は置換又は非置換ヘテロアルキレン基であり、 R^4 は、式 I a に記述されているとおりであり、 R^1 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、置換又は非置換ヘテロアリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換ピリジル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換ピリダジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換ピリミジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換フリル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換ピリジル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換ピリダジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換ピリミジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、クロロ-置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換フリル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換ホルホルニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換オキサニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換オキサニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換ホルホルニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換オキサニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換オキサニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換ベンゾジオキシニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換ナフチル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換ベンゾジオキシニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換ナフチル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換フェニル基である。いくつかの実施形態では、 Y は、フッ素である。

【0069】

化合物が、式 (I I b) の構造を有するさらに上記の任意の実施形態に対して、いくつかの実施形態では、 L^2 は結合基、置換又は非置換アルキレン基である。いくつかの実施形態では、 L^2 は、結合基である。いくつかの実施形態では、 L^2 は、非置換アルキレン基である。いくつかの実施形態では、 L^2 は、置換アルキレン基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、水素である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換アルキル基、若しくは、置換又は非置換アリール基である。さらに任意の特定の L^2 に対しては、いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換アルキル基、若しくは、置換又は非置換アリール基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換アルキル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換アリール基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換フェニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換アルキル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換アリール基である。いくつかの実施形態では、 Y は、フッ素である。

【0070】

化合物が式 (I I b) の構造を有するさらに上記の任意の実施形態は、いくつかの実施形態では、 L^2 は、置換又は非置換アルキレン基又は $C(O)$ であり、 R^2 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換ピリジル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換ピリダジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置

10

20

30

40

50

換ピリミジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換フリル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換ピリジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換ピリダジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換ピリミジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、クロロ置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換フリル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換モルホリニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換オキサニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換オキセタニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換モルホリニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換オキサニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換オキセタニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換ベンゾジオキシニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換ナフチル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換ベンゾジオキシニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換ナフチル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換フェニル基である。いくつかの実施形態では、 Y は、フッ素である。

10

【0071】

本開示による例示的化合物（例えば、多置換芳香族化合物）は、本明細書に提供する。以下の表Aでは、化合物（Cmpd）番号、化学名（即ち、国際純正応用化学連合 [IUPAC] 名）、分子量（計算質量 MW_{calc} ）及び生物活性（即ち、トロンピンアッセイでの阻害活性）を開示する。

20

【0072】

以下の表Aでは、本明細書に記載されるトロンピンのプロテアーゼ活性の阻害に関して、開示された化合物のアッセイを行った。表Aでは、トロンピンアッセイにおける阻害レベルは、次のように示す：a： $IC_{50} < 0.1 \mu M$ ；b： $0.1 \mu M < IC_{50} < 1 \mu M$ ；c： $IC_{50} > 1 \mu M$ 。したがって、いくつかの実施形態では、以下の表Aに明示的に記述されている化合物を提供する。

【表 1】

化合物 番号	IUPAC名	MW	トロンビ ン活性
1	1-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-3-(1-[5-(ジメチルアミノ)ナフタレン-1-イル]スルホニルピペリジン-4-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパン-1-オン	648	a
2	1-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-4-フルオロ-3-(5-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オン	462	c
3	1-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-4-フルオロ-3-(オキサソ-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オン	400	a
4	1-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-4-フルオロ-3-(オキサソ-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパン-1-オン	416	a
5	1-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-4-フルオロ-3-(オキサソ-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メトキシ-2,2-ジメチルプロパン-1-オン	430	a
6	1-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-4-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オン	399	a
7	1-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-4-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メトキシ-2-メチルプロパン-1-オン	415	a
8	1-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-4-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパン-1-オン	415	a
9	1-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-4-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メトキシ-2,2-ジメチルプロパン-1-オン	429	a
10	1-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-4-フルオロ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オン	392	a

10

20

30

11	1-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-4-フルオロ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル) -2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-1-オン	394	a
12	1-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-4-フルオロ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル) -2-メトキシ-2-メチルプロパン-1-オン	408	a
13	1-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-4-フルオロ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル) -3-(2-メトキシエトキシ) -2, 2-ジメチルプロパン-1-オン	466	a
14	1-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-4-フルオロ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル) -3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパン-1-オン	408	a
15	1-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-4-フルオロ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル) -3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロパン-1-オン	422	a
16	1-[4-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1-(2, 2-ジメチルプロパノイル) -4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-イル) フェニル] ピロリジン-2-オン	475	a
17	1-[4-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾダイオキシソ-5-カルボニル) -4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-イル) フェニル] ピロリジン-2-オン	553	a
18	1-[4-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-4-フルオロ-1-(2-メトキシベンゾイル) -1H-ピラゾール-3-イル) フェニル] -2, 2-トリフルオロエタン-1-オール	540	c
19	1-[4-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-4-フルオロ-1-(2-メトキシベンゾイル) -1H-ピラゾール-3-イル) フェニル] ピロリジン-2-オン	525	a
20	1-[4-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-4-フルオロ-1-(フラン-3-カルボニル) -1H-ピラゾール-3-イル) フェニル] ピロリジン-2-オン	485	c
21	1-[4-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-イル) ピペリジン-1-カルボニル] シクロプロパン-1-オール	399	b
22	1-[5-(ベンジルアミノ) -4-フルオロ-3-(ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル] -2, 2-ジメチルプロパン-1-オン	352	a

10

20

30

23	1-[5-(ベンジルアミノ)-4-フルオロ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル]-2, 2-ジメチルプロパン-1-オン	351	a
24	1-ベンゾイル-N-[5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]-4-フルオロ-3-(オキサソ-4-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン	420	a
25	1-ベンゾイル-N-[5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]-4-フルオロ-5-(オキサソ-4-イル)-1H-ピラゾール-3-アミン	420	c
26	2-(5-[5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-4-フルオロ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-カルボニル)フェニル5-(ジメチルアミノ)ナフタレン-1-スルホネート	661	b
27	4-(5-[5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-4-フルオロ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-カルボニル)フェニル5-(ジメチルアミノ)ナフタレン-1-スルホネート	661	c
28	4-[4-(5-[5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2, 2-ジメチルプロパノイル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]モルホリン-3-オン	491	a
29	6-(5-[5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2, 2-ジメチルプロパノイル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オン	460	a
30	6-(5-[5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-4-フルオロ-1-(2-メトキシベンゾイル)-1H-ピラゾール-3-yl)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オール	512	c
31	6-(5-[5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-4-フルオロ-1-(2-メトキシベンゾイル)-1H-ピラゾール-3-yl)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オン	510	a
32	N-[5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]-1-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾダイオキシソ-5-カルボニル)-4-フルオロ-3-(オキサソ-4-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン	478	a
33	N-[5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]-1-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾダイオキシソ-5-カルボニル)-4-フルオロ-3-(ピペリジソ-4-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン	477	a
34	N-[5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]-1-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾダイオキシソ-5-カルボニル)-4-フルオロ-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン	470	a
35	N-[5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]-1-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾダイオキシソ-5-カルボニル)-4-フルオロ-5-(オキサソ-4-イル)-1H-ピラゾール-3-アミン	478	c

10

20

30

36	N-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]-1-(2,4-ジメトキシベンゾイル)-4-フルオロ-3-(オキサン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン	480	a
37	N-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]-1-(2,4-ジメトキシベンゾイル)-4-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン	479	a
38	N-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]-1-(2,4-ジメトキシベンゾイル)-4-フルオロ-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン	472	a
39	N-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]-1-(2,4-ジメトキシベンゾイル)-4-フルオロ-5-(オキサン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-アミン	480	c
40	N-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]-3-(1-[5-(ジメチルアミノ)ナフタレン-1-イル]スルホニルピペリジン-4-イル)-4-フルオロ-1-(2-メトキシベンゾイル)-1H-ピラゾール-5-アミン	682	c
41	N-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]-4-フルオロ-1-(2-メトキシベンゾイル)-3-(オキサン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン	450	a
42	N-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]-4-フルオロ-1-(2-メトキシベンゾイル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン	449	a
43	N-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]-4-フルオロ-1-(2-メトキシベンゾイル)-3-(ピペリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン	443	a
44	N-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]-4-フルオロ-1-(2-メトキシベンゾイル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン	442	a
45	N-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]-4-フルオロ-1-(2-メトキシベンゾイル)-5-(オキサン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-アミン	450	c
46	N-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]-4-フルオロ-1-(3-メチルオキセタン-3-カルボニル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン	406	c
47	N-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]-4-フルオロ-1-(4-メチルオキサン-4-カルボニル)-3-(オキサン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン	442	a

10

20

30

48	N-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] -4-フルオロ-1-(4-メチルオキサン-4-カルボニル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン	434	a
49	N-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] -4-フルオロ-1-(フラン-3-カルボニル)-3-(オキサン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン	410	a
50	N-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] -4-フルオロ-1-(フラン-3-カルボニル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン	409	a
51	N-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] -4-フルオロ-1-(フラン-3-カルボニル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン	402	a
52	N-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] -4-フルオロ-1-[4-(2-メトキシエトキシ)ベンゾイル]-3-(オキサン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン	494	a
53	N-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] -4-フルオロ-1-[4-(モルホリン-4-イル)ベンゾイル]-3-(オキサン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン	505	a
54	N-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] -4-フルオロ-3-(オキサン-4-イル)-1-(チオフェン-3-カルボニル)-1H-ピラゾール-5-アミン	426	a
55	N-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] -5-(1-[5-(ジメチルアミノ)ナフタレン-1-イル]スルホンピペリジン-4-イル)-4-フルオロ-1-(2-メトキシベンゾイル)-1H-ピラゾール-3-アミン	682	c
56	N-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] -N-[4-フルオロ-3-(5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]-2-メトキシベンズアミド	510	c
57	N-[4-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-4-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボニル)フェニル]-5-(ジメチルアミノ)ナフタレン-1-スルホンアミド	667	a
58	N-[4-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-4-フルオロ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-カルボニル)フェニル]-5-(ジメチルアミノ)ナフタレン-1-スルホンアミド	660	a
59	N-ベンジル-4-フルオロ-1-(2-メトキシベンゾイル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン	402	a

10

20

30

40

50

60	N-ベンジル-4-フルオロ-1-(2-メトキシベンゾイル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン	401	a
61	[1-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-4-フルオロ-3-(オキサン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボニル)シクロプロピル]メタノール	414	a
62	[1-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-4-フルオロ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-カルボニル)シクロプロピル]メタノール	406	a

【0073】

また、本明細書にて開示された化合物としては、同位体標識化合物及び放射性標識化合物などの化合物のラセミ混合物、立体異性体及び混合物が挙げられる。例えば、Goding (1986, MONOCLONAL ANTIBODIES PRINCIPLES AND PRACTICE; Academic Press, p. 104) を参照され

たい。このような異性体は、例えば、分別結晶法、キラルクロマトグラフィーなどの標準分離技術によって分離され得る。例えば、Eliel, E. L. & Wilen S. H., 1993, STEREOCHEMISTRY IN ORGANIC COMPOUNDS; John Wiley & Sons, New York)を参照されたい。
【0074】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の化合物は、不斉中心を有し、ラセミ体、ラセミ混合物として、並びに、すべての異性体並びに本明細書に記載の化合物及び方法で使用することが意図されるその混合物と共に個々の光学異性体又はジアステレオマーとして発生し得る。本明細書に記載の化合物及び方法で使用することが意図される化合物は、当分野において、不安定で合成及び/又は分離することができないことが既知である化合物を含まない。

【0075】

また、本明細書に開示の化合物は、こうした化合物を構成する1つ以上の原子で不自然な比率の原子同位体を含み得る。例えば、化合物は、例えば、トリチウム(^3H)、ヨウ素-125(^{125}I)又は炭素-14(^{14}C)などの放射性同位元素により放射線標識され得る。本明細書に開示の化合物のあらゆる同位体は、放射性であるか否かににかかわらず、意図される範囲内で包含される。

【0076】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の化合物の代謝産物は、本明細書に開示の方法にとって有用である。

【0077】

いくつかの実施形態では、本明細書で意図される化合物が、プロドラッグの形態で提供される。用語「プロドラッグ」は、*in vivo*において、本明細書に記載の化合物(例えば、生物学的活性化合物)に変換され得る化合物に関する。プロドラッグは、例えば、投与が容易であることから、例えば、経口投与などで生物学的利用性の向上など、当分野で既知の様々な理由で有用であり得る。また、プロドラッグは、医薬組成物中において、生物学的活性化合物を上回る、改善された溶解度を有し得る。これに制限するものではないが、例えば、プロドラッグは、エステル(即ち、「プロドラッグ」として投与され、水溶性が可動性に悪影響を及ぼすが、水溶性が有益である細胞内で、一旦、代謝的に加水分解されて活性単位であるカルボン酸になる細胞膜での送達が容易になる化合物である。従来 of 好適なプロドラッグ誘導体の選択及び調製方法は、例えばDESIGN OF PRODRUGS(ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985)に記載され、好適なプロドラッグの誘導方法及び調製が記載された限定された目的のために、参照により本明細書に援用される。

【0078】

したがって、いくつかの実施形態では、本明細書で意図される化合物が、プロドラッグエステルの形態で提供される。用語「プロドラッグエステル」は、例えば、当該技術分野において周知の基など、生理学的条件下で加水分解される任意の様々なエステル形成基を添加することによって形成される、本明細書に開示の化合物の誘導体を指す。プロドラッグエステル基の例としては、ピバロイルオキシメチル、アセトキシメチル、フタリジル、インダニル及びメトキシメチル、並びに当該技術分野において周知のこうした他の基(5-R-2-オキソ-1,3-ジオキソラン(dioxolen)-4-イル)メチル基が挙げられる。プロドラッグエステル基の他の例としては、例えば、T. Higuchi and V. Stella, 「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」Vol. 14, A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975);及びBIOREVERSIBLE CARRIERS IN DRUG DESIGN: THEORY AND APPLICATION, E. B. Roche 編, Pergamon Press: New York, 14-21 (1987)で見ることができ(カルボキシル基を含有する化合物のプロドラッグとして有用なエステルの例が提示されて

10

20

30

40

50

いる)。プロドラッグエステルを形成可能なエステル形成基を開示する限定的な目的のために、上記参考文献は、いずれも、本明細書に参照として援用される。

【0079】

いくつかの実施形態では、プロドラッグは、好適な酵素又は化学試薬と共に、経皮貼付リザーバー内に配置されると、本明細書に記載の方法によって有用な本明細書に記載の化合物に徐々に変換され得る。

【0080】

本明細書に開示の特定の化合物は、非溶媒和形態並びに水和形態などの溶媒和物形態で存在し得る。一般に、溶媒和物形態は、非溶媒和形態と同等であり、意図された化合物の範囲内に包含される。本発明の特定の化合物は、多数の結晶形態又は非晶質形態で存在し得る。一般に、すべての物理的形態は、本明細書で意図される化合物及び方法によって、同等であり、本明細書に開示の範囲内であることを意図する。

III. 生物活性

【0081】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、トロンビンに対する活性 $1 \mu\text{M}$ 、例えば、約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、 $100 \mu\text{M}$ 又はそれ以上の阻害活性を示す。いくつかの実施形態では、化合物は、トロンビンに対して、 $0.1 \mu\text{M} \sim 1 \mu\text{M}$ 、例えば、約 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9 又は $1.0 \mu\text{M}$ の阻害活性を示す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、トロンビンに対して、 $0.1 \mu\text{M}$ 、例えば、約 1、2、5、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90 又は 100 nM の阻害活性を示す。上限値及び / 又は下限値として、本明細書に引用される任意の組み合わせを用いる数値の範囲は、例えば、これに限定するものではないが、 $1 \sim 10 \text{ nM}$ 、 $10 \sim 100 \text{ nM}$ 、 $0.1 \sim 1 \mu\text{M}$ 、 $1 \sim 10 \mu\text{M}$ 、 $10 \sim 100 \mu\text{M}$ 、 $100 \sim 200 \mu\text{M}$ 、 $200 \sim 500 \mu\text{M}$ 、又は $500 \sim 1000 \mu\text{M}$ が考えられる。いくつかの実施形態では、阻害活性は、約 $1 \sim 10 \text{ nM}$ 、 $10 \sim 100 \text{ nM}$ 、 $0.1 \sim 1 \mu\text{M}$ 、 $1 \sim 10 \mu\text{M}$ 、 $10 \sim 100 \mu\text{M}$ 、 $100 \sim 200 \mu\text{M}$ 、 $200 \sim 500 \mu\text{M}$ 、又は $500 \sim 1000 \mu\text{M}$ の範囲である。定量化を目的として、本明細書に開示の阻害化合物という文脈において用語「活性」「阻害活性」「生物活性」「トロンビン活性」などは、当該技術分野において周知の様々な方法で定量化することができることが理解される。特に明記されない限り、本明細書で使用される場合、こうした用語は、慣習的感覚において、 IC_{50} （即ち、最大半減阻害を達成する濃度）と示す。

【0082】

また、トロンビンに対する阻害活性は、血液凝固工程を阻害する。したがって、本明細書に開示の化合物は、血栓疾患の治療又は管理において指示される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示の化合物の投与量又は治療的有効量は、本明細書に記載の範囲内で、化合物又は活性代謝物（複数可）の血漿濃度を得るのに十分な量とする。例えば、約 $1 \sim 10 \text{ nM}$ 、 $10 \sim 100 \text{ nM}$ 、 $0.1 \sim 1 \mu\text{M}$ 、 $1 \sim 10 \mu\text{M}$ 、 $10 \sim 100 \mu\text{M}$ 、 $100 \sim 200 \mu\text{M}$ 、 $200 \sim 500 \mu\text{M}$ 又は $500 \sim 1000 \mu\text{M}$ 、好ましくは約 $1 \sim 10 \text{ nM}$ 、 $10 \sim 100 \text{ nM}$ 又は $0.1 \sim 1 \mu\text{M}$ 。任意の理論に束縛されるものではないが、このような化合物は、血栓疾患の治療又は管理において指示されると考えられる。

IV. 疾患の治療方法及び予防方法

【0083】

血栓症。血栓疾患は、凝固カスケード中のトロンビンの位置及び血液凝固プロセスの進行における凝固カスケードの重要性といった理由から、主に、トロンビンの阻害の主要な適応症である。しかし、任意の理論に束縛されるものではないが、一般に、凝固カスケード及び特にトロンピンは、他の様々な疾患状態において重要であると考えられる。

【0084】

10

20

30

40

50

本明細書に記載の化合物、例えば、多置換芳香族化合物は、トロンピンに対して阻害作用を示すことが見い出された（活性化された血液凝固因子 I I ; E C 3 . 4 . 2 1 . 5)。これにより、血液凝固プロセスが阻害される。

【 0 0 8 5 】

こうした阻害作用は、これらに限定されないが、急性冠動脈症候群などの急性血管疾患；静脈血栓症、動脈血栓症及び心臓血栓症など、様々な血栓疾患の治療及び播種性血管内凝固などの他の状態又は血餅による血栓の存在又は潜在的形成を伴う他の病態の予防において有用である。本明細書に記載の方法の他の適応症は、以下が挙げられる。

【 0 0 8 6 】

癌。癌の進行には、静脈性血栓症を伴うことが認識されているが、各疾患がどのように関与するかはわかっていない。VTE治療の研究を行ういくつかの治験から、メタ解析により、低分子量ヘパリン(LMWH)により、癌患者亜群の全生存期間が改善することが明らかになっている。例えば、Zacharski, L. R. & Lee, A. Y., 2008, Expert Opin Investig Drugs, 17:1029-1037; Falanga, A. & Piccioli, A., 2005, Current Opinion in Pulmonary Medicine, 11:403-407; Smorenburg, S. M., et al., 1999, Thromb Haemost, 82:1600-1604; Hettiarachchi, R. J., et al., 1999, Thromb Haemost, 82:947-952を参照されたい。こうした所見は、具体的に、癌患者の生存率を測定した後年の治験において実証された。例えば、Lee, A. Y. et al., 2005, J Clin Oncol, 23:2123-2129; Klerk, C. P. et al., J Clin Oncol 2005, 23:2130-2135; Kakkar, A. K., et al., 2004, J Clin Oncol, 22:1944-1948; Altinbas, M., et al., 2004, J Thromb Haemost, 2:1266-1271を参照されたい。

10

20

【 0 0 8 7 】

さらに近年では、研究者は、DTIの特定の抗癌作用に注力している。例えば、ヘパリンにより、限局型小細胞肺癌患者の生存期間が大幅に延長されることが明らかになった。例えば、Akl, E. A., et al., 2008, J Exp Clin Cancer Res, 27:4を参照されたい。他の研究者により、ラット神経膠腫モデルを対象にしたアルガトロパンの全身投与により、腫瘍量が低下し、生存期間が延長したことから、アルガトロパンは、癌腫の治療が困難であることが周知である神経膠腫の新規治療法として考慮すべきであるという結論に至ったことが明らかになった。例えば、Hua, Y., et al., 2005, Acta Neurochir, Suppl 2005, 95:403-406; Hua, Y., et al., 2005, J Thromb Haemost, 3:1917-1923を参照されたい。非常に近年では、DVT適応症のためのダビガトランエテキシラート(近年FDAに認可されたDTI)(例えば、Hughes, B., 2010, Nat Rev Drug Discov, 9:903-906を参照されたい)により、悪性乳癌の浸潤及び転移がいずれも阻害されたことが示された。例えば、DeFeo, K. et al., 2010, Thrombosis Research, 125(Supplement 2):S188-S188; DeFeo, K., et al., 2010, Cancer Biol Ther, 10:1001-1008を参照されたい。このため、ダビガトランエテキシラート治療により、治療対象マウスにおいて、4週の時点で、腫瘍容積が50%低下したが、体重減少は見られなかった。また、ダビガトランエテキシラートにより、血液中の腫瘍細胞の減少及び微小肝転移が50~60%減少した。この研究者らは、ダビガトランエテキシラートは、癌患者において血栓性事象を予防することにおいてだけでなく、悪性腫瘍を治療する補助療法としても有益となり得ると結論付けている。

30

40

【 0 0 8 8 】

50

さらに、ヒルジン及びLMWHのナドロパリンは、癌細胞播種前に投与すると、肺転移数が劇的に減少した。例えば、Hu, L., et al., 2004, Blood, 104: 2746 - 51を参照されたい。

【0089】

新規のトロンピン阻害剤であるd-Arg-Oic-Pro-d-Ala-Phe(p-Me)は、トロンピンによって刺激された前立腺がん細胞株PC-3の浸潤を濃度依存的にブロックすることがわかっている。例えば、Nieman, M.T., et al., 2008, J Thromb Haemost, 6: 837 - 845を参照されたい。このペптаペプチドをその飲用水を介して与えたマウスでは、腫瘍成長速度の低下が認められた。また、このマウスは、非治療マウスと比べて、腫瘍サイズの増殖速度の減速及び全腫瘍重量の減少も示した。治療した腫瘍の顕微鏡検査では、大きな血管の数の減少が認められ、したがって、ペптаペプチドが腫瘍血管形成を妨害したと結論付けられている。Nieman, M.T., et al., Thromb Haemost, 104: 1044 - 8。

10

【0090】

これら及び関連した研究を考慮すると、抗凝血薬は、腫瘍転移、即ち、血管形成、癌細胞の接着、遊走、及び浸潤過程に影響を及ぼすことが示唆される。例えば、Van Noorden, C.J., et al., 2010, Thromb Res, 125 Suppl 2: S77 - 79を参照されたい。

20

【0091】

線維症。いくつかの研究では、線維性疾患における抗凝固療法の有用性を明かにした。例えば、CCl₄誘発慢性肝傷害のラットモデルでは、DTIのSSR182289によって、投与7週後に肝線維形成が有意に減少した。LMWHのナドロパリン、チンザパリン、エノキサパリン、及びダルテパリンナトリウムを使用する他の研究でも、同様の観察が行われた。例えば、Duplantier, J.G., et al., 2004, Gut, 53: 1682 - 1687, Abdel-Salam, O.M., et al., 2005, Pharmacol Res, 51: 59 - 67, Assy, N., et al., 2007, Dig Dis Sci, 52: 1187 - 1193, Abe, W., et al., 2007, J Hepatol, 46: 286 - 294を参照されたい。

30

【0092】

別の例では、DTIのメラガトランによって、大型白ブタの腎臓移植モデルにおける虚血再灌流傷害が大幅に軽減された。これにより、3か月時点の腎臓移植片生着率が著しく向上した。例えば、Favreau, F., et al., 2010, Am J Transplant, 10: 30 - 39を参照されたい。

【0093】

近年の研究では、プレオマイシン誘発肺線維症マウスモデルにおいて、ダビガトランエテキシレート治療が、コラーゲン及び結合組織成長因子の産生を始めとする、肺線維芽細胞における重要な前線維性事象を減少させたことが示されている。例えば、Silver, R.M., et al., 2010, Am J Respir Crit Care Med, 181: A6780; Bogatkevich, G.S., et al., 2009, Arthritis Rheum, 60: 3455 - 3464を参照されたい。

40

【0094】

実験に基づく上記エビデンスにより、トロンピンと線維症との密接な関係が指摘され、トロンピン阻害剤を使用する線維症の新規治療機会が示唆される。例えば、Calvaruso, V., et al., 2008, Gut, 57: 1722 - 1727; Chambers, R.C., 2008, Br J Pharmacol, 153 Suppl 1: S367 - 378; Chambers, R.C. & Laurent, G.J., 2002, Biochem Soc Trans, 30: 194 - 200; Howell, D.C., et al., 2001, Am J Pathol, 159: 1383 - 1395を参照されたい。

50

【0095】

アルツハイマー病。ごく最近の実験では、アルツハイマー病患者の脳内皮細胞のトロンビン濃度は、より高いことが確認されている。「正常な」トロンビン濃度は、調節性のCNS機能と結び付くため、脳内でのトロンビンの蓄積は毒性である。アルツハイマー病の脳では、PN-1 mRNA濃度は変化していないにもかかわらず、神経系のトロンビン阻害剤であるプロテアーゼネキシン1 (PN-1) が有意に減少していることも判明している。これらの観察によって、一部の研究者らは、CNS内在トロンビンを減少させることが、アルツハイマー病 (AD) 治療において有用となるであろうと示唆するに至っている。例えば、Vaughan, P. J., et al., 1994, Brain Res, 668:160-170; Yin, X., et al., 2010, Am J Pat 10
hol, 176:1600-1606; Akiyama, H., et al., 1992, Neurosci Lett, 146:152-154を参照されたい。

【0096】

多発性硬化症。研究者らは、多発性硬化症 (MS) の動物モデルにおけるヒルジン治療が、疾患重症度の劇的な改善を示すことを見出した。例えば、Han, M. H., et al., 2008, Nature, 451:1076-1081を参照されたい。ヘパリン (DTI) 及び別の凝固阻害剤であるデルマタン硫酸で治療した後にも、同様の結果が得られた。例えば、Chelmicka-Szorc, E. & Arnason, B. G., 1972, Arch Neurol, 27:153-158; Inaba, Y., et al., 1999, Cell Immunol, 198:96-102を参照され 20
たい。他のエビデンスは、自然発生するアンチトロンビンIIIが、内毒血症などの疾患や他の敗血症関連状態において抗炎症効果を有することを示している。例えば、Wiedermann, C. J. & Romisch, J., 2002, Acta Med Austriaca, 29:89-92を参照されたい。自然発生するトロンビン阻害剤は、おそらくin situにおいて合成され、CNS炎症において保護的な役割を有する。したがって、治療的なトロンビン阻害は、潜在的なMS治療として提案されてきた。例えば、Luo, W., et al., 2009, In: THROMBIN, Maragoudakis, M. E.; Tsopanoglou, N. E., Eds. Springer New York: 2009; pp133-159を参照されたい。

【0097】

疼痛。坐骨神経の部分的な病変を有するラット疼痛モデルでは、くも膜下腔内のヒルジンによって、7日間神経因性疼痛の発現が予防され、疼痛反応が抑制された。研究者らは、傷害の後、神経因性疼痛がトロンビン生成によって媒介され、そのトロンビンは、脊髄においてPAR-1受容体を活性化させたことを見出した。ヒルジンは、トロンビン生成を阻害し、最終的に疼痛緩和をもたらした。例えば、Garcia, P. S., et al., 2010, Thromb Haemost, 103:1145-1151; Narita, M., et al., 2005, J Neurosci, 25:10000-10009を参照されたい。研究者らは、トロンビン及びPARが、単に凝固カスケードの一部としてのみでなく、炎症、痛覚、及び神経発生にも関与しているという仮説を立てている。未踏の薬理学に踏み込むDTIの開発は、その短所が文書で十分に証明されている 40
オピオイド及びNSAIDとは異なる疼痛治療薬をもたらすであろう。例えば、Garcia 2010, Id.を参照されたい。

【0098】

したがって、別の態様では、その必要のある対象において疾患又は障害を治療する方法が提供される。その方法は、本明細書で開示するような式 (Ia)、(Ib)、(IIa) 又は (IIb) のいずれかの化合物、表Aに記載するような化合物、薬学的に許容されるその塩、エステル、溶媒和物若しくはそのプロドラッグ又はその医薬組成物を、その必要のある対象に、疾患又は障害の治療に有効な量で投与することを含む。用語「治療有効量」、「治療に有効な量」、「予防に有効な量」などは、研究者、獣医師、医師又は他の臨床医が求めている、組織、系、動物又はヒトの生物学的反応又は医学的反応を引き出す 50

、薬物又は医薬品（例えば、本明細書で開示する化合物又は医薬組成物）の量を指す。

【0099】

いくつかの実施形態では、該疾患又は障害は、血栓疾患又は障害である。いくつかの実施形態では、血栓疾患又は障害は、急性冠症候群、静脈血栓塞栓症、動脈血栓塞栓症又は心原性血栓塞栓症である。いくつかの実施形態では、血栓疾患又は障害は、急性冠症候群である。いくつかの実施形態では、血栓疾患又は障害は、静脈血栓塞栓症である。いくつかの実施形態では、血栓疾患又は障害は、動脈血栓塞栓症である。いくつかの実施形態では、血栓疾患又は障害は、心原性血栓塞栓症である。

【0100】

いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、線維症、アルツハイマー病、多発性硬化症、疼痛又は癌である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、アルツハイマー病である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、多発性硬化症である。

10

【0101】

いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、繊維症である。繊維症が予想されるいくつかの実施形態では、本方法は、慢性肝障害の治療のために指示される。いくつかの実施形態では、該疾患又は障害は、虚血性再灌流傷害である。いくつかの実施形態では、該疾患又は障害は、肺線維症であってもよい。

【0102】

いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、疼痛である。いくつかの実施形態では、疾患は、神経因性疼痛である。

20

【0103】

いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、癌である。いくつかの実施形態では、癌は、限局型小細胞肺癌である。いくつかの実施形態では、癌は、神経膠腫である。いくつかの実施形態では、癌は、悪性乳癌である。いくつかの実施形態では、癌は、微小転移巣である。いくつかの実施形態では、微小転移巣は、血液又は肝臓の微小転移巣である。いくつかの実施形態では、癌は、肺転移である。いくつかの実施形態では、癌は、前立腺癌である。

【0104】

別の態様では、対象において、疾患又は障害の予防方法を提供する。その方法は、本明細書で開示するような式（I a）、（I b）、（I I a）又は（I I b）のいずれかの化合物、表 A に記載するような化合物、薬学的に許容されるその塩、エステル、溶媒和物若しくはそのプロドラッグ又はその医薬組成物を、その必要のある対象に、疾患又は障害の予防に有効な量で投与することを含む。

30

【0105】

いくつかの実施形態では、該疾患又は障害は、血栓疾患である。いくつかの実施形態では、血栓疾患は、急性冠症候群、静脈血栓塞栓症、動脈血栓塞栓症又は心原性血栓塞栓症である。いくつかの実施形態では、血栓疾患又は障害は、播種性血管内凝固症候群である。いくつかの実施形態では、血栓疾患は、血餅による血栓の存在又は潜在的形成を伴う。

【0106】

更にこうした態様では、いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、線維症、アルツハイマー病、多発性硬化症、疼痛又は癌である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、繊維症である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、アルツハイマー病である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、多発性硬化症である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、疼痛である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、癌である。

40

V. アッセイ

【0107】

例えば、トロンピンなど、様々なタンパク質の、例えばプロテアーゼ活性などの生物活性を阻害するために、当該技術分野において公知の及び本明細書に記載される様々な方法によって、本明細書に記載の化合物を分析することができる。例えば、トロンピンなど、

50

こうしたタンパク質のプロテアーゼ活性は、加水分解により p - ニトロアニリドが放出され、次に、分光光度法で測定することができる色の変化を引き起こす、例えば、p - ニトロアニリドペプチド基質などの発色基質を用いてモニターすることができる。例えば、L o t t e n b e r g , R , e t a l . , 1 9 8 3 , B i o c h e m i c a e t B i o p h y s i c a A c t a , 7 5 2 : 5 3 9 - 5 5 7 を参照されたい。したがって、色の変化は、例えば、405 nm などの分光光度計でモニターし、酵素のタンパク質分解活性に正比例している信号を提供することができる。

【0108】

本明細書で報告されるトロンビン活性（例えば、表 A）は、以下のとおり取得した。ヒトトロンビンは、Haematologic Technologies Inc. より入手した。発色基質 S - 2238 は、DiaPharma から入手した。トロンビンの分析は、0.05 M Tris (pH 7.4)、0.015 M NaCl / 0.01% PEG 8000 バッファ中で行った。使用酵素の最終濃度は、3 nM トロンビンであった。トロンビンに対する S - 2238 の使用基質の最終濃度は、125 μM であった。すべてのアッセイは、室温 (RT) で 96 ウェルマイクロタイタープレートにより行った。酵素及び阻害剤は、10 分間プレインキュベートし、次いで、基質を添加し、SpectraMax Plus Spectrophotometer (Molecular Devices) にて、405 nm で読み取りを行った。阻害剤 IC₅₀ 値は、当技術分野において既知の通り、バッファ中、10 ポイント、3 倍希釈系列として、試験化合物を添加することによって測定した。プレートは、基質添加後、10 分で読み取りを行った。IC₅₀ 値は、当技術分野において既知の通り、化合物濃度に対する阻害率 (%) をプロットすること、及びそのデータを 4 つの拘束パラメータの S 字形曲線に対してフィッティングすることによって、算出した。

VI. 医薬組成物

【0109】

別の態様において、本明細書に開示の化合物及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物が提供される。その化合物は、本明細書で開示するような式 (I a)、(I b)、(I I a) 又は (I I b) のいずれかの化合物、本明細書の表 A に記載するような化合物、薬学的に許容されるその塩、エステル、溶媒和物若しくはそのプロドラッグである。いくつかの実施形態では、化合物は、本明細書の表 A に記載されている。

【0110】

用語「薬学的に許容可能な塩」は、本明細書に記載の化合物で見られる特定の置換基に依存して、比較的毒性のない酸又は塩基により調製された活性物質の塩を含むことを意味する。本明細書に開示の化合物が比較的酸性である官能基を含むとき、純溶媒又は好適な不活性溶媒のいずれかにおいて、このような化合物の中和形態と十分な量の所望の塩基とを接触させることによって、塩基添加塩を得ることができる。薬学的に許容可能な塩基添加塩の例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、有機アミノ塩又はマグネシウム塩又は類似の塩が挙げられる。本明細書に開示の化合物が比較的塩基性である官能基を含むとき、純溶媒又は好適な不活性溶媒のいずれかにおいて、このような化合物の中和形態と十分な量の所望の酸とを接触させることによって、酸添加塩を得ることができる。薬学的に許容可能な酸付加塩の例としては、塩化水素酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸又は亜リン酸などの無機酸から誘導される塩、並びに、比較的毒性のない、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p - トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、メタンスルホン酸などの有機酸から誘導される塩が挙げられる。また、アルギネートなどのアミノ酸の塩、グルクロン酸又はガラクトン酸など有機酸の塩が挙げられる（例えば、Berge et al. , "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1 - 19 を参照されたい）。本明細書に開示の特定の化

合物は、化合物が塩基添加塩又は酸添加塩のいずれかに変換され得る塩基性官能基及び酸性官能基をいずれも含有する。

【0111】

本明細書に開示の化合物は、薬学的に許容可能な酸と共になど、塩として存在し得る。したがって、本明細書で検討される化合物は、このような塩を含む。このような塩の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩（例えば、(+) - 酒石酸塩、(-) - 酒石酸塩又はラセミ混合物などその混合物）、コハク酸塩、安息香酸塩並びにグルタミン酸など、アミノ酸を有する塩が挙げられる。これらの塩は、当業者に公知の方法により調製することができる。

10

【0112】

化合物の中性形態は、好ましくは、従来の方法で塩と塩基又は酸を接触させ、親化合物を分離することによって再生される。化合物の親形態は、極性溶媒中での溶解度など、特定の物理的性質において、様々な塩形態とは異なる。

【0113】

また、塩基性基又は酸性基が構造中に存在する上記化合物の薬学的に許容可能な塩は、本明細書で意図される化合物の範囲内に含まれる。 $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$ 、 COOH 及び $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ などの酸性置換基が存在するとき、剤形として使用するために、アンモニウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩などが形成され得る。アミノラジカル又は塩基性ヘテロアリアルラジカルなどの塩基性基、若しくはピリジル塩及び塩酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、マレイン酸、パルモ酸塩 (palmoate)、メタンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩などの酸性塩は、剤形として使用できる。

20

【0114】

また、 $\text{R}-\text{COOH}$ が存在する実施形態においては、メチル、エチル、tert - ブチル、ピバロイルオキシメチルなど、薬学的に許容可能なエステル及び溶解度特性又は加水分解特性を変更することを目的とした、当該技術分野において周知のこれらのエステルを徐放性プロドラッグ剤として使用することができる。

I. 製剤

【0115】

本明細書に開示の化合物は、広範な種類の経口、非経口及び局所剤形にして調製及び投与し得る。したがって、化合物は、注射によって（例えば、静脈内、筋肉内、皮内、皮下、十二指腸内又は腹腔内に）投与することができる。また、本明細書に記載の化合物は、吸入によって、例えば鼻腔内投与も可能である。加えて、本明細書で開示する化合物は、経皮投与も可能である。また、本細書で開示する化合物の投与に、複数の投与経路（例えば、筋肉内、経口、経皮）を使用してよいことも想定される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示の化合物は、錠剤、水性若しくは油性の懸濁剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、散剤、顆粒剤、乳剤、カプセル剤、シロップ剤又はエリキシル剤として経口投与することができる。経口投与用組成物は、薬学的に洗練され、かつ、味の良い製剤を作製するために、甘味剤、香料添加剤、着色剤及び保存剤からなる群から選択される1つ以上の薬剤を含むことができる。したがって、薬学的に許容される担体又は賦形剤と、本明細書で開示する1種以上の化合物とを含む医薬組成物も提供される。

30

40

【0116】

いくつかの実施形態では、錠剤は、錠剤の製造に好適な非毒性の薬学的に許容可能な賦形剤との混合体中に作用成分を含む。これらの賦形剤は、例えば、(1)炭酸カルシウム、乳糖、リン酸カルシウム、カルボキシメチルセルロース又はリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤、(2)コーンスターチ、アルギン酸などの顆粒剤及び崩壊剤；(3)デンプン、ゼラチン又はアカシアなどの結合剤；及び(4)ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクなどの潤滑剤であってもよい。これらの錠剤は、消化管での崩壊及び吸収を遅延させ、これによって、長期にわたり、持続する作用を提供するために、既知の技術によってコーティングしていても、コーティングしていなくてもよい。例えば、モノス

50

テアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの徐放性材料 (t i m e d e l a y m a t e r i a l) を使用することができる。

【 0 1 1 7 】

本明細書で開示する化合物からの医薬組成物の調製では、薬学的に許容される担体は、固体又は液体のどちらでもよい。固体形態製剤としては、散剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤、及び分散性顆粒剤が挙げられる。固体担体は、希釈剤、香味剤、結合剤、保存剤、錠剤崩壊剤又はカプセル化材料として機能もし得る、1種以上の物質でよい。

【 0 1 1 8 】

化合物又は薬学的に許容可能なプロドラッグ、代謝物、類似体、誘導體、溶媒和物又は塩を含まない形態での本明細書に開示の化合物は、i n v i v o で適用するために、非経口注入投与又は段階的に時間をかけて灌流させることによって、投与し得る。静脈内投与、腹膜内投与、筋肉内投与、皮下投与、腔内、又は経皮的投与が可能である。I n v i t r o 試験では、化合物を、生物学的に許容される適切なバッファに添加するか、又は溶解させて、細胞又は組織に添加することができる。

10

【 0 1 1 9 】

散剤内では、担体は、微粉化された活性成分との混合物中の微粉化された固体である。錠剤では、活性成分を、必要な結合特性を有する担体と好適な割合で混合し、所望の形状及び大きさに圧縮する。

【 0 1 2 0 】

散剤及び錠剤は、5%～70%の活性化化合物を含有することが好ましい。好適な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ろう、カカオ脂などである。用語「調製物」は、活性成分が、担体によって、他の担体と一緒に又は他の担体なしで囲まれている、即ち担体と関連しているカプセル剤を提供する、担体としてのカプセル化材料を用いた、活性化化合物の製剤を包含することを意図するものである。同様に、カシェ剤及びロゼンジ剤も含まれる。錠剤、散剤、カプセル剤、丸剤、カシェ剤、及びロゼンジ剤は、経口投与に好適な固体剤形として使用することができる。

20

【 0 1 2 1 】

坐剤を調製するには、脂肪酸グリセリドの混合物などの低融点ろう又はカカオ脂をまず融解させ、活性成分を、攪拌するなどして、その中に均質に分散させる。次いで、融解した均質な混合物を好都合な大きさの型に流し込み、冷却し、それによって凝固させる。

30

【 0 1 2 2 】

液体形態調製物としては、液剤、懸濁剤、及び乳剤、例えば、水溶液又は水/プロピレングリコール溶液が挙げられる。非経口注射については、液体調製物を、ポリエチレングリコール水溶液の溶液にして製剤化することができる。

【 0 1 2 3 】

非経口適用が求められ又は所望されるとき、本明細書で開示する化合物に特に好適な混加物は、注射用滅菌溶液剤、好ましくは油性又は水性の液剤、並びに、懸濁剤、乳剤又は埋込剤 (坐剤など) である。特に、非経口投与用担体として、デキストロース水溶液、食塩水、純水、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ラッカセイ油、ゴマ油、ポリオキシエチレン - ブロックポリマーなどが挙げられる。アンプル剤は、好都合な単位剤形である。本明細書で開示する化合物は、リポソームに組み込むこともでき又は経皮ポンプ又はパッチによって投与することもできる。本明細書で開示する医薬組成物及び方法において使用に好適な医薬混加物としては、例えば、P H A R M A C E U T I C A L S C I E N C E S (1 7 t h E d . , M a c k P u b . C o . , E a s t o n , P A) 及び国際特許第 9 6 / 0 5 3 0 9 号に記載のものが挙げられ、これら文献両方の教示を参照により本明細書に援用する。

40

【 0 1 2 4 】

50

いくつかの実施形態では、非経口投与用調製物として、水性又は非水性の滅菌溶液剤、懸濁剤、及び乳剤が挙げられる。非水性溶媒の例としては、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油などの植物油、及びオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルが挙げられる。水性担体としては、食塩水及びバッファ処理した媒質を含めて、水、アルコール/水溶液、乳濁液又は懸濁液が挙げられる。非経口媒体としては、塩化ナトリウム溶液、リンゲルデキストロース、デキストロースと塩化ナトリウム；体液及び栄養素補液、電解質補液（リンゲルデキストロースをベースとしたものなど）を含む乳酸化リンゲル静脈内媒体などが挙げられる。防腐剤及び他の添加物、例えば、抗菌剤、抗酸化剤、キレート剤、成長因子、不活性ガスなども存在してよい。

【0125】

経口での使用に好適な水溶液は、活性成分を水に溶解させ、好適な着色剤、香味剤、安定剤、及び増粘剤を所望のとおりに加えることにより調製できる。経口での使用に適する水性懸濁液は、微粉化された活性成分を、天然又は合成のガム質、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどの粘稠な材料、及びよく知られた他の懸濁化剤と共に、水に分散させることにより作製できる。

【0126】

使用の少し前に経口投与用の液体形態調製物に変換することを意図している、固体形態調製物も含まれる。そのような液体形態として、液剤、懸濁剤、及び乳剤が挙げられる。こうした調製物は、活性成分に加えて、着色剤、香味剤、安定剤、緩衝剤、人工及び天然の甘味剤、分散剤、増粘剤、可溶化剤などを含有してよい。

【0127】

医薬調製物は、単位剤形にすることが好ましい。そのような形態では、調製物は、適切な量の活性成分を含有する単位用量にさらに分けられる。単位剤形は、包装された調製物、個別の量の調製物を収容する包装品、例えば、小包装錠剤、カプセル剤、及びバイアル又はアンプルに入った粉末でよい。また、単位剤形は、カプセル剤、錠剤、カシェ剤若しくはロゼンジ剤それ自体でもよく、若しくは適切な数量のこれらいずれかを包装形態にしたものでもよい。

【0128】

単位用量調製物中の活性成分の量は、その特定の用途及び活性成分の効力に応じて、0.1 mg ~ 1000 mg、より典型的な場合では1.0 mg ~ 1000 mg、最も典型的な場合では10 mg ~ 500 mgと変動又は調整し得る。組成物は、所望であれば、適合性のある他の治療薬を含有してもよい。

【0129】

いくつかの化合物は、水への溶解性に限度がある場合もあり、したがって組成物中に界面活性剤又は適切な他の共溶媒が必要となることもある。そのような共溶媒として：ポリソルベート20、60及び80；Pluronic F-68、F-84、及びP-103；シクロデキストリン、並びにポリオキシシル35ヒマシ油が挙げられる。このような共溶媒は通常、約0.01重量% ~ 約2重量%の間のレベルで用いる。

【0130】

単純な水溶液より粘性が高い場合には、製剤を処方する際の変動性を低下させ、製剤の懸濁液若しくは乳濁液の成分の物理的な分離を減らし、かつ/又は別な形で製剤を改良するのに望ましい場合がある。そのような粘性強化剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、コンドロイチン硫酸及びその塩、ヒアルロン酸及びその塩、並びに前述のものの組合せが挙げられる。このような薬類は通常、約0.01重量% ~ 約2重量%の間のレベルで用いる。

【0131】

本明細書で開示する組成物は、徐放性及び/又は快適さを提供するための成分をさらに含んでもよい。そのような成分としては、高分子量のアニオン性粘膜炎模倣ポリマー、ゲル

10

20

30

40

50

化多糖、及び微粉化された薬物担体基材が挙げられる。これらの成分は、米国特許第 4, 911, 920号、第5, 403, 841号、第5, 212, 162号、及び第4, 861, 760号でより詳細に論述されている。これらの特許の内容全体は、あらゆる目的のために、それら全体が、本明細書に参照として援用される。

【0132】

本明細書により、創傷治癒を改善し、組織修復を仲介する方法が提供される（限定されるわけではないが、末梢及び冠状血管疾患の治療を含める）。こうした方法によれば、創傷を有し又は組織修復の必要のある対象は、遊離化合物又は薬学的に許容されるプロドラッグ、代謝産物、類似体、誘導體、溶媒和物又は塩の形の本明細書で開示する化合物によって、創傷若しくは損傷組織の部位にて治療されるか又は全身において治療される。

10

【0133】

一般に、用語「治療する」、「治療」などは、本明細書では、対象、組織又は細胞に影響を及ぼして、所望の薬理的及び/又は生理学的効果を得ることを意味するのに使用する。効果は、疾患若しくは障害又はその徴候若しくは症状を完全又は部分的に予防することに関して、予防的なものでもよく、かつ/又は障害及び/若しくはそれに起因する有害作用の部分的若しくは完全な治癒に関して、治療的なものでもよい。「治療する」は、本明細書では、脊椎動物、哺乳動物、特にヒトにおける疾患又は障害のいかなる治療又は予防も包含し、(a) 疾患又は障害の素因があるかもしれないが、それに罹患しているとまだ診断されていない対象において、疾患又は障害が発生するのを予防すること、(b) 疾患又は障害を抑制する、即ちその発症を阻止すること又は、(c) 疾患又は障害を軽減し又は寛解させる、即ち、疾患又は障害を後退させることを包含する。

20

【0134】

血栓症を始めとする疾患及び障害を寛解させるのに有用な種々の医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、該疾患又は障害は、血栓疾患である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、急性冠症候群、静脈血栓塞栓症、動脈血栓塞栓症又は心原性血栓塞栓症である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、繊維症である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、アルツハイマー病である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、多発性硬化症である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、疼痛である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、癌である。一実施形態による医薬組成物は、遊離化合物又は薬学的に許容されるプロドラッグ、代謝産物、類似体、誘導體、溶媒和物若しくは塩の形態の、本明細書で開示する化合物を、単独又は対象への投与に適する他の医薬と一緒にいずれかで、担体、添加剤、及び添加物若しくは補助剤を使用して製剤化することにより調製される。頻繁に使用される担体又は補助剤として、炭酸マグネシウム、二酸化チタン、ラクトース、マンニトール及び他の糖、タルク、乳タンパク質、ゼラチン、デンプン、ビタミン、セルロース及びその誘導體、動物性及び植物性の油、ポリエチレングリコール、並びに、例えば、滅菌水、アルコール、グリセロール、及び多価アルコールなどの溶媒が挙げられる。静脈内媒体としては、体液及び栄養素補液が挙げられる。

30

【0135】

防腐剤としては、抗菌剤、抗酸化剤、キレート剤、及び不活性ガスが挙げられる。Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th ed. Easton: Mack Publishing Co., 1405-1412, 1461-1487 (1975) 及び The National Formulary X IV., 14th ed. Washington: American Pharmaceutical Association (1975) に記載されているように、薬学的に許容される他の担体として、水溶液; 塩、防腐剤、緩衝剤などの非毒性賦形剤が挙げられ、これら文献の内容は、参照により本明細書に援用される。医薬組成物の種々の成分の pH 及び正確な濃度は、当業界のルーチン技術に従って調製される。例えば、Goodman and Gilman (eds.), 1990, THE PHARMACOLOGICAL BASIS FOR THERAPEUTICS (7th ed.) を参照され

40

50

たい。

【0136】

医薬組成物は、用量単位にして調製し、投与することが好ましい。固体の用量単位は、錠剤、カプセル剤、及び坐剤である。対象を治療するには、化合物の活性、投与方式、疾患又は障害の性質及び重症度、対象の年齢及び体重に応じて、異なる日用量を用いることができる。

【0137】

しかし、ある特定の状況では、より多い又は少ない日用量が適切な場合がある。日用量の投与は、個々の用量単位、又は他のいくつかのより少ない用量単位の形での単回投与、また細分された用量の、特定の間隔をおいた複数回投与のどちらによって行ってもよい。

10

【0138】

本明細書で考えられる医薬組成物は、治療有効用量で局所的又は全身的に投与することができる。この使用に有効な量は、当然、疾患又は障害の重症度並びに対象の体重及び全身状態に依存して決まる。通常、*in vitro*で使用する投与量は、医薬組成物の *in situ* 投与に有用な量の指標として役立つことがあり、また動物モデルを使用して、特定の障害の治療に有効な投与量を決定することもできる。

【0139】

例えば、Langer, 1990, Science, 249:1527; Goodman and Gilman's (eds.), 1990, Id., に、様々な考察が記載されており、これら文献をそれぞれ、すべての目的で参照により本明細書に援用する。活性医薬品の非経口投与量は、非経口投与量を適切な換算係数で乗じることにより、対応する経口投与量に変換することができる。一般適用例については、非経口投与量 (mg/m² × 1.8 = 対応する経口投与量 (単位ミリグラム「mg」)) である。腫瘍学における適用例については、非経口投与量 (mg/m²) × 1.6 = 対応する経口投与量 (単位ミリグラム「mg」)) である。平均的な成人は、体重が約70kgである。例えば、Miller-Keane, 1992, ENCYCLOPEDIA & DICTIONARY OF MEDICINE, NURSING & ALLIED HEALTH, 5th Ed., (W.B. Saunders Co.), pp. 1708及び1651を参照されたい。

20

【0140】

本明細書で開示する化合物を投与することができることによる経口的使用方法は、例えば、活性成分が不活性固体希釈剤と混合されている硬ゼラチンカプセル、又は、活性成分が、PEG 400含有Tween-20などの共溶媒混合物が混合している軟ゼラチンカプセルである。本明細書で開示する化合物は、注射可能な滅菌水溶液又は滅菌油性溶液若しくは滅菌懸濁液又は滅菌油性懸濁液の形態で投与することもできる。化合物は、静脈内に、又は、例えば、3~12時間毎に投与される0.1µg~20mg/kgの経口用量として、一般に投与することができる。

30

【0141】

経口投与製剤は、活性成分が、不活性固体賦形剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリンと混合されている硬ゼラチンカプセルの形態であってもよい。製剤は、活性成分が、水又はラッカセイ油、流動パラフィン若しくはオリーブ油などの油媒質と混合されている軟ゼラチンカプセルの形態であってもよい。

40

【0142】

水性懸濁液は通常、水性懸濁液の製造に適する賦形剤が混加された活性材料を含有する。そのような添加剤は、(1)懸濁化剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム、アカシアゴム、(2)分散剤又は湿潤剤でよく、分散剤又は湿潤剤は、(a)レシチンなどの自然発生ホスファチド、(b)アルキレンオキシドと脂肪酸の縮合生成物、例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン、(c)エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチレンオキ

50

シセタノール、(d)エチレンオキシドと、脂肪酸とヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、又は、(e)エチレンオキシドと、脂肪酸とヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートでよい。

【0143】

医薬組成物は、注射可能な滅菌懸濁液又は滅菌油性懸濁液の形態であってもよい。この懸濁液は、上記の好適な分散剤又は湿潤剤、及び懸濁化剤を使用し、周知の方法に従って製剤化することができる。また、滅菌注射剤は、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用溶液又は懸濁液、例えば、1,3-ブタンジオール含有溶液であってもよい。使用し得る媒体及び溶媒の許容可能なものの中には、水、リンゲル液、及び等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、溶媒又は懸濁媒体として、滅菌不揮発性油が従来的に用いられている。この目的のため、合成のモノグリセリド又はジグリセリドなど、任意の無刺激不揮発性油が使用できる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸も、注射剤の調製において使用することができる。

10

【0144】

また、本明細書で開示する化合物は、薬物を直腸投与するための坐剤の形態で投与することもできる。これらの組成物は、本明細書により提供された化合物と、室温では固体であるが直腸温度では液体であり、したがって、直腸で溶融して活性成分を放出する好適な非刺激性の賦形剤を混合することにより調製することができる。こうした材料として、カカオ脂及びポリエチレングリコールが挙げられる。

20

【0145】

本明細書で開示する化合物は、本明細書で開示する方法で使用するとき、小単層ベシクル、大単層ベシクル、多層ベシクルなどのリポソーム送達系の形態で投与することもできる。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミン、ホスファチジルコリンなどの様々なリン脂質から生成することができる。

【0146】

局所的な使用については、本明細書で開示する化合物を含有するクリーム剤、軟膏剤、ゼリー剤、液剤又は懸濁剤などが用いられる。

【0147】

加えて、本明細書で開示する化合物のいくつかは、水又は一般的な有機溶媒により溶媒和物を作製することもできる。そのような溶媒和物は、本明細書で考えられる方法の範囲内に含まれる。

30

II. B. 有効投与量

【0148】

本明細書で提供する医薬組成物として、活性成分が、治療有効量、即ち、その意図される目的を実現するのに有効な量で含まれている組成物が挙げられる。特定の適用例に有効な実際の量は、特に、治療対象となる状態に応じて決まる。例えば、血栓症の治療での方法で投与するとき、こうした組成物は、所望の結果を得るのに有効な量の活性成分を含む(例えば、血栓範囲を低減するなど)。

【0149】

化合物の投与量及び投与頻度(単回投与量又は複数回投与量)は、投与経路; レシピエントのサイズ、年齢、性別、健康状態、体重、体容積指数、及び食生活; 治療する疾患(例えば、トロンビンの阻害に回答を示す疾患)の性質及び症状の程度; 他の疾患又は他の健康関連問題の存在; 併用治療の種類; 並びに任意の疾患又は治療レジメンによる合併症など、様々な因子に応じて異なり得る。他の治療レジメン又は治療薬を、本明細書で開示する方法及び化合物と共に使用することもできる。

40

【0150】

本明細書に記載のいずれの化合物についても、治療有効量は、当業界で公知の様々な技術、例えば、トロンビン阻害の生化学的特徴付け、細胞培養アッセイなどから、最初に決定することができる。目標濃度は、例えば、記載する方法を使用して測定すると、トロン

50

ピン酵素活性を低下させることができる活性化化合物（複数可）の濃度となる。

【0151】

ヒトにおいて使用する治療有効量は、動物モデルから求めることもできる。例えば、動物において有効であることがわかっている濃度が実現されるように、ヒトへの用量を配合することができる。ヒトにおける投与量は、トロンピン阻害をモニターし、上述のように投与量を増加又は減少させることにより、調整することができる。

【0152】

投与量は、患者の要件及び用いる化合物に応じて変更することができる。患者への投与量は、本明細書で開示する方法においては、患者においてゆっくり時間をかけて有益な治療反応をもたらすのに十分なものとするべきである。また、用量の規模は、いずれかの有害な副作用の存在、性質、及び程度によって決定される。一般に、治療は、化合物の適量より少ない、少なめの投与量で開始する。その後、その状況下での最適な効果が得られるまで、投与量を少しずつ増やす。本明細書で開示する方法のいくつかの実施形態では、投与量範囲は、0.001%～10% w/v である。いくつかの実施形態では、投与量範囲は、0.1%～5% w/v である。

10

【0153】

投与量及び投与間隔は、投与される化合物のレベルが、治療対象の特定の臨床適応症に有効になるように、個々に調整することができる。これにより、個々の疾患状態の重症度に相応の治療レジメンが提示される。

【0154】

本明細書に提示する教示を用いて、実質的に毒性を引き起こすことがなく、かつ、更に、特定の患者によって示される臨床症状の処置に全体的に有効である、有効な予防的処置レジメン又は治療的処置レジメンを計画することができる。このような計画には、化合物の効力、相対的生物学的利用性、患者の体重、副作用の有無及び重症度、好ましい投与方法、選択した薬剤の毒性プロファイルなどの要因を考慮して、活性化化合物を慎重に選択することを含むものとする。

20

【0155】

したがって、いくつかの実施形態では、本発明の方法で使用される本明細書に開示の化合物の投薬レベルは、例えば、約0.1mg～約1mg、約1mg～約10mg、約0.5mg～約20mg/kg/体重程度であり、平均的成人体重は、70kgであり、好ましい用量範囲は、約0.1mg～約20mg/kg体重/日である（約0.7mg～約1.4gm/患者/日）。単回用量形態を作製するために担体材料と組み合わせ得る本明細書に開示の化合物の量は、治療を受ける宿主及び具体的な投与様式によって異なることとなる。例えば、ヒトへの経口投与を意図する製剤では、全組成物の約5～95パーセントで変化し得る適切かつ簡便な量の担体材料と共に本明細書に開示の化合物を約5µg～1g含んでもよい。投薬単位形態には、一般に、本明細書に開示の化合物を約0.1mg～500mg含む。

30

【0156】

しかし、任意の特定の患者への特定の投与量は、使用する特定の化合物の活性、年齢、体重、健全性、性別、食事、投与時期、投与経路、排泄速度、薬剤の組み合わせ及び治療を受ける特定の疾患の重症度など、様々な因子によって異なるであろうことは理解されるであろう。

40

III. C. 毒性

【0157】

特定の化合物の毒性と治療的効果との比率は、その治療指標であり、LD₅₀（化合物の致死用量の一群の50%が死亡する化合物の量）とED₅₀（一群の50%において有効な化合物の量）との比率として表現することができる。治療指標の高い化合物が好ましい。ヒトに使用する投与量の範囲を定式化する際に、*in vitro*アッセイから得られた治療指標データは、細胞培養アッセイ及び/又は動物試験を用いることもできる。好ましくは、こうした化合物の用量は、毒性をほとんど含まない又はまったく含まないED₅₀な

50

どの血漿濃度の範囲内である。この用量は、使用する投与形態及び用いる投与経路に応じてこの範囲内で変動してもよい。例えば、Finglet al., の THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, Ch. 1, p. 1, 1975 を参照されたい。正確な配合、投与経路及び用量は、患者の状態及び化合物が使用される特定の方法を考慮して各医師が選択できる。In vitro 製剤では、正確な配合及び用量は、患者の状態及び化合物が使用される特定の方法を考慮して各医師が選択できる。

【実施例】

【0158】

VII. 実施例

【0159】

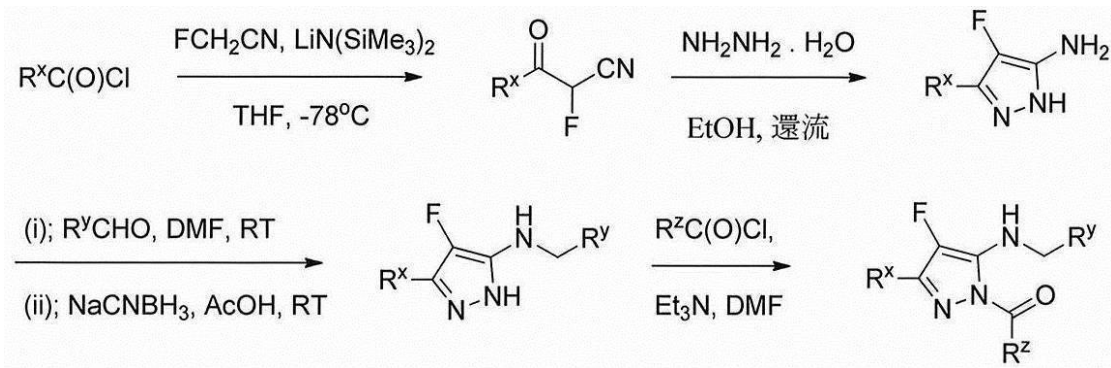
以下の実施例は、本発明の特定の実施例を示すことを意味するものであり、本発明の範囲を制限するものではない。本明細書で使用される略称は、特に指示がない限り、当該技術分野での従来の意味を有する。特定の略称としては、以下のとおりである： = オングストローム； Ac_2O = 無水酢酸； $AcOH$ = 酢酸； aq = 水性； Bt = ベンゾトリアゾール； BOC = *N*-tert-ブトキシカルボニル； br = ブロード； $t-BuOH$ = tert-ブタノール； = セルシウス度； d = 二重項； $DABCO$ = 1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン； DCE = 1,2-ジクロロエタン； DCM = ジクロロメタン； dd = 二重項-二重項； $DEEA$ = ジエチルイソプロピルアミン； $DMAP$ = 4-ジメチルアミノピリジン； DMF = *N,N*-ジメチルホルムアミド； $DMSO$ = ジメチルスルホキシド； = 化学シフト（特に指示がない限り、単位：ppm）； $EDCI$ = 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド； eq = 当量； Et_2O = ジエチルエーテル； Et_3N = トリエチルアミン； $EtOAc$ = 酢酸エチル； $EtOH$ = エタノール； g = グラム； h (又は hr) = 時間； $HOBT$ = ヒドロキシベンゾトリアゾール； $HPLC$ = 高速液体クロマトグラフィー； Hz = ヘルツ； IC_{50} = 50% 阻害時の阻害濃度； J = 結合定数（特に指示がない限り、単位は Hz ）； LC = 液体クロマトグラフィー； $LHMDs$ = リチウムヘキサメチルジシラジド； m = 多重項； M = モル； $[M+H]^+$ = 質量スペクトル親ピークプラス H^+ ； MS = 質量スペクトル； ms = 分子ふるい； MP = 融点； Me_2NH = ジメチルルアミン； $MeOH$ = メタノール； mg = ミリグラム； mL = ミリリットル； mM = ミリモル； $mmol$ = ミリモル； min = 分； μL = マイクロリットル； μM = マイクロモル； ng = ナノグラム； nM = ナノモル； NMR = 核磁気共鳴； ppm = 百万分の一； q = 四重項； R_f = 保持因子； RT = 室温； s = 一重項； t = 三重項； TFA = トリフルオロ酢酸； THF = テトラヒドロフラン； TLC = 薄層クロマトグラフィー。

実施例 1 - 中間体 1 の調製

【0160】

一般スキーム I。本明細書に記載の化合物の合成に有用な合成スキームは、以下の一般スキーム I に開示し、式中、用語「 R^x 」、「 R^y 」及び「 R^z 」は、独立して、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロアリール基、若しくは、当業者に明かな他の基である。

【化6】



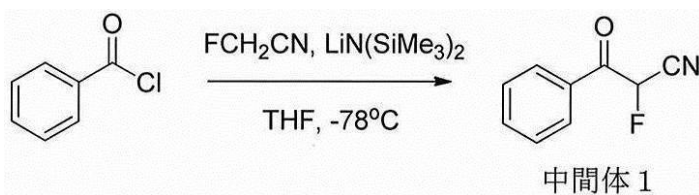
10

【0161】

中間体1の合成は、以下の基本手順1に従って行った。

基本手順1

【化7】

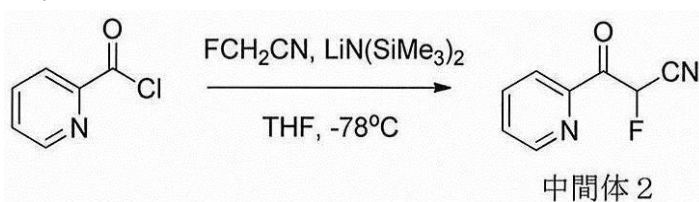


20

ベンゾイルクロリド冷溶液 (78) (5.0 mmol, 1.0 eq) 及びフルオロアセトニトリル (278 μL , 5.0 mmol, 1.0 eq) / 乾燥 THF (15 mL) に LHMDs / THF 溶液 (1 M, 10 mL, 10.0 mmol, 2.0 eq) を添加した。混合物を室温にし、1 N HCl を滴加して、pH 2 とした。溶媒を減圧下で濃縮し、次のステップにとって、十分に純粋な形態で、中間体1を得た。

実施例2 - 中間体2の調製

【化8】



30

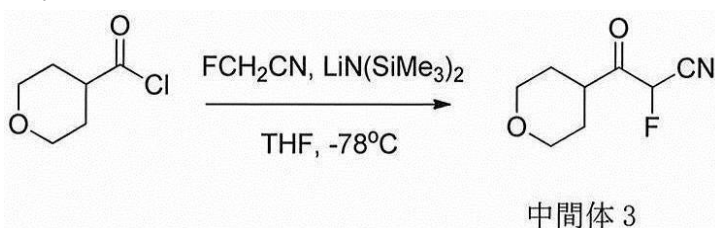
【0162】

基本手順1に従って、中間体2を得た。こうして、ピコリノイルクロリド (5.0 mmol, 1.0 eq) / フルオロアセトニトリル (278 μL , 5.0 mmol, 1.0 eq) / 乾燥 THF (15 mL) の冷溶液 (78) に LHMDs / THF 溶液 (1 M, 10 mL, 10.0 mmol, 2.0 eq) を添加した。混合物を室温にし、1 N HCl を滴加して、pH 2 とした。混合物を減圧下で濃縮し、次のステップにとって、十分に純粋な形態で、中間体2を得た。

40

実施例3 - 中間体3の調製

【化9】



【0163】

基本手順1に従って、中間体3を得た。こうして、ピラン-4-カルボニルクロリド (

50

5.0 mmol, 1.0 eq) / フルオロアセトニトリル (278 μ L, 5.0 mmol, 1.0 eq) / 乾燥 THF (15 mL) の冷溶液 (78) に LHMDS / THF 溶液 (1 M, 10 mL, 10.0 mmol, 2.0 eq) を添加した。混合物を室温にし、1 N HCl を滴加して、pH 2 とした。混合物を減圧下で濃縮し、次のステップにとって、十分に純粋な形態で、中間体 3 を得た。

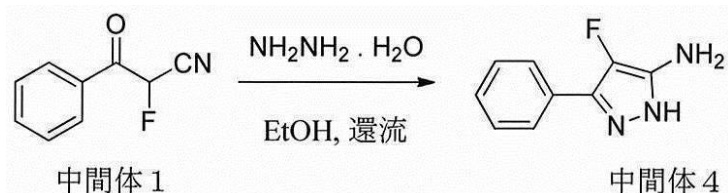
実施例 4 - 中間体 4 の調製

【0164】

中間体 4 の合成は、以下の基本手順 2 によって行った。

基本手順 2

【化10】



10

【0165】

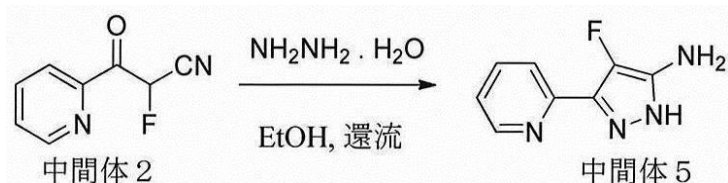
中間体 1 (5.0 mmol) / エタノール (15 mL) 溶液にヒドラジンー水和物 (582 μ L, 12.0 mmol, 2.4 eq) を添加した。反応混合物は、18 時間、還流下で加熱した。反応混合物は、室温まで冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣は、ジクロロメタン (DCM) に溶解させ、水で洗浄した。有機相を濃縮して、粗生成物を得て、シリカカラムで精製し、薄茶色の固体 (0.56 g, 55%) として中間体 4 を得た。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) (ppm): 4.80 (s, 2H), 7.28 - 7.32 (m, 1H), 7.41 - 7.45 (m, 2H), 7.62 - 7.64 (m, 2H), 11.88 (s, 1H)

実施例 5 - 中間体 5 の調製

【化11】



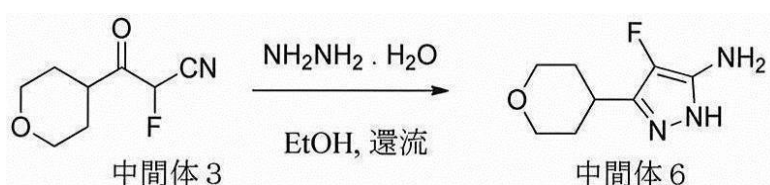
30

【0166】

基本手順 2 に従って、中間体 2 を中間体 5 に変換した。

実施例 6 - 中間体 6 の調製

【化12】



40

【0167】

基本手順 2 に従って、中間体 3 を中間体 6 に変換した。

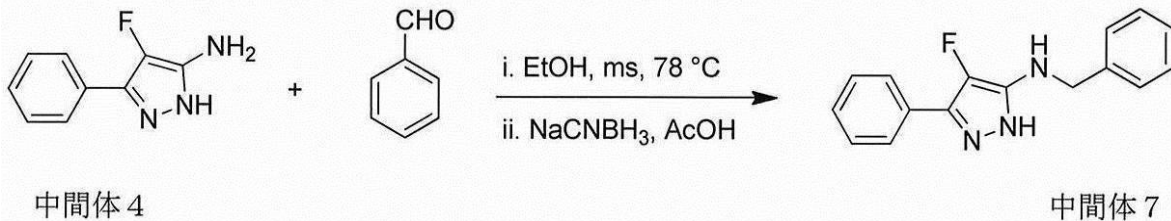
実施例 7 - 中間体 7 の調製

【0168】

以下の基本手順 3 の手順に従って中間体 7 を合成した。

基本手順 3

【化 1 3】

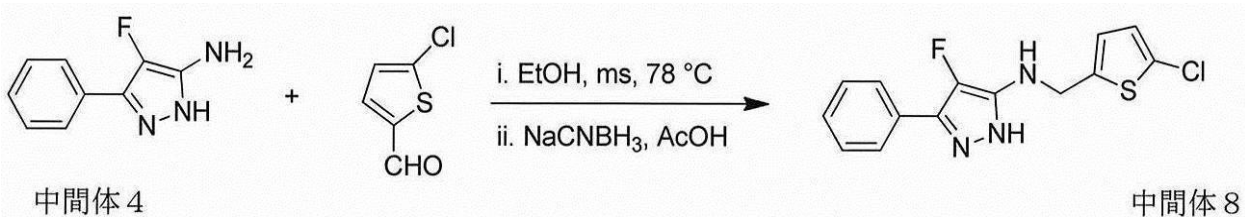


【 0 1 6 9】

中間体 4 (12.4 mmol) / ベンズアルデヒド (24.8 mmol, 2 eq) / EtOH (20 mL) 溶液を分子ふるい (粉体 4) と共に 8 時間還流した。次いで、室温で 15 時間攪拌しながら触媒量の AcOH、NaCNBH₃ (1.6 g, 24.8 mmol, 2 eq) を 0 で加えた。溶媒を留去し、残渣を EtOAc (200 mL) に溶解させ、Celite (登録商標) パッドで濾過して無機材料を除去した。濾液を NaHCO₃ 飽和水溶液 (2 × 20 mL)、水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた化合物を、0 ~ 10 % の溶媒勾配の MeOH / CHCl₃ を溶離液として使用することによりシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) カラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体 7 を得た。

実施例 8 - 中間体 8 の調製

【化 1 4】



【 0 1 7 0】

基本手順 3 に従って、中間体 4 を中間体 8 に変換した。

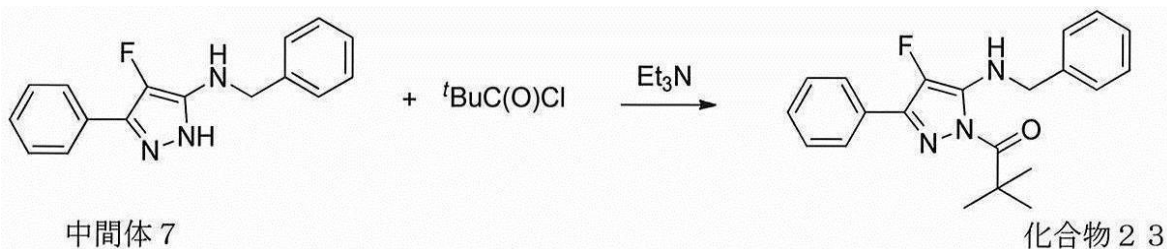
実施例 9 - 化合物 2 3 の調製

【 0 1 7 1】

化合物 2 3 の合成は、以下の基本手順 4 に従って行った。

基本手順 4

【化 1 5】

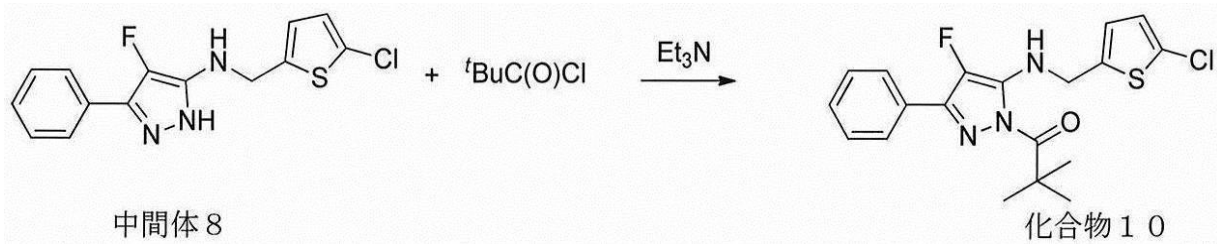


【 0 1 7 2】

ピバロイルクロリドを中間体 7 / トリエチルアミン溶液 (3 mL) に室温で添加し、5 時間攪拌した。反応混合物は、水 (5 mL) で希釈して、EtOAc (20 mL) で抽出した。有機層を水 (2 × 5 mL)、NaHCO₃ 飽和水溶液 (5 mL)、ブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製化合物を、0 ~ 30 % の EtOAc / ヘキサン の勾配混合物を溶離液として使用することによりシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) カラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 2 3 (33 %) を得た。MP 105 - 106 °C; ¹H NMR: (DMSO-d₆) 7.77 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.56 - 7.60 (m, 1H), 7.41 - 7.52 (m, 3H), 7.33 - 7.38 (m, 4H), 7.25 (br s, 1H), 4.53 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H); MS: 352 [M + H]⁺

実施例 10 - 化合物 10 の調製

【化 16】

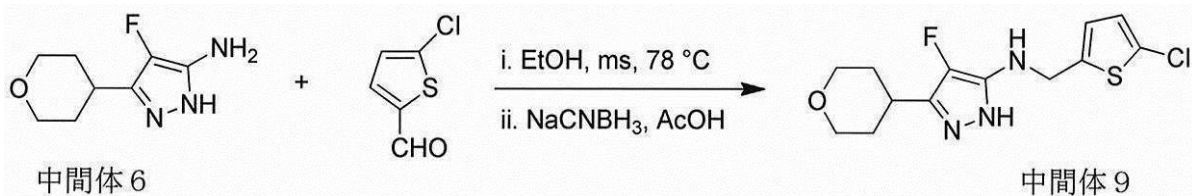


【0173】

基本手順 4 に従って、中間体 8 を化合物 10 に変換した。こうして、ピバロイルクロリドを中間体 8 / トリエチルアミン溶液 (3 mL) に室温で添加し、5 時間攪拌した。反応混合物は、水 (5 mL) で希釈して、EtOAc (20 mL) で抽出した。有機層を水 (2 × 5 mL)、NaHCO₃ 飽和水溶液 (5 mL)、ブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製化合物を、0 ~ 30% の EtOAc / ヘキサンの勾配混合物を溶離液として使用することによりシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) カラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 10 (35%) を得た。¹H NMR: (CDCl₃) 7.8 - 7.9 (m, 2H), 7.40 - 7.48 (m, 3H), 7.10 - 7.18 (m, 1H), 6.74 - 6.81 (m, 2H), 4.63 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.53 (s, 9H); MS: 392 [M + H]⁺

実施例 11 - 中間体 9 の調製

【化 17】

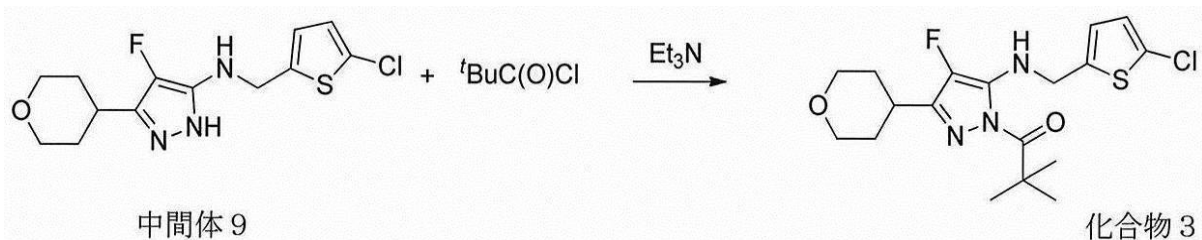


【0174】

基本手順 3 に従って、中間体 6 を中間体 9 に変換した。

実施例 12 - 化合物 3 の調製

【化 18】



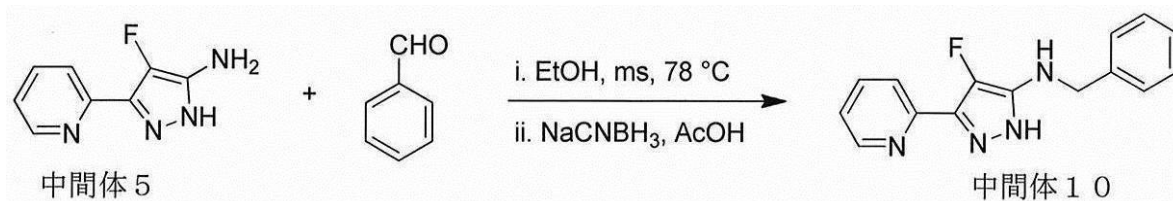
【0175】

基本手順 4 に従って、中間体 9 を化合物 3 に変換した。こうして、ピバロイルクロリドを中間体 9 / トリエチルアミン溶液 (3 mL) に室温で添加し、5 時間攪拌した。反応混合物は、水 (5 mL) で希釈して、EtOAc (20 mL) で抽出した。有機層を水 (2 × 5 mL)、NaHCO₃ 飽和水溶液 (5 mL)、ブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製化合物を、0 ~ 30% の EtOAc / ヘキサンの勾配混合物を溶離液として使用することによりシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) カラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 3 (46%) を得た。¹H NMR: (CDCl₃) 7.03 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.75 (br s, 2H), 4.54 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.01 - 4.06 (m, 2H), 3.50 - 3.57 (m, 2H), 2.89 - 2.93 (m, 1H), 1.87 - 1.9

1 (m, 4H), 1.44 (s, 9H); MS: 400 [M+H]⁺

実施例 13 - 中間体 10 の調製

【化 19】

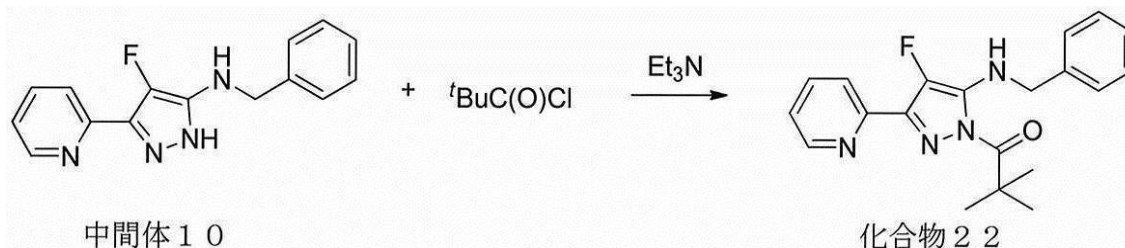


【0176】

基本手順 3 に従って、中間体 5 を中間体 10 に変換した。

実施例 14 - 化合物 22 の調製

【化 20】



【0177】

基本手順 4 に従って、中間体 10 を化合物 22 に変換した。こうして、ピバロイルクロリドを中間体 10 / トリエチルアミン溶液 (3 mL) に室温で添加し、5 時間攪拌した。反応混合物は、水 (5 mL) で希釈して、EtOAc (20 mL) で抽出した。有機層を水 (2 × 5 mL)、NaHCO₃ 飽和水溶液 (5 mL)、ブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製化合物を、0 ~ 30% の EtOAc / ヘキサンの勾配混合物を溶離液として使用することによりシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) カラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 22 (40%) を得た。¹H NMR: (DMSO-d₆) 8.6 (m, 1H), 7.83 - 7.91 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.25 - 7.45 (m, 6H), 4.52 - 4.54 (m, 2H), 1.48 (s, 9H); MS: 353.03 [M+H]⁺

【0178】

本明細書で引用しているあらゆる参考文献、特許及び公開明細書は、これによって、その全体が参照として及びあらゆる目的のために本明細書に援用される。

【0179】

本発明は、これらの好ましい実施形態を参照して、詳細に記述しているが、改良形態及び変形形態は、説明され、特許請求項により請求されている趣旨及び範囲内であることが理解されよう。

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 7 月 14 日 (2020.7.14)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

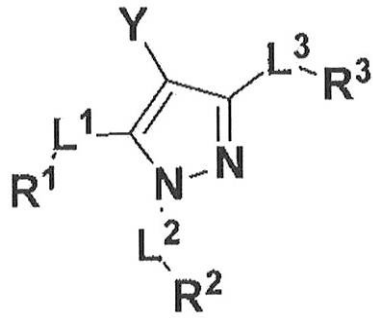
式 (II a) または式 (II b) :

10

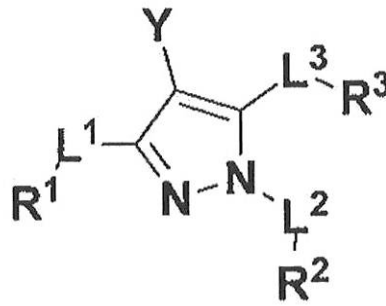
20

30

【化 1】



(IIa)



(IIb)

の構造を有する化合物、若しくは薬学的に許容可能な塩、若しくは溶媒和物の対象においてトロンビンの抑制に応答性である疾患または障害の治療のための使用、または前記化合物を含む、対象においてトロンビンの抑制に応答性である疾患または障害の治療のための医薬組成物であり、
式中、

L 1 は、 $-NR_4-$ であり；

L 2 は、 $-C(=O)-$ であり；

L 3 は、結合であり；

R 1 は、1 以上の置換基を有する置換 C 1 - C 16 アルキル基であり、R 1 置換アルキル基に対するいずれの置換基も、置換又は非置換アリール、及び、置換又は非置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R 2 は、水素、置換若しくは非置換 C 1 - C 16 アルキル基、置換若しくは非置換ヘテロアルキル基、置換若しくは非置換シクロアルキル基、置換若しくは非置換シクロアルケニル基、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル基、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換若しくは非置換アリール基、置換若しくは非置換縮合環アリール基、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール基であり；

R 3 は、置換若しくは非置換シクロアルキル基、置換若しくは非置換シクロアルケニル基、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル基、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換若しくは非置換アリール基、置換若しくは非置換縮合環アリール基、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール基であり、

R 4 は、水素、又は置換若しくは非置換 C 1 - C 16 アルキル基であり、

Y はハロゲンである、構造を有する化合物。

【請求項 2】

式 (IIa) の構造を有し、R 3 は、置換又は非置換アリール基、置換若しくは非置換縮合環アリール基、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル基であり、又は、置換若しくは非置換ヘテロアリール基である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

式 (IIa) の構造を有し、Y はフッ素である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 4】

Y はフッ素である、請求項 2 に記載の使用。

【請求項 5】

R 3 は、置換若しくは非置換フェニル基、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである、請求項 2 に記載の使用。

【請求項 6】

R 3 は、置換又は非置換ピリジル、置換又は非置換ピリダジニル、置換又は非置換ピリミジニル、置換又は非置換チエニル、及び置換又は非置換フリルからなる群から選択される、置換又は非置換ヘテロアリールである、請求項 5 に記載の使用。

【請求項 7】

R 3 は、置換又は非置換フェニルである、請求項 5 に記載の使用。

【請求項 8】

R 3 は、置換又は非置換モルホリニル、置換又は非置換オキサニル、及び置換又は非置換オキセタニルからなる群から選択される、置換又は非置換ヘテロシクロアルキルである、請求項 2 に記載の使用。

【請求項 9】

R 3 は、置換又は非置換ベンゾジオキシニル、及び置換又は非置換ナフチルからなる群から選択される、置換又は非置換縮合環アリールである、請求項 2 に記載の使用。

【請求項 10】

R 1 は、置換又は非置換ピリジル、置換又は非置換ピリダジニル、置換又は非置換ピリミジニル、置換又は非置換チエニル、及び置換又は非置換フリルからなる群から選択される、少なくとも 1 以上の置換又は非置換ヘテロアリールを有する置換アルキルである、請求項 2 ~ 9 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 11】

R 1 は、少なくとも 1 つのクロロ - 置換チエニル置換基を有する置換アルキルである、請求項 10 に記載の使用。

【請求項 12】

R 1 は、置換又は非置換ベンゾジオキシニル、及び置換又は非置換ナフチルからなる群から選択される、少なくとも 1 つの置換又は非置換縮合環アリール置換基を有する置換アルキルである、請求項 2 ~ 9 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 13】

R 1 は、少なくとも 1 つの置換又は非置換フェニル置換基を有する置換アルキルである、請求項 2 ~ 9 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 14】

R 2 は、水素、置換若しくは非置換アルキル基、置換若しくは非置換ヘテロアルキル基、置換若しくは非置換シクロアルキル基、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル基、置換若しくは非置換アリール基、置換若しくは非置換縮合環アリール基、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール基である、請求項 2 に記載の使用。

【請求項 15】

R 2 は、置換又は非置換ピリジル、置換又は非置換ピリダジニル、置換又は非置換ピリミジニル、置換又は非置換チエニル、及び置換又は非置換フリルからなる群から選択される、置換又は非置換ヘテロアリールである、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 16】

R 2 は、置換若しくは非置換アルキル基、置換若しくは非置換シクロアルキル基、又は置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル基である、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 17】

R 2 は、置換又は非置換モルホリニル、置換又は非置換オキサニル、及び置換又は非置換オキセタニルからなる群から選択される、置換又は非置換ヘテロシクロアルキルである、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 18】

R 2 は、置換又は非置換ベンゾジオキシニル、及び置換又は非置換ナフチルからなる群から選択される、置換又は非置換縮合環アリールである、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 19】

R 2 は、置換又は非置換フェニル基である、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 20】

化合物が、下記表に記載の化合物のいずれかである、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の使用。

【手続補正書】

【提出日】令和2年7月29日(2020.7.29)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

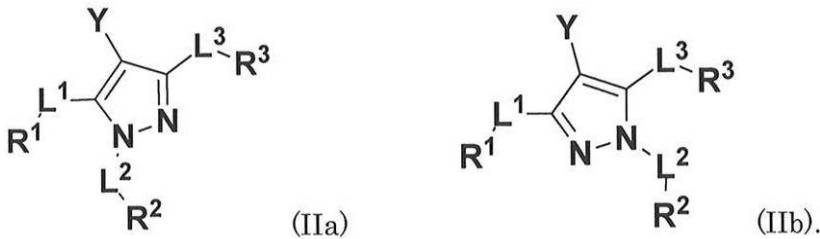
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I I a) または式 (I I b) :

【化 1】



の構造を有する化合物、若しくは薬学的に許容可能な塩、若しくは溶媒和物の対象においてトロンビンの抑制に応答性である疾患または障害の治療のための使用、または前記化合物を含む、の対象においてトロンビンの抑制に応答性である疾患または障害の治療のための医薬組成物であり、

式中、

L^1 は、 $-NR^4-$ であり；

L^2 は、 $-C(=O)-$ であり；

L^3 は、結合であり；

R^1 は、1以上の置換基を有する置換 $C_1 - C_{16}$ アルキル基であり、 R^1 置換アルキル基に対するいずれの置換基も、置換又は非置換アリール、及び、置換又は非置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^2 は、水素、置換若しくは非置換 $C_1 - C_{16}$ アルキル基、置換若しくは非置換ヘテロアルキル基、置換若しくは非置換シクロアルキル基、置換若しくは非置換シクロアルケニル基、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル基、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換若しくは非置換アリール基、置換若しくは非置換縮合環アリール基、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール基であり；

R^3 は、置換若しくは非置換シクロアルキル基、置換若しくは非置換シクロアルケニル基、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル基、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換若しくは非置換アリール基、置換若しくは非置換縮合環アリール基、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール基であり、

R^4 は、水素、又は置換若しくは非置換 $C_1 - C_{16}$ アルキル基であり、

Y はハロゲンである、構造を有する化合物。

【請求項 2】

式 (I I a) の構造を有し、 R^3 は、置換又は非置換アリール基、置換若しくは非置換縮合環アリール基、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル基であり、又は、置換若しくは非置換ヘテロアリール基である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

式 (I I a) の構造を有し、Y はフッ素である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 4】

Y はフッ素である、請求項 2 に記載の使用。

【請求項 5】

R^3 は、置換若しくは非置換フェニル基、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである、請求項 2 に記載の使用。

【請求項 6】

R^3 は、置換又は非置換ピリジル、置換又は非置換ピリダジニル、置換又は非置換ピリミジニル、置換又は非置換チエニル、及び置換又は非置換フリルからなる群から選択される、置換又は非置換ヘテロアリールである、請求項 5 に記載の使用。

【請求項 7】

R³は、置換又は非置換フェニルである、請求項 5 に記載の使用。

【請求項 8】

R³は、置換又は非置換モルホリニル、置換又は非置換オキサニル、及び置換又は非置換オキセタニルからなる群から選択される、置換又は非置換ヘテロシクロアルキルである、請求項 2 に記載の使用。

【請求項 9】

R³は、置換又は非置換ベンゾジオキシニル、及び置換又は非置換ナフチルからなる群から選択される、置換又は非置換縮合環アリールである、請求項 2 に記載の使用。

【請求項 10】

R¹は、置換又は非置換ピリジル、置換又は非置換ピリダジニル、置換又は非置換ピリミジニル、置換又は非置換チエニル、及び置換又は非置換フリルからなる群から選択される、少なくとも 1 以上の置換又は非置換ヘテロアリールを有する置換アルキルである、請求項 2 ~ 9 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 11】

R¹は、少なくとも 1 つのクロロ - 置換チエニル置換基を有する置換アルキルである、請求項 10 に記載の使用。

【請求項 12】

R¹は、置換又は非置換ベンゾジオキシニル、及び置換又は非置換ナフチルからなる群から選択される、少なくとも 1 つの置換又は非置換縮合環アリール置換基を有する置換アルキルである、請求項 2 ~ 9 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 13】

R¹は、少なくとも 1 つの置換又は非置換フェニル置換基を有する置換アルキルである、請求項 2 ~ 9 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 14】

R²は、水素、置換若しくは非置換アルキル基、置換若しくは非置換ヘテロアルキル基、置換若しくは非置換シクロアルキル基、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル基、置換若しくは非置換アリール基、置換若しくは非置換縮合環アリール基、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール基である、請求項 2 に記載の使用。

【請求項 15】

R²は、置換又は非置換ピリジル、置換又は非置換ピリダジニル、置換又は非置換ピリミジニル、置換又は非置換チエニル、及び置換又は非置換フリルからなる群から選択される、置換又は非置換ヘテロアリールである、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 16】

R²は、置換若しくは非置換アルキル基、置換若しくは非置換シクロアルキル基、又は置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル基である、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 17】

R²は、置換又は非置換モルホリニル、置換又は非置換オキサニル、及び置換又は非置換オキセタニルからなる群から選択される、置換又は非置換ヘテロシクロアルキルである、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 18】

R²は、置換又は非置換ベンゾジオキシニル、及び置換又は非置換ナフチルからなる群から選択される、置換又は非置換縮合環アリールである、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 19】

R²は、置換又は非置換フェニル基である、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 20】

化合物が、下記表に記載の化合物のいずれかである、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の使用。

1 - (5 - [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ - 3 - (1 - [5 - (ジメチルアミノ) ナフタレン - 1 - イル] スルホニルピペリジン - 4 - イル) - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロパン - 1 - オン
1 - (5 - [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ - 4 - フルオロ - 3 - (5 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパン - 1 - オン
1 - (5 - [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ - 4 - フルオロ - 3 - (オキサソ - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパン - 1 - オン
1 - (5 - [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ - 4 - フルオロ - 3 - (オキサソ - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロパン - 1 - オン
1 - (5 - [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ - 4 - フルオロ - 3 - (オキサソ - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - メ

トキシ-2, 2-ジメチルプロパン-1-オン
1-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-4-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2, 2-ジメチルプロパン-1-オン
1-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-4-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メトキシ-2-メチルプロパン-1-オン
1-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-4-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパン-1-オン
1-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-4-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロパン-1-オン
1-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-4-フルオロ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)-2, 2-ジメチルプロパン-1-オン
1-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-4-フルオロ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-1-オン
1-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-4-フルオロ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メトキシ-2-メチルプロパン-1-オン
1-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-4-フルオロ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(2-メトキシエトキシ)-2, 2-ジメチルプロパン-1-オン
1-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-4-フルオロ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパン-1-オン
1-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-4-フルオロ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロパン-1-オン
1-[4-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2, 2-ジメチルプロパノイル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]ピロリジン-2-オン
1-[4-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾダイオキシ-5-カルボニル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]ピロリジン-2-オン
1-[4-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-4-フルオロ-1-(2-メトキシベンゾイル)-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]-2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-オール

1- [4- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-4-フルオロ-1- (2-メトキシベンゾイル) -1H-ピラゾール-3-イル) フェニル] ピロリジン-2-オン
1- [4- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-4-フルオロ-1- (フラン-3-カルボニル) -1H-ピラゾール-3-イル) フェニル] ピロリジン-2-オン
1- [5- (ベンジルアミノ) -4-フルオロ-3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル] -2, 2-ジメチルプロパン-1-オン
1- [5- (ベンジルアミノ) -4-フルオロ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル] -2, 2-ジメチルプロパン-1-オン
1-ベンゾイル-N- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] -4-フルオロ-3- (オキサソ-4-イル) -1H-ピラゾール-5-アミン
1-ベンゾイル-N- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] -4-フルオロ-5- (オキサソ-4-イル) -1H-ピラゾール-3-アミン
2- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-4-フルオロ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-カルボニル) フェニル5- (ジメチルアミノ) ナフタレン-1-スルホネート
4- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-4-フルオロ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-カルボニル) フェニル5- (ジメチルアミノ) ナフタレン-1-スルホネート
4- [4- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- (2, 2-ジメチルプロパノイル) -4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-イル) フェニル] モルホリン-3-オン
6- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- (2, 2-ジメチルプロパノイル) -4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-イル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オン
6- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-4-フルオロ-1- (2-メトキシベンゾイル) -1H-ピラゾール-3-y1) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オール
6- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-4-フルオロ-1- (2-メトキシベンゾイル) -1H-ピラゾール-3-y1) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オン
N- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] -1- (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾダイオキシソ-5-カルボニル) -4-フルオロ-3- (オキサソ-4-イル) -1H-ピラゾール-5-アミン
N- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] -1- (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾダイオキシソ-5-カルボニル) -4-フルオロ-3- (ピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-5-アミン
N- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] -1- (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾダイオキシソ-5-カルボニル) -4-フルオロ-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン

N- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] -1- (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾダイオキシ-5-カルボニル) -4-フルオロ-5- (オキサン-4-イル) -1H-ピラゾール-3-アミン
N- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] -1- (2, 4-ジメトキシベンゾイル) -4-フルオロ-3- (オキサン-4-イル) -1H-ピラゾール-5-アミン
N- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] -1- (2, 4-ジメトキシベンゾイル) -4-フルオロ-3- (ピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-5-アミン
N- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] -1- (2, 4-ジメトキシベンゾイル) -4-フルオロ-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
N- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] -1- (2, 4-ジメトキシベンゾイル) -4-フルオロ-5- (オキサン-4-イル) -1H-ピラゾール-3-アミン
N- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] -3- (1- {[5- (ジメチルアミノ) ナフトレン-1-イル] スルホニル} ピペリジン-4-イル) -4-フルオロ-1- (2-メトキシベンゾイル) -1H-ピラゾール-5-アミン
N- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] -4-フルオロ-1- (2-メトキシベンゾイル) -3- (オキサン-4-イル) -1H-ピラゾール-5-アミン
N- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] -4-フルオロ-1- (2-メトキシベンゾイル) -3- (ピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-5-アミン
N- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] -4-フルオロ-1- (2-メトキシベンゾイル) -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-5-アミン
N- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] -4-フルオロ-1- (2-メトキシベンゾイル) -3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
N- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] -4-フルオロ-1- (2-メトキシベンゾイル) -5- (オキサン-4-イル) -1H-ピラゾール-3-アミン
N- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] -4-フルオロ-1- (3-メチルオキセタン-3-カルボニル) -3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
N- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] -4-フルオロ-1- (4-メチルオキサン-4-カルボニル) -3- (オキサン-4-イル) -1H-ピラゾール-5-アミン
N- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] -4-フルオロ-1- (4-メチルオキサン-4-カルボニル) -3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
N- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] -4-フルオロ-1- (フラン-3-カルボニル) -3- (オキサン-4-イル) -1H-ピラゾール-5-アミン

N- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] -4-フルオロ-1- (フラン-3-カルボニル) -3- (ピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-5-アミン
N- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] -4-フルオロ-1- (フラン-3-カルボニル) -3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
N- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] -4-フルオロ-1- [4- (2-メトキシエトキシ) ベンゾイル] -3- (オキサソ-4-イル) -1H-ピラゾール-5-アミン
N- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] -4-フルオロ-1- [4- (モルホリン-4-イル) ベンゾイル] -3- (オキサソ-4-イル) -1H-ピラゾール-5-アミン
N- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] -4-フルオロ-3- (オキサソ-4-イル) -1- (チオフェン-3-カルボニル) -1H-ピラゾール-5-アミン
N- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] -5- (1- {[5- (ジメチルアミノ) ナフタレン-1-イル] スルホニル} ピペリジン-4-イル) -4-フルオロ-1- (2-メトキシベンゾイル) -1H-ピラゾール-3-アミン
N- [4- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-4-フルオロ-3- (ピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-1-カルボニル) フェニル] -5- (ジメチルアミノ) ナフタレン-1-スルホンアミド
N- [4- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-4-フルオロ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-カルボニル) フェニル] -5- (ジメチルアミノ) ナフタレン-1-スルホンアミド
N-ベンジル-4-フルオロ-1- (2-メトキシベンゾイル) -3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-5-アミン
N-ベンジル-4-フルオロ-1- (2-メトキシベンゾイル) -3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
[1- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-4-フルオロ-3- (オキサソ-4-イル) -1H-ピラゾール-1-カルボニル) シクロプロピル] メタノール
[1- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-4-フルオロ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-カルボニル) シクロプロピル] メタノール

【請求項 2 1】

前記疾患又は障害が、血栓疾患、血餅による血栓を伴う疾患または障害である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 2 2】

血栓疾患は、急性冠症候群、血栓症、静脈血栓塞栓症、動脈血栓塞栓症、心原性血栓塞栓症、及び播種性血管内凝固である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 2 3】

前記疾患又は障害が血餅による血栓を伴う、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 2 4】

前記疾患又は障害が線維症、アルツハイマー病、多発性硬化症、疼痛、及びがんからなる群から選択される 1 以上である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 2 5】

前記疾患又は障害が肺線維症である、請求項 2 4 に記載の使用。

【請求項 2 6】

前記化合物がトロンピンを阻害することにより作用する、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 27】

前記化合物が血液凝固を阻害する、請求項 1 に記載の使用。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 1
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3
A 6 1 K 31/415 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/415	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	
	C 0 7 D 409/12	

1 . P L U R O N I C

2 . T W E E N

- (72)発明者 ショート, ケヴィン, マイケル
 アメリカ合衆国 9 4 5 3 8 カリフォルニア州, フレモント, カトーロード 4 8 8 2 0, ス
 イート 1 0 0 ビー
- (72)発明者 ファム, サン, ミン
 アメリカ合衆国 9 4 5 3 8 カリフォルニア州, フレモント, カトーロード 4 8 8 2 0, ス
 イート 1 0 0 ビー
- (72)発明者 ウィリアムズ, デイヴィッド, チャールズ
 アメリカ合衆国 9 4 5 3 8 カリフォルニア州, フレモント, カトーロード 4 8 8 2 0, ス
 イート 1 0 0 ビー

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB09 CC92 DD22 EE01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 GA02 GA04 GA07 GA08 MA01 MA04
 MA17 MA22 MA23 MA28 MA31 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52
 MA55 MA60 MA63 MA66 NA14 ZA02 ZA08 ZA16 ZA31 ZA45
 ZA54 ZB26 ZC41