

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4860698号
(P4860698)

(45) 発行日 平成24年1月25日(2012.1.25)

(24) 登録日 平成23年11月11日(2011.11.11)

(51) Int. Cl. F I
C 0 7 D 4 0 9 / 1 2 (2 0 0 6 . 0 1) C O 7 D 4 0 9 / 1 2 C S P
A 6 1 K 3 1 / 4 0 2 5 (2 0 0 6 . 0 1) A 6 1 K 3 1 / 4 0 2 5
A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 6 (2 0 0 6 . 0 1) A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 6
A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 9 (2 0 0 6 . 0 1) A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 9
A 6 1 K 3 1 / 4 9 7 (2 0 0 6 . 0 1) A 6 1 K 3 1 / 4 9 7

請求項の数 12 (全 49 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-528494 (P2008-528494)
 (86) (22) 出願日 平成18年8月28日 (2006. 8. 28)
 (65) 公表番号 特表2009-507001 (P2009-507001A)
 (43) 公表日 平成21年2月19日 (2009. 2. 19)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/065732
 (87) 国際公開番号 W02007/025949
 (87) 国際公開日 平成19年3月8日 (2007. 3. 8)
 審査請求日 平成20年4月28日 (2008. 4. 28)
 (31) 優先権主張番号 05107992.9
 (32) 優先日 平成17年9月1日 (2005. 9. 1)
 (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・
 グレンツァーヘルストラツセ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

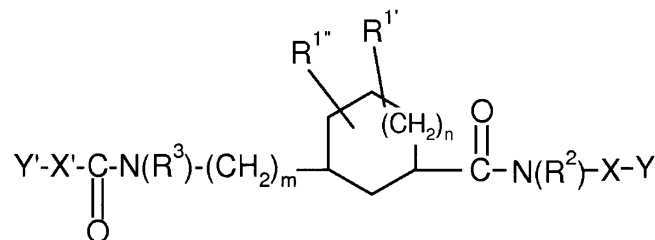
(54) 【発明の名称】 因子X a阻害剤としての新規なシクロアルカンカルボキシアミド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



(I)

[式中、

R^{1'} はシアノ、C₃-₇シクロアルキル、C₁-₆アルコキシ、ヒドロキシ、C₁-₆アルコキシ、ハロC₁-₆アルコキシ、ヒドロキシ、C₂-₆アルコキシ、モノ-もしくはジ-C₁-₆アルキル置換アミノ、(C₁-₆アルキルスルホニル)(C₁-₆アルキル)アミノ、またはピロリジニルであり；

R^{1''} は、水素であり；

R² は、水素であり；

R³ は、水素であり；

X は、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、およびシアノからなる群から選択される置換基 1 個で場合により置換された、フェニレンであり；

X¹ は、ハロゲン原子 1 個以上で場合により置換された、チエニレンであり；

Y は、ピリジル、ピラジニル、モルホリニルまたはピロリジニルであり、前記ピリジル、ピラジニル、モルホリニルおよびピロリジニルの炭素原子 1 個が、カルボニル基で置き換えられており；

Y¹ は、水素であり；

m は、0 または 1 であり；

n は、0 である] で示される化合物、または薬学的に許容され得る塩。

10

【請求項 2】

X が、ハロゲンおよび C₁ - 6 アルキルからなる群から選択される置換基 1 個で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 記載の化合物。

【請求項 4】

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炭素原子 1 個が、カルボニル基で置き換えられている、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

20

【請求項 5】

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 ~ 4 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 6】

Y¹ - X¹ が、5 - クロロ - 2 - チエニルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 7】

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1S, 2S, 4R) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチル } - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1S, 2S, 4S) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチル } - アミド、

30

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1S, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [4 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - フェニルカルバモイル] - シクロペンチル } - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1S, 2S, 4R) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチル } - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1S, 2S, 4R) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2H - ピラジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチル } - アミド、

40

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1S, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [4 - (2 - オキソ - 2H - ピラジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - シクロペンチル } - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1S, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [2 - メチル - 4 - (2 - オキソ - 2H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - シクロペンチル } - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1S, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [4 - (2 - オキソ - 2H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - シクロペンチル } - アミド、

50

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 S , 2 S , 4 R) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチル } - アミド、

チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 S , 2 S , 4 R) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチル } - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 S , 2 S , 4 R) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - メトキシ - シクロペンチル } - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 S , 2 S , 4 S) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - メトキシ - シクロペンチル } - アミド、

10

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 S , 2 S , 4 R) - 2 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - シクロペンチル } - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 S , 2 S , 4 S) - 2 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - シクロペンチル } - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 S , 2 S , 4 R) - 2 - エトキシ - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - シクロペンチル } - アミド、

20

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 S R , 2 R S , 4 S R) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチルメチル } - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 R S , 2 S R , 4 S R) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチルメチル } - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 R , 2 S , 4 S) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチルメチル } - アミド、

30

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 S , 2 R , 4 R) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチルメチル } - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 R S , 2 S R , 4 S R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [4 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - フェニルカルバモイル] - シクロペンチルメチル } - アミド、

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 R S , 2 S R , 4 S R) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 H - ピラジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチルメチル } - アミド、又は

5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 R S , 2 S R , 4 S R) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチルメチル } - アミド

40

である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の化合物および薬学的に許容され得る賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 9】

治療活性物質として使用される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 10】

血栓症、動脈血栓、静脈血栓、深部静脈血栓、末梢動脈塞栓症、不安定狭心症、心筋梗

50

塞、冠動脈疾患、肺塞栓、心房細動による卒中、炎症、動脈硬化、血栓溶解治療もしくは再狭窄に関連する急性血管閉塞、および/または腫瘍からなる群より選択される、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 ~ 7 のいずれか記載の化合物。

【請求項 1 1】

血栓症、動脈血栓、静脈血栓、深部静脈血栓、末梢動脈塞栓症、不安定狭心症、心筋梗塞、冠動脈疾患、肺塞栓、心房細動による卒中、炎症、動脈硬化、血栓溶解治療もしくは再狭窄に関連する急性血管閉塞、および/または腫瘍からなる群より選択される、凝固因子 X a に関連する疾患の治療および/または予防的処置用の医薬を製造するための、請求項 1 ~ 7 のいずれか記載の化合物の使用。

10

【請求項 1 2】

血栓症、動脈血栓、静脈血栓、深部静脈血栓、末梢動脈塞栓症、不安定狭心症、心筋梗塞、冠動脈疾患、肺塞栓、心房細動による卒中、炎症、動脈硬化、血栓溶解治療もしくは再狭窄に関連する急性血管閉塞、および/または腫瘍からなる群より選択される、凝固因子 X a に関連する疾患の治療および/または予防的処置用の、請求項 8 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

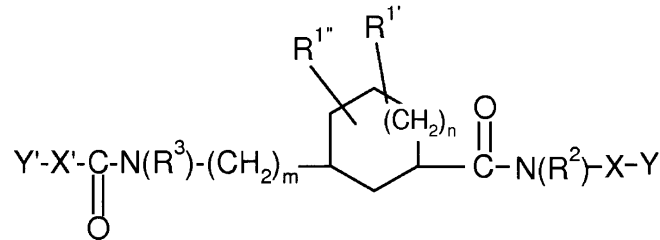
【0001】

本発明は、式 (I) :

20

【0002】

【化 6】



(I)

30

【0003】

[式中、

R^{1'} は、カルボキシル、シアノ、C₁~6 アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C₁~6 アルキル-NH-C(O)-、N(C₁~6 アルキル)(ヒドロキシ C₁~6 アルキル)-C(O)-、C₁~6 アルキル-NH-C(O)-、ハロ C₁~6 アルキル-NH-C(O)-、C₃~7 シクロアルキル-C₁~6 アルキル-NH-C(O)-、C₃~7 シクロアルキル-C₁~6 アルキル、C₃~7 シクロアルキル-C₁~6 アルコキシ、ヒドロキシ C₁~6 アルキル-、ヒドロキシ、C₁~6 アルコキシ、C₁~6 アルコキシ-C₁~6 アルキル-、ハロ C₁~6 アルコキシ-C₁~6 アルキル-、ハロ C₁~6 アルキル、ハロ C₁~6 アルコキシ、ヘテロシクリル-C₁~6 アルキル-、C₁~6 アルキル-スルホニルアミノ-C₁~6 アルキル-、(C₁~6 アルキル-スルホニル)(C₁~6 アルキル)アミノ-C₁~6 アルキル-、C₁~6 アルキル-カルボニルアミノ-C₁~6 アルキル-、ヒドロキシ-C₂~6 アルコキシ-、アミノ、モノ-もしくはジ-C₁~6 アルキル置換アミノ、モノ-もしくはジ-C₁~6 アルキル置換アミノ-C₁~6 アルキル-、モノ-もしくはジ-ハロ C₁~6 アルキル置換アミノ、C₃~7 シクロアルキルアミノ-C₁~6 アルキル-、ヘテロシクリルアミノ-C₁~6 アルキル-、(C₃~7 シクロアルキル)(C₁~6 アルキル)アミノ-C₁~6 アルキル-、(ヘテロシクリル)(C₁~6 アルキル)アミノ-C₁~6 アルキル-、C₁~6 アルキル-スルホニルアミノ-、C₁~6 アルキル-カルボニルアミノ-、(C₁~6 アルキルカルボニル)

40

50

(C_{1-6} アルキル) アミノ -、(C_{1-6} アルコキシ - カルボニル) (C_{1-6} アルキル) アミノ -、(C_{1-6} アルキルスルホニル) (C_{1-6} アルキル) アミノ -、ヘテロシクリル、ハロゲン化ヘテロシクリル (前記ヘテロシクリルの炭素原子 1 または 2 個は、カルボニル基で場合により置き換えられている)、ハロゲン、(C_{1-6} アルキル - カルボニル) (C_{1-6} アルキル) アミノ - C_{1-6} アルキル -、 C_{1-6} アルキル - O - CO - NH -、 C_{1-6} アルキル - O - CO - NH - C_{1-6} アルキル -、 C_{1-6} アルキル - NH - CO - NH -、 C_{1-6} アルキル - NH - CO - NH - C_{1-6} アルキル -、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリール - C_{1-6} アルコキシ、ヘテロアリール - C_{1-6} アルコキシ、または $NR'R'' - C_{1-6}$ アルキル - (式中、 R' および R'' は、結合する窒素原子と一緒にあって、炭素原子を 1 ~ 6 個含むラクタムを形成している) であり；

$R^{1'}$ は、水素であるか、あるいは

$R^{1'}$ および $R^{1''}$ は、結合する同一の炭素原子と一緒にあって、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=CH_2)$ 、 C_{3-7} シクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成しており、前記ヘテロシクリルの炭素原子 1 または 2 個は、カルボニル基で場合により置き換えられており；

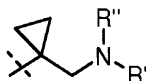
R^2 は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^3 は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

X および X^1 は、独立して、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は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、 $-N(R')$ - CO - (フッ素原子 1 個以上で場合により置換された C_{1-6} アルキル) (式中、 R' は、水素、 C_{1-6} アルキルまたはフルオロ C_{1-6} アルキルである)、 $-N(R')$ - CO - O - (フッ素原子 1 個以上で場合により置換された C_{1-6} アルキル) (式中、 R' は、水素、 C_{1-6} アルキルまたはフルオロ C_{1-6} アルキルである)、 $-N(R')$ - CO - N(R'') (R'') (式中、 R' 、 R'' および R''' は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキルまたはフルオロ C_{1-6} アルキルである)、 $-C(O) - N(R')$ (R'') (式中、 R' および R'' は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキルもしくはフルオロ C_{1-6} アルキルであるか、または R' および R'' が、結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成している)、 $-NR'R''$ (式中、 R' および R'' は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキルもしくはフルオロ C_{1-6} アルキルであるか、または R' および R'' が、結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成している)、

【0004】

【化7】

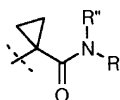


【0005】

(式中、 R' および R'' は、独立して、 C_{1-6} アルキルもしくはフルオロ C_{1-6} アルキルであるか、または R' および R'' が、結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成している)、

【0006】

【化8】



【0007】

(式中、 R' および R'' は、独立して、 C_{1-6} アルキルもしくはフルオロ C_{1-6} アルキルであるか、または R' および R'' が、結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロ

10

20

30

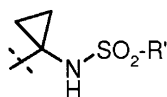
40

50

シクリルを形成している)、

【0008】

【化9】

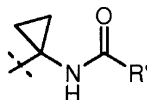


【0009】

(式中、R'は、フルオロC₁₋₆アルキルである)、および

【0010】

【化10】



【0011】

(式中、R'は、フルオロC₁₋₆アルキルである)からなる群から独立して選択される置換基1個以上で場合により置換されており、前記ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンの炭素原子1または2個が、カルボニル基で場合により置き換えられており;

Yは、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、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、フッ素原子1個以上で場合により置換されたC₁₋₆アルキル、フッ素原子1個以上で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アルキル置換アミノ(式中、C₁₋₆アルキルは、フッ素原子1個以上で場合により置換されている)、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル置換アミノC₁₋₆アルキル(式中、C₁₋₆アルキルは、フッ素原子1個以上で場合により置換されている)、-SO₂-C₁₋₆アルキル(式中、C₁₋₆は、フッ素原子1個以上で場合により置換されている)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₆アルキル(式中、C₁₋₆アルキルは、フッ素原子1個以上で場合により置換されている)、および-SO₂-N(C₁₋₆アルキル)₂(式中、C₁₋₆アルキルは、フッ素原子1個以上で場合により置換されている)からなる群から独立して選択される置換基1個以上で場合により置換されており、前記ヘテロアリールおよびヘテロシクリルの炭素原子1または2個は、カルボニル基で場合により置き換えられており;

Y¹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、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、フッ素原子1個以上で場合により置換されたC₁₋₆アルキル、フッ素原子1個以上で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アルキル置換アミノ(式中、C₁₋₆アルキルは、フッ素原子1個以上で場合により置換されている)、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル置換アミノC₁₋₆アルキル(式中、C₁₋₆アルキルは、フッ素原子1個以上で場合により置換されている)、-SO₂-C₁₋₆アルキル(式中、C₁₋₆は、フッ素原子1個以上で場合により置換されている)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₆アルキル(式中、C₁₋₆アルキルは、フッ素原子1個以上で場合により置換されている)、および-SO₂-N(C₁₋₆アルキル)₂(式中、C₁₋₆アルキルは、フッ素原子1個以上で場合により置換されている)からなる群から独立して選択される置換基1個以上で場合により置換されており、前記ヘテロアリールおよびヘテロシクリルの炭素原子1または2個は、カルボニル基で場合により置換されており;

mは、0または1であり;

nは、0または1である]で示される新規なシクロアルカンカルボキサミドに関する。

【0012】

更に本発明は、上記化合物の製造方法および製造用の中間体、そのような化合物を含む

10

20

30

40

50

医薬製剤、医薬製剤の製造のためのこれらの化合物の使用、ならびにその中間体の製造方法に関する。

【0013】

式(I)で示される化合物は、活性化合物であり、凝固因子Xaを阻害する。これらの化合物は、結果として血液凝固に影響を与える。それゆえそれらは、トロンビンの形成を阻害し、血栓症、とりわけ動脈および静脈血栓、深部静脈血栓、末梢動脈塞栓症(PAOD)、不安定狭心症、心筋梗塞、冠動脈疾患、肺塞栓、心房細動による卒中(脳血栓)、炎症および動脈硬化などの治療および/または予防に用いることができる。それらは、例えば、経管冠動脈形成術(PTCA)または冠動脈もしくは末梢動脈のバイパス移植の後の、血栓溶解治療もしくは再狭窄に関連する急性血管閉塞の処置、および長期血液透析患者における血管進入開通性(vascular access patency)の保持において潜在的に利益を有する。本発明の因子Xa阻害剤は、異なる作用機序の抗凝固剤、血小板凝集阻害剤、または血栓溶解剤との併用療法の一部を形成してもよい。更にこれらの化合物は、腫瘍細胞における効果を有しており、転移を予防する。それゆえそれらは、抗腫瘍剤として用いることもできる。

10

【0014】

因子Xaの別の阻害剤が、過去に、トロンビンの形成を阻害するため、そして関連の疾患を処置するために示唆された。しかし、改善された薬理学的性質(例えば、トロンピンへの改善された選択性)を示す新規な因子Xa阻害剤が依然として求められている。

【0015】

本発明は、因子Xa阻害剤である、式(I)で示される新規な化合物を提供する。本発明の化合物は、意外にも、凝固因子Xaを阻害し、当該技術分野で既知の他の化合物と比較して改善された薬理学的性質も示す。

20

【0016】

他に断りがなければ、本明細書の発明を記載するために用いた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、以下の定義を示す。

【0017】

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、塩素および臭素が好ましく、フッ素および塩素がより好ましい。

【0018】

単独かまたは他の基と一緒に用いられる用語「C₁₋₆アルキル」は、炭素原子を1~6個有する分枝鎖または直鎖一価アルキル基を意味する。この用語は、更に、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-ブチルなどの基を例とする。C₁₋₄アルキルが、より好ましい。

30

【0019】

用語「ハロC₁₋₆アルキル」は、塩素、フッ素および臭素からなる群から独立して選択される同一または異なるハロゲン原子1個以上により置換されたC₁₋₆アルキル、例えばCF₃を意味する。

【0020】

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

40

【0021】

用語「ヒドロキシC₁₋₆アルキル」は、ヒドロキシ基1個以上、好ましくはヒドロキシ基1個により置換されたC₁₋₆アルキルを意味する。

【0022】

単独かまたは他の基と一緒に用いられる用語「C₃₋₇シクロアルキル」は、環炭素が3~7個の飽和一価環式炭化水素基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシルを意味する。

【0023】

単独か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

50

- (式中、R' は、C₁ ~ 6 アルキルである) を意味する。

【0024】

用語「アリール」は、フェニルまたはナフチルを意味する。

【0025】

用語「アリーレン」は、二価アリール基を意味する。

【0026】

単独か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。

【0027】

単独か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、環原子を3 ~ 8個有し、環原子の1または2個がN、O、またはS(O)_n (式中、nは、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である、非芳香族単環または二環基を意味する。

10

【0028】

単独か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、先に定義した二価ヘテロシクリル基を意味する。

【0029】

単独か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、環原子を5 ~ 12個有し、N、O、およびSから選択される環ヘテロ原子1、2または3個と、Cである残りの環原子とを含む芳香族環を少なくとも1個有する単環または二環基を意味し、ヘテロアリール基の結合点が芳香環上にあるものと理解する。

20

【0030】

単独か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、先に定義した二価ヘテロアリール基を意味する。

【0031】

定義を先に示した化学基の好ましい基は、実施例に具体的に例示されたそれらのものである。

【0032】

式(I)で示される化合物は、薬学的に許容され得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得る塩の例は、式(I)で示される化合物の、生理学的適合性のある鉱酸(例えば、塩酸、硫酸、亜硫酸、またはリン酸)、または有機酸(例えば、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)との塩である。用語「薬学的に許容され得る塩」は、そのような塩を指す。COOH基が存在する式(I)で示される化合物は、更に、塩基と塩を形成することができる。そのような塩の例は、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、およびアンモニウム塩、例えば、Na⁺、K⁺、Ca²⁺、およびトリメチルアンモニウム塩である。用語「薬学的に許容され得る塩」は、そのような塩も指す。上記の酸付加塩が、好ましい。

30

【0033】

「任意の」または「場合により」は、続いて記載される事象または状況が起こる必要がなく、その記述が、事象または状況が起こる例と起こらない例と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、アルキルが存在する必要がなく、その記述が、アリール基がアルキル基で置換された状況とアリール基がアルキル基で置換されていない状況とを含むことを意味する。

40

【0034】

「薬学的に許容され得る賦形剤」は、一般に、安全で非毒性であり、生物学的にも他に關しても不適切でなく、医薬組成物を製造するのに有用な賦形剤を意味し、獣医学的使用およびヒトの薬学的使用にも許容され得る賦形剤を包含する。明細書および特許請求の範囲で用いられる「薬学的に許容され得る賦形剤」は、そのような賦形剤1種以上を包含する。

50

【 0 0 3 5 】

同じ分子式を有するが、原子の結合の性質もしくは順序、または空間における原子の配列が異なる化合物は、「異性体」と呼ばれる。空間における原子の配列が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。互いに鏡像でない立体異性体は、「ジアステレオマー」と呼ばれ、互いに重ね合わせることでできない鏡像であるそれらは、「鏡像体」と呼ばれる。化合物が不斉中心を有する場合、例えば、炭素原子が4個の異なる基に結合していれば、一对の鏡像体が可能である。鏡像体は、不斉中心の絶対配置によって特徴づけられ、Cahn、Ingold、およびPrelogのR - およびS - 順位則、または分子が偏光の平面を回転する方法で記載され、右旋性または左旋性（それぞれ（+）または（-）-異性体）と呼ばれる。キラル化合物は、単独の鏡像体またはその混合物のいずれかとして存在することができる。同じ割合の鏡像体を含む混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。

10

【 0 0 3 6 】

式（I）で示される化合物は、不斉中心を1個以上有することができる。他に断りがなければ、明細書および特許請求の範囲内の個々の化合物の説明または命名は、単独の鏡像体およびその混合物、またはそのラセミ体、その他を包含するものとする。立体化学の決定および立体異性体の分離の方法は、当該技術分野で公知である（"Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992のChapter 4の議論を参照）。

【 0 0 3 7 】

本発明の最も広い定義を先に記載したが、式（I）で示される特定の化合物が好ましい。

20

【 0 0 3 8 】

ii) 本発明の別の好ましい化合物は、

$R^{1'}$ が、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシまたはフルオロ C_{1-6} アルコキシであり；

$R^{1''}$ が、水素であり；

X が、フェニレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンであり、前記フェニレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクリレンが、 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から独立して選択される置換基1個以上で場合により置換されており；

30

Y が、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、 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から独立して選択される置換基1個以上で場合により置換されており、前記ヘテロアリールおよびヘテロシクリルの炭素原子1または2個が、カルボニル基で場合により置き換えられており；

$Y^{1-X^{1'}}$ が、フェニレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンを形成しており、前記フェニレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクリレンが、 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から独立して選択される置換基1個以上で場合により置換されており；

n が、0である、

40

式（I）で示される化合物である。

【 0 0 3 9 】

ii) 本発明の別の好ましい化合物は、X が、ハロゲンおよび C_{1-6} アルキルからなる群から選択される置換基1、2または3個、好ましくは1個で場合により置換された1,4-フェニレンである、式（I）で示される化合物である。2-フルオロ-1,4-フェニレンが、Xとしてより好ましい。

【 0 0 4 0 】

iii) 本発明の別の好ましい化合物は、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、環原子6個の単環基であり、環原子の1または2個が、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

50

り、前記ヘテロアールおよびヘテロシクリルの炭素原子1個が、カルボニル基で置き換えられている、式(I)で示される化合物である。Yは、好ましくはピリジル、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炭素原子1個が、カルボニル基で置き換えられている。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-モルホリニルがより好ましく、特に2-オキソ-1-ピリジルが好ましい。

【0041】

iv) 本発明の別の好ましい化合物は、 $Y^1 - X^1 -$ が、ハロゲン原子1個以上で場合により置換されたヘテロアールを形成している、式(I)で示される化合物である。 $Y^1 - X^1$ により形成されたヘテロアールは、好ましくは環原子の1または2個がSであり、残りの環原子がCである、環原子が5または6個の単環基、より好ましくはチエニルである。5-クロロ-2-チエニルが、特に好ましい。

10

【0042】

v) 本発明の別の好ましい化合物は、 Y^1 が、水素である、式(I)で示される化合物である。

【0043】

vi) 本発明の別の好ましい化合物は、 R^2 が、水素である、式(I)で示される化合物である。

【0044】

vii) 本発明の別の好ましい化合物は、 R^3 が、水素である、式(I)で示される化合物である。

20

【0045】

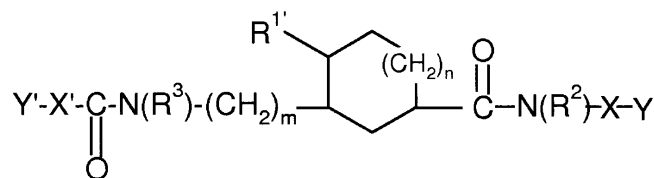
viii) 本発明の別の好ましい化合物は、 $R^{1'}$ が、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシまたはフルオロ C_{1-6} アルコキシであり、好ましくはヒドロキシ、メトキシ、エトキシまたは2,2-ジフルオロエトキシである、式(I)で示される化合物である。

【0046】

ix) 本発明の別の好ましい化合物は、式(Ia)：

【0047】

【化11】



30

(Ia)

【0048】

(式中、 X 、 X^1 、 Y 、 Y^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 R^3 、 m および n は、先に定義したとおりである)で示される化合物である。 X は、好ましくは2-フルオロ-1,4-フェニレンであり、 Y は、好ましくは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-モルホリニルであり、特に2-オキソ-1-ピリジルであり、 $Y^1 - X^1$ は、好ましくは5-クロロ-2-チエニルを形成しており、 n は、好ましくは0であり、 $R^{1'}$ は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシまたはフルオロ C_{1-6} アルコキシであり、特にヒドロキシ、メトキシ、エトキシまたは2,2-ジフルオロエトキシである。

40

【0049】

x) 本発明の別の好ましい化合物は、 $R^{1''}$ が、水素である、式(I)で示される化合物である。

【0050】

xi) 本発明の特に好ましい化合物は、

50

2 - ヒドロキシ - シクロペンチルメチル} - アミド、
 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 R , 2 S , 4 S) - 4 - [2 - フルオ
 ロ - 4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - ヒ
 ドロキシ - シクロペンチルメチル} - アミド、
 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 S , 2 R , 4 R) - 4 - [2 - フルオ
 ロ - 4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - ヒ
 ドロキシ - シクロペンチルメチル} - アミド、
 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 R S , 2 S R , 4 S R) - 2 - ヒドロ
 キシ - 4 - [4 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - フェニルカルバモイル] - シ
 クロペンチルメチル} - アミド、
 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 R S , 2 S R , 4 S R) - 4 - [2 -
 フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 H - ピラジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] -
 2 - ヒドロキシ - シクロペンチルメチル} - アミド、および
 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 R S , 2 S R , 4 S R) - 4 - [2 -
 フルオロ - 4 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 -
 ヒドロキシ - シクロペンチルメチル} - アミド
 である。

10

【 0 0 5 1 】

本発明の化合物は、例えば、以下に記載する一般的合成手順により製造することができ
 る。

20

【 0 0 5 2 】

一般的合成手順

略語

B O P : 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

B O P - C l : 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

D I P E A : ジイソプロピルエチルアミン

D M A : N , N - ジメチルアセトアミド

D M F : N , N - ジメチルホルムアミド

D M S O : ジメチルスルホキシド

30

E D C I : 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

H O B T : 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール

P y B O P : 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

T E A : トリエチルアミン

T B T U : 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

T F A : トリフルオロ酢酸

T H A : テトラヒドロフラン

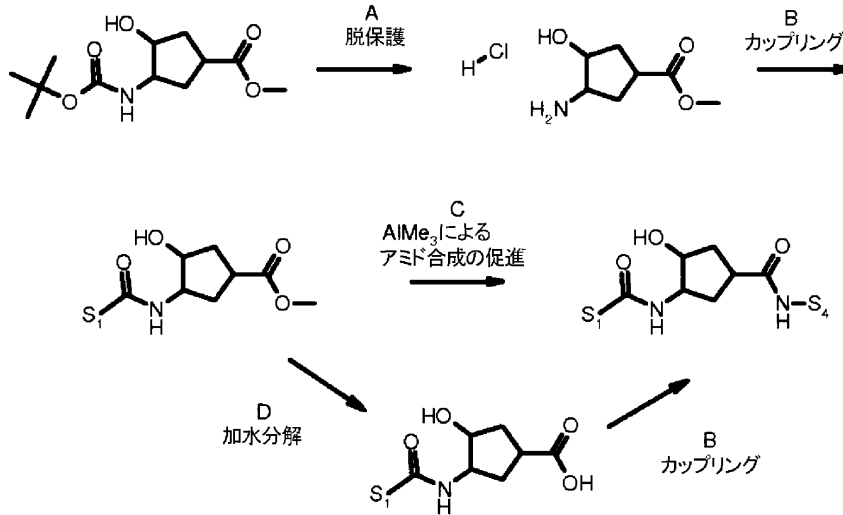
【 0 0 5 3 】

40

ヒドロキシ置換 3 - アミノシクロペンタンカルボキシアミドの合成

【 0 0 5 4 】

【化12】



10

【0055】

S₁ は、Y¹ - X¹ - (式中、X¹ および Y¹ は、先に定義したとおりである) を意味し、S₄ は、- X - Y (式中、X および Y は、先に定義したとおりである) を意味する。

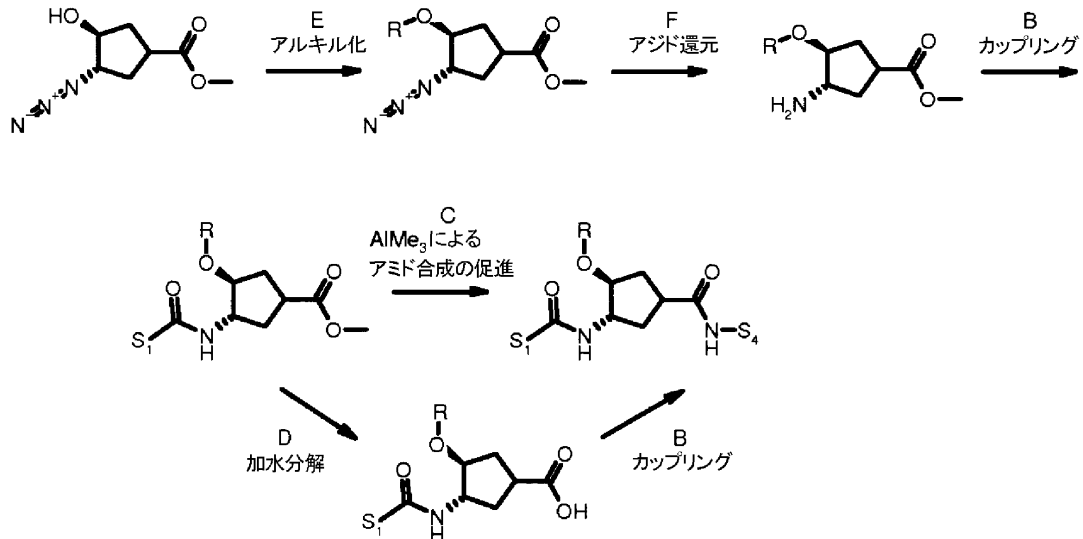
【0056】

アルコキシ置換 3 - アミノシクロペンタンカルボキシアミドの合成

20

【0057】

【化13】



30

【0058】

S₁ は、Y¹ - X¹ - (式中、X¹ および Y¹ は、先に定義したとおりである) を意味し、S₄ は、- X - Y (式中、X および Y は、先に定義したとおりである) を意味する。

40

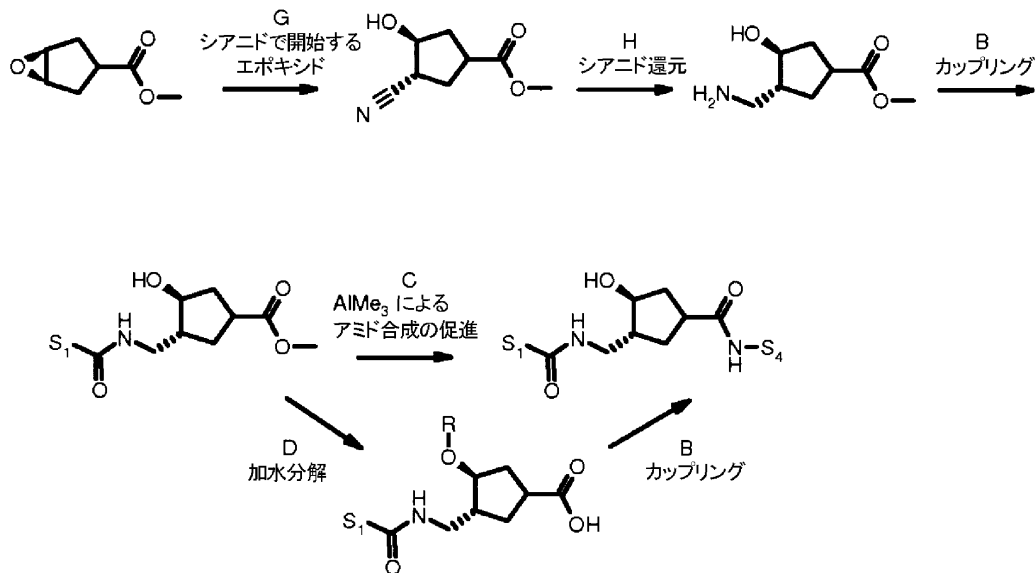
R は、C₁ - 6 アルキルまたはフルオロ C₁ - 6 アルキルを意味する。

【0059】

ヒドロキシ置換 3 - アミノメチルシクロペンタンカルボキシアミドの合成

【0060】

【化14】



10

【0061】

S_1 は、 $Y^1 - X^1 -$ (式中、 X^1 および Y^1 は、先に定義したとおりである) を意味し、 S_4 は、 $-X - Y$ (式中、 X および Y は、先に定義したとおりである) を意味する。
 R は、 C_{1-6} アルキルまたはフルオロ C_{1-6} アルキルを意味する。

20

【0062】

A: Boc 保護アミンの脱保護

溶媒 (例えば、 CH_2Cl_2 、ジオキサンまたは $HOAc$) 中、 $0 \sim 60$ で、鉱酸 (例えば、 HCl 、 HBr 、 H_2SO_4 または H_3PO_4) またはカルボン酸 (例えば、トリフルオロ酢酸) で処理することにより、Boc 保護基の切断を実行する。好ましい条件は、室温でのジオキサン中の $4N HCl$ である。

【0063】

B: アミドカップリング

溶媒 (例えば、 CH_2Cl_2 、DMF、アセトニトリル、THF またはそれらの混合物) 中で、アミドカップリングを実施する。塩基 (例えば、TEA、DIPEA、N-メチルモルホリンなど) の存在下、 $0 \sim 100$ で、アミドカップリング試薬 (例えば、BOP、BOP-Cl、TBTU、EDCI、EDCI/DMAP) および添加剤 (例えば、HOBT、N-ヒドロキシスクシンイミドまたは N-ヒドロキシ-2-ピリドン) により、活性化を実施する。反応時間は、 $1 \sim 72$ 時間の範囲内である。好ましい条件は、DMF、BOP および DIPEA である。

30

【0064】

C: $AlMe_3$ 活性化を利用したカルボン酸エステルからアリアルアミドへの変換

アニリンを溶媒 (例えば、トルエンまたはジオキサン) 中、アルゴン雰囲気下、室温で $1 \sim 3$ 時間、 $AlMe_3$ で予め活性化し、続いて高温 (通常 $90 \sim 110$) で $1 \sim 18$ 時間、そのエステルを処理して、アミドを得る。

40

【0065】

D: カルボン酸エステルの加水分解

エステルを適切な溶媒 (例えば、 $MeOH$ 、 $EtOH$ 、THF、1,4-ジオキサン、水またはそれらの混合物) および塩基 (例えば、 $LiOH$ 、 $NaOH$ 、 KOH 、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 または Cs_2CO_3) に溶解することにより、エステル加水分解を実施する。好ましい条件は、 $EtOH/H_2O$ 中の $NaOH$ である。

【0066】

E: ヒドロキシ基のアルキル化

溶媒 (例えば、トルエン、THF またはアセトニトリル) 中、 $Ag(I)_2O$ で反応を

50

促進することにより、ヒドロキシ基を適切なハロゲン化アルキルでアルキル化することができる。反応を完了まで進めるためには、各溶媒の沸点までの高温、ハロゲン化アルキルの複数回添加および6日までの長期反応時間が必要となろう。

【0067】

あるいはアルコールをDMF中、1時間、水素化ナトリウムで処理して脱プロトン化し、その後、適切なハロゲン化アルキルまたはトリフラートと1~48時間反応させてもよい。

【0068】

F：アジドから対応するアミンへの還元

常圧下での水素化、または溶媒（例えば、MeOH、EtOH、H₂O、ジオキサン、THF、HOAcまたはそれらの混合物）中での触媒（例えば、PtO₂、Pd-Cまたはラネーニッケル）を用いた移動水素化により、アジドを対応するアミンに変換する。あるいはH₂O/THF中のトリフェニルホスフィンで処理することにより、アジドを対応するアミンに変換してもよい。好ましい条件は、溶媒としてのMeOH中、PtO₂の存在下での水素を用いた水素化である。

【0069】

G：シアニドでのエポキシド開環

極性溶媒（例えば、DMSO、DMF、THF、水またはそれらの混合物）中、添加剤（例えば、LiClO₄、Ti(OiPr)₄、B(OEt)₃またはHCl）を用いて、シアニド塩（例えば、LiCN、NaCNまたはKCN）と反応させることにより、エポキシドを対応する1,2-シアノヒドリンに変換する。あるいはそれらは、極性不活性溶媒（例えば、CH₂Cl₂またはMeNO₂）中、ルイス酸添加剤（例えば、AlCl₃またはBF₃·OEt₂）を用い、トリメチルシリルシアニドと反応させてもよい。トルエン中のジエチルアルミニウムシアニドを用いて、変換を実行してもよい。後者の条件が好ましい。

【0070】

H：シアニドから対応するアミノメチル誘導体への還元

シアニドを常圧もしくは高圧下で、または触媒（例えば、PtO₂またはPd-C）を用いた移動水素化により水素化するか、あるいは溶媒（例えば、MeOH、EtOH、H₂O、ジオキサン、THF、HOAcまたはそれらの混合物）中、ジボランで還元する。好ましい条件は、溶媒としてのEtOH中、PtO₂の存在下、常圧下での水素を用いた水素化である。

【0071】

先に記載したとおり、式(I)で示される化合物は活性化化合物であり、凝固因子Xaを阻害する。これらの化合物は、結果として、この因子により誘導される血小板活性化と、血漿性血液凝固(plasmatic blood coagulation)の両方に影響を与える。それゆえそれらは、トロンビンの形成を阻害し、血栓症、とりわけ動脈および静脈血栓、深部静脈血栓、末梢動脈塞栓症(PAOD)、不安定狭心症、心筋梗塞、冠動脈疾患、肺塞栓、心房細動による卒中(脳血栓)、炎症および動脈硬化などの治療および/または予防に用いることができる。本発明の化合物は、例えば、経管冠動脈形成術(PTCA)または冠動脈もしくは末梢動脈のバイパス移植の後の、血栓溶解治療もしくは再狭窄に関連する急性血管閉塞の処置、および長期血液透析患者における血管進入開通性の保持において用いることもできる。本発明の因子Xa阻害剤は、異なる作用機序の抗凝固剤、血小板凝集阻害剤、または血栓溶解剤との併用療法の一部を形成してもよい。更にこれらの化合物は、腫瘍細胞における効果を有しており、転移を予防する。それゆえそれらは、抗腫瘍剤として用いることもできる。

【0072】

血栓症、特に動脈または深部静脈血栓の予防および/または治療が、好ましい適応症である。

【0073】

10

20

30

40

50

それゆえ本発明は、先に定義した化合物および薬学的に許容され得る賦形剤を含む医薬組成物にも関する。

【 0 0 7 4 】

同じく本発明は、治療活性物質として、特に、凝固因子 X a に関連する疾患の治療および/または予防用の治療活性物質として、特に、血栓症、動脈血栓、静脈血栓、深部静脈血栓、末梢動脈塞栓症、不安定狭心症、心筋梗塞、冠動脈疾患、肺塞栓、心房細動による卒中、炎症、動脈硬化、血栓溶解治療もしくは再狭窄に関連する急性血管閉塞、および/または腫瘍の治療および/または予防用の治療活性物質として使用される上記化合物を包含する。

【 0 0 7 5 】

別の好ましい実施形態において、本発明は、先に定義した化合物をヒトまたは動物に投与することを含む、凝固因子 X a に関連する疾患の治療および/または予防的処置の方法、特に、血栓症、動脈血栓、静脈血栓、深部静脈血栓、末梢動脈塞栓症、不安定狭心症、心筋梗塞、冠動脈疾患、肺塞栓、心房細動による卒中、炎症、動脈硬化、血栓溶解治療もしくは再狭窄に関連する急性血管閉塞、および/または腫瘍の治療および/または予防的処置の方法に関する。

【 0 0 7 6 】

本発明は、凝固因子 X a に関連する疾患の治療および/または予防的処置、特に、血栓症、動脈血栓、静脈血栓、深部静脈血栓、末梢動脈塞栓症、不安定狭心症、心筋梗塞、冠動脈疾患、肺塞栓、心房細動による卒中、炎症、動脈硬化、血栓溶解治療もしくは再狭窄に関連する急性血管閉塞、および/または腫瘍の治療および/または予防的処置のための先に定義した化合物の使用も包含する。

【 0 0 7 7 】

本発明は、凝固因子 X a に関連する疾患の治療および/または予防的処置、特に、血栓症、動脈血栓、静脈血栓、深部静脈血栓、末梢動脈塞栓症、不安定狭心症、心筋梗塞、冠動脈疾患、肺塞栓、心房細動による卒中、炎症、動脈硬化、血栓溶解治療もしくは再狭窄に関連する急性血管閉塞、および/または腫瘍の治療および/または予防的処置用の医薬を製造するための前記化合物の使用にも関する。そのような医薬は、上記化合物を含む。

【 0 0 7 8 】

式 (I) で示される化合物の製造方法および製造の中間体、ならびにその中間体を製造する方法にも関する。

【 0 0 7 9 】

本発明の化合物による凝固因子 X a の阻害は、本明細書の以降に記載する色原性ペプチド基質の補助により実証することができる。

【 0 0 8 0 】

因子 X a 活性を、以下の条件を用いて最終容量 150 μ l 中でマイクロタイタープレートで分光光度法により測定した：ヒト因子 X a (Enzyme Research Laboratories) の阻害を、200 nM の色原性基質：S - 2222 (Chromogenix AB, Moelndal, Sweden) を用いて、酵素濃度 3 nM でテストした。酵素と基質との反応速度は、時間および酵素濃度の両方に関して直線性であった。阻害物質を DMSO に溶解し、100 μ M までの様々な濃度でテストした。HEPES 100 mM、NaCl 140 mM、PEG 6000 0.1%、および Tween 80 0.02%、pH 7.8 からなる HNP T 緩衝液を用いて、阻害剤を希釈した。ヒト因子 X a による S - 2222 の切断を、405 nm にて室温で 5 分間行った。反応の速度を、7 時点 (1 分) にあてはめた線形回帰の勾配から、オートリーダにより測定した。線形回帰 ($mOD / 分^2$) による直線相の少なくとも 4 時点の勾配により、各阻害剤濃度の初期速度を測定した。見かけ上の解離定数： K_i を、過去に測定した IC_{50} および各 K_m ($K_i = IC_{50} / (1 + S / K_m)$) に基づいて、Cheng and 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 enzyme reaction. Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099-3108.] により計

10

20

30

40

50

算した。少なくとも5種の基質濃度を用いるテスト条件下で、 $0.5 \sim 15 \times K_m$ の範囲で用いた基質の K_m を測定した[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. Biochem 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]によれば、S - 2 2 2の K_m は、 $613 \mu\text{M}$ であった。

【0081】

その上、低分子量物質の活性は、「プロトロンビン時間 (PT)」凝固テストで特徴づけることができる。その物質をDMSO中の10mM溶液として調製し、その後、同じ溶媒で所望の希釈物にする。その後、ヒト血漿0.25ml (108mMクエン酸Na 1 / 10容量で凝固阻止した全血から得た)を、機器専用の試料容器に入れた。その後、各例で、物質 - 希釈系列の各希釈物5 μl を、所定の血漿と混合した。この血漿 / 阻害剤混合物を、37 で2分間インキュベートした。その後、測定容器中の血漿 / 阻害剤混合物 50 μl を、半自動装置 (ACL, Automated Coagulation Laboratory (Instrument Laboratory)) にピペティングした。Dade (登録商標) Innovin (登録商標) (カルシウム緩衝液および合成リン脂質と混合した組換えヒト組織因子、Dade Behring, Inc., Cat. B4212-50) 0.1mlを添加することにより、凝固反応を開始させた。フィブリン架橋結合までの時間を、ACLから光学的に測定した。データを指数回帰にあてはめることにより、PT凝固時間の約2倍になる阻害濃度を決定した (X L f i t)。

【0082】

本発明の化合物は、更に、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) により特徴づけることができる。この凝集テストは、例えば、ACL 300 Coagulation System (Instrumentation Laboratory) 自動分析機で実行することができる。その物質をDMSO中の10mM溶液として調製し、その後、同じ溶媒で所望の希釈物にした。Dade (登録商標) Actin (登録商標) FS Activated PTT試薬 (10×10^{-4} M エラグ酸中の精製大豆ホスファチド、安定化剤および防腐剤、Dade Behring, Inc., Cat. B4218-100) を用いて、テストを実施した。その後、ヒト血漿 (108mMクエン酸Na 1 / 10容量で凝固阻止した全血から得た) 0.25mlに、少なくとも6種の濃度のテスト化合物5 μl を加えた。溶媒中の阻害剤1 / 50容量を含む4 の血漿50 μl を、水中のDade (登録商標) Actin (登録商標) FS Activated PTT試薬50mlと共に37 で3分間インキュベートし、その後、水中の25mM $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 50 μl を添加した。フィブリン架橋結合までの時間を、ACLから光学的に測定した。データを指数回帰にあてはめることにより、APPT凝固時間の約2倍になる阻害濃度を決定した (X L f i t)。

【0083】

本発明の活性化合物の K_i 値は、好ましくは約 $0.001 \sim 50 \mu\text{M}$ 、特に約 $0.001 \sim 1 \mu\text{M}$ である。PT値は、好ましくは約 $0.5 \sim 100 \mu\text{M}$ 、特に約 $0.5 \sim 10 \mu\text{M}$ である。aPTT値は、好ましくは約 $0.5 \sim 100 \mu\text{M}$ 、特に約 $0.5 \sim 10 \mu\text{M}$ である。

【0084】

10

20

30

40

【表 1】

実施例	K_i [μ M] 因子 Xa
実施例 1C	0.015
実施例 5	0.018
実施例 13B	0.006
実施例 15C	0.030

10

【0085】

式 (I) で示される化合物および/またはその薬学的に許容され得る塩は、例えば、経腸投与、非経口投与または局所投与用の医薬製剤の形態で、医薬として用いることができる。それらは、例えば、経口的に（例えば、錠剤、コート錠、ドラジェ、ハードおよびソフトゼラチンカプセル、溶液、エマルションまたは懸濁液の形態で）、経直腸的に（例えば、坐剤の形態で）、非経口的に（例えば、注射溶液もしくは懸濁液、または輸注溶液の形態で）、または局所的に（例えば、軟膏、クリームまたはオイルの形態で）投与することができる。経口投与が好ましい。

20

【0086】

該医薬製剤の製造は、式 (I) で示される上記の化合物および/またはその薬学的に許容され得る塩を、場合により他の薬学的に価値のある物質と配合させて、適切な非毒性不活性の治療適合性固体または液体担体材料、および所望なら通常の医薬アジュバンドと共に薬剤投与形態にすることにより、当業者に知られる手法で実行することができる。

【0087】

適切な担体材料は、無機担体材料だけでなく、有機担体材料もある。つまり、例えば、ラクトース、コーンスターチまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩を、錠剤、コート錠、ドラジェ、およびハードゼラチンカプセル用の担体材料として用いることができる。ソフトゼラチンカプセル用の適切な担体材料は、例えば、植物油、ワックス、脂肪、半固形および液体ポリオールである（しかし、活性成分の性質にもよるが、ソフトゼラチンカプセルの場合、担体が必要ない場合がある）。溶液およびシロップの製造用の適切な担体材料は、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖である。注射溶液用の適切な担体材料は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセリン、および植物油である。坐剤用の適切な担体材料は、例えば、天然油、硬化油、ワックス、脂肪、半液体ポリオールまたは液体ポリオールである。局所製剤用の適切な担体材料は、グリセリド、半合成グリセリド、合成グリセリド、水添油、液体ワックス、液体パラフィン、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、ならびにセルロース誘導体である。

30

40

【0088】

通常安定化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、稠度改良剤、風味改良剤、浸透圧を変動させる塩、緩衝物質、可溶化剤、着色剤、マスキング剤および抗酸化剤が、医薬アジュバンドとして考慮される。

【0089】

式 (I) で示される化合物の投与量は、管理される疾患、患者の年齢および各条件、ならびに投与様式に応じて広い限界内で変動してもよいが、もちろん、個々の症例の各要件に適合させる。成人患者では、日用量 約 1 ~ 1000 mg、特に約 1 ~ 300 mg が考慮される。疾患の重症度および正確な薬物動態プロファイルに応じて、化合物を複数の日用量

50

単位（例えば、1～3用量単位）で投与してもよい。

【0090】

該医薬製剤は、簡便には、式（I）で示される化合物を約1～500mg、好ましくは1～100mg含む。

【0091】

以下の実施例は、本発明をより詳細に例示するものである。しかしそれらは、発明の範囲を限定するものではない。

【0092】

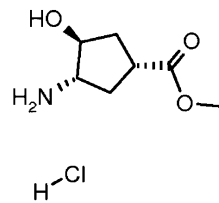
実施例

実施例 1

1 A

【0093】

【化15】



【0094】

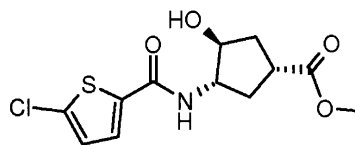
ジオキサン中4M HCl（4ml）中の（1S，2S，4R）-N-Boc-1-アミノ-2-ヒドロキシシクロペンタン-4-カルボン酸メチルエステル（0.2g）の溶液を、アルゴン雰囲気下室温で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、（1R，3S，4S）-3-アミノ-4-ヒドロキシ-シクロペンタンカルボン酸メチルエステル塩酸塩（165mg、幾らかのジオキサン含有）を明褐色のガム状物として得た。MS：160.4（[M+H]⁺）

【0095】

1 B

【0096】

【化16】



【0097】

THF（5ml）中の（1R，3S，4S）-3-アミノ-4-ヒドロキシ-シクロペンタンカルボン酸メチルエステル塩酸塩（160mg）の溶液を、N-エチルジイソプロピルアミン（0.56ml）、5-クロロ-2-チオフェンカルボン酸（160mg）およびBOP（434mg）でアルゴン雰囲気下処理した。混合物はすぐに清澄な明黄色の溶液になり、次に18時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー（シリカゲル；勾配：シクロヘキサン～シクロヘキサン/EtOAc 3：7）により精製して、（1R，3S，4S）-3-[(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-4-ヒドロキシ-シクロペンタン-カルボン酸メチルエステルを無色のガム状物として得た。MS：304.0（[M+H]⁺）

【0098】

1 C

【0099】

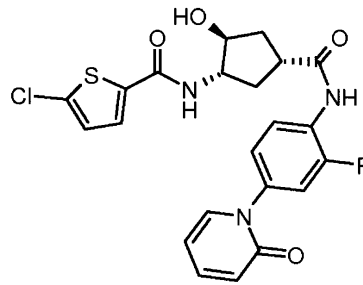
10

20

30

40

【化17】



【0100】

ジオキサン(3ml)中の1-(4-アミノ-3-フルオロ-フェニル)-1H-ピリジン-2-オン(296mg; CAS 536747-52-1、C.F.Biggeら、特許出願WO 2003045912に従って調製)の攪拌懸濁液に、トリメチルアルミニウム溶液(0.72ml; ヘプタン中2M)をアルゴン雰囲気下室温で注意深く加えた。室温で2時間攪拌した後、ジオキサン(3ml)中の(1R, 3S, 4S)-3-[(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-4-ヒドロキシ-シクロペンタン-カルボン酸メチルエステル(110mg)の溶液を加えた。混合物を100℃まで加熱し、その温度での攪拌を24時間続けた。混合物を室温まで冷却し、水(0.8ml)を加えた。15分間攪拌した後、MgSO₄を加え、攪拌をさらに15分間続けた。固体を濾別し、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(シリカゲル; 勾配: CH₂Cl₂ / MeOH 9:1)により単離して、5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸{(1S, 2S, 4R)-4-[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニルカルバモイル]-2-ヒドロキシ-シクロペンチル}-アミド(81mg)を明黄色の固体として得た。

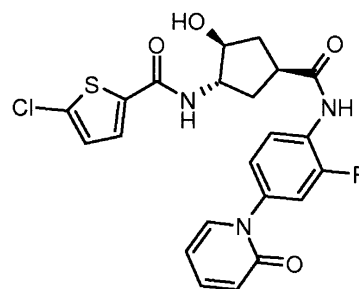
MS: 476.0 ([M+H]⁺)

【0101】

実施例2

【0102】

【化18】



【0103】

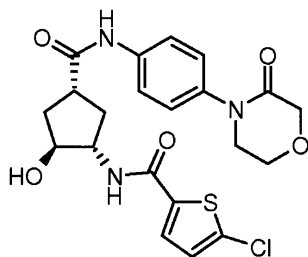
実施例1と同様に、(1S, 2S, 4S)-N-Boc-1-アミノ-2-ヒドロキシシクロペンタン-4-カルボン酸メチルエステル(CAS 321744-19-8)を、5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸{(1S, 2S, 4S)-4-[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニルカルバモイル]-2-ヒドロキシ-シクロペンチル}-アミドに変換した。明黄色の固体。MS 476.0 ([M+H]⁺)

【0104】

実施例3

【0105】

【化 19】



【0106】

10

実施例 1 C と同様に、(1 R, 3 S, 4 S) - 3 - [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - 4 - ヒドロキシ - シクロペンタンカルボン酸メチルエステル (実施例 1 B) を、4 - (4 - アミノ - フェニル) - モルホリン - 3 - オン (CAS 438056-9-0) と反応させて、5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 S, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [4 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - フェニルカルバモイル] - シクロペンチル} - アミドを得た。黄色の固体。MS : 464.4 ([M + H]⁺)

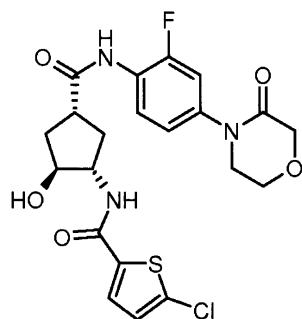
【0107】

実施例 4

【0108】

20

【化 20】



30

【0109】

実施例 1 C と同様に、(1 R, 3 S, 4 S) - 3 - [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - 4 - ヒドロキシ - シクロペンタンカルボン酸メチルエステル (実施例 1 B) 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、5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 S, 2 S, 4 R) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - ヒドロキシ - シクロ - ペンチル} - アミドを得た。黄色の固体。MS : 482.3 ([M + H]⁺)

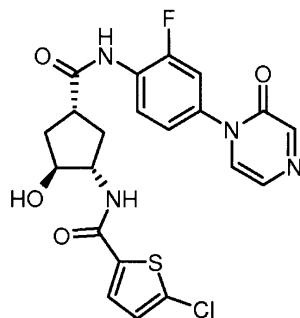
【0110】

実施例 5

【0111】

40

【化 2 1】



10

【 0 1 1 2】

実施例 1 Cと同様に、(1R, 3S, 4S) - 3 - [(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ] - 4 - ヒドロキシ - シクロペンタンカルボン酸メチルエステル (実施例 1 B) を、1 - (4-アミノ-3-フルオロ-フェニル) - 1H-ピラジン-2-オン (2-フルオロ-4-ヨードアニリンから、ジオキサン中の1H-ピラジン-2-オン、Cu(I)I、N, N'-ジメチルエチレンジアミンおよび炭酸セシウムとの120 °Cでの反応により調製) と反応させて、5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸{(1S, 2S, 4R) - 4 - [2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル)-フェニルカルバモイル] - 2-ヒドロキシ-シクロペンチル} - アミドを得た。黄色の固体。MS: 477.0 ([M+H]⁺)

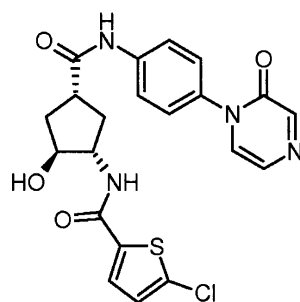
20

【 0 1 1 3】

実施例 6

【 0 1 1 4】

【化 2 2】



30

【 0 1 1 5】

実施例 1 Cと同様に、(1R, 3S, 4S) - 3 - [(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ] - 4 - ヒドロキシ - シクロペンタンカルボン酸メチルエステル (実施例 1 B) を、1 - (4-アミノフェニル) - 1H-ピラジン-2-オン (CAS 444002-64-6) と反応させて、5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸{(1S, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4-[4-(2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル)-フェニルカルバモイル] - シクロペンチル} - アミドを得た。明黄色の固体。MS: 459.3 ([M+H]⁺)

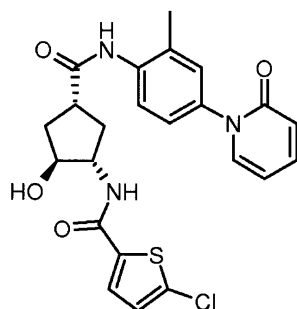
40

【 0 1 1 6】

実施例 7

【 0 1 1 7】

【化23】



10

【0118】

実施例1Cと同様に、(1R, 3S, 4S) - 3 - [(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル) - アミノ] - 4 - ヒドロキシ - シクロペンタンカルボン酸メチルエステル (実施例1B) を、1 - (4 - アミノ - 3 - メチル - フェニル) - 1H - ピリジン - 2 - オンと反応させて、5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1S, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [2 - メチル - 4 - (2 - オキソ - 2H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - シクロペンチル } - アミドを得た。オフホワイトの固体。MS : 472.4 ([M+H]⁺)

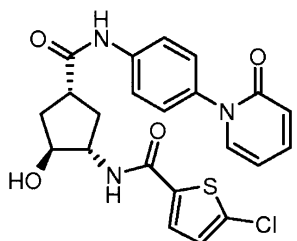
【0119】

実施例8

20

【0120】

【化24】



30

【0121】

実施例1Cと同様に、(1R, 3S, 4S) - 3 - [(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル) - アミノ] - 4 - ヒドロキシ - シクロペンタンカルボン酸メチルエステル (実施例1B) を、1 - (4 - アミノ - フェニル) - 1H - ピリジン - 2 - オン (CAS 13143-47-0) と反応させて、5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1S, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [4 - (2 - オキソ - 2H - ピリジン - 1 - イル) - フェニル - カルバモイル] - シクロペンチル } - アミドを得た。橙色の固体。MS : 458.3 ([M+H]⁺)

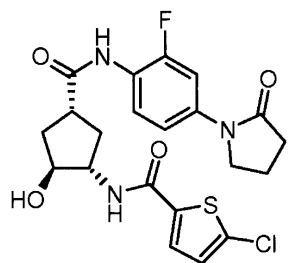
【0122】

実施例9

40

【0123】

【化25】



50

【0124】

実施例1Cと同様に、(1R, 3S, 4S) - 3 - [(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ] - 4 - ヒドロキシ - シクロペンタンカルボン酸メチルエステル(実施例1B)を、1-(4-アミノ-3-フルオロ-フェニル) - ピロリジン - 2 - オン(2-フルオロ-4-ヨードアニリンから2-ピロリジノン、CuI、エチレンジアミンおよび K_3PO_4 と1,4-ジオキサン中で還流して調製)と反応させて、5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸{(1S, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [2-メチル-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル) - フェニルカルバモイル] - シクロペンチル} - アミドを得た。橙色の固体。MS: 466.0 ([M+H]⁺)

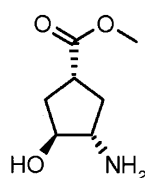
【0125】

実施例10

10A

【0126】

【化26】



【0127】

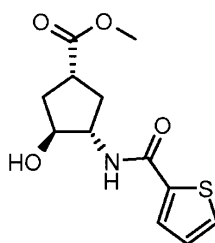
メタノール(30ml)中の(1R, 3S, 4S) - 3 - アジド - 4 - ヒドロキシ - シクロペンタンカルボン酸メチルエステル(2.73g; CAS 213742-85-9; WO 00/09463に記載のように調製)の攪拌溶液に、Pt₂O(140mg)をアルゴン雰囲気下室温で加えた。反応混合物を一晩水素化した。触媒を濾別し、MeOHで洗浄した。濾液を濃縮して、(1R, 3S, 4S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - シクロペンタンカルボン酸メチルエステル(2.29g)を褐色の油状物として得た。MS: 160.3 ([M+H]⁺)

【0128】

10B

【0129】

【化27】



【0130】

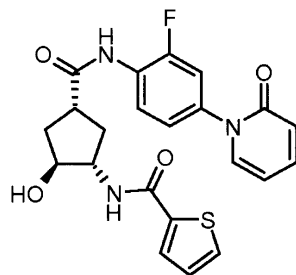
DMF(7.0ml)中の(1R, 3S, 4S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - シクロペンタンカルボン酸メチルエステル(300mg)の攪拌溶液に、N-エチルジプロピルアミン(0.96ml)、2-チオフェンカルボン酸(314mg)およびBOP(1.04g)をアルゴン雰囲気下室温で加えた。次に混合物を室温で19時間攪拌した。清澄な褐色の溶液をEtOAcで希釈し、H₂Oで洗浄した。水相をEtOAcで逆抽出した。合わせた有機物をH₂Oおよびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 勾配: シクロヘキサン/シクロヘキサン/EtOAc 1:1)により精製して、(1R, 3S, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [(チオフェン-2-カルボニル)-アミノ] - シクロペンタンカルボン酸メチルエステルを明褐色のガム状物として得た。MS: 270.3 ([M+H]⁺)

【 0 1 3 1 】

1 0 C

【 0 1 3 2 】

【 化 2 8 】



10

【 0 1 3 3 】

実施例 1 C と同様に、(1 R, 3 S, 4 S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [(チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - シクロペンタンカルボン酸メチルエステルを、1 - (4 - アミノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン (CAS 536747-52-1、C. F. Bigge ら、特許出願 WO 2003045912 に従って調製) と反応させて、チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 S, 2 S, 4 R) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチル } - アミドを得た。明黄色の固体。MS : 442 . 1 ([M + H] ⁺)

20

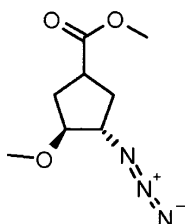
【 0 1 3 4 】

実施例 1 1

1 1 A

【 0 1 3 5 】

【 化 2 9 】



30

【 0 1 3 6 】

DMF (5 ml) 中の (1 R, 3 S, 4 S) - 3 - アジド - 4 - ヒドロキシ - シクロペンタンカルボン酸メチルエステル (300 mg; CAS 213742-85-9) の撹拌し冷却した (0) 溶液に、NaH (78 mg; 鉱油中 55% 分散) をアルゴン雰囲気下加えた。氷浴を取り外し、室温での撹拌を 1 時間続けた。混合物を再度冷却し、ヨウ化メチル (0.3 ml) を一度に加えた。次に混合物 (室温までゆっくりと昇温) を 18 時間撹拌した。さらなるヨウ化メチル (0.3 ml) を加え、混合物 (橙色のスラリー) を室温でさらに 7 時間撹拌した。さらなるヨウ化メチル (0.3 ml) を加え、撹拌をさらに 17 時間続けた。混合物を EtOAc で希釈し、H₂O (10 ml) で洗浄した。水相を EtOAc で逆抽出した。合わせた有機物を H₂O およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 勾配: シクロヘキサン / シクロヘキサン / EtOAc 65 : 35) により精製して、(3 S, 4 S) - 3 - アジド - 4 - メトキシ - シクロペンタンカルボン酸メチルエステル (215 mg、エピマー混合物) を明黄色の油状物として得た。MS : 200 . 3 ([M + H] ⁺)

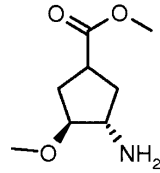
40

【 0 1 3 7 】

1 1 B

【 0 1 3 8 】

【化30】



【0139】

実施例10Aと同様に、(3S, 4S)-3-アジド-4-メトキシ-シクロペンタンカルボン酸メチルエステルを水素化して、(3S, 4S)-3-アミノ-4-メトキシ-シクロペンタンカルボン酸メチルエステルを得た。無色の粘性油状物。MS 174.1 ([M+H]⁺)

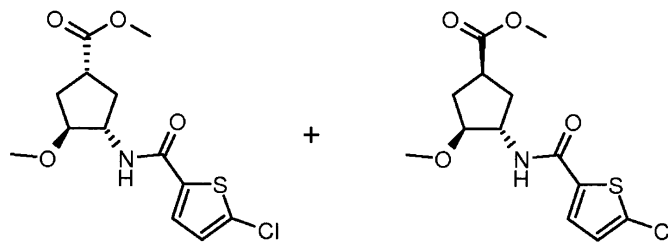
10

【0140】

11C

【0141】

【化31】



20

【0142】

実施例10Bと同様に、(3S, 4S)-3-アミノ-4-メトキシ-シクロペンタンカルボン酸メチルエステルを、5-クロロ-2-チオフェンカルボン酸とカップリングした。エピマーをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 勾配: シクロヘキサン/シクロヘキサン/EtOAc 65:35)により分離して、(1R, 3S, 4S)-3-[(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-4-メトキシ-シクロペンタンカルボン酸メチルエステルおよび(1S, 3S, 4S)-3-[(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-4-メトキシ-シクロペンタンカルボン酸メチルエステルを、共にオフホワイトの固体として得た。MS: 318.0 ([M+H]⁺)

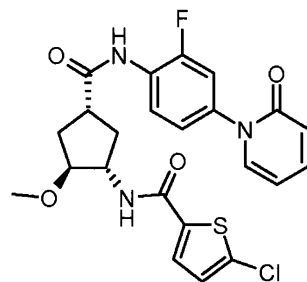
30

【0143】

11D

【0144】

【化32】



40

【0145】

実施例1Cと同様に、(1R, 3S, 4S)-3-[(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-4-メトキシ-シクロペンタンカルボン酸メチルエステルを、1-(4-アミノ-3-フルオロ-フェニル)-1H-ピリジン-2-オンと反応させて、5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸{(1S, 2S, 4R)-4-[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニルカルバモイル]-2-メ

50

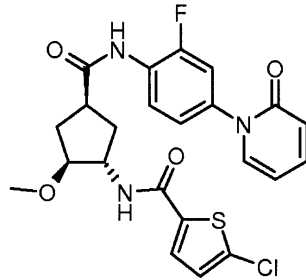
トキシ - シクロペンチル } - アミドを得た。明黄色の無定形の固体。MS : 490 . 1 ([M + H] ⁺)

【 0 1 4 6 】

1 1 E

【 0 1 4 7 】

【 化 3 3 】



10

【 0 1 4 8 】

実施例 1 C と同様に、(1 S , 3 S , 4 S) - 3 - [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - 4 - メトキシ - シクロペンタンカルボン酸メチルエステルを、1 - (4 - アミノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 1 H - ピリジン - 2 - オンと反応させて、5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 S , 2 S , 4 S) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - メトキシ - シクロペンチル } - アミドを得た。黄色の固体。MS : 490 . 0 ([M + H] ⁺)

20

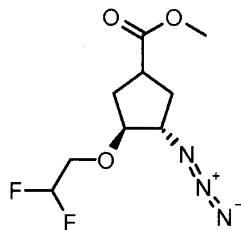
【 0 1 4 9 】

実施例 1 2

1 2 A

【 0 1 5 0 】

【 化 3 4 】



30

【 0 1 5 1 】

DMF (5 ml) 中の NaH (259 mg ; 鉱油中 55 % 分散) の攪拌懸濁液に、DMF (5 ml) 中の (1 R , 3 S , 4 S) - 3 - アジド - 4 - ヒドロキシ - シクロペンタンカルボン酸メチルエステル (1 . 0 g) の溶液をアルゴン雰囲気下 0 ° で加えた。氷浴を取り外し、室温での攪拌を 1 時間続けた。褐色の混合物を氷浴中で再度冷却し、2, 2 - ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (2 . 31 g) を一度に加えた。氷浴を取り外し、室温での攪拌を 19 時間続けた。混合物を EtOAc で希釈し、H₂O で洗浄した。水相を EtOAc で逆抽出した。合わせた有機物を H₂O およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄) 、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル ; 勾配 : シクロヘキサン / シクロヘキサン / EtOAc 65 : 35) により単離して、(3 S , 4 S) - 3 - アジド - 4 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - シクロペンタン - カルボン酸メチルエステル (746 mg) を無色の油状物として得た。MS : 250 . 2 ([M + H] ⁺)

40

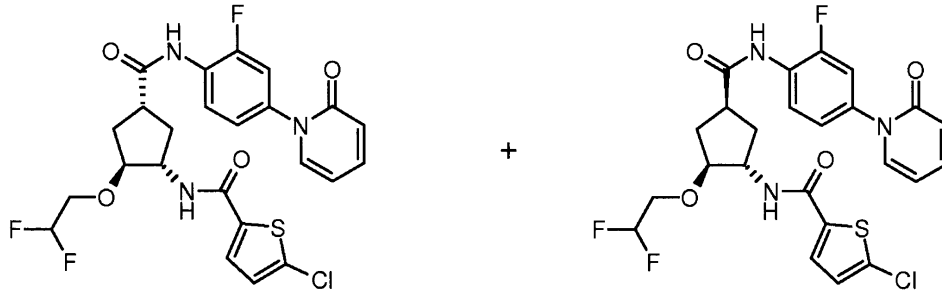
【 0 1 5 2 】

1 2 B

【 0 1 5 3 】

50

【化35】



10

【0154】

実施例11B～Eと同様に、(3*S*, 4*S*)-3-アジド-4-(2,2-ジフルオロエトキシ)-シクロペンタンカルボン酸メチルエステルを、5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸{(1*S*, 2*S*, 4*R*)-2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2*H*-ピリジン-1-イル)-フェニルカルバモイル]-シクロペンチル}-アミドおよび5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸{(1*S*, 2*S*, 4*S*)-2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2*H*-ピリジン-1-イル)-フェニルカルバモイル]-シクロペンチル}-アミドに、両化合物とも橙色の固体として変換した。MS: 540.2 / 540.3 ([M+H]⁺)

20

【0155】

エピマー混合物を、シリカゲルのクロマトグラフィーにより分離し、その後アミノシクロペンタン中間体を5-クロロ-2-チオフェンカルボン酸とカップリングした。

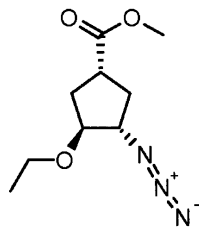
【0156】

実施例13

13A

【0157】

【化36】



30

【0158】

アセトニトリル/THF 3:1(8ml)中の(1*R*, 3*S*, 4*S*)-3-アジド-4-ヒドロキシ-シクロペンタンカルボン酸メチルエステル(500mg)の攪拌溶液に、Ag₂O(1.88g)およびヨウ化エチル(2.18ml)をアルゴン雰囲気下室温で加えた。黒色の懸濁液を60℃で18時間攪拌し、次に室温まで冷却した。黒色の固体を濾別し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 勾配: シクロヘキサン/シクロヘキサン/EtOAc 7:3)により精製して、(1*R*, 3*S*, 4*S*)-3-アジド-4-エトキシ-シクロペンタンカルボン酸メチルエステル(474mg)を明黄色の油状物として得た。MS: 214.1 ([M+H]⁺)

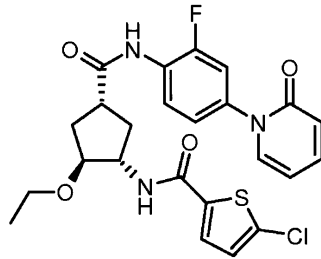
40

【0159】

13B

【0160】

【化37】



【0161】

10

実施例11B~Dと同様に、(1R, 3S, 4S)-3-アジド-4-エトキシ-シクロペンタンカルボン酸メチルエステルを、5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸{(1S, 2S, 4R)-2-エトキシ-4-[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニルカルバモイル]-シクロペンチル}-アミドに変換した。明褐色の固体。MS: 504.8 ([M+H]⁺)

【0162】

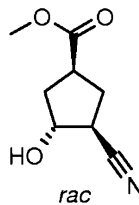
実施例14

14A

【0163】

【化38】

20



【0164】

トルエン(9ml)中のtrans-6-オキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸メチルエステル(1g; CAS 86885-57-6)の攪拌し冷却した(0)溶液に、ジエチルアルミニウムシアニド(7.7ml; トルエン中1M溶液)をアルゴン雰囲気下5分間かけて加えた。添加が完了したとき、氷浴を取り外し、次に清澄な明黄色の溶液(室温までゆっくりと昇温)を24時間攪拌した。

30

【0165】

混合物を氷浴中で冷却し、EtOAc(8ml)で希釈し、フッ化ナトリウムを二分割して少量ずつ5分間かけて加えた。次にH₂O(1ml)を混合物に加えて泡立てた。発生したHCNを1N NaOH水溶液に捕えた。30分間攪拌した後、混合物をMgSO₄のパッドを通して濾過した。ケーキをEtOAcで3回すすいだ。濾液を濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 勾配: シクロヘキサン~シクロヘキサン/EtOAc 3:1)により精製して、(1SR, 3SR, 4RS)-3-シアノ-4-ヒドロキシ-シクロペンタンカルボン酸メチルエステル(482mg)を明褐色の油状物として得た。MS: 170.1 ([M+H]⁺)

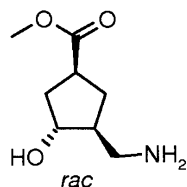
40

【0166】

14B

【0167】

【化39】



【0168】

メタノール(5ml)中の(1S, 3S, 4R)-3-シアノ-4-ヒドロキシ-シクロペンタンカルボン酸メチルエステル(185mg)の攪拌溶液に、塩化ベンジル(0.38ml)および10% Pd/C(50mg)をアルゴン雰囲気下室温で加えた。混合物を水素雰囲気下(バルーン)室温で一晩攪拌した。触媒を濾別し、メタノールで洗浄した。濾液を濃縮して褐色の粘性油状物を得た。これを飽和NaHCO₃水溶液10mlに取り、CH₂Cl₂/MeOH 9:1(3×10ml)およびCH₂Cl₂/MeOH 4:1(10ml)で抽出した。二相性の混合物から白色の固体が沈殿し始め、それを濾別した。濾液を1N HClを加えて中和し、濃縮して、粗(1S, 3S, 4R)-3-アミノメチル-4-ヒドロキシ-シクロペンタン-カルボン酸メチルエステルを明褐色の固体(189mg)として得た。

10

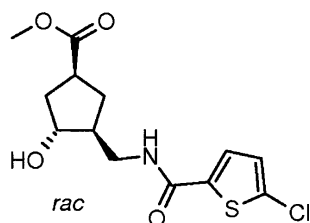
【0169】

14C

20

【0170】

【化40】



【0171】

DMF(5ml)中の粗(1S, 3S, 4R)-3-アミノメチル-4-ヒドロキシ-シクロペンタンカルボン酸メチルエステル(189mg)の攪拌懸濁液に、N-エチルジイソプロピルアミン(0.74ml)、BOP(531mg)および5-クロロ-2-チオフェンカルボン酸(195mg)をアルゴン雰囲気下室温で加えた。反応混合物を一晩攪拌し、次にEtOAcで希釈し、H₂Oで洗浄した。水相をEtOAcで逆抽出した。合わせた有機物をH₂Oおよびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 勾配: CH₂Cl₂/CH₂Cl₂/MeOH 93:7)により精製して、(1S, 3S, 4R)-3-{(5-クロロ-2-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ}-メチル}-4-ヒドロキシ-シクロペンタンカルボン酸メチルエステル(111mg)を明褐色のガム状物として得た。MS: 318.0([M+H]⁺)

30

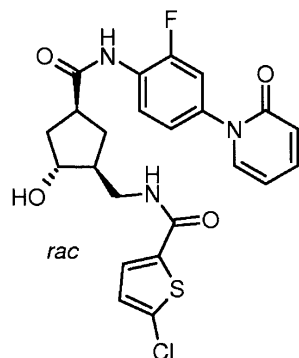
40

【0172】

14D

【0173】

【化41】



10

【0174】

実施例1Cと同様に、(1SR, 3RS, 4SR) - 3 - { [(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル} - 4 - ヒドロキシ - (1SR, 3SR, 4RS) - 3 - { [(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル} - 4 - ヒドロキシ - シクロペンタンカルボン酸メチルエステルを、1 - (4-アミノ-3-フルオロ-フェニル) - 1H-ピリジン-2-オン (CAS 536747-52-1、C. F. Biggeら、特許出願WO 2003045912に従って調製) と反応させて、5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸 {(1SR, 2RS, 4SR) - 4 - [2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニルカルバモイル] - 2-ヒドロキシ-シクロペンチルメチル} - アミドを得た。橙色の固体。MS: 490.0 ([M+H]⁺)

20

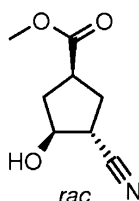
【0175】

実施例15

15A

【0176】

【化42】



30

【0177】

トルエン(45ml)中のcis-6-オキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸メチルエステル(5.41g; CAS 86941-00-6)の攪拌し冷却した(氷浴)溶液に、ジエチルアルミニウムシアニド(41.7ml; トルエン中1M溶液)をアルゴン雰囲気下10分間かけて加えた。添加が完了したとき、混合物(室温までゆっくりと昇温)を室温で22時間攪拌した。明黄色の清澄な溶液をトルエン(35ml)で希釈し、氷浴中で冷却し、NaF(42.0g)を二分割して加え、続いてH₂O(6ml)を5分間かけて加え、強く泡立てた。発生したHCNを1N NaOH溶液に捕えた。10分後、氷浴を取り外し、混合物(明黄色の圧縮スラリー)を室温でさらに30分間攪拌した。混合物を濾過し、ケーキを多量のトルエンですすいだ。濾液を濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 勾配: シクロヘキサン/シクロヘキサン/EtOAc 35:65)により精製して、(1SR, 3RS, 4SR) - 3 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - シクロペンタン - カルボン酸メチルエステル(3.91g)を明黄色の油状物として得た。

40

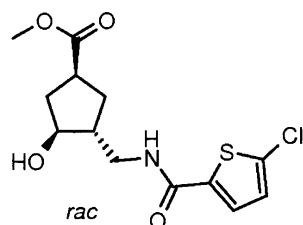
【0178】

15B

【0179】

50

【化43】



【0180】

実施例14Bおよび14Cと同様に、(1SR, 3RS, 4SR) - 3 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - シクロペンタンカルボン酸メチルエステルを、(1SR, 3RS, 4SR) - 3 - { [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - メチル } - 4 - ヒドロキシ - シクロペンタンカルボン酸メチルエステルに変換した。明褐色のガム状物。MS : 318.1 ([M+H]⁺)

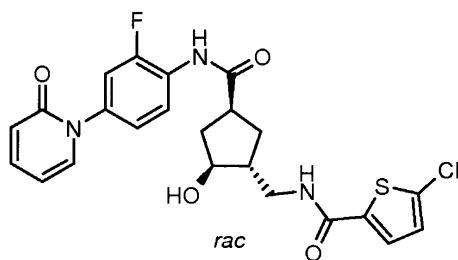
10

【0181】

15C

【0182】

【化44】



20

【0183】

実施例1Cと同様に、(1SR, 3RS, 4SR) - 3 - { [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - メチル } - 4 - ヒドロキシ - シクロペンタンカルボン酸メチルエステルを、1 - (4 - アミノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 1H - ピリジン - 2 - オン (CAS 536747-52-1, C. F. Biggら、特許出願WO 2003045912に従って調製) と反応させて、5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1RS, 2SR, 4SR) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチルメチル } - アミドを得た。橙色の固体。MS : 490.0 ([M+H]⁺)

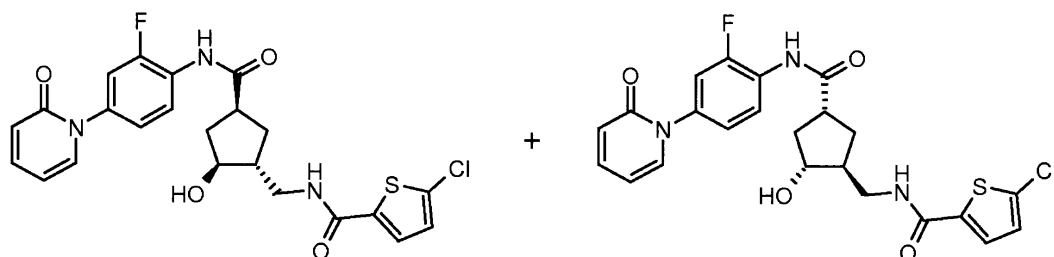
30

【0184】

15D

【0185】

【化45】



40

【0186】

ラセミ体 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1RS, 2SR, 4SR) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモ

50

イル] - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチルメチル} - アミド (143 mg) を、キラル固定相 (Chiralcel OD; 溶離剤: ヘプタン中 20% EtOH) の HPLC によりそのエナンチオマーに分離して、5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1R, 2S, 4S) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチルメチル} - アミドおよび 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1S, 2R, 4R) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチルメチル} - アミドを、共にオフホワイトの固体として得た。MS: 490.1 / 490.4 ($[M+H]^+$)

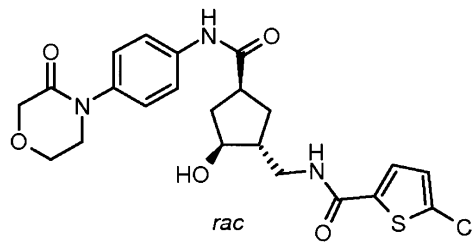
【0187】

10

実施例 16

【0188】

【化46】



20

【0189】

実施例 15C と同様に、(1SR, 3RS, 4SR) - 3 - { [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - メチル} - 4 - ヒドロキシ - シクロペンタンカルボン酸メチルエステルを、4 - (4 - アミノ - フェニル) - モルホリン - 3 - オン (CAS 438056-69-0) と反応させて、5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1RS, 2SR, 4SR) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [4 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - フェニルカルバモイル] - シクロペンチルメチル} - アミドを得た。橙色の固体。MS: 478.3 ($[M+H]^+$)

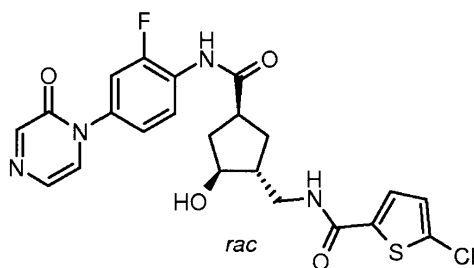
【0190】

30

実施例 17

【0191】

【化47】



40

【0192】

実施例 21C と同様に、(1SR, 3RS, 4SR) - 3 - { [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - メチル} - 4 - ヒドロキシ - シクロペンタンカルボン酸メチルエステルを、1 - (4 - アミノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 1H - ピラジン - 2 - オン (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリンから、ジオキサン中の 1H - ピラジン - 2 - オン、Cu(I)I、N, N' - ジメチルエチレンジアミンおよび炭酸セシウムとの 120 での反応により調製) と反応させて、5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1RS, 2SR, 4SR) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2H - ピラジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチルメチル} -

50

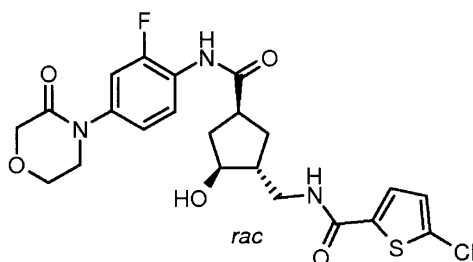
アミドを得た。橙色の固体。MS : 491.3 . ([M + H] ⁺)

【 0 1 9 3 】

実施例 1 8

【 0 1 9 4 】

【 化 4 8 】



10

【 0 1 9 5 】

実施例 2 1 C と同様に、(1 S R , 3 R S , 4 S R) - 3 - { [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - メチル } - 4 - ヒドロキシ - シクロペンタンカルボン酸メチルエステルを、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、5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 R S , 2 S R , 4 S R) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチルメチル } - アミド

20

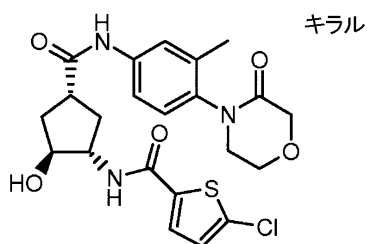
を得た。橙色の固体。MS : 496.3 . ([M + H] ⁺)

【 0 1 9 6 】

実施例 1 9

【 0 1 9 7 】

【 化 4 9 】



30

【 0 1 9 8 】

実施例 1 C と同様に、(1 R , 3 S , 4 S) - 3 - [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - 4 - ヒドロキシ - シクロペンタンカルボン酸メチルエステル (実施例 1 B) を、1 - (4 - アミノ - 2 - メチル - フェニル) - 3 - モルホリン (CAS 482308-10-1) と反応させて、5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 S , 2 S , 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [3 - メチル - 4 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - フェニルカルバモイル] - シクロペンチル } - アミドを得た。オフホワイトの固体。MS : 478.4 ([M + H] ⁺)

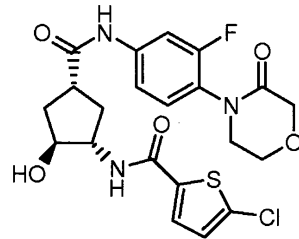
40

【 0 1 9 9 】

実施例 2 0

【 0 2 0 0 】

【化50】



【0201】

実施例1Cと同様に、(1R, 3S, 4S) - 3 - [(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル) - アミノ] - 4 - ヒドロキシ - シクロペンタンカルボン酸メチルエステル (実施例1B) を、1 - (4-アミノ-2-フルオロ-フェニル) - 3 - モルホリノン (CAS 482308-19-0) と反応させて、5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸{(1S, 2S, 4R) - 4 - [3-フルオロ-4-(3-オキソ-モルホリン-4-イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチル} - アミドを得た。橙色の固体。MS: 482.5 ([M+H]⁺)

10

【0202】

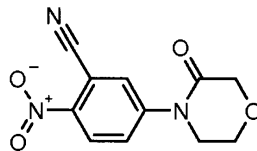
実施例21

21A

【0203】

【化51】

20



【0204】

ジオキサソ(30ml)中の5-クロロ-2-ニトロベンゾニトリル(2.41g)、モルホリン-3-オン(2g)、炭酸セシウム(6.45g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(120mg)および4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(230mg)の懸濁液を、120℃で一晩加熱した。反応混合物を冷却し、CH₂Cl₂で希釈し、デカライトを通して濾過した。抽出し(水及びブライン)、クロマトグラフィー(シリカゲル、AcOEt)に付して、2-ニトロ-5-(3-オキソ-モルホリン-4-イル)-ベンゾニトリルを黄色の固体(1.77g)として得た。MS: 248.3 ([M+H]⁺)

30

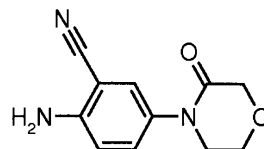
【0205】

21B

【0206】

【化52】

40



【0207】

THF(80ml)中の2-ニトロ-5-(3-オキソ-モルホリン-4-イル)-ベンゾニトリル(1.1g)の溶液を、Pd/C10%(350mg)の存在下1気圧で室温で水素化した。反応混合物をデカライトを通して濾過し、沈殿させて(AcOEt/ヘプタン)、2-アミノ-5-(3-オキソ-モルホリン-4-イル)-ベンゾニトリルを白色の固体(580mg)として得た。MS: 218.4 ([M+H]⁺)

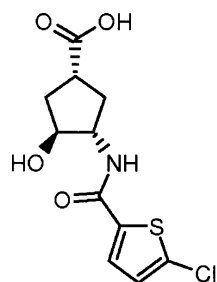
50

【 0 2 0 8 】

2 1 C

【 0 2 0 9 】

【 化 5 3 】



10

【 0 2 1 0 】

MeOH (4ml) 中の (1R,3S,4S)-3-[(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-4-ヒドロキシ-シクロペンタンカルボン酸メチルエステル (611mg; 実施例1B) の攪拌懸濁液に、1N NaOH (4ml) を加えた。清澄な溶液にゆっくり変わった反応混合物を室温で2時間攪拌し、次に濃縮した。残渣をH₂Oに溶解し、Et₂Oで洗浄した。水相を3N HClで酸性化し、次にCH₂Cl₂/MeOH 9:1で抽出した。合わせた有機層をH₂Oおよびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮して、(1R,3S,4S)-3-[(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-4-ヒドロキシ-シクロペンタンカルボン酸 (442mg) をオフホワイトの固体として得た。MS: 288.0 ([M-H]).

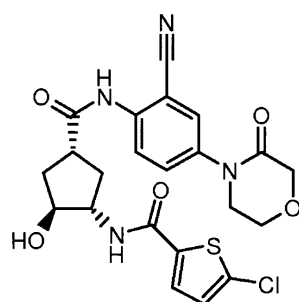
20

【 0 2 1 1 】

2 1 D

【 0 2 1 2 】

【 化 5 4 】



30

【 0 2 1 3 】

アセトニトリル/DMF 9:1 (5ml) 中の 2-アミノ-5-(3-オキソ-モルホリン-4-イル)-ベンゾニトリル (114mg; 実施例21B) の攪拌懸濁液に、トリエチルアミン (0.22ml)、(1R,3S,4S)-3-[(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-4-ヒドロキシ-シクロペンタンカルボン酸 (198mg) およびBOP-Cl (174mg) を加えた。反応混合物を80℃で一晩攪拌し、次に室温まで冷却し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 勾配: CH₂Cl₂/CH₂Cl₂/MeOH 9:1) により精製して、5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸{(1S,2S,4R)-4-[[2-シアノ-4-(3-オキソ-モルホリン-4-イル)-フェニルカルバモイル]-2-ヒドロキシ-シクロペンチル]-アミド (6mg) を得た。オフホワイトの固体。MS: 489.0 ([M+H]⁺)

40

【 0 2 1 4 】

実施例 2 2

2 2 A

【 0 2 1 5 】

50

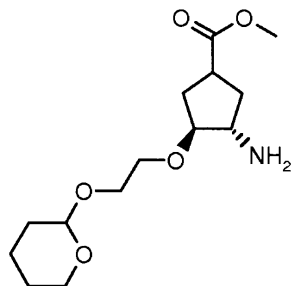
ペンタンカルボン酸メチルエステル (CAS 213742-85-9) を、2 - (2 - プロモエトキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピランと反応させて、(3 S, 4 S) - 3 - アジド - 4 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - シクロペンタンカルボン酸メチルエステルを得た。明黄色の油状物。MS 336.3 ([M + H]⁺)

【0223】

23B

【0224】

【化58】



10

【0225】

実施例10Aおよび実施例1Bと同様に、(S, 4S) - 3 - アジド - 4 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - シクロペンタンカルボン酸メチルエステルを PtO₂ の存在下で水素化し、5 - クロロ - 2 - チオフェンカルボン酸とカップリングして、(3S, 4S) - 3 - [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - 4 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - シクロペンタンカルボン酸メチルエステルを得た。褐色のガム状物。MS 432.2 ([M + H]⁺)

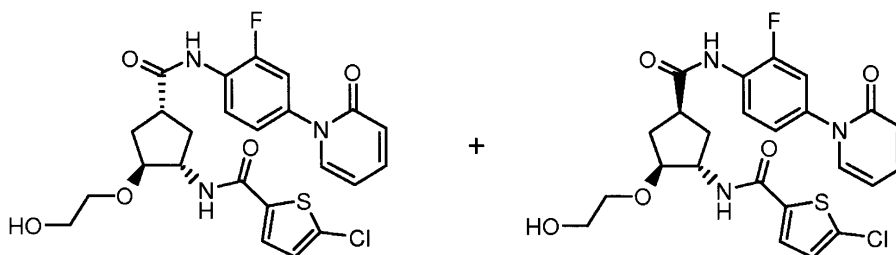
20

【0226】

23C

【0227】

【化59】



30

【0228】

ジオキサン (3ml) 中の (3S, 4S) - 3 - [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - 4 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - シクロペンタンカルボン酸メチルエステル (175mg) の攪拌溶液に、4M HCl (2ml) を加えた。反応混合物を 40 °C で一晩攪拌し、次に濃縮し、次の工程でさらに精製しないで使用した。

40

【0229】

実施例1Cと同様に、粗生成物を 1 - (4 - アミノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 1H - ピリジン - 2 - オン (336mg; CAS 536747-52-1, C. F. Biggers, 特許出願WO 2003045912に従って調製) と反応させて、5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [(1S, 2S, 4R) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキシ - 2H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - シクロペンチル] - アミド (14mg) および 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [(1S, 2S, 4S) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキシ - 2H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカル

50

バモイル] - 2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - シクロペンチル] - アミド (9 mg) を、共に明黄色の無定形の固体として得た。MS 520.3 ([M + H] ⁺)。エピマー混合物を、最終工程の後シリカゲルのクロマトグラフィーにより分離した。

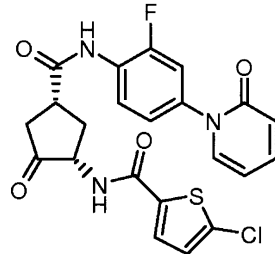
【 0 2 3 0 】

実施例 2 4

2 4 A

【 0 2 3 1 】

【 化 6 0 】



10

【 0 2 3 2 】

DMSO / CH₂Cl₂ 1 : 1 (6 ml) 中の 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 S , 2 S , 4 R) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチル } - アミド (3 1 8 mg ; 実施例 1 C) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (0 . 7 3 ml) および SO₃ - ピリジン錯体 (6 3 8 mg) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。清澄な褐色の溶液をジクロロメタンで希釈し、0 . 5 N HCl、H₂O およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル ; 勾配 : CH₂Cl₂ / MeOH 95 : 5) により精製して、5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 S , 4 R) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - オキソ - シクロペンチル } - アミド (2 2 5 mg) を明黄色の無定形の固体として得た。MS 474.1 ([M + H] ⁺)

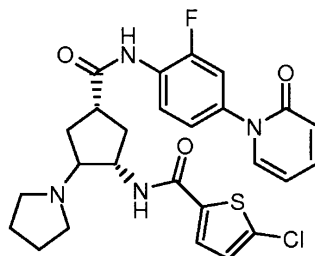
20

【 0 2 3 3 】

2 4 B

【 0 2 3 4 】

【 化 6 1 】



40

【 0 2 3 5 】

THF (3 ml) 中の 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 S , 4 R) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - オキソ - シクロペンチル } - アミド (7 5 mg) の攪拌溶液に、ピロリジン (0 . 0 3 ml) および酢酸 (0 . 0 2 ml) を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、NaBH₃CN (1 1 mg) を加え、黄色の反応混合物の攪拌を一晩続け、次に濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル ; 勾配 : CH₂Cl₂ / MeOH 85 : 15) により精製して、5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 S , 4 R) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカ

50

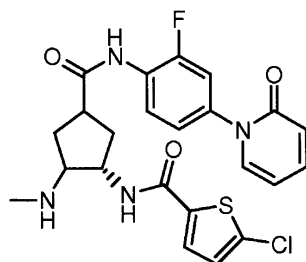
ルバモイル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - シクロペンチル} - アミド (40 mg) を結晶質固体として得た。MS 529.3 ([M+H]⁺)

【0236】

実施例 25

【0237】

【化62】



10

【0238】

実施例 24 B と同様に、5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1S, 4R) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - オキソ - シクロペンチル} - アミドを、メチルアミン (THF 中の飽和溶液を使用) と反応させて、5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (S) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - メチルアミノ - シクロペンチル} - アミドを得た。結晶質の白色の固体。MS 489.3 ([M+H]⁺)

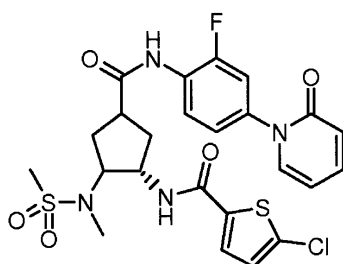
20

【0239】

実施例 26

【0240】

【化63】



30

【0241】

アセトニトリル (2 ml) 中の 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (S) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - メチルアミノ - シクロペンチル} - アミド (36 mg) の攪拌溶液に、N - エチルジイソプロピルアミン (0.03 ml) および塩化メシル (0.01 ml) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、次に濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 勾配: CH₂Cl₂ / MeOH 92 : 8) により精製して、5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 [(S) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - (メタンシルホニル - メチル - アミノ) - シクロペンチル} - アミド (32 mg) をオフホワイトの固体として得た。MS 567.2 ([M+H]⁺)

40

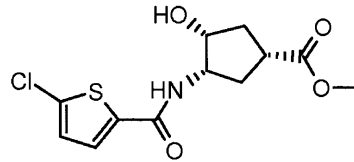
【0242】

実施例 27

27A

【0243】

【化64】



【0244】

実施例1Aおよび1Bと同様に、(1S, 2R, 4R)-N-Boc-1-アミノ-2-ヒドロキシシクロペンタン-4-カルボン酸を、(1R, 3S, 4R)-3-[(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-4-ヒドロキシ-シクロペンタンカルボン酸メチルエステルに変換した。白色の固体。MS 304.0 ([M+H]⁺)

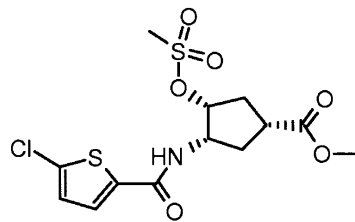
10

【0245】

27B

【0246】

【化65】



20

【0247】

CH₂Cl₂ (5ml) 中の(1R, 3S, 4R)-3-[(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-4-ヒドロキシ-シクロペンタン-カルボン酸メチルエステル(136mg)の溶液を、N-エチル-ジイソプロピルアミン(0.38ml)および塩化メシル(0.04ml)で0℃で処理した。反応混合物を0℃で攪拌し、次にH₂Oで希釈し、CH₂Cl₂で抽出した。有機層をH₂Oで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 勾配: CH₂Cl₂ / CH₂Cl₂ / MeOH 95:5)により精製して、(1R, 3S, 4R)-3-[(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-4-メタンスルホニルオキシ-シクロペンタンカルボン酸メチルエステル(159mg)をオフホワイトの固体として得た。MS 380.1 ([M-H]⁻)

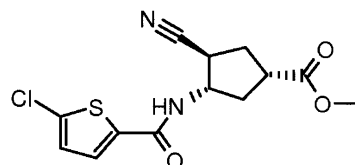
30

【0248】

27C

【0249】

【化66】



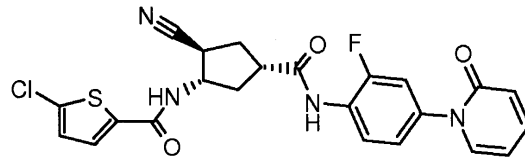
40

【0250】

アセトニトリル(5ml)中の(1R, 3S, 4R)-3-[(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-4-メタンスルホニルオキシ-シクロペンタンカルボン酸メチルエステル(150mg)の溶液を、テトラエチルアンモニウムシアニド(74mg)で処理し、4時間加熱還流した。反応混合物を濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 勾配: CH₂Cl₂ / CH₂Cl₂ / MeOH 95:5)により単離して、3-[(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-4-シアノ-シクロペンタンカルボン酸メチルエステル(100mg)を明褐色の油状物として得た。

50

【 0 2 5 1 】
 2 7 D
 【 0 2 5 2 】
 【 化 6 7 】



【 0 2 5 3 】

10

実施例 1 C と同様に、3 - [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - 4 - シアノ - シクロペンタンカルボン酸メチルエステルを、1 - (4 - アミノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン (CAS 536747-52-1、C. F. Bigge ら、特許出願 WO 2003045912 に従って調製) と反応させて、5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 S , 2 S , 4 S) - 2 - シアノ - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - シクロペンチル } - アミドを得た。明黄色の固体。MS 483.4 ([M - H]⁻)

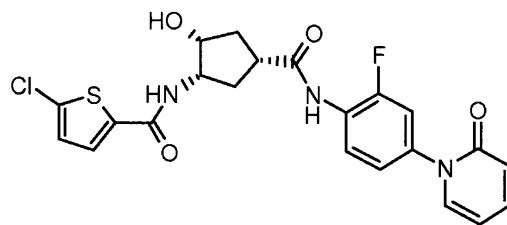
【 0 2 5 4 】

実施例 2 8

【 0 2 5 5 】

20

【 化 6 8 】



【 0 2 5 6 】

30

実施例 1 C と同様に、(1 R , 3 S , 4 R) - 3 - [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - 4 - ヒドロキシ - シクロペンタンカルボン酸メチルエステルを、1 - (4 - アミノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン (CAS 536747-52-1、C. F. Bigge ら、特許出願 WO 2003045912 に従って調製) と反応させて、5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 S , 2 R , 4 R) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチル } - アミドを得た。オフホワイトの固体。MS 474.0 ([M - H]⁻)

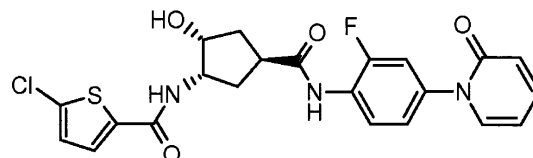
【 0 2 5 7 】

実施例 2 9

【 0 2 5 8 】

40

【 化 6 9 】



【 0 2 5 9 】

実施例 1 と同様に、(1 S , 2 R , 4 S) - N - B o c - 1 - アミノ - 2 - ヒドロシクロペンタン - 4 - カルボン酸メチルエステルを、5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 - ピリジン - 1

50

-イル)-フェニルカルバモイル]-2-ヒドロキシ-シクロペンチル}-アミドに変換した。黄色の固体。MS 476.3 ([M+H]⁺)

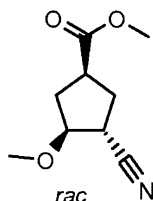
【0260】

実施例30

30A

【0261】

【化70】



10

【0262】

THF (15 ml) 中の (1S, 3R, 4S)-3-シアノ-4-ヒドロキシ-シクロペンタンカルボン酸メチルエステル (878 mg; 実施例15A) の溶液を密閉管に移し、Ag₂O (3.6 g) およびヨウ化メチル (3.23 ml) で処理し、60 で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、ケーキを多量の THF ですすいだ。濾液を濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 勾配: シクロヘキサン / EtOAc 65 : 35) により精製して、(1S, 3R, 4S)-3-シアノ-4-メトキシ-シクロペンタンカルボン酸メチルエステル (600 mg) を明黄色の油状物として得た。

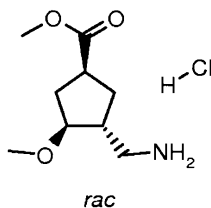
20

【0263】

30B

【0264】

【化71】



30

【0265】

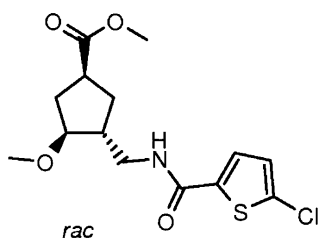
エタノール/クロロホルム 5 : 1 (6 ml) 中の (1S, 3R, 4S)-3-シアノ-4-メトキシ-シクロペンタンカルボン酸メチルエステル (595 mg) の撹拌溶液に、PtO₂ (60 mg) を加えた。反応混合物を一晩水素化した。触媒を濾別し、MeOH で洗浄した。濾液を濃縮して、(1S, 3R, 4S)-3-アミノメチル-4-メトキシ-シクロペンタンカルボン酸メチルエステル塩酸塩 (704 mg) を白色の無定形の半固体として得た。MS 188.3 ([M+H]⁺)

【0266】

30C

【0267】

【化72】



50

【0268】

実施例14Cと同様に、(1SR, 3RS, 4SR) - 3 - アミノメチル - 4 - メトキシ - シクロペンタンカルボン酸メチルエステル塩酸塩を、5 - クロロ - 2 - チオフェンカルボン酸と反応させて、(1SR, 3RS, 4SR) - 3 - { [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - メチル } - 4 - メトキシ - シクロペンタン - カルボン酸メチルエステルを得た。粘性油状物。MS 332.3 ([M+H]⁺)

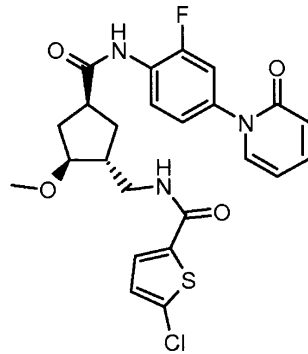
【0269】

30D

【0270】

【化73】

10



20

【0271】

実施例1Cと同様に、(1SR, 3RS, 4SR) - 3 - { [(5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - メチル } - 4 - メトキシ - シクロペンタン - カルボン酸メチルエステルを、5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1RS, 2SR, 4SR) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - メトキシ - シクロペンチルメチル } - アミドに変換した。黄色の固体。MS 504.3 ([M+H]⁺)

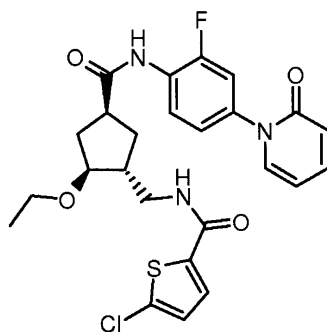
【0272】

実施例31

【0273】

【化74】

30



40

【0274】

実施例30と同様に、(1SR, 3RS, 4SR) - 3 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - シクロペンタンカルボン酸メチルエステル (実施例15A) を、5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1RS, 2SR, 4SR) - 2 - エトキシ - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - シクロペンチルメチル } - アミドに変換した。黄色の固体。MS 518.0 ([M+H]⁺)

【0275】

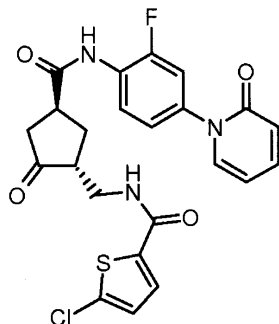
実施例32

32A

【0276】

50

【化 7 5】



10

【 0 2 7 7 】

実施例 2 4 A と同様に、5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 R S , 2 S R , 4 S R) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチルメチル } - アミド (実施例 1 5 C) を、5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 R S , 4 S R) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - オキソ - シクロペンチルメチル } - アミドに酸化させた。明黄色の泡状物。4 8 8 . 0 ([M + H] ⁺)

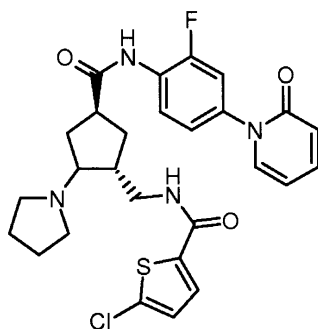
【 0 2 7 8 】

3 2 B

20

【 0 2 7 9 】

【化 7 6】



30

【 0 2 8 0 】

実施例 2 4 B と同様に、5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 R S , 4 S R) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - オキソ - シクロペンチルメチル } - アミドを、ピロリジンと反応させて、5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 { (1 R S , 4 S R) - 4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - 2 - ピロリジン - 1 - イル - シクロペンチルメチル } - アミドを得た。オフホワイトの結晶質固体。5 4 3 . 3 ([M + H] ⁺)

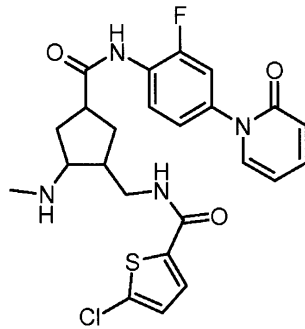
【 0 2 8 1 】

実施例 3 3

40

【 0 2 8 2 】

【化77】



10

【0283】

実施例25と同様に、5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸{(1RS, 4SR)-4-[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニルカルバモイル]-2-オキソ-シクロペンチルメチル}-アミド(実施例32A)を、メチルアミン(THF中の溶液)と反応させて、5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸{4-[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニルカルバモイル]-2-メチルアミノ-シクロペンチルメチル}-アミドを得た。明黄色の固体。503.3([M+H]⁺)

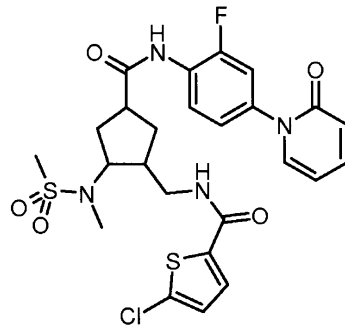
【0284】

実施例34

20

【0285】

【化78】



30

【0286】

実施例26と同様に、5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸{4-[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニルカルバモイル]-2-メチルアミノ-シクロペンチルメチル}-アミド(実施例33)を、メタンスルホニルクロリドと反応させて、5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸[4-[2-フルオロ-4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-フェニルカルバモイル]-2-(メタンスルホニル-メチル-アミノ)-シクロペンチルメチル]-アミドを得た。明黄色の固体。581.2([M+H]⁺)

【0287】

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剤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
フィルムコーティング:		
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 6 0 0 0	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 2 8 8 】

活性成分を篩にかけ、微晶質セルロースと混合して、混合物を水中のポリビニルピロリドンの溶液で顆粒化する。顆粒をデンプングリコール酸ナトリウム及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 又は 3 5 0 mg の核を得る。核を上記フィルムコーティング剤の水溶液 / 懸濁液でコーティングする。

10

【 0 2 8 9 】

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 2 9 0 】

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 2 9 1 】

実施例 C

注射剤は、下記の組成を有してよい:

式 (I) の化合物	3 . 0 mg
ポリエチレングリコール 4 0 0	1 5 0 . 0 mg
酢酸	pH 5 . 0 にするのに十分な量
注射剤用水	1 . 0 ml になる量

30

【 0 2 9 2 】

活性成分を、ポリエチレングリコール 4 0 0 と注射用水 (一部) の混合物に溶解する。酢酸により pH を 5 . 0 に調整する。水の残量を加えて、容量を 1 . 0 ml に調整する。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、滅菌する。

【 0 2 9 3 】

実施例 D

下記の成分を含有する軟ゼラチンカプセル剤は常法により製造できる:

カプセル剤内容物	
式 (I) の化合物	5 . 0 mg
黄色の口ウ	8 . 0 mg
水素化大豆油	8 . 0 mg
部分水素化植物油	3 4 . 0 mg
大豆油	1 1 0 . 0 mg
カプセル剤内容物の重量	1 6 5 . 0 mg
ゼラチンカプセル剤	
ゼラチン	7 5 . 0 mg
グリセロール 8 5 %	3 2 . 0 mg
K a r i o n 8 3	8 . 0 mg (乾燥物)
二酸化チタン	0 . 4 mg
黄色酸化鉄	1 . 1 mg

40

【 0 2 9 4 】

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軟ゼラチンカプセルに充填する。充填した軟ゼラチンカプセル剤を、通常の手順に従って処理する。

【 0 2 9 5 】

実施例 E

下記の成分を含有するサッシェ剤は常法により製造できる：

式 (I) の化合物	5 0 . 0 mg
乳糖、微粉末	1 0 1 5 . 0 mg
微晶質セルロース (AVICELPH 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 3 0	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 2 9 6 】

活性成分を、乳糖、微晶質セルロース及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で顆粒化する。顆粒をステアリン酸マグネシウム及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	7/02 (2006.01)	A 6 1 P	7/02
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/10 1 0 1
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/10 1 0 3
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
C 0 7 D	413/12 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
		A 6 1 P	35/00
		C 0 7 D	413/12

- (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, ヴォルフガンク
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 パンデイ, ナレンドラ
ドイツ国、8 1 3 6 9 ミュンヘン、パッサウアーシュトラーセ 3 5
- (72)発明者 リックリン, ファピアンヌ
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 新留 素子

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

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07D
A61K
A61P
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)