

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4503176号
(P4503176)

(45) 発行日 平成22年7月14日(2010.7.14)

(24) 登録日 平成22年4月30日(2010.4.30)

(51) Int. Cl.		F I
C07D 333/40	(2006.01)	C07D 333/40
C07D 409/12	(2006.01)	C07D 409/12
C07D 409/14	(2006.01)	C07D 409/14
A61K 31/381	(2006.01)	A61K 31/381
A61K 31/506	(2006.01)	A61K 31/506

請求項の数 7 (全 56 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-549611 (P2000-549611)
 (86) (22) 出願日 平成11年5月5日(1999.5.5)
 (65) 公表番号 特表2002-515500 (P2002-515500A)
 (43) 公表日 平成14年5月28日(2002.5.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP1999/003064
 (87) 国際公開番号 W01999/059992
 (87) 国際公開日 平成11年11月25日(1999.11.25)
 審査請求日 平成18年2月27日(2006.2.27)
 (31) 優先権主張番号 98109077.2
 (32) 優先日 平成10年5月19日(1998.5.19)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 500287248
 アヴェンティス ファルマ ドイツェラン
 ト ゲーエムペーハー
 ドイツ連邦共和国 デー65929 フラ
 ンクフルト アム マイン、ブリューニン
 グシュトラーセ 50
 (73) 特許権者 509012625
 ジェネンテック、 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウ
 ス サンフランシスコ ディーエヌエー
 ウエイ 1
 (74) 復代理人 110000523
 アクシス国際特許業務法人
 (74) 代理人 100067817
 弁理士 倉内 基弘

最終頁に続く

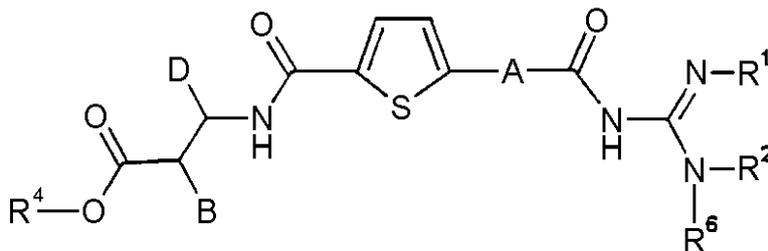
(54) 【発明の名称】 骨吸収防止剤及びビトロネクチン受容体拮抗薬としての新規のチエニル置換アシルグアニジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iのすべての立体異性体の形若しくはすべての比のそれらの混合物の形の化合物、又はそれらの生理学上許容できる塩：

【化1】



I

10

[式中、A は飽和又は不飽和二価 (C₁ ~ C₉) - アルキレン残基又はシクロプロピレン残基であり、

B は水素、 - NH - CO - OR⁵、 - NH - SO₂ - R⁵、 - NH - SO₂ - (C₆ ~ C₁₄) - アリール又は - NH - SO₂ - (C₅ ~ C₁₄) - ヘテロアリールであり、ここで、前記 (C₆ ~ C₁₄) - アリールは、置換されていなくてもよく、 (C₁ ~ C₈) - アルキル、ハロゲン原子、トリフルオロメチル及びフェニルより成る群から選択される 1 種以上の残基で置換されていてもよく、

20

Dは水素、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリーール又は $(C_5 \sim C_{14})$ -ヘテロアリーールであり、ここで、前記 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリーールは、置換されていなくてもよく、1個以上のハロゲン原子又はフェニルで置換されていてもよく、

R^1 及び R^2 は、

- ・ R^1 及び R^2 が水素を表わすか、或いは
- ・ R^1 - と R^2 - とが一緒になって1, 3-プロピレン残基を表わすか、のいずれかであり、

R^4 は、水素又は $(C_1 \sim C_6)$ -アルキルであり、

R^5 は $(C_1 \sim C_{14})$ -アルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$ -シクロアルキル- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル-、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリーール- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル-又はエテニルであり、ここで、前記 $(C_1 \sim C_{14})$ -アルキル残基は置換されていなくても1個以上のハロゲン原子で置換されていてもよく、

R^6 は水素である]。

【請求項2】

Aが飽和又は不飽和二価 $(C_1 \sim C_5)$ -アルキレン残基又はシクロプロピレン残基であり、

Bが水素、 $-NH-CO-OR^5$ 、 $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_{14})$ -アルキル(ここで、このアルキル基は置換されていなくても1種以上のハロゲン原子で置換されていてもよい)、 $-NH-SO_2-(C_6 \sim C_{14})$ -アリーール又は $-NH-SO_2-(C_5 \sim C_{14})$ -ヘテロアリーールであり、ここで、前記 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリーールは、置換されていなくてもよく、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、ハロゲン原子、トリフルオロメチル及びフェニルより成る群から選択される1種以上の残基で置換されていてもよく、

Dが水素、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリーール又は $(C_5 \sim C_{14})$ -ヘテロアリーールであり、ここで、前記 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリーールは、置換されていなくてもよく、1個以上のハロゲン原子又はフェニルで置換されていてもよく、

R^1 及び R^2 が水素であるか又は一緒になって1, 3-プロピレン残基を表わすかのいずれかであり、

R^4 が水素又は $(C_1 \sim C_6)$ -アルキルであり、

R^5 が $(C_1 \sim C_{10})$ -アルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$ -シクロアルキル- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル又はベンジル残基であり、

R^6 が水素である、請求項1記載の式Iのすべての立体異性体の形若しくはすべての比のそれらの混合物の形の化合物、又はそれらの生理学上許容できる塩。

【請求項3】

Aが飽和又は不飽和二価 $(C_1 \sim C_3)$ -アルキレン残基又はシクロプロピレン残基であり、

Bが水素、 $-NH-CO-OR^5$ 、 $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_{14})$ -アルキル(ここで、このアルキル基は置換されていなくても1種以上のハロゲン原子で置換されていてもよい)、 $-NH-SO_2-(C_6 \sim C_{14})$ -アリーール又は $-NH-SO_2-(C_5 \sim C_{14})$ -ヘテロアリーールであり、ここで、前記 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリーールは、置換されていなくてもよく、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、ハロゲン原子、トリフルオロメチル及びフェニルより成る群から選択される1種以上の残基で置換されていてもよく、

Dが水素、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリーール又は $(C_5 \sim C_{14})$ -ヘテロアリーールであり、ここで、前記 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリーールは、置換されていなくてもよく、1個以上のハロゲン原子又はフェニルで置換されていてもよく、

R^1 及び R^2 が水素であるか又は一緒になって1, 3-プロピレン残基を表わすかのいずれかであり、

R^4 が水素又は $(C_1 \sim C_6)$ -アルキルであり、

R^5 が $(C_1 \sim C_7)$ -アルキル、 $(C_6 \sim C_{12})$ -シクロアルキル- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル又はベンジル残基であり、

R^6 が水素である、請求項1又は2記載の式Iのすべての立体異性体の形若しくはすべて

10

20

30

40

50

の比のそれらの混合物の形の化合物、又はそれらの生理学上許容できる塩。

【請求項 4】

A が飽和又は不飽和二価 ($C_1 \sim C_3$) - アルキレン残基又はシクロプロピレン残基であり、

B が水素、 $-NH-CO-OR^5$ 、 $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_{14})$ - アルキル (ここで、このアルキル基は置換されていなくても 1 種以上のハロゲン原子で置換されていてもよい)、 $-NH-SO_2-(C_6 \sim C_{14})$ - アリール又は $-NH-SO_2-(C_5 \sim C_{14})$ - ヘテロアリールであり、ここで、前記 ($C_6 \sim C_{14}$) - アリールは、置換されていなくてもよく、($C_1 \sim C_8$) - アルキル、ハロゲン原子、トリフルオロメチル及びフェニルより成る群から選択される 1 種以上の残基で置換されていてもよく、

10

D が水素、($C_6 \sim C_{14}$) - アリール又は ($C_5 \sim C_{14}$) - ヘテロアリールであり、ここで、前記 ($C_6 \sim C_{14}$) - アリールは、置換されていなくてもよく、1 個以上のハロゲン原子又はフェニルで置換されていてもよく、

R^1 及び R^2 が水素であるか又は一緒になって 1, 3 - プロピレン 残基を表わすかのいずれかであり、

R^4 が水素又は ($C_1 \sim C_4$) - アルキルであり、

R^5 が ($C_1 \sim C_7$) - アルキル、($C_6 \sim C_{12}$) - シクロアルキル - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル - 又は ベンジル 残基であり、

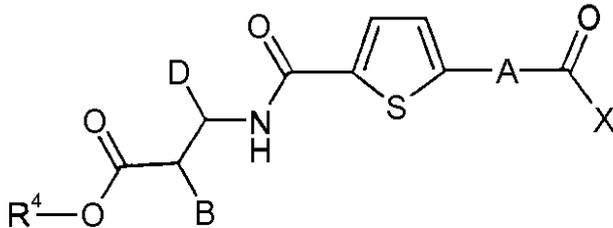
R^6 が水素である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の式 I のすべての立体異性体の形若しくはすべての比のそれらの混合物の形の化合物、又はそれらの生理学上許容できる塩。

20

【請求項 5】

次式 III :

【化 6】



III

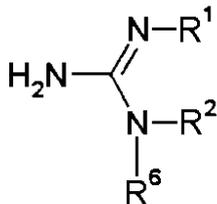
30

(ここで、 R^4 、A、B 及び D は請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載のように定義され、

X は求核置換可能な脱離基である)

のカルボン酸又はカルボン酸誘導体を次式 IV :

【化 7】



IV

40

(ここで、 R^1 、 R^2 及び R^6 は請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載のように定義される)

のグアニジン又はグアニジン誘導体と反応させることを含む、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の式 I の化合物の製造方法。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の式 I の化合物及び (又は) その生理学上許容できる塩 から成る、ピトロネクチン受容体拮抗薬。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の式 I の化合物及び (又は) その生理学上許容できる塩

50

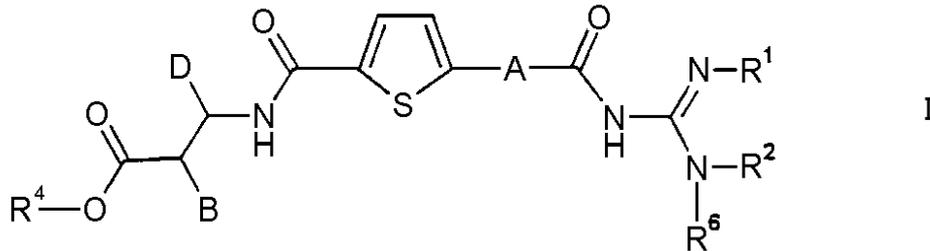
から成る、骨吸収の阻害用又は骨粗鬆症の治療若しくは予防用の薬剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、次式I:

【化8】



10

(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、A、B及びDは下に示す意味を有する)

の化合物のようなチエニル置換アシルグアニジン誘導体、それらの生理学上許容できる塩及びそれらのプロドラッグに関する。本発明の化合物は、価値のある製薬活性化合物である。これらはピトロネクチン受容体拮抗薬及び破骨細胞による骨吸収の阻害剤である。これらは、例えば少なくとも部分的に望ましくない度合いの骨吸収によって引き起こされる病気(例えば骨粗鬆症)の治療及び予防に好適である。本発明はさらに、チエニル置換アシルグアニジンの製造方法、それらの特に医薬中の活性成分としての使用及びそれらを含む製薬製剤(医薬品)にも関する。

20

【0002】

人間の骨は、骨吸収と骨形成とを含む一定の動的再生プロセスを受ける。これらのプロセスは、その目的を専門とするいくつかのタイプの細胞によって制御される。骨吸収は、破骨細胞による骨基質の破壊に基づく。大部分の骨障害は骨形成と骨吸収との間の平衡が乱れることに基づく。骨粗鬆症は、骨の質量が低く、骨の脆さが増大し、それによって骨折の危険性が高くなることによって特徴付けられる病気である。これは、リモデリング(再成形)プロセスの進行の間に骨吸収に対して新しい骨の形成が不足することの結果として起こる。慣用の骨粗鬆症の処置には、例えばビスホスホネート、エストロゲン、エストロゲン/プロゲステロン(ホルモン置換治療、HRT)、エストロゲン作働薬/拮抗薬(選択的エストロゲン受容体変調剤、SERM)、カルシトニン、ビタミンD類似体、副甲状腺ホルモン(上皮小体ホルモン)、成長ホルモン分泌促進薬又は弗化ナトリウムの投与が包含される(Jardineら、Annual Reports in Medical Chemistry、1996、31、211)。

30

【0003】

活性破骨細胞は、400 μ mまでの直径を有する多核細胞であり、骨基質を除去する。活性破骨細胞は骨基質の表面に接着するようになり、それらの細胞膜と骨基質との間の領域であるいわゆる「シーリングゾーン」中に蛋白質分解酵素及び酸を分泌する。酸性環境及び前記プロテアーゼ(蛋白質分解酵素)が骨の破壊を引き起こす。本発明の化合物は、破骨細胞による骨吸収を阻害する。

【0004】

過去の研究から、骨への破骨細胞の接着は破骨細胞の細胞表面上のインテグリン受容体によって制御されることが示されている。インテグリンは、特に血小板上のフィブリノゲン受容体 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 及びピトロネクチン受容体 $\alpha_5\beta_1$ を包含する、受容体の上科である。ピトロネクチン受容体 $\alpha_5\beta_1$ は膜糖蛋白質であり、内皮細胞、血管平滑筋の細胞、破骨細胞及び腫瘍細胞のような多くの細胞の細胞表面上に発現する。破骨細胞膜上に発現するピトロネクチン受容体 $\alpha_5\beta_1$ は、骨への破骨細胞接着のプロセス及び骨吸収を制御し、かくして骨粗鬆症に寄与する。この場合の $\alpha_5\beta_1$ は、トリペプチド部分Arg-Gly-Asp(又はRGD)を含有するオステオポンチン、骨唾液蛋白質及びトロンプスポンジン(thrombospondin)のような骨基質蛋白質に結合する。

40

【0005】

50

Hortonらは、R G Dペプチド及び抗ビトロネクチン受容体抗体(23C6)が破骨細胞による歯の破壊及び破骨細胞の移動を阻害すると報告している(Hortonら、Exp. Cell. Res.、1991、195、368)。SatoらはJ. Cell Biol.、1990、111、1713に、組織培養における骨吸収のよく効く阻害剤として及び破骨細胞の骨への接着の阻害剤として、蛇毒からのR G D含有ペプチドであるエキスタチン(echistatin)を報告している。Fischerら(Endocrinology、1993、132、1411)は、エキスタチンが生体内で骨吸収をも阻害するというこをラットにおいて示すことができた。山本ら(Endocrinology 1998、139、1411)は、エキスタチン(echistatin)が卵巣摘出されたマウス及びラットの骨損失を防止することを示した。

【0006】

さらに、大動脈の血管平滑筋のヒト細胞上のビトロネクチン受容体 v_3 は、これらの細胞の新生内膜中への浸透を刺激し、ついには血管形成術後の再狭窄及び動脈硬化症をもたらすということが示されている(Brownら、Cardiovascular Res.、1994、28、1815)。Yueら(Pharmacology Reviews and Communications、1998、10、9)は、 v_3 拮抗薬を用いた新生内膜形成の阻害を示している。

【0007】

Brookら(Cell、1994、79、1157)は、 v_3 に対する抗体又は v_3 拮抗薬は血管形成の間に血管細胞の細胞消滅を誘発することによって腫瘍の収縮を引き起こすことができるということを示している。ビトロネクチン受容体 v_3 はその他のタイプの様々な癌のプログレーションにも関わりがあり、悪性黒色腫細胞中に過剰に発現する(Englemanら、Annual Reports in Medicinal Chemistry、1996、31、191)。黒色腫の浸潤はこの過剰発現と関係があった(Strackeら、Encyclopedia of Cancer、第III巻、1855、Academic Press、1997; Hillisら、Clinical Science、1996、91、639)。Carronら(Cancer Res.、1998、58、1930)は、 v_3 拮抗薬を用いた腫瘍成長の阻害及び悪性腫瘍の高カルシウム血症の阻害を報告している。

【0008】

Friedlanderら(Science、1995、270、1500)は、抗 v_3 抗体又は v_3 拮抗薬がラットの目におけるb F G F誘発血管形成プロセスを阻害するということを報告している。この性質は、網膜症の処置において治療用に用いることができる。Hammesらは、環状ペプチド系 v_3 拮抗薬が網膜症の虚血モデルにおける血管形成を阻害することを示した(Nature Medicine、1996、2、529)。かくして、ビトロネクチン受容体及びそれに関係する相互作用の影響は、治療及び予防のために好適な製薬活性成分を必要とし続ける様々な病状に影響を及ぼす可能性をもたらす。

【0009】

国際公開W O 9 4 / 1 2 1 8 1号パンフレットには置換芳香環システムが、そして国際公開W O 9 4 / 0 8 5 7 7号パンフレットには置換ヘテロ環が、フィブリノゲン受容体拮抗薬及び血小板凝集の阻害剤として記載されている。ヨーロッパ特許公開第5 2 8 5 8 6号公報及び同第5 2 8 5 8 7号公報には、アミノアルキル置換又はヘテロ環置換フェニルアラニン誘導体が開示され、国際公開W O 9 5 / 3 2 7 1 0号パンフレットには破骨細胞による骨吸収の阻害剤としてのアリアル誘導体が開示されている。国際公開W O 9 6 / 0 0 5 7 4号パンフレットにはベンゾジアゼピンが、そして国際公開W O 9 6 / 0 0 7 3 0号パンフレットにはフィブリノゲン受容体拮抗薬テンプレート、特に窒素含有5員環に結合したベンゾジアゼピンが、ビトロネクチン受容体拮抗薬として記載されている。ヨーロッパ特許公開第8 2 0 9 9 1号公報にはシクロアルキル誘導体が、国際出願P C T / E P 9 8 / 0 8 0 5 1号の明細書(国際公開W O 9 8 / 3 2 4 5 7号パンフレット)にはカルバミン酸エステル誘導体が、そして国際出願P C T / E P 9 9 / 0 0 2 4 2号の明細書(国際公開W O 9 9 / 4 7 6 9 3号パンフレット)にはスルホンアミドがビトロネクチン受容体拮抗薬として開示されている。国際公開W O 9 4 / 0 8 5 7 7号パンフレットには、効き目が強く選択的に作用するフィブリノゲン受容体拮抗薬であるある種のチオフエン誘導体が開示されている。さらなる研究から、本発明のチエニル置換アシルグアニジンがビ

10

20

30

40

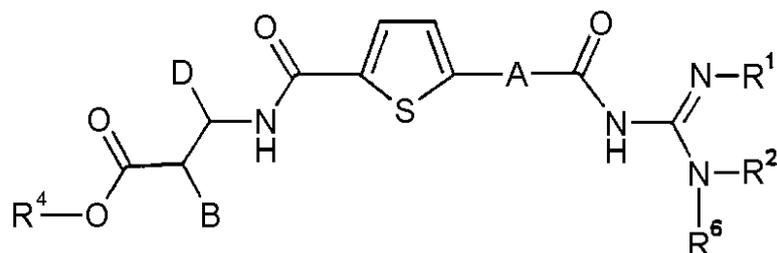
50

トロネクチン受容体の、及び破骨細胞による骨吸収の、特に強力な阻害剤であることが示された。

【0010】

かくして、本発明の主題は、次式Iのすべての立体異性体の形及びすべての比のそれらの混合物の形の化合物、並びにそれらの生理学上許容できる塩、並びにそれらのプロドラッグにある：

【化9】



10

[式中、Aは飽和又は不飽和二価(C₁~C₉)-アルキレン残基又は二価(C₃~C₇)-シクロアルキレン残基であり、ここで、前記のアルキレン残基及びシクロアルキレン残基はそれぞれ置換されていなくてもよく、ハロゲン、(C₁~C₆)-アルキル、(C₁~C₆)-アルコキシ、(C₆~C₁₄)-アリール、(C₆~C₁₄)-アリール-(C₁~C₆)-アルキル-、(C₅~C₁₄)-ヘテロアリール、(C₅~C₁₄)-ヘテロアリール-(C₁~C₆)-アルキル-、(C₃~C₁₂)-シクロアルキル、(C₃~C₁₂)-シクロアルキル-(C₁~C₆)-アルキル-及びオキソより成る群から選択される1種以上の残基で置換されていてもよく、

20

Bは水素、-NH-CO-OR⁵、-NH-SO₂-R⁵、-NH-SO₂-(C₆~C₁₄)-アリール、-NH-SO₂-(C₅~C₁₄)-ヘテロアリール、-NH-CO-R⁵、-NH-CO-(C₆~C₁₄)-アリール、-NH-CO-(C₅~C₁₄)-ヘテロアリール、-NH-CO-NH-R⁵、NH-CO-NH-(C₆~C₁₄)-アリール、NH-CO-NH-(C₅~C₁₄)-ヘテロアリール、NH-SO₂-NH-R⁵、NH-SO₂-NH-(C₆~C₁₄)-アリール又はNH-SO₂-NH-(C₅~C₁₄)-ヘテロアリールであり、

30

Dは水素、(C₆~C₁₄)-アリール、(C₅~C₁₄)-ヘテロアリール又はR⁵であり、R¹及びR²は、

・R¹及びR²が互いに独立的に水素又は置換されていない若しくは1種以上の残基R³で置換された(C₁~C₆)-アルキルを表わすか、或いは

・R¹-とR²-とが一緒になって飽和又は不飽和二価(C₂~C₉)-アルキレン残基を表わす

{このアルキレン残基は、置換されていなくてもよく、ハロゲン、(C₁~C₆)-アルキル、(C₁~C₆)-アルコキシ、(C₆~C₁₄)-アリール、(C₆~C₁₄)-アリール-(C₁~C₆)-アルキル-、(C₅~C₁₄)-ヘテロアリール、(C₅~C₁₄)-ヘテロアリール-(C₁~C₆)-アルキル-、(C₃~C₁₂)-シクロアルキル、(C₃~C₁₂)-シクロアルキル-(C₁~C₆)-アルキル-及びオキソより成る群から選択される1種以上の残基で置換されていてもよく、ここで、5員~7員飽和又は不飽和環は、置換されていなくても1種以上の残基R³で置換されていてもよく、炭素環式環であっても1個若しくは2個の環窒素原子を含有するヘテロ環式環であってもよく、前記(C₂~C₉)-アルキレン残基中の炭素-炭素結合と縮合することもできる}

40

か、のいずれかであり、

R³は(C₁~C₈)-アルキル、(C₁~C₈)-アルコキシ、(C₅~C₁₄)-アリール、(C₅~C₁₄)-アリール-(C₁~C₄)-アルキル-、ハロゲン、トリフルオルメチル、ヒドロキシル、ニトロ又はアミノであり、

R⁴は、水素、(C₁~C₆)-アルキル-CO-O-(C₁~C₄)-アルキル-若しくは

50

($C_1 \sim C_6$) - アルキル

{これは、置換されていなくてもよく、ヒドロキシル、($C_1 \sim C_4$) - アルコキシ、($C_1 \sim C_4$) - アルキル - $S(O)_2$ -、- NR^7R^{7a} 及び - $N^+R^7R^{7a}R^{7b}Q^-$

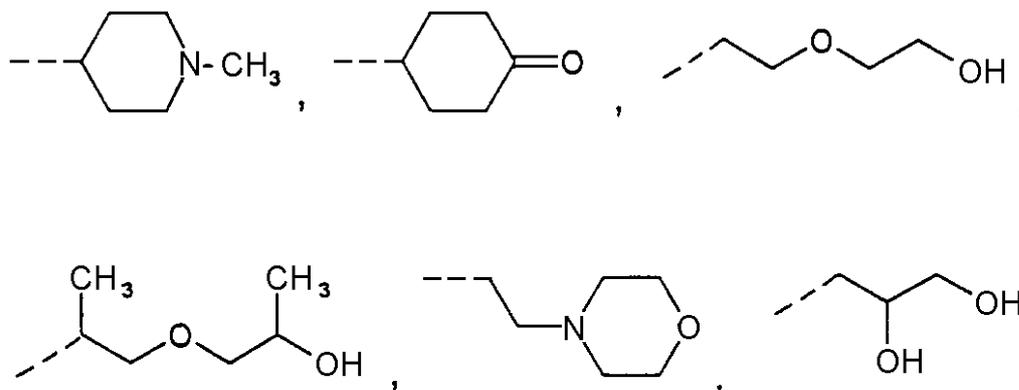
(ここで、 R^7 、 R^{7a} 及び R^{7b} は互いに独立的に水素、($C_1 \sim C_6$) - アルキル、($C_5 \sim C_{14}$) - アリール若しくは($C_5 \sim C_{14}$) - アリール - ($C_1 \sim C_6$) - アルキル - であり

、
Q⁻は生理学上許容できるアニオンである)

より成る群から選択される残基で置換されていてもよい}

であるか、又は次式：

【化10】



10

20

の残基(ここで、波線はこの残基が結合する結合を示す)の1つであるか、のいずれかであり、

R^5 は($C_1 \sim C_{14}$) - アルキル、($C_3 \sim C_{12}$) - シクロアルキル、($C_3 \sim C_{12}$) - シクロアルキル - ($C_1 \sim C_6$) - アルキル -、($C_6 \sim C_{14}$) - アリール - ($C_1 \sim C_6$) - アルキル - 又は($C_5 \sim C_{14}$) - ヘテロアリール - ($C_1 \sim C_6$) - アルキル - であり、ここで、前記($C_1 \sim C_{14}$) - アルキル残基は置換されていなくても1個以上のハロゲン原子で置換されていてもよく、また、前記アリール残基及びヘテロアリール残基は置換されていなくても1種以上の残基 R^3 で置換されていてもよく、

30

R^6 は水素、($C_1 \sim C_6$) - アルキル - O - CO -、ヒドロキシル、($C_1 \sim C_6$) - アルキル - O - CO - O - 又はニトロである]。

【0011】

なお、式Iにおいて中央のチオフェン環に結合する2つの残基がチオフェン環の2位及び5位に結合した化合物以外に、チオフェン環上の置換パターンが異なる位置的異性体も存在する。例えば、式I中の中央のチオフェン環に結合する2つの残基の内の一方がチオフェン環の2位に結合し且つもう一方がチオフェン環の4位に結合した化合物もあり、これは、残基 $R^4O - CO - CHB - CHD - NH - CO -$ が2位に結合し且つ $R^6R^2N - C(=NR^1) - NH - CO - A -$ が4位に結合した異性体、及び $R^6R^2N - C(=NR^1) - NH - CO - A -$ が2位に結合し且つ残基 $R^4O - CO - CHB - CHD - NH - C$ が4位に結合した異性体を包含する。さらに、例えば、式I中の中央のチオフェン環に結合する2つの残基の内の一方がチオフェン環の3位に結合し且つもう一方がチオフェン環の4位に結合した化合物もある。さらに、中央のチオフェン環が1つ又は2つのさらなる置換基、例えば同一の又は異なる($C_1 \sim C_4$) - アルキル基及び(又は)ハロゲン原子を有する式Iの化合物及びその位置的異性体も存在する。しかし、これらは本発明の主題を構成するものではない。

40

【0012】

式Iの化合物中に複数回現れることができる残基(例えばアルキル基、アルキレン基、アリール基等のような基中に存在する置換基、又は R^3 、 R^5 等のような残基)はすべて、それぞれ互いに独立的に前記の意味を持つことができる。かかる残基はすべて、それぞれ同

50

ーであっても異なってもよい。

【0013】

アルキル残基は、直鎖状であっても分枝鎖状であってもよく、飽和であっても一不飽和であっても多不飽和であってもよい。このことはまた、それらが置換基を有する場合又は別の残基の置換基として（例えばアルコキシ残基、アルコシカルボニル残基若しくはアリーールアルキル残基において）現れる場合にも適用される。同じことがアルキレン残基にも適用される。好適なアルキル残基の例には、メチル、エチル、プロピル、ブチル、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、トリデシル、ドデシル、テトラデシル、ヘキサデシル及びオクタデシル（これらのすべてのアルキル残基のn - 異性体並びに例えばイソプロピル、イソブチル、イソペンチル、ネオペンチル、イソヘキシル、3 - メチルペンチル、2, 3, 4 - トリメチルヘキシル、sec - ブチル、t - ブチル、t - ペンチルを包含する）がある。好ましいアルキル残基は、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、sec - ブチル及びt - ブチルである。前記の一価残基に対応する二価残基、例えばメチレン、エチレン、1, 3 - プロピレン、1, 2 - プロピレン (=メチルエチレン)、2, 3 - ブチレン (=1, 2 - ジメチルエチレン)、1, 4 - ブチレン、1, 6 - ヘキシレンは、アルキレン残基（アルカンジイル残基）の例である。

10

【0014】

不飽和アルキル残基は、例えば、ビニル、1 - プロペニル、アリル、ブテニル若しくは3 - メチル - 2 - ブテニルのようなアルケニル残基、又はエチニル、1 - プロピニル若しくはプロパルギルのようなアルキニル残基である。不飽和アルキレン残基、即ちアルケニレン残基 (=アルケンジイル残基) 及びアルキニレン残基 (=アルキンジイル残基) も同様に直鎖状であっても分枝鎖状であってもよい。アルケニレン残基の例にはビニレン、プロペニレン又は2 - ブテニレンがあり、アルキニレン残基の例にはエチニレン又はプロピニレンがある。

20

【0015】

シクロアルキル残基は、適切な数の炭素原子を有し且つ元の多環式炭化水素系が安定であることを条件として、単環式、二環式、三環式、四環式及び五環式であることができる。モノシクロアルキル残基は、特にシクロプロピル、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、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル又はシクロドデシルであり、これらは置換されていなくてもよいが、1つ又は同一の若しくは異なる2つ以上の残基（例えばメチルのような(C₁ ~ C₄) - アルキル残基）で置換されていてもよい。置換モノシクロアルキル残基の例としては、4 - メチルシクロヘキシル及び2, 3 - ジメチルシクロペンチルを挙げることができる。前記の一価残基に対応する二価残基、例えば1, 2 - シクロプロピレン、1, 2 - シクロブチレン、1, 2 - シクロペンチレン、1, 2 - シクロヘキシレン、1, 2 - シクロヘプチレン、1, 3 - シクロヘキシレン、1, 4 - シクロヘキシレン等はシクロアルキレン残基 (=シクロアルカンジイル残基) の例である。

30

【0016】

ビスシクロアルキル残基、トリシクロアルキル残基、テトラシクロアルキル残基及びペンタシクロアルキル残基は、(C₆ ~ C₁₂) - シクロアルキル残基であるのが好ましい。単環式シクロアルキル残基と同様に、多環式シクロアルキル残基も置換されていなくてもよく、任意の所望の好適な位置において例えば1個以上のオキソ基及び（或いは）1つの又は2つ以上の同一の若しくは異なるハロゲン原子及び（或いは）1つの又は2つ以上の同一の若しくは異なる(C₁ ~ C₄) - アルキル基（例えばメチル若しくはイソプロピル、好ましくはメチル基）で置換されていてもよい。多環式シクロアルキル残基が結合される自由結合は、分子中の任意の所望の位置に配置されることができる。従って、この残基は、橋頭原子又は橋中の原子を介して結合することができる。前記自由結合はまた、任意の所望の立体化学的位置、例えばエキソ位置又はエンド位置に配置されることができる。ビスシクロアルキル残基及びトリシクロアルキル残基の例には、カンファニル、ボルニル、アダマ

40

50

ンチル（例えば 1 - アダマンチル及び 2 - アダマンチル）、カラニル、エピソボルニル、エピボルニル、ノルボルニル及びノルピナニルがある。ペンタシクロアルキル残基の例には、クビル残基（ペンタシクロアルキル [4 . 2 . 0 . 0^{2.5} . 0^{3.8} . 0^{4.7}] オクチル残基）がある。

【 0 0 1 7 】

ハロゲンの例は、弗素、塩素、臭素又は沃素である。

【 0 0 1 8 】

特に記載がない限り、(C₅ ~ C₁₄) - アリールには、5 ~ 14 個の環炭素原子の内の 1 個以上が窒素、酸素又は硫黄のようなヘテロ原子に置き換えられたヘテロ環式 (C₅ ~ C₁₄) - アリール残基 (= (C₅ ~ C₁₄) - ヘテロアリール残基)、及び炭素環式 (C₆ ~ C₁₄) - アリール基が包含される。炭素環式 (C₆ ~ C₁₄) - アリール残基の例（従って (C₅ ~ C₁₄) - アリール残基の例でもある）には、フェニル、ナフチル、ピフェニル、アントリル又はフルオレニルがあり、1 - ナフチル、2 - ナフチル及び特にフェニルが好ましい。特に記載がない限り、アリール残基、特にフェニル残基は、置換されていなくてもよく、1 個以上の残基、例えば 1、2、3、4 若しくは 5 個の同一又は異なる残基、好ましくは 1、2 若しくは 3 個の残基で置換されていてよい。特に、アリール基は、特に記載がない限り、(C₁ ~ C₈) - アルキル（特に (C₁ ~ C₄) - アルキル）、(C₃ ~ C₈) - シクロアルキル、(C₁ ~ C₈) - アルコキシ（特に (C₁ ~ C₄) - アルコキシ）、ハロゲン（例えば弗素、塩素及び臭素）、ニトロ、アミノ、トリフルオルメチル、ヒドロキシル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、シアノ、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、(C₁ ~ C₄) - アルコキシカルボニル、フェニル、フェノキシ、ベンジル並びにベンジロキシより成る群から選択される同一の又は異なる残基で置換されていることができる。一般的にニトロ基は、本発明に従う式 I の化合物中の置換基として 2 個まで存在することができる。

【 0 0 1 9 】

一置換フェニル残基において、置換基は 2 位、3 位又は 4 位に配置させることができ、3 位及び 4 位が好ましい。フェニルが二置換されている場合、置換基は 2, 3 位、2, 4 位、2, 5 位、2, 6 位、3, 4 位又は 3, 5 位にあることができる。三置換フェニル残基においては、これら置換基が 2, 3, 4 位、2, 3, 5 位、2, 3, 6 位、2, 4, 5 位、2, 4, 6 位又は 3, 4, 5 位にあることができる。

【 0 0 2 0 】

炭素環式系に加えて、(C₅ ~ C₁₄) - アリール残基はまた、対応する環状炭化水素系の 1、2、3、4 又は 5 個の環炭素原子がヘテロ原子で置き換えられた単環式又は多環式芳香環系であることもできるが、但し、得られる芳香族ヘテロ環式系が安定であることを条件とする。かくして、かかるヘテロ環式 (C₅ ~ C₁₄) - アリール残基中には、1 ~ 5 個の環原子がヘテロ原子であり且つその他が炭素原子である 5 ~ 14 個の環原子が存在する。これらヘテロ原子は、同一であっても異なってもよい。特に、これらヘテロ原子は、窒素、酸素及び硫黄より成る群から選択される。かかるヘテロ環式 (C₅ ~ C₁₄) - アリール残基 (= (C₅ ~ C₁₄) - ヘテロアリール残基) の例（従って (C₅ ~ C₁₄) - アリール残基の例でもある）には、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、ピリジル（例えば 2 - ピリジル、3 - ピリジル若しくは 4 - ピリジル）、ピラジニル、ピリミジニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、フタラジニル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、 β -カルボリニル、又はこれらの基のベンゾ縮合、シクロペンタ縮合、シクロヘキサ縮合若しくはシクロヘプタ縮合誘導体がある。特に記載がない限り、炭素環式アリール残基上の置換基に関する前記の説明はヘテロアリール残基にも適用される。かくして、ヘテロアリール残基は、置換されていなくてもよく、すべての所望の位置において 1 個以上の置換基、例えば 1、2、3、4 若しくは 5 個の同一の若しくは異なる置換基、特に炭素環式アリール系上の置換基として上に列挙した置換基で置換されていてよい。

【0021】

これらのヘテロアリアル残基の群の中では、N、O及びSより成る群から選択される1、2又は3個の同一の又は異なる環ヘテロ原子（特に1又は2個の環ヘテロ原子）を含有する単環式又は二環式芳香環系（これらは置換されていなくてもよく、(C₁~C₆)-アルキル、(C₁~C₆)-アルコキシ、弗素、塩素、ニトロ、アミノ、トリフルオルメチル、ヒドロキシル、(C₁-C₄)-アルコキシカルボニル、フェニル、フェノキシ、ベンジルオキシ及びベンジルより成る群から選択される1、2若しくは3個の同一の若しくは異なる置換基で置換されていてもよい）が好ましい。特に好ましいヘテロアリアル残基は、N、O及びSより成る群から選択される1~3個のヘテロ原子（特に1又は2個のヘテロ原子）を有する単環式又は二環式芳香族5員~10員環系（これらは、(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ、フェニル、フェノキシ、ベンジル及びベンジルオキシより成る群から選択される1個の置換基又は2個の同一の若しくは異なる置換基で置換されていてもよい）である。

10

【0022】

式Iの化合物中に存在する光学活性炭素原子は、互いに独立的にR配置又はS配置を有することができる。式Iの化合物は、純粋なエナンチオマー若しくは純粋なジアステレオマーの形、又はエナンチオマー混合物の形（例えばラセミ体の形）若しくはジアステレオマー混合物の形で存在することができる。本発明は、純粋なエナンチオマー及びエナンチオマー混合物並びに純粋なジアステレオマー及びジアステレオマー混合物に関する。本発明は、式Iの2種以上の立体異性体の混合物及び混合物中の立体異性体のすべての比を含む。シクロアルキル残基又はシクロアルキレン残基のような環系（置換基又は自由結合の相対位置、例えばシクロアルキレン残基中の2個の自由結合の相対位置が通常それぞれtrans配置又はcis配置と呼ばれるもの）については、本発明は、cis異性体及びtrans異性体並びにcis異性体とtrans異性体とのすべての比の混合物を含む。式Iの化合物中の二重結合は、独立的にE配置又はZ配置を有することができる。E/Z異性のそれぞれの発現に関しては、本発明は、純粋なE異性体及び純粋なZ異性体の両方並びにすべての比のE/Z混合物を含む。本発明はまた、式Iの化合物のすべての互変異性形態をも含み、例えば、式Iに示した形に加えて、アシルグアニジン単位が-CO-N=C(NHR¹)-NR²R⁶基として存在する形及び移動性水素原子の様々な位置によって互いに異なるその他のすべての形も含む。所望ならば、個々の立体異性体は、立体異性体の混合物から当業者に周知の慣用の分離技術によって得ることができ、また、立体化学的に一樣の出発物質を用いることによって若しくは立体選択的合成を用いることによって得ることもできる。cis/trans異性体及びE/Z異性体を包含するジアステレオマーは、例えばクロマトグラフィーによって個々の異性体に分離することができる。ラセミ体は、慣用的な分割方法、例えばキラル相上のクロマトグラフィー又は誘導体の結晶化によって、2つのエナンチオマーに分離することができる。

20

30

【0023】

式Iの化合物の生理学上許容できる塩は、特に、無毒性の生理学上利用可能な塩又は製薬上利用可能な塩である。酸性基、例えばカルボキシル基を含有する式Iの化合物のこのような塩には、例えばアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩及びカルシウム塩）並びに生理学上許容できる第四級アンモニウムイオンとの塩並びにアンモニア及び生理学上許容できる有機アミン（例えばトリエチルアミン、エタノールアミン又はトリス-(2-ヒドロキシエチル)アミン）との酸付加塩がある。塩基性基を含有する式Iの化合物は、酸付加塩、例えば塩酸、硫酸若しくは燐酸のような無機酸又は酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、メタンサルホン酸若しくはp-トルエンサルホン酸のような有機カルボン酸及びサルホン酸との酸付加塩を形成する。塩基性基及び酸性基（例えばグアニジノ基及びカルボキシル基）を含有する式Iの化合物はツヴィッターイオン（双性イオン）（ベタイン）として存在することができ、これらも同様に本発明の主題である。

40

【0024】

50

R^4 が正電荷を帯びたアンモニウム基を置換基として有するアルキル残基である場合に式Iの化合物中に含有される生理学上許容できるアニオン Q^- は、特に、無毒性の生理学上利用可能な又は製薬上利用可能な無機又は有機酸の一価アニオン又は多価アニオン同等物、例えば前記の酸付加塩の形成にとって好適な酸の内の1つのアニオン又はアニオン同等物である。かくして、 Q^- は例えば塩化物アニオン、硫酸アニオン、リン酸アニオン、酢酸アニオン、クエン酸アニオン、安息香酸アニオン、マレイン酸アニオン、フマル酸アニオン、酒石酸アニオン、メタンスルホン酸アニオン又はp-トルエンスルホン酸アニオンのようなアニオン(又はアニオン同等物)であることができる。

【0025】

式Iの化合物の塩は、当業者に周知の慣用の方法によって、例えば式Iの化合物を溶剤若しくは分散剤中で無機若しくは有機酸若しくは塩基と一緒にすることによって、又は別の塩からカチオン交換若しくはアニオン交換によって、得ることができる。本発明はまた、生理学上の許容性が低いために医薬中に用いるのに直接的には適さないが例えば式Iの化合物の化学的変性を実施するための中間体として又は生理学上許容できる塩の製造のための出発物質としては好適である式Iの化合物のすべての塩をも包含する。

【0026】

本発明はさらに、式Iの化合物のすべての溶媒和物、例えば水和物又はアルコール付加物、並びに式Iの化合物の誘導体、例えばエステル、プロドラッグ及びその他の生理学上許容できる誘導体、並びに式Iの化合物の活性代謝物質をも包含する。本発明は特に生理学的条件下において式Iの化合物に転化させることができる式Iの化合物のプロドラッグに関する。式Iの化合物についての好適なプロドラッグ、即ち所望の態様において改善される性質を有する式Iの化合物の化学的に変性された誘導体は、当業者に周知である。プロドラッグに関するもっと詳細な情報は、例えばFleisherら、Advanced Drug Delivery Reviews、19、(1996)、115~130; Design of Prodrugs、H. Bundgaard編集、Elsevier、1985; H. Bundgaard、Drugs of the Future、16、(1991)、443; Saulnierら、Bioorg. Med. Chem. Lett.、4、(1994)、1985; Safadiら、Pharmaceutical Res.、10、(1993)、1350に見出される。式Iの化合物についての好適なプロドラッグは特に、カルボン酸基(特に基 $COOR^4$ 中の R^4 が水素である場合に存在する $COOH$ 基)のエステルプロドラッグ、並びにアミノ基及び特にグアニジノ基のようなアシル化可能な窒素含有基のアシルプロドラッグ及びカルバメートプロドラッグである。アシルプロドラッグ又はカルバメートプロドラッグにおいては、アミノ基又はグアニジノ基のような基中の窒素原子に結合した水素原子が1回以上、例えば1回又は2回、アシル基又はカルバメート基で置換される。アシルプロドラッグ及びカルバメートプロドラッグについての好適なアシル基及びカルバメート基は、例えば基 $R^{10}-CO-$ 及び $R^{11}-O-CO-$ である:

{ここで、 R^{10} は水素、($C_1 \sim C_{18}$)-アルキル、($C_3 \sim C_{12}$)-シクロアルキル、($C_3 \sim C_{12}$)-シクロアルキル-($C_1 \sim C_8$)-アルキル-、($C_5 \sim C_{14}$)-アリール(その中の1~5個の炭素原子がN、O又はSのようなヘテロ原子で置き換えられてよい)

又は($C_5 \sim C_{14}$)-アリール-($C_1 \sim C_8$)-アルキル-

(そのアリール部分中の1~5個の炭素原子がN、O又はSのようなヘテロ原子で置き換えられてよい)

であり、

R^{11} は R^{10} について示した意味の内の水素以外のものを有する}。

【0027】

式I中の基Aは、例えば残基-(CH_2)_p- (ここで、pは1、2、3、4、5、6、7、8又は9である)であることができ、これは置換されていなくてもよく、基Aについて一般的に前記したように置換されていてもよい。基Aが表わす($C_3 \sim C_7$)-シクロアルキレン残基の例には、1,2-シクロプロピレン又は1,2-シクロブチレンがあり、これらは置換されていなくても前記のように置換されていてもよい。Aが表わすアルキレン又はシクロアルキレン残基が置換されている場合、これは1個又は2個の置換基で置換され

10

20

30

40

50

ているのが好ましい。基Aは、飽和又は不飽和二価 ($C_1 \sim C_5$) - アルキレン残基、例えば残基 - $(CH_2)_p$ - (ここで、pは1、2、3、4若しくは5である)、又は二価 ($C_3 \sim C_5$) - シクロアルキレン残基(ここで、このアルキレン残基及びシクロアルキレン残基はそれぞれ、置換されていなくてもよく、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) - アルキル、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシ、($C_6 \sim C_{14}$) - アリール、($C_6 \sim C_{14}$) - アリール - ($C_1 \sim C_6$) - アルキル -、($C_5 \sim C_{14}$) - ヘテロアリール、($C_5 \sim C_{14}$) - ヘテロアリール - ($C_1 \sim C_6$) - アルキル -、($C_3 \sim C_{12}$) - シクロアルキル、($C_3 \sim C_{12}$) - シクロアルキル - ($C_1 \sim C_6$) - アルキル - 及びオキソより成る群から選択される1種若しくは2種の残基で置換されていてもよい)であるのが好ましい。特に好ましいAは、飽和又は不飽和二価 ($C_1 \sim C_3$) - アルキレン残基、例えば残基 - $(CH_2)_p$ - (ここで、pは1、2若しくは3である)、又は二価 ($C_3 \sim C_5$) - シクロアルキレン残基(ここで、このアルキレン残基及びシクロアルキレン残基はそれぞれ、置換されていなくてもよく、弗素、塩素、臭素、($C_1 \sim C_6$) - アルキル、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシ、($C_6 \sim C_{14}$) - アリール、($C_6 \sim C_{14}$) - アリール - ($C_1 \sim C_6$) - アルキル -、($C_5 \sim C_{14}$) - ヘテロアリール、($C_5 \sim C_{14}$) - ヘテロアリール - ($C_1 \sim C_6$) - アルキル -、($C_3 \sim C_{12}$) - シクロアルキル、($C_3 \sim C_{12}$) - シクロアルキル - ($C_1 \sim C_6$) - アルキル - 及びオキソより成る群から選択される1種若しくは2種の残基で置換されていてもよい)である。特に好ましいAは、非置換 ($C_1 \sim C_3$) - アルキレン基、例えば - CH_2 - 基、 - $CH_2 - CH_2$ - 基又は - $CH_2 - CH_2 - CH_2$ - 基である。

【0028】

特に記載がない限り、基B中に存在するアリール残基およびヘテロアリール残基は、置換されていなくてもよく、一般的にアリール残基及びヘテロアリール残基について詳細に前記したような1種以上の置換基で置換されていてもよい。基B中に存在する ($C_1 \sim C_{14}$) - アルキル基が1種以上のハロゲン原子で置換されている場合、これは1、2、3、4、5、6又は7個の同一の又は異なるハロゲン原子で置換されているのが好ましく、1、2、3、4又は5個のハロゲン原子で置換されているのが特に好ましい。これらのハロゲン原子は、任意の所望の位置に存在することができる。($C_1 \sim C_{14}$) - アルキル基中の置換基として現れる好ましいハロゲン原子は、弗素及び塩素である。基Bは、水素、 - $NH - CO - OR^5$ 、 - $NH - SO_2 - (C_1 \sim C_{14}) - アルキル$ (ここで、アルキル基は置換されていなくてもよく、1種以上のハロゲン原子で置換されていてもよい)、 - $NH - SO_2 - (C_6 \sim C_{14}) - アリール$ 又は - $NH - SO_2 - (C_5 \sim C_{14}) - ヘテロアリール$ であるのが好ましい。Dが ($C_6 \sim C_{14}$) - アリール、($C_5 \sim C_{14}$) - ヘテロアリール又は R^5 である場合には、基Bは水素であるのが特に好ましい。Dが水素である場合には、基Bが水素以外の基であるのが特に好ましい。Dが水素である場合、基Bは - $NH - CO - OR^5$ 、 - $NH - SO_2 - (C_1 \sim C_{14}) - アルキル$ (ここで、アルキル基は置換されていなくてもよく、1種以上のハロゲン原子で置換されていてもよい)、 - $NH - SO_2 - (C_6 \sim C_{14}) - アリール$ 及び - $NH - SO_2 - (C_5 \sim C_{14}) - ヘテロアリール$ より成る群から選択される基であるのが特に好ましい。

【0029】

特に記載がない限り、基D中に存在するアリール残基及びヘテロアリール残基は、置換されていなくてもよく、一般的にアリール残基及びヘテロアリール残基について詳細に前記した1種以上の置換基で置換されていてもよい。Bが水素である場合には、基Dは ($C_6 \sim C_{14}$) - アリール、($C_5 \sim C_{14}$) - ヘテロアリール又は R^5 であるのが好ましく、($C_6 \sim C_{14}$) - アリール又は ($C_5 \sim C_{14}$) - ヘテロアリールであるのが特に好ましい。Bが水素以外の基である場合には、基Dは水素であるのが好ましい。

【0030】

R^1 及び (又は) R^2 が表わすアルキル残基が置換されている場合、これらは互いに独立的に残基 R^3 で一置換又は二置換 (特に一置換) されているのが好ましく、二置換されている場合にはこれら R^3 残基は同一であっても異なってもよい。残基 R^1 及び R^2 が一緒になって置換されたアルキレン残基を表わす場合、このアルキレン残基は1、2、3又は

10

20

30

40

50

4 個の同一の又は異なる置換基で置換されているのが好ましい。R¹及びR²が一緒になって表わすアルキレン残基の例には、残基 - (CH₂)_p - (ここで、p は 2、3、4、5、6、7、8 又は 9 である) があり、これは置換されていなくてもよく、前記のように置換されていてもよい。

【0031】

2 個の残基 R¹ 及び R² が一緒になって二価飽和又は不飽和 (C₂ ~ C₉) - アルキレン残基を表わす場合、これら 2 つの残基は、それらが結合した 2 個の窒素原子及びこれら 2 個の窒素原子が結合したグアニジノ基の中央の炭素原子と一緒にあって、2 位において基 A - CO - NH 中の窒素原子に結合した単環式 1, 3 - ジアザヘテロ環を形成する。この 1, 3 - ジアザヘテロ環は、(C₂ ~ C₉) - アルキレン残基中及び (又は) ジアザヘテロ環の一部を構成するグアニジノの窒素原子上を前記のように置換されていてもよい。かかる 1, 3 - ジアザヘテロ環の残基の例には、2 - イミダゾリル残基、4, 5 - ジヒドロ - 2 - イミダゾリル残基、1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 - ピリミジニル残基又は 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - 1, 3 - ジアゼピン - 2 - イル残基がある。(C₂ ~ C₉) - アルキレン残基中の炭素 - 炭素結合に 5 員 ~ 7 員環が縮合する場合、2 つの残基 R¹ 及び R² は、それらが結合した 2 個の窒素原子及びこれら 2 個の窒素原子が結合したグアニジノ基の中央の炭素原子と一緒にあって、基 A - CO - NH 中の窒素原子に結合した二環式 1, 3 - ジアザヘテロ環を形成し、この環は前記のように置換されていてもよい。縮合 5 員 ~ 7 員環は、飽和であつても一不飽和であつても二不飽和であつても芳香族環であつてもよい。かくして、例えばシクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘキセン環、シクロヘキサジエン環、シクロヘプタン環又はベンゼン環が (C₂ ~ C₉) - アルキレン残基中の炭素 - 炭素結合に縮合することができる。基 - C (=NR¹) - NR²R⁶ が表わすことができ且つ基 A - CO - NH 中の窒素原子に結合することができるこのような二環式ヘテロ環の残基の例には、1, 3a, 4, 5, 6, 6a - ヘキサヒドロ - 1, 3 - ジアザペンタレン - 2 - イル残基、1H - 2 - ベンゾイミダゾリル残基、3a, 4, 5, 6, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル残基、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル残基、4, 7 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル残基又は 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル残基がある。R¹ 及び R² が一緒になって表わすアルキレン基中の炭素 - 炭素結合に縮合した炭素環式又はヘテロ環式環が置換されている場合、これは 1 個の又は 2 個の同一の若しくは異なる残基 R³ で置換されているのが好ましい。

【0032】

残基 R¹ 及び R² は、水素を表わすか又は一緒になって飽和若しくは不飽和 (特に飽和) 二価 (C₂ ~ C₅) - アルキレン残基、特に (C₂ ~ C₄) - アルキレン残基、特に (C₂ ~ C₃) - アルキレン残基

{ これらアルキレン残基は、置換されていなくてもよく、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) - アルキル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、(C₆ ~ C₁₄) - アリール、(C₆ ~ C₁₄) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキル -、(C₅ ~ C₁₄) - ヘテロアリール、(C₅ ~ C₁₄) - ヘテロアリール - (C₁ ~ C₆) - アルキル -、(C₃ ~ C₁₂) - シクロアルキル、(C₃ ~ C₁₂) - シクロアルキル - (C₁ ~ C₆) - アルキル - 及びオキソより成る群から選択される 1 個の残基又は 2 個の同一の若しくは異なる残基 (特に 1 個の残基) で置換されていてもよく、ここで、5 員 ~ 7 員飽和又は不飽和環は、置換されていなくても R³ (特に 1 若しくは 2 個の残基 R³) で置換されていてもよく、炭素環式環であつても 1 個若しくは 2 個の環窒素原子を含有するヘテロ環式環であつてもよく、前記アルキレン残基中の炭素 - 炭素結合と縮合することもできる }

を表わすかのいずれかであるのが好ましい。残基 R¹ 及び R² は水素を表わすか又は一緒になって残基 - (CH₂)_p -

(ここで、p は 2、3、4 若しくは 5、好ましくは 2、3 若しくは 4、特に好ましくは 2 若しくは 3 である)

{ この基は、置換されていなくてもよく、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) - アルキル、(C₁ ~

10

20

30

40

50

(C₆) - アルコキシ、(C₆ ~ C₁₄) - アリール、(C₆ ~ C₁₄) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキル -、(C₅ ~ C₁₄) - ヘテロアリール、(C₅ ~ C₁₄) - ヘテロアリール - (C₁ ~ C₆) - アルキル -、(C₃ ~ C₁₂) - シクロアルキル、(C₃ ~ C₁₂) - シクロアルキル - (C₁ ~ C₆) - アルキル - 及びオキソより成る群から選択される 1 ~ 4 個の残基、特に 1 個の残基又は 2 個の同一の若しくは異なる残基で置換されていてもよく、ここで、5 員 ~ 7 員飽和又は不飽和環は、置換されていないとしても R³ (特に 1 若しくは 2 個の残基 R³) で置換されていてもよく、炭素環式環であっても 1 個若しくは 2 個の環窒素原子を含有するヘテロ環式環であってもよく、前記の残基 - (CH₂)_p - 中の炭素 - 炭素結合と縮合することもできる }

を表わすかのいずれかであるのが特に好ましい。R¹ 及び R² は、共に水素であるか又は R¹ とが R² とが一緒になって 1, 2 - エチレン残基 - CH₂ - CH₂ - 若しくは 1, 3 - プロピレン残基 - CH₂ - CH₂ - CH₂ - を表わすかのいずれかであるのが特に好ましい。

【0033】

R³ は、(C₁ ~ C₄) - アルキル又は (C₁ ~ C₄) - アルコキシであるのが好ましい。

【0034】

R⁴ は、水素又は置換若しくは非置換 (C₁ ~ C₆) - アルキルであるのが好ましく、水素又は置換されていない若しくは (C₁ - C₄) - アルコキシ、(C₁ - C₄) - アルキル - S(O)₂ - 及び - NR⁷R^{7a}

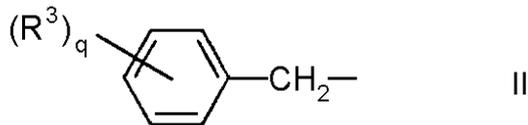
(ここで、R⁷ 及び R^{7a} は互いに独立的に水素若しくは (C₁ - C₄) - アルキルである) より成る群から選択される残基で置換された (C₁ ~ C₆) - アルキルであるのが特に好ましい。R⁴ は、水素又は置換若しくは非置換 (C₁ - C₄) - アルキルであるのが特に好ましく、水素又は置換されていない若しくは (C₁ - C₄) - アルコキシ、(C₁ - C₄) - アルキル - S(O)₂ - 及び - NR⁷R^{7a}

(ここで、R⁷ 及び R^{7a} は互いに独立的に水素若しくは (C₁ - C₄) - アルキルである) より成る群から選択される残基で置換された (C₁ - C₄) - アルキルであるのがさらに好ましく、水素又は非置換 (C₁ ~ C₄) - アルキルであるのがさらにより一層好ましい。

【0035】

R⁵ が表わす (C₆ ~ C₁₄) - アリール - (C₁ ~ C₆) - アルキル - 残基又は (C₅ ~ C₁₄) - ヘテロアリール - (C₁ ~ C₆) - アルキル - 残基においてアリール残基又はヘテロアリール残基が置換されている場合、これは 1 個の又は 2 個若しくは 3 個の同一の若しくは異なる置換基 R³ で置換されているのが好ましい。SO₂ 基に結合していない基 R⁵ は、(C₁ ~ C₁₀) - アルキル、(C₃ ~ C₁₂) - シクロアルキル、(C₃ ~ C₁₂) - シクロアルキル - (C₁ ~ C₆) - アルキル - 又は次式 II :

【化 11】



(ここで、残基 R³ は同一であっても異なってもよく、フェニル残基の任意の所望の位置に配置されることができ、

q は 0、1 又は 2、好ましくは 0 又は 1 であり、特に好ましくは 0 である)

の残基であるのが好ましい。かかる基 R⁵ は、(C₁ ~ C₇) - アルキル、(C₆ ~ C₁₂) - シクロアルキル、(C₆ ~ C₁₂) - シクロアルキル - (C₁ ~ C₄) - アルキル - 又は前記式 II において q が 0 若しくは 1 である残基であるのが特に好ましい。かかる基 R⁵ は、(C₉ ~ C₁₂) - シクロアルキル - (C₁ ~ C₃) - アルキル - (例えばアダマンチルメチル) 又は式 II において q が 0 若しくは 1 である残基であるのがさらに特に好ましい。後者の場合、基 R⁵ は非置換ベンジル残基又は o 位、m 位若しくは p 位において残基 R³ で一置換されたベンジル残基である。SO₂ 基に結合した基 R⁵、即ち基 - NH - SO₂ - R⁵ 中の基 R⁵ は、好ましくは (C₁ ~ C₁₄) - アルキル (このアルキル基は置換されていないかとも

10

20

30

40

50

よく、1種以上のハロゲンで置換されていてもよい)であり、特に好ましくは(C₁~C₁₀)-アルキル、さらに特に好ましくは(C₁~C₇)-アルキル(これらのアルキル基は置換されていなくてもよく、1種以上のハロゲン原子で置換されていてもよい)である。

【0036】

R⁶は、水素又は(C₁~C₆)-アルキル-O-CO-であるのが好ましく、水素又は(C₁~C₄)-アルキル-O-CO-であるのが特に好ましく、特に水素であるのが好ましい。

【0037】

式Iの好ましい化合物は、式Iの化合物の一般的定義において規定された1つ以上の残基が好ましい意味を持つ化合物であり、特にかかる好ましい意味又は特定の明示の意味のすべての可能な組合せが本発明の主題である。好ましい化合物は、例えば、式IにおいてR¹及びR²が共に水素であるか又はR¹とR²とが一緒になって二価残基1,2-エチレン及び1,3-プロピレンの内的一方であり且つR⁶が水素である化合物である。また、すべての好ましい化合物について、すべてのそれらの立体異性体形及びそれらのすべての比の混合物、並びにそれらの生理学上許容できる塩並びにそれらのプロドラッグも本発明に含まれる。

【0038】

式Iの特に好ましい化合物は、

Aが飽和又は不飽和二価(C₁~C₅)-アルキレン残基又は二価(C₃~C₅)-シクロアルキレン残基(ここで、これらのアルキレン残基及びシクロアルキレン残基はそれぞれ置換されていなくてもよく、ハロゲン、(C₁~C₆)-アルキル、(C₁~C₆)-アルコキシ、(C₆~C₁₄)-アリール、(C₆~C₁₄)-アリール-(C₁~C₆)-アルキル-、(C₅~C₁₄)-ヘテロアリール、(C₅~C₁₄)-ヘテロアリール-(C₁~C₆)-アルキル-、(C₃~C₁₂)-シクロアルキル、(C₃~C₁₂)-シクロアルキル-(C₁~C₆)-アルキル-及びオキソより成る群から選択される1種若しくは2種の残基で置換されていてもよい)であり、

Bが水素、-NH-CO-OR⁵、-NH-SO₂-(C₁~C₁₄)-アルキル(ここで、このアルキル基は置換されていなくても1種以上のハロゲン原子で置換されていてもよい)、-NH-SO₂-(C₆~C₁₄)-アリール又は-NH-SO₂-(C₅~C₁₄)-ヘテロアリールであり、

Dが水素、(C₆~C₁₄)-アリール、(C₅~C₁₄)-ヘテロアリール又はR⁵であり、R¹及びR²が水素であるか又は一緒になって飽和若しくは不飽和二価(C₂~C₅)-アルキレン残基を表わすかのいずれかであり、

この(C₂~C₅)-アルキレン残基が、置換されていなくてもよく、ハロゲン、(C₁~C₆)-アルキル、(C₁~C₆)-アルコキシ、(C₆~C₁₄)-アリール、(C₆~C₁₄)-アリール-(C₁~C₆)-アルキル-、(C₅~C₁₄)-ヘテロアリール、(C₅~C₁₄)-ヘテロアリール-(C₁~C₆)-アルキル-、(C₃~C₁₂)-シクロアルキル、(C₃~C₁₂)-シクロアルキル-(C₁~C₆)-アルキル-及びオキソより成る群から選択される1種若しくは2種の残基で置換されていてもよく、ここで、5員~7員飽和又は不飽和環は、置換されていなくてもR³で置換されていてもよく、炭素環式環であっても1個若しくは2個の環窒素原子を含有するヘテロ環式環であってもよく、前記(C₂~C₅)-アルキレン残基中の炭素-炭素結合と縮合することもでき、

R³が(C₁~C₄)-アルキル又は(C₁~C₄)-アルコキシであり、

R⁴が水素又は(C₁~C₆)-アルキルであり、ここで、このアルキルは、置換されていなくてもよく、(C₁~C₄)-アルコキシ、(C₁~C₄)-アルキル-S(O)₂-及びNR⁷R^{7a}

(ここで、R⁷及びR^{7a}は互いに独立的に水素又は(C₁~C₄)-アルキルである)

より成る群から選択される残基で置換されていてもよく、

R⁵が(C₁~C₁₀)-アルキル、(C₃~C₁₂)-シクロアルキル、(C₃~C₁₂)-シクロアルキル-(C₁~C₆)-アルキル又は次式II:

10

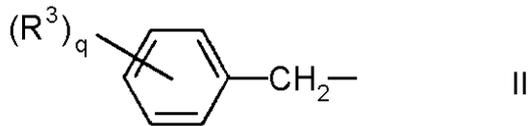
20

30

40

50

【化12】



(ここで、qは0又は1であり、
残基R³はフェニル残基のどの位置に配置されていてもよい)
の残基であり、

R⁶が水素又は(C₁~C₆)-アルキル-O-CO-である、
すべての立体異性体の形及びすべての比のそれらの混合物の形の化合物、並びにそれらの
生理学上許容できる塩並びにそれらのプロドラッグである。

10

【0039】

式Iの特に好ましい化合物は、

Aが飽和又は不飽和二価(C₁~C₃)-アルキレン残基又は二価(C₃~C₅)-シクロアル
キレン残基(ここで、これらのアルキレン残基及びシクロアルキレン残基はそれぞれ置
換されていないなくてもよく、弗素、塩素、臭素、(C₁~C₆)-アルキル、(C₁~C₆)-
アルコキシ、(C₆~C₁₄)-アリール、(C₆~C₁₄)-アリール-(C₁~C₆)-アル
キル-、(C₅~C₁₄)-ヘテロアリール、(C₅~C₁₄)-ヘテロアリール-(C₁~C₆
)-アルキル-、(C₃~C₁₂)-シクロアルキル、(C₃~C₁₂)-シクロアルキル-(
C₁~C₆)-アルキル-及びオキソより成る群から選択される1種若しくは2種の残基で
置換されていてもよい)であり、

20

Bが水素、-NH-CO-OR⁵、-NH-SO₂-(C₁~C₁₄)-アルキル(ここで、
このアルキル基は置換されていないなくても1種以上のハロゲン原子で置換されていてもよい)
、-NH-SO₂-(C₆~C₁₄)-アリール又は-NH-SO₂-(C₅~C₁₄)-ヘテ
ロアリールであり、

Dが水素、(C₆~C₁₄)-アリール又は(C₅~C₁₄)-ヘテロアリールであり、

R¹及びR²が水素であるか又は一緒になって飽和若しくは不飽和二価(C₂~C₄)-アル
キレン残基を表わすかのいずれかであり、

この(C₂~C₄)-アルキレン残基が、置換されていないなくてもよく、ハロゲン、(C₁~
C₆)-アルキル、(C₁~C₆)-アルコキシ、(C₆~C₁₄)-アリール、(C₆~C₁₄
)-アリール-(C₁~C₆)-アルキル-、(C₅~C₁₄)-ヘテロアリール、(C₅~C₁₄
)-ヘテロアリール-(C₁~C₆)-アルキル-、(C₃~C₁₂)-シクロアルキル、
(C₃~C₁₂)-シクロアルキル-(C₁~C₆)-アルキル-及びオキソより成る群から
選択される1種若しくは2種の残基で置換されていてもよく、ここで、5員~7員飽和又
は不飽和環は、置換されていないなくてもR³で置換されていてもよく、炭素環式環であつて
も1個若しくは2個の環窒素原子を含有するヘテロ環式環であつてもよく、前記(C₂~
C₄)-アルキレン残基中の炭素-炭素結合と縮合することもでき、

30

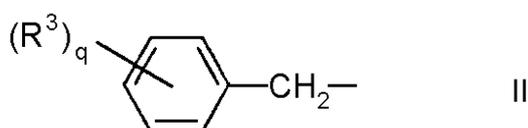
R³が(C₁~C₄)-アルキル又は(C₁~C₄)-アルコキシであり、

R⁴が水素又は(C₁~C₆)-アルキルであり、

40

R⁵が(C₁~C₇)-アルキル、(C₆~C₁₂)-シクロアルキル、(C₆~C₁₂)-シク
ロアルキル-(C₁~C₄)-アルキル又は次式II:

【化13】



(ここで、qは0又は1であり、
残基R³はフェニル残基のどの位置に配置されていてもよい)

50

の残基であり、

R^6 が水素又は $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル-O-CO-である、

すべての立体異性体の形及びすべての比のそれらの混合物の形の化合物、並びにそれらの生理学上許容できる塩並びにそれらのプロドラッグである。

【0040】

式Iのさらに特に好ましい化合物は、

Aが飽和又は不飽和二価 $(C_1 \sim C_3)$ -アルキレン残基又は二価 $(C_3 \sim C_5)$ -シクロアルキレン残基(ここで、これらのアルキレン残基及びシクロアルキレン残基は非置換である)であり、

Bが水素、 $-NH-CO-OR^5$ 、 $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_{14})$ -アルキル(ここで、このアルキル基は置換されていなくても1種以上のハロゲン原子で置換されていてもよい)、 $-NH-SO_2-(C_6 \sim C_{14})$ -アリール又は $-NH-SO_2-(C_5 \sim C_{14})$ -ヘテロアリールであり、

Dが水素、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリール又は $(C_5 \sim C_{14})$ -ヘテロアリールであり、

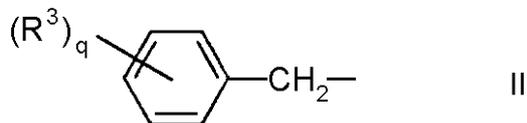
R^1 及び R^2 が水素であるか又は一緒になって非置換の飽和若しくは不飽和二価 $(C_2 \sim C_3)$ -アルキレン残基を表わすかのいずれかであり、

R^3 が $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル又は $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシであり、

R^4 が水素又は $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルであり、

R^5 が $(C_1 \sim C_7)$ -アルキル、 $(C_6 \sim C_{12})$ -シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{12})$ -シクロアルキル- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル-又は次式II:

【化14】



(ここで、qは0又は1であり、

残基 R^3 はフェニル残基のどの位置に配置されていてもよい)の残基であり、

R^6 が水素又は $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル-O-CO-である、

すべての立体異性体の形及びすべての比のそれらの混合物の形の化合物、並びにそれらの生理学上許容できる塩、並びにそれらのプロドラッグである。

【0041】

基Bが結合した炭素原子がキラルである場合、式Iの好ましい化合物はさらに、基Bが結合した炭素原子がS配置を有する化合物(特にDが水素である式Iの化合物)である。さらに、基Dが結合した炭素原子がキラルである場合、式Iの好ましい化合物は、基Dが結合した炭素原子がS配置を有する化合物(特にBが水素である式Iの化合物)である。

【0042】

式Iの化合物の特定的な群は、式Iにおいて

Aが飽和又は不飽和二価 $(C_1 \sim C_9)$ -アルキレン残基又は二価 $(C_3 \sim C_7)$ -シクロアルキレン残基(ここで、これらのアルキレン残基及びシクロアルキレン残基はそれぞれ置換されていなくてもよく、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシ、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリール、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリール- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル-、 $(C_5 \sim C_{14})$ -ヘテロアリール、 $(C_5 \sim C_{14})$ -ヘテロアリール- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル-、 $(C_3 \sim C_{12})$ -シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$ -シクロアルキル- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル-及びオキソより成る群から選択される1種以上の残基で置換されていてもよい)であり、

Bが水素、 $-NH-CO-OR^5$ 、 $-NH-SO_2-R^5$ 、 $-NH-SO_2-(C_6 \sim C_{14})$ -アリール、 $-NH-SO_2-(C_5 \sim C_{14})$ -ヘテロアリール、 $-NH-CO-R^5$ 、 $-NH-CO-(C_6 \sim C_{14})$ -アリール、 $-NH-CO-(C_5 \sim C_{14})$ -ヘテロアリール

10

20

30

40

50

、 -NH-CO-NH-R⁵, NH-CO-NH-(C₆~C₁₄)-アリール、NH-CO-NH-(C₅~C₁₄)-ヘテロアリール、NH-SO₂-NH-R⁵, NH-SO₂-NH-(C₆~C₁₄)-アリール又はNH-SO₂-NH-(C₅~C₁₄)-ヘテロアリールであり、

Dが水素、(C₆~C₁₄)-アリール、(C₅~C₁₄)-ヘテロアリール又はR⁵であり、R¹及びR²が、

・R¹及びR²が互いに独立的に水素又は置換されていない若しくは1種以上の残基R³で置換された(C₁~C₆)-アルキルを表わすか、或いは
 ・R¹-とR²-とが一緒になって飽和又は不飽和二価(C₂~C₉)-アルキレン残基を表わす

{このアルキレン残基は、置換されていなくてもよく、ハロゲン、(C₁~C₆)-アルキル、(C₁~C₆)-アルコキシ、(C₆~C₁₄)-アリール、(C₆~C₁₄)-アリール-(C₁~C₆)-アルキル-、(C₅~C₁₄)-ヘテロアリール、(C₅~C₁₄)-ヘテロアリール-(C₁~C₆)-アルキル-、(C₃~C₁₂)-シクロアルキル、(C₃~C₁₂)-シクロアルキル-(C₁~C₆)-アルキル-及びオキソより成る群から選択される1種以上の残基で置換されていてもよく、ここで、5員~7員飽和又は不飽和環は、置換されていなくても1種以上の残基R³で置換されていてもよく、炭素環式環であっても1個若しくは2個の環窒素原子を含有するヘテロ環式環であってもよく、前記(C₂~C₉)-アルキレン残基中の炭素-炭素結合と縮合することもできる}

か、のいずれかであり、

R³が(C₁~C₈)-アルキル、(C₁~C₈)-アルコキシ、(C₅~C₁₄)-アリール、(C₅~C₁₄)-アリール-(C₁~C₄)-アルキル-、ハロゲン、トリフルオルメチル、ヒドロキシル、ニトロ又はアミノであり、

R⁴が、水素、(C₁~C₆)-アルキル-CO-O-(C₁~C₄)-アルキル-若しくは(C₁~C₆)-アルキル

{これは、置換されていなくてもよく、ヒドロキシル、(C₁~C₄)-アルコキシ、(C₁~C₄)-アルキル-S(O)₂-、-NR⁷R^{7a}及び-N⁺R⁷R^{7a}R^{7b}Q⁻

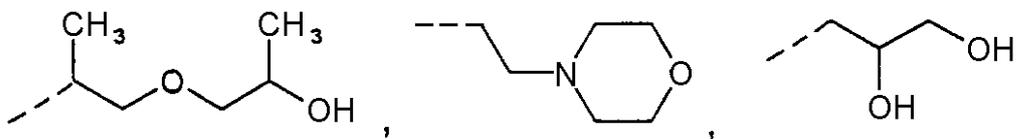
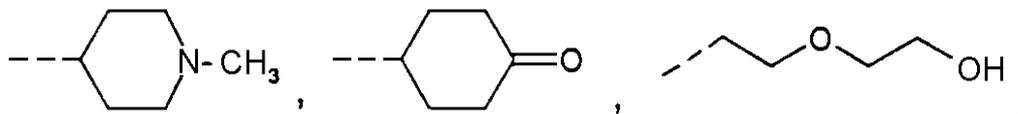
(ここで、R⁷、R^{7a}及びR^{7b}は互いに独立的に水素、(C₁~C₆)-アルキル、(C₅~C₁₄)-アリール若しくは(C₅~C₁₄)-アリール-(C₁~C₆)-アルキル-であり

Q⁻は生理学上許容できるアニオンである)

より成る群から選択される残基で置換されていてもよい}

であるか、又は次式：

【化15】



の残基(ここで、波線はこの残基が結合する結合を示す)の1つであるか、のいずれかであり、

R⁵が(C₁~C₁₄)-アルキル、(C₃~C₁₂)-シクロアルキル、(C₃~C₁₂)-シクロアルキル-(C₁~C₆)-アルキル-、(C₆~C₁₄)-アリール-(C₁~C₆)-ア

10

20

30

40

50

ルキル - 又は (C₅ ~ C₁₄) - ヘテロアリール - (C₁ ~ C₆) - アルキル - であり、ここで、前記アリール残基及びヘテロアリール残基は置換されていなくても1種以上の残基R³で置換されていてもよく、

R⁶が水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル - O - CO -、ヒドロキシル、(C₁ ~ C₆) - アルキル - O - CO - O - 又はニトロである、

すべての立体異性体の形及びすべての比のそれらの混合物の形の化合物、並びにそれらの生理学上許容できる塩、並びにそれらのプロドラッグによって構成される。

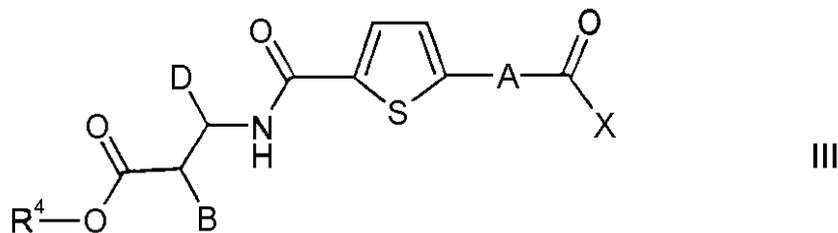
【0043】

本発明はまた、式Iの化合物の製造方法にも関する。この化合物は一般的に、例えば収束性合成において、式Iから逆行合成的に誘導することができる2個以上のフラグメントを結合させることによって製造することができる。式Iの化合物の製造においては、合成の過程で、それぞれの合成工程において望ましくない反応若しくは副反応をもたらすことがある官能基を後に所望の官能基に転化される前駆体の形で導入するか、又は合成上の問題に適した保護基方策を用いることによって官能基を一時的に保護するか、のいずれかが一般的に有利であったり必要であったりすることがある。かかる方策は当業者によく知られている(例えばGreens及びWuts、Protective Groups in Organic Synthesis、Willey、1991を参照されたい)。

【0044】

かくして、式Iの化合物は、例えば、次式III:

【化16】



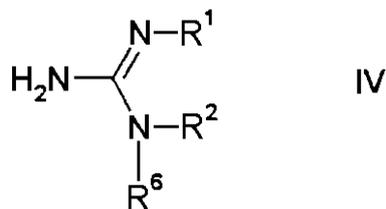
III

{ここで、R⁴、A、B及びDは式Iについて前記したように定義され、また、官能基は後に式Iの化合物中に存在する基に転化される前駆体の基の形又は保護された形で存在することもでき、

Xは求核置換可能な脱離基(その例は後記する)である}

のカルボン酸又はカルボン酸誘導体をそれ自体周知の態様で次式IV:

【化17】



IV

(ここで、R¹、R²及びR⁶は式Iについて前記したように定義され、また、官能基は後に式Iの化合物中に存在する基に転化される前駆体の基の形又は保護された形で存在することもできる)

のグアニジン又はグアニジン誘導体と結合させることによって調製することができる。例えば、式IIIの化合物中の基R⁴は、式Iについて与えられた意味に加えて、カルボン酸保護基を表わすこともでき、この保護基は、式IIIの化合物と式IVの化合物との縮合の後に式IにおいてR⁴が水素である化合物を得るために除去される。同様に、例えば前記の縮合反応は、式IIIにおいてBが基NH - PGである化合物を用いて達成することもでき、ここで、前記PGはアミノ保護基であり、縮合反応の後に除去されて遊離のアミノ基NH₂

10

20

30

40

50

を与え、このアミノ基は次いで例えばスルホニル化することによって、又は標準的な手順によりカルバメート基、アミド基若しくは尿素基に転化させることによって、所望の目標の基に転化される。前駆体基の例には、後にアミノ基に転化させることができるニトロ基、又はアミノメチル基若しくはカルボン酸基に転化させることができるシアノ基がある。

【0045】

式IVの遊離のグアニジンに加えて、グアニジニウム塩も式IIIの化合物との反応において用いることができる。この場合、遊離のグアニジンはそれらの塩からその場で調製することもでき、別工程で標準的な手順に従って塩基を用いて調製することもできる。

【0046】

式III中の基COXは、カルボン酸基COOH又は活性化されたカルボン酸誘導体であるのが好ましい。Xは、例えばヒドロキシル、ハロゲン（特に塩素若しくは臭素）、アルコキシ（好ましくはメトキシ若しくはエトキシ）、アリーロキシ（例えばフェノキシ若しくはペンタフルオルフェノキシ）、フェニルチオ、メチルチオ、2-ピリジルチオ又は窒素原子によって結合した窒素ヘテロ環の残基、特にアゾールの残基、例えば1-イミダゾリルであることができる。さらに、活性化酸誘導体は混合酸無水物であることができ、即ちXは例えば $(C_1 - C_4)$ -アルキル)-CO-O-又はトリルスルホニルオキシであることができる。

【0047】

Xがヒドロキシルである場合、即ち式IVのグアニジンをカルボン酸と反応させる場合、このカルボン酸は便宜上最初に活性化される。この活性化は、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCCI)又はO-(シアノ(エトキシカルボニル)メチレン)アミノ)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロ硼酸塩(TOTU) {Konigら、Proc. 21st Europ. Peptide Symp. 1990 (Giralt, Andreu編集)、Escom, Leiden 1991, 143頁}又はその他のペプチド化学において慣用的な活性化用試薬を用いて実施することができる。

【0048】

式IIIの活性化カルボン酸誘導体と式IVのグアニジン(誘導体)との反応は、それ自体周知の態様で、プロトン系又は非プロトン系極性(しかし不活性)有機溶媒中で実施するのが好ましい。この場合、例えばメチルエステル(X=メトキシ)又はエチルエステル(X=エトキシ)とグアニジン(誘導体)との反応においては、メタノール、イソプロパノール、t-ブタノール、ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフランが0 ~ これら溶媒の沸点までの温度において好適であると認められている。COXタイプの化合物と塩を含有しないグアニジンとの反応は、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン又はジオキソランのような非プロトン系不活性溶媒中で、例えばカリウムt-ブトキシド又はナトリウムメトキシドのような塩基を適宜添加して実施するのが有利である。しかしながら、例えば水酸化ナトリウムのような塩基を用いる場合には、式IIの化合物とグアニジンとの反応における溶媒として水を用いることもできる。Xが塩素である場合、この反応は、生じるハロゲン化水素酸と結合させるために、酸スカベンジャー(例えば追加の塩基)を添加し又は過剰のグアニジン(誘導体)の存在下で、実施するのが有利である。反応混合物はまとめ上げられ、所望ならば次いで反応生成物を当業者によく知られている慣用的な方法によって精製する。

【0049】

式III及びIVのの出発化合物から得られる生成物中に随意に依然として存在する保護基は次いで標準的な方法によって除去される。例えばt-ブチルエステル基はトリフルオル酢酸で処理することによってカルボン酸基に転化させることができ、ベンジル基は水素化によって取り除くことができ、フルオレニルメトキシカルボニル基は第2アミンによって取り除くことができる。所望ならば次いで標準的な方法によってさらなる反応、例えばアシル化反応を実施することができる。生理学上許容できる塩又はプロドラッグへの転化を既知の方法によって実施することができる。

【0050】

10

20

30

40

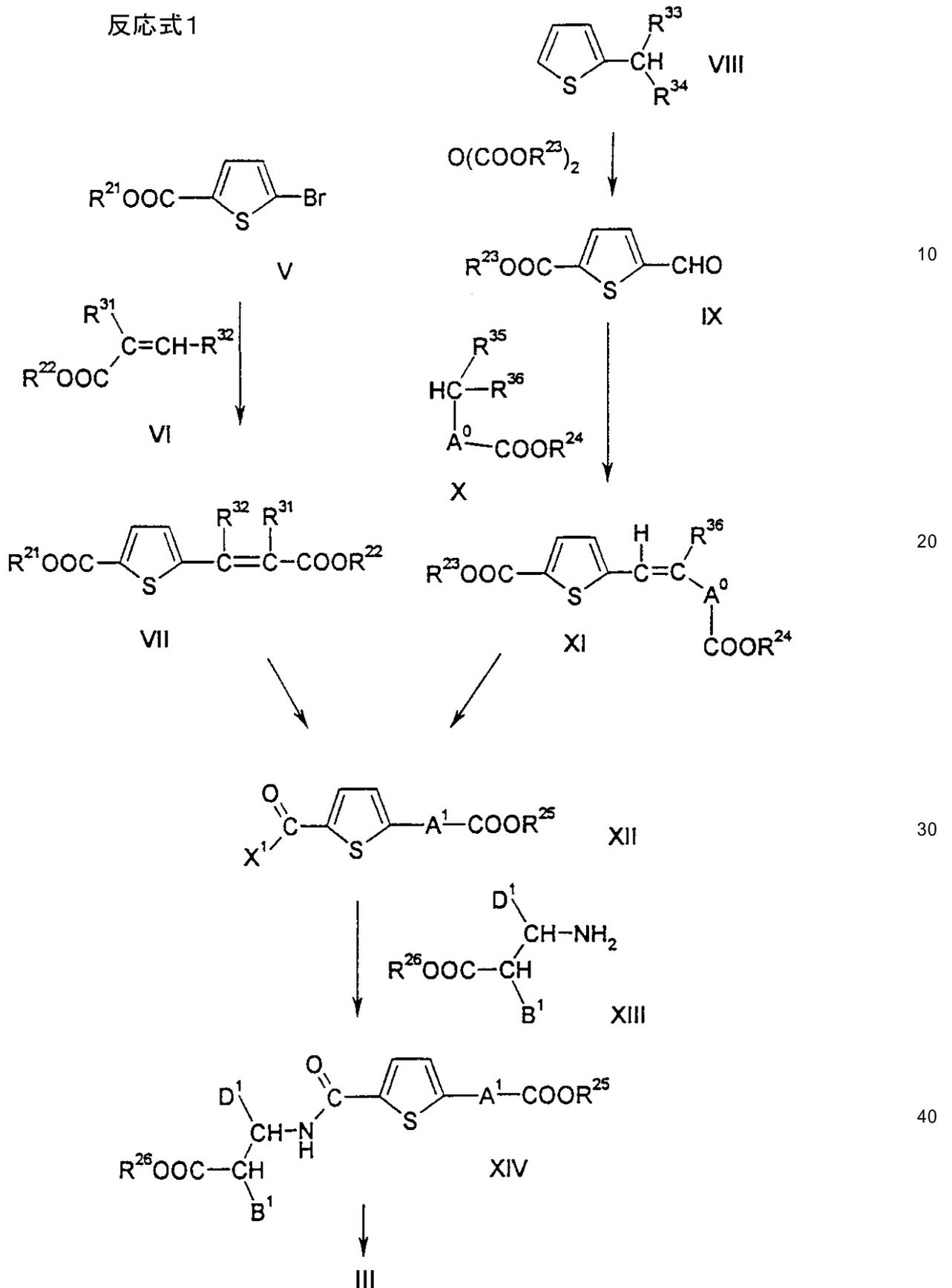
50

式Iのアシルグアニジン誘導体を与えるために結合される式III及びIVの出発化合物は、商品として入手することもでき、文献に記載された方法によって又はその類似形によって調製することもできる。式IIIの出発化合物を調製するための合成方法を例として反応式1に図示するが、本発明はこの合成やこれら出発成分に限定されるものではない。示された合成に対して本発明に従う別の化合物の調製に必要な変更を行なうことは当業者に何ら問題をもたらさない。

【0051】

【化18】

反応式1



【0052】

式IIIの化合物の合成は、例えば式V(ここで、R²¹は例えば水素、(C₁~C₄)-アルキル、ベンジル又はカルボン酸保護基である)のブロムチオフェンカルボン酸又はその誘導

体から出発することができる。式Vの化合物は、例えばパラジウム錯体のような遷移金属触媒の存在下で式VI（ここで、 R^{22} は例えば $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルであることができる）の、 α -不飽和カルボン酸誘導体と結合させることができる。式VI及び式VII中の R^{31} 及び R^{32} は、水素若しくは式Iの化合物中の基Aが表わすアルキレン基中に存在することができる炭素置換基であることもでき、また、 R^{31} 及び R^{32} はそれらが結合している2個の炭素原子と一緒にシクロアルケン環を形成することもでき、ここで、 R^{31} 及び R^{32} 中に存在する官能基もまた保護された形又は前駆体基の形で存在することができる。式VIIの化合物をもたらしこのような結合反応は、式IIIの化合物の合成についてこの項に挙げた任意のその他の反応と正に同じように、文献及び（又は）実験の項に広範に記載された条件下で実施することができる。得られる式VIIの化合物は、さらなる変性を為さなくても、すでに、式XIII（下を見よ）のアミノ酸誘導体と反応させることによって式XIVの化合物を与える化合物であることもある。しかしながら、式XIIIの化合物と反応させる前に式VIIの化合物を最初に1つ以上の反応工程で基 $COOR^{21}$ 及び（若しくは） $COOR^{22}$ 並びに（又は） $CR^{31} = CR^{32}$ 部分において変性させることもできる。例えば、エステル基を開裂させてカルボン酸基を与えることもでき、活性化カルボン酸誘導体を調製することもできる。 $CR^{31} = CR^{32}$ 部分中の二重結合は、例えば接触水素化によって変性して単結合を与えることもでき、また、ジアゾアルカン、硫黄イリド若しくは沃化メチレンのようなカルベン移動剤を用いたシクロプロパン化によって変性してシクロプロパン化合物を与えることもできる。かかる変性の後に、式XIIの化合物が得られ、ここで基 X^1 は求核置換可能な脱離基である。式IIIの化合物中の基Xに関する上記の説明はすべて、式XIIの化合物中の基 X^1 にも適用される。基 R^{25} は例えば水素、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、ベンジル又はカルボン酸保護基である。基 A^1 は式Iの化合物中の基Aのように定義され、また、所望の基Aに変化させることができる基Aの前駆体基であることもでき、また、保護された形の官能基を含有することもできる。

【0053】

式IIIの化合物への別の合成経路としては、式VIIIの保護されたチオフェンアルデヒドが出発物質として用いられるものがある。式VIIIにおいて基 R^{33} 及び R^{34} は、例えばアルコキシ基若しくはジアルキルアミノ基であるか、又は R^{33} 及び R^{34} がそれらが結合しているCH基と一緒に例えば1,3-ジオキソラン環、ペルヒドロ-1,3-ジオキサン環、N,N'-ジアルキルイミダゾリジン環、N-アルキル-1,3-オキサゾリジン環若しくはN-アルキルペルヒドロ-1,3-オキサジン環のようなヘテロ環を形成するかのいずれかであり、これらヘテロ環はすべてアルキル基のようなさらなる置換基を有することができる。ここでアルキル基は $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルであるのが好ましい。式VIIIの化合物は、例えばブチルリチウムのような有機リチウム化合物を用いたメタレーション（金属化）の後に、カルボン酸官能基を導入する試薬、例えば式 $O(COOR^{23})_2$ のジカルボン酸エステル又は式 $ClCOOR^{23}$ （ここで、 R^{23} は例えば $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル又はベンジルである）のクロルギ酸エステルとの反応に付される。最初の反応生成物中の保護されたアルデヒド基は、脱保護されることによって式IXのホルミルチオフェンカルボン酸誘導体を与え、ここで、基 R^{23} は式XIにおけるのと同様に例えば $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル又はベンジルである。式IXの化合物中のアルデヒド官能基は、次いで標準的なオレフィン化条件下で式Xの好適な化合物と反応させることによってオレフィンに転化される。さらに、式IXのアルデヒドはまた、式I中のAが C_1 -アルキレン（即ちメチレン基）である本発明の化合物の調製のための好適な出発物質でもある。このような{式I中のAが C_1 -アルキレン（即ちメチレン基）である本発明の化合物}化合物を調製するためには、アルデヒド官能基を例えば還元してヒドロキシメチル基にし、これをメシル化又はトシル化によって活性化した後に CH_2-CN 基に転化させることができ、このCN基は次いでカルボン酸又はそのエステルに転化させることができる。

【0054】

式Xの化合物の例には、マロン酸誘導体又はホスホン酸エステル若しくはホスホニウム塩のような燐化合物がある。マロン酸誘導体の場合、式X中の基 R^{35} はカルボン酸基（又は

10

20

30

40

50

その塩)であり、 R^{36} は水素であり、 A^0 は直接結合であり、 R^{24} は例えば($C_1 \sim C_4$) - アルキルである。燐化合物の場合、式X中の基 R^{35} は陰の対イオンを有する陽電荷を帯びたホスホニウム塩の基、例えば対イオンとしてクロリド、ブロミド若しくはヨーゾドを有するトリフェニルホスホニウム基であることができ、また、基 R^{35} はホスホン酸エステル基、例えば式 $(C_2H_5O)_2P(O)-$ のジエチルホスホネート基であることもできる。式Xの燐化合物において、基 R^{36} は水素又は式Iの化合物中の基Aを表わすアルキレン基中に存在することができる炭素置換基であり、基 R^{24} は例えば($C_1 \sim C_4$) - アルキル又はベンジルである。式Xの燐化合物中の基 A^0 は、直接結合又は飽和若しくは不飽和二価($C_1 \sim C_7$) - アルキレン残基である。式IX及びXの化合物について与えた定義は式XIの化合物にも適用される。

10

【0055】

式IXの化合物と式Xの化合物との縮合は、標準的な条件下で実施することができる。式Xの化合物がマロン酸エステル塩である場合、この成分は例えばピリジン及びピペリジンの存在下で反応させることができる。式Xの化合物がホスホニウム塩又はホスホン酸エステルである場合には、通常はこれを、Wittig反応又はWittig Horner反応において適用される慣用の手順に従って、最初に例えば水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムt-ブトキシド又は別のアルカリ金属アルコラートのような好適な塩基で脱プロトンしてそれぞれホスホラン又はホスホン酸エステルの金属塩にし、次いで式IXのアルデヒドと反応させる。得られる式XIの化合物は、式VIIの化合物と同様に、さらなる変性を為さなくても、すでに、式XIIIのアミノ酸誘導体と反応させることによって式XIVの化合物を与える化合物であることもある。しかしながら、式XIIIの化合物と反応させる前に式XIの化合物を最初に1つ以上の反応工程で、例えばエステル基を開裂させ且つ(又は)活性化カルボン酸誘導体を調製し且つ(又は)接触水素化若しくはシクロプロパン化によって二重結合を変性させることによって、基 $COOR^{23}$ 及び(若しくは) $COOR^{24}$ 並びに(又は) $CH=CR^{36}$ 部分並びに(又は)基 A^0 において変性させることもできる。カルボン酸基を与えることもでき、活性化カルボン酸誘導体を調製することもできる。かかる変性の後に、残基がすでに前記した意味を持つ式XIIの化合物が得られる。

20

【0056】

式XIIIの化合物及び式XIVの化合物において、残基 R^{26} 、 B^1 及び D^1 はそれぞれ式Iの化合物における残基 R^4 、B及びDの意味を有するが、それらの中の官能基は前駆体の形又は保護された形で存在することもできる。式Iの所望の目的化合物中の基Bが水素を表わす場合、式XIIIの対応する出発化合物は3-アミノプロピオン酸誘導体である。目的化合物中の基Bが置換されたアミノ基である場合、式XIIIの対応する出発化合物は2,3-ジアミノプロピオン酸誘導体である。式XII中の X^1 がヒドロキシルである場合、式XIIIのプロピオン酸誘導体中の NH_2 基と式XIIの化合物中の COX^1 基との縮合は、式III及びIVの化合物の縮合について前記したのと同様に、例えばTOTU又は別の慣用のカルボン酸活性化剤の存在下で実施することができ、この場合、前記の説明はこの反応にも対応して適用される。得られる式XIVの縮合生成物は、さらなる変性を為さなくても、すでに、式IVのグアニジン(誘導体)と反応する化合物であることもある。このような場合、式XIVの化合物は式IIIの化合物でもある。しかしながら、式IVの化合物と反応させる前に式XIVの化合物を最初に1つ以上の反応工程で基 $COOR^{25}$ 及び(若しくは) $COOR^{26}$ 並びに(又は)基 A^1 若しくは B^1 のようなさらなる基において変性させることもできる。例えば、基 $COOR^{25}$ が表わすエステル基を開裂させてカルボン酸基にすることもでき、また、活性化カルボン酸誘導体を調製することもできる。基 A^1 中に存在する二重結合は、例えば接触水素化によって変性して単結合にすることもでき、上に概説したようにシクロプロパン化によって変性することもできる。かかる変性の後に、式IIIの化合物が得られる。

30

40

【0057】

かくして、前記の合成から得られた式XIVの化合物中の基 $COOR^{25}$ が活性化カルボン酸誘導体である場合、式XIVの化合物は式IVの化合物と直接反応させることができる。式XIVの化合物中の基 $COOR^{25}$ がエステル基であり、この化合物を式IVの化合物と直接反応さ

50

せることが予定されない場合には、このエステル基を最初に標準的条件下で開裂させて対応するカルボン酸にし、次いでこれをその場で例えばTOTU若しくはDCClによって活性化させた後又は活性化カルボン酸誘導体に転化させた後に式IVのグアニジンと反応させることもできる。活性化酸誘導体として例えばカルボン酸クロリド(式IIIにおいてX = Cl)を調製することが意図される場合、これは例えば塩化チエニルを用いて実施することができる。カルボン酸から例えばメチルエステル(X = メトキシ)を調製することが意図される場合、これはメタノール中の塩化水素ガスで処理することによって実施することができる。別の活性化酸誘導体は、カルボン酸クロリドから、又はそれらの元となるカルボン酸(X = OH)から直接、それ自体周知の態様で調製することができ、例えば酸をカルボニルジイミダゾールで処理することによってイミダゾリド(X = 1-イミダゾリル)が得られ{Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 351-367 (1962)を参照されたい}、また、例えば不活性溶媒中でトリエチルアミンのようなアミンの存在下において塩化トシルと反応させることによって又はクロルギ酸エチルのようなクロルギ酸エステルと反応させることによって混合酸無水物が得られる。活性化カルボン酸誘導体を調製するための数多くの好適な方法が、J. March, Advanced Organic Chemistry、第3版、John Wiley & Sons、1985、第350頁に出典文献の詳細と共に示されている。

10

【0058】

式Iの化合物は価値のある製薬活性成分であり、例えば骨障害、腫瘍の病気又は心臓血管の障害の治療及び予防に好適である。式Iの化合物及びそれらの生理学上許容できる塩及びそれらのプロドラッグは、動物、好ましくは哺乳類、特に人間に、治療又は予防用の医薬として投与することができる。これらは、それら単独で、互いの混合物状で、又は製薬製剤(製薬組成物)の形で、投与することができる。この製薬製剤は、慣用の製薬上許容できる担体及び(若しくは)添加剤に加えて、効き目のある薬量の少なくとも1種の式Iの化合物及び(若しくは)その生理学上許容できる塩及び(若しくは)そのプロドラッグを活性成分として含有する、経腸若しくは非経口投与を可能にするものである。

20

【0059】

従って、本発明はまた、医薬として用いるための式Iの化合物及び(又は)それらの生理学上許容できる塩及び(又は)それらのプロドラッグにも関し、また、前記の又は後記の病気の治療及び予防、例えば骨障害又は腫瘍の病気の治療及び予防用の医薬の製造のための式Iの化合物及び(又は)それらの生理学上許容できる塩及び(又は)それらのプロドラッグの使用にも関し、また、これらの病気の治療及び予防における式Iの化合物及び(又は)それらの生理学上許容できる塩及び(又は)それらのプロドラッグの使用にも関する。本発明はさらに、効き目のある量の少なくとも1種の式Iの化合物及び(又は)その生理学上許容できる塩及び(又は)そのプロドラッグを慣用の製薬上許容できる担体と共に含有する製薬製剤又は製薬組成物に関する。

30

【0060】

これら医薬は、例えば丸薬、錠剤、ラッカー光沢錠剤、被覆錠剤、顆粒、硬質及び軟質ゼラチンカプセル、溶液、シロップ剤、乳剤、懸濁液又はエアロゾル混合物の形で経口投与することができる。しかしながら、例えば座薬の形で直腸経路で、又は非経口で、例えば注射溶液若しくは輸液溶液、マイクロカプセル、植込み剤(体内埋植剤)若しくは棒状体の形で静脈、筋肉内若しくは皮下経路で、又は例えば軟膏、溶液若しくはチンキ剤の形で経皮的に若しくは局所的に、又はその他の方法、例えばエアロゾル若しくは鼻スプレーの形で、投与を行なうこともできる。

40

【0061】

本発明に従う製薬組成物は、それ自体周知で当業者によく知られた態様で調製され、式Iの化合物及び(又は)その(それらの)生理学上許容できる塩及び(又は)その(それらの)プロドラッグに加えて、製薬上不活性な無機及び(又は)有機担体及び(又は)賦形剤が用いられる。丸薬、錠剤、被覆錠剤及び硬質ゼラチンカプセルの製造のためには、例えばラクトース、トウモロコシ澱粉又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩等を用いることができる。軟質ゼラチンカプセル及び座薬用の担体には、例えば脂肪、ワッ

50

クス、半固体状及び液状ポリオール、天然又は硬化油等がある。溶液（例えば注射用溶液）又は乳剤若しくはシロップ剤の製造のための好適な担体には、例えば水、アルコール、グリセロール、ポリオール、ショ糖、転化糖、グルコース、植物油等がある。マイクロカプセル、植込み剤又は棒状体用の好適な担体には、例えばグリコール酸と乳酸とのコポリマーがある。

【0062】

活性成分及び担体に加えて、製薬製剤には、例えば増量剤、錠剤分解物質、結合剤、潤滑剤、湿潤剤、安定剤、乳化剤、保存料、甘味料、着色料、風味剤若しくは芳香剤、増粘剤、希釈剤、緩衝用物質及び溶剤若しくは可溶化剤又は貯留効果を達成するための添加剤、並びに浸透圧を変えるための塩、コーティング剤、又は酸化防止剤のような添加剤を追加的に含有させることができる。また、これらには2種以上の式Iの化合物及び（又は）それらの生理学上許容できる塩及び（又は）それらのプロドラッグを含有させることもできる。さらに、少なくとも1種の式Iの化合物及び（又は）その生理学上許容できる塩及び（又は）そのプロドラッグに加えて、それらに1種以上のその他の治療又は予防活性成分を含有させることもできる。

10

【0063】

製薬製剤には、式Iの化合物及び（又は）それらの生理学上許容できる塩及び（又は）それらのプロドラッグを約0.5～90重量%含有させるのが一般的である。製薬製剤中の式Iの活性成分及び（又は）その生理学上許容できる塩及び（又は）そのプロドラッグの量は、0.2～1000mgであるのが一般的であり、1～200mgであるのが好ましい。

20

【0064】

式Iの化合物はピトロネクチン受容体の拮抗薬であり、例えば破骨細胞が骨表面に結合するのを阻害し、それによって破骨細胞による骨吸収を阻害する能力を有する。式Iの化合物の活性は、例えば、ピトロネクチン受容体を含有する細胞に対するピトロネクチンの結合の阻害を測定する分析において、示すことができる。かかる分析の詳細は後に与える。ピトロネクチン受容体拮抗薬としての式Iの化合物及びそれらの生理学上許容できる塩及びそれらのプロドラッグは、細胞-細胞相互作用プロセス若しくは細胞-基質相互作用プロセスにおけるピトロネクチン受容体とそれらのリガンドとの間の相互作用に基づく病気又はこのタイプの相互作用の阻害によって影響を受け得る病気の治療及び予防に、或いはこのタイプの相互作用の阻害が望まれる病気の予防、緩和又は治療に、一般的に好適である。最初に説明したように、かかる相互作用は例えば骨吸収、血管形成又は血管平滑筋の細胞の増殖において役割を果たす。従って、式Iの化合物及びそれらの生理学上許容できる塩及びそれらのプロドラッグは、例えば望ましくない程度の骨吸収、血管形成又は血管平滑筋の細胞の増殖によって少なくとも部分的に引き起こされる病気の緩和又は治療に好適である。

30

【0065】

治療及び予防のために本発明に従う式Iの化合物を用いることができる骨の病気は、特に骨粗鬆症、高カルシウム血症、骨減少症（例えば転移によって引き起こされるもの）、歯の障害、上皮小体機能亢進症、リウマチ性動脈炎（慢性関節リウマチ）における関節周囲の腐蝕及びパジェット病である。さらに、式Iの化合物は、グルココルチコイド、ステロイド若しくはコルチコステロイド治療によって又は性ホルモンの欠乏によって引き起こされる骨障害の緩和、回避又は治療用に用いることができる。これらのすべての障害は、骨の損失によって特徴付けられ、これは、骨形成と骨破壊との間の不平衡に基づくものであり、破骨細胞による骨吸収を阻害することによって有利に影響を及ぼすことができる。

40

【0066】

式Iの化合物及び（又は）それらの生理学上許容できる塩及び（又は）それらのプロドラッグはまた、例えば骨粗鬆症の治療又は予防において、慣用の骨粗鬆症治療と組み合わせ、例えばビスホスホネート、エストロゲン、エストロゲン/プロゲステロン、エストロゲン作働薬/拮抗薬、カルシトニン、ビタミンD類似体、副甲状腺ホルモン、成長ホルモ

50

ン分泌促進薬又は弗化ナトリウムのような物質と組み合わせ、骨吸収の阻害剤として有利に用いることもできる。式Iの化合物及び(又は)それらの生理学上許容できる塩及び(又は)それらのプロドラッグ並びに上に列挙したもののような骨粗鬆症の治療又は予防に有効なその他の活性成分の投与は、同時に又は任意の順序で連続的に行なうことができ、そして一緒にして又は別々に行なうことができる。かかる組合せ治療又は予防において用いるためには、式Iの化合物及び(又は)それらの生理学上許容できる塩及び(又は)それらのプロドラッグと上に列挙したもののような1種以上のその他の活性成分とを単一の製薬製剤(例えば錠剤、カプセル又は顆粒)中に一緒に存在させることもでき、2つ以上の別々の製薬製剤中に存在させることもでき、後者の場合、これらは単一のパッケージ中に含有させることもでき、2つ以上の別々のパッケージ中に含有させることもできる。かかる組合せ治療又は予防における式Iの化合物及び(又は)それらの生理学上許容できる塩及び(又は)それらのプロドラッグの使用並びにかかる組合せ治療又は予防用の医薬の製造におけるそれらの使用もまた、本発明によってカバーされる。本発明はさらに、効き目のある量の少なくとも1種の式Iの化合物及び(又は)その生理学上許容できる塩及び(又は)そのプロドラッグを上記に列挙したもののような骨粗鬆症の治療若しくは予防又は骨吸収の阻害に有効な少なくとも1種のその他の活性成分並びに慣用的な製薬上許容できる担体と共に含む製薬製剤に関する。製薬製剤に対する前記の説明は、かかる製薬組合せ製剤にも同様に適用される。

10

【0067】

破骨細胞による骨吸収の阻害剤としての用途に加えて、式Iの化合物及びそれらの生理学上許容できる塩及びそれらのプロドラッグは、腫瘍成長及び腫瘍転移の阻害剤として、抗炎症剤として、動脈硬化症若しくは再狭窄のような心臓血管障害の治療若しくは予防に、又は腎症若しくは例えば糖尿病性網膜症のような網膜症の治療若しくは予防にも用いることができる。腫瘍成長及び腫瘍転移の阻害剤としての式Iの化合物及び(又は)それらの生理学上許容できる塩及び(又は)それらのプロドラッグはまた、慣用の癌治療と組み合わせ有利に用いることもできる。慣用の癌治療の例は、Bertino(編集)、Encyclopedia of Cancer、Academic Press、1997に与えられているので、必要ならばこれを参照されたい。慣用の骨粗鬆症治療と組み合わせた式Iの化合物の使用に関する前記のすべての説明、例えば可能な投与態様及び製薬組合せ製剤に関するものは、慣用の癌治療と組み合わせた式Iの化合物の使用にも同様に適用される。

20

30

【0068】

式Iの化合物を用いる場合、その薬量は広い範囲内で変えることができる。当業者には周知のように、この薬量はそれぞれ個々の場合において個々の条件に適するようにすべきである。この薬量は、例えば、用いる化合物や、処置されるべき病気の性状及び重さ、急性状態を処置するのか慢性状態を処置するのか又は予防を実施するのかということ等に依存する。経口投与の場合、体重約75kgの成人において効果的な結果を達成するためには、1日の薬量を約0.01~100mg/kgにするのが一般的であり、約0.1~50mg/kgにするのが好ましく、特に約0.1~10mg/kgにする(それぞれの場合において、体重1kg当たりのmg数)。また、静脈内投与の場合には、1日の薬量を約0.01~100mg/kgにするのが一般的であり、約0.05~10mg/kgにするのが好ましい(それぞれの場合において体重1kg当たり)。1日の薬量は、特に比較的多量の投与の場合には、数回、例えば2、3又は4回の分割投与に分けることができる。個々の挙動に応じて、示された1日の薬量よりも適宜に多くしたり少なくしたりすることが必要なことがある。

40

【0069】

製薬製剤中の活性成分としての用途の他に、式Iの化合物はまた、別の活性成分を特異的に作用部位に輸送するためのこの別の活性成分のビヒクル又はキャリアーとして用いることもできる(標的薬剤:例えばTargeted Drug Delivery、R. C. Juliano、Handbook of Experimental Pharmacology、第100巻、G. V. R. Bornら編集、Springer Verlagを参照されたい)。輸送されるべき活性成分は、特に前記の病気の処置のために用いることができ

50

るものである。

【 0 0 7 0 】

式Iの化合物及びそれらの塩はさらに、診断目的（例えば生体外診断における診断目的）で、並びに診断又は研究のためにビトロネクチン受容体を妨害し又は細胞 - 細胞若しくは細胞 - 基質相互作用に影響を及ぼすことが望まれる生化学的調査における助剤として、用いることができる。これらはさらに、式Iの化合物から例えば残基又は官能基の化学的変性又は導入によって得ることができるその他の化合物、特にその他の製薬活性化合物を調製するための中間体としても用いることができる。

【 0 0 7 1 】

実施例

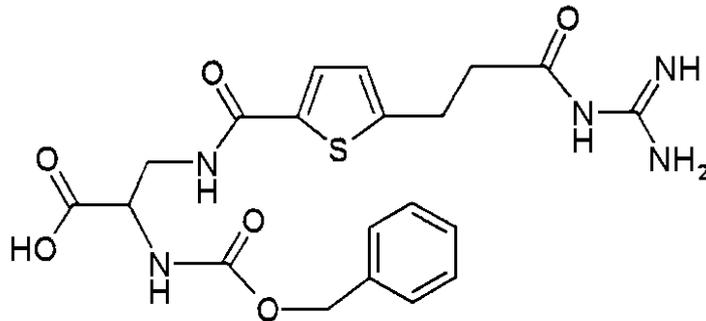
生成物は質量スペクトル（MS）及び（又は）NMRスペクトルで同定した。化合物の最後の合成工程においてトリフルオル酢酸又は酢酸のような酸を用いた場合、例えばt-ブチル基を取り除くためにトリフルオル酢酸を用いた場合や、このような酸を含有する溶離剤を用いたクロマトグラフィーによって化合物を精製した場合や、場合によっては化合物を次いで凍結乾燥させた場合（凍結乾燥をどのように実施したかに応じて）には、化合物は、用いた酸を依然として含有していたり、その一部が又は全部が用いた酸の塩の形で、例えば酢酸塩又はトリフルオル酢酸塩の形で得られたりした。

【 0 0 7 2 】

例 1

(2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-((5-(3-グアニジノ-3-オキソプロピル)チオフェン-2-カルボニル)アミノ)プロピオン酸

【化19】



【 0 0 7 3 】

(a) 5-(2-メトキシカルボニルビニル)チオフェン-2-カルボン酸
5-ブロムチオフェン-2-カルボン酸 12.8 g (62ミリモル)をトリエチルアミン 160ミリリットルと共にアセトニトリル 200ミリリットル中に溶解させた。この溶液にアクリル酸メチル 36ミリリットル(約0.4モル)及び(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)(ジクロルメタンとの1:1錯体; Aldrich) 1.3 g (1.5ミリモル)を添加した。この混合物をオートクレーブ中のガラス管中で窒素雰囲気下において85℃に20時間加熱した。冷却後、懸濁液を濾過した。澄んだ暗色の溶液をフールド内で蒸発させ、乾燥残渣を水中に溶解させ、得られた溶液を酢酸エチルで2回抽出した。有機相は廃棄した。水性相を少量ずつのクエン酸で慎重に酸性にし、次いで200ミリリットルずつの酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を一緒にして無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後に蒸発させて粗製物質 11.2 gを得た。この生成物のHPLC分析は、遊離体の5-ブロムチオフェン-2-カルボン酸 2%、脱ハロゲン生成物の2-チオフェンカルボン酸 15%及び標記の化合物 82%を示した。水/イソプロピルアルコール(水700ミリリットル/イソプロピルアルコール35ミリリットル)から再結晶して乾燥させた後に、融点 156℃の標記の化合物の無色の結晶 8.9 gが97%より高い純度(HPLC)で得られた。

【 0 0 7 4 】

(b) 5-(2-メトキシカルボニルエチル)チオフェン-2-カルボン酸

5 - (2 - メトキシカルボニルビニル)チオフェン - 2 - カルボン酸 2.37 g (11.18 ミリモル) をメタノール 170 ミリリットル中に溶解させた。チャコール上の 10% パラジウム (Degussa E 101 R/D 10%) 500 mg を添加した後に、この混合物を室温において大気圧 (約 1 バール) 下で 7 時間水素化した。濾過して蒸発させた後に、標記の化合物の収量は 2.4 g だった (純度 > 99% (HPLC))。融点 83 ~ 85。

【0075】

(c) (2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - ((5 - (2 - メトキシカルボニルエチル)チオフェン - 2 - カルボニル)アミノ)プロピオン酸 t - ブチルエステル

5 - (2 - メトキシカルボニルエチル)チオフェン - 2 - カルボン酸 1.5 g (7.0 ミリモル) を無水ジメチルホルムアミド 40 ミリリットル中に溶解させ、(S) - N - ベンジルオキシカルボニル - , - ジアミノプロピオン酸 t - ブチルエステル 2.06 g (7 ミリモル) 及び T O T U (O - (シアノ(エトキシカルボニル)メチレンアミノ) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロ硼酸塩) 2.3 g と共に室温において窒素雰囲気下で攪拌した。N, N - ジイソプロピル - N - エチルアミンを添加することによって溶液の pH を 7.5 ~ 8.0 に保った。6 時間後に暗色溶液を蒸発させた。残渣をジクロルメタン 85 ミリリットル中に溶解させ、この溶液を 20 ミリリットルずつの飽和重炭酸ナトリウム溶液、塩水及び 10% クエン酸水溶液で抽出し、次いで水で 2 回洗浄した。この溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後に蒸発させた。粗製物質 (約 4 g) を分別カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 35 ~ 70 μm; ヘプタン / 酢酸エチル) によって精製した。標記の化合物を含有する画分を一緒にし、蒸発させて、無色の樹脂 2.9 g が得られた。

【0076】

(d) (2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - ((5 - (3 - グアニジノ - 3 - オキソプロピル)チオフェン - 2 - カルボニル)アミノ)プロピオン酸 t - ブチルエステル

工程 (c) において得られた生成物 0.272 g (0.55 ミリモル) を乾燥テトラヒドロフラン 30 ミリリットル中に懸濁させた。グアニジン (遊離塩基) 0.168 g (2.75 ミリモル) を添加した。得られた懸濁液を 2.5 時間加熱還流した。溶媒を真空下で除去し、残渣をジクロルメタン 200 ミリリットル中に溶解させた。得られた溶液を 30 ミリリットルずつの水で 4 回洗浄した。次いで有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。樹脂状物質 30 mg が得られた。これは次の工程で用いるのに十分な純度を有していた。

質量スペクトル: $m/e = 518 (M + H^+)$ 。

【0077】

(e) (2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - ((5 - (3 - グアニジノ - 3 - オキソプロピル)チオフェン - 2 - カルボニル)アミノ)プロピオン酸

工程 (d) において得られた生成物 30 mg をジクロルメタン 3 ミリリットル中に溶解させた。トリフルオル酢酸 0.3 ミリリットルを添加し、この混合物を室温において攪拌した。3.5 時間後に、この溶液を蒸発させ、残渣を氷酢酸 2 ミリリットル中に溶解させ、再び真空下で蒸発させた。この手順を 2 回繰り返した。次いで残渣をジエチルエーテル中で突き砕いて懸濁液を得た。この懸濁液を濾過した後に、標記の化合物 6.3 mg が無色の非晶質固体として得られた。

質量スペクトル: $m/e = 462 (M + H^+)$ 。

【0078】

例 2

(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - ((5 - (2 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル)エチル)チオフェン - 2 - カルボニル)アミノ)プロピオン酸

【化 20】

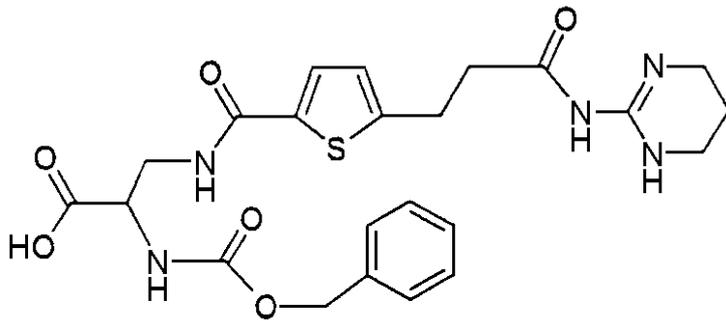
10

20

30

40

50



【0079】

(a) 1,3-ジメチル-2-(2-チエニル)イミダゾリジン
 N,N'-ジメチルエチレンジアミン 23.5 g (267ミリモル) をトルエン 300 ミリリットル中に溶解させ、チオフェン-2-カルボアルデヒド 29.8 g (266ミリモル) で処理した。この澄んだ混合物をディーン・スターク (Dean-Stark) トラップを用いて4時間還流した。この期間の後に、水 4.9 ミリリットルがトラップ中に分離された。冷却後、この溶液を濾過し、蒸発させた。油状残渣を真空下で蒸留した。収量 45 g。沸点 65 (0.1 mmHg)。

【0080】

(b) 5-(1,3-ジメチルイミダゾリジン-2-イル)チオフェン-2-カルボン酸 t-ブチルエステル

1,3-ジメチル-2-(2-チエニル)イミダゾリジン 7.28 g (40ミリモル) を乾燥テトラヒドロフラン 50 ミリリットル中に溶解させた。N,N,N',N'-テトラメチレンジアミン 5.12 g (40ミリモル) を添加し、この溶液を -70 に冷却した。次いで n-ヘキサン中の 2N の n-ブチルリチウム溶液 20 ミリリットルを -70 において滴下した。さらに2時間攪拌した後に、乾燥テトラヒドロフラン 10 ミリリットル中に溶解させたピロ炭酸ジ-t-ブチル 8.72 g (40ミリモル) を -70 においてゆっくり添加し、この温度においてさらに4時間攪拌を続けた。次いでこの混合物を一晩放置して周囲温度まで温めた。溶媒を留去させ、暗赤色残渣をジエチルエーテル 150 ミリリットルと酢酸エチル 150 ミリリットルとの混合物中に溶解させた。得られた溶液を氷水で2回洗浄し、次いで塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後に、溶媒を留去させて、暗黄色オイルを得た。得られた生成物をさらに精製することなく次の工程で用いた。収量 8 g。

質量スペクトル: $m/e = 283 (M + H^+)$ 。

【0081】

(c) 5-ホルミルチオフェン-2-カルボン酸 t-ブチルエステル
 5-(1,3-ジメチルイミダゾリジン-2-イル)チオフェン-2-カルボン酸 t-ブチルエステル 2.54 g (9ミリモル) をジエチルエーテル 15 ミリリットル中に溶解させ、沃化メチル 5 ミリリットルを添加した後に、この溶液を室温において一晩攪拌した。得られた結晶性懸濁液を水 100 ミリリットルと共に1時間激しく攪拌した。次いでジエチルエーテル 100 ミリリットルを添加し、相を分離させた後に、有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過した後に、溶媒を真空下で除去した。明黄色のオイル 1.7 g が単離された。これは次の工程で用いるのに充分純粋だった。

質量スペクトル: $m/e = 213 (M + H^+)$ 。

【0082】

(d) 5-(2-エトキシカルボニルピニル)チオフェン-2-カルボン酸 t-ブチルエステル

工程(c)において得られた生成物 1.7 g (8ミリモル) を乾燥テトラヒドロフラン 5 ミリリットル中に溶解させた。この溶液を乾燥テトラヒドロフラン 30 ミリリットル中のホスホノ酢酸ジエチル 2.24 g (10ミリモル) と水素化ナトリウム (パラフィン油中 55%) 440 mg との混合物に滴下した。得られた混合物を 60 において3時間攪拌

10

20

30

40

50

した。室温まで冷却した後、この混合物を水/酢酸エチル中に注いだ。有機相を分離し、10%クエン酸水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過した後に、溶媒を除去して、粗製生成物2.6gが得られた。この物質をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/n-ヘプタン(1/5, v/v))によって精製した。標記の化合物を含有する画分を一緒にし、蒸発させて、澄んだ明黄色オイル1.2gが得られた。

質量スペクトル: $m/e = 283 (M + H^+)$ 。

【0083】

(e) 5-(2-エトキシカルボニルエチル)チオフェン-2-カルボン酸 t-ブチルエステル

工程(d)において得られた生成物0.846g(3ミリモル)を乾燥エタノール100ミリリットル中に溶解させた。チャコール上の10%パラジウム150mgを添加し、この懸濁液を50において4バールの水素圧下で水素化した。濾過した後に、溶媒を真空下で蒸発させた。無色のオイル0.6gが得られた。

質量スペクトル: $m/e = 285 (M + H^+)$ 。

【0084】

(f) 5-(2-エトキシカルボニルエチル)チオフェン-2-カルボン酸
5-(2-エトキシカルボニルエチル)チオフェン-2-カルボン酸 t-ブチルエステル
0.564g(2ミリモル)をジクロルメタン10ミリリットル中に溶解させた。室温において攪拌しながら、トリフルオル酢酸2.5ミリリットルを滴下した。出発化合物が薄層クロマトグラフィー(TLC)によってもはや検出できなくなるまで攪拌を5時間続けた。溶媒を真空下で除去して、結晶性残渣0.45gが得られた。これは次の工程で用いるのに充分純粋だった。

【0085】

(g) (2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(5-(2-エトキシカルボニルエチル)チオフェン-2-カルボニル)アミノ)プロピオン酸 t-ブチルエステル

工程(f)において得られた生成物を無水ジメチルホルムアミド10ミリリットル中に溶解させた。この溶液に(S)-N-ベンジルオキシカルボニル-, -ジアミノプロピオン酸 t-ブチルエステル0.588g(2ミリモル)及びTOTU0.656g(2ミリモル)を添加した。N,N-ジイソプロピル-N-エチルアミンを添加することによってpHを約8に調節し、このpHを反応時間の間さらにN,N-ジイソプロピル-N-エチルアミンを添加することによって(約5ミリモルを添加した)この値に保った。室温において8時間攪拌した後に、出発物質はTLCによってもはや検出できなかった。溶媒を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル中に溶解させ、この溶液を10%重炭酸ナトリウム水溶液、塩水、10%クエン酸水溶液及び水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させて濾過した後に、溶媒を蒸発させた。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/ヘプタン(1/1, v/v))によって精製した。標記の化合物を含有する画分を集め、真空下で蒸発させて、明茶色の樹脂320mgが得られた。

質量スペクトル: $m/e = 505 (M + H^+)$ 、 $m/e = 449 (M - C_4H_8 + H^+)$

【0086】

(h) (2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(5-(2-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルカルバモイル)エチル)チオフェン-2-カルボニル)アミノ)プロピオン酸 t-ブチルエステル

工程(g)において得られた生成物100mgを無水ジメチルホルムアミド5ミリリットル中の2-アミノ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン100mgと共に室温において出発物質がもはや検出できなくなるまで(8時間)攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、残った残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/メタノール(1/1, v/v))によって精製した。標記の化合物を含有する画分を集め、真空下で蒸発させて、薄く着色した樹脂50mgが得られた。

10

20

30

40

50

質量スペクトル： $m/e = 558 (M + H^+)$ 。

【0087】

(i) (2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - ((5 - (2 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) エチル) チオフェン - 2 - カルボニル) アミノ) プロピオン酸

工程 (h) において得られた生成物 50 mg をジクロルメタン 5 ミリリットル中に溶解させ、攪拌しながらトリフルオル酢酸 0.5 ミリリットルを室温において滴下した。4 時間後に、前記エステルはもはや検出されなかった。この混合物を減圧下で蒸発させ、残った残渣を酢酸中に溶解させ、再び減圧下で蒸発させた。この手順を 2 回繰り返した。次いで残渣をジエチルエーテル中で激しく突き砕いた。形成された結晶を吸引によって単離し、次いでジエチルエーテルによって洗浄した。真空下で乾燥させた後に、標記の化合物 30 mg が薄黄色粉末として得られた。

10

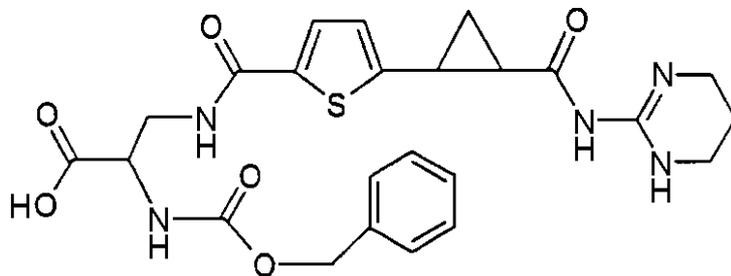
質量スペクトル： $m/e = 502 (M + H^+)$ 。

【0088】

例 3

(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - ((5 - (2 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) シクロプロピル) チオフェン - 2 - カルボニル) アミノ) プロピオン酸

【化 2 1】



20

【0089】

(a) 3 - (5 - (((2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - t - ブトキシカルボニルエチル) カルバモイル) - 2 - チエニル) アクリル酸メチルエステル

30

無水ジメチルホルムアミド 75 ミリリットル中に 5 - (2 - メトキシカルボニルビニル) チオフェン - 2 - カルボン酸 1.06 g (5 ミリモル) を溶解させた。(S) - N - ベンジルオキシカルボニル - , - ジアミノプロピオン酸 t - ブチルエステル 1.47 g (5 ミリモル) 及び TOTU 1.64 g (5 ミリモル) を添加した。この混合物を窒素雰囲気下で室温において攪拌した。N, N - ジイソプロピル - N - エチルアミンを添加することによってこの溶液の pH を 7.5 ~ 8.0 に保った。3.5 時間後に、暗色溶液を蒸発させた。残渣をジクロルメタン 85 ミリリットル中に溶解させ、それぞれ 20 ミリリットルずつの飽和重炭酸ナトリウム溶液、塩水及び 10 % クエン酸水溶液で抽出し、次いで水で 2 回洗浄した。この溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後に蒸発させた。この粗製物質 (約 2.8 g) を次いでカラムクロマトグラフィー (シリカゲル ; 35 ~ 70 μm、ヘプタン / 酢酸エチル) によって精製した。生成物を含む画分を一緒にし、蒸発させて、標記の化合物 1.47 g が無色の結晶として得られた。

40

質量スペクトル： $m/e = 489 (M + H^+)$ 、 $433 (M - C_4H_8 + H^+)$ 。

融点：98 。

【0090】

(b) 2 - (5 - (((2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - t - ブトキシカルボニルエチル) カルバモイル) - 2 - チエニル) シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

工程 (a) において得られた生成物 293 mg (0.6 ミリモル) をジエチルエーテル 1

50

0 ミリリットル及びテトラヒドロフラン 10 ミリリットル中に溶解させた。二酢酸パラジウム 15 mg を添加した。得られた懸濁液にジアゾメタン (N - ニトロソ - N - メチル尿素約 1 g から調製) のエーテル性溶液を 0 において連続的に攪拌しながらゆっくり添加した。2 時間攪拌した後に、過剰のジアゾメタンを分解するために酢酸 0.2 ミリリットルを添加した。減圧下で蒸留することによって溶媒を除去し、残渣を酢酸エチル中に溶解させ、10% 炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、次いで水で洗浄した。この溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後に、減圧下で溶媒を除去した。油状残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル; 酢酸エチル/ヘプタン (1:1, v/v)) にかけて、無色のオイル 230 mg を得た。

質量スペクトル: $m/e = 503 (M + H^+)$ 、 $m/e = 447 (M - C_4H_8 + H^+)$ 。

10

【0091】

(c) (2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - ((5 - (2 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) シクロプロピル) チオフェン - 2 - カルボニル) アミノ) プロピオン酸 t - ブチルエステル

工程 (b) において得られた生成物 220 mg (0.44 ミリモル) を無水ジメチルホルムアミド 2 ミリリットル中に溶解させた。2 - アミノ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン 100 mg を添加した後に、この混合物を室温において 6 時間攪拌した。次いで減圧下において蒸留することによって溶媒を除去した。残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル; 酢酸エチル/メタノール (1:1, v/v)) にかけて。標記の化合物を含有する画分を集め、溶媒を除去した。収量: 96 mg。

20

質量スペクトル: $m/e = 570 (M + H^+)$ 、 $m/e = 514 (M - C_4H_8 + H^+)$ 。

【0092】

(d) (2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - ((5 - (2 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) シクロプロピル) チオフェン - 2 - カルボニル) アミノ) プロピオン酸

工程 (c) において得られた生成物 90 mg をジクロルメタン 1.5 ミリリットル中に溶解させ、トリフルオル酢酸 0.5 ミリリットルを添加した。室温において 4 時間攪拌した後に、溶媒を真空下で除去した。残渣を酢酸 3 ミリリットル中に溶解させて澄んだ溶液を形成させた。再び溶媒を真空下で除去した。この手順をもう一度繰り返した。次いで樹脂状残渣をジエチルエーテル中で突き砕いて、標記の化合物 55 mg が無色の非晶質固体として得られた。

30

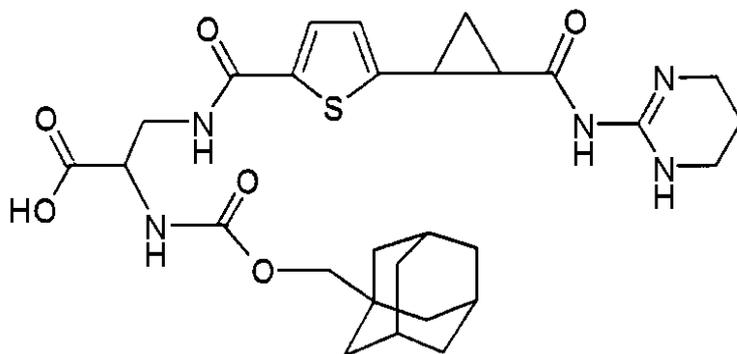
質量スペクトル: $m/e = 514 (M + H^+)$ 。

【0093】

例 4

(2S) - 2 - (1 - アダマンチルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - ((5 - (2 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) シクロプロピル) チオフェン - 2 - カルボニル) アミノ) プロピオン酸

【化 22】



40

【0094】

(a) 3 - (5 - ((2S) - 2 - (1 - アダマンチルメトキシカルボニルアミノ) -

50

2 - t - ブトキシカルボニルエチル)カルバモイル) - 2 - チエニル)アクリル酸メチルエステル

5 - (2 - メトキシカルボニルビニル)チオフェン - 2 - カルボン酸 360 mg (1.84ミリモル)及び(2S) - 2 - (1 - アダマンチルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - アミノプロピオン酸 t - ブチルエステル 650 mg (1.84ミリモル)から例3の工程(a)と同様にして標記の化合物を合成した。クロマトグラフィー(シリカゲル;酢酸エチル/n - ヘプタン(1:1、v/v))の後に、標記の化合物 326 mg が無色の結晶として得られた。

融点: 159。

【0095】

(b) 2 - (5 - ((2S) - 2 - (1 - アダマンチルメトキシカルボニルアミノ) - 2 - t - ブトキシカルボニルエチル)カルバモイル) - 2 - チエニル)シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

この化合物は、二酢酸パラジウム 10 mg の存在下で 3 - (5 - ((2S) - 2 - (1 - アダマンチルメトキシカルボニルアミノ) - 2 - t - ブトキシカルボニルエチル)カルバモイル) - 2 - チエニル)アクリル酸メチルエステル 108 mg (0.2ミリモル)及びエーテル中のジアゾメタン溶液(N - ニトロソ - N - メチル尿素 0.5 g から生成させたもの)から、例3の工程(b)と同様にして合成した。無色のオイル 105 mg が得られた。これは次の工程において用いるのに充分純粋だった。

質量スペクトル: m/e = 561 (M + H⁺)。

【0096】

(c) (2S) - 2 - (1 - アダマンチルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - ((5 - (2 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル)シクロプロピル)チオフェン - 2 - カルボニル)アミノ)プロピオン酸 t - ブチルエステル

工程(b)において得られた生成物を無水ジメチルホルムアミド 4ミリリットル中に溶解させ、アルゴン雰囲気下において 2 - アミノ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン 99 mg と共に室温において 7 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣をクロマトグラフィーにかけた(シリカゲル;酢酸エチル/メタノール(1:1、v/v))。標記の化合物を含有する画分を集め、減圧下で蒸発させて、無色の樹脂 53 mg が得られた。

質量スペクトル: m/e = 628 (M + H⁺)。

【0097】

(d) (2S) - 2 - (1 - アダマンチルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - ((5 - (2 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル)カルバモイル)シクロプロピル)チオフェン - 2 - カルボニル)アミノ)プロピオン酸

工程(c)において得られた生成物 48 mg をジクロルメタン 2ミリリットル中に溶解させ、トリフルオル酢酸 1ミリリットルと共に不活性ガス雰囲気下で室温において 3 時間攪拌した。真空下で溶媒を除去し、残渣を酢酸中に溶解させ、この溶液を再び蒸発乾固させた。この手順をもう一度繰り返した。樹脂状残渣をジエチルエーテル中で突き砕いた。濾過した後に、標記の化合物 30 mg が無色の非晶質粉末として得られた。

融点: 186 (分解)。

質量スペクトル: m/e = 572 (M + H⁺)。

【0098】

例 5

(3S) - 3 - (ベンゾ[1,3]ジオキソール - 5 - イル) - 3 - ((5 - (2 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル)エチル)チオフェン - 2 - カルボニル)アミノ)プロピオン酸

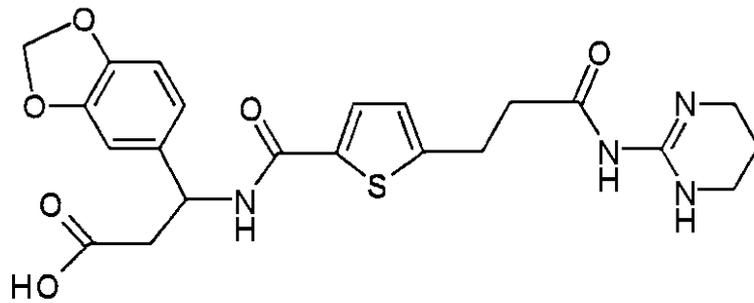
【化23】

10

20

30

40



【0099】

(a) (3S) - 3 - (ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル) - 3 - ((5 - (2 - メトキシカルボニルエチル)チオフェン-2-カルボニル)アミノ)プロピオン酸 t - ブチルエステル

5 - (2 - メトキシカルボニルエチル)チオフェン-2-カルボン酸(例1、工程(b)) 214 mg (1ミリモル)を無水ジメチルホルムアミド5ミリリットル中に溶解させた。(3S) - 3 - アミノ - 3 - (ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)プロピオン酸 t - ブチルエステル265 mg (1ミリモル)及びTOTU 328 mg (1ミリモル)を添加し、N, N - ジイソプロピル - N - エチルアミン3ミリモル(0.51ミリリットル)を添加してこの混合物のpHを7.5 ~ 8に保った。この反応混合物を室温において4.5時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、暗茶色オイルを得た。残渣をジクロルメタン中に溶解させ、飽和重炭酸ナトリウム、10%クエン酸及び水で洗浄した。次いで有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過した後に、溶媒を真空下で除去して、茶色っぽいオイル600 mgを得て、これをクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/ヘプタン(1:2, v/v))によって精製した。樹脂425 mgが得られた。

¹H - NMR (d₆-DMSO): (ppm) = 1.36 (s, 9H, O - C(CH₃)₃)、2.65及び3.05 (AA'BB', 2 × 2H, エステル - CH₂CH₂ - チエニル)、2.67 (m, 2H, CHCH₂ - t - ブチルエステル)、3.61 (s, 3H, COOCH₃)、5.25 (m, 1H, CHCH₂ - t - ブチルエステル)、5.98 (s, 2H, OCH₂O)、6.82 (s, 2H)及び6.98 (s, 1H) (芳香族プロトン)、6.90及び7.60 (2d, J = 2 Hz, 2H, チエニル - 3, 4 - H)、8.66 (d, J = 7 Hz, 1H, アミドプロトン)。

【0100】

(b) (3S) - 3 - (ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル) - 3 - ((5 - (2 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン-2-イルカルバモイル)エチル)チオフェン-2-カルボニル)アミノ)プロピオン酸 t - ブチルエステル

工程(a)において得られた生成物424 mgを無水ジメチルホルムアミド4ミリリットル中に溶解させ、2 - アミノ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン460 mgを添加した。僅かに黄色の溶液を室温において4時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣をジクロルメタン30ミリリットル中に溶解させた。この溶液を18ミリリットルずつの水で3回洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過した後に、溶媒を真空下で除去し、残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/メタノール(1:1, v/v))にかけて、標記の化合物を含有する画分を集め、溶媒を真空下で除去して、無色の結晶345 mgを得た。

融点: 130。

質量スペクトル: m/e = 529 (M + H⁺)、473 (M - C₄H₈ + H⁺)。

【0101】

(c) (3S) - 3 - (ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル) - 3 - ((5 - (2 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン-2-イルカルバモイル)エチル)チオフェン-2-カルボニル)アミノ)プロピオン酸

工程(b)において得られた生成物320 mgをジクロルメタン5ミリリットル中に溶解

10

20

30

40

50

させ、トリフルオル酢酸 2 ミリリットルを添加した。この溶液を室温において 3 時間攪拌した。次いで溶媒を真空下で除去した。残渣を酢酸中に溶解させ、再び溶媒を真空下で除去した。この手順をもう一度繰り返した。次いで樹脂状残渣をジエチルエーテル中で突き砕いて、標記の化合物 3 0 0 m g が無色の非晶質粉末として得られた。

質量スペクトル： $m/e = 473 (M + H^+)$ 。

【0102】

例 5 と同様にして、次の化合物を合成した。

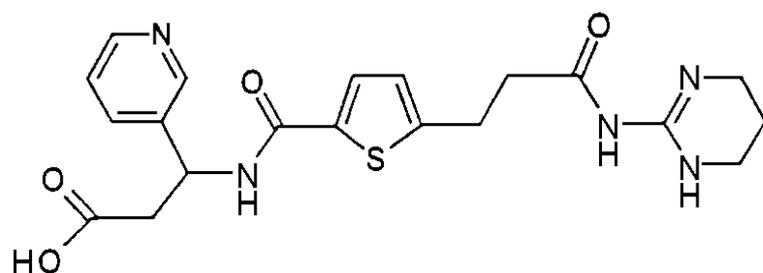
【0103】

例 6

(3RS) - 3 - (3 - ピリジル) - 3 - ((5 - (2 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) エチル) チオフェン - 2 - カルボニル) アミノ) プロピオン酸

10

【化24】



20

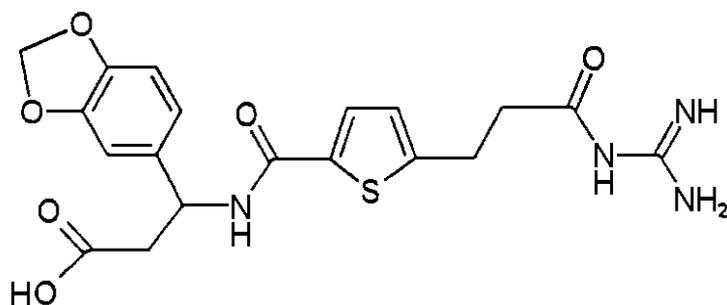
質量スペクトル： $m/e = 430 (M + H^+)$ 。

【0104】

例 7

(3RS) - 3 - (ベンゾ[1,3]ジオキサール - 5 - イル) - 3 - ((5 - (3 - グアニジノ - 3 - オキソプロピル) チオフェン - 2 - カルボニル) アミノ) プロピオン酸

【化25】



30

質量スペクトル： $m/e = 433 (M + H^+)$ 。

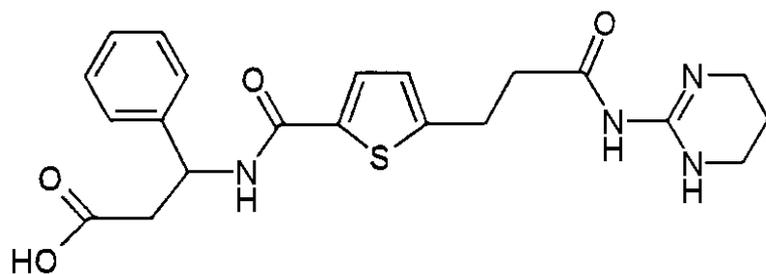
【0105】

例 8

(3RS) - 3 - フェニル - 3 - ((5 - (2 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) エチル) チオフェン - 2 - カルボニル) アミノ) プロピオン酸

40

【化26】



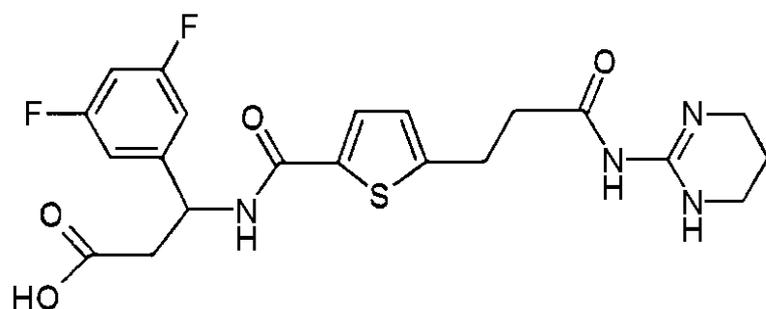
質量スペクトル： $m/e = 429 (M + H^+)$ 。

【0106】

例 9

(3RS) - 3 - (3,5-ジフルオロフェニル) - 3 - ((5 - (2 - (1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) エチル) チオフェン - 2 - カルボニル) アミノ) プロピオン酸

【化27】



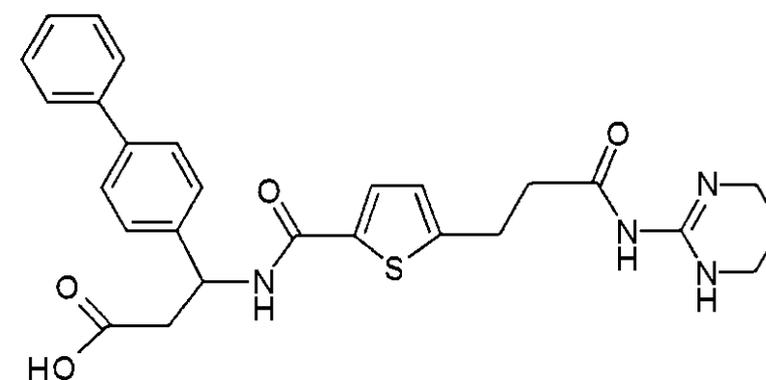
質量スペクトル： $m/e = 465 (M + H^+)$ 。

【0107】

例 10

(3S) - 3 - (4-ビフェニリル) - 3 - ((5 - (2 - (1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) エチル) チオフェン - 2 - カルボニル) アミノ) プロピオン酸

【化28】



質量スペクトル： $m/e = 505 (M + H^+)$ 。

【0108】

例 11

(3RS) - 3 - (1-ナフチル) - 3 - ((5 - (2 - (1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) エチル) チオフェン - 2 - カルボニル) アミノ) プロピオン酸

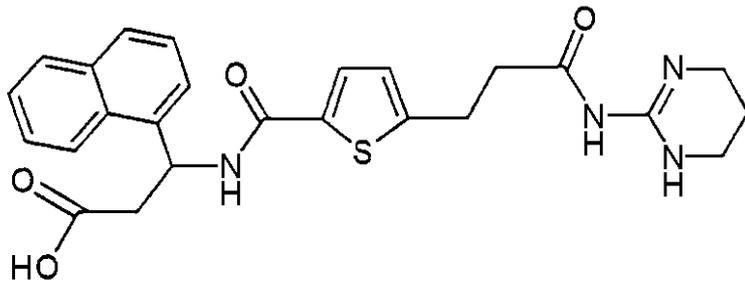
【化29】

10

20

30

40



質量スペクトル： $m/e = 479 (M + H^+)$ 。

【0109】

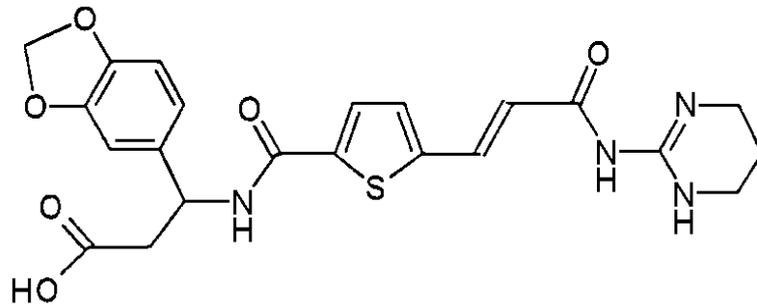
例5と同様にして、しかし5-(2-メトキシカルボニルビニル)チオフェン-2-カルボン酸(例1、工程(a))から出発して、例12、13及び14の化合物を合成した。

【0110】

例12

(3RS)-3-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-3-((5-(2-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルカルバモイル)ビニル)チオフェン-2-カルボニル)アミノ)プロピオン酸

【化30】



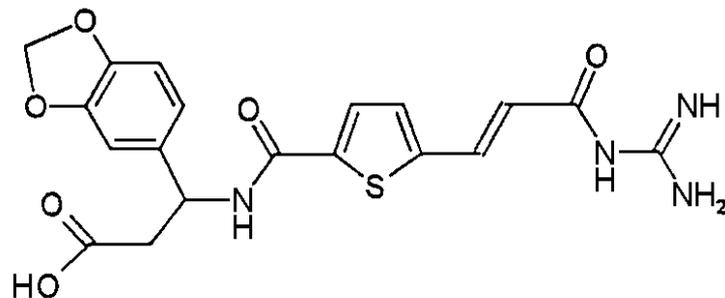
質量スペクトル： $m/e = 471 (M + H^+)$ 。

【0111】

例13

(3RS)-3-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-3-((5-(3-グアニジノ-3-オキソプロペニル)チオフェン-2-カルボニル)アミノ)プロピオン酸

【化31】



質量スペクトル： $m/e = 431 (M + H^+)$ 。

【0112】

例14

(2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-((5-(2-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルカルバモイル)ビニル)チオフェン-2-カルボニル)アミノ)プロピオン酸

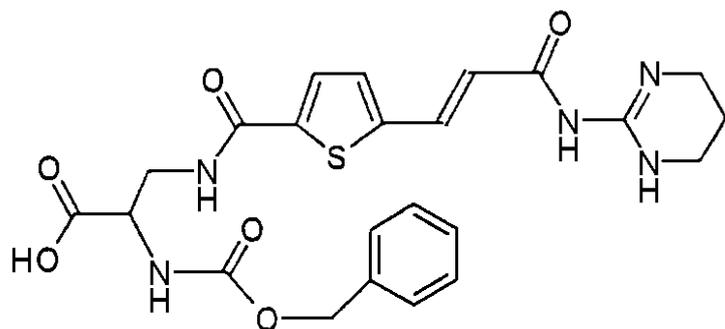
【化32】

10

20

30

40



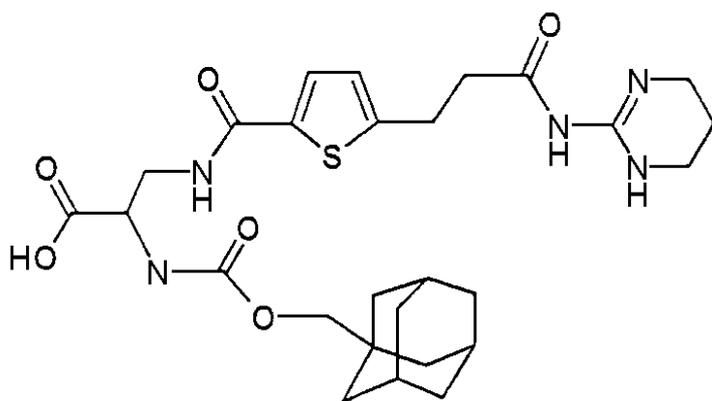
質量スペクトル： $m/e = 500 (M + H^+)$ 。

【0113】

例15

(2S)-2-(1-アダマンチルメトキシカルボニルアミノ)-3-((5-(2-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルカルバモイル)エチル)チオフェン-2-カルボニル)アミノ)プロピオン酸

【化33】



【0114】

(a) (2S)-2-アミノ-3-((5-(2-メトキシカルボニルエチル)チオフェン-2-カルボニル)アミノ)プロピオン酸 t-ブチルエステル塩酸塩

3-(5-((2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-t-ブトキシカルボニルエチル)カルバモイル)-2-チエニル)アクリル酸メチルエステル(例3、工程(a)) 6.85gをメタノール220ミリリットル中に溶解させた。チャコール上の10%パラジウム1.3g及びメタノール中の5N塩化水素溶液2.8ミリリットルを添加し、水素化を開始させた。6時間後にメタノール中の5N塩化水素溶液によってpHを3.5に調節し、前記の触媒をさらに0.6g添加した。14時間後に、水素化が完了した。触媒を濾過によって除去した。標準的な仕上の後に、標記の化合物4.88gが得られた。

質量スペクトル： $m/e = 357 (M + H^+)$ 。

【0115】

(b) (2S)-2-(1-アダマンチルメトキシカルボニルアミノ)-3-((5-(2-メトキシカルボニルエチル)チオフェン-2-カルボニル)アミノ)プロピオン酸 t-ブチルエステル

工程(a)において得られた塩酸塩1.97g(5ミリモル)を、テトラヒドロフラン55ミリリットルと飽和重炭酸ナトリウム溶液25ミリリットルと水30ミリリットルとの混合物中に室温において攪拌下で溶解させた。N-(1-アダマンチルメトキシカルボニルオキシ)スクシンイミド1.54g(5ミリモル)を添加した後に、室温において攪拌を4時間続けた。洗浄し、乾燥させた後に、有機溶媒を真空下で除去した。残渣をクロマ

10

20

30

40

50

トグラフィー（シリカゲル；ヘプタン／酢酸エチル（2：1、v/v））にかけて、樹脂 2.77 g が得られた。質量スペクトル： $m/e = 549 (M + H^+)$ 。

【0116】

(c) (2S) - 2 - (1 - アダマンチルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - ((5 - (2 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) エチル) チオフェン - 2 - カルボニル) アミノ) プロピオン酸 t - ブチルエステル

工程 (b) において得られた生成物 1.37 g (2.5 ミリモル) を無水ジメチルホルムアミド 12 ミリリットル中に溶解させ、2 - アミノ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン 1.24 g を添加した後に、この混合物を室温において 5 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル；酢酸エチル／メタノール（1：1、v/v））にかけて、標記の化合物 1.1 g が得られた。

10

質量スペクトル： $m/e = 616 (M + H^+)$ 。

【0117】

(d) (2S) - 2 - (1 - アダマンチルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - ((5 - (2 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) エチル) チオフェン - 2 - カルボニル) アミノ) プロピオン酸

工程 (c) において得られた生成物 117 mg (0.19 ミリモル) をジクロルメタン 5 ミリリットル中に溶解させ、トリフルオル酢酸 1 ミリリットルと共に不活性ガス雰囲気下で室温において 3 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣を酢酸中に溶解させ、再び蒸発乾固させた。この手順をもう一度繰り返した。樹脂状残渣をジエチルエーテル中で突き砕いた。濾過した後に、無色の非晶質粉末 90 mg が得られた。

20

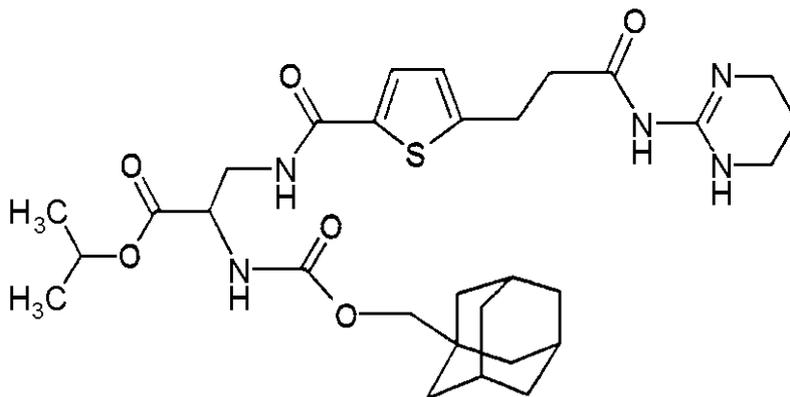
質量スペクトル： $m/e = 560 (M + H^+)$ 。

【0118】

例 16

(2S) - 2 - (1 - アダマンチルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - ((5 - (2 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) エチル) チオフェン - 2 - カルボニル) アミノ) プロピオン酸 イソプロピルエステル

【化 34】



30

【0119】

(2S) - 2 - (1 - アダマンチルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - ((5 - (2 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) エチル) チオフェン - 2 - カルボニル) アミノ) プロピオン酸 (例 15) 0.559 g (1 ミリモル) をイソプロパノール 10 ミリリットル中に溶解させた。不活性ガス雰囲気下で且つ外部から冷却しながら、塩化チオニル 0.26 ミリリットルを注意深く添加した。50 において 8 時間攪拌した後に、反応が完了した。溶媒を真空下で除去して無色のフォームが得られ、これをクロマトグラフィー（シリカゲル；イソプロパノール／酢酸エチル／水（4：3：1、v/v/v））によって精製した。標記の化合物を含有する画分を凍結乾燥して、無色の綿毛状物質 0.27 g が得られた。

40

融点：160（分解）。

50

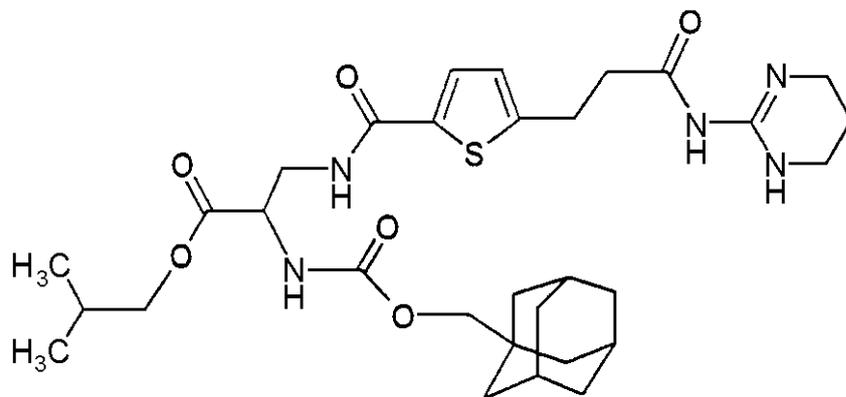
質量スペクトル： $m/e = 602 (M + H^+)$ 。

【0120】

例17

(2S)-2-(1-アダマンチルメトキシカルボニルアミノ)-3-((5-(2-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルカルバモイル)エチル)チオフェン-2-カルボニル)アミノ)プロピオン酸イソブチルエステル

【化35】



10

【0121】

(2S)-2-(1-アダマンチルメトキシカルボニルアミノ)-3-((5-(2-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルカルバモイル)エチル)チオフェン-2-カルボニル)アミノ)プロピオン酸(例15) 0.38 g (0.7ミリモル)をイソブタノール7ミリリットル中に溶解させた。不活性ガス雰囲気下で且つ外部から氷で冷却しながら、塩化チオニル0.19ミリリットルを注意深く添加した。室温において8時間攪拌した後に、反応が完了した。溶媒を真空下で除去して無色のフォームが得られ、これをクロマトグラフィー(シリカゲル; イソプロパノール/酢酸エチル/水(4:3:1、v/v/v))によって精製した。標記の化合物を含有する画分を凍結乾燥して、無色の固体0.30 gが得られた。

20

融点：210 (分解)。

30

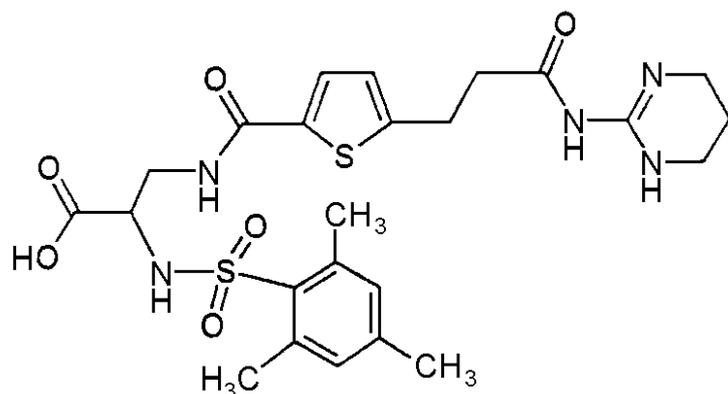
質量スペクトル： $m/e = 616 (M + H^+)$ 。

【0122】

例18

(2S)-3-((5-(2-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルカルバモイル)エチル)チオフェン-2-カルボニル)アミノ)-2-(2,4,6-トリメチルフェニルスルホニルアミノ)プロピオン酸

【化36】



40

【0123】

(a) (2S)-3-((5-(2-メトキシカルボニルエチル)チオフェン-2-カル

50

ボニル)アミノ) - 2 - (2 , 4 , 6 - トリメチルフェニルスルホニルアミノ) プロピオン酸 t - ブチルエステル

(2 S) - 2 - アミノ - 3 - ((5 - (2 - メトキシカルボニルエチル) チオフェン - 2 - カルボニル) アミノ) プロピオン酸 t - ブチルエステル塩酸塩 (例 15、工程 (a)) 0 . 490 g (1 . 38 ミリモル) を無水ジメチルホルムアミド 15 ミリリットル中に溶解させた。攪拌しながら、N , N - ジイソプロピル - N - エチルアミン 0 . 47 ミリリットル及び 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニルスルホニルクロリド 0 . 302 g を添加した。反応が完了するまで (薄層クロマトグラフィー)、攪拌を 5 時間続けた。溶媒を真空下で除去し、残渣を酢酸エチル中に溶解させ、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した後に、溶媒を真空下で除去して、黄色オイル 0 . 623 g が得られた。これは次の工程で用いるのに充分純粋だった。

10

質量スペクトル : $m/e = 539 (M + H^+)$ 。

【 0 1 2 4 】

(b) (2 S) - 3 - ((5 - (2 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) エチル) チオフェン - 2 - カルボニル) アミノ) - 2 - (2 , 4 , 6 - トリメチルフェニルスルホニルアミノ) プロピオン酸 t - ブチルエステル

工程 (a) において得られた化合物 0 . 300 g を無水ジメチルホルムアミド 5 ミリリットル中に溶解させた。2 - アミノ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン 0 . 333 g を添加した後に、この混合物を室温において 6 時間攪拌した。TLC による監視で、反応が完了したことが示された。溶媒を真空下で除去し、残渣をジクロロメタンで希釈した。このジクロロメタン溶液を水で 5 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過した後に、溶媒を真空下で除去した。得られたオイル (0 . 314 g) は、次の工程で用いるのに充分純粋だった。

20

【 0 1 2 5 】

(c) (2 S) - 3 - ((5 - (2 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) エチル) チオフェン - 2 - カルボニル) アミノ) - 2 - (2 , 4 , 6 - トリメチルフェニルスルホニルアミノ) プロピオン酸

工程 (b) において得られた化合物 0 . 310 g (0 . 51 ミリモル) をジクロロメタン 10 ミリリットルで希釈した。攪拌しながらトリフルオル酢酸 2 ミリリットルを添加し、室温において 1 時間攪拌を続けた。トリフルオル酢酸をさらに 2 ミリリットル添加し、2 時間攪拌した後に、反応が完了した (TLC / HPLC)。真空下で溶媒を蒸発させて黄色の樹脂を得て、これを氷酢酸 5 ミリリットルで希釈した。この溶液を再び真空下で蒸発乾固させた。この手順をもう一度繰り返した。得られた樹脂をジエチルエーテル中で突き砕いて、濾過した後に、無色の非晶質固体 0 . 272 g が得られた。

30

質量スペクトル : $m/e = 550 (M + H^+)$ 。

【 0 1 2 6 】

例 18 に記載した合成手順に従って次の化合物を調製した。場合によって工程 (b) において得られた生成物が次の工程で用いるのに十分に純粋ではない場合には、分別クロマトグラフィー (シリカゲル ; 酢酸エチル / メタノール (1 : 1、v / v)) によって精製した。

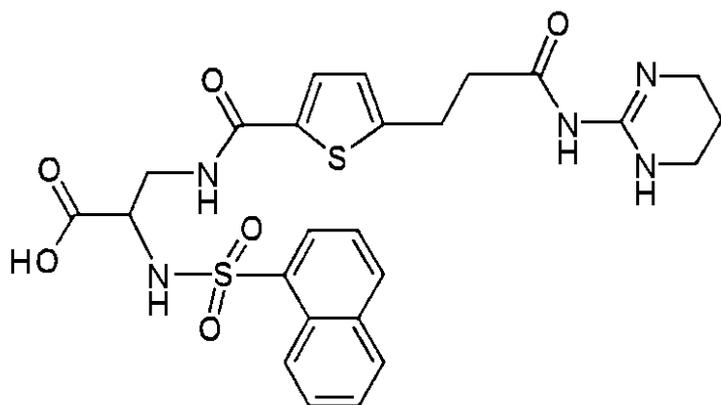
40

【 0 1 2 7 】

例 19

(2 S) - 2 - (1 - ナフチルスルホニルアミノ) - 3 - ((5 - (2 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) エチル) チオフェン - 2 - カルボニル) アミノ) プロピオン酸

【 化 37 】



10

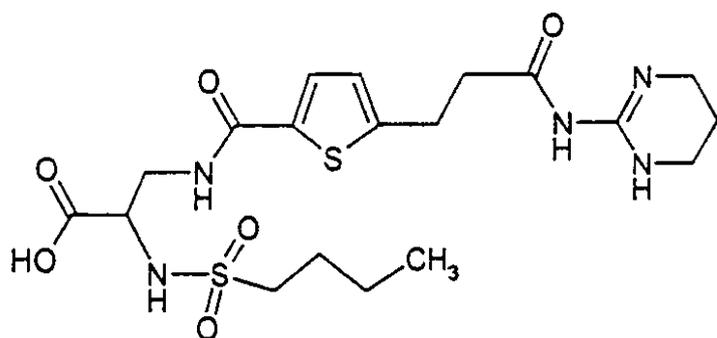
質量スペクトル: $m/e = 558 (M + H^+)$ 。

【0128】

例 20

(2S)-2-(n-ブチルスルホニルアミノ)-3-((5-(2-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルカルバモイル)エチル)チオフェン-2-カルボニル)アミノ)プロピオン酸

【化38】



20

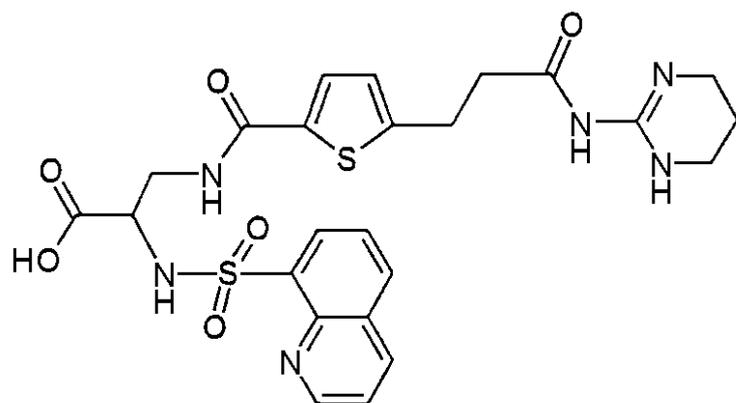
質量スペクトル: $m/e = 488 (M + H^+)$ 。

【0129】

例 21

(2S)-2-(8-キノリルスルホニルアミノ)-3-((5-(2-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルカルバモイル)エチル)チオフェン-2-カルボニル)アミノ)プロピオン酸

【化39】



40

質量スペクトル: $m/e = 559 (M + H^+)$ 。

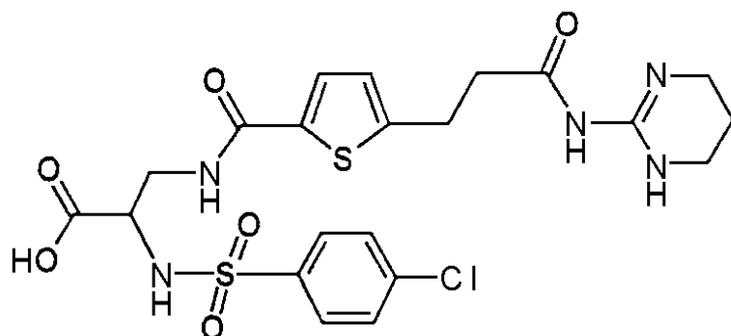
【0130】

50

例 2 2

(2S)-2-(4-クロルフェニルスルホニルアミノ)-3-((5-(2-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルカルバモイル)エチル)チオフェン-2-カルボニル)アミノ)プロピオン酸

【化 4 0】



10

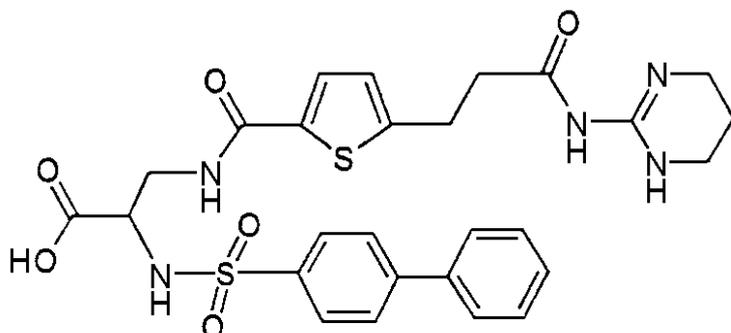
質量スペクトル： $m/e = 544 (M+H^+)$ 、 $542 (M+H^+)$ 。

【0131】

例 2 3

(2S)-2-(4-ビフェニリルスルホニルアミノ)-3-((5-(2-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルカルバモイル)エチル)チオフェン-2-カルボニル)アミノ)プロピオン酸

【化 4 1】



30

質量スペクトル： $m/e = 584 (M+H^+)$ 。

【0132】

上記の例と同様にして、次の例の化合物を合成した。

【0133】

例 2 4

(3RS)-3-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-3-((5-(2-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルカルバモイル)エチル)チオフェン-2-カルボニル)アミノ)プロピオン酸

【化 4 2】



50

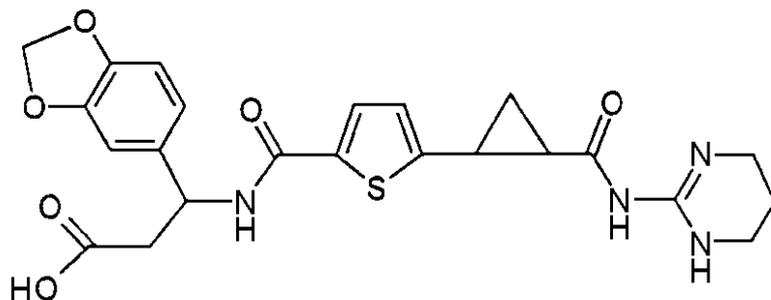
質量スペクトル： $m/e = 473 (M + H^+)$ 。

【0134】

例 2 5

(3RS)-3-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-3-((5-(2-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルカルバモイル)シクロプロピル)チオフェン-2-カルボニル)アミノ)プロピオン酸

【化43】



10

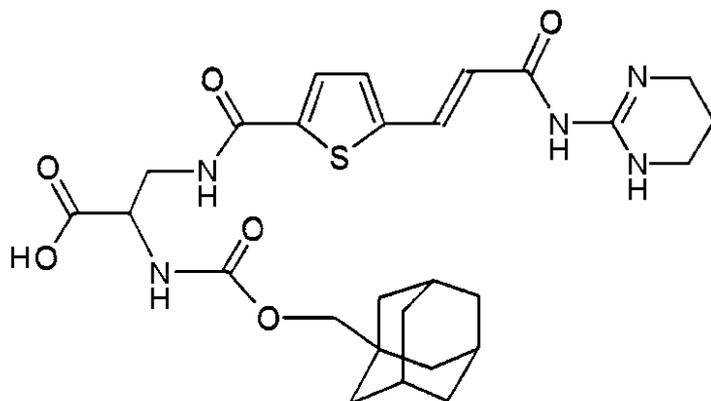
質量スペクトル： $m/e = 485 (M + H^+)$ 。

【0135】

例 2 6

(2S)-2-(1-アダマンチルメトキシカルボニルアミノ)-3-((5-(2-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルカルバモイル)ビニル)チオフェン-2-カルボニル)アミノ)プロピオン酸

【化44】



30

質量スペクトル： $m/e = 558 (M + H^+)$ 。

【0136】

例 2 7

(2S)-3-((5-(2-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルカルバモイル)エチル)チオフェン-2-カルボニル)アミノ)-2-(4-トリフルオルメチルフェニルホルムイルアミノ)プロピオン酸

【化45】

40

【0139】

(c) (2S)-3-((5-(2-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルカルバモイル)エチル)チオフェン-2-カルボニル)アミノ)-2-(4-トリフルオルメチルフェニルスルホニルアミノ)プロピオン酸

工程(b)において得られた化合物0.096g(0.15ミリモル)をジクロルメタン1ミリリットル中に溶解させた。トリフルオル酢酸1ミリリットルを添加し、この反応混合物を室温において3時間攪拌した。溶媒を蒸発させた後に、凍結乾燥によって標記の化合物0.75gが白色非晶質固体として得られた(86%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): (ppm) = 1.86 (m, 2H)、2.79 (t, 2H) 及び 3.08 (t, 2H) (エステル- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-チエニル}$)、3.36 (m, 4H)、3.35 及び 3.48 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}$)、4.06 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}$)、6.87 及び 7.43 (2d, 2H, チエニル-3, 4H)、7.79 及び 7.95 (芳香族プロトン)、8.41 (t, 1H, NH)、8.51 (d, 1H, NH)。

質量スペクトル: $m/e = 576$ ($\text{M} + \text{H}^+$)。

【0140】

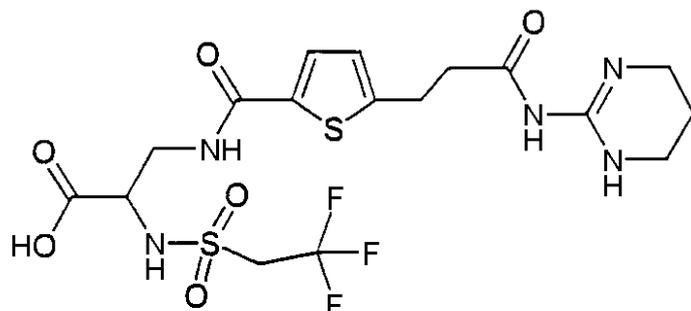
例27と同様にして、例28~31の化合物を合成した。

【0141】

例28

(2S)-3-((5-(2-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルカルバモイル)エチル)チオフェン-2-カルボニル)アミノ)-2-(2,2,2-トリフルオルエチルスルホニルアミノ)プロピオン酸

【化46】



$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): (ppm) = 1.85 (m, 2H)、2.80 (t, 2H) 及び 3.09 (t, 2H) (エステル- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-チエニル}$)、3.35 (m, 4H)、3.40 - 3.65 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}$)、4.19 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}$)、4.30 - 4.50 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CF}_3$)、6.91 及び 7.54 (2d, 2H, チエニル-3, 4H)、8.45 (t, 1H, NH)、8.50 (m, 1H, NH)。

質量スペクトル: $m/e = 514$ ($\text{M} + \text{H}^+$)。

【0142】

例29

(2S)-2-(エチルスルホニルアミノ)-3-((5-(2-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルカルバモイル)エチル)チオフェン-2-カルボニル)アミノ)プロピオン酸

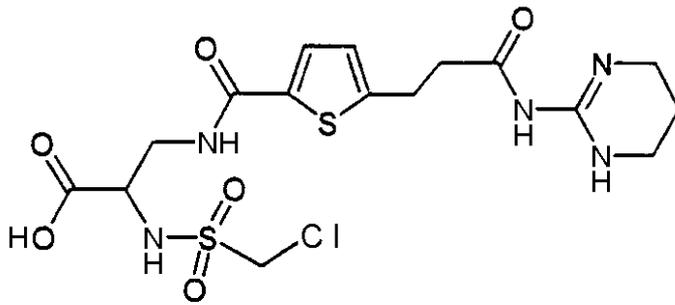
【化47】

10

20

30

40



$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): (ppm) = 1.86 (m, 2H)、2.81 (t、2H) 及び 3.09 (t、2H) (エステル- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-チエニル}$)、3.42 (m、4H)、3.52 (m、2H、 $\text{CH}_2\text{-CH}$)、4.18 (m、1H、 $\text{CH}_2\text{-CH}$)、4.86 (AB、2H)、6.91 及び 7.56 (2d、2H、チエニル-3, 4H)、8.30 (d、1H、NH)、8.49 (m、1H、NH)。

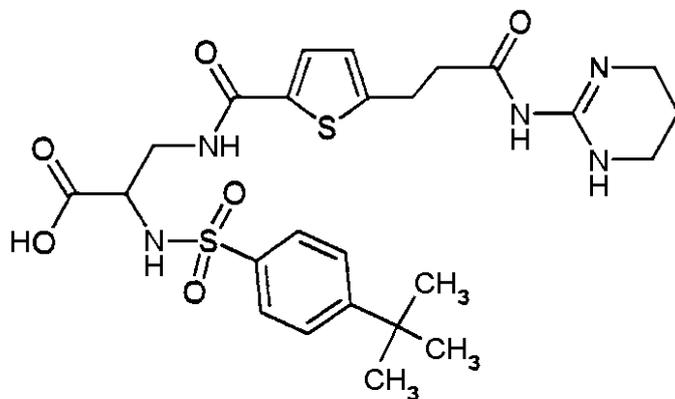
質量スペクトル: $m/e = 480$ ($M+H^+$)。

【0145】

例32

(2S)-2-(4-t-ブチルフェニルスルホニルアミノ)-3-((5-(2-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルカルバモイル)エチル)チオフェン-2-カルボニル)アミノ)プロピオン酸

【化50】



【0146】

(a) (2S)-2-(4-t-ブチルフェニルスルホニルアミノ)-3-((5-(2-メトキシカルボニルエチル)チオフェン-2-カルボニル)アミノ)プロピオン酸 t-ブチルエステル

ジクロルメタン10ミリリットル中に(2S)-2-アミノ-3-((5-(2-メトキシカルボニルエチル)チオフェン-2-カルボニル)アミノ)プロピオン酸 t-ブチルエステル塩酸塩(例15、工程(a))0.395g(1ミリモル)及びトリエチルアミン0.15ミリリットル(1.1ミリモル)を含有させた溶液を氷浴中で0℃に冷却し、ジクロルメタン5ミリリットル中に4-t-ブチルフェニルスルホニルクロリド0.255g(1.1ミリモル)を含有させた溶液を添加した。次いでこの反応混合物を室温において一晩攪拌した。溶媒を真空下で除去した後に、残渣をシリカゲル上に吸収させ、酢酸エチル/シクロヘキサン(1/1)を用いてクロマトグラフィーにかけて、標記の化合物0.285gが白色非晶質固体として得られた(52%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (ppm) = 1.27 (s、9H)、1.31 (s、9H)、2.70 及び 3.17 (AA'BB'、 $2 \times 2\text{H}$ 、エステル- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-チエニル}$)、3.51 及び 3.88 (m、2H、 $\text{CH}_2\text{-CH}$)、3.71 (s、3H、 OCH_3)、3.85 (m、1H、 $\text{CH}_2\text{-CH}$)、5.58 (1H、NH)、6.53 (t、1

10

20

30

40

50

H、NH)、6.81及び7.38(2d、2H、チエニル-3, 4H)、7.50及び7.77(芳香族プロトン)。

【0147】

(b)(2S)-2-(4-t-ブチルフェニルスルホニルアミノ)-3-((5-(2-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルカルバモイル)エチル)チオフェン-2-カルボニル)アミノ)プロピオン酸 t-ブチルエステル

工程(a)において得られた化合物0.285g(0.52ミリモル)をテトラヒドロフラン3ミリリットル中に溶解させた。2-アミノ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン0.103g(1.04ミリモル)を添加した後に、この混合物を室温において1時間攪拌した。TLCによる監視で、反応が完了していないことが示された。次いで2-アミノ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン0.103g(1.04ミリモル)を添加し、この反応混合物を再び室温において1時間攪拌した。この混合物をシリカゲル上に吸収させた。クロマトグラフィー(酢酸エチル/クロロホルム/メタノール/水/酢酸、0.5/0.35/0.15/0.03/0.015)により、標記の化合物0.27gが白色非晶質固体として得られた(84%)。

質量スペクトル: $m/e = 620 (M + H^+)$ 。

【0148】

(c)(2S)-2-(4-t-ブチルフェニルスルホニルアミノ)-3-((5-(2-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルカルバモイル)エチル)チオフェン-2-カルボニル)アミノ)プロピオン酸

工程(b)において得られた化合物0.27g(0.43ミリモル)をジクロルメタン1ミリリットル中に溶解させた。トリフルオール酢酸1ミリリットルを添加し、この反応混合物を室温において2時間攪拌した。溶媒を蒸発させた後に、凍結乾燥によって標記の化合物0.25gが白色非晶質固体として得られた(86%)。

質量スペクトル: $m/e = 564 (M + H^+)$ 。

【0149】

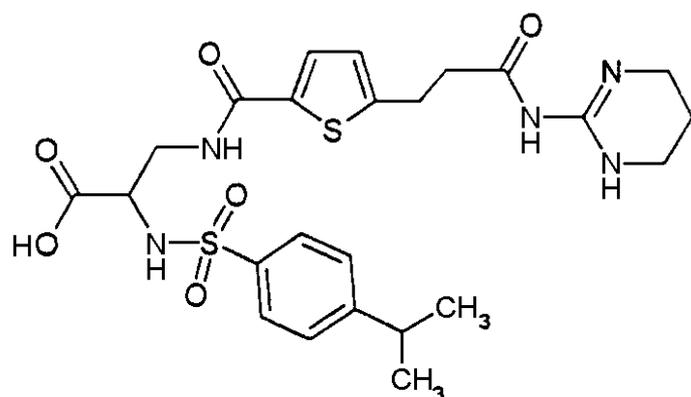
例32と同様にして、例33~35の化合物を合成した。

【0150】

例33

(2S)-2-(4-イソプロピルフェニルスルホニルアミノ)-3-((5-(2-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルカルバモイル)エチル)チオフェン-2-カルボニル)アミノ)プロピオン酸

【化51】



質量スペクトル: $m/e = 550 (M + H^+)$ 。

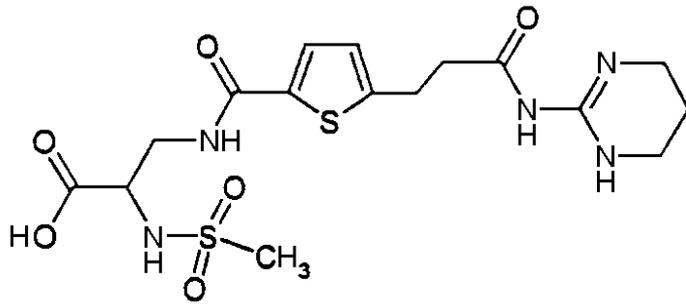
【0151】

例34

(2S)-2-(メチルスルホニルアミノ)-3-((5-(2-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルカルバモイル)エチル)チオフェン-2-カルボニル)

アミノ)プロピオン酸

【化52】



10

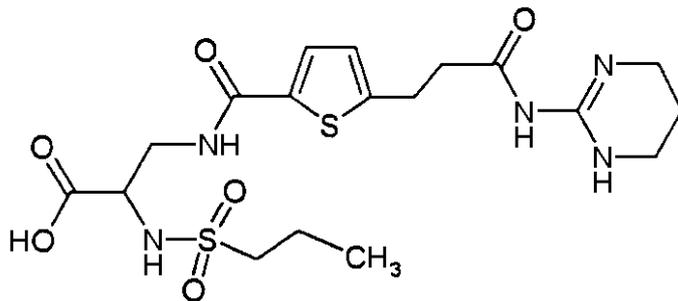
質量スペクトル: $m/e = 446 (M + H^+)$ 。

【0152】

例35

(2S)-2-((n-プロピルスルホニルアミノ)-3-((5-(2-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルカルバモイル)エチル)チオフェン-2-カルボニル)アミノ)プロピオン酸

【化53】



20

質量スペクトル: $m/e = 474 (M + H^+)$ 。

【0153】

薬理的試験

30

【0154】

本発明に従う化合物による骨吸収の阻害は、例えば国際公開WO95/32710号パンフレットに記載されたものに類似した破骨細胞吸収試験{ピットアッセイ(PIT ASSAY)}によって測定することができる。

【0155】

本発明に従う化合物のビトロネクチン受容体 α_3 に対する阻害活性は、例えば以下に記載した試験によって測定することができる。

【0156】

(A) ヒトビトロネクチン受容体(VnR)へのキストリン(kistrin)の結合の阻害を測定するための試験(K/VnR試験と略記する)

40

【0157】

1. キストリンの精製

Proc. Natl. Acad. Sci. USA、1989、87、2471-2475及びPROTEINS: Structure, Function and Genetics、1993、15、312-321に記載されたようなDennisらの方法を用いてキストリンを精製した。

【0158】

2. ヒトビトロネクチン受容体の精製

ヒトビトロネクチン受容体は、Methods Enzymol.、1987、144、475のPytelaらの方法を用いてヒトの胎盤から単離した。ヒトビトロネクチン受容体(α_3)はまた、ビトロネクチン受容体の2つのサブユニットである α_2 及び α_3 についてのDNA配列で同時トランス

50

フェクトされたいくつかの細胞系（例えばヒトの胎児の腎臓の細胞系である293細胞）から単離することもできる。前記サブユニットは、オクチルグリコシドで抽出し、次いでコンカナバリンA、ヘパリン-セファローゼ及びS-300上でクロマトグラフィーにかけた。

【0159】

3. 単クローン抗体

ビトロネクチン受容体の₃サブユニットについて特異的なネズミ単クローン抗体を、Newmanら、Blood、1985、227-232の方法又は同様の方法によって調製した。ホースラディッシュペルオキシダーゼを有するウサギFab2抗マウスFc複合体（抗マウスFcHRP）は、Pel Freezeから得た（カタログ番号715 305-1）。

【0160】

4. ELISA試験

物質がビトロネクチン受容体へのキストリンの結合を阻害する能力をELISA試験を用いて解明した。この目的のために、Nunc96孔マイクロタイタープレート（PROTEINS: Structure, Function and Genetics、1993、15、312-321に記載されたようなDennisらの方法に従ってキストリンの溶液（0.002mg/ミリリットル）でコーティングした。これらのプレートをPBS/0.05%Tween 20で2回洗浄し、pH7のトリス-HCl（50mM）、NaCl（100mM）、MgCl₂（1mM）、CaCl₂（1mM）、MnCl₂（1mM）中のウシ血清アルブミン（BSA、0.5%、RIAグレード又はそれ以上）と共にそれらをインキュベートする（60分間）ことによってブロックした。アッセイ緩衝液（BSA、0.5%、RIAグレード又はそれ以上、トリス-HCl（50mM）、NaCl（100mM）、MgCl₂（1mM）、CaCl₂（1mM）、MnCl₂（1mM）、pH7）中で、既知の阻害剤又は試験物質の $2 \times 10^{-12} \sim 2 \times 10^{-6}$ モル/リットルの濃度の溶液を調製した。ブロックされたプレートを空にし、それぞれの場合においてこの既知の阻害剤又は試験物質のいずれかを所定の濃度（ $2 \times 10^{-12} \sim 2 \times 10^{-6}$ モル/リットル）で含有させた溶液0.025ミリリットルを各孔に添加した。試験緩衝液中のビトロネクチン受容体の溶液（0.03mg/ミリリットル）0.025ミリリットルをプレートの各孔にピペットで添加し、次いでこのプレートを振盪機上で室温において60～180分間インキュベートした。その間に、アッセイ緩衝液中でビトロネクチン受容体の₃サブユニットについて特異的なネズミ単クローン抗体の溶液（0.0015mg/ミリリットル）を調製した（6ミリリットル/プレート）。この溶液に、抗マウスFcHRP抗体複合体を表わす第二のウサギ抗体を添加（原溶液0.001ミリリットル/ネズミ単クローン抗₃抗体溶液6ミリリットル）し、受容体/阻害剤インキュベーションが進行する間、このネズミ抗₃抗体とウサギ抗マウスFcHRP抗体複合体との混合物をインキュベートさせておいた。試験プレートを0.05%Tween 20含有PBS溶液で4回洗浄し、抗体混合物0.05ミリリットルをプレートの各孔にそれぞれの場合においてピペットで添加し、このプレートを次いで60～180分間インキュベートした。このプレートをPBS/0.05%Tween 20で4回洗浄し、次いでo-フェニレンジアミン0.67mg/ミリリットル及びH₂O₂0.012%を含有させたPBS溶液を0.05ミリリットル/孔の量で用いて発色させた。別法として、Na₃PO₄（50mM）及びクエン酸（0.22mM）を含有させた緩衝液（pH5）中にo-フェニレンジアミンを用いることもできる。1N-H₂SO₄（0.05ミリリットル/孔）によって発色を停止させた。各孔の吸光を492～405nmにおいて測定した。データを標準的方法に従って評価した。

【0161】

（B）ヒトビトロネクチン（Vn）に対する293細胞の結合の阻害を測定するための試験（Vn/293細胞試験と略記する）

【0162】

1. ヒトビトロネクチンの精製

ヒト血漿からヒトビトロネクチンを単離してYatohgoらの方法（Cell Structure and Func

10

20

30

40

50

tion、1988、23、281-292) に従ってアフィニティークロマトグラフィーによって精製した。

【0163】

2. 細胞試験

ヒト胎児腎臓細胞系である293細胞に、ビトロネクチン受容体 $\alpha_3\beta_1$ の α 及び β サブユニットについてのDNA配列によって同時トランスフェクトし、FACS法に従って高速発現 ($> 500000 \alpha_3\beta_1$ 受容体/細胞) について選別した。選別された細胞を培養し、FACSによって再び分取して、細胞1個あたりに $\alpha_3\beta_1$ 1000000コピーよりも高い発現速度の安定な細胞系 (15D) を得た。

【0164】

底が平たいLinbro96孔組織培養プレートを4において磷酸塩緩衝剤添加塩水溶液 (PBS) 中のヒトビトロネクチンで一晩コーティング (0.01mg/ミリリットル、0.05ミリリットル/孔) しておき、次いで0.5%濃度のBSA (ウシ血清アルブミン) でブロックする。グルコース含有DMEM培地中に 10^{-10} モル/リットル $\sim 2 \times 10^{-3}$ モル/リットルの試験物質の溶液を調製し、それぞれの場合において前記プレートにこの溶液を0.05ミリリットル/孔の量で添加した。高レベルの $\alpha_3\beta_1$ を発現する細胞 (例えば15D) をグルコース含有DMEM培地中に懸濁させ、この懸濁液を培地0.05ミリリットルあたりに細胞25000個の含有量に調節した。この細胞懸濁液0.05ミリリットルを各孔に添加し、プレートを37において90分間インキュベートした。このプレートを温かいPBSで3回洗浄して未結合の細胞を除去した。未結合細胞を、0.25% Triton X-100を含有させたクエン酸緩衝液 (25mM、pH 5.0) 中に溶解させた。次いでヘキサソースアミダーゼ基質 p-ニトロフェニル-N-アセチル-D-グルコサミニドを添加し、このプレートを37において90分間インキュベートした。グリシン (50mM) / EDTA (5mM) 緩衝液 (pH 10.4) によって反応を停止させ、それぞれの孔の吸光を405 ~ 650nmにおいて測定した。データを標準的方法に従って分析した。

【0165】

次の結果が得られた。

【表1】

10

20

化合物	K/VnR試験 IC ₅₀ (μM)	Vn/293細胞試験 IC ₅₀ (μM)
例1	0.039	0.837
例2	0.0068	0.063
例3	0.060	0.041
例4	0.0098	0.069
例5	0.0089	1.43
例6	0.035	3.61
例7	0.033	>10
例8	0.120	
例9	0.175	
例10	0.069	11.48
例11	0.175	20.89
例12	0.8	40.74
例13	0.032	>5
例14	>10	
例15	0.0021	0.026
例18	0.0015	0.010
例19	0.0021	0.013
例20	0.0037	0.090
例21	0.003	0.047
例22	0.0023	0.012
例23	0.0025	0.026
例24	0.0095	1.73
例25	0.016	>5
例26	1.10	
例27	0.002	
例28	0.005	
例29	0.018	
例30	0.0019	
例31	0.004	
例32	0.0027	0.012
例33	0.0022	0.006
例34	0.0047	0.069
例35	0.0035	0.022

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 3/14	(2006.01)	A 6 1 P 3/14
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/10
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/04
		A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 カールハインツ ショイネマン
ドイツ連邦共和国 デー65835 リーダーバッハ、イム コールルス 25
- (72)発明者 ヨッヘン クノル
ドイツ連邦共和国 デー65830 クリフテル、ヘーヒステルシュトラッセ 21
- (72)発明者 アヌシルヴァン ベイマン
ドイツ連邦共和国 デー65779 ケルクハイム、ツァイルスハイマーシュトラッセ 46
- (72)発明者 デイビッド ウィリアム ウィル
ドイツ連邦共和国 デー65830 クリフテル、キルヒシュトラッセ 21
- (72)発明者 ドニ カルニアトー
フランス国 エフ91460 マルクーシ、アブニュ ド レタンヌフ、10
- (72)発明者 ジャンフランソワ ゲールベスト
フランス国 エフ77410 クレイ スイイ、リュ ド ラ ビブロンヌ、12
- (72)発明者 トマス ガデック
アメリカ合衆国 94611 カリフォルニア、オークランド、チェルシー ドライブ 2838
- (72)発明者 ロバート マクダウエル
アメリカ合衆国 94114 カリフォルニア、サンフランシスコ、チャーチ ストリート 1264
- (72)発明者 セイラ キャサリン ボダリー
アメリカ合衆国 94066 カリフォルニア、サン ブルーノー、クレストムーア ドライブ 3530
- (72)発明者 ロバート アンドルー カスパートソン
オーストラリア国 3068 ヴィクトリア、ノース フィッツロイ、レイ ストリート 75

審査官 淵野 留香

- (56)参考文献 特表平10-501222(JP,A)
西独国特許出願公開第19629816(DE,A)
特表平08-502486(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 333/40
A61K 31/381
A61K 31/506
A61P 3/14
A61P 9/10
A61P 13/12

A61P 19/10
A61P 27/02
A61P 29/00
A61P 35/00
A61P 35/04
A61P 43/00
C07D 409/12
C07D 409/14
CA/REGISTRY(STN)