

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4414652号
(P4414652)

(45) 発行日 平成22年2月10日(2010.2.10)

(24) 登録日 平成21年11月27日(2009.11.27)

(51) Int. Cl.

F I

C 0 7 D 2 9 5 / 2 0	(2 0 0 6 . 0 1)	C O 7 D 2 9 5 / 2 0	A
A 6 1 K 3 1 / 4 9 6 5	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 K 3 1 / 4 9 6 5	
A 6 1 P 1 7 / 0 0	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 P 1 7 / 0 0	
A 6 1 P 3 5 / 0 0	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 P 3 5 / 0 0	
A 6 1 P 3 5 / 0 4	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 P 3 5 / 0 4	

請求項の数 21 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-573765 (P2002-573765)
(86) (22) 出願日	平成14年3月19日(2002.3.19)
(65) 公表番号	特表2004-525134 (P2004-525134A)
(43) 公表日	平成16年8月19日(2004.8.19)
(86) 国際出願番号	PCT/CH2002/000162
(87) 国際公開番号	W02002/074756
(87) 国際公開日	平成14年9月26日(2002.9.26)
審査請求日	平成17年3月17日(2005.3.17)
(31) 優先権主張番号	PCT/CH01/00178
(32) 優先日	平成13年3月21日(2001.3.21)
(33) 優先権主張国	スイス(CH)

前置審査

(73) 特許権者	501022343
	ヴィレックス アクチエンゲゼルシャフト
	Willex AG
	ドイツ連邦共和国 ミュンヘン グリルパ
	ルツァー シュトラーセ 10
	Grillparzer Strasse
	10, D-81675 Muench
	en, Germany
(74) 代理人	100078662
	弁理士 津国 肇
(74) 代理人	100116919
	弁理士 齋藤 房幸

最終頁に続く

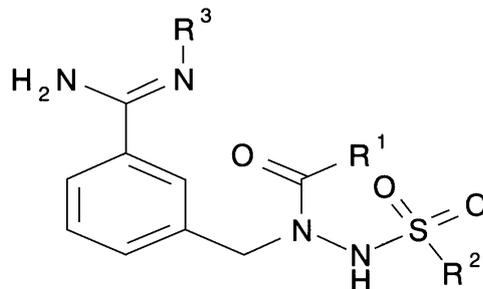
(54) 【発明の名称】 ウロキナーゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I):

【化1】



(I)

{式(I)の化合物は、R¹に関してラセミ化合物並びにそれぞれL-またはD-立体配置化合物として、E/Z混合物並びにそれぞれE-またはZ-異性体として存在し、式中

R¹は、

(a) OHもしくは(C₁~C₈)アルコキシ(これは、場合によりアリールによって置換されている)または(C₃~C₈)シクロアルキルオキシ;あるいは

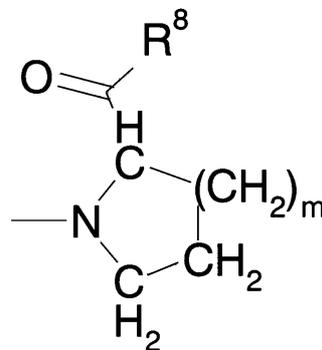
(b) 式-N(R⁴R⁵) [式中、R⁴およびR⁵は、互いに独立に、水素、(C₁~C₈)ア

ルキル、(C₁~C₈)アルキル(これは、場合によりハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、C₁~C₆アルキルアミノ、ジC₁~C₆アルキルアミノおよびC₁~C₆アルコキシカルボニルよりなる群から選ばれる同一または異なる置換基1~3個により置換されたアリールによって置換されている)、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₁~C₄)アルキル、NH₂、NHR⁶またはNR⁶R⁷を表し、ここで、R⁶およびR⁷は、互いに独立に、(C₁~C₈)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、場合によりハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、C₁~C₆アルキルアミノ、ジC₁~C₆アルキルアミノおよびC₁~C₆アルコキシカルボニルよりなる群から選ばれる同一または異なる置換基1~3個により置換されたアリール、場合によりハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、C₁~C₆アルキルアミノ、ジC₁~C₆アルキルアミノおよびC₁~C₆アルコキシカルボニルよりなる群から選ばれる同一または異なる置換基1~3個により置換されたヘテロアリールを表すが、またはR⁶およびR⁷は、これらが結合している窒素原子と一緒にチアゾリン、チアゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジンもしくはモルホリン環を表す]

で示される基；あるいは

(c)式(A)：

【化2】



(A)

[式中、mは整数1または2を表し、ここで、メチレン基の1個は、ヒドロキシル、カルボキシルもしくは(C₁~C₈)アルキル残基または(C₁~C₈)アルキル残基(これは、場合によりハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、C₁~C₆アルキルアミノ、ジC₁~C₆アルキルアミノおよびC₁~C₆アルコキシカルボニルよりなる群から選ばれる同一または異なる置換基1~3個により置換されたアリールによって置換されている)によって置換されることができ、R⁸は、前記の(a)および(b)で述べたR¹の意味の1つを有していて、ここでさらなる環状脂肪族環1個が窒素原子に関して2,3または3,4位において縮合することができる]

で示される基；あるいは

(d)式(B)：

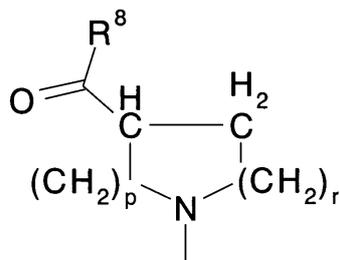
10

20

30

40

【化3】



(B)

10

〔式中、pおよびrは、互いに独立に1または2であることができ、ここで、メチレン基の1個は、ヒドロキシル、カルボキシル、(C₁~C₈)アルキルまたは(C₁~C₈)アルキル残基(これは、場合によりハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、C₁~C₆アルキルアミノ、ジC₁~C₆アルキルアミノおよびC₁~C₆アルコキシカルボニルよりなる群から選ばれる同一または異なる置換基1~3個により置換されたアリールによって置換されている)によって置換されることができ、R⁸は、前記の(a)および(b)で述べたR¹の意味の1つを有して、ここでさらなる環状脂肪族環1個が窒素原子に関して2,3または3,4位において縮合することができる〕

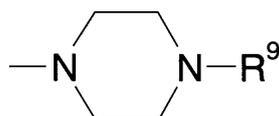
20

で示される基；あるいは

(e)ピペリジル基(これは、場合により(C₁~C₈)アルキルカルボニル、(C₁~C₈)アルコキシカルボニル、(C₁~C₄)アルキルまたはヒドロキシル残基により、2,3および4位の1つにおいて置換されていて、ここでさらなる芳香族または環状脂肪族環1個が窒素原子に関して2,3または3,4位において縮合することができる)；あるいは

(f)式(C)：

【化4】



(C)

30

〔式中、R⁹は、H、(C₁~C₈)アルキル、(C₂~C₈)アルケニル、(C₂~C₈)アルキニル、ホルミル、(C₁~C₈)アルキルカルボニル、(C₂~C₈)アルケニルカルボニル、(C₂~C₈)アルキニルカルボニル、シアノ、(C₁~C₈)アルコキシカルボニル、(C₂~C₈)アルケニルオキシカルボニル、(C₂~C₈)アルキニルオキシカルボニル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₃~C₈)シクロアルキルカルボニル、(C₃~C₈)シクロアルキルオキシカルボニル；(C₃~C₈)ヘテロシクリル、(C₃~C₈)ヘテロシクリルカルボニル、(C₃~C₈)ヘテロシクリルオキシカルボニルであって、それぞれヘテロ原子1~3個を有するもの；アリール、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル；ヘテロアリール、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニルであって、それぞれヘテロ原子1~3個を有するもの；式-CO-N(R⁴R⁵)で示されるカルボキサミド残基または式-CSN(R⁴R⁵)で示されるチオカルボキサミド残基(ここで、R⁴およびR⁵は、互いに独立に、水素、(C₁~C₈)アルキル、(C₂~C₈)アルケニル、(C₂~C₈)アルキニル、(C₃~C₈)シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールを表すか、またはR⁴およびR⁵は、これらが結合している窒素原子と一緒に、5~7員環を形成するが、この環はさらなるヘテロ原子(N、O、S)を1~2個含むことができ、場合によりハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、C₁~

40

50

C₆アルキルアミノ、ジC₁~C₆アルキルアミノおよびC₁~C₆アルコキシカルボニルよりなる群から選ばれる同一または異なる置換基1~3個により置換ができる)、または-SO₂Y残基(ここで、Yは(C₁~C₈)アルキル、(C₂~C₈)アルケニル、(C₂~C₈)アルキニル、(C₃~C₈)シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシまたはN(R⁴R⁵)を表す)を表す)

で示される基

を表し;

R²は、フェニル、2,4,6-トリメチルフェニル、2,4,6-トリイソプロピルフェニル、4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニル、2,2-ジメチル-6-メトキシクロマニル、2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマニル、アントラキノニル、1-ナフチル、5-(ジメチルアミノ)ナフチル、キノリル、イソキノリルまたはカンファー残基を表し;そして

R³は、水素、アミノまたはヒドロキシを表す。}

で示される化合物、ここで、これらの化合物は、遊離塩基として、ならびに無機酸との塩としてまたは有機酸との塩として存在することができる。

【請求項2】

R¹が、OH、(C₁~C₈)アルコキシ(これは、場合によりアリールによって置換されている)、(C₃~C₈)シクロアルキルオキシ、または式-NR⁴R⁵、(B)もしくは(C)で示される基を意味する、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R¹が、式(C)で示される基を表し、ここで、R⁹が、ホルミル、(C₁~C₈)アルキルカルボニル、(C₂~C₈)アルケニルカルボニル、(C₂~C₈)アルキニルカルボニル、(C₁~C₈)アルコキシカルボニル、(C₂~C₈)アルケニルオキシカルボニル、(C₂~C₈)アルキニルオキシカルボニル、または式-CON(R⁴R⁵)で示されるカルボキサミド残基(ここで、R⁴およびR⁵は、それぞれ水素、(C₁~C₈)アルキル、(C₂~C₈)アルケニルまたは(C₂~C₈)アルキニルを表す)を意味する、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R⁹が、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ジメチルアミノカルボニルまたはアセチルを表す、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

R²が、2,4,6-トリイソプロピルフェニルを意味する、請求項1~4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

R³が水素を意味する、請求項1~5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

化合物が生理的に適合性のある酸性塩の形態で存在することを特徴とする、請求項1~6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

請求項1~7のいずれか1項に記載の化合物またはその塩、および場合により薬剤用として適切な添加剤の少なくとも1種を含有している薬剤。

【請求項9】

請求項1~7のいずれか1項に記載の化合物またはその塩、および場合により診断薬として適切な添加剤の少なくとも1種を含有している診断薬。

【請求項10】

腫瘍の診断、治療および予防用の薬剤の製造のための、請求項1~7のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項11】

乳がん、すい臓がん、および転移形成に対する薬剤の製造のための、請求項10に記載の使用。

10

20

30

40

50

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物の 1 ~ 数種を、さらなる薬理的活性物質の少なくとも 1 種と組み合わせて使用することを特徴とする、請求項 8 または 9 に記載の薬剤。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物の 1 ~ 数種を、放射性標識物質の少なくとも 1 種および / または細胞毒性物質の少なくとも 1 種と組み合わせて使用することを特徴とする、請求項 1 2 に記載の薬剤。

【請求項 1 4】

薬剤が、経口的、局所的、経直腸的または非経口的に投与されるべきものであることを特徴とする、請求項 8、1 2 および 1 3 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 1 5】

薬剤が、錠剤、糖衣剤、カプセル剤、ペレット剤、坐剤、液剤、貼付剤または他の経皮システムの形態であり得ることを特徴とする、請求項 1 4 に記載の薬剤。

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物の 1 ~ 数種を、さらなる薬理的活性物質の少なくとも 1 種と組み合わせて使用することを特徴とする、請求項 1 0 又は 1 1 に記載の使用。

【請求項 1 7】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物の 1 ~ 数種を、放射性標識物質の少なくとも 1 種および / または細胞毒性物質の少なくとも 1 種と組み合わせて使用することを特徴とする、請求項 1 6 に記載の使用。

【請求項 1 8】

薬剤が、経口的、局所的、経直腸的または非経口的に投与されるべきものであることを特徴とする、請求項 1 0 又は 1 1 に記載の使用。

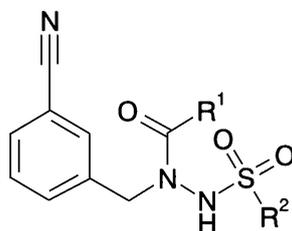
【請求項 1 9】

薬剤が、錠剤、糖衣剤、カプセル剤、ペレット剤、坐剤、液剤、貼付剤または他の経皮システムの形態であり得ることを特徴とする、請求項 1 8 に記載の使用。

【請求項 2 0】

請求項 1 で定義した式 (I) の化合物およびその酸付加塩の製造方法であって、(a) R^3 が、水素またはアミノを意味する式 (I) の化合物の合成には、式 1 0 :

【化 5】



10

(式中、 R^1 および R^2 は請求項 1 で与えた意味を有する) で示されるシアノ化合物を、シアノ基への H_2S 付加によって、対応するチオアミドへと変換し、このチオアミドを S -アルキル化してチオイミドエステルを得て、このチオイミドエステルを、アンモニアまたはヒドラジンまたはそれらの塩で処理することによって、それぞれアミジノ化合物またはアミドラゾン化合物へと最終的に変換されることを含むか ; あるいは

(b) R^3 が、水素またはアミノを意味する式 (I) の化合物の合成には、式 1 0 のシアノ化合物を、酸性アルコールシスによって、対応するイミドエステルの酸付加塩へと変換し、これをアンモニアまたはヒドラジンをを用いて変換して、それぞれアミジノ化合物またはアミドラゾン化合物を得ることを含むか ; あるいは

10

20

30

40

50

(d) R³が、OHまたはNH₂を意味する式(I)の化合物の合成には、式10のシアノ化合物を、ヒドロキシルアミンまたはヒドラジンをを用いて、それぞれ対応するヒドロキシルアミン化合物またはアミドラゾン化合物へと変換することを含むか；あるいは
(e) 所望ならば、得られた式(I)の化合物を酸付加塩へと変換すること、および/または得られた酸付加塩を対応する式(I)の化合物へと、もしくは他の酸付加塩へと変換することを含む方法。

【請求項21】

請求項20において定義された式10の化合物。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

タンパク質分解の過程は、固形腫瘍の増殖および転移に重要な役割を演じている。それらが接する周囲組織における構造の組立ておよび分解のために、腫瘍は単に凝固活性物質を意のままにしているだけでなく、フィブリン溶解体系の酵素をも有している。(病理)生体化学的関連ははまだ明確には説明されていないが、中心的な重要性は、明らかにプラスミノゲン活性化因子であるウロキナーゼ、およびウロキナーゼ受容体に帰せられる。したがって、ウロキナーゼ阻害剤の開発は、第一に種々の疾病、特に腫瘍の増殖および転移におけるウロキナーゼおよびウロキナーゼ受容体の役割をさらに解明するためにも、きわめて有用でありうる。そのうえ、ウロキナーゼ阻害剤は、腫瘍の浸潤に影響を与えるための有望な潜在的薬剤である。

20

【0002】

ウロキナーゼはタンパク質分解酵素であり、トリプシン様酵素の群に属していて、タンパク質およびペプチドにおいて、塩基性のアミノ酸であるアルギニンおよびリジンの結合を切断する。したがって、現在までに知られているほとんどの阻害剤は、強い塩基性の基、たとえばアミジノ官能基を有している。マイクロモル量領域において有効な最初のウロキナーゼ阻害剤は、ビス-ベンズアミジンおよびナフトアミジンから誘導された化合物のなかから見出された(J. StuerzebecherおよびF. Markwardt: Pharmazie 33, 599-602, 1978)。同様にマイクロモルのK_i値でウロキナーゼを阻害し、そしてグアニジノ官能基を有している化合物、例えば、アミロリド(J.-D. VassalliおよびD. Belin: FEBS Lett 30 214, 187-191, 1987)およびフェニルグアニジン(H. Yangほか, J. Med. Chem. 33, 2956-2961, 1990)については後述した。ベンゾチオフェン-2-カルボキシアミジンは、きわめて有効な阻害剤として記述された(K_iが0.2 μmol/L)(M. J. Towleほか, Cancer Res. 53, 2553-2559, 1993)。

【0003】

3-アミジノフェニルアラニンのN-アリアルスルホニル化およびN-アリアルスルホニル-アミノアシル化誘導体は、それぞれトロンビンの(F. Markwardtほか, Thromb. Res. 17, 425-431, 1980)、凝固因子Xaの(J. Stuerzebecherほか, Thromb. Res. 54, 245-252, 1989)、およびウロキナーゼの(P. Wikstroemほか, WO 00/17158、およびJ. Stuerzebecherほか, WO 00/04954)選択的阻害剤として知られている。フェニルアラニン基の変種において、フェニルアラニンのCH官能基を窒素原子で置き換える一方、同時にスルホニル部分に(ヘテロ)アリアル残基を導入すると、ウロキナーゼに対する親和性がきわめて決定的に増大することが見いだされた。したがって、
(3-アミジノベンジル)-(ヘテロ)アリアルスルホニルヒドラジド、およびアミジノ官能基をアミドキシム残基で置き換えることにより得られるプロドラッグ(D. Bauckeほか, WO 00/61577を参照のこと)は、ウロキナーゼ阻害剤の新規な群を意味する。

40

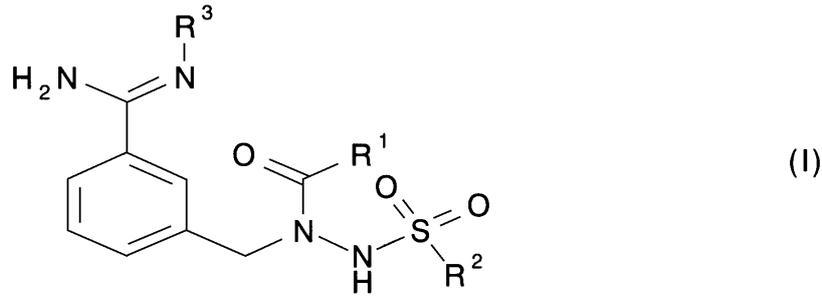
【0004】

本発明は、一般式(I)：

【0005】

50

【化6】



10

【0006】

{このものは、 R^1 に関してラセミ化合物、およびそれぞれL - またはD - 立体配置化合物として、E / Z - 混合物並びにそれぞれE - またはZ - 異性体として存在し、式中、

R^1 は、

(a) OH、または($C_1 \sim C_8$)アルコキシ(これは、場合によりアリアルによって置換されている)または($C_3 \sim C_8$)シクロアルキルオキシ;あるいは

(b) 式 - N($R^4 R^5$) [式中、 R^4 および R^5 は、互いに独立に、水素、($C_1 \sim C_8$)アルキル、($C_1 \sim C_8$)アルキル(これは、場合により1~3回同じにまたは異なって置換されたアリアルによって置換されている)、($C_3 \sim C_8$)シクロアルキル、($C_3 \sim C_8$)シクロアルキル($C_1 \sim C_4$)アルキル、 NH_2 、 NHR^6 または $NR^6 R^7$ を表し、ここで、 R^6 および R^7 は、互いに独立に、($C_1 \sim C_8$)アルキル、($C_3 \sim C_8$)シクロアルキル、場合により1~3回同じにもしくは異なって置換されたアリアル、場合により1~3回同じにもしくは異なって置換されたヘテロアリアルを表すか、または R^6 および R^7 は、これらが結合している窒素原子と一緒にチアゾリン、チアゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジンもしくはモルホリン環を表し、これらは、1~3回同じにもしくは異なって置換されることができる]

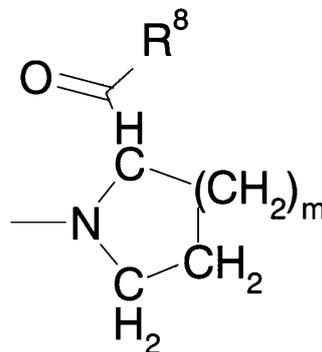
20

で示される基;あるいは

(c) 式:

【0007】

【化7】



(A)

40

【0008】

[式中、mは整数1または2を表し、ここで、メチレン基の1個は、ヒドロキシ、カルボキシもしくは($C_1 \sim C_8$)アルキル残基または($C_1 \sim C_8$)アルキル残基(これは、場合により1~3回同じにまたは異なって置換されたアリアルによって置換されている)によって置換されることができ、 R^8 は、前記の(a)および(b)で述べた R^1 の意味の1つを有していて、ここでさらなる芳香族または環状脂肪族環1個が窒素原子に関して2, 3または3, 4位において縮合することができる]

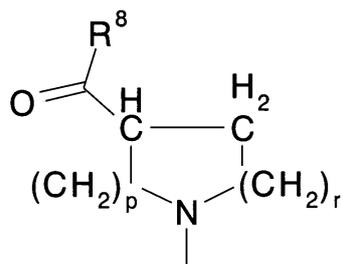
50

で示される基；あるいは

(d) 式：

【0009】

【化8】



(B)

10

【0010】

〔式中、pおよびrは、互いに独立に1または2であることができ、ここで、メチレン基の1個は、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁~C₈)アルキル、または(C₁~C₈)アルキル残基(これは、場合により1~3回同じにまたは異なって置換されたアリールによって置換されている)によって置換されることができ、R⁸は、前記の(a)および(b)で述べたR¹の意味の1つを有していて、ここでさらなる芳香族または環状脂肪族環1個が窒素原子に関して2, 3または3, 4位において縮合することができる〕

20

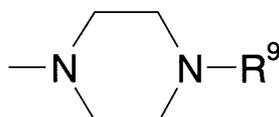
で示される基；あるいは

(e) ピペリジル基(これは、場合により(C₁~C₈)アルキルカルボニル、(C₁~C₈)アルコキシカルボニル、(C₁~C₄)アルキルまたはヒドロキシ残基により、2, 3および4位の1つにおいて置換されていて、ここで、さらなる芳香族または環状脂肪族環1個が窒素原子に関して2, 3または3, 4位において縮合することができる)；あるいは

(f) 式：

【0011】

【化9】



(C)

30

【0012】

〔式中、R⁹は、H、(C₁~C₈)アルキル、(C₂~C₈)アルケニル、(C₂~C₈)アルキニル、ホルミル、(C₁~C₈)アルキルカルボニル、(C₂~C₈)アルケニルカルボニル、(C₂~C₈)アルキニルカルボニル、シアノ、(C₁~C₈)アルコキシカルボニル、(C₂~C₈)アルケニルオキシカルボニル、(C₂~C₈)アルキニルオキシカルボニル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₃~C₈)シクロアルキルカルボニル、(C₃~C₈)シクロアルキルオキシカルボニル；(C₃~C₈)ヘテロシクリル、(C₃~C₈)ヘテロシクリルカルボニル、(C₃~C₈)ヘテロシクリルオキシカルボニルであって、それぞれヘテロ原子1~3個を有するもの；アリール、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル；ヘテロアリール、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニルであって、それぞれヘテロ原子1~3個を有するもの；式-CON(R⁴R⁵)で示されるカルボキサミド残基または式-CSN(R⁴R⁵)で示されるチオカルボキサミド残基(ここで、R⁴およびR⁵は、互いに独立に、水素、(C₁~C₈)アルキル、(C₂~C₈)アルケニル、(C₂~C₈)アルキニル、(C₃~C₈)シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールを表すか、またはR⁴およびR⁵は、これらが結合している窒素原子と一緒になっ

40

50

て、5～7員環を形成するが、この環はさらなるヘテロ原子(N、O、S)を1～2個含むことができ、場合により1～3回同じにもしくは異なって置換されることができる)、または-SO₂Y残基(ここで、Yは(C₁～C₈)アルキル、(C₂～C₈)アルケニル、(C₂～C₈)アルキニル、(C₃～C₈)シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシまたはN(R⁴R⁵)を表す)を表し;ここで、上記のアルキル-、アルケニル-およびアルキニル-をそれぞれ含有している基のアルキル、アルケニルおよびアルキニル残基は、すべて1～3回同じにまたは異なって置換されることができ、そしてシクロアルキル-、ヘテロシクリル-、アリール-およびヘテロアリール-をそれぞれ含有する基のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール残基は、すべて1～3回同じにまたは異なって置換されることができる)

10

で示される基;

を表し;

R²は、アリールもしくはヘテロアリール残基(これらは、場合により1～3回同じにまたは異なって置換されている)、またはカンファー残基を表し;そして

R³は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し;

ここで、これらの化合物は、遊離塩基として、および無機酸との塩としてまたは有機酸との塩として存在することができる}

で示される新規なウロキナーゼ阻害剤に関するものである。

【0013】

一般に、式(I)の化合物は、無機酸との塩として、好ましくは塩酸塩として、または有機酸との塩として存在する。

20

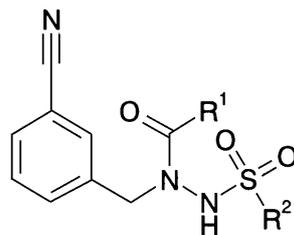
【0014】

式(I)の化合物およびその塩は、以下の本発明の方法によって製造することができる:

(a) R³が水素またはアミノを意味する式(I)の化合物の製造には、式:

【0015】

【化10】



10

30

【0016】

(式中、R¹およびR²は前述の意味を有する)で示されるシアノ化合物を、シアノ基へのH₂S付加によって、対応するチオアミドへと変換し、このチオアミドから、S-アルキル化によってチオイミドエステルを得る。このチオイミドエステルは、アンモニアまたはヒドラジンまたはそれらの塩で処理することによって、それぞれアミジン化合物またはアミドラゾン化合物へと最終的に変換される;あるいは

40

(b) R³が水素またはアミノを意味する式(I)の化合物の製造には、式1.0で示されるシアノ化合物を、酸性アルコールシスによって、対応するイミドエステルの酸付加塩へと変換し、これをアンモニアまたはヒドラジンをを用いて変換して、それぞれアミジン化合物またはアミドラゾン化合物を得る;あるいは

(c) R³が水素を意味する式(I)の化合物の製造には、R³がOH、または対応するアルカノイルオキシ化合物を意味する式(I)の化合物を還元する;あるいは

(d) R³がOHまたはNH₂を意味する式(I)の化合物の製造には、式1.0で示されるシアノ化合物を、ヒドロキシルアミンまたはヒドラジンをを用いて、それぞれ対応するヒド

50

ロキシアミジン化合物またはアミドラゾン化合物へと変換する；あるいは
 (e) 所望ならば、得られた式 (I) の化合物を酸付加塩へと変換すること、および / または得られた酸付加塩を対応する式 (I) の化合物へと、もしくは他の酸付加塩へと変換する。

【0017】

上記で定義した式 10 で示される初期生成物も、同じく本発明の目的である。

【0018】

用語“アルキル”とは、それ自身単独でいえば、またはアルキルを含有する基の構造要素として、直鎖状または分枝状であり得る飽和炭化水素残基をいう。用語“シクロアルキル”もまた、それ自身単独でいえば、またはシクロアルキルを含有する基の構造要素として、環状の飽和炭化水素残基をいう。また、用語“アルケニル”または“アルキニル”とは、それら自身単独でいえば、またはアルケニルもしくはアルキニルを含有する基の構造要素として、それぞれ少なくとも1個のC-C二重または三重結合を有する直鎖状または分枝状炭化水素残基をそれぞれいう。用語“アルコキシ”および“シクロアルキルオキシ”とは、それぞれ“アルキル”または“シクロアルキル”の上記定義の意味における、酸素基と結合しているアルキルまたはシクロアルキル基をいう。

【0019】

基としての、およびアルキルを含有する基の構造要素としてのアルキルの例は、非分枝状残基として、メチル、エチル、プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルおよびn-オクチル、分枝状残基として、イソプロピル、t-ブチル、イソブチル、s-ブチルおよびイソアミルである。好ましいのは、メチルおよびエチルである。基としての、およびシクロアルキルを含有する基の構造要素としてのシクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルである。基としての、およびアルケニルを含有する基の構造要素としてのアルケニルの例は、非分枝状残基として、特にビニル、1-メチルビニル、アリル、1-ブテニルおよび2-ヘキセニル、分枝状残基として、イソプロペニルである。基としての、およびアルキニルを含有する基の構造要素としてのアルキニルの例は、非分枝状残基として、プロパルギル、2-ブチニルまたは5-ヘキシニル、分枝状残基として、2-エチニルプロピルまたは2-プロパルギルイソプロピルである。

【0020】

用語“アリール”とは、モノ、ジまたは多核式芳香族炭化水素残基、たとえばフェニルまたはナフチル、好ましくはフェニルをいう。

【0021】

用語“ヘテロアリール”とは、それ自身単独で、またはヘテロアリールを含有する基の構造要素として、1個または2個の環からなる5~11員環の芳香族系であって、このうち1~3員が、酸素、硫黄および窒素のなかから選ばれるヘテロ原子であるものをいう。ベンゼン環1~2個が、そのヘテロ環に縮合することができる。これの例は、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、1,3,5-トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、フタラジニル、ピロリル、ピラゾリニル、イミダゾリニル、1,2,4-トリアゾリニル、テトラゾリニル、フリル、チエニル、オキサゾリニル、チアゾリニル、イソチアゾリニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチエニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリルおよびベンゾチアゾリルである。連結は、ヘテロ部分またはベンゾ部分のいずれにおいても、および過剰ヘテロ芳香族体では、窒素またはいずれの炭素においても起こり得る。

【0022】

用語“ヘテロシクリル”とは、それ自身単独で、およびヘテロシクリルを含有する基の構造要素として、ヘテロ原子(O、SおよびNのなかから選択される)1~3個を含有する3~8員の非芳香族環であって、これにベンゼン環が縮合できるものをいう。その例は、オキシラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼピニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、チアゾリジニル、チアゾリニルおよび1,2

, 3, 4 - テトラヒドロキノリニルである。

【0023】

場合により置換されたアリアルおよびヘテロアリアル基の置換基は、たとえばハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルオキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ アルキニルオキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル、CN、OCN、ニトロ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、アミノカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノカルボニル、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、場合により置換されたベンジル、場合により置換されたフェニル、場合により置換されたフェノキシ、または場合により置換されたフェニルカルボニルである。上述の芳香族環は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノおよび $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニルよりなる群から選ばれる同一または異なる置換基1～3個により置換されることができる。

10

【0024】

NR^4R^5 および NR^6R^7 により形成される、場合により置換された5～7員環の、およびヘテロシクリル基の置換基は、たとえばハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、CN、OCN、ニトロ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、場合により置換されたベンジル、場合により置換されたフェニル、または場合により置換されたフェノキシである。上述の芳香族環は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノおよび $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニルよりなる群から選ばれる同一または異なる置換基1～3個により置換されることができる。

20

【0025】

場合により置換されたアルキル、アルケニルおよびアルキニル残基の、ならびにこれらの残基を含有する基の置換基は、たとえば、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル、場合により置換されたフェニル、およびシアノである。

30

【0026】

式(A)もしくは(B)で示されるヘテロ環残基において、またはピペラジン残基において、場合により縮合されるさらなる環は、好ましくはベンゼンまたはシクロヘキサン環である。

【0027】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素、好ましくはフッ素および塩素である。1個を超えるハロゲン原子により置換されているハロアルキルおよびハロアルコキシ残基は、同一または異なるハロゲン原子を担持することができる。

40

【0028】

式(I)の化合物のなかでは、その R^1 がOH、($C_1 \sim C_8$)アルコキシ(これは、場合によりアリアルで置換されている)、($C_3 \sim C_8$)シクロアルコキシ、または式- NR^4R^5 、(B)もしくは(C)で示される基であるものが好ましい。特に好ましいのは、 R^1 が式(C)で示される基を意味し、ここで R^9 がホルミル、($C_1 \sim C_8$)アルキルカルボニル、($C_2 \sim C_8$)アルケニルカルボニル、($C_2 \sim C_8$)アルキニルカルボニル、($C_1 \sim C_8$)アルコキシカルボニル、($C_2 \sim C_8$)アルケニルオキシカルボニル、($C_2 \sim C_8$)アルキニルオキシカルボニル、または式- $CON(R^4R^5)$ で示されるカルボキサミド残基(ここで R^4 および R^5 は、水素、($C_1 \sim C_8$)アルキル、($C_2 \sim C_8$)アルケニルまたは($C_2 \sim C_8$)アルキニルを表す)を意味する式(I)の化合物、特に R^9 がメトキシ

50

カルボニル、エトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ジメチルアミノカルボニルまたはアセチルを意味する式 (I) の化合物である。

【 0 0 2 9 】

R²は、たとえばフェニル、4 - トリル、2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル、2 , 4 , 6 - トリイソプロピルフェニル、4 - メトキシ - 2 , 3 , 6 - トリメチルフェニル、2 , 2 - ジメチル - 6 - メトキシクロマニル、2 , 2 , 5 , 7 , 8 - ペンタメチルクロマニル、アントラキノニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、5 - (ジメチルアミノ) ナフチル、キノリル、イソキノリル、またはカンファー残基、好ましくは2 , 4 , 6 - トリイソプロピルフェニルを意味する。

【 0 0 3 0 】

R³は、好ましくは水素を意味する。

【 0 0 3 1 】

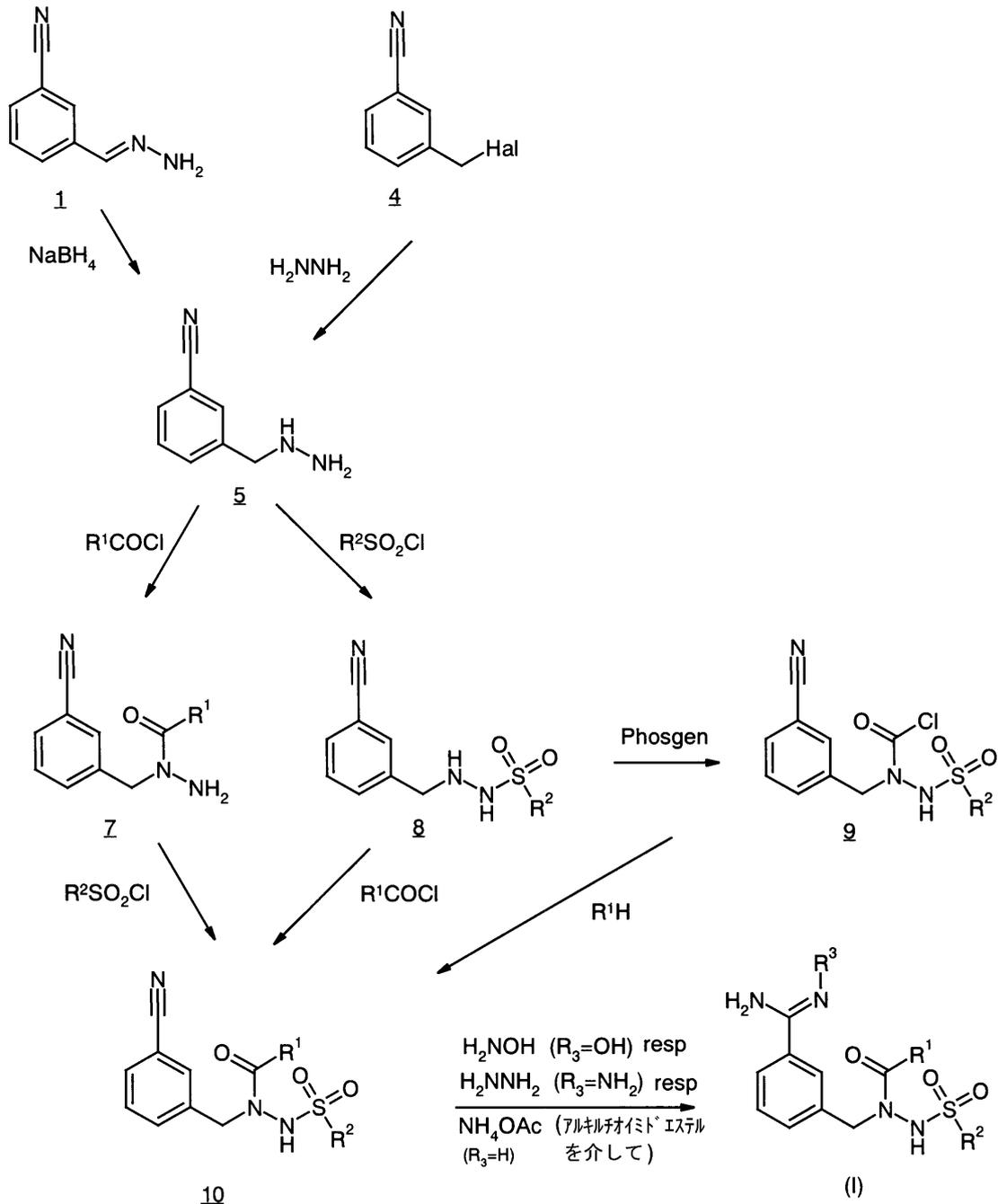
式 (I) の化合物、およびそれに必要な式 1 0 の一次生成物の製造は、以下の図 1 でさらに説明する。

【 0 0 3 2 】

図 1 : 式 (I) の化合物の製造

【 0 0 3 3 】

【化 1 1】



10

20

30

【0034】

アミジン構造 ($R^3 = H$) を有する一般式 (I) の化合物は、シアノ化合物 10 から既知の方法で得ることができる。一般に、シアノ基への H_2S の付加は、まず対応するチオアミドを与え、それを S - アルキル化、たとえばヨウ化メチルを用いる S - メチル化によって対応するチオイミドエステルへと、そして最終的にアンモニアまたはその塩、たとえば酢酸アンモニウムのアルコール溶液を用いる処理によって、対応するアミジノ化合物へと変換される (たとえば、WO 94 / 18185、p. 23 f; WO 00 / 17158、p. 5 f f を参照されたい)。さらに、対応するイミドエステル塩、たとえばイミドエステル塩酸塩 (これは、式 10 で示されるシアノ化合物から、たとえば HCl ガス、そして場合により不活性溶媒の存在下においてメタノールまたはエタノールを用いる酸性アルコールシスによっても製造することができる) を、アンモニアたとえばそのアルコール溶液を用いて変換して対応するアミジノ化合物へと導く。さらにまた、これらのアミジノ化合物は、対応するヒドロキシアミジン化合物 (式 (I)、 $R^3 = OH$) またはそのア

40

50

シル化誘導体、たとえば対応するアセチルオキシアミジン化合物の還元によって、たとえばパラジウム触媒を用いる水素化によって得ることができる。

【0035】

ヒドロキシアミジン構造 ($R^3 = OH$) を有する一般式 (I) の化合物は、式 10 で示されるシアノ化合物から、ヒドロキシルアミンを用いて、たとえばヒドロキシルアミンアルコール溶液による変換によって得ることができる (たとえば、WO 00/61577、p. 36 を参照されたい)。

【0036】

アミドラゾン構造 ($R^3 = NH_2$) を有する一般式 (I) の化合物は、シアノ化合物から、前述したようにチオイミドエステルもしくはイミドエステルを介して得るか、またはヒ
10
ドラジンのアルコール溶液を用いる反応によって直接得ることができる (たとえば、Pavlov, P.A.; Kul'nevich, V.G.; Khim. Geterotsikl. Soedin. (1986), (2), 181-186 を参照されたい)。

【0037】

式 10 で示されるシアノ化合物は、以下により製造することができる：

(a a) 式 7 で示されるヒドラジドを、一般式 R^2SO_2Cl で示されるスルホクロリドまたは一般式 $(R^2SO_2)_2O$ のスルホン酸無水物 (ここで、 R^2 は前述の意味を有する) と
反応させるか；あるいは

(b b) 式 8 で示されるスルホニルヒドラジドを、一般式 R^1COCl で示される酸塩化物、または一般式 $(R^1CO)_2O$ で示される酸無水物 (ここで、 R^1 は前述の意味を有す
20
る) を用いて変換するか；あるいは

(c c) 式 9 で示されるスルホニルクロロカルボニルヒドラジドを、一般式 R^1H の求核試薬 (ここで、 R^1 は前述の意味を有する) を用いて変換する。

上述の反応の型 (a a) ~ (c c) は既知のものであり、そしてシアノ化合物 10 は、同様にして製造することができる。

【0038】

式 9 で示されるスルホニルクロロカルボニルヒドラジドは、式 8 で示されるスルホニルヒドラジドを、たとえば J. Org. Chem. 41, 3763 (1976) に記載の方法と同様に、ホスゲン、ジホスゲンまたはトリホスゲンと反応させることによって製造することができる。

【0039】

一般式 7 および 8 の化合物は、図 1 に示したような既知の経路および方法によって合成
30
することができる。

【0040】

本発明のウロキナーゼ阻害剤は、治療薬としての、または診断目的のための使用に適切なものである。この阻害剤は、それぞれ、式 (I) の化合物もしくはその塩と、可能性として薬剤に適した少なくとも 1 種の添加剤とを含有する薬剤、または式 (I) の化合物もしくはその塩と、可能性として診断用製品に適した少なくとも 1 種の添加剤とを含有する診断用製品のいずれにも製剤化することができる。それぞれ上記と同じものを含有する式 (I) の化合物もしくはその塩は、ウロキナーゼまたはウロキナーゼ受容体関連疾病の診断、治療および予防のために、たとえば腫瘍の処置のために使用することができるが、これら化合物もしくはその塩が悪性腫瘍の成長および/または転移、例としてすい臓がんの腫瘍増殖、乳がんの腫瘍成長および腫瘍の転移を阻害するのにきわめて有効であることによる。これら化合物もしくはその塩は、乳房がん腫、すい臓がん腫および転移形成に対して、並びに尋常性天疱瘡に対して特に適切である。
40

【0041】

言及した製品類は、式 (I) の化合物またはその塩の 1 ~ 数種を、さらなる薬理学的活性物質の少なくとも 1 種、たとえば放射性標識物質の少なくとも 1 種および/または細胞毒性物質の少なくとも 1 種と組み合わせて含有することができる。

【0042】

式 (I) の化合物またはその塩を含有する薬剤は、経口的、局所的、経直腸的または非
50

経口的に、たとえば皮下にまたは静脈内に投与することができる。これらの薬剤は、錠剤、糖衣剤、カプセル剤、ペレット剤、坐剤、液剤、貼付剤または他の経皮システムの形態で利用される。

【0043】

本発明の化合物および塩は、他の抗腫瘍物質、または他の型の処置、たとえば放射線治療もしくは外科手術と併せて適用することができる。

【0044】

本発明の化合物および塩は、トロンビンおよびXa因子を有効に阻害するには高すぎる K_i 値を有しているため、血液凝固に対する影響がほんのわずかであることは特筆に値する。

【0045】

以下の例により本発明をさらに具体的に説明するが、これは決してその範囲を限定するものではない。

【実施例】

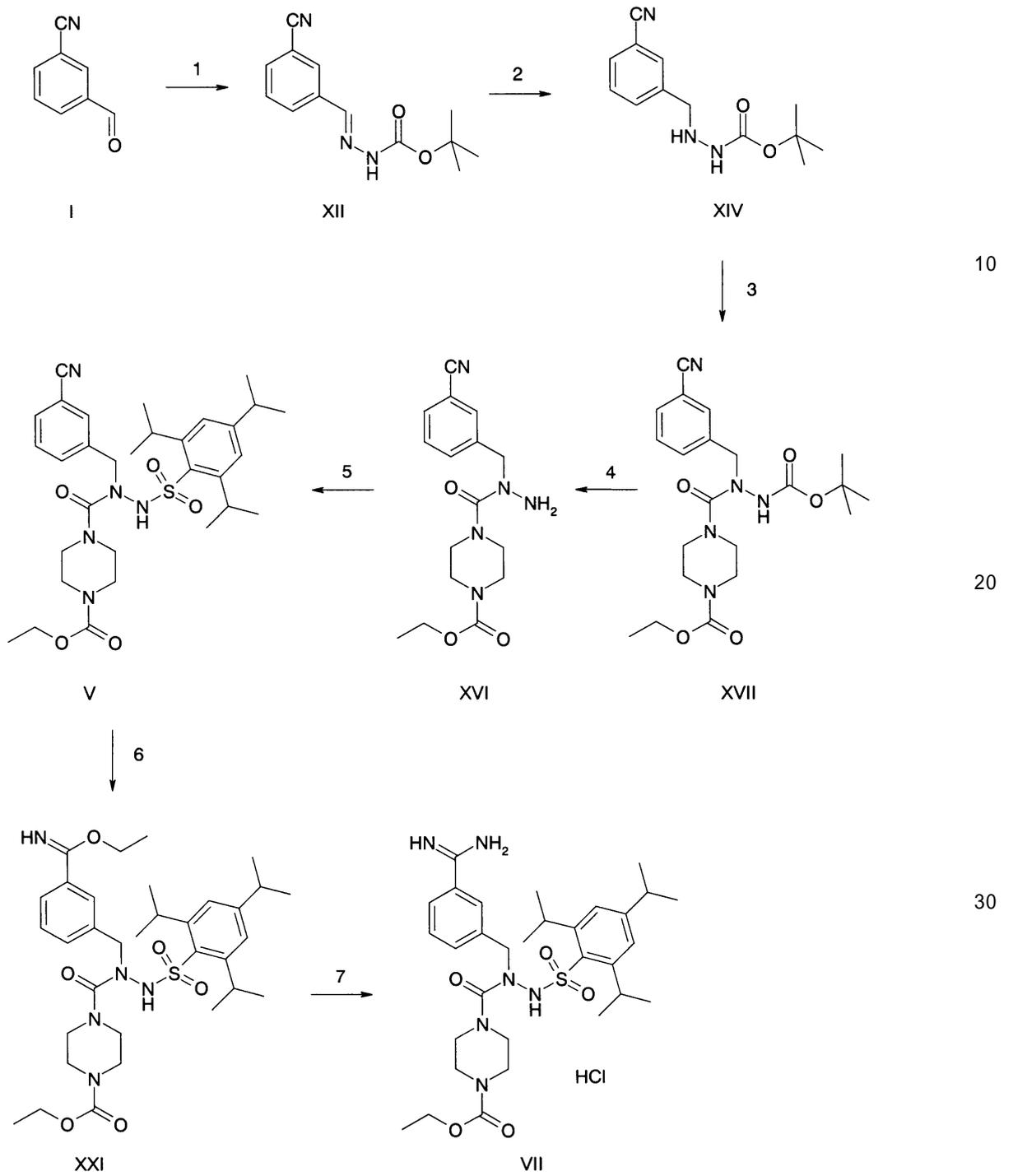
【0046】

製造例

図2：

【0047】

【化 1 2】

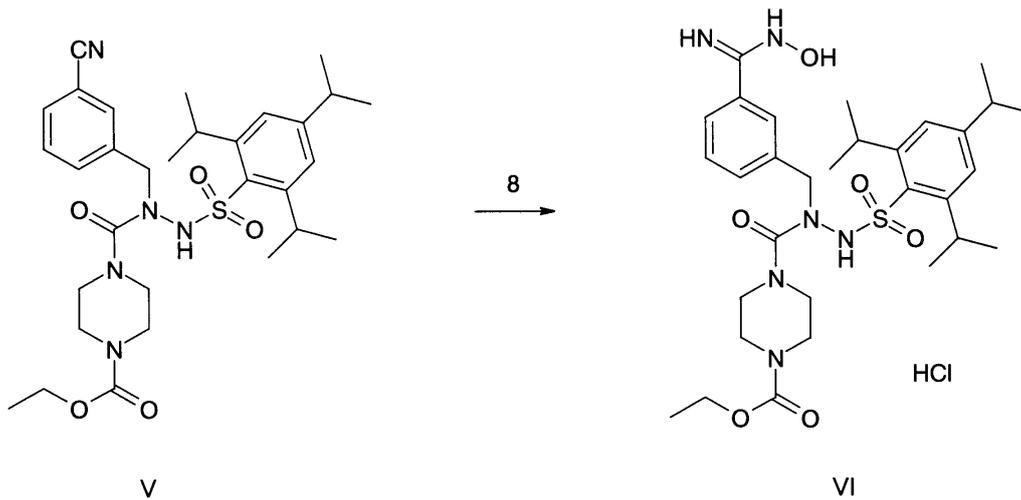


10

20

30

40



10

【 0 0 4 8 】

図 2 に記載の化合物は、以下のようにして製造した：

3 - シアノベンズアルデヒド (1 , 1 - ジメチル) エトキシカルボニルヒドラゾンXII：
3 - シアノベンズアルデヒド 1 mmol および *t* - ブチルカルバザート 1 mmol を、酢酸エーテ
ル 2 . 5 mL 中で還流させた。得られた懸濁液を 0 に冷却し、固体をろ過した。母液を濃
縮し、得られた結晶を再びろ過した。収率：7 4 %。

20

【 0 0 4 9 】

【 表 1 】

¹H-NMR (500 MHz, DMSO): 1.48 (s, 9H), 7.62 (t, 1H), 7.83 (dt, 1H), 7.95 (dt,
1H), 8.01 (t, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.5 (broad, 1H).

¹³C-NMR: 28.5 (3C), 80.1, 112.3, 118.8, 130.34 (2), 130.36, 130.8, 132.9, 136.3,
152.6.

【 0 0 5 0 】

1 - (3 - シアノベンジル) - 2 - [(1 , 1 - ジメチル) エトキシカルボニル] ヒド
ラジンXIV：XIIの 1 g を、Pd / C が 0 . 1 mol % 含まれているエタノール 1 0 mL 中で室温
において水素化した。反応混合物を吸引漏斗上においてセライトでろ過し、得られたケー
キをエタノールで洗浄した。ろ液を濃縮し、残留物を乾燥した。収率：9 8 %。

30

【 0 0 5 1 】

【 表 2 】

¹H-NMR (500 MHz, DMSO): 1.39 (s, 9H), 3.95 (s, 2H), 5.10 (s, 1H), 7.51 (t, 1H),
7.64 (dt, 1H), 7.71 (dt, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.5 (broad, 1H).

¹³C-NMR: 28.5 (3C), 46.0, 78.7, 111.4, 119.4, 129.5 (2C), 130.8 (2C), 144.6,
152.6.

40

【 0 0 5 2 】

1 - エトキシカルボニル - 4 - [1 - (3 - シアノベンジル) - 2 - ((1 , 1 - ジメ
チル) エトキシカルボニル) - 1 - ヒドラジノカルボニル] ピペラジンXVII：C H ₂ C l ₂
4 mL 中の、XIV 2 mmol およびジイソプロピルエチルアミン (D I P E A) 3 mmol の 溶液を
、C H ₂ C l ₂ 2 mL 中のトリホスゲン 1 mmol 溶液に室温で滴下して加えた。1 5 分後、C H
2 C l ₂ 4 mL 中の、ピペラジン - 1 - エチルカルボキシレート 2 mmol および D I P E A 3 mmol
の溶液を滴下して加えた。混合物を 1 時間攪拌して、1 0 % クエン酸および飽和 N a H
C O ₃ 溶液で洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥し、最終的に濃縮した。残留物をクロマトグラ
フィー (シリカゲル、酢酸エーテル / ヘキサン 2 : 3) によって精製した。

50

【 0 0 5 3 】

【表 3】

¹H-NMR (500 MHz, DMSO): 1.15 (t, 3H), 1.32 (s, 9H), 3.2-3.4 (m, br, 9H), 4.05 (q, 2H), 4.3-4.4 (br, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.75 (s, 1H).

¹³C-NMR: 14.9, 28.3 (3C), 40.7, 45.6 (2C), 53.7 (2C), 61.2, 89.0, 111.2, 119.2, 130.0, 131.5, 132.2, 133.6, 155.0, 157.6, 165.5.

MS (ESI): 432.5 [M⁺ + H], 376, 332, 185, 159.

Yield: 50%

10

【 0 0 5 4 】

1 - エトキシカルボニル - 4 - [1 - (3 - シアノベンジル) - 1 - ヒドラジノ] カルボニルピペラジンXVI : XVIIの1gをCH₂Cl₂の10mLに溶解し、0 でトリフルオロ酢酸3mLに加えた。反応混合物を室温で3 . 5時間攪拌し、その後10%クエン酸で抽出した。水相を飽和Na₂CO₃溶液の添加によって塩基性にし、そしてCH₂Cl₂で抽出した。有機相を濃縮し、そして残留物を高減圧下で乾燥した。収率 : 82%。

【 0 0 5 5 】

【表 4】

¹H-NMR (500 MHz, DMSO): 1.19 (t, 3H), 3.0-3.5 (m, br, 10H), 4.05 (q, 2H), 4.45 (s, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.75 (d, 1H).

¹³C-NMR: 14.9, 40.7, 45.9 (2C), 56.0 (2C), 61.2, 111.4, 119.3, 129.6, 131.2, 132.4, 133.9, 155.0, 163.5, 169.1, 176.6.

MS (ESI): 332.4 [M⁺ + H], 185, 159, 142, 101.

20

【 0 0 5 6 】

1 - エトキシカルボニル - 4 - [1 - (3 - シアノベンジル) - 2 - (2 , 4 , 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニル) - 1 - ヒドラジノカルボニル] ピペラジンV : XVIの1mmolをCH₂Cl₂の4mLに溶解し、そしてトリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド1 . 5mmolに加えた。反応混合物を還流させ、D I P E Aの3 . 5mmolに加え、そして還流下で48時間攪拌した。反応混合物を10%クエン酸で洗浄し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エーテル / ヘキサン 1 : 3) によって精製した。

【 0 0 5 7 】

【表 5】

¹H-NMR (500 MHz, DMSO): 1.2-1.4 (m, 21H), 2.9 (m, 1H), 3.0-3.5 (m, 10H), 3.9 (m, 2H), 4.1 (q, 2H), 4.5 (br, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.71 (dt, 1H).

MS (ESI): 598.6 [M⁺ + H], 330, 251, 233, 185, 159.

Yield: 55%

40

【 0 0 5 8 】

1 - エトキシカルボニル - 4 - [1 - (3 - (アミノイミノメチル) ベンジル) - 2 - (2 , 4 , 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニル) - 1 - ヒドラジノカルボニル] ピペラジンXXI : エタノール30mL中のVの1mmolの冷却した溶液に、ガス状塩酸を30分間通気した。溶液を室温で1時間攪拌し、最終的に蒸発させた。収率 : 100%。

MS (E S I) : 644 . 6 [M ⁺ + H]、481, 348, 163。

50

【 0 0 5 9 】

1 - エトキシカルボニル - 4 - [1 - (3 - (アミノイミノメチル) ベンジル) - 2 - (2 , 4 , 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニル) - 1 - ヒドラジノカルボニル] ピペラジンヒドロクロリドVII : XXIをエタノール 1 5 mLに溶解して、 NH_4OAc の 3 mmol に加え、60 で4時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物を分取HPLC (H_2O 、アセトニトリル) により精製した。収率 : 4 7 %。

【 0 0 6 0 】

【表 6】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO): 1.1-1.3 (m, 21H), 2.91 (qq, 1H), 3.0-3.4 (m, 10H), 3.99 (qq, 2H), 4.04 (q, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.56 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$: 28.5, 23.8 (4C), 25.5 (2C), 29.7, 33.8 (2C), 45.3, 56.4 (2C), 56.7 (2C), 61.2, 124.0 (2C), 126.0, 127.6, 128.0, 129.3, 133.0, 133.8, 137.3, 150.6 (2C), 155.4, 154.9, 160.8, 165.9.

MS (ESI): 615.6 [M^+ + H, free base].

10

【 0 0 6 1 】

1 - エトキシカルボニル - 4 - [1 - (3 - (アミノヒドロキシイミノメチル) ベンジル) - 2 - (2 , 4 , 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニル) - 1 - ヒドラジノカルボニル] ピペラジンヒドロクロリドVI : Vの 1 mmolをエタノール 3 0 mLに溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 5 mmolおよび 1 0 % NaCO_3 の 2 mLに加え、還流下で2時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。残留物を EtOAc の 7 0 mLに溶解し、水 6 0 mLおよび 1 Nの HCl の 5 0 mLで洗浄した。粗生成物を分取HPLC (H_2O 、アセトニトリル) により精製した。収率 : 6 0 %。

【 0 0 6 2 】

【表 7】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO): 1.2-1.4 (m, 21H), 2.9 (m, 1H), 3.0-3.5 (m, 10H), 3.9-4.1 (m, 4H), 4.4 (br, 1H), 7.05 (m, 3H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 9.3 (s, 1H).

MS (ESI): 631.6 [M^+ + H], 335, 150.

30

【 0 0 6 3 】

表 1 に記載した化合物は、前述の方法により合成することができた。

【 0 0 6 4 】

【表 8】

表 1

No.	R ¹	R ²	R ³
1.	4-ホルミルピペラジニル	2,4,6-トリイソプロピルフェニル	H
2.	4-アセチルピペラジニル	2,4,6-トリイソプロピルフェニル	H
3.	4-プロピオニルピペラジニル	2,4,6-トリイソプロピルフェニル	H
4.	4-メトキシカルボニル-ピペラジニル	2,4,6-トリイソプロピルフェニル	H
5.	4-エトキシカルボニル-ピペラジニル	2,4,6-トリイソプロピルフェニル	H
6.	4-プロポキシカルボニル-ピペラジニル	2,4,6-トリイソプロピルフェニル	H
7.	4-(n-ブトキシ)-カルボニル-ピペラジニル	2,4,6-トリイソプロピルフェニル	H
8.	4-アリルオキシカルボニル-ピペラジニル	2,4,6-トリイソプロピルフェニル	H
9.	4-プロパルギルカルボニル-ピペラジニル	2,4,6-トリイソプロピルフェニル	H
10.	4-アミノカルボニル-ピペラジニル	2,4,6-トリイソプロピルフェニル	H
11.	4-エチルアミノカルボニル-ピペラジニル	2,4,6-トリイソプロピルフェニル	H
12.	4-ジメチルアミノカルボニル-ピペラジニル	2,4,6-トリイソプロピルフェニル	H
13.	4-ジエチルアミノカルボニル-ピペラジニル	2,4,6-トリイソプロピルフェニル	H
14.	4-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジニル	2,4,6-トリイソプロピルフェニル	H
15.	4-エトキシカルボニル-ピペラジニル	2,4,6-トリメチルフェニル	H
16.	4-エトキシカルボニル-ピペラジニル	2,4,6-トリイソプロピルフェニル	OH
17.	4-アセチルピペラジニル	2,4,6-トリイソプロピルフェニル	OH
18.	4-エトキシカルボニル-ピペラジニル	2,4,6-トリイソプロピルフェニル	NH ₂
19.	4-アセチルピペラジニル	2,4,6-トリイソプロピルフェニル	NH ₂

【 0 0 6 5 】

ウロキナーゼ阻害活性の測定

阻害活性を測定するため、トリス緩衝液 (0 . 0 5 mol/L、阻害剤、NaCl 0 . 1 5 4 mol/L、5 % エタノールを含有、pH 8 . 0) 2 0 0 μL、基質 (水中のPefachrome U K またはBz- Ala-Gly-Arg-pNA、Pentapham Ltd.、バーゼル、スイス) 2 5 μL、および sc - ウロキナーゼ (Ribosepharm GmbH、Haan、ドイツ) 5 0 μLを、2 5 でインキュベートした。3 分後、酢酸 (5 0 %) 2 5 μLを加えて反応を止め、そしてマイクロプレートリーダー (MR 5 0 0 0 1 Dynatech、Denkendorf、ドイツ) を用いて 4 0 5 nmにおける吸光度を測定した。K_i 値は、Dixonに従い、コンピュータプログラムを用いて直線回帰分析によって決定した。K_i 値は、最少 3 個の測定値の平均を表している。

【 0 0 6 6 】

表 2 に記載の K_i 値は、前述の方法によって決定することができた。

【 0 0 6 7 】

【表 9】

表 2

実施例の化合物	K_i ($\mu\text{mol/l}$)
5	0.67 ± 0.18
18	25.6 ± 9.5

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 43/00 1 2 3

(72)発明者 ジーグラール、ヒューゴ
 スイス国、ツェーハー - 4 1 0 8 ヴィッテルスヴィル、イム・ボーンアッカー 1 5

審査官 植原 克典

(56)参考文献 国際公開第00/004954(WO, A1)
 国際公開第00/017158(WO, A1)
 特表2004-516317(JP, A)
 スロベニア特許第20025号明細書
 Yeong Soo Oh, DISCOVERY OF LB30057, A BENZAMIDRAZONE-BASED SELECTIVE ORAL THROMBIN INHIBITOR, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1998年, 8, 631-634
 Sangsoo Kim, RATIONAL DESIGN OF SELECTIVE THROMBIN INHIBITORS, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1997年, 7(7), 769-774
 Jorg Sturzebecher, 3-Amidinophenylalanine-based Inhibitors of Urokinase, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1999年, 9, 3147-3152
 J. Sturzebecher, SYNTHETIC INHIBITORS OF BOVINE FACTOR Xa AND THROMBIN COMPARISON OF THEIR ANTICOAGULANT EFFICIENCY, THROMBOSIS RESEARCH, 1989年, 54, 245-252
 F. Markwardt, N -ARYLSULFONYL- -(4-AMIDINOPHENYL)- -AMINOALKYL CARBOXYLIC ACID AMIDES- NOVEL SELECTIVE INHIBITORS OF THROMBIN, THROMBOSIS RESEARCH, 1980年, 17, 425-431

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 295/20
 A61K 31/4965
 A61K 45/00
 A61P 17/00
 A61P 35/00
 A61P 35/04
 A61P 43/00
 CAplus(STN)
 REGISTRY(STN)