

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4392061号
(P4392061)

(45) 発行日 平成21年12月24日(2009.12.24)

(24) 登録日 平成21年10月16日(2009.10.16)

(51) Int. Cl.	F 1
CO7D 217/22 (2006.01)	CO7D 217/22
CO7D 401/12 (2006.01)	CO7D 401/12
CO7D 405/14 (2006.01)	CO7D 405/14
CO7D 413/14 (2006.01)	CO7D 413/14
CO7D 491/048 (2006.01)	CO7D 491/048

請求項の数 3 (全 125 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-545041
 (86) (22) 出願日 平成10年4月21日(1998.4.21)
 (65) 公表番号 特表2001-523240(P2001-523240A)
 (43) 公表日 平成13年11月20日(2001.11.20)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP1998/002455
 (87) 国際公開番号 W01998/047876
 (87) 国際公開日 平成10年10月29日(1998.10.29)
 審査請求日 平成17年4月20日(2005.4.20)
 (31) 優先権主張番号 97201227.2
 (32) 優先日 平成9年4月24日(1997.4.24)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁(EP)

(73) 特許権者
 ナームローゼ・フエンノートチャツプ・オルガノン
 オランダ国、5349・アー・ペー・オツス、クローステルストラート・6
 (74) 代理人
 弁理士 川口 義雄
 (74) 代理人
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人
 弁理士 渡邊 千尋
 (74) 代理人
 弁理士 金山 賢教
 (74) 代理人
 弁理士 大崎 勝真

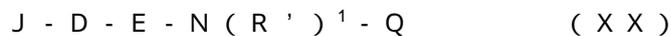
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヘテロ環誘導体および抗血栓剤としてのその使用

(57) 【特許請求の範囲】

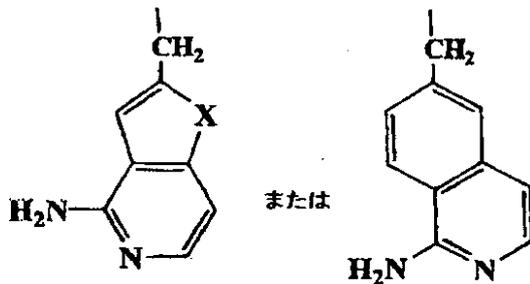
【請求項1】

下記式(X X) :



[式中、

Qは、



(ここで、XはOまたはSである)であり；

(R')¹は、Hまたは(1-4C)アルキルであり；

Jは、H、(R')²、(R')²-O-C(O)-、(R')²-C(O)-、(R')²-SO₂-、(R')²OOC-(CH₂)_p-、(R')³₂NCO-(CH₂)_p- {ここで、(R')²は、H、(1-6C)アルキル、(3-7C)シクロアルキル、(6-14C)アリールまたは(7-15C)アラルキルから選択される}であり；(R')³は、

(R')²と同義であるか、または2つの(R')³がそれらに結合しているNと共にOおよびSから選択されるヘテロ原子を更に含んでも良い飽和4、5または6員環を形成し；

pは、1、2または3であり；

Dは、結合、式 - N ((1 - 6 C) アルキル) - CH₂ - CO - もしくは - N (ベンジル) - CH₂ - CO - のアミノ酸、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸 (D - 1 - T i q)、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸 (D - 3 - T i q)、2 - アミノテトラリン - 2 - カルボン酸 (D - A t c)、アミノインダンカルボン酸 (A i c)、パーヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸 (D - 1 - P i q)、パーヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸 (D - 3 - P i q) から誘導された、或いは1個以上の (3 - 1 2 C) シクロアルキル基もしくは (6 - 1 4 C) アリール基で置換されていても良い (1 - 1 2 C) アルキル側鎖を有するアミノ酸であって、前記側鎖はハロゲン、トリフルオロメチル、メチル、エチル、メトキシ、フェニルオキシまたはベンジルオキシのような置換基で置換されていても良い前記アミノ酸から誘導された、或いはアルギニン、リシンまたはメチオニンスルホンのようなアミノ酸から誘導されたアミノアシル残基 { ここで前記アミノ酸は N - (1 - 6 C) アルキル置換されていても良い } であり；

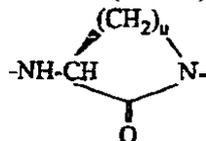
10

Eは、1個以上の (3 - 1 2 C) シクロアルキル基もしくは (6 - 1 4 C) アリール基で置換されていても良い (1 - 1 2 C) アルキル側鎖を有する L - アミノ酸であって、前記側鎖はハロゲン、トリフルオロメチル、メチル、エチル、メトキシ、フェニルオキシまた

20

はベンジルオキシのような置換基で置換されていても良い前記 L - アミノ酸であるか；或いは、

E - N (R')¹が一緒になって、次式：



{ 式中、u は 1、2 または 3 である } のフラグメントを形成する；

30

但し、J は、(R')² - SO₂ - ではない] の化合物、または医薬上許容されるその塩。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物および医薬上適当な補助剤を含む、抗血栓効果を有する医薬組成物。

【請求項 3】

血栓症または血栓症関連疾患の治療または予防のための医薬の製造において使用するための請求項 1 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

本発明は新しい治療用化合物、特に抗血栓剤、その調製方法、活性成分として該化合物を含有する医薬組成物、並びに、薬剤の製造のための該化合物の使用に関する。

40

治療においては、複数の活性成分を全種類の疾患の治療および予防のために使用する。薬力学的作用および臨床用途、移行性、吸収および通常の投与経路、体内組織分布、および素因や作用様式において、薬剤類は広範な相違点を有している。

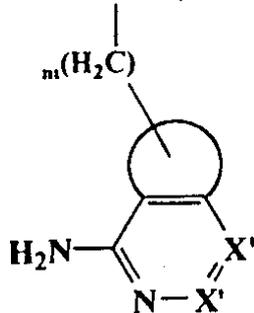
患者の種類や治療または防止すべき疾患の種類とは無関係に、治療活性化合物の物理化学的性質により、その投与の好ましい経路はかなり制約される。薬剤の開発において、その経口適性が通常は重要な選択基準となる。これは患者の大部分において明らかに薬剤が全身循環に入るための最も好都合な経路である。経口投与された薬剤が作用するためにはまず吸収され、その後、適切な組織や臓器に輸送され、そこで対応する細胞未満の構造まで移行し、その後代謝され、あるいは、そこに結合、貯留されるか、あるいは、応答を生じさせたり、進行中の過程を変化させるために必要な何らかの状態となることが必要である

50

。しかしながら、有利な治療活性を有することが解かっている化合物が全て胃腸管に十分吸収され効果的な経口生体利用性を示すとは限らない。

即ち、薬剤設計における肝要な課題の1つは活性と良好な吸収性の双方を示す化合物を開発する点にある。経口生体利用性が活発に検討されている重要な分野として抗血栓剤の分野がある。

本発明は基Qを有し、Qが下記式：



[式中、下位構造



は下記：



および



{ 式中 X は O または S である } から選択される構造であり；

X' は相互に独立して C H または N であり；

そして m は 0、1、2 または 3 であり；

ここで基 Q は酸素原子または任意に置換された窒素または炭素原子を介して結合している] の構造を有する抗血栓化合物または製薬上許容しうるその塩またはプロドラッグに関する。

本発明の化合物は、特に吸収性や毒性のような特性に関して、進歩した薬理的側面を有する活性な抗血栓剤である。

「抗血栓化合物」という用語は、抗血栓作用を有する何れの化合物も意味するものとする。このような化合物の例は血液凝固カスケード系において役割を果たすセリンプロテアーゼ阻害剤または G p I I b / I I I a 拮抗剤である。

基 Q は酸素原子または任意に置換された窒素または炭素原子を介して分子に結合している。この点に関し「任意に置換された」とは、何れかの適当な置換基、例えばオキソ、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アリール、ハロゲン等を指す。

「プロドラッグ」という用語は例えばヒドロキシまたは (1 - 6 C) アルコキシカルボニル基でアミノ基が保護されている本発明の化合物またはカルボキシレート基が存在する場合にはそれがエステル化されている化合物を指す。

本発明は抗血栓化合物中に基 Q が存在することにより化合物に好ましい性質が付与されるという意外な発見に関する。特に、活性のために塩基性部分を要することが解かっている化合物のその塩基性部分を置き換えるために Q を用いる場合、薬理的特性の改善が実現され、特に塩基性部分が (ヘテロ) アリールグアニジノまたは (ヘテロ) アリールアミノ部分である場合に特に顕著となる。特に化合物の吸収性の改善が認められる。また本発明の化合物の毒性の低下も認められる。

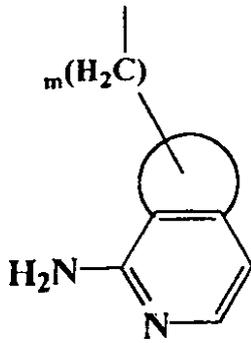
好ましくは、基 Q は下記式：

10

20

30

40



の構造を有し、 m は前述のとおり定義される。

10

薬剤の吸収性を測定するための確立された *in vitro* のモデルは *Caco-2* モデルである (Artursson, P., S.T.P. Pharma Science 3 (1), 5-10, 1993; Walter, E.ら, Pharmaceutical Research, 3, 360-365, 1995)。この *in vitro* モデルにおいては化合物の経上皮輸送特性をヒト腸細胞系統 (*Caco-2*) の単層において透過係数 (見かけの透過性) について測定する。このモデルは胃腸管における化合物の *in vivo* 吸収を予測する際に有用である。

好ましくは本発明の化合物は 8 nm/s 以上の *Caco-2* 透過性を有する。

上記した通り、本発明の化合物は血液凝固カスケード系のセリンプロテアーゼ阻害剤であり、特にトロンビンおよび/または因子 Xa の阻害剤である。好ましい化合物は他のセリンプロテアーゼよりも効果的にトロンビンを阻害する。より好ましい化合物は更に $1 \mu\text{M}$ 未満の IC_{50} 値を有するトロンビン阻害剤である。化合物はトロンビン介在性およびトロンビン関連性の疾患の治療および防止に有用である。これには凝固カスケードが活性化される多くの血栓性および前血栓性の状態が含まれ、例えば、深静脈血栓症、肺塞栓、血栓静脈炎、血栓または塞栓による動脈の閉塞、血管形成または血栓溶解の最中またはその後の動脈の再開塞、動脈傷害または侵襲性の心臓外科処置の後の再狭窄、術後の静脈血栓または塞栓、急性または慢性のアテローム性動脈硬化症、卒中、心筋梗塞、癌および転移、および、神経変性疾患が含まれる。本発明の化合物はまた、透析や手術において必要とされるもののような、*in vitro* の抗凝固剤または体外循環血液回路中の抗凝固剤としても使用してよい。

20

30

セリンプロテアーゼは血液凝固カスケード系で重要な役割を有する酵素である。トロンビンと因子 Xa のほかにこの群のプロテアーゼの他の例として、因子 $VIIa$ 、 IXa 、 XIa 、 $XIIa$ および蛋白 C が挙げられる。

トロンビンは凝固カスケードで最後のセリンプロテアーゼ酵素である。トロンビンの第一の機能はフィブリノーゲンを分解してフィブリンモノマーを生成することであり、これが交差結合して可溶性のゲルを形成する。更に、トロンビンはカスケード系のより早期の段階で因子 V および $VIII$ の活性化によりそれ自体の生産を制御する。これはまた細胞レベルにおける重要な作用も有し、そこでは特異的受容体に対して作用し、血小板凝集、内皮細胞活性化および線維芽細胞増殖を誘発する。即ち、トロンビンはホメオスタシスと血栓形成において中枢的調節機能を有する。トロンビンの阻害剤は広範な治療用途を有するため、この分野では広く研究が行われている。

40

セリンプロテアーゼ、とりわけトロンビンの合成阻害剤の開発において、ベンズアミジン部分がかぎとなる構造の1つである。これは、その天然の基質である塩基性アミノ酸 Arg および Lys のプロトン化された側鎖に似ている。この部分を有する化合物は広く、繰り返し研究されている。この種のトロンビン阻害剤の最も強力な代表例はアミノ酸誘導体である N - (2 - ナフチルスルホニル) - グリシル - 4 - アミジノフェニルアラニンペリジド ($NAPAP$) である (Sturzebecher, J.ら, Thromb. Res. 29, 635-642, 1983)。しかしながら、 $NAPAP$ の薬理学的特性は治療用途に関しては魅力のあるものではなく、化合物は静脈内投与の後に毒性を示し、更に、経口投与後の経口生体利用性も乏しい。現在まで、トロンビン阻害剤としての使用の

50

ために研究されてきたNAPAP様ベンズアミド誘導体はこれらの望ましくない薬理学的特性および薬物動態を有している。これらの性質はこれらの化合物のアミジノ官能基の強力な塩基性によるものと推定されていた(Kaiserら, Pharmazie 42, 119-121, 1987; Sturzebecher, J.ら, Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 373, 491-496, 1992)。この塩基性構造の種々のものに対して幾つかの研究が行われている(例えばSturzebecher, J.ら, Pharmazie 43, 782-783, 1988; Sturzebecher, J.ら, (1993)、DIC-Pachogenesis, Diagnosis and Therapy of Disseminated Intravascular Fibrin Formation [G. Muller-Berghausら, 版] p p. 183-190, Amsterdam, London, New York, Tokyo: Excerpta Medica)。しかしながら、ベンズアミジン部分を修飾してその塩基性を低下させることは、常に、抗トロンビン活性の劇的な低下をもたらしていた(Sturzebecher, J.ら, J. Enzyme Inhibition 9, 87-99, 1995)。

経口生体利用性は獲得が急務であるトロンビン阻害剤の特性である。強力な静脈内トロンビン阻害剤はトロンビン関連疾患の治療を必要とする急性段階の対処においては臨床的に有効である。しかしながら、心筋梗塞、血栓症および卒中のようなトロンビン関連疾患の防止は特に、好ましくは抗凝固剤の経口投与による長期の治療を必要とする。その結果、活性のある、経口生体利用性のあるトロンビン阻害剤の探索はなお存続している。経口生体利用性は少なくとも部分的には胃腸管において化合物が吸収される能力に関連している。従ってNAPAPおよびその類縁体の経口生体利用性が低いことは腸内での吸収性が低いことに関連してると考えられる。

本発明は特に毒性および低い吸収性の観点において、NAPAP様化合物の薬理学的特性の不都合を解決する。

本発明の好ましいセリンプロテアーゼは、基Qを含む下記式(I)：



[式中、

R¹は(1-8C)アルキル、(6-14C)アリール-(1-8C)アルケニル、(6-14C)アリール-(1-8C)アルカノイル、(6-14C)アリール、(7-15C)アラルキル、ビスアリール、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル(1-8C)アルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキル置換アルキルであり；

R²はHまたは(1-8C)アルキルであり；

R³は、R⁴がHである場合はQであり、あるいは、

R³はR⁴がQである場合はHまたは(1-8C)アルキルであり；

Qは前述のとおり定義され；

R⁵はOHまたはOR⁶であり、R⁶は(1-8C)アルキル、(3-12C)シクロアルキルまたは(7-15C)アラルキルであるか、または、R⁵はNR⁷R⁸であり、ここでR⁷とR⁸は同じかまたは異なっており、H、(1-8C)アルキル、(3-12C)シクロアルキル、(6-14C)アリール、(7-15C)アラルキル、ただし任意に(1-8C)アルコキシ、C(O)OHまたはC(O)OR⁶で置換されたものであるか、またはR⁷とR⁸はそれらに結合している窒素原子と一緒に非芳香族の(4-8)員の環を形成し、これは任意に別のヘテロ原子を有してよく、その環は別の任意の芳香族環と縮合してよく、そして、OH、オキソ基、(1-8C)アルキル、ただし任意に1つ以上のハロゲンまたはヒドロキシ基で置換されているもの、(2-8C)アルケニル、(1-8C)アルキリデン、(2-8C)アルキニル、(1-8C)アルコキシ、(1-8C)アシル、(6-14C)アリール、C(O)OH、C(O)OR⁶、C(O)NR⁹R¹⁰ただしR⁹とR¹⁰は同じかまたは異なっていてHまたは(1-8C)アルキルであるもの、または、SO₂R¹¹、ただしR¹¹がフッ素原子1つ以上で任意に置換された(1-8C)アルキルであるもので置換されていてよく；

10

20

30

40

50

YはSO₂またはC(O)であり；

AはCHR¹²であり、R¹²はH、フェニル、ベンジル、(1-8C)アルキル、ただし任意にOHで置換されたものまたはCOR¹³であり、ここでR¹³はOH、(1-8C)アルコキシ、モルホリノ、モルホリノ(1-8C)アルコキシ、NH₂、NHR¹⁴またはNR¹⁴R¹⁵であり、R¹⁴とR¹⁵は相互に独立して(1-8C)アルキル、ただし任意にC(O)ORで置換されたものであるか、あるいは、R¹⁴とR¹⁵はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって非芳香族の(4-8)員の環を形成するか、あるいは、R¹²はR⁴がQである場合はR³と一緒にあって-(CH₂)_s-を形成し、ここでsは2、3または4であり、あるいは、AはNR⁴であり；

そしてnは0または1である]を有しており、また、製薬上許容しうるその塩であり、この種の化合物は、従来化合物と比較して、改善された経上皮輸送特性(見かけの透過性の向上)を示す。

関連するトロンピン阻害剤はWO92/16549およびWO92/08709に開示されており、それぞれパラ-およびメタ-置換されたフェニルアラニン誘導体がアミジノ、グアニジノ、オキサミジノ、アミノメチルまたはアミノ置換基を有するものとして記載されている。しかしながら、アミジノ置換基を有する化合物は望ましくない薬理特性を有する一方、修飾されたアミジノ部分を有するその他の構造は活性の低下を示している(上記参照)。他の修飾法がEP555824に記載されているが、ここでは化合物はベンズイミダゾリル基を有するものが記載されており、この化合物は第1アミノ官能基を有していない。

ベンズアミジン部分を有するトロンピン阻害剤はまた分子の別の部分でも修飾されているが、アミジノ置換基に由来する望ましくない薬理特性の改善は無かった。その例はEP508220に記載されており、そこでは化合物はNAPAPのグリシル基の代わりにアザグリシル基を含んでおり；DE4115468ではグリシル基が例えばアスパルチル基で置き換えられており；WO94/18185では化合物中にグリシル基は存在せず、NAPAP中に存在するピペリジン基はピペラジド基で置き換えられており；WO95/13274では化合物はグリシル基を有さず、修飾は、NAPAPと対比して、分子のアリールスルホニル部分およびピペリジン部分で行われており；EP236163ではN-アルキル置換アミジノフェニルアラニン誘導体が開示されている。更に、Sturzebecher, J.ら、(Thrombosis Research 54, 245-252, 1989)はベンズアミジン部分を分子の残余部分に連結しているアルキレン結合がメチレン基1~3つの長さを有すると示唆している。

従って潜在的に良好な経口生体利用性を有する本発明の阻害剤のような、より好ましい薬理特性を有するセリンプロテアーゼ、特にトロンピン阻害剤がなお必要とされている。

式(I)の好ましい化合物は、R¹がフェニル、ナフチル、(イソ)キノリニル、テトラヒドロ(イソ)キノリニル、3,4-ジヒドロ-1H-インキノリニル、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピニル、2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピニル、ジベンゾフラニル、クロマニル、ビスアリール、ただし各アリールは5または6員の環であり、任意にO、SOまたはN-原子を含んでいるものであり、これら基R¹は任意に(1-8C)アルキル、(1-8C)アルコキシ、ただしそのアルキル基が任意にアルコキシ基またはアルコシアルキル基で置換されているもの、フェニル-(1-8C)アルキル、テトラヒドロピラニルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ(1-8C)アルキルまたはNR¹⁵R¹⁶ただしR¹⁵とR¹⁶は相互に独立してHおよび(1-8C)アルキルから選択されるもの、から選択される置換基1つ以上で置換されているか、または、R¹は、任意にオキソまたは(1-8C)アルキルから選択される基で置換された(5-8C)シクロアルキル、(7-10C)ビシクロアルキルまたは(10-16C)ポリシクロアルキルで置換された(1-8C)アルキルであり；

R³はHまたは(1-8C)アルキルであり；

R⁴はQであり；

R⁵は(1-8C)アルコキシ、NR⁷R⁸ただしR⁷とR⁸は同じかまたは異なっていて、

10

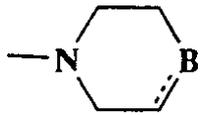
20

30

40

50

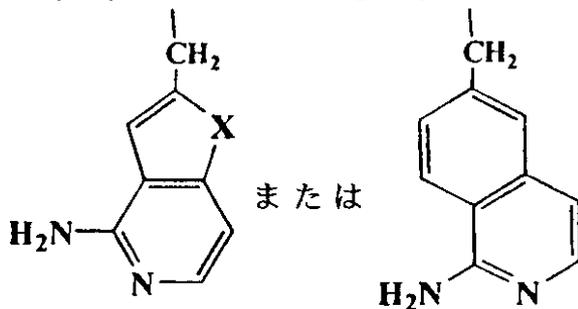
H、(1-8C)アルキル、(3-12C)シクロアルキル、ただし任意に(1-8C)アルコキシまたは COOR^6 で置換されたものであるか、または R^5 は下記式：



[式中、破線は任意の結合を示し、Bは人にの結合が存在する場合は CR^{17} であり、あるいは、Bは CHR^{17} であり、ここで R^{17} はH、(1-8C)アルキル、ただし任意に1つ以上のハロゲンまたはヒドロキシ基で置換されたもの、(2-8C)アルケニル、(2-8C)アルキニル、(1-8C)アシルまたは(1-8C)アルコキシであるか、または、BはO、Sまたは NR^{18} であり、 R^{18} は(1-8C)アルキル、(1-8C)アシル、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ または SO_2 -(1-8C)アルキル、ただし任意にフッ素原子1つ以上で置換されたものである]の基である化合物である。

10

式(I)のより好ましい化合物は、 R^2 および R^3 がHであり、Qが

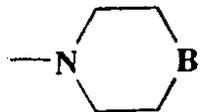


または

20

である化合物である。

更に好ましいものは、 R^5 が下記式：

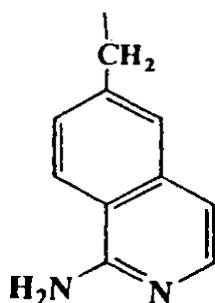


であり、Bは CH_2 または CH (1-8C)アルキルである化合物である。

好ましい基 R^1 は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロイソキノリニル、3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリニル、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピニル、2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピニルであり、その基 R^1 は任意に、(1-8C)アルキル、(1-8C)アルコキシ、ただしそのアルキル基は任意にアルコキシ基またはアルコキシアルキル基で置換されたもの、フェニル-(1-8C)アルキル、テトラヒドロピラニルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ(1-8C)アルキルまたは $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ から選択される置換基1つ以上で置換されていてよい。これらの好ましい R^1 基を有する化合物において、Yは好ましくは SO_2 である。

30

R^4 が下記式：

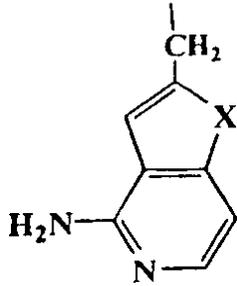


40

である場合は、nの値は好ましくは1である。好ましくは、Aは、 COR^{13} で置換された CH (1-8C)アルキルであり、ここで R^{13} はOH、(1-8C)アルコキシ、モルホリノ、モルホリノ(1-8C)アルコキシ、 NHR^{14} または $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ であり、 R^{14} および R^{15} は相互に独立して(1-8C)アルキルであるか、あるいは、Aは CHR^{12} であり、 R^{12} は R^4 がQである場合は R^3 と一緒に $-(\text{CH}_2)_s-$ を形成し、ここでsは2または3である。

50

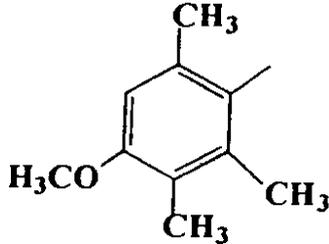
他の好ましい化合物は n が 0 であり、 R^4 が下記式：



であり、 X が前述のとおり定義される化合物である。

10

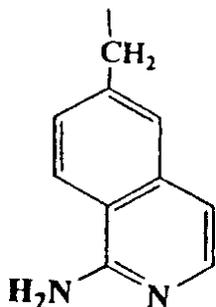
より好ましい化合物は、 R^1 が下記式：



のものであり；

n が 1 であり、 R^2 が H であり、 A が $CHCH_2C(O)OH$ 、 $CHCH_2C(O)O(1 - 8C)$ アルキル、 $CHCH_2C(O)$ モルホリン、 $CHCH_2C(O)O(1 - 8C)$ アルキレン - モルホリン、 $CHCH_2C(O)NHR^{14}$ または $CHCH_2C(O)NR^{14}R^{15}$ であり、 R^{14} および R^{15} は相互に独立して $(1 - 8C)$ アルキルであり、 R^3 が H であり、 R^4 が下記式：

20



であり、

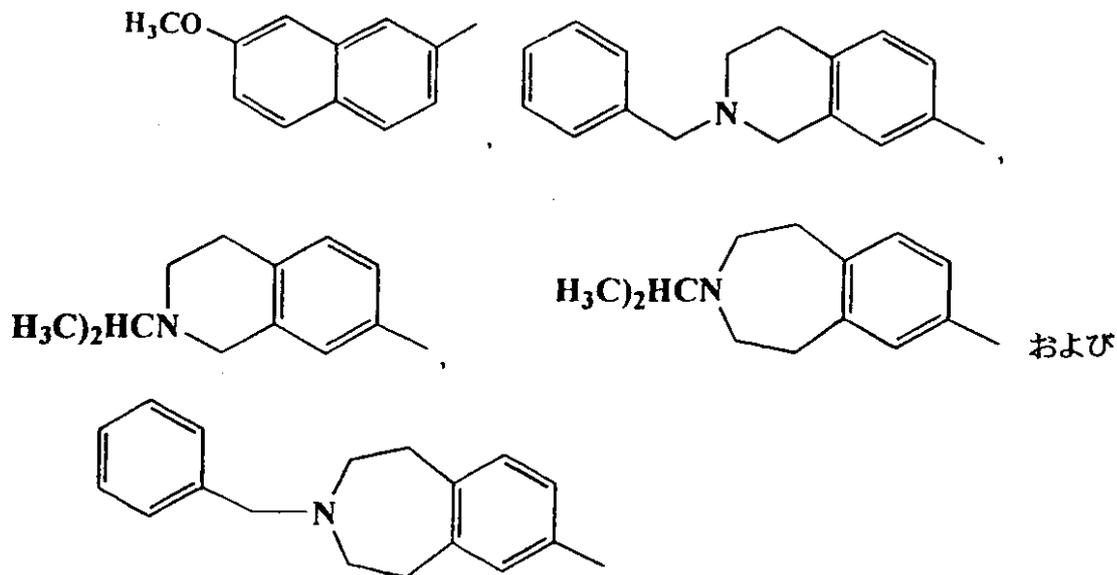
そして R^5 は下記式：



である式 (I) の化合物、

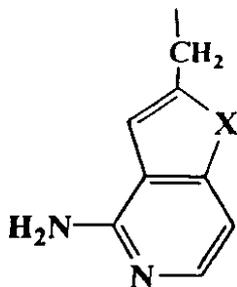
または、 R^1 が下記式：

30



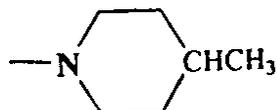
10

から選択され、
 n が 0 であり、 R^3 が H であり、 R^4 が下記式：



20

であり、
 X は前述で定義した通りであり、
 そして R^5 が下記式：



30

である式 (I) の化合物である。

式 (I) の化合物の記述においては、以下に示す定義を用いる。

(1 - 8 C) アルキルという用語は炭素原子 1 ~ 8 個を有する分枝鎖または未分枝鎖のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*S*-ブチル、*t*-ブチル、ヘキシルおよびオクチルである。(2 - 8 C) アルケニルという用語は炭素原子 2 ~ 8 個を有する分枝鎖または未分枝鎖のアルケニル基、例えばエテニル、2-ブテニル等である。(1 - 8 C) アルキレンという用語は炭素原子 1 ~ 8 個を有する分枝鎖または未分枝鎖のアルキレン基、例えば $-(CH_2)_a-$ ただし a は 1 ~ 8 であるもの、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-$ 等である。(1 - 8 C) アルキリデンという用語は炭素原子 1 ~ 8 個を有する分枝鎖または未分枝鎖のアルキリデン基、例えばメチレンおよびエチリデンである。(2 - 8 C) アルキニルという用語は炭素原子 2 ~ 8 個を有する分枝鎖または未分枝鎖のアルキニル基、例えばエチニルおよびプロビニルである。(3 - 12 C) シクロアルキルという用語は炭素原子 3 ~ 12 個を有するモノ-またはビスシクロアルキル基であり、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、カンファー基等である。 R^1 の定義における好ましいシクロアルキル基はカンファー基である。(1 - 8 C) アルコキシという用語は炭素原子 1 ~ 8 個を有するアルコキシ基を指し、そのアルキル部分は前述で定義した意味を有する。(1 - 8 C) アシルという用語は炭素原子 1 ~ 8 個を有するアシル基を指し、そのアルキル部分は前述で定義した意味を有する。ホルミルおよびアセチルが好ましいアシル基で

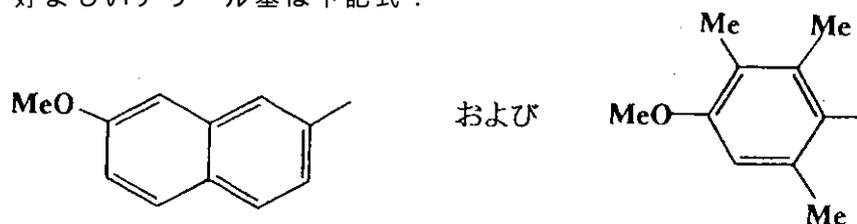
40

50

ある。(1-8)アルカノイルという用語は、アルキル部分は前述で定義した意味を有するオキソアルキル基を指す。

(6-14C)アリールという用語は、炭素原子6~14個を有する芳香族炭化水素基であり、例えばフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニルであり、これらは任意に、1つ以上の置換基、例えば、アルキル、アルコキシ、ただしアルキル基が任意にアルコキシ基またはアルコキシアルキル基で置換されているもの(例えば置換基-O-(CH₂)₂-OHC₃または-O-CH(CH₂OCH₃)₂)、テトラヒドロピラニルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシメチル、アシル、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、カルボアルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルカルボニル、ニトロ、シアノ、アミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルフィニルおよび/またはアルキルスルホニル(各々の場合において、アルキルは(1-8C)アルキルを意味する)で置換されていてよい。

好ましいアリール基は下記式：



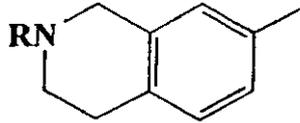
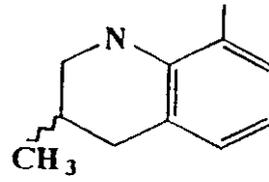
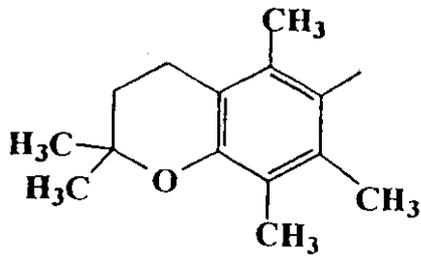
の基である。

(7-15C)アラルキルという用語は、炭素原子7~15個を有するアラルキル基であり、ここで前述に定義した通りアルキル基は(1-8C)アルキル基であり、アリール基は(6-14C)アリールである。フェニル(1-8C)アルキル基は好ましくはアラルキル基、例えばベンジルである。

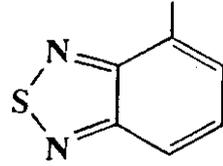
ヘテロアリールという用語は炭素原子4~12個を有する置換された、または、未置換の芳香族基を指し、N、OおよびSから選択されるヘテロ原子1つを少なくとも含んでおり、例えば、イミダゾリル、チエニル、ベンズチエニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリル、ジメンゾフラニル、クロマニル、下記式：

10

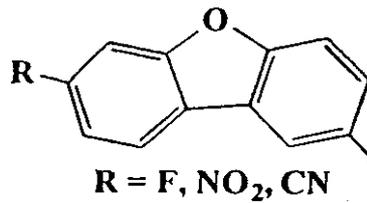
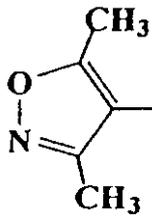
20



R = H, alkyl, acyl, SO₂alkyl, aralkyl

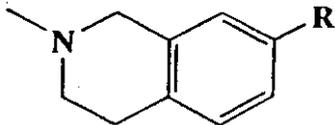


10

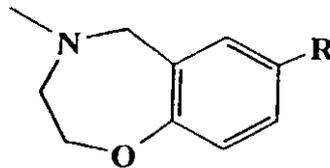


R = F, NO₂, CN

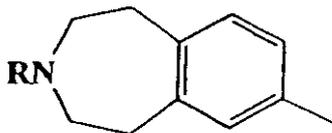
20



R = H, alkoxy, acyloxy



R = H, alkoxy, acyloxy および



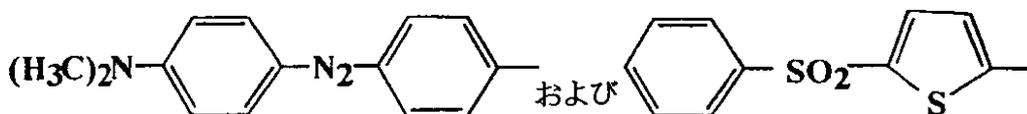
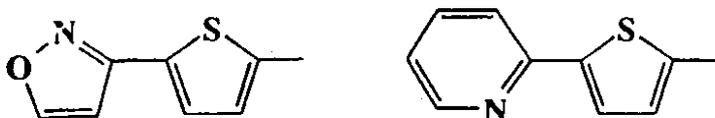
30

R = H, alkyl, acyl, SO₂alkyl, aralkyl
の基である。

ヘテロアリール基上の置換基はアリール基に関して記載した置換基群から選択してよい。
ヘテロアラルキル基はN、OおよびSから選択されるヘテロ原子1つを少なくとも含む(7-15C)アラルキル基の類縁体である。

R¹の定義におけるビスアリールという用語は、結合により、あるいは、アリール基に関して記載した置換基で任意に置換されている、CH₂、N₂またはSO₂のような、1原子または2原子の長さを有する短い架橋により相互に連結されたアリールおよびヘテロアリールの用語の定義に準じた、2つ独立して選択されたアリールまたはヘテロアリール基を指す。ビスアリールの例は下記式：

40



の基である。

シクロアルキルで置換されたR¹の定義におけるアルキルという用語は、シクロアルキル基がオキソ基および/またはアリール基に関して記載した置換基で任意に置換されていて

50

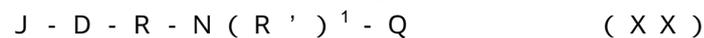
よい、それぞれ好ましくは炭素原子5～8個、7～10個および10～16個を有する、モノ、ビまたはポリシクロアルキル基を有する、好ましくは炭素原子1～8個を有するアルキル基を指す。

ヘテロシクロアルキルという用語は、テトラヒドロフランおよびテトラヒドロピランのような、O、SまたはNから選択されるヘテロ原子1つを更に含む炭素原子4または5個を好ましくは有する、任意に置換されたシクロアルキル基を指す。ヘテロシクロアルキル基上の置換基はアリアル基に関して記載した置換基群から選択してよい。

R^7 と R^8 がそれらが結合している窒素原子と一緒に環を形成する NR^7R^8 の定義における非芳香族の(4-8)員の環とは、窒素原子を有し、更に、炭素原子3～7個を有する環を指し、その環は不飽和結合を有してよい。このような(4-8)員の環の例は、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンモルホリンおよびチオモルホリンである。

セリンプロテアーゼ、とりわけトロンビンの合成阻害剤の開発において、天然の基質と同様の態様で蛋白分解酵素に認識される小型の合成ペプチドへの関心が高まっている。その結果、新しいペプチド様阻害剤、例えば、トロンビンの遷移状態阻害剤および低分子量トロンビン阻害剤イノガトラン(Thromb. Haemostas. 1995, 73: 1325 (Abs. 1633); WO93/11152 (実施例67))が調製されており、これは強力で選択的なトロンビン阻害剤であると開示されている。関連化合物はWO95/23609に記載されており、イノガトランとその類縁体と対比して、この特許出願に記載の化合物はアグマチン様基に芳香族基を有している。これらの開発によりすでに新しい有意義な知見が得られているものの、より効果的でより選択的な、そして、特に経口使用可能なトロンビン阻害剤の探求がなお進められている。

即ち、本発明の別の好ましいセリンプロテアーゼ阻害剤は、基Qを有する小型の合成ペプチドであり、下記式(X X)：



[式中、Qは前述のとおり定義され；

(R')¹はHまたは(1-4C)アルキルであり；

JはH、任意に置換されたD、L-ヒドロキシアセチル、(R')²、(R')²-O-C(O)-、(R')²-C(O)-、(R')²-SO₂-、(R')⁷OOC-(CH(R')³)_p-SO₂-、(R')⁷OOC-(CH(R')³)_p-、(R')³NCO-(CH(R')³)_p-、Het-CO-(CH(R')³)_p-、またはN保護基であり、ここで(R')²は、(1-12C)アルキル、(2-12C)アルケニル、(2-12C)アルキニルおよび(3-12C)シクロアルキル、ただしこれらの基は任意に(3-12C)シクロアルキル、(1-6C)アルコキシ、オキソ、OH、COOH、CF₃またはハロゲンで置換されていてよいものから、そして、(6-14C)アリアル、(7-15C)アラルキルおよび(8-16)アラルケニルただしこれらのアリアル基は任意に(1-6C)アルキル、(3-12C)シクロアルキル、(1-6C)アルコキシ、OH、COOH、CF₃またはハロゲンで置換されていてよいものから選択され；基(R')³の各々は相互に独立してHであるか、または(R')²と同じ意味を有し；(R')⁷は(R')³と同じ意味を有するかHet-(1-6C)アルキルまたはHet-(2-6C)アルキニルであり；そしてHetはO、NまたはSから選択されるヘテロ原子1つ以上を含む4、5または6員のヘテロ環であり；pは1、2または3であり；

Dは結合、式-NH-CH[(CH₂)_qC(O)OH]-C(O)-のアミノ酸またはそれより誘導されたエステルただしqが0、1、2または3であるもの、-N((1-12C)アルキル)-CH₂-CO-、-N((2-12C)アルケニル)-CH₂-CO-、-N((2-12C)アルキニル)-CH₂-CO-、-N(ベンジル)-CH₂-CO-、D-1-Tiq、D-3-Tiq、D-Atc、Aic、D-1-Piq、D-3-Piqまたは疎水性で塩基性または中性の側鎖を有するL-またはD-アミノ酸、ただしこのアミノ酸は任意にN-(1-6C)アルキル置換されていてよいものであり；

あるいは、JとDは一緒になって残基(R')⁴(R')⁵N-CH(R')⁶-C(O)

10

20

30

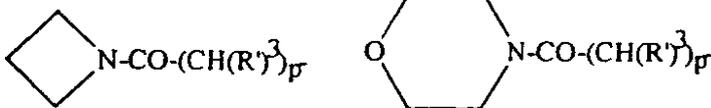
40

50

である式 (X X) を有している。

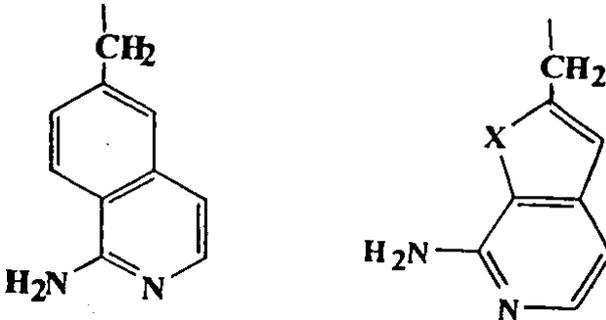
更に好ましい式 (X X) の化合物は、J が H、2 - ヒドロキシ - 3 - シクロヘキシル - プロピオニル -、9 - ヒドロキシ - フルオレン - 9 - カルボキシル、 $(R')^2$ 、 $(R')^2 - SO_2 -$ 、 $(R')^7 OOC - (CH(R')^3)_p - SO_2 -$ 、 $(R')^7 OOC - (CH(R')^3)_p -$ 、 $(R')^3_2 N - CO - (CH(R')^3)_p -$ 、Het - CO - $(CH(R')^3)_p$ - ただし Het は CO に結合した少なくとも 1 つの窒素原子をヘテロ原子として含んでいるもの、または、N 保護基であり、ここで $(R')^2$ は、(1 - 12 C) アルキル、(2 - 12 C) アルケニル、(6 - 14 C) アリール、(7 - 15 C) アラルキルおよび (8 - 16) アラルケニルただしこれらの基は任意に (1 - 6 C) アルコキシで置換されていてよいものから選択され；基 $(R')^3$ の各々は相互に独立して H であるか、または $(R')^2$ と同じ意味を有し； $(R')^7$ は $(R')^3$ と同じ意味を有するかモルホリノ - (1 - 6 C) アルキルまたはモルホリノ - (2 - 6 C) アルキニルであり；D は結合、D - 1 - T i q、D - 3 - T i q、D - A t c、A i c、D - 1 - P i q、D - 3 - P i q または疎水性側鎖を有する D - アミノ酸であり、このアミノ酸は任意に N - (1 - 6 C) アルキル置換されていてよいものであり；あるいは、J と D は一緒になって残基 $(R')^4 (R')^5 N - CH(R')^6 - C(O) -$ を形成する化合物である。

最も好ましい化合物は、J が H、 $(R')^2 - SO_2 -$ 、 $(R')^7 OOC - (CH(R')^3)_p -$ 、 $(R')^1_2 N - CO - (CH(R')^3)_p -$ 、下記基：



であり；D は結合、D - 1 - T i q、D - 3 - T i q、D - A t c、A i c、D - 1 - P i q、D - 3 - P i q または疎水性側鎖を有する D - アミノ酸であり；あるいは、J と D は一緒になって残基 $(R')^4 (R')^5 N - CH(R')^6 - C(O) -$ を形成し、ここで $(R')^4$ および $(R')^5$ の少なくとも 1 つは $(R')^7 OOC - (CH(R')^3)_p -$ または $(R')^2 - SO_2 -$ であり、他のものは相互に独立して (1 - 12 C) アルキル、(2 - 12 C) アルケニル、(2 - 12 C) アルキニル、(3 - 12 C) シクロアルキル、(7 - 15 C) アラルキル、 $(R')^2 - SO_2 -$ または $(R')^7 OOC - (CH(R')^3)_p -$ であり、そして $(R')^6$ は疎水性の側鎖である式 (X X) の化合物である。

好ましくは、式 (X X) の化合物中の基 Q は、下記式：



[式中 X は O または S である] の構造の 1 つを有する。

式 (I) の化合物と同様、式 (X X) の化合物は抗凝固作用を有し、トロンピン介在性およびトロンピン関連性の疾患の治療および防止に有用であり、前述の通り適用できる。

式 (X X) の化合物の記述において、以下の定義を使用する。

任意に置換された D、L - ヒドロキシアセチルという用語は、式 $HO - CR^a R^b - C(O) -$ の基を指し、ここで R^a および R^b は相互に独立して H、疎水性の側鎖であるか、または、 R^a と R^b は一緒になって 5 員または 6 員の環を形成し、これは任意に 1 つまたは 2 つの脂肪族または芳香族の 6 員の環と縮合しており、その 5 員または 6 員の環は炭素原子

10

20

30

40

50

および任意にN、OおよびSから選択されるヘテロ原子よりなる。好ましいD、L - ヒドロキシアセチル基は2 - ヒドロキシ - 3 - シクロヘキシル - プロピオニル - および9 - ヒドロキシ - フルオレン - 9 - カルボキシルである。

(1 - 12 C) アルキルという用語は炭素原子1 ~ 12個を有する分枝鎖または未分枝鎖のアルキル基を指し、例えば、メチル、エチル、t - ブチル、イソペンチル、ヘプチル、ドデシルなどである。好ましいアルキル基は炭素原子1 ~ 6個を有する(1 - 6 C) アルキル基である。

(2 - 12 C) アルケニル基は炭素原子2 ~ 12個を有する分枝鎖または未分枝鎖の不飽和炭化水素基である。好ましくは(2 - 6 C) アルケニル基である。例としてはエテニル、プロペニル、アリル等が挙げられる。

(1 - 6 C) アルキレンという用語は、炭素原子1 ~ 6個を有する分枝鎖または未分枝鎖のアルキレン基、例えば - (CH₂)_b - ただしbは1 ~ 6であるもの、- CH(CH₃) -、- CH(CH₃) - CH₂ - 等である。

(2 - 12 C) アルキニル基は3重結合を有し、炭素原子2 ~ 12個を有する分枝鎖または未分枝鎖の炭化水素基である。好ましくは(2 - 6 C) アルキニル基、例えばエチニルおよびプロピニルである。

(6 - 14 C) アリール基は炭素原子6 ~ 14個の芳香族部分である。アリール基は更にN、SまたはOのようなヘテロ原子1つ以上を含んでよく、ヘテロアリール基とも称される。アリール基の例はフェニル、ナフチル、(イソ)キノリル、インダニル等である。最も好ましいものはフェニル基である。

(7 - 15 C) アラルキルおよび(8 - 16 C) アラルケニル基はそれぞれ、アリール基1つ以上で置換されたアルキルおよびアルケニル基であり、それぞれ、炭素原子総数が7 ~ 15および8 ~ 16個である。

(1 - 6 C) アルコキシという用語はアルキル部分が前述した意味を有する炭素原子1 ~ 6個を有するアルコキシ基を指す。

(3 - 12 C) シクロアルキルという用語は炭素原子3 ~ 12個を有するモノまたはビスシクロアルキル基を指し、例えばシクロプロピル、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、カンファー基等である。シクロペンチルおよびシクロヘキシルが好ましいシクロアルキル基である。

ハロゲンという用語はフッ素、塩素、臭素またはヨウ素を指す。

エステル誘導体という用語は適切なエステル誘導体を指し、好ましくは(1 - 4 C) アルキルエステル類、例えばメチル、エチルまたはt - ブチルエステルである。

1 - および3 - T i qという用語はそれぞれ1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - および - 3 - カルボン酸を指し、1 - および3 - P i qという用語はそれぞれパーヒドロイソキノリン - 1 - および - 3 - カルボン酸を指し、A t cは2 - アミノテトラリン - 2 - カルボン酸を指し、A i cはアミノインダンカルボン酸を指し、P h eはフェニルアラニンを指し、C h aはシクロヘキシルアラニンを指し、D p aはジフェニルアラニンを指し、C o aはシクロオクチルアラニンを指し、C h gはシクロヘキシルグリシンを指し、N l eはノルロイシンを指し、A s pはアスパラギン酸を指す。

疎水性の側鎖という用語は(1 - 12 C) アルキルであって任意に1つ以上の(3 - 12 C) シクロアルキル基または(6 - 14 C) アリール基(これはヘテロ原子、例えば窒素を含んでよい)、例えばシクロヘキシル、シクロオクチル、フェニル、ピリジニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル等で置換されたものであり、その疎水性の側鎖は任意にハロゲン、トリフルオロメチル、低級アルキル(例えばメチルまたはエチル)、低級アルコキシ(例えばメトキシ)、フェニルオキシ、ベンジルオキシなどのような置換基で置換されていてよい。

定義において、置換されているとは、一般的に1つ以上の置換基で置換されていることを指すものとする。塩基性側鎖を有するアミノ酸とは、例えば、アルギニン、リジン、好ましくはアルギニンである。中性の側鎖を有するアミノ酸とは、メチオニンスルホンなどのようなアミノ酸を指す。

10

20

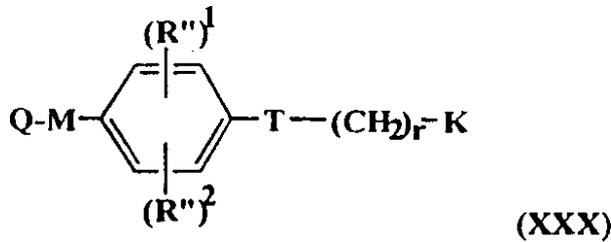
30

40

50

環状アミノ酸は例えば、2-アゼチジンカルボン酸、プロリン、ピペコリン酸、1-アミノ-1-カルボキシ-(3-8C)シクロアルカン(好ましくは、4C、5Cまたは6C)、4-ピペリジンカルボン酸、4-チアゾリジンカルボン酸、3、4-デヒドロプロリン、アザプロリン、2-オクタヒドロインドールカルボン酸などである。好ましくは2-アゼチジンカルボン酸、プロリン、ピペコリン酸、4-チアゾリジンカルボン酸、3、4-デヒドロプロリンおよび2-オクタヒドロインドールカルボン酸である。

更に好ましい本発明のセリンプロテアーゼ阻害剤は、下記式(XXX)：

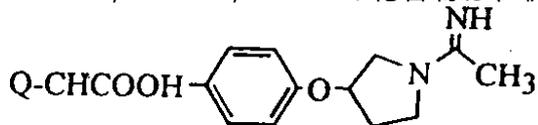


10

[式中、Qは前述のとおり定義され；rは0~4の整数であり；(R''')¹は水素原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシアルコキシ基またはアルコキシカルボニルアルコキシ基であり；(R'')²は水素原子、ヒドロキシル基、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり；Mは炭素原子1~4個を有するアルキレン基、ただしヒドロキシアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキルおよびアルコキシカルボニルアルキルよりなる群から選択される置換基1または2つを有してよいものであり；Tは単結合、酸素原子、イオウ原子またはカルボニル基であり；Kは飽和または不飽和の5または6員のヘテロ環部分または環嫌炭化水素部分であって任意に置換基を有するもの、アミノ基であって任意に置換基を有するもの、またはアミノアルキル基であって任意に置換基を有するものである]の化合物である。

20

関連化合物としては例えばEP 0,540,051が知られている。本発明によればEP 0,540,051の化合物は、例えば下記構造：



30

のように、アミジン置換基を担持した芳香族基を基Qで置き換えることにより修飾され、これにより、特に化合物の吸収性を改善できる。

構造式(I)および(XX)の化合物と同様、構造式(XXX)の化合物は強力な抗凝固作用を示し、本明細書に記載のとおり適用できる。

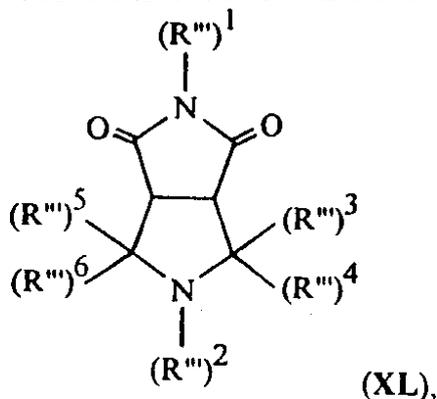
一般式(XXX)で示される本発明の化合物において、炭素原子1~6個を有する直鎖、分枝鎖または環状のアルキル基を低級アルキル基として使用してよい。代表例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、s-またはt-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどである。低級アルコキシ基は炭素原子1~6個を有してよい。代表的はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシs-またはt-ブトキシ等である。アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボニルアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシおよびヒドロキシアルキル基は好ましくは炭素原子1~6個、より好ましくは炭素原子1~4個を有する。アルコキシカルボニル基の代表例はメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等である。カルボキシアルキル基の代表例にはカルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル等が包含される。アルコキシカルボニルアルキル基の代表例には、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、プロポキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチル、メトキシカルボニルプロピル、エトキシカルボニルプロピル等が包含される。カルボキシアルコキシ基の代表例にはカルボキシメトキ

40

50

シ、カルボキシエトキシ、カルボキシプロポキシ等が包含される。アルコキシカルボニルアルコキシ基の代表例にはメトキシカルボニルメトキシ、エトキシカルボニルメトキシ、プロポキシカルボニルメトキシ、メトキシカルボニルエトキシ、エトキシカルボニルエトキシ等が包含される。ヒドロキシアルキル基の代表例にはヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル等が包含される。飽和または不飽和の5員または6員のヘテロ環部分は好ましくは窒素および酸素原子から選択される1つまたは2つのヘテロ原子を含む。このような好ましいヘテロ環の代表例にはピロリジン、ピペリジン、イミダゾリン、ピペラジン、テトラヒドロフラン、ヘキサヒドロピリミジン、ピロール、イミダゾール、ピラジン、ピロリジノン、ピペリジノン、モルホリン等が包含される。より好ましいものはヘテロ原子として窒素原子1つを含むピロリジンおよびピペリジンである。飽和または不飽和の環状炭化水素部分の代表例にはシクロペンチル、シクロヘキシル等が包含される。アミノアルキル基の代表例にはアミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル等が包含される。これらのヘテロ環部分および環状炭化水素部分に適用される置換基の代表例には、好ましくは、低級アルキル、低級アルカノイル、カルバモイル、モノまたはジアルキルカルバモイル、フォルムイミドイル、アルカノイミドイル、ベンズイミドイル、カルボキシル、アルコキシカルボニルイミノ等、より好ましくはホルムイミドイルおよびアルカノイミドイル基が包含される。これらのアミノ基およびアミノアルキル基のアミノ部分に適用される置換基の代表例には、好ましくは、低級アルキル、ピラジニル、ピロリジニル、カルバモイル、モノまたはジアルキルカルバモイル、低級アルカノイル、ホルムイミドイル、アルカノイミドイル、ベンズイミドイル、アルコキシカルボニル等、より好ましくはピラジニル、ピロリジニル、ホルムイミドイル、アルカノイミドイル基が包含される。この場合、上記したアルキル、アルコキシ、アルカノイル等の各々は好ましくは1~6の炭素数を有する。

本発明の他の好ましいセリンプロテアーゼは下記式(XL)：



[式中、(R''')¹および(R''')²は相互に独立してH、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、または、CONH₂、COO-(低級アルキル)、アリール、ヘテロアリールおよびシクロアルキルから選択される置換基1つ以上で置換された低級アルキルであるか；または(R''')²は低級アルカノイルであり；(R''')³はH、COOH、CONH₂、COO-(低級アルキル)、CONH-(低級アルキル)またはCON(低級アルキル)₂であり；(R''')⁴、(R''')⁵および(R''')⁶は相互に独立してH、低級アルキル、アリール、アラルキルまたはシクロアルキルであるか；または、(R''')⁴および/または(R''')⁵と(R''')⁶の一方はヘテロアリールまたは低級アルキルであってOH、SO₂H、SO₃H、グアジニノ、アリール-(低級アルコキシ)、低級アルコキシまたは低級アルキルチオで置換されたものであるか；または(R''')²は(R''')⁴と一緒にトリまたはテトラメチレン基を形成し、ここで(a)メチレン基はS、SOまたはSO₂で置き換えられていてよいか、またはOH、低級アルキル、低級アルケニルまたはカルボキシ-(低級アルキル)で置換されていてよく、または(b)メチレン基の一方は低級アルケニルで置換され、他方は(低級アルキル)-COOHで置換されていてよく；そして、(R''')¹、

10

20

30

40

50

(R',',')²、(R',',')⁴、(R',',')⁵および(R',',')⁶の少なくとも1つは式Qの基であり、Qは前述の通り定義されるものである]の化合物である。

関連化合物はEP 0,728,758号に記載されている。本発明は、前述の通り好ましい特性を導入するために特定の基Qが存在することから既知化合物と比較して当該分野で進歩したものである。

構造式(I)、(XX)および(XXX)の化合物と同様、構造式(XL)の化合物は抗凝固活性を有し、前述のとおり適用できる。構造式(XL)の化合物は特にその特異的なトロンビン阻害活性およびFXa阻害活性を介してその作用を示す。

式(XL)の化合物の記載において、「低級」という用語は、1-6C原子を有する分枝鎖または未分枝鎖の基を指す。好ましい低級アルキルまたは低級アルカノイル基は4C-原子までを含み、例えばメチル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチルおよびアセチルである。「アリール」の単独または組み合わせはフェニルのような基を指し、これは例えばアミジノ、グアニジノ、ヒドロキシアミジノ、ニトロ、アミノまたはメチレンジオキシで置換されていてよい。「アラルキル」という用語は低級アルキルに結合したアリール、例えばフェニル環で置換されたベンジル基、またはフェニルエチルを指す。「シクロアルキル」はシクロヘキシルのような3-7C原子を有する飽和の基を指す。「ヘテロアリール」とは5員~10員の芳香族基を指し、これは2つの環を含んでよく、そして、1つ以上のN-原子を含んでよく、そして、例えば1つ以上のNH₂-基により置換されていてよい。例としては2,4-ジアミノキナゾリン-6-または7-イルのようなキナゾリニルが挙げられる。アミノ、グアニジノまたはN-ヒドロキシアミジノ置換基を有する基の例はアミノ置換キナゾリニルおよび(アミノ、アミジノ、グアニジノまたはN-ヒドロキシアミジノ)-置換フェニル、ベンジルおよび低級アルキル基である。

更に好ましい本発明の化合物は下記式(L)：

Q-[スペーサー]-COOH (L)

[式中、Qは前述のとおり定義され；Qのアミノ置換炭素原子とカルボキシレート部分の炭素原子との間の距離は12~18の長さを有し；スペーサーは何れかの適当な化学構造部分であり；そしてカルボキシレート基はエステル化されていてよい]のGpIIIb/IIIa拮抗剤である。構造式(L)の化合物は抗凝固作用を有し、前述のとおり適用できる。

文献より明らかなこととして、スペーサーの大部分は、その長さが限定されている限り、上記目的に適している(Bioorg. & Med. Chemistry Letters, 7(2), 209-212, (1997)およびその引用文献参照)。式(L)の化合物の例は以下の既知化合物から誘導でき、その際ベンスアミジン部分は基Qで置き換えられている(ただしこれらの例には限定されない)。即ち、化合物Ro 43-8857(J. Med. Chem. 35, 4393(1992)), Ro 44-9883, Ro 48-3657, Fradafiban, BIBL 12, FK-633, GR 144053, EMD 76334, SR 121566, SB 208651, SC 54684, SC 54701, SC 52012, DMP 754, GPI 562およびEP 529, 858, WO 96/20172, EP 496, 378, EP 530, 505, (Bioorg. & Med. Chem. 3, 539(1995)), WO 93/08174およびJ. Am. Chem. Soc. 1115, 8861(1993)に記載の化合物が挙げられる。上記化合物における基Qによる上記置き換えにより、前述した通り、特に腸における吸収性の点で、化合物の薬理特性が改善されるのである。

式(L)の好ましい化合物は、下記式(La)：

Q-C(O)-N(R',',')¹-U-C(R',',')¹(R',',')²-V (La)

[式中Qは前述のとおり定義され；(R',',')¹は相互に独立してHまたは(1-4C)アルキルであり；Uは結合またはCH(R',',')¹であり；(R',',')²は(1-12C)アルキル、(2-12C)アルケニル、(2-12C)アルキニル、(3-8C)シクロアルキル、(6-14C)アリール、(7-15C)アラルキルまたは(8

10

20

30

40

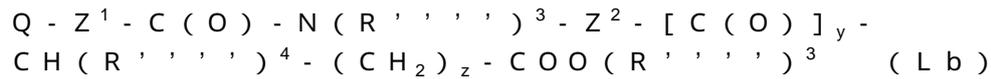
50

- 16) アラルケニルであり、これらは任意に (1 - 6 C) アルキル、(3 - 8 C) シクロアルキル、(1 - 6 C) アルコキシ、OH、COOH、CF₃またはハロゲンで置換されていてよく；Vは任意にO、NまたはSから選択されるヘテロ原子1つ以上を含んでいてよい5、6または7員の飽和、不飽和または芳香族の環であり、そしてその環は - (CH₂)_v - COO(R''''')¹および - O - (CH₂) - COO(R''''')¹、ただしvが1、2、3または4であるものから選択される置換基1つまたは2つで置換されている]を有する。

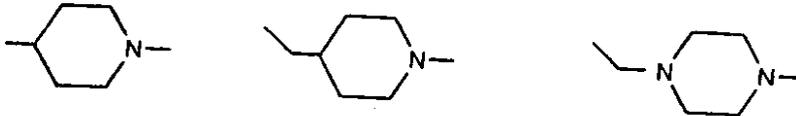
より好ましい式(La)の化合物は、mが0であり；Uが結合であり；(R''''')²が(1 - 4 C) アルキル、フェニルまたはベンジルであり、これらは任意に、OHまたはハロゲンで置換されていてよく、そして、Vはフェニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはチアゾリルただし - CH₂ - COO(R''''')¹および - O - CH₂ - COO(R''''')¹から選択される置換基1つで置換されたものである。

10

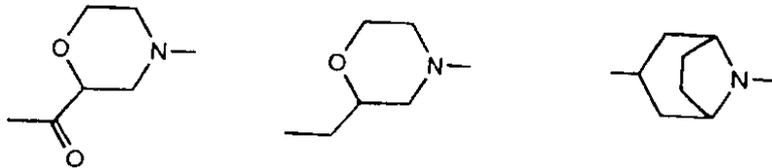
他の好ましい式(L)の化合物は、下記式(Lb)：



[式中Qは前述のとおり定義され；Z¹は結合、C=CまたはC-Cであり；(R''''')³はHまたは(1 - 4 C) アルキルであり；Z²は下記基：



20



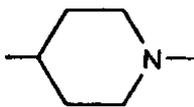
から選択され；

(R''''')⁴はH、(1 - 12 C) アルキル、(2 - 12 C) アルケニル、(2 - 12 C) アルキニル、(3 - 8 C) シクロアルキル、(6 - 14 C) アリール、(7 - 15 C) アラルキルまたは(8 - 16) アラルケニルであり、これらは任意に(1 - 6 C) アルキル、(3 - 8 C) シクロアルキル、(1 - 6 C) アルコキシ、OH、COOH、CF₃またはハロゲンで置換されていてよく；yは0または1であり、zは0または1である]を有する。

30

より好ましい化合物は、Z¹がC=Cであり；

Z²が下記基：

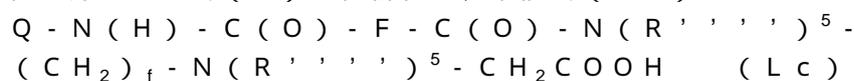


であり；

40

(R''''')⁴はHであり；yは1であり、そしてzは0である式(Lb)の化合物である。

他の好ましい式(L)の化合物は、下記式(Lc)：



[式中Qは前述のとおり定義され；

(R''''')⁵は相互に独立してH、(1 - 4 C) アルキルまたはベンジルであるか、または両方の(R''''')⁵基がエチレン架橋となりそれらが結合しているN - (CH₂)_u - Nと一緒に6または7員の環を形成し；

FはC=Cまたは1,2-、1,3-または1,4-フェニレンまたは1,2-(4 - 5

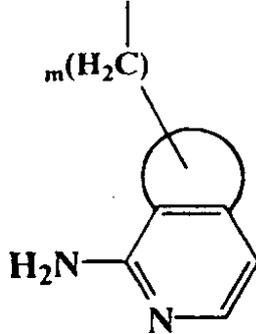
50

C) ヘテロアリーレン、2,3-ナフチレンまたは1,2-(5-7C)シクロアルキレンであり、これらの基は任意に(1-4C)アルキルで置換されていてよく；

そしてfは2または3である]を有する。

式(L)、(La)、(Lb)および(Lc)の化合物の定義において使用する用語は式(XX)の化合物で使用したものと同一意味を有する。

本発明は更に、他の治療用化合物においても同様に基Qの存在により薬理的性質が改善されるという知見に関する。特に、治療活性のために塩基性部分が必要であることがわかっている化合物のその部分を置き換えるためにQが用いられる場合、特に塩基性部分が(ヘテロ)アリールグアニジノまたは(ヘテロ)アリールアミジの基である場合に急性の改善が認められる。本発明の好ましい治療用化合物は、見かけのCaco-2透過性が8nm/s以上である。好ましくは基Qは下記式：

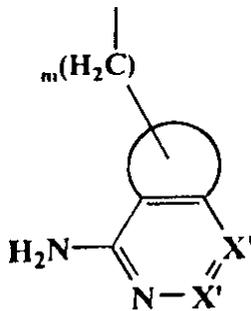


の構造を有し、mは前述のとおり定義される。

本発明の化合物は薬剤の経口投与が必要であるか、または、その経口投与が望ましいと考えられる広範な治療用途のために使用してよく、例えば、特にCNS-活性化化合物、免疫疾患治療に用いる化合物、抗血栓剤等の用途で使用してよい。本発明の好ましい化合物は抗血栓剤である。

「治療用化合物」という用語は本明細書では治療に用いることのできる何れの化合物も指すものとし、治療あるいは疾患や身体機能不全の治癒も含むものとし、予防的治療も含むものとする。

Qが下記式：



[式中、下位構造



は下記：



{式中XはOまたはSである}から選択される構造であり；

X'は相互に独立してCHまたはNであり；

そしてmは0、1、2または3である]の構造を有する本発明の化合物は、文献記載の適当な出発物質と方法を用いて調製でき、例えば、J. Heterocycl. Chem. 9, 1235 (1972)にA. RosowskyおよびN. Papathanasop

10

20

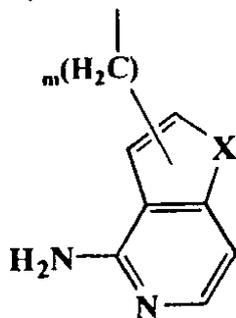
30

40

50

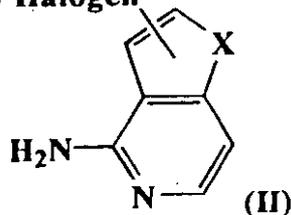
oulos が記載した 4 - アミノ - 6 - クロロキナゾリンおよび 4 - アミノ - 7 - クロロキナゾリン; Bull. Soc. Chim. France 4220, (1967) に M. Robba, B. Roques および Y. Le Guen が記載した 4 - アミノチエノ [2, 3d] ピリダジンまたは 7 - アミノチエノ [2, 3d] ピリダジン; Bull. Soc. Chim. France 592, (1975) に M. Robba, J. - M. Lecompte および M. Cugnon de Sevrincourt が記載した 4 - アミノチエノ [2, 3d] ピリミジン; Tetrahedron 27, 489, (1971) に M. Robba, J. - M. Lecompte および M. Cugnon de Sevrincourt が記載した 4 - アミノチエノ [3, 2d] ピリミジン; Bull. Soc. Chim. France 761, (1976) に M. Robba, J. - M. Lecompte および M. Cugnon de Sevrincourt が記載した 4 - アミノ - 6 - プロモチエノ [2, 3d] ピリミジン; Angew. Chem. 81, 84, (1969) に M. F. G. Stevens および A. Kreuzberger が記載した 4 - アミノ - 6 - プロモキナゾリンを使用してよい。

Q が下記式:



[式中 n は 0、1、2 または 3 であり、そして X は C H = C H、O または S である] を有する本発明の化合物は下記式 (I I) :

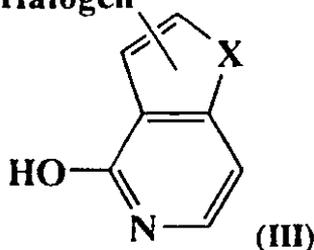
H / Halogen



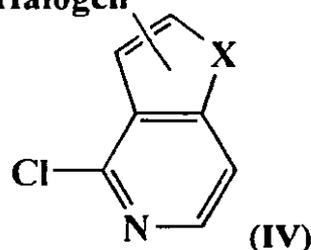
の化合物を使用して調製できる。

適当な方法は式 (I I I) (式中ハロゲン原子が存在する場合は、好ましくは Br である) の化合物を出発物質とし、そのヒドロキシル基を例えば P O C l₃ で処理することにより塩素化し、式 (I V) の化合物とした後、式 (I I) のアミノ類縁体へ変換するが、これを行うには、例えばまず、アルカリ条件下フェノールとの反応によりクロロ置換基をフェノキシ置換基に変換し、その後、酢酸アンモニウムで処理するか、または、クロロ化合物から相当するアミノ化合物へ直接変換するために、前者を圧力下アンモニアとともに加熱する。

H / Halogen



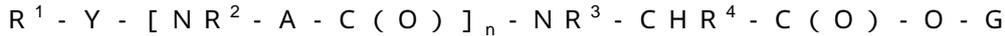
H / Halogen



この順序における式 (I V) (式中 X は C H = C H であり、ハロゲンは Br である) の化合物を調製するには、相当する未置換の化合物から N - オキシド塩に変換するが、その際

例えば *m*-クロロ過安息香酸のような過酸を用い、次いで HCl 処理を行い、その後、この N-オキソ塩を POCl₃ のような塩素化試薬と反応させてよい。

式 (I) の化合物は、(例えばけん化による) 下記化合物:



[式中 G は例えばアルキルまたはベンジル基である] の脱保護、次いで、R⁵-H とのカップリングによる式 (I) の化合物の調製方法、あるいは、下記化合物:

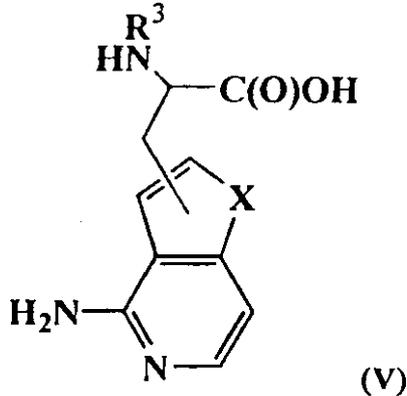


[式中 Pg は N 保護基である] の脱保護、次いで、下記基:



[式中 Lg は脱離基である] の 1 つとのカップリングにより調製できる。

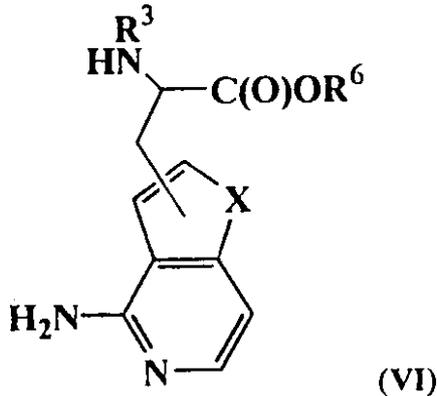
R⁴ が Q である式 (I) の化合物は、下記式 (V):



10

20

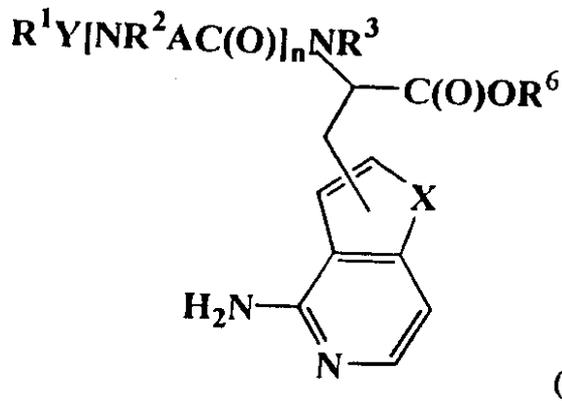
の化合物またはその誘導体であって芳香族基におけるアミノ基(アリアルアミノ)が保護されており、X と R³ は前述のとおり定義されるものを出発物質として調製してよい。式 (V) の化合物のカルボン酸基は例えば R⁶ が前述のとおり定義される R⁶OH およびチオニルクロリドで処理することによりエステル化し、式 (VI) の化合物またはそのアリアルアミノ保護誘導体を形成する。



30

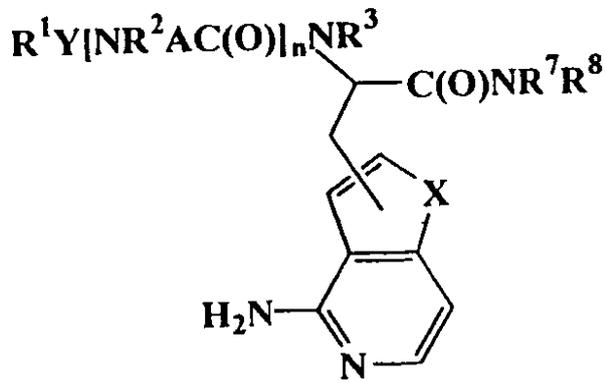
式 (VI) の化合物を R⁵ が OR⁶ である式 (I) の化合物である式 (Ia) の化合物またはそのアリアルアミノ保護誘導体に変換するには、R¹YLg (Lg は脱離基) (n = 0) へのカップリングを例えばトリエチルアミンを用いた塩基性条件下の R¹YCl との反応により行うか、あるいは、R¹YNR²AC(O)OH (n = 1) または R¹C(O)OH (n = 0) とのペプチドカップリングをカップリング剤として、例えば N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) または 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) を用いて行うが、ここで R¹、R²、Y、n および A は前述のとおり定義される。保護基が存在する場合は、これは任意に除去してよい。

40



10

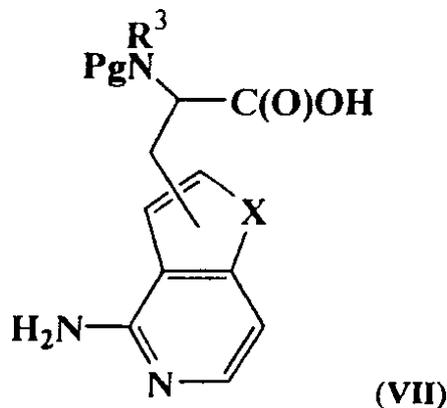
式 (I a) の化合物またはそのアリールアミノ保護誘導体のエステル基をけん化して相当する酸とした後に、保護基が存在する場合はそれを除去してもよい。式 (I a) の化合物から形成した酸を R^7 および R^8 が前述のとおり定義される式 HNR^7R^8 のアミンとカップリングさせるには、例えば、DCC I / HOBT または TBTU を使い、その後、任意に存在する保護基を除去して式 (I b) の化合物を得るが、これは R^5 が NR^7R^8 である式 (I) の化合物である。



20

式 (I b) の化合物の調製のための別法を行うには、まず、Boc (t - ブトキシカルボニル) のような N - 保護基 Pg で式 (V) の化合物の N - 末端を保護し、式 (V I I) の化合物を形成するが、ここでやはりアリールアミノ基は保護されていてもよい。

30



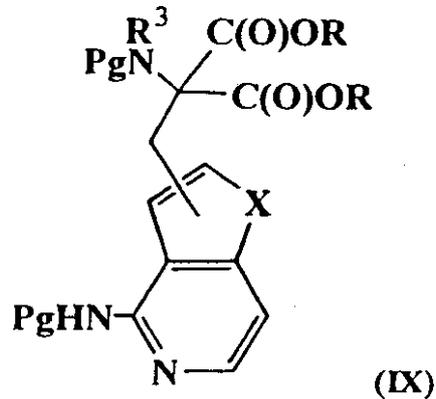
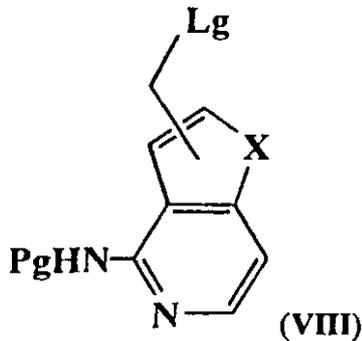
40

その後、式 (I a) から (I b) への変換について前述した手順に従って式 HNR^7R^8 のアミンに式 (V I I) の化合物をカップリングさせ、その後、N - 末端を脱保護し、次いで R^1YLg ($n = 0$) へのカップリングまたは $R^1YNR^2AC(O)OH$ ($n = 1$) または $R^1C(O)OH$ ($n = 0$) とのペプチドカップリングを前述の手順に従って行い、これにより式 (V I) の化合物から式 (I a) の化合物への変換を行い、ついで、任意に存在する保護基を除去し、式 (I b) の化合物を得る。

式 (v) の化合物の調製のための適当な方法では、式 (V I I I) [式中 Pg は N - 保護基であり、Lg は脱離基、例えばメシル基である] の化合物から式 (I X) の化合物への変換を、例えば、ナトリウムエトキシドの存在下 [[(1 , 1 - ジメチルエトキシ) カル

50

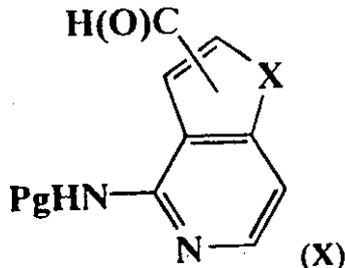
ボニル]アミノ]プロパンジ酸ジエチルエステルのような塩基の存在下、一般式 $PgR^3N-CH[C(O)OR]_2$ の適切なアミノ酸誘導体との反応により行うが、ここで Pg と R^3 は前述の通り定義され、両方の Pg 基は同じかまたは異なっていて、 R は分枝鎖または未分枝鎖の(1-8C)アルキル基、例えばエチルである。(R^3 がHである場合は、当該分野でよく知られた方法に従ってアミノ基を後にアルキル化し、 R^3 がアルキルである化合物を形成してよい。) 式(IX)の化合物の加水分解および脱炭酸により式(V)の化合物を得る。



10

式(VIII)の化合物は当該分野で知られた方法により調製してよい。式(IX)の化合物のアリールアミノ基をN-保護基で保護し、その後、 X が位置する環にホルミル置換基を付与するが、これを行うには、リチウムジイソプロピルアミドのような塩基によるか、または、 n -ブチルリチウムのような有機金属による処理を行い、次いで、 N,N -ジメチルホルムアミドの付加を行い、式(X)の化合物を形成する。(m が2または3である化合物の場合は、式(X)の化合物の適切な類縁体を上記方法で調製し、これを後に式(X)の化合物の変換に関して記載した手順に従って変換してよい。)

20



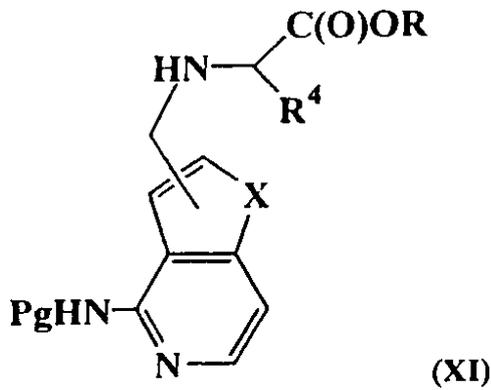
30

式(X)の化合物を例えばナトリウムボロハイドライドを用いて相当するアルコールに還元し、次いでこれを脱離基、例えば、適切なスルホネート基に変換し、これにより式(VIII)の化合物を形成する。

式(X)の化合物は R^3 が Q である式(I)の化合物の調製のための適当な中間体である。これらの調製において、式(X)の化合物を R^4 と R が前述のとおり定義される一般式 $NH_2-CHR^4-C(O)OR$ の適切なアミノ酸誘導体と反応させる。得られたイミンは、例えばナトリウムシアノボロハイドライドを用いて還元することにより式(XI)の化合物に直接変換するか、あるいは、単離し、その後ナトリウムボロハイドライドのような

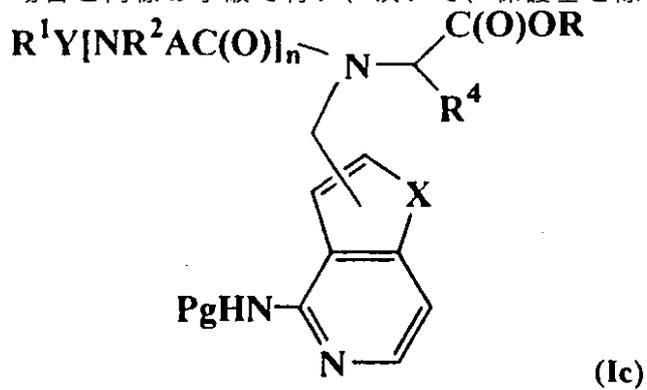
40

適当な還元剤で還元して式(XI)の化合物とする。式(XI)の化合物の調製のための別法においては、まず、式(VIII)の化合物を出発物質とし、一般式 $NH_2-CHR^4-C(O)OR$ の適切なアミノ酸誘導体により Lg を置換する。



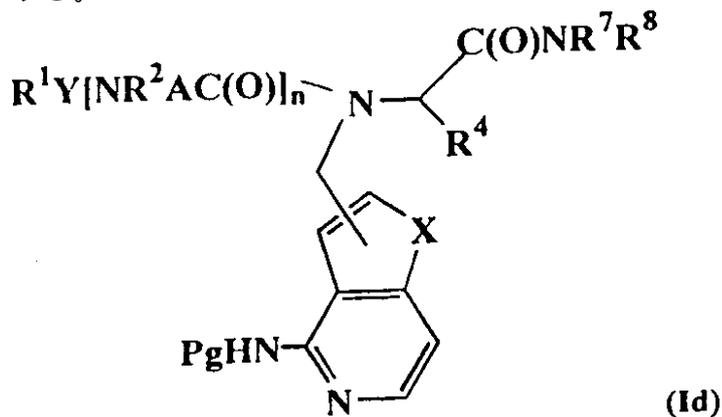
10

次に式 (XI) の化合物から式 (Ic) の化合物、即ち、 R^3 が Q であり R^5 が OR^6 である式 (I) の化合物への変換を、式 (VI) の化合物から式 (Ia) の化合物を調製する場合と同様の手順で行い、次いで、保護基を除去する。



20

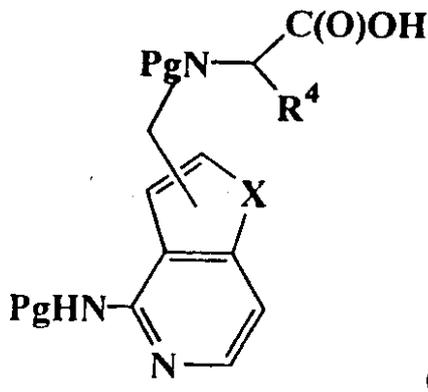
(Ia) から (Ib) への変換について記載した方法に従って、式 (Ic) の化合物から式 (Id) の化合物、即ち、 R^3 が Q であり R^5 が NR^7R^8 である式 (I) の化合物を調製する。



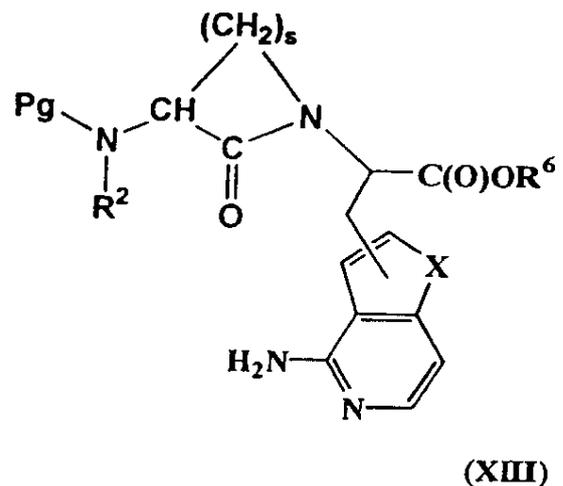
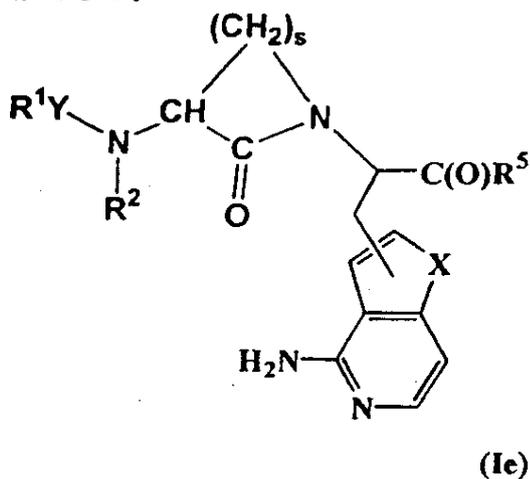
30

あるいは、式 (Id) の化合物を得るには、Boc のような N - 保護基 Pg による (XI) の N - 末端の保護を行い、その際分子内の両方の保護基は同じかまたは異なっていてよく、そしてエステル基のけん化により中間体 (XII) とし、更に式 (VII) の化合物から式 (IB) の化合物への変換に関して記載した通り誘導体化を行ってよい。

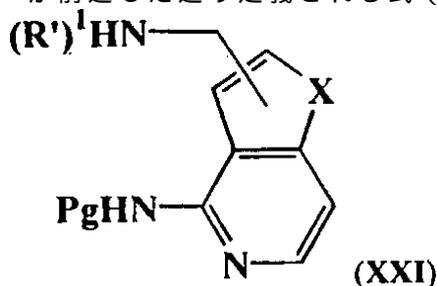
40



R^{12} が R^{13} と一緒にあって $-(CH_2)_s-$ となる式(I)の化合物は R^3 が水素であり、アリールアミノが任意に保護されている式(VI)のアミンから調製してよい。PgがN-保護基であり、 R^2 、 s およびGが前述のとおり定義される式 $Pg(R^2)NCH((CH_2)_{(s-1)}CHO)COOG$ のアルデヒドに上記アミンを反応させ、得られたイミドを例えばナトリウムシアノボロヒドライドを用いて還元し、式(XIII)の環状化合物とする。N-保護基Pgの除去後、式(VI)の化合物から式(Ia)の化合物への変換に関して記載した通り、 R^1Y の部分を導入できる。基 OR^6 は、式(Ia)の化合物から式(Ib)の化合物への変換に関して記載した手順と動揺にして修飾でき、保護基が存在する場合はそれを除去することにより式(Ie)の化合物が得られる。更に、式(Ie)および(XIII)の化合物はH. Mack等がJ. Enzyme Inhibition 9, 73 (1995)に記載した方法を用いて調製でき、その際、文献において使用されているシアノフェニルビルディングブロックの代わりに、Q部分またはそのアリールアミノ保護誘導体を含むビルディングブロック(例えば式(VI)の化合物)を用いることができる。



式(XI)の化合物は式(X)の化合物から調製できる。式(X)の化合物を式(R') 1NH_2 のアミンと反応させることにより得られるイミドを、例えばナトリウムシアノボロヒドライドを用いて還元することにより式(XXI)の化合物に直接変換するか、あるいは、単離して後にナトリウムボロヒドライドのような適当な試薬で還元して(R') 1 が前述した通り定義される式(XXI)の化合物とする。



10

20

30

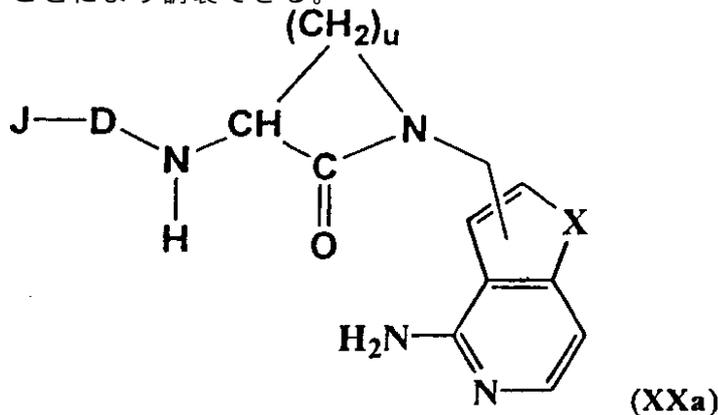
40

50

あるいは、式(X)の化合物を例えばナトリウムボロハイドライドを用いて還元して相当するアルコールとし、次にこれをA. S. Thompson等がJ. Org. Chem. 58, 5886 (1993)に記載した方法を用いてアジドに変換する。このアジドはPd/CaCO₃接触還元のような当該分野で知られた試薬を用いた還元によりアミンとし、(R')¹が水素である式(XXI)の化合物を得る。

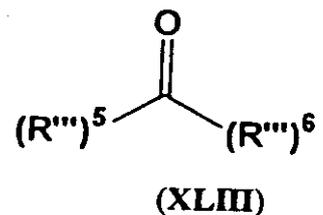
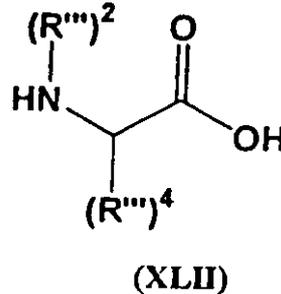
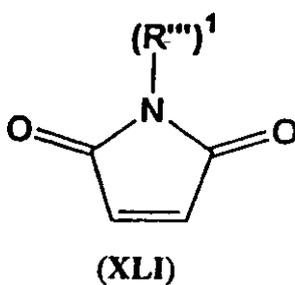
式(XXI)の化合物またはアリアルミノが保護されていないその誘導体は、ペプチドカップリング法を用いて、J, DおよびEが前述のとおり定義される式J-D-E-OHのカルボキシレート化合物またはその保護誘導体とカップリングさせることができる。その後任意に存在する保護基を除去し、式(XX)の化合物を得る。

式(XXa)の化合物は、式(Ie)の化合物に関して記載した手順を用いて、(R')¹が水素である式(XXI)のアミンをPgがN-保護基でありuおよびGが前述のとおり定義されるPgHNCH((CH₂)_(u-1)CHO)COOGのアルデヒドと反応させることにより調製できる。



式(XXX)の化合物は、Q部分と置換フェニル部分との合成的連結がM部分で行われる幾つか経路で調製してよい。EP 0540051に記載の方法を用いて、式(VIII)の化合物を出発物質として式(XXX)の化合物を調製してよい。

式(XL)の化合物は、EP 0728758に記載の方法に従って式(XLI)の化合物を式(XLII)の化合物および式(XLIII)の化合物と反応させることにより調製できるが、ここで(R''')¹、(R''')²、(R''')⁵および(R''')⁶は前述のとおり定義される。(R''')¹または(R''')²が式Qの基である場合は、式(II)、(VIII)または(X)の化合物またはそのアリアルミノ保護誘導体を用いて式(XLI)または(XLII)の化合物を調製できる。(R''')⁴が式Qの基である場合は、式(VI)のアミノ酸またはそのアリアルミノ保護誘導体を出発物質として使用できる。(R''')⁵または(R''')⁶が式Qの基である場合は、式(X)の化合物またはそのアリアルミノ保護誘導体を式(XLIII)のアルデヒドである出発物質として用いるか、または式(XLIII)のケトンを調製するために用いる。



式(L)の化合物はQ部分の代わりに(ヘテロ)アリアルアミジン部分を有するGpI Ib/IIIa受容体拮抗剤に関して記載された当該分野で知られた方法を用いて調製できる。式(La)の化合物は好都合には式(X)の化合物から調製できる。式(X)のアルデヒドを例えば亜塩素酸ナトリウムを用いて酸化し、相当するカルボン酸とする。このカルボン酸またはアリアルミノにおいて保護されていないその誘導体は、ペプチドカッ

10

20

30

40

50

プリング法を用いて(例えば *J. Med. Chem.* 35, 4393 (1992)、EP 0,505,868号または *J. Med. Chem.* 39, 3193 (1996)に記載のアミンと方法を用いて)、 $(R''''')^1$ 、U、 $(R''''')^2$ - およびVが前述のとおり定義される式 $HN(R''''')^1 - U - (R''''')^1(R''''')^2 - V$ のアミンリンカーまたはそのN-保護誘導体とカップリングさせることができる。その後任意に存在する保護基を除去することにより、式(La)の化合物が得られる。同様のペプチドカップリング条件を用いて、1つの遊離カルボキシレートをもつリンカー分子もまた式(XXI)の化合物またはアリールアミノが保護されていないその誘導体とカップリングさせることができる。その後任意に存在する保護基を除去することにより式(L)の化合物が得られる。式(II)のハロゲン含有化合物もまた出発物質として使用できる。リンカー分子はSuzukiカップリング、 Heck反応のようなPd媒介反応を用いて、または例えばN-BuLiを用いてまずトランスメタレーションを行い、次に親電子官能基を有するリンカー分子と反応させることにより連結できる。その後任意に存在する保護基を除去することにより式(L)の化合物が得られる。例えば、式(II)のハロゲン含有化合物とアクリル酸誘導体との Heck反応により式(Lb)の化合物が得られる。式(Lb)の化合物の調製のための別法においては、式(X)のアルデヒドとマロン酸誘導体との縮合反応を行う。当該分野で知られた方法を用いたこのマロン酸誘導体の修飾、およびその後の任意に存在する保護基の除去により、式(Lb)の化合物が得られる。本発明の化合物は固相合成法を用いて調製することもできる。式(Ia)の化合物を調製するためにはアンカリング結合としてエステルまたはアミド結合を用いながらポリスチレン樹脂のような重合体支持体に式(VII)の化合物のカルボン酸を共有結合させることができる。この場合、アリールアミノ官能基の保護が好ましい。例えば、Kaiserオキシム樹脂へのエステル結合を用いたアンカリング、N-末端のBoc保護、および、アリールアミノ基のアセチルアミド保護を行う。N-末端保護基を選択的に除去し、次いで、 R^1YLG ($n=0$)への結合、または $R^1C(O)OH$ ($n=0$)、 $Pg^2NR^2AC(O)OH$ ($n=1$)または $R^1YNR^2AC(O)OH$ ($n=1$)とのペプチドカップリングを、式(VI)の化合物から式(Ia)の化合物への変換について前述した手順に従って行うことができる。保護基 Pg^2 は選択的に除去できる保護基である。 Pg^2 の除去によりN-末端が開放され、これは、 R^1YLG ($n=0$)と、あるいは、 $R^1C(O)OH$ ($n=0$)と、式(VI)の化合物から式(Ia)の化合物への変換について前述した手順に従ってペプチドカップリング法により、カップリングできる。アンカリング結合の開裂と保護基がある場合はその除去により、アンカリング結合の種類と開裂の方法に応じて式(Ia)または(Ib)の化合物が得られる。例えば、 HNR^7R^8 型のアミンによるKaiserオキシム樹脂へのアンカリングエステル結合の開裂、次いで、任意に存在する保護基の除去により式(Ib)の化合物が得られる。式(VII)の化合物を出発物質とする上記した固相合成法はまた、式(XXII)の化合物のカルボン酸を用いながら適用することもでき、これにより式(Ic)または(Id)の化合物が得られる。更に、この方法は、J、DおよびEが前述のとおり定義される式J-D-E-OHのカルボン酸、その合成前駆体、またはその保護誘導体にも適用できる。式(XXI)のアミンを用いたKaiserオキシム樹脂へのアンカリング結合の開裂により、任意に存在する保護基の除去の後に式(XX)の化合物が得られる。あるいは、アンカリングの手段として例えばカルバメート官能基を使用しながら、Q部分のアリールアミノ官能基を重合体支持体に共有結合させ、そして、固相合成において使用することもできる。特にペプチドの固相合成における幾つかの固相合成法が当該分野で知られている。固相ペプチド合成の概略はP. Lloyd-Williams, F. AlbericioおよびE. GiraltがTetrahedron 48, 11065-11133 (1993)に記載している。本発明の化合物を調製するための上記した方法における手続き的段階として記載したペプチドカップリングは、ペプチドフラグメントのカップリングまたは縮合のための当該分野

10

20

30

40

50

でよく知られた方法、例えば、アジド法、無水混合物法、活性エステル法、または、好ましくはカルボジイミド法、特にN - ヒドロキシスクシンイミドやN - ヒドロキシベンゾトリアゾールのような触媒性のラセミ化抑制化合物を添加しながら、行うことができる。概略はThe Peptide, Analysis, Synthesis, Biology, Vol 3, E. GrossおよびJ. Meienhofer版(Academic Press, New York, 1981)に記載されている。

N - 保護基という用語は本明細書では、t - ブチルオキシカルボニル(Boc)基、ベンジルオキシカルボニル(Z)基、9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)基またはフタロイル(Phth)基のようなアミノ基の保護のためにペプチド化学において一般的に用いられている基を指す。保護基の除去は保護基の性質に応じて種々の方法で行うことができる。通常は脱保護は酸性条件下、および、スカベンジャ - 存在下に行う。アミノ保護基の概略および除去方法は上記したThe Peptide, Analysis, Synthesis, Biology, Vol 3に記載されている。

適当な脱離基(Lg)は当該分野で知られており、例えばA. L. Ternay: Contemporary Organic Chemistry(第2版、Saunders Company, 1979, 158および170~172ページ参照)に記載されている。好ましい脱離基はクロリド、メシレートおよびトシレートである。

本発明の化合物は遊離の塩基の形態で存在できるが、製薬上許容しうる塩の形態で反応混合物から単離してもよい。製薬上許容しうる塩はまた、式Iの遊離塩基を有機または無機の酸、例えば、HCl、HBr、HI、H₂SO₄、H₃PO₄、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、マレイン酸、マロン酸、メタンスルホン酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、アスコルビン酸等で処理することにより得てよい。

本発明の化合物は1つ以上のキラル炭素原子を有する場合があり、従って、純粋なエナンチオマーとして、あるいはエナンチオマーの混合物として、あるいは、ジアステレオマーを含有する混合物として得られる場合がある。純粋なエナンチオマーを得るための方法は当該分野でよく知られており、例えば、光学活性の酸およびラセミ体から得られた塩の結晶化、または、キラルカラムを用いたクロマトグラフィーにより行うことができる。

本発明の化合物は経腸または非経腸で投与してよい。これらの化合物およびその組成物の厳密な用量と用法は必然的に薬剤を投与する個体対象の必要性、罹患程度、または、主治医の要請や判断に応じて異なる。一般的には非経腸投与は、より吸収性に依存する他の投与方法よりも低用量を要する。しかしながら、ヒトにおける一日あたり用量は好ましくは0.001~100mg/kg体重、より好ましくは0.01~10mg/kg体重である。

本発明の化合物を用いて製造する薬剤はまた急性の抗凝固療法における補助剤として使用してよい。このような場合は、薬剤はこのような疾患状態の治療において有用な他の化合物とともに投与する。

化合物はまた引用により本明細書に援用する米国特許4,767,628号に記載されたもののような移植用医療用具とともに使用してよい。その際、その医療用具には化合物を緩徐に(例えば1ヶ月より長期に渡り)放出するために十分な量の化合物が含有される。医薬品として適する補助剤、例えば標準的な参考文献であるGennaro等のRemington's Pharmaceutical Sciences(18版、Mack Publishing Company, 1990、特にPart 8: Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture参照)に記載されているものと混合した化合物は、例えば丸薬、錠剤のような固体投与単位に圧縮成形するか、カプセルまたは座薬に成形してよい。製薬上適する液体を用いることにより化合物を、例えば注射用製剤として使用するたの溶液、懸濁液、乳液の形態で、あるいは、例えば鼻スプレーとして使用するための噴霧剤として適用することもできる。

投与単位、例えば錠剤を製剤するためには、充填剤、着色料、重合体バインダーなどのような従来の添加剤の使用が意図される。一般的に、活性化合物の機能を損なわない何れの

10

20

30

40

50

製薬上許容しうる添加剤も使用できる。

組成物を投与する際に用いる適当な担体には、適量で用いられる乳糖、澱粉、セルロース誘導体等、またはこれらの混合物が包含される。

本発明を以下の実施例により更に説明する。

実施例

融点はB u c h i 5 3 5で測定し、未補正とした。¹H NMRの測定はBRUKER AC 200, BRUKER AM 360およびBRUKER DRX 400 分光光度計においてそれぞれ¹H周波数200, 360および400 MHzで行った。¹⁹Fの測定はBRUKER AC 200 分光光度計において¹⁹F周波数188 MHzで行った。

6 - A i q : [[(1 - アミノ - 6 - イソキノリニル) メチル] アミノ]

A t p : [[(4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) メチル] アミノ]

A z t : アゼチジン - 2 - カルボキシレート

B o c : t - ブチルオキシカルボニル

C h a : シクロヘキシルアラニル

G l y : グリシル

P h e : フェニルアラニル

P r o : プロリル

T F A : トリフルオロ酢酸

実施例 1

3 - (1 - アミノ - 6 - イソキノリニル) - 2 - [[2 - [(2 - ナフタレニルスルホニル) アミノ] アセチル] アミノ] プロピオン酸メチルエステル塩酸塩 (1 k)

1 a . 6 - プロモイソキノリン N - オキシド塩酸塩

室温のジクロロメタン 250 ml 中の 6 - プロモイソキノリン (T y s o n , F . L . , J . A m . C h e m . S o c . 6 1 , 1 8 3 (1 9 3 9)) 1 3 . 2 g の攪拌溶液に、m - クロロ安息香酸 1 6 . 2 g を少しづつ添加した。混合物を 1 時間攪拌した後、メタノール 200 ml を添加し、容量を 1 5 0 ml まで減じた。メタノール中の塩化水素の溶液 (1 0 0 ml , 0 . 7 5 M) を添加し、僅かに加熱した後、透明な溶液が得られた。この溶液にジエチルエーテル (2 5 0 ml) を添加し、氷浴上で冷却した。塩酸塩が析出し、これを濾取し、1 a を 1 5 g 得た。融点 : 1 9 4 ~ 1 9 6

1 b . 6 - プロモ - 1 - クロロイソキノリン

ホスホリルクロリド 7 0 ml を 1 a 1 4 . 9 g に添加し、混合物を 9 0 ° で 2 時間加熱した。ホスホリルクロリド過剰分を蒸発させ、水を添加し、次いで pH 9 となるまで 2 N の NaOH 水溶液を添加し、混合物をジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン抽出液を塩水で洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) し、濃縮した。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィ (トルエン / 酢酸エチル = 4 / 1) に付し、1 b 1 0 . 1 g を得た。融点 = 1 0 2 . 7 ~ 1 0 3 . 7

1 c . 6 - プロモ - 1 - フェノキシイソキノリン

1 b 1 0 g 、フェノール 3 1 g および KOH 4 g の混合物を 1 4 0 ° で 2 時間加熱した。室温に冷却した後、NaOH の 3 N 水溶液を添加し、混合物をジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン抽出液を NaOH の 2 N 水溶液で洗浄し、水で洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) し、濃縮して 1 c 1 2 . 2 g を得た。¹H - NMR 2 0 0 M H z (C D C l ₃) : 7 . 1 - 7 . 6 (6 H , m) , 7 . 7 0 (1 H , d d , J = 9 H z および J = 2 H z) , 7 . 9 5 - 8 . 1 0 (2 H , m) , 8 . 3 1 (1 H , d , J = 9 H z)

1 d . 1 - アミノ - 6 - プロモイソキノリン

1 c 1 2 g と酢酸アンモニウム 2 7 g の混合物を 1 5 0 ° で 1 4 時間加熱した。室温に冷却した後、NaOH の 3 N 水溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出液を塩水で洗浄し、pH 2 - 3 となるまで塩酸の 2 N 水溶液を添加した。酸性の水層を分離し、NaOH の 2 N 水溶液で塩基性 (pH 1 0) とし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を塩水で洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) し、濃縮して 1 d を 6 . 4 g 得た。¹H - NMR 2 0 0 M H z (C D C l ₃) : 5 . 1 (2 H , b r , s) , 6 . 9 6 (1 H

10

20

30

40

50

, dd, J = 6 Hz および J = 1 Hz), 7.54 - 7.70 (2H, m), 7.88 (1H, d, J = 2 Hz), 7.98 (1H, d, J = 6 Hz)

1 e. N - (6 - ブロモ - 1 - イソキノリニル) ベンズアミド

無水安息香酸 7.0 g を室温のピリジジン 70 ml 中の 1 d 6.38 g の溶液に添加し、溶液を 1 時間 125 ° に加熱した。ピリジンを蒸発させ、水とジクロロメタンを添加した。有機層を分離し、水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮した。粗生成物をジクロロメタンに溶解し、ジエチルエーテルを添加して得られた不定形の固体をろ化して分離した (収量 7.84 g)。濾液をシリカゲルカラム上のクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール: 95.5) に付し、更に 1.0 g の 1 e を得た。¹H - NMR 200 MHz (CDCl₃) : 6.90 (1H, d, J = 6 Hz), 7.35 - 8.48 (9 H, m), 8.87 (1H, d, J = 9 Hz)

10

1 f. N - (6 - ホルミル - 1 - イソキノリニル) ベンズアミド

- 78 の窒素雰囲気下乾燥テトラヒドロフラン 40 ml 中の n - BuLi (ヘキサン中 1.6 M) 29 ml の攪拌溶液に 15 分かけて乾燥テトラヒドロフラン 60 ml 中の 1 e 2.5 g の溶液を添加した。30 分攪拌した後、N, N - ジメチルホルムアミド 34 ml とテトラヒドロフラン 20 ml の混合物を急速に添加した。冷却バスをはずし、反応混合物を 0 ° まで戻し、氷冷塩酸水溶液 (60 ml, 0.5 N) に注ぎ込んだ。混合物を pH 6 とし、塩水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出液を乾燥 (MgSO₄) し、減圧下に濃縮した。シリカゲル上の精製 (トルエン/酢酸エチル: 3/1) によりアルデヒド 1 f を 1.3 g 得た。¹H - NMR 200 MHz (CDCl₃) : 7.12 (1H, d, J = 7 Hz), 7.40 - 8.51 (9H, m), 9.26 (1H, d, J = 8 Hz), 10.23 (1H, s)

20

1 g. N - [6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - イソキノリニル] ベンズアミド

テトラヒドロフラン 40 ml およびメタノール 15 ml 中の 1 f 1.23 g の攪拌懸濁液にナトリウムボロハイドライド 217 mg を少しづつ添加した。混合物を周囲温度で 5 分間攪拌した後、水 50 ml を添加し、テトラヒドロフランとメタノールを真空下に除去した。塩水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出液を乾燥 (MgSO₄) し、減圧下に濃縮し、1 g を 1.27 g 得た。¹H - NMR 200 MHz (CDCl₃) : 4.75 (2H, s), 6.95 (1H, br. s), 7.30 - 7.55 (7H, m), 8.25 - 8.38 (2H, m), 8.69 (1H, br. s)

30

1 h. [[1 - (ベンゾイルアミノ) - 6 - イソキノリニル] メチル] [[(1, 1 - ジメチルエトキシカルボニル) アミノ] プロパンジ酸ジエチルエステル

0 のジクロロメタン 30 ml 中の 1 g 1.27 g の攪拌懸濁液に、トリエチルアミン 1.23 ml およびメタンスルホニルクロリド 0.69 ml を添加し、混合物を室温に戻した。2 時間攪拌した後、テトラヒドロフラン 40 ml および塩化リチウム 1.22 g を添加し、懸濁液を 16 時間室温で攪拌した。塩水を添加し、有機層を分離した。水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上に乾燥し、温度を 30 ° 未満に維持しながら減圧下に濃縮した。再度、温度を 30 ° 未満に維持しながら減圧下トルエンとともに残渣を共沸した。残渣 (塩化物) を即座にジオキサン 20 ml に溶解し、マロン酸ナトリウムの反応混合物 A に添加した。[このマロン酸ナトリウム反応混合物 A はジオキサン 10 ml とエタノール 30 ml 中のナトリウムエトキシド (10 mmol) の溶液にジオキサン 10 ml 中の [[(1, 1 - ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ] プロパンジ酸ジエチルエステル (Paik, Y. H. Dowd, P., J. Org. Chem. 51, 2910 - 2913 (1986)) 3 g を添加し、室温で 10 分間攪拌し、その後、ヨウ化ナトリウム 0.5 g を添加することにより得た。] 粗製の塩化物を添加した後、反応混合物を 80 ° で 2 時間攪拌した。室温に冷却した後、水を添加し、混合物を 1 N 塩酸水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥 (MgSO₄) し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル: 5/1) に付し、1.45 g の 1 h を得た。¹H - NMR 200 MHz (CDCl₃) : 1.31 (6H, t), 1.51 (9H, s), 3.83 (2H, s), 4.18 - 4.

40

50

3.9 (4H, m), 5.77 (1H, s) 6.92 (1H, d, J = 7 Hz), 7.30 - 7.56 (6H, m), 8.41 - 8.49 (2H, m), 8.92 (1H, d, J = 9 Hz)

1 i . 2 - アミノ - 3 - (1 - アミノ - 6 - イソキノリニル) プロピオン酸塩酸塩

酢酸 15 ml および 5 N 塩酸溶液 30 ml を 1 h 1.34 g に添加し、16 時間 100 に加熱した。室温に冷却した後、水溶液を 2 回ジエチルエーテルで抽出した。水層を減圧下に濃縮し、アミノ酸 1 i を 0.79 g 得た。¹H - NMR 200 MHz (D₂O) : 3.33 - 3.56 (2H, m), 4.36 (1H, dd, J = 6.5 Hz および J = 7.5 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7 Hz), 7.46 (1H, d, J = 7 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8 Hz および J = 2 Hz), 7.73 (1H, d, J = 2 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8 Hz)

10

1 j . 2 - アミノ - 3 - (1 - アミノ - 6 - イソキノリニル) プロピオン酸メチルエステル二塩酸塩

チオニルクロリド 1.1 ml をメタノール 4 ml 中のアミノ酸 1 i 65 mg の冷却溶液 (氷浴) に添加した。3 時間、50 で攪拌した後、混合物を減圧下に濃縮し、メチルエステル 1 j を 66 mg 得た。粗生成物を更に精製することなく用いた。¹H - NMR 200 MHz (CD₃OD) : 3.36 - 3.59 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.53 (1H, t, J = 7 Hz), 7.23 (1H, d, J = 7 Hz), 7.60 (1H, d, J = 7 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 9 Hz および J = 2 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2 Hz), 8.47 (1H, d, J = 9 Hz)

20

1 k . 3 - (1 - アミノ - 6 - イソキノリニル) - 2 - [[2 - [(2 - ナフタレニルスルホニル) アミノ] アセチル] アミノ] プロピオン酸メチルエステル塩酸塩

1 j 62 mg を N, N - ジメチルホルムアミドと共沸し、N, N - ジメチルホルムアミド 3 ml、2 - [(2 - ナフタレニルスルホニル) アミノ] 酢酸 (WO92/16549) 58 mg および N - エチルモルホリン 0.1 ml (混合物の pH は 8) を添加した。混合物を 0 に冷却し、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 47 mg および N, N - ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) 48 mg を添加した。室温で 16 時間攪拌した後、混合物を真空下に濃縮した。水を添加し、pH を 8 ~ 9 に合わせ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出液を乾燥 (MgSO₄) し、濃縮し、シリカゲル上のクロマトグラフィー (酢酸エチル / ピリジン / 酢酸 / 水 : 81 / 31 / 18 / 7) に付した。生成物を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄 (pH 8 - 9 に調整) し、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮して遊離の塩基 43 mg を得た。1 当量の塩酸を添加し、凍結乾燥 (t - ブタノール / 水) により 1 k を得た。¹H - NMR 200 MHz (CD₃OD) : 3.09 - 3.41 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.69 (3H, s), 4.77 (1H, dd, J = 9 Hz および J = 5 Hz), 7.16 (1H, d, J = 7 Hz), 7.48 - 7.83 (6H, m), 7.91 - 8.03 (3H, m), 8.31 (1H, d, J = 9 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2 Hz)

30

実施例 2

N - [1 - [(1 - アミノ - 6 - イソキノリニル) メチル] - 2 - オキソ - 2 - (1 - ピペリジニル) エチル] - 2 - [(2 - ナフタレニルスルホニル) アミノ] アセトアミド塩酸塩 (2 b)

40

2 a . 3 - (1 - アミノ - 6 - イソキノリニル) - 2 - [[2 - [(2 - ナフタレニルスルホニル) アミノ] アセチル] アミノ] プロピオン酸塩酸塩

NaOH の 2 N 水溶液 0.16 ml をジオキサン 1.0 ml および水 0.5 ml 中の 1 k 47 mg の溶液に添加した。1 時間室温で攪拌した後、反応混合物を酸性 (pH 2) とし、n - ブタノールとジクロロメタンの混合物で抽出した。有機溶媒を蒸発させ、酸 a 47 mg を得た。¹H - NMR 200 MHz (CDCl₃ / CD₃OD = 3 / 1) : 3.20 - 3.65 (4H, m), 4.87 (1H, dd, J = 7 Hz および J = 5 Hz), 7.10 (1H, d, J = 7 Hz), 7.41 (1H, d, J = 7 Hz), 7.58 - 8.03 (8H, m), 8.29 (1H, d, J = 7 Hz), 8.41 (1H, d, 2

50

H z)

2 b . N - [1 - [(1 - アミノ - 6 - イソキノリニル) メチル] - 2 - オキソ - 2 - (1 - ピペリジニル) エチル] - 2 - [(2 - ナフトレニルスルホニル) アミノ] アセトアミド塩酸塩

47 mg の 2 a を N , N - ジメチルホルムアミド 3 ml 中に懸濁し、真空下に濃縮した。残渣を N , N - ジメチルホルムアミドに溶解し、ピペリジン 0.11 ml および 2 - (1 H - ベンゾトリアゾル - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 , - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート 33 mg を添加した。反応混合物の pH が 8 - 9 でない場合は、pH を N , N - ジイソプロピルエチルアミンで 8 - 9 に調整した。室温で 16 時間攪拌した後、反応混合物を真空下に濃縮し、シリカゲル上のクロマトグラフィー (酢酸エチル / ピリジン / 酢酸 / 水 : 8 1 / 3 1 / 1 8 / 7 v / v / v / v) に付した。生成物をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄 (pH 8 - 9 に調整) し、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濃縮して遊離の塩基を 43 mg 得た。遊離の塩基を t - ブタノール / 水の混合物に溶解し、1 当量の塩酸を添加し、凍結乾燥して標題化合物 2 b を得た。¹H - NMR 200 MHz (CD₃OD) : 1.20 - 1.65 (6 H , m) , 2.92 - 3.52 (6 H , m) , 3.54 (2 H , s) , 5.12 (1 H , t , J = 7 Hz) , 7.17 (1 H , d , J = 7 Hz) , 7.51 - 8.08 (9 H , m) , 8.31 (1 H , d , J = 9 Hz) , 8.41 (1 H , d , J = 2 Hz)

10

実施例 3

3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[2 - [(2 - ナフトレニルスルホニル) アミノ] アセチル] アミノ] プロピオン酸メチルエステル塩酸塩 (3 i)

20

3 a . 4 - フェノキシチエノ [3 , 2 c] ピリジン

化合物 3 a は 1 c に関して記載した手順を用いて 4 - クロロチエノ [3 , 2 c] ピリジン (New , J . S . 等、J . Med . Chem . 32 , 1147 - 1156、(1989)) から調製した。

¹H - NMR 200 MHz (CDCl₃) : 7.18 - 7.28 (3 H , m) , 7.38 - 7.50 (4 H , m) , 7.64 (1 H , d , J = 6 Hz) , 8.97 (1 H , d , J = 6 Hz)

3 b . 4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン

30

反応を 155 で 3 日間行った以外は、1 d に関して記載した手順を用いて 3 a から 3 b を調製した。¹H - NMR 200 MHz (CD₃OD) : 7.16 (1 H , d , J = 6 Hz) , 7.48 (1 H , d , J = 6 Hz) , 7.55 (1 H , d , J = 6 Hz) , 7.71 (1 H , d , J = 6 Hz)

3 c . N - (チエノ [3 , 2 c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド

1 e に関して記載した手順を用いて 3 b から 3 c を調製した。¹H - NMR 200 MHz (CDCl₃) : 7.42 - 7.77 (6 H , m) , 7.97 - 8.22 (3 H , m) , 9.12 - 9.22 (1 H , m)

3 d . N - (2 - ホルミルチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド

n B u L i (ヘキサン中 1.6 N) 5.2 ml を - 25 の窒素雰囲気下のテトラヒドロフラン 8 ml 中のジイソプロピルアミン 0.96 ml の攪拌溶液に添加した。20 分間攪拌した後、溶液を - 78 に冷却し、テトラヒドロフラン 14 ml 中の 3 c 0.88 g の溶液を滴加し、反応混合物を 45 分間攪拌した。次に N , N - ジメチルホルムアミド 0.6 ml とテトラヒドロフラン 7 ml の混合物を添加した。冷却バスを取り外し、反応混合物を室温に戻し、氷冷塩酸水溶液 (20 ml、0.5 N) 中に注ぎ込んだ。混合物を pH 7 に調整し、有機溶媒を蒸発した。形成した沈殿を濾過して単離し、乾燥した。アルデヒド 3 d を 0.98 g 得た。¹H - NMR 200 MHz (CDCl₃) : 7.48 - 7.80 (5 H , m) , 8.02 - 8.14 (2 H , m) , 8.30 - 8.38 (2 H , m) , 10.11 (1 H , s)

40

3 e . N - [2 - (ヒドロキシメチル) チエノ [3 , 2 c] ピリジン - 4 - イル) ベンズ

50

アミド

上記化合物は 1 g に関して記載した手順を用いて 3 d から調製した。¹H - NMR 200 MHz (CDCl₃) : 4.88 (2H, s), 7.28 (1H, br. s), 7.48 - 7.76 (5H, m), 7.99 - 8.22 (3H, m)

3 f. [[4 - (ベンゾイルアミノ)チエノ[3, 2c]ピリジン - 2 - イル]メチル] [(1, 1 - ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]プロパンジ酸ジエチルエステル

上記化合物は 1 h に関して記載した手順を用いて 3 e から調製した。¹H - NMR 200 MHz (CDCl₃) : 1.28 (6H, t), 1.46 (9H, s), 3.98 (2H, s), 4.18 - 4.38 (4H, m), 7.05 - 8.17 (7H, m), 8.75 (1H, br. s)

3 g. 2 - アミノ - 3 - (4 - アミノチエノ[3, 2c]ピリジン - 2 - イル)プロピオン酸二塩酸塩

上記化合物は 1 i に関して記載した手順を用いて 3 f から調製した。¹H - NMR 200 MHz (D₂O) : 3.57 - 3.80 (2H, m), 4.44 (1H, dd, J = 6 Hz および J = 7 Hz), 7.45 (1H, d, J = 7 Hz), 7.66 (1H, d, J = 7 Hz), 7.85 (1H, s)

3 h. 2 - アミノ - 3 - (4 - アミノチエノ[3, 2c]ピリジン - 2 - イル)プロピオン酸メチルエステル二塩酸塩

上記化合物は 1 j に関して記載した手順を用いて 3 g から調製した。¹H - NMR 200 MHz (CD₃OD) : 3.65 - 3.72 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.53 (1H, t, J = 6 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 7 Hz および J = 2 Hz), 7.66 (1H, d, J = 7 Hz), 7.82 (1H, br. s)

3 i. 3 - (4 - アミノチエノ[3, 2c]ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[2 - [(2 - ナフタレニルスルホニル)アミノ]アセチル]アミノ]プロピオン酸メチルエステル塩酸塩

上記化合物は 1 k に関して記載した手順を用いて 3 h から調製した。¹H - NMR 360 MHz (CD₃OD) : 3.32 - 3.56 (2H, m), 3.61 (2H, s), 3.73 (3H, s), 4.75 (1H, dd, J = 8 Hz および J = 5 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 1 Hz および J = 7 Hz), 7.58 - 7.70 (4H, m), 7.83 (1H, dd, J = 8 Hz および J = 2 Hz), 7.95 - 8.05 (3H, m), 8.42 (1H, d, J = 2 Hz)

実施例 4

N - [1 - [(4 - アミノチエノ[3, 2c]ピリジン - 2 - イル)メチル] - 2 - オキソ - 2 - (1 - ピリジニル)エチル] - 2 - [(2 - ナフタレニルスルホニル)アミノ]アセトアミド塩酸塩

NaOH の 2 N 水溶液 0.06 ml をテトラヒドロフラン 0.25 ml、メタノール 0.1 ml および水 0.25 ml 中の 3 i 20 mg の溶液に添加した。1 時間室温で攪拌した後、反応混合物を中和し、減圧下に濃縮した。残渣を少量の水で磨砕し、塩酸で pH 2 まで酸性化し、3 - (4 - アミノチエノ[3, 2c]ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[2 - [(2 - ナフタレニルスルホニル)アミノ]アセチル]アミノ]プロピオン酸塩酸塩を得た。この酸を 2 b に記載した手順を用いてピペリジンとカップリングさせた。シリカゲル上のクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール: 9/1) による精製、1 当量の塩酸の添加、そして、凍結乾燥 (t - ブタノール/水) により、標題化合物 4 を得た。¹H - NMR 360 MHz (CD₃OD) : 1.32 - 1.64 (6H, m), 3.10 - 3.53 (6H, m), 3.61 および 3.64 (2H, ABq, J = 17 Hz), 5.08 (1H, t, J = 6 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 1 Hz および J = 7 Hz), 7.56 - 7.70 (4H, m), 7.84 (1H, dd, J = 9 Hz および J = 2 Hz), 7.96 - 8.06 (3H, m), 8.43 (1H, d, J = 2 Hz)

実施例 5

N - [1 - [(1 - アミノ - 6 - イソキノリニル)メチル] - 2 - オキソ - 2 - (1 - ピ

10

20

30

40

50

ペリジニル)エチル]-2-[[(3,4-ジヒドロ-2,2,5,7,8-ペンタメチル-2H-1-ベンゾピラン-6-イル)スルホニル]アミノ]アセトアミド塩酸塩(5c)

5a. 1,1-ジメチルエチル1-[(1-アミノ-6-イソキノリニル)メチル]-2-オキソ-2-(1-ピペリジニル)エチルカルバメート

メタノール1ml中のジ-t-ブチルジカーボネート144mgをメタノール4.5mlおよびトリエチルアミン0.5ml中のアミノ酸1i 100mgの溶液に添加した。10分間攪拌した後、混合物を減圧下に濃縮し、トルエンと共沸した。メタノールを添加することにより生じた沈殿を、濾過して採取した。残渣(132mg)をN,N-ジメチルホルムアミド中に懸濁し、ピペリジン0.04ml、2-(1H-ベンゾトリアゾル-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート133mgを添加した。1時間攪拌した後、反応混合物を減圧下に濃縮した。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール:9/1)により精製し、5aを77mg得た。¹H-NMR 200MHz(CDC1₃): 0.93-1.59(15H, m), 2.95-3.55(6H, m), 4.93(1H, t, J=7Hz), 6.95(1H, dd, J=6HzおよびJ=2Hz), 7.37(1H, dd, J=8HzおよびJ=2Hz), 7.41(1H, d, J=2Hz), 7.78-7.84(2H, m)

5b. [(3,4-ジヒドロ-2,2,5,7,8-ペンタメチル-2H-1-ベンゾピラン-6-イル)スルホニル]アミノ]酢酸

グリシン0.33gを水酸化ナトリウムの1N水溶液8.8mlに溶解し、ジオキサシアン4mlおよびエーテル4ml中の(3,4-ジヒドロ-2,2,5,7,8-ペンタメチル-2H-1-ベンゾピラン-6-イル)スルホニルクロリド1.2gの溶液を添加し、16時間攪拌した。水溶液を塩酸でpH3まで酸性化し、エーテルで2回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濃縮して1.15gの5bを得た。¹H-NMR 200MHz(CDC1₃): 1.32(6H, s), 1.82(2H, t, J=7Hz), 2.12(3H, s), 2.53(3H, s), 2.55(3H, s), 2.64(2H, t, J=7Hz), 3.77(2H, s)

5c. N-[1-[(1-アミノ-6-イソキノリニル)メチル]-2-オキソ-2-(1-ピペリジニル)エチル]-2-[[(3,4-ジヒドロ-2,2,5,7,8-ペンタメチル-2H-1-ベンゾピラン-6-イル)スルホニル]アミノ]アセトアミド塩酸塩

ジクロロメタン2ml中の5a 70mgに、チオアニソール0.01mlおよびトリフルオロ酢酸0.5mlを添加した。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、水、次いでN,N-ジメチルホルムアミドと共沸した。残渣および5b 72mgをN,N-ジメチルホルムアミド3mlに懸濁し、N-エチルモルホリンをpH8となるまで添加した。混合物を0℃に冷却し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール45mgおよびN,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド45mgを添加した。16時間室温で攪拌した後、混合物を真空下に濃縮した。ジクロロメタンを残渣に添加し、濾過した。濾液をシリカゲル上で精製(ジクロロメタン/メタノール:95/5)し、遊離の塩基を得た。この遊離の塩基に1当量の塩酸を添加し、凍結乾燥(t-ブタノール/水)の後、標題化合物5cを75mg得た。¹H-NMR 200MHz(CDC1₃): 1.32(6H, s), 1.60-1.87(8H, m), 2.13(3H, s), 2.56-3.78(16H, m), 5.28-5.38(1H, m), 7.15-7.21(2H, m), 7.59(1H, d, J=7Hz), 7.75-7.86(2H, m)

実施例6

N-[1-[(1-アミノ-6-イソキノリニル)メチル]-2-オキソ-2-(1-ピペリジニル)エチル]-2-[[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ]アセトアミド塩酸塩

5cに記載した手順を用いた。5aを脱保護し、その後、[[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ]酢酸(McChseney, E.W.およびSwann, W.K., J

10

20

30

40

50

. Am. Chem. Soc. 59, 1116 (1937)) とカップリングさせて標題化合物 6 を得た。¹H-NMR 200 MHz (CD₃OD) : 1.22 - 1.68 (6 H, m), 2.42 (3 H, s), 3.03 - 3.68 (8 H, m), 5.21 (1 H, d, J = 6 Hz および J = 7 Hz), 7.19 (1 H, d, J = 7 Hz), 7.35 - 7.80 (7 H, m), 8.32 (1 H, d, J = 9 Hz)

実施例 7

(2S) - N - [1 - [(1 - アミノ - 6 - イソキノリニル)メチル] - 2 - オキソ - 2 - (1 - ピペリジニル)エチル] - 3 - ヒドロキシ - 2 - [(2 - ナフタレニルスルホニル)アミノ]プロパンアミド塩酸塩

5c に記載した手順を用いた。5a を脱保護し、(2S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - [(2 - ナフタレニルスルホニル)アミノ]プロパン酸 (L - セリンと 2 - ナフタレニルスルホニルクロリドから 5b に記載した手順を用いて調製) とカップリングさせて 7 を得た。¹H-NMR 200 MHz (CD₃OD) : 1.12 - 1.58 (6 H, m), 2.57 - 2.69 (1 H, m), 2.95 - 3.95 (8 H, m), 4.9 - 5.1 (1 H, m), 7.11 - 7.22 (1 H, m), 7.43 - 8.16 (9 H, m), 8.24 - 8.34 (1 H, m), 8.41 - 8.45 (1 H, m)

10

実施例 8

(3S) - 4 - [[1 - [(1 - アミノ - 6 - イソキノリニル)メチル] - 2 - オキソ - 2 - (1 - ピペリジニル)エチル]アミノ] - 3 - [[(4 - メトキシ - 2, 3, 6 - トリメチルフェニル)スルホニル]アミノ] 4 - オキソ - ブタン酸 1, 1 - ジメチルエチルエステル塩酸塩

5c に記載した手順を用いた。5a を脱保護し、(2S) - 2 - [[(4 - メトキシ - 2, 3, 6 - トリメチルフェニル)スルホニル]アミノ]ブタンジ酸 4 - (1, 1 - ジメチルエチル)エステル (Asp(OtBu) - OH および (4 - メトキシ - 2, 3, 6 - トリメチルフェニル)スルホニルクロリドから 5b に記載の手順を用いて調製) とカップリングさせ、精製することにより、ジアステレオマー混合物 (1 : 1) として 8 を得た。¹H-NMR 200 MHz (CD₃OD) : 1.30 および 1.35 (9 H, 2 x s), 1.38 - 1.70 (6 H, m), 2.12 および 2.14 (3 H, 2 x s), 2.18 - 2.51 (2 H, m), 2.53 および 2.54 (3 H, 2 x s), 2.63 (3 H, s), 2.85 - 3.54 (6 H, m), 3.81 および 3.86 (3 H, 2 x s), 3.95 - 4.11 (1 H, m), 5.03 - 5.21 (1 H, m), 6.73 および 6.75 (1 H, 2 x s), 7.17 - 7.24 (1 H, m), 7.52 - 7.78 (3 H, m), 8.30 - 8.38 (1 H, m)

20

30

実施例 9

(3S) - 4 - [[1 - [(1 - アミノ - 6 - イソキノリニル)メチル] - 2 - オキソ - 2 - (1 - ピペリジニル)エチル]アミノ] - 3 - [[(4 - メトキシ - 2, 3, 6 - トリメチルフェニル)スルホニル]アミノ] 4 - オキソ - ブタン酸塩酸塩

塩酸の 1N 水溶液 10 ml を 45 mg の 8 に添加した。50 で 6 時間攪拌した後、反応混合物を真空下に濃縮した。残渣を精製 (シリカゲル、酢酸エチル/ピリジン/酢酸/水 : 81/31/18/7 および LH20、メタノール/ジクロロメタン : 1/1) し、遊離の塩基を得た。1 当量の塩酸を添加し、凍結乾燥 (t - ブタノール/水) し、ジアステレオマー混合物として 32 mg の 9 を得た。¹H-NMR 200 MHz (CD₃OD) : 1.3 - 1.7 (6 H, m), 2.14 (3 H, s), 2.20 - 2.38 (1 H, m), 2.53 および 2.55 (3 H, 2 x s), 2.62 および 2.64 (3 H, 2 x s), 2.71 - 3.98 (8 H, m), 3.85 および 3.87 (3 H, 2 x s), 5.08 - 5.21 (1 H, m), 6.61 (1 H, br. s), 7.07 (1 H, d, J = 7 Hz), 7.42 - 7.64 (3 H, m), 8.21 - 8.28 (1 H, m)

40

実施例 10

3, 4 - ジヒドロ - 2, 2, 5, 7, 8 - ペンタメチル - 2H - 1 - ベンゾピラン - 6 - イルスルホン酸 2 - [[1 - [(1 - アミノ - 6 - イソキノリニル)メチル] - 2 - オ

50

キソ - 2 - (1 - ピペリジニル) エチル] アミノ] カルボニル] ヒドラジド塩酸塩

ジクロロメタン 2 ml 中の 100 mg の 5 a にトリフルオロ酢酸 2 ml を添加した。室温で 15 分間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、トルエンと共沸した。残渣を N, N - ジメチルホルムアミド 3 ml に懸濁し、N, N - ジイソプロピルエチルアミン 0.14 ml および Boc Azagly 4 - ニトロフェニルエステル (Gante, J. および Weitzel, R., Liebig's Ann. Chem. 349 (1990)) 76 mg を添加した。室温で 2 時間攪拌した後、反応混合物を減圧下に濃縮し、ジエチルエーテル / ジクロロメタンから結晶化させ、カップリング生成物 89 mg を得た。この生成物 50 mg に酢酸 1.8 ml および塩酸 1 N 水溶液 0.2 ml を添加した。室温で 45 分間攪拌した後、反応混合物を減圧下に濃縮し、トルエンと共沸した。残渣を N, N - ジメチルホルムアミド 2 ml および N, N - ジイソプロピルエチルアミン 0.06 ml に懸濁し、N, N - ジメチルホルムアミド 1 ml 中の (3, 4 - ジヒドロ - 2, 2, 5, 7, 8 - ペンタメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 6 - イル) スルホニルクロリド 38 mg の溶液を添加した。室温で 3 時間攪拌した後、反応混合物を減圧下に濃縮し、精製し、38 mg の 10 を得た。¹H - NMR 200 MHz (CD₃OD) : 0.95 - 1.65 (6 H, m), 1.24 (3 H, s), 1.28 (3 H, s), 1.80 (2 H, t, J = 7 Hz), 2.33 (3 H, s), 2.53 (3 H, s), 2.55 (3 H, s), 2.64 - 3.48 (8 H, m), 5.00 (1 H, t, J = 7 Hz), 7.10 (1 H, d, J = 7 Hz), 7.44 (1 H, dd, J = 2 Hz および J = 9 Hz), 7.59 (1 H, d, J = 7 Hz), 7.64 (1 H, d, J = 2 Hz), 8.22 (1 H, d, J = 9 Hz)

10

20

実施例 11

1 - [3 - (1 - アミノ - 6 - イソキノリニル) - 2 - [(2 - ナフタレニルスルホニル) アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メチルピペリジン塩酸塩 (11 b)

11 a . 3 - (1 - アミノ - 6 - イソキノリニル) - 2 - [(2 - ナフタレニルスルホニル) アミノ] プロピオン酸メチルエステル塩酸塩

ジクロロメタン 0.8 ml およびジオキサン 0.2 ml に溶解した 2 - ナフタレンスルホニルクロリド 0.10 g をジクロロメタン 6 ml およびトリエチルアミン 0.17 ml 中の 0.13 g の 1 j の溶液で添加した。室温で 1 時間攪拌した後、水を添加し、pH 8 - 9 となるまで水酸化ナトリウムを添加し、混合物をジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン抽出液を乾燥 (MgSO₄) し、濃縮した。精製 (シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール 95 / 5)、1 当量の塩酸の添加、および凍結乾燥 (t - ブタノール / 水) の後、69 mg の 11 a を得た。¹H - NMR 200 MHz (CDCl₃) : 3.00 - 3.34 (2 H, m), 3.49 (3 H, s), 4.34 (1 H, dd, J = 5 Hz および J = 9 Hz), 6.72 (1 H, d, J = 7 Hz), 7.25 - 7.87 (9 H, m), 8.04 (1 H, d, J = 8 Hz), 8.16 (1 H, d, J = 2 Hz)

30

11 b . 1 - [3 - (1 - アミノ - 6 - イソキノリニル) - 2 - [(2 - ナフタレニルスルホニル) アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メチルピペリジン塩酸塩

化合物 11 a をけん化し、次いで 4 に関して記載した手順を用いて 4 - メチルピペリジンにカップリングし、11 b を得た。¹H - NMR 200 MHz (CD₃OD) : 0.15 - 3.24 (12 H, m), 3.75 - 4.24 (2 H, m), 4.57 - 4.72 (1 H, m), 6.71 - 7.91 (10 H, m), 8.11 - 8.19 (2 H, m)

40

実施例 12

1 - [3 - (1 - アミノ - 6 - イソキノリニル) - 2 - [[(7 - メトキシ - 2 - ナフタレニル) スルホニル] アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メチルピペリジン塩酸塩 (12 b)

12 a . (7 - メトキシ - 2 - ナフタレニル) スルホニルクロリド

2 - (7 - ヒドロキシナフタレニル) スルホン酸をメチル化 (J. Org. Chem. 57, 2631 (1992)) し、その後、チオニルクロリドによる処理 (Hel. Chim. Acta 176, 1653 (1959)) を文献記載の手順に行い、標題化合物 1

50

2 aを得た。融点：81～85

12 b . 1 - [3 - (1 - アミノ - 6 - イソキノリニル) - 2 - [[(7 - メトキシ - 2 - ナフタレニル) スルホニル] アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メチルピペリジン塩酸塩

11 a に関して記載した手順を用い、メチルエステル 1 j とスルホニルクロリド 12 a の反応を行い、3 - (1 - アミノ - 6 - イソキノリニル) - 2 - [[(7 - メトキシ - 2 - ナフタレニル) スルホニル] アミノ] プロピオン酸メチルエステルを得た。このエステルをけん化し、その後、前述の実施例に記載の方法を用いて 4 - メチルピペリジンとカップリングさせ、標題化合物 12 b を得た。¹H - NMR 200 MHz (CD₃OD) : 0 . 18 - 0 . 85 (5 H , m) , 1 . 22 - 1 . 58 (3 H , m) , 1 . 78 - 3 . 18 (4 H , m) , 3 . 80 - 4 . 26 (2 H , m) , 3 . 88 (3 H , s) , 4 . 57 - 4 . 72 (1 H , m) , 6 . 97 - 7 . 04 (1 H , m) , 7 . 20 - 7 . 79 (8 H , m) , 8 . 01 - 8 . 14 (2 H , m)

10

実施例 13

1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [(2 - ナフタレニルスルホニル) アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メチルピペリジン塩酸塩

11 a に関して記載した手順を用い、化合物 3 h と 2 - ナフタレニルスルホニルクロリドの反応により、3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [(2 - ナフタレニルスルホニル) アミノ] プロピオン酸メチルエステル塩酸塩を得た。この化合物をけん化し、11 b に関して記載した手順で 4 - メチルピペリジンとカップリングさせ、標題化合物 13 を得た。¹H - NMR 200 MHz (CD₃OD) : 0 . 1 - 3 . 3 (12 H , m) , 3 . 72 - 4 . 18 (2 H , m) , 4 . 54 - 4 . 68 (1 H , m) , 7 . 16 - 7 . 23 (1 H , m) , 7 . 38 - 8 . 01 (8 H , m) , 8 . 27 - 8 . 32 (1 H , m)

20

実施例 14

1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(7 - メトキシ - 2 - ナフタレニル) スルホニル] アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - (メチルスルホニル) ピペラジン塩酸塩 (14 c)

14 a . 3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(7 - メトキシ - 2 - ナフタレニル) スルホニル] アミノ] プロピオン酸塩酸塩

30

11 a に関して記載した手順を用いて 3 h および 12 a から 3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(7 - メトキシ - 2 - ナフタレニル) スルホニル] アミノ] プロピオン酸メチルエステルを調製した。このスルホンアミド (130 mg) をジオキサソ 3 ml および水 1 . 1 ml に溶解し、NaOH の 2 N 水溶液 0 . 4 ml を添加した。室温で 2 時間攪拌した後、反応混合物を中和し、減圧下に濃縮した。残渣をその後ジクロロメタンと少量の水で磨砕し、塩酸で pH 3 まで酸性化し、化合物 14 a を 114 mg 得た。TLC (シリカゲル、酢酸エチル / ピリジン / 酢酸 / 水 : 81 / 31 / 18 / 7) r f = 0 . 29

14 b . 1 - メチルスルホニルピペラジン

ジクロロメタン 50 ml 中のメタンスルホニルクロリド 3 . 5 ml を 0 のジクロロメタン 100 ml 中の 1 - ホルミルピペラジン 4 . 9 g およびトリエチルアミン 6 . 1 ml の溶液にゆっくり添加した。1 時間攪拌した後、水を添加し、有機層を分離した。水層を数回ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を乾燥 (MgSO₄) し、濃縮して 1 - ホルミル - 4 - (メチルスルホニル) ピペラジン 5 . 8 g を得た。粗生成物をエタノール 15 ml および NaOH の 2 N 水溶液 15 ml に溶解し、80 で 1 . 5 時間攪拌した。室温に冷却した後、水を添加し、ジクロロメタンで数回抽出した。合わせた有機層を乾燥 (MgSO₄) し、濃縮し、標題化合物 14 b を 2 . 9 g 得た。¹H - NMR 200 MHz (DMSO d₆) : 2 . 70 - 2 . 77 (4 H , m) , 2 . 83 (3 H , s) , 2 . 95 - 3 . 02 (4 H , m)

40

14 c . 1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(

50

7 - メトキシ - 2 - ナフタレニル)スルホニル)アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - (メチルスルホニル)ピペラジン塩酸塩

2 b に関して記載した手順を用いて、14 a を 14 b とカップリングさせ、標題化合物 14 c を得た。 $^1\text{H-NMR}$ 400 MHz (CD_3OD) : 2.66 (3H, s), 2.62 - 3.69 (10H, m), 3.97 (3H, s), 4.6 - 4.7 (1H, m), 7.14 (1H, d, $J = 7\text{ Hz}$), 7.29 - 7.35 (3H, m), 7.46 - 7.60 (2H, m), 7.81 - 7.86 (2H, m), 8.18 (1H, bs.s)

実施例 15

1 - [3 - (4 - アミノチエノ[3, 2c]ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(7 - メトキシ - 2 - ナフタレニル)スルホニル)アミノ] - 1 - オキソプロピル]モルホリン塩酸塩

10

2 b に関して記載した手順を用いて、14 a をモルホリンとカップリングさせ、15 を得た。 $^1\text{H-NMR}$ 200 MHz (CD_3OD) : 3.07 - 3.52 (10H, m), 3.94 (3H, s), 4.62 (1H, dd, $J = 9\text{ Hz}$ および $J = 5\text{ Hz}$), 7.19 - 7.58 (6H, m), 7.76 - 7.82 (2H, m), 8.13 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$)

実施例 16

1 - [3 - (4 - アミノチエノ[3, 2c]ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[[(5 - ジメチルアミノ)ナフタレニル]スルホニル]アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メチルピペリジン塩酸塩 (16 b)

20

16 a . 3 - (4 - アミノチエノ[3, 2c]ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[[(5 - ジメチルアミノ)ナフタレニル]スルホニル]アミノ]プロピオン酸塩酸塩

14 a に関して記載した手順を用いて、3 h と (5 - ジメチルアミノナフタレニル)スルホニルクロリドをカップリングさせ、標題化合物 16 a を得た。TLC (シリカゲル、酢酸エチル/ピリジン/酢酸/水: 81/31/18/7) $r_f = 0.3$

16 b . 1 - [3 - (4 - アミノチエノ[3, 2c]ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[[(5 - ジメチルアミノ)ナフタレニル]スルホニル]アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メチルピペリジン塩酸塩

2 b に関して記載した手順を用いて、16 a を 4 - メチルピペリジンとカップリングさせ、標題化合物 16 b を得た。 $^1\text{H-NMR}$ 200 MHz (CD_3OD) : 0.1 - 3.3 (12H, m), 2.82 (3H, s), 3.53 - 4.28 (2H, m), 4.41 - 4.52 (1H, m), 7.02 - 7.58 (6H, m), 8.12 - 8.24 (2H, m), 8.40 - 8.51 (1H, m)

30

実施例 17

1 - [3 - (4 - アミノチエノ[3, 2c]ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[[(5 - ジメチルアミノ)ナフタレニル]スルホニル]アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - (メチルスルホニル)ピペラジン塩酸塩

2 b に関して記載した手順を用いて、16 a を 1 - メチルスルホニルピペラジンとカップリングさせ、標題化合物 17 を得た。 $^1\text{H-NMR}$ 200 MHz (CD_3OD) : 2.64 (3H, s), 2.83 (6H, s), 2.76 - 3.46 (10H, m), 4.50 (1H, dd, $J = 8\text{ Hz}$ および $J = 7\text{ Hz}$), 7.03 - 7.15 (2H, m), 7.25 (1H, br.s), 7.43 - 7.57 (3H, m), 8.14 - 8.20 (2H, m), 8.41 - 8.48 (1H, m)

40

実施例 18

1 - [3 - (4 - アミノチエノ[3, 2c]ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(7 - メトキシ - 2 - ナフタレニル)スルホニル)アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メチルピペリジン塩酸塩

2 b に関して記載した手順を用いて、14 a を 4 - メチルピペリジンとカップリングさせ、標題化合物 18 を得た。 $^1\text{H-NMR}$ 200 MHz (CD_3OD) : 0.1 - 3.3 (12H, m), 3.93 (3H, s), 3.65 - 4.17 (2H, m), 4.52 -

50

4.65 (1H, m), 7.09 - 7.87 (8H, m), 8.18 - 8.23 (1H, m)

実施例 19

1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(7 - メトキシ - 2 - ナフタレニル) スルホニル) アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - エチルピペリジン塩酸塩

2 b に関して記載した手順を用いて、14 a を 4 - エチルピペリジンとカップリングさせ、標題化合物 19 を得た。¹H - NMR 200 MHz (CD₃OD) : 0.1 - 3.3 (14H, m), 3.72 - 3.83 (1H, m), 3.93 および 3.94 (3H, 2 x s), 3.94 - 4.16 (1H, m), 4.52 - 4.63 (1H, m), 7.12 - 7.61 (6H, m), 7.76 - 7.85 (2H, m), 8.17 - 8.24 (1H, m)

10

実施例 20

1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[[(5 - ジメチルアミノ) ナフタレニル] スルホニル] アミノ] - 1 - オキソプロピル] モルホリン塩酸塩

2 b に関して記載した手順を用いて、16 a をモルホリンとカップリングさせ、標題化合物 20 を得た。¹H - NMR 200 MHz (CD₃OD) : 2.82 (6H, s), 2.99 - 3.46 (10H, m), 4.45 (1H, dd, J = 8 Hz および J = 7 Hz), 7.01 - 7.13 (2H, m), 7.24 (1H, br. s), 7.41 - 7.57 (3H, m), 8.14 - 8.19 (2H, m), 8.40 - 8.47 (1H, m)

20

実施例 21

1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(7 - メトキシ - 2 - ナフタレニル) スルホニル) アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - ホルミルピペラジン塩酸塩

2 b に関して記載した手順を用いて、14 a を 1 - ホルミルピペラジンとカップリングさせ、標題化合物 21 を得た。¹H - NMR 400 MHz (CD₃OD) : 2.81 - 3.68 (10H, m), 3.72 (3H, s), 4.66 (1H, dd, J = 6 Hz および J = 8 Hz), 7.08 - 7.10 (1H, m), 7.25 - 7.32 (3H, m), 7.49 (1H, d, J = 7 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 2 Hz および J = 9 Hz), 7.77 - 7.81 (2H, m), 7.92 および 7.98 (1H, 2 x s), 8.17 (1H, bs. s)

30

実施例 22

1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(7 - メトキシ - 2 - ナフタレニル) スルホニル) アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メトキシピペリジン塩酸塩 (22 b)

22 a. 4 - メトキシピペリジン塩酸塩

ジ - t - ブチルジカーボネート 5.8 g をテトラヒドロフラン 29 ml およびピリジン 7 ml 中の 4 - ヒドロキシピペリジン 3.13 g の溶液に添加した。室温 16 時間の後、混合物を濃縮し、トルエンと共沸した。残渣をテトラヒドロフラン 23 ml に溶解し、ヨウ化メチル 3.3 ml を添加した。この溶液に、水素化ナトリウム (60% 分散液) 1.2 g を少しずつ添加した。室温で 2 時間攪拌した後、メタノールを慎重に添加し、過剰の水素化ナトリウムを破壊した。反応混合物を真空下に濃縮した。水を添加し、pH を 4 とし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出液を乾燥 (MgSO₄) し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、トルエン / 酢酸エチル : 4 / 1) により、1 - Boc - 4 - メトキシピペリジン 2.7 g を得た。この化合物を 0 に冷却し、メタノール中 3 N の塩酸 30 ml を添加した。室温で 19 時間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、4 - メトキシピペリジン塩酸塩 2.4 g を得た。

40

¹H - NMR 200 MHz (CD₃OD) : 1.76 - 2.12 (4H, m), 3.03 - 3.61 (5H, m), 3.36 (3H, s)

50

2 2 b . 1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(7 - メトキシ - 2 - ナフタレニル) スルホニル) アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メトキシピペラジン塩酸塩

2 b に関して記載した手順を用いて、1 4 a を 2 2 a とカップリングさせ、標題化合物 2 2 b を得た。 $^1\text{H-NMR}$ 4 0 0 MHz (CD_3OD) : 1 . 8 2 - 1 . 6 2 (4 H , m) , 2 . 9 0 - 3 . 6 4 (7 H , m) , 3 . 2 1 および 3 . 2 2 (3 H , 2 x s) , 3 . 9 4 (3 H , s) , 4 . 5 9 - 4 . 6 4 (1 H , m) , 7 . 1 1 (1 H , d , J = 7 \text{ Hz }) , 7 . 2 5 - 7 . 3 4 (3 H , m) , 7 . 4 9 - 7 . 5 8 (2 H , m) , 7 . 7 7 - 7 . 8 2 (2 H , m) , 8 . 1 8 (1 H , b r . s)

実施例 2 3

1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(7 - メトキシ - 2 - ナフタレニル) スルホニル) アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] ピペラジン塩酸塩 (2 3 b)

2 3 a . 1 - (トリフルオロメチルスルホニル) ピペラジン塩酸塩

ジクロロメタン 1 0 m l 中の無水トリフルオロメタンスルホン酸 2 . 0 m l を - 7 8 でジクロロメタン 3 1 m l 中の Boc - ピペラジン 2 . 0 g およびトリエチルアミン 1 . 6 5 m l の攪拌溶液にゆっくり添加した。1 時間後、反応混合物を 0 に戻し、水に注ぎ込み、中和し、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン抽出液を 5 % NaHCO_3 で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、トルエン / 酢酸エチル : 9 / 1) により、1 - Boc - 4 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] ピペラジン 1 . 6 g を得た。この化合物 0 . 2 g を 0 に冷却し、メタノール中 3 N の塩酸 3 m l を添加した。室温で 1 9 時間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、1 - (トリフルオロメチル) スルホニル] ピペラジン塩酸塩 0 . 1 g を得た。 $^{19}\text{F-NMR}$ 1 8 8 MHz (CD_3OD) : - 7 6 . 6

2 3 b . 1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(7 - メトキシ - 2 - ナフタレニル) スルホニル) アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] ピペラジン塩酸塩

2 b に関して記載した手順を用いて、1 4 a を 2 3 a とカップリングさせ、標題化合物 2 3 b を得た。 $^{19}\text{F-NMR}$ 1 8 8 MHz (CD_3OD) : - 7 8 . 3

実施例 2 4

1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(7 - メトキシ - 2 - ナフタレニル) スルホニル) アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メチルピペラジン二塩酸塩

2 b に関して記載した手順を用いて、1 4 a を 1 - メチルピペラジンとカップリングさせ、標題化合物 2 4 を得た。 $^1\text{H-NMR}$ 4 0 0 MHz (CD_3OD) : 1 . 9 9 - 2 . 5 1 (4 H , m) , 2 . 2 3 (3 H , s) , 3 . 1 2 - 3 . 7 2 (6 H , m) , 3 . 9 4 (3 H , s) , 4 . 6 3 (1 H , d d , J = 5 \text{ Hz } および J = 9 \text{ Hz }) , 7 . 1 8 (1 H , d , J = 7 \text{ Hz }) , 7 . 2 6 - 7 . 3 1 (2 H , m) , 7 . 3 9 (1 H , s) , 7 . 4 6 (1 H , d , J = 7 \text{ Hz }) , 7 . 5 6 (1 H , d d , J = 2 \text{ Hz } および J = 9 \text{ Hz }) , 7 . 7 8 - 7 . 8 2 (2 H , m) , 8 . 1 5 (1 H , d , J = 2 \text{ Hz })

実施例 2 5

1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(7 - メトキシ - 2 - ナフタレニル) スルホニル) アミノ] - 1 - オキソプロピル] チオモルホリン塩酸塩

2 b に関して記載した手順を用いて、1 4 a をチオモルホリンとカップリングさせ、標題化合物 2 5 を得た。 $^1\text{H-NMR}$ 4 0 0 MHz (CDCl_3) : 1 . 8 7 - 2 . 4 1 (4 H , m) , 3 . 0 3 - 3 . 7 5 (6 H , m) , 3 . 9 5 (3 H , s) , 4 . 5 6 (1 H , d d , J = 5 \text{ Hz } および J = 8 \text{ Hz }) , 6 . 9 4 (1 H , d , J = 7 \text{ Hz }) , 7 . 2 1 (1 H , d , J = 3 \text{ Hz }) , 7 . 2 8 - 7 . 3 5 (2 H , m) , 7 . 5 7 (1 H , d , J = 6 \text{ Hz }) , 7 . 6 3 (1 H , d d , J = 2 \text{ Hz } および J = 9 \text{ Hz }) , 7 . 7 6 - 7 . 8

10

20

30

40

50

4 (2H, m), 8.25 (1H, bs)

実施例 26

3 - (4 - アミノチエノ [3, 2c] ピリジン - 2 - イル) - N - (2 - メトキシエチル) - 2 - [[(7 - メトキシ - 2 - ナフタレニル) スルホニル) アミノ] - N - メチルプロパンアミド塩酸塩

2b に関して記載した手順を用いて、14a を N - メチル - 2 - メトキシエチルアミンとカップリングさせ、標題化合物 26 を得た。¹H - NMR 400 MHz (CD₃OD) : 2.73 および 2.98 (3H, 2x s), 3.08 および 3.28 (3H, 2x s), 2.85 - 3.48 (5H, m), 3.91 (3H, s), 4.01 - 4.27 (1H, m), 4.56 - 4.76 (1H, m), 6.89 - 7.02 (1H, m), 7.16 - 7.78 (7H, m), 8.04 - 8.19 (1H, m)

10

実施例 27

1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3, 2c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(7 - メトキシ - 2 - ナフタレニル) スルホニル) アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - (1 - オキソエチル) ピペリジン塩酸塩

2b に関して記載した手順を用いて、14a を 4 - (1 - オキソエチル) ピペリジンとカップリングさせ、標題化合物 27 を得た。¹H - NMR 400 MHz (CD₃OD) : 0.52 - 0.72 (1H, m), 0.97 - 1.18 (1H, m), 1.53 - 1.71 (2H, m), 1.92 および 1.98 (3H, 2x s), 2.04 - 2.56 (2H, m), 2.76 - 2.92 (1H, m), 3.08 - 3.28 (2H, m), 3.73 - 4.05 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.57 - 4.63 (1H, m), 7.09 (1H, d, J = 7 Hz), 7.23 - 7.35 (3H, m), 7.53 - 7.60 (2H, m), 7.75 - 7.86 (2H, m), 8.17 および 8.22 (1H, 2x br. s)

20

実施例 28

1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3, 2c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(7 - メトキシ - 2 - ナフタレニル) スルホニル) アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メチレンピペリジン塩酸塩 (28b)

28a . 4 - メチレンピペリジン塩酸塩

ジ - t - ブチルジカーボネート 6 g、4 - ピペリドン - 水合物塩酸塩 2 g およびピリジン 6.3 ml をテトラヒドロフラン 25 ml に溶解した。室温で 4 日間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、水を添加し、pH を 3 とし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出液を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濃縮した。この残渣 (0.6 g) を J. Am. Chem. Soc. 101, 7032 (1979) に記載の手順を用いて Boc - 4 - メチレンピペリジンに変換した。Boc - 4 - メチレンピペリジンをメタノール中 3 N の塩酸に溶解し、室温で 19 時間攪拌した。蒸発させて、標題化合物 28a を 0.24 g 得た。¹H - NMR 200 MHz (CDCl₃) : 2.57 (4H, br. s), 3.22 (4H, br. s), 4.88 (2H, s)

30

28b . 1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3, 2c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(7 - メトキシ - 2 - ナフタレニル) スルホニル) アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メチレンピペリジン塩酸塩

40

2b に関して記載した手順を用いて、14a を 28a とカップリングさせ、標題化合物 28b を得た。¹H - NMR 400 MHz (DMSO-d₆) : 1.55 - 2.04 (4H, m), 2.89 - 3.5 (6H, m), 3.88 (3H, s), 4.49 - 4.67 (3H, m), 7.43 - 7.78 (8H, m), 8.09 (1H, 2x br. s)

実施例 29

2 - [[3 - (4 - アミノチエノ [3, 2c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(7 - メトキシ - 2 - ナフタレニル) スルホニル) アミノ] - 1 - オキソプロピル (シクロプロピル) アミノ] 酢酸エチルエステル塩酸塩

2b に関して記載した手順を用いて、14a を [(シクロプロピル) アミノ] 酢酸エチル

50

エステルとカップリングさせ、標題化合物 29 を得た。[(シクロプロピル) アミノ] 酢酸エチルエステルは J. T. Suh 等 (J. Med. Chem. 28, 57 - 66 (1985)) の記載した手順を用いてシクロプロピルブロミドとグリシンエチルエステルから調製した。¹H - NMR 400 MHz (CD₃OD) : 0.76 - 1.12 (4H, m), 1.24 (3H, t, J = 7 Hz), 2.93 - 3.02 (2H, m), 3.28 - 3.36 (1H, m), 3.84 および 4.20 (2H, ABq, J = 17 Hz), 3.93 (3H, s), 4.14 (2H, q, J = 7 Hz), 5.10 (1H, dd, J = 4 Hz および J = 10 Hz), 6.86 (1H, d, J = 6 Hz), 7.15 - 7.70 (7H, m), 8.05 (1H, s)

実施例 30

1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[[1 - (1 R , 4 S) - (7 , 7 - ジメチル - 2 - オキソビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 1 - イル) メチル] スルホニル] アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メチルピペリジン塩酸塩 (30 b)

30 a . 1 , 1 - ジメチルエチル 1 - [(4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) メチル] - 2 - オキソ - 2 - オキソ - 2 - [1 - (4 - メチルピペリジニル)] エチルカルバメート

5a に関して記載した手順を用いた。アミノ酸 3 g を t - ブチルオキシカルバメート基で保護し、その後、4 - メチルピペリジンとカップリングさせ、標題化合物 30 a を得た。

¹H - NMR 200 MHz (CDCl₃) : 0.1 - 3.4 (12H, m), 1.40 (9H, s), 3.78 - 3.95 (1H, m), 4.42 - 4.56 (1H, m), 4.87 - 4.97 (1H, m), 7.04 - 7.11 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 7 Hz)

30 b . 1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[[1 - (1 R , 4 S) - (7 , 7 - ジメチル - 2 - オキソビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 1 - イル) メチル] スルホニル] アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メチルピペリジン塩酸塩

ジクロロメタン 2.2 ml 中 82 mg の 30 a に、トリフルオロ酢酸 2.2 ml を添加した。室温で 1 時間攪拌した後、反応混合物を濃縮しトルエンとともに共沸した。残渣をジクロロメタン 3 ml およびトリエチルアミン 0.12 ml 中に溶解し、0 に冷却し、(-) カンファー - 10 - スルホニルクロリド 55 mg を添加した。室温で 16 時間攪拌した後、水を添加し、pH を 8 - 9 とし、混合物をジクロロメタンで抽出した。抽出液を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濃縮した。シリカゲル上で精製 (ジクロロメタン / メタノール : 9 / 1) し、遊離の塩基を得た。1 当量の塩酸を添加し、凍結乾燥し、標題化合物 30 b 58 mg を得た。¹H - NMR 200 MHz (CD₃OD) : 0.1 - 3.5 (28H, m), 3.93 - 4.16 (1H, m), 4.37 - 4.58 (1H, m), 7.39 - 7.48 (1H, m), 7.58 - 7.73 (2H, m)

実施例 31

1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(3 , 4 - ジヒドロ - 2 , 2 , 5 , 7 , 8 - ペンタメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 6 - イル) スルホニル] アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メチルピペリジン塩酸塩

30 b に記載した手順を使用して、30 a と (3 , 4 - ジヒドロ - 2 , 2 , 5 , 7 , 8 - ペンタメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 6 - イル) スルホニルクロリドとを結合させて、標題化合物 31 を得た。¹H - NMR 200 MHz (CD₃OD) : 0.1 ~ 1.6 (14H, m), 1.82 (2H, t, J = 7 Hz), 2.02 ~ 3.3 (15H, m), 3.45 ~ 3.75 (1H, m), 4.11 - 4.48 (2H, m), 7.25 ~ 7.32 (1H, m), 7.44 ~ 7.63 (2H, m)。

実施例 32

1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(2 - ジベンゾフラニル) スルホニル] アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メチルピペリジン塩

10

20

30

40

50

酸塩

30 bに記載した手順を使用して、30 aと(2-ジベンゾフランイル)スルホニルクロリドとを結合させて、標題化合物32を得た。¹H-NMR 200 MHz (CD₃OD) : 0.1~0.75 (5H, m)、1.25~1.56 (3H, m)、1.92~2.50 (1H, m)、2.71~3.3 (3H, m)、3.75~4.23 (2H, m)、4.54~4.69 (1H, m)、6.99~7.05 (1H, m)、7.29~7.48 (6H, m)、7.86~8.09 (2H, m)、8.37~8.42 (1H, m)。

実施例33

1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[2 - [5 - (2 - ピリジニル) チエニル] スルホニル] アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メチルピペリジン塩酸塩

10

30 bに記載した手順を使用して、30 aと[5-(2-ピリジニル)チエニル]スルホニルクロリドとを結合させて、標題化合物33を得た。¹H-NMR 200 MHz (CD₃OD) : 0.05~1.69 (8H, m)、2.25~2.60 (1H, m)、2.85~3.41 (3H, m)、3.78~4.00 (1H, m)、4.17~4.37 (1H, m)、4.59~4.72 (1H, m)、7.13~7.22 (1H, m)、7.29~7.60 (5H, m)、7.82~7.88 (2H, m)、8.47~8.55 (1H, m)。

実施例34

1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ナフタレニル) スルホニル] - アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メチルピペリジン塩酸塩 (3 4 b)

20

34 a. 2 - (6 , 7 - ジメトキシナフタレニル) スルホニルクロリド

2 - (6 , 7 - ジヒドロキシナフタレニル) スルホン酸をメチル化し (J . O r g . C h e m . 5 7 , 2 6 3 1 (1 9 9 2)) 、 続い て 塩 化 チ オ ニ ル (H e l . C h i m . A c t a 1 7 6 , 1 6 5 3 (1 9 5 9)) を 用 い 、 指 示 し た 文 献 に 記 載 さ れ る 手 順 に 従 い 処 理 し て 、 標 題 化 合 物 3 4 a を 得 た 。 融 点 : 1 1 1 ~ 1 1 5 。

3 4 b . 1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ナフタレニル) スルホニル] アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メチルピペリジン塩酸塩

30

30 bに記載した手順を使用して、30 aと34 aとを結合させて、標題化合物34 bを得た。¹H-NMR 200 MHz (CD₃OD) : 0.05~1.58 (8H, m)、1.88~3.3 (4H, m)、3.72~4.19 (2H, m)、3.97 (3H, s)、3.98および3.99 (3H, 2x s)、4.48~4.64 (1H, m)、7.26~7.32 (3H, m)、7.46~7.79 (4H, m)、8.12 (1H, d, J = 2 Hz)。

実施例35

1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[2 - [5 - (3 - イソオキサゾリル) チエニル] スルホニル] アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メチルピペリジン塩酸塩

40

30 bに記載した手順を使用して、30 aと[5-(3-イソオキサゾリル)チエニル]スルホニルクロリドとを結合させて、標題化合物35を得た。¹H-NMR 200 MHz (CD₃OD) : 0.05~1.75 (8H, m)、2.25~2.64 (1H, m)、2.84~3.40 (3H, m)、3.79~4.02 (1H, m)、4.18~4.39 (1H, m)、4.61~4.74 (1H, m)、6.75~6.79 (1H, m)、7.14~7.20 (1H, m)、7.38~7.61 (4H, m)、8.46 (1H, d, J = 2 Hz)。

実施例36

1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(4 , 6 - ジメトキシ - 2 - ナフタレニル) スルホニル] アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メ

50

チルピペリジン塩酸塩 (36b)

36a. (4,6-ジメトキシ-2-ナフタレニル)スルホニルクロリド

(4,6-ジヒドロキシ-2-ナフタレニル)スルホン酸をメチル化して(J. Org. Chem. 57, 2631 (1992))、続いてオキシ塩化リン(J. Am. Chem. Soc. 74, 2006 (1952))を用い、指示した文献に記載される手順に従って処理して、標題化合物36aを得た。融点: 133.9 ~ 134.5。

36b. 1-[3-(4-アミノチエノ[3,2c]ピリジン-2-イル)-2-[[(4,6-ジメトキシ-2-ナフタレニル)スルホニル]アミノ]-1-オキソプロピル]-4-メチルピペリジン塩酸塩

30bに記載した手順を使用して、30aと36aとを結合させて、標題化合物36bを得た。¹H-NMR 200 MHz (CD₃OD) : 0.0 ~ 3.3 (12H, m)、3.60 ~ 3.76 (1H, m)、3.93および3.94 (3H, 2x s)、4.04 (3H, s)、3.97 ~ 4.18 (1H, m)、4.44 ~ 4.60 (1H, m)、7.04 ~ 7.57 (6H, m)、7.78 ~ 7.87 (2H, m)。

実施例37

1-[3-(4-アミノ-7-イソキノリニル)-2-[[(7-メトキシ-2-ナフタレニル)スルホニル]アミノ]-1-オキソプロピル]-4-メチルピペリジン塩酸塩 (37i)

37a. 7-ブロモイソキノリンN-オキシド塩酸塩

化合物37aを、1aに記載した手順を使用して、7-ブロモイソキノリン(Tyson. F. L., J. Am. Chem. Soc. 61, 183 (1939)、この手順からは7-ブロモイソキノリンと5-ブロモイソキノリンの混合物を得た)から調製した。標題化合物には、5-ブロモイソキノリンN-オキシド塩酸塩が混入した。融点107.0 ~ 112.5。

37b. 7-ブロモ-1-クロロイソキノリン

化合物37bを、1bに記載した手順を使用して37aから調製した。¹H-NMR 200 MHz (CDCl₃) : 7.57 ~ 7.88 (3H, m)、8.32 (1H, d, J = 6 Hz)、8.51 ~ 8.54 (1H, m)。

37c. 7-ブロモ-1-フェノキシイソキノリン

化合物37cを、1cに記載した手順を使用して37bから調製した。¹H-NMR 200 MHz (CDCl₃) : 6.76 ~ 6.97 (2H, m)、7.18 ~ 8.09 (7H, m)、8.60 ~ 8.64 (1H, m)。

37d. 1-アミノ-7-ブロモイソキノリン

化合物37dを、1dに記載した手順を使用して37cから調製した。¹H-NMR 200 MHz (CDCl₃) : 5.1 (2H, br. s)、7.03 (1H, dd, J = 6 Hz および J = 1 Hz)、7.59 (1H, d, J = 9 Hz)、7.70 (1H, dd, J = 9 Hz および J = 2 Hz)、7.95 ~ 8.00 (2H, m)。

37e. N-(7-ブロモ-1-イソキノリニル)ベンズアミド

化合物37eを、1eに記載した手順を使用して37dから調製した。¹H-NMR 200 MHz (CDCl₃) : 6.98 (1H, d, J = 6 Hz)、7.37 ~ 7.57 (6H, m)、8.41 ~ 8.48 (2H, m)、9.14 (1H, d, J = 2 Hz)。

37f. N-[7-(ヒドロキシメチル)-1-イソキノリニル]ベンズアミド

N-(7-ホルミルイソキノリニル)ベンズアミドを、1fに記載した手順を使用して37eから調製したが、カラムクロマトグラフィーを使用した精製は行わなかった。この粗アルデヒドを、1gに記載した手順を使用して標題化合物に転換し、その後シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(トルエン/酢酸エチル: 2/1)により精製した。融点137.5 ~ 139.0。

37g. [[1-(ベンゾイルアミノ)-7-イソキノリニル]メチル][[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニルアミノ]プロパン二酸ジエチルエステル

化合物37gを、1hに記載した手順を使用して37fから調製した。融点190.5 ~

10

20

30

40

50

193.0。

37h. 2-アミノ-3-(1-アミノ-7-イソキノリニル)プロピオン酸二塩酸塩

化合物37hを、1iに記載した手順に従って37gから調製した。¹H-NMR 200 MHz (D₂O) : 3.34~3.52 (2H, m)、4.29 (1H, dd, J = 6 Hz および J = 7 Hz)、7.13 (1H, dd, J = 7 Hz および J = 1 Hz)、7.43 (1H, d, J = 7 Hz)、7.82 (2H, br. s)、8.05 (1H, br. s)。

37i. 2-アミノ-3-(1-アミノ-7-イソキノリニル)プロピオン酸メチルエステル二塩酸塩

化合物37iを、1jに記載した手順を使用して37hから調製した。¹H-NMR 200 MHz (CD₃OD) : 3.38~3.60 (2H, m)、3.80 (3H, s)、4.52 (1H, t, J = 7 Hz)、7.25 (1H, dd, J = 7 Hz および J = 1 Hz)、7.59 (1H, d, J = 7 Hz)、7.87~7.99 (2H, m)、8.48 (1H, br. s)。

37j. 1-[3-(1-アミノ-7-イソキノリニル)-2-[[7-メトキシ-2-ナフタレニル]スルホニル]アミノ]-1-オキソプロピル]-4-メチルピペリジン塩酸塩

11aに記載した手順を使用して、メチルエステル37iと化合物12aとから、3-(1-アミノ-7-イソキノリニル)-2-[[7-メトキシ-2-ナフタレニル]スルホニル)アミノ]プロピオン酸メチルエステルを得た。このエステルをけん化した後、4に記載した手順を使用して4-メチルピペリジンと結合させて37を得た。¹H-NMR 200 MHz (CD₃OD) : -0.20~0.77 (5H, m)、1.22~1.58 (3H, m)、1.73~3.20 (4H, m)、3.65~4.19 (2H, m)、3.93 (3H, s)、4.53~4.68 (1H, m)、7.00~7.06 (1H, m)、7.23~7.31 (2H, m)、7.43~7.51 (2H, m)、7.56~8.15 (6H, m)。

実施例38

(3S)-4-[[1-[(1-アミノ-7-イソキノリニル)メチル]-2-オキソ-2-(1-ピペリジニル)エチル]アミノ]-3-[[4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニル]スルホニル]アミノ]-4-オキソ-ブタン酸-1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩

5aに記載した手順を使用して、アミノ酸37hから1,1-ジメチルエチル[1-[(1-アミノ-7-イソキノリニル)メチル]-2-オキソ-2-(1-ピペリジニル)エチルカルバメートを得た。この化合物を脱保護して、実施例8に記載した手順を使用し、(2S)-2-[[4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニル]スルホニル]ブタン二酸-4-(1,1-ジメチルエチル)エステルと結合させて、標題化合物をジアステレオマー混合物(1:1)として得た。¹H-NMR 200 MHz (CD₃OD) 1.30 および 1.33 (9H, 2x s)、1.38~1.68 (6H, m)、2.12 および 2.14 (3H, 2x s)、2.25~2.43 (2H, m)、2.52 (3H, s)、2.61 (3H, s)、2.90~3.56 (6H, m)、3.81 および 3.86 (3H, 2x s)、3.92~4.10 (1H, m)、5.16~5.23 (1H, m)、6.72 および 6.75 (1H, 2x s)、7.18~7.24 (1H, m)、7.51~7.56 (1H, m)、7.74~7.88 (2H, m)、8.23 および 8.26 (1H, 2x s)。

実施例39

式(I d)の化合物のn=0、X=S、R¹Y=R¹C(O)、R⁴=Hの場合の固相合成(表39)

39a. N-(4-チエノ[3,2c]ピリジニル)アセチルアミド

無水酢酸4.1gを、5.0gの3bをピリジン100mlに溶解した溶液に室温に加え、この溶液を125で2.5時間加熱した。ピリジンを蒸発させ、粗生成物にトルエン

10

20

30

40

50

を加えて4回共蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムのクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール 95:5）にかけて4.7gの39aを得た。¹H-NMR 200 MHz (CD₃OD) : 2.26 (3H, s)、7.49 (1H, d, J = 6 Hz)、7.70 (1H, d, J = 6 Hz)、7.86 (1H, d, J = 6 Hz)、8.21 (1H, d, J = 6 Hz)。

39b. N-(2-ホルミルチエノ[3,2c]ピリジン-4-イル)アセチルアミド
3dに記載した手順を使用して39aから39bを調製した。¹H-NMR 200 MHz (CD₃OD/CDCl₃ 9:1) : 2.33 (3H, s)、7.72 (1H, d)、8.30 (1H, s)、8.32 (1H, d)、10.10 (1H, s)。

39c. N-[(4-(アセチルアミノ)チエノ[3,2c]ピリジン-2-イル)メチル]-グリシンメチルエステル

1.7gの39bを、80mlのジオキサン/メタノール(1:1 v/v)に溶解した。この溶液に、グリシンメチルエステル塩酸塩1.0gとN,N-ジイソプロピルエチルアミン1.1gのメタノール溶液を加えた。この反応混合物を60℃で1時間加熱して、次にメタノールを加えて3回共蒸発させた。アルデヒドの変換は、生成したイミンのNMRで確認した。¹H-NMR 200 MHz (CD₃OD) : 2.30 (3H, s)、3.79 (3H, s)、4.48 (2H, s)、7.75 (1H, d)、7.85 (1H, s)、8.25 (1H, d)、8.60 (1H, s)。このイミンをメタノール40mlに溶解して、水素化ホウ素ナトリウムを1.4gの量まで少量ずつ加えてアミンに還元した。この反応混合物を酢酸で中和して、溶媒を蒸発させ、残渣にトルエンを加えて共蒸発させた。粗生成物をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーにかけ(トルエン/エタノール9:1)、0.55gの39cを得た。¹H-NMR 200 MHz (CD₃OD) : 2.26 (3H, s)、3.47 (2H, s)、3.70 (3H, s)、4.14 (2H, s)、7.32 (1H, s)、7.79 (1H, d)、8.19 (1H, d)。

39d. N,N-[(t-ブチルオキシカルボニル)[(4-(アセチルアミノ)チエノ[3,2c]ピリジン-2-イル)メチル]-グリシンメチルエステル

5aに記載した手順を使用して、39cから39dを調製した。¹H-NMR 200 MHz (CD₃OD) : 1.47 (9H, s)、2.25 (3H, s)、3.69 (3H, s)、4.02 (2H, m)、4.78 (2H, m)、7.37 (1H, m)、7.79 (1H, m)、8.20 (1H, m)。

39e. N,N-[(t-ブチルオキシカルボニル)[(4-アセチルアミノ)チエノ[3,2c]ピリジン-2-イル)メチル]-グリシン

化合物39dを、反応に3時間かけたことを除けば、2aに記載のようにしてけん化した。化合物39eを、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール 7:3）で単離した。¹H-NMR 200 MHz (CD₃OD) : 1.48 (9H, s)、2.25 (3H, s)、3.84 (2H, m)、4.76 (2H, m)、7.33 (1H, m)、7.77 (1H, m)、8.16 (1H, m)。

39f. カイザーオキシム樹脂と酸39eの誘導体化

2.36gの39eに乾燥N,N-ジメチルホルムアミドを加えて2回共蒸発させ、続いて25mlのジクロロメタン/N,N-ジメチルホルムアミド(3:2 v/v)に溶解した。N-ヒドロキシベンゾトリアゾール1.06gを加え、得られた溶液をカイザーオキシム樹脂(1.1mmol/g)1.42gに加えた。ジイソプロピルカルボジイミド1.22mlを加えた後に、懸濁液を室温で終夜振盪した。樹脂をろ過して、ジクロロメタン/N,N-ジメチルホルムアミド(3:2 v/v)およびN,N-ジメチルホルムアミドで洗浄した。2-プロパノールとジクロロメタンとを交互に加えて(各3回)さらに洗浄した。未反応オキシム基を、無水酢酸/N,N-ジイソプロピルエチルアミン/N,N-ジメチルホルムアミド(3:1:12 v/v/v)の混合物35mlで30分間室温で樹脂を処理することでキャップした。処理した樹脂をろ過して、N,N-ジメチルホルムアミド、2-プロパノールおよびジクロロメタンで洗浄した(各3回)。得られた樹脂を減圧下で乾燥して、1.9gの39fを得た。

10

20

30

40

50

39g . 1 - [2 - [[(4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) メチル] [ベンゾイル] アミノ] - 1 - オキソエチル] - 4 - メチルピペリジン (式 (I d) の化合物の、 $n = 0$ 、 $X = S$ 、 $R^1 Y =$ ベンゾイル、 $R^4 = H$ 、 $NR^7 R^8 = 4 -$ メチルピペリジニルの場合)

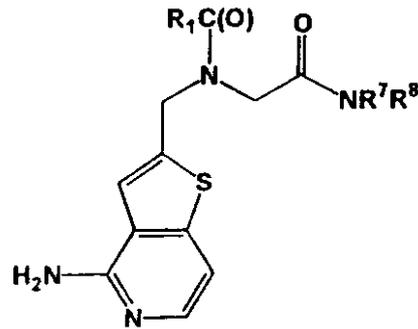
290mgの39fを、25vol%のトリフルオロ酢酸のジクロロメタン溶液6mlを用いて、30分間室温で処理した。この樹脂をろ過して、ジクロロメタン、2-プロパノールおよびジクロロメタンで洗浄した。この樹脂をN,N-ジイソプロピルエチルアミン150 μ lを含むジクロロメタン/N,N-ジメチルホルムアミド(3:2 v/v)6mlで3回洗浄して、直ちにN,N-ジイソプロピルエチルアミン150 μ lとプロモトリピロリジノホスホニウムのヘキサフルオロリン酸塩(PyBrop)400mgとを含むジクロロメタン/N,N-ジメチルホルムアミド(3:2 v/v)6mlに安息香酸105mgを溶解したものと反応させた。懸濁液を90分間室温で振盪した。樹脂をろ過した後、ジクロロメタン/1-メチル-2-ピロリジノン(3:2 v/v)で洗浄して、続いて1-メチル-2-ピロリジノンと、2-プロパノールと、1-メチル-2-ピロリジノンで洗浄した。反応が終了していなかったことが分かった(クロラニル試験)。樹脂を、N,N-ジイソプロピルエチルアミン150 μ lとPyBrop400mgとを含むジクロロメタン/N,N-ジメチルホルムアミド(3:2 v/v)6mlに安息香酸105mgを溶解したものと反応させた。得られた懸濁液を60分間室温で振盪した。樹脂をろ過して、ジクロロメタン/1-メチル-2-ピロリジノン(3:2 v/v)で洗浄し、続いて1-メチル-2-ピロリジノンと、2-プロパノールと、1-メチル-2-ピロリジノンで洗浄した。クロラニル試験から、完全に反応が進行したことが分かった。樹脂34mgを、0.5Mの4-メチルピペリジン溶液を蒸留テトラヒドロフラン中に含む溶液1mlに懸濁し、室温で16時間振盪した。樹脂をろ過して、ジクロロメタンとメタノールで洗浄した。液を回収し、乾燥するまで濃縮した。残渣をエチレンジアミン/エタノール(1:1 v/v)1mlに溶解して、室温で16時間振盪した。反応混合物を乾燥するまで蒸発させた。その残渣をジクロロメタンに溶解して、シリカゲルカラムを使用したジクロロメタン/メタノール=95/5 v/v ジクロロメタン/メタノール=9/1 v/vによる勾配溶出を行った。UV陽性分画を採取して、乾燥するまで蒸発させ、7mgの39gを得た。

表39

式(I d)の化合物の $n = 0$ 、 $X = S$ 、 $R^1 Y = R^1 C(O)$ 、 $R^4 = H$ の場合の固相合成
 実施例39gに記載した手順を使用して、表39の $R^1 C(O)$ に対応する構造 $R^1 C(O)OH$ のカルボン酸を、誘導体化樹脂39fと結合させた。得られた樹脂の34mgを、表39に記載した NHR_7R_8 の構造のアミンで処理した。3,4-ジメトキシアニリン、5-アミノインダン、または4-アミノピフェニルをアミンとして使用した場合は、樹脂を2%酢酸を含む0.5Mのアミンの蒸留テトラヒドロフラン溶液1ml中に懸濁し、3日間振盪した。試料の生成は、39gに記載したように行った。

すべての化合物はSupelcosil LC-18-DBカラムを用いた逆相液体クロマトグラフィーで以下の条件を使用して特性決定した：流速：1.0ml/分；緩衝液A：水、B：アセトニトリル/水(9:1 v/v)、C：0.5Mリン酸緩衝液pH=2.1；勾配：0 45分 75% A - 5% B - 20% C 15% A - 65% B - 20% C。UV検出210nm。保持時間を、分の単位で表39に示す。

表 39 : 実施例 39 の RP-HPLC 保持時間



$R^1C(O)$ / R^7R^8N						
	23.2	25.8	28.6	32.9	18.4	24.6
	25.5	27.6	30.2	34.7	20.9	26.5
	15.6	18.0	21.1	24.4	11.3	16.7
	29.5	31.3	33.5	38.4	25.2	30.2
	31.0	32.7	35.1	39.4	27.3	31.9
	26.2	28.2	30.9	34.6	22.2	27.3
	35.0	35.7	38.5	43.0	34.7	35.5
	38.6	39.4	41.6	45.7	35.6	39.0

実施例 40

(S) - [[1 - (2 - [[(1 - アミノ - 6 - イソキノリニル) カルボニル] アミノ] - 1 - オキソプロピル) ピペリジン - 4 - イル] オキシ] 酢酸塩酸塩

40 a . [1 - (ベンゾイルアミノ) - 6 - イソキノリニル] カルボン酸

亜塩素酸ナトリウム 400 mg とリン酸二水素ナトリウム 80 mg とを水 2.5 ml とジメチルスルホキシド 2.5 ml に溶解して冷却浴で攪拌する溶液に、室温で N - (6 - ホルミル - 1 - イソキノリニル) ベンズアミド (1 f) 510 mg をジメチルスルホキシド 2.5 ml に溶解した溶液を滴下した。室温で 16 時間後に、亜塩素酸ナトリウム 170 mg を水 0.5 ml とジメチルスルホキシド 1.0 ml に溶解した溶液を加えて、室温で

10

20

30

40

50

さらに6時間攪拌した。次に水100mlを加え、2N塩酸を用いてpHを3に調整し、得られた懸濁液を5で16時間保存した。その沈殿を採取して、標題化合物450mgを得た。

TLC: Rf = 0.8、シリカゲル、酢酸エチル/ピリジン/酢酸/水: 63/20/6/11 v/v/v/v。

40b. (1-アミノ-6-イソキノリニル)カルボン酸塩酸塩

[1-(ベンゾイルアミノ)-6-イソキノリニル]カルボン酸445mgと、酢酸10mlと、4N塩酸20mlとの混合物を100で1日間加熱した。その反応混合物を濃縮し、0.5N塩酸を加えて共蒸発させた。得られた残渣に、ジエチルエーテルを加えて粉砕して、標題化合物341mgを得た。¹H-NMR 200MHz (CD₃OD) : 7.35 (1H, dd, J = 1HzおよびJ = 7Hz)、7.63 (1H, d, J = 7Hz)、8.30 (1H, dd, J = 2HzおよびJ = 8Hz)、8.49 - 8.57 (2H, m)。

10

40c. t-ブチル(S)-[[1-(2-アミノ-1-オキソプロピル)ピペリジン-4-イル]オキシ]酢酸塩酸塩

ベンジル(S)-[2-[4-(t-ブチルオキシカルボニル)メトキシ]ピペリジン-1-イル]-1-メチル-2-オキソエチル]カルバミン酸塩4.7g (J. Med. Chem. 35, 4393 (1992)およびEP0505868号に記載されるようにZ-L-Ala-OHから調製した)をメタノール80mlに含む溶液に、2N塩酸5mlおよびパラジウム担持炭素(10%)0.5gを加えて、混合物を大気圧で水素化した。2時間後に混合物をろ過し、ろ液を濃縮して、標題化合物3.3gを得た。

20

TLC: Rf = 0.3、シリカゲル、酢酸エチル/ピリジン/酢酸/水: 63/20/6/11 v/v/v/v。

40d. t-ブチル(S)-[[1-(2-[[1-(1-アミノ-6-イソキノリニル)カルボニル]アミノ]-1-オキソプロピル)ピペリジン-4-イル]オキシ]酢酸

(1-アミノ-6-イソキノリニル)カルボン酸塩酸塩0.33gをN,N-ジメチルホルムアミド20mlに溶解した溶液に、ヒドロキシベンゾトリアゾール0.34gと、N-メチルモルホリン0.504mlと、t-ブチル(S)-[[1-(2-アミノ-1-オキソプロピル)ピペリジン-4-イル]オキシ]酢酸塩酸塩0.525gと、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチル1カルボジイミド0.425gとを加えた。室温で3日間攪拌後、この混合物を濃縮した。ジクロロメタンと1%炭酸水素ナトリウム水溶液を残渣に加えて、その有機層を分離させた。水層をジクロロメタンで4回洗浄して、有機相を合わせたものを乾燥し(硫酸ナトリウム)、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール: 10/1 v/vの後に、シリカゲル、酢酸エチル/メタノール: 10/1 v/vを用いて精製)で精製して、標題化合物0.619gを得た。

30

TLC: Rf = 0.4、シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール: 10/1 v/v。

40e. (S)-[[1-(2-[[1-(1-アミノ-6-イソキノリニル)カルボニル]アミノ]-1-オキソプロピル)ピペリジン-4-イル]オキシ]酢酸塩酸塩

t-ブチル(S)-[[1-(2-[[1-(1-アミノ-6-イソキノリニル)カルボニル]アミノ]-1-オキソプロピル)ピペリジン-4-イル]オキシ]酢酸594mgをジオキササン8mlに溶解した溶液に、36%塩酸3mlを加えて室温で2時間攪拌した。この溶液を濃縮して、残渣にジエチルエーテルを加えて粉砕し、標題化合物560mgを得た。HPLC Supelcosil LC-18-DBカラムに勾配溶離系として20%A/80%Bから20%A/20%B/60%Cを40分間使用し、流速0.25ml/分とした(A: 0.5Mリン酸緩衝液pH2.1、B: 水、Cアセトニトリル/水 3/2 v/v)。Rt = 22.4分。

40

実施例41

エチル(S)-[[1-(2-[[1-(1-アミノ-6-イソキノリニル)カルボニル]アミノ]-1-オキソプロピル)ピペリジン-4-イル]オキシ]酢酸塩酸塩

50

(S) - [[1 - (2 - [[(1 - アミノ - 6 - イソキノリニル) カルボニル] アミノ] - 1 - オキソプロピル) ピペリジン - 4 - イル] オキシ] 酢酸塩酸塩 394 mg をエタノール 10 ml に含む 0 の溶液を攪拌しながら、これに硫酸 (95 ~ 98 %) 0.55 ml を加えた。反応混合物を室温まで上昇させ、2 時間後に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 5 ml と、ブライン 20 ml と、5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液 20 ml と、ジクロロメタン 40 ml とを加えた。有機層を分離させて、水層をジクロロメタンで 3 回抽出した。これらの有機相を合わせたものを、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン : エタノール = 9 : 1) を使用して精製し、凍結乾燥 (t - ブタノール / 塩酸) して、標題化合物 265 mg を得た。

Rt = 27.1 分、HPLC Supelcosil LC-18-DB カラムに勾配分離系 20% A / 80% B から 20% A / 20% B / 60% C を 40 分間流速 0.25 ml / 分で使用 (A : 0.5 M リン酸緩衝液 pH 2.1、B : 水、C : アセトニトリル / 水 3 / 2 v / v)。

実施例 42

1 - [3 - (4 - アミノフロ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(7 - メトキシ - 2 - ナフタレニル) スルホニル] アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メチルピペリジン塩酸塩 (42h)

42a. 4 - アミノフロ [3 , 2 c] ピリジン

液体アンモニア (150 ml) を、金属容器中の 4 - クロロフロ [3 , 2 c] ピリジン (J. S. New ら, J. Med. Chem. 32, 1147 (1989)) 15.3 g (100 mmol) とエタノール 550 ml とを混合した溶液に加えた。初期圧力 4 気圧が得られるまで窒素で加圧した。この反応混合物を、200 で 2 日間加熱した。減圧下で溶媒を除去して、残渣を水に溶解した。炭酸ナトリウム水溶液を加えて pH 値を pH 10 に調整し、次に酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄して、乾燥 (硫酸ナトリウム) した。減圧下で溶媒を蒸発させて、純粋な 4 - アミノフロ [3 , 2 c] ピリジンを得た。収量 : 12.2 g (91%) ; 融点 120 ~ 122 ; EI - MS : 134 (M⁺)。

42b. N - (フロ [3 , 2 c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド

1e に記載した手順を使用して、42c を 42b から調製した。¹H - NMR 200 MHz (CDCl₃) : 7.20 ~ 7.69 (6H, m)、8.17 ~ 8.87 (3H, m)。

42c. N - [2 - (ヒドロキシメチル) フロ [3 , 2 c] ピリジン - 4 - イル] ベンズアミド

n - ブチルリチウム (ヘキサン中 1.6 M) 1.27 ml とテトラヒドロフラン 4 ml との溶液を窒素雰囲気下 - 78 で攪拌しながら、これに N - (4 - フロ [3 , 2 c] ピリジニル) ベンズアミド 81 mg とテトラヒドロフラン 10 ml を混合した溶液を 15 分間かけて滴下した。20 分間混合した後、N, N - ジメチルホルムアミド 0.5 ml とテトラヒドロフラン 2 ml の混合物をすばやく加えた。冷却浴をはずして、反応混合物が 0 になるまで放置し、2 N 塩酸 1 ml とブライン 50 ml の冷混合物中に注いだ。混合物を pH 6 に調整して、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を乾燥 (硫酸マグネシウム) して、減圧下で濃縮した。その残渣を、テトラヒドロフラン 1 ml とメタノール 4 ml の混合物に溶解して、水素化ホウ素ナトリウム 10 mg を数回に分けて加えた。混合物を周囲温度で 10 分間攪拌した後、水 10 ml を加えて、1 N 塩酸を用いて pH を 8 に調整して、テトラヒドロフランとメタノールを減圧下で除去した。ブラインを加えて、混合物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を乾燥 (硫酸マグネシウム) して、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラム (トルエン / 酢酸エチル : 1 / 2) のクロマトグラフィーにかけて、45 mg の標題化合物 42c を得た。¹H - NMR 200 MHz (CDCl₃) : 4.74 (2H, s)、6.92 ~ 6.95 (1H, m)、7.30 ~ 7.68 (4H, m)、7.99 ~ 8.18 (3H, m)。

42d. [[4 - (ベンゾイルアミノ) フロ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル] メチル]

[[(1 , 1 - ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ] - プロパン二酸ジエチルエステル

1 h に記載した手順を使用して、4 2 d を 4 2 c から調製した。シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（トルエン：酢酸エチル = 4 : 1）を使用して精製し、16%の標題化合物 4 2 d を得た。¹H - NMR 200 MHz (CDCl₃) : 1.31 (6 H, t, J = 7 Hz)、1.46 (9 H, s)、3.89 (2 H, s)、4.25 ~ 4.38 (4 H, m)、6.90 (1 H, br. s)、7.10 ~ 7.63 (4 H, m)、7.96 ~ 8.10 (3 H, m)。

酢酸エチルによるカラムの溶離液からは混合物が得られ、これをシリカゲル（酢酸エチル）のクロマトグラフィーに再度かけて、6%の[(4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - メチル] [[(1 , 1 - ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ] プロパン二酸ジエチルエステルを得た。¹H - NMR 200 MHz (CDCl₃) : 1.30 (6 H, t, J = 7 Hz)、1.46 (9 H, s)、3.85 (2 H, s)、4.23 ~ 4.38 (4 H, m)、6.35 (1 H, d, J = 1 Hz)、6.75 (1 H, dd, J = 1 Hz および J = 6 Hz)、7.87 (1 H, d, J = 6 Hz)。

4 2 e . 2 - アミノ - 3 - (4 - アミノフロ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) プロピオン酸二塩酸塩

この化合物を、[2 - [4 - (ベンゾイルアミノ) フロ [3 , 2 c] ピリジニル] メチル] [[(1 , 1 - ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ] プロパン二酸ジエチルエステルと [(4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - メチル] [[(1 , 1 - ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ] プロパン二酸ジエチルエステルから、1 i に記載した手順を使用して調製した。NMR 200 MHz (D₂O) : 3.55 (2 H, d, J = 6 Hz)、4.44 (1 H, t, J = 6 Hz)、7.00 (1 H, d, J = 1 Hz)、7.11 (1 H, dd, J = 1 Hz および J = 7 Hz)、7.66 (1 H, d, J = 7 Hz)。

4 2 f . 2 - アミノ - 3 - (4 - アミノフロ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) プロピオン酸メチルエステル二塩酸塩

この化合物を、1 j に記載した手順を使用して 4 2 e から調製した。¹H - NMR 200 MHz (CD₃OD) : 3.59 (2 H, d, J = 6 Hz)、3.90 (3 H, s)、4.57 (1 H, t, J = 6 Hz)、7.21 (1 H, d, J = 7 Hz)、7.22 (1 H, s)、7.79 (1 H, d, J = 7 Hz)。

4 2 g . 3 - (4 - アミノフロ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(7 - メトキシ - 2 - ナフタレニル) スルホニル] アミノ] プロピオン酸メチルエステル

1 1 a に記載した手順を使用して、メチルエステル 4 2 f とスルホニルクロリド 1 2 a を反応させて標題化合物を得た。¹H - NMR 200 MHz (CDCl₃と 20% MeOD) : 3.02 ~ 3.26 (2 H, m)、3.49 (3 H, s)、3.94 (3 H, s)、4.35 (1 H, dd, J = 5 Hz および J = 9 Hz)、6.46 ~ 6.51 (2 H, m)、7.16 (1 H, d, J = 2.5 Hz)、7.25 (1 H, dd, J = 2.5 Hz and J = 9 Hz)、7.45 ~ 7.74 (4 H, m)、8.17 (1 H, d, J = 2 Hz)。

4 2 h . 1 - [3 - (4 - アミノフロ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(7 - メトキシ - 2 - ナフタレニル) スルホニル] アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メチルピペリジン塩酸塩

化合物 4 2 g をけん化して、続いて 4 に記載した手順を使用して 4 - メチルピペリジンと結合させて、4 2 h を得た。¹H - NMR 400 MHz (CD₃OD) : 0.30 ~ 0.41 (0.6 H, m)、0.61 ~ 0.84 (1.4 H, m)、0.66 (1.8 H, d, J = 6 Hz)、0.81 (1.2 H, d, J = 1.2 Hz)、1.37 ~ 1.68 (3 H, m)、2.15 ~ 2.23 (0.4 H, m)、2.41 ~ 2.50 (0.6 H, m)、2.88 ~ 3.14 (3 H, m)、3.86 ~ 3.95 (1 H, m)、3.96 (3 H, s)、4.07 ~ 4.22 (1 H, m)、4.68 ~ 4.78 (1 H, m)、6.80

10

20

30

40

50

(0.4 H, s)、6.85 (0.6 H, s)、6.93 (0.4 H, d, J = 7 Hz)、6.97 (0.6 H, d, J = 7 Hz)、7.27 ~ 7.31 (2 H, m)、7.49 ~ 7.58 (2 H, m)、7.77 ~ 7.82 (2 H, m)、8.13 (0.4 H, d, J = 2 Hz)、8.15 (1 H, d, J = 2 Hz)。

実施例 4 3

1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(2 - トリフルオロアセチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - イソキノリニル) スルホニル] アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メチルピペリジン (4 3 c)

4 3 a . 2 - トリフルオロアセチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン

WO 9 5 / 1 3 2 7 4 号に記載される 3 - トリフルオロアセチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピン (調製 3 b) の実験手順を使用して、この中間体を調製した。粗生成物を減圧下で蒸留して (p = 1 . 2 m b a r , T = 9 5 ~ 1 1 0) 、 7 7 % の標題化合物 4 3 a を得た。

4 3 b . (2 - トリフルオロアセチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - イソキノリニル) スルホニルクロリド

J . M e d . C h e m . 2 3 , 8 3 7 (1 9 8 0) に記載される方法によってこの化合物を得た。エーテルから結晶化させて 6 5 % の標題化合物 4 3 b を得た (r f = 0 . 3 4 ; シリカゲル : ヘプタン / エーテル = 4 / 6) 。

4 3 c . 1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(2 - トリフルオロアセチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - イソキノリニル) スルホニル] アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メチルピペリジン

1 , 1 - ジメチルエチル [1 - [(4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) メチル] - 2 - オキソ - 2 - [1 - (4 - メチルピペリジニル) エチルカルバメート (3 0 a)] 0 . 5 6 g とジクロロメタン 1 6 m l の混合物に、トリフルオロ酢酸 1 6 m l を加えた。室温で 1 . 5 時間攪拌後、反応混合物を濃縮して、トルエンと共蒸発させた。残渣をジクロロメタン 2 0 m l とトリエチルアミン 0 . 5 6 m l に溶解して、0 に冷却し、(2 - トリフルオロアセチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - イソキノリニル) スルホニルクロリド 0 . 4 9 g とジクロロメタン 8 m l との混合物を滴下した。トリエチルアミン (さらに 0 . 2 2 m l 必要とした) を加えて反応混合物の pH を 8 ~ 9 に調整した。室温で 0 . 5 時間攪拌後、水を加えて、pH を 8 ~ 9 に調製し、混合物をジクロロメタンで抽出した。抽出物を乾燥 (硫酸マグネシウム) して濃縮した。シリカゲル (ジクロロメタン / メタノール : 9 5 / 5 v / v) で精製して、0 . 6 9 g の標題化合物 4 3 c を得た。¹H - NMR 2 0 0 M H z (C D C l ₃) : 0 . 6 2 ~ 0 . 9 3 (4 H , m) 、 1 . 3 5 ~ 1 . 6 8 (3 H , m) 、 2 . 1 8 ~ 3 . 3 0 (1 1 H , m) 、 3 . 6 0 ~ 3 . 9 2 (3 H , m) 、 4 . 1 8 ~ 4 . 6 2 (2 H , m) 、 4 . 7 0 ~ 4 . 7 7 (2 H , m) 、 6 . 9 8 ~ 7 . 3 0 (3 H , m) 、 7 . 5 2 ~ 7 . 6 2 (2 H , m) 、 7 . 7 2 ~ 7 . 8 0 (1 H , m) 。

実施例 4 4

1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - イソキノリニル) スルホニル] - アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メチルピペリジン

特許 WO 9 5 / 1 3 2 7 4 号 (P f i z e r) の「調製 2 3」に記載された実験手順を使用して、0.64 g の 4 3 c から 0.43 g の 4 4 をエタノールからの結晶化により得た。¹H - NMR 2 0 0 M H z (C D C l ₃ , 1 0 % C D ₃ O D) : 0 . 0 5 ~ 0 . 9 8 (4 H , m) 、 1 . 3 4 ~ 1 . 6 8 (3 H , m) 、 2 . 1 5 ~ 2 . 5 8 (1 H , m) 、 2 . 6 4 ~ 3 . 7 7 (1 2 H , m) 、 3 . 9 1 ~ 3 . 9 9 (2 H , m) 、 4 . 1 9 ~ 4 . 3 8 (1 H , m) 、 4 . 4 5 ~ 4 . 5 7 (1 H , m) 、 7 . 0 1 ~ 7 . 1 7 (3 H , m) 、 7 . 3 9 ~ 7 . 5 3 (2 H , m) 、 7 . 7 4 および 7 . 7 8 (1 H , 2 x s) 。

実施例 4 5

1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[[2 - (2

10

20

30

40

50

1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(2 - メチルスルホニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - イソキノリニル) スルホニル] アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メチルピペリジン二塩酸塩

91 mg の 44 をテトラヒドロフラン 5 ml に溶解したものに、窒素雰囲気下で炭酸カリウム 127 mg と 2 - ヨードプロパン 90 μ l とを加えた。65 で 1 日間攪拌後、さらに炭酸カリウム 120 mg と 2 - ヨードプロパン 90 μ l とを加え、反応混合物を 65 でさらに 1 日間攪拌した。溶媒を蒸発させて、ジクロロメタンと水を加えた。その有機層を分離させて、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィーでジクロロメタン : メタノール = 85 : 15 (v / v) を使用して精製して、遊離塩基 41 mg を得た。この遊離塩基を 2 当量の塩化水素で処理した後に凍結乾燥して標題化合物を得た。¹H - NMR 400 MHz (CD₃OD) : 0.68 および 0.94 (3H, 2 x t, J = 6 Hz)、1.46 (6H, d, J = 7 Hz)、4.62 (1H, t, J = 7 Hz)、7.30 ~ 7.39 (2H, m)、7.54 ~ 7.72 (4H, m)、0.21 ~ 4.52 (残留プロトン, m)。

10

実施例 46

1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(2 - メチルスルホニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - イソキノリニル) スルホニル] アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メチルピペリジン塩酸塩

99 mg の 44 と、ジクロロメタン 4 ml と、トリエチルアミン 0.98 ml との混合物を 0 に冷却した。全量 0.43 ml のメタンスルホニルクロリドを少量ずつ加えて、反応混合物を 0 で 8 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈して、水で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィーでジクロロメタン : メタノール = 9 : 1 を使用して精製し、遊離塩基を得た。この遊離塩基を、1 当量の塩化水素で処理して凍結乾燥し、88 mg の標題化合物 46 を得た。¹H - NMR 400 MHz (CD₃OD) : 0.30 ~ 0.94 (2H, m)、0.71 および 0.91 (3H, 2 x t, J = 6 Hz)、1.45 ~ 1.66 (3H, m)、2.23 ~ 3.20 (6H, m)、2.91 および 2.93 (3H, 2 x s)、3.47 ~ 3.58 (2H, m)、3.75 ~ 3.93 (1H, m)、4.11 ~ 4.32 (1H, m)、4.38 および 4.42 (2H, 2 x s)、7.24 ~ 7.40 (2H, m)、7.51 ~ 7.61 (4H, m)。

20

実施例 47

1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(2 - トリフルオロアセチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 6 - イソキノリニル) スルホニル] アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メチルピペリジン塩酸塩 (47 b)

47 a . (2 - トリフルオロアセチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 6 - イソキノリニル) スルホニルクロリド

43 b の合成中に得た母液を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (ヘプタン / エーテル = 4 / 6) にかけて、標題化合物 47 a を得た (rf = 0.46 ; SiO₂ : ヘプタン / エーテル = 4 / 6)。

47 b . 1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(2 - トリフルオロアセチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 6 - イソキノリニル) スルホニル] アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メチルピペリジン塩酸塩

40

43 c に記載した実験手順を使用して、30 a を脱保護して 47 a と結合させ、化合物 47 b を得た。¹⁹F - NMR 188 MHz (CD₃OD) : -71.7。

実施例 48

1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(4 - メトキシ - 2 , 3 , 6 - トリメチルフェニル) スルホニル] - アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メチルピペリジン塩酸塩

30 b に記載した手順を使用して、30 a と 4 - メトキシ - 2 , 3 , 6 - トリメチルフェニルスルホニルクロリドを結合させて、標題化合物を得た。¹H - NMR 400 MHz (CD₃OD) : 0.38 ~ 0.97 (2H, m)、0.74 および 0.88 (3H,

50

2 x t, J = 7 Hz)、1.29 ~ 1.62 (3H, m)、1.99 および 2.01 (3H, 2 x s)、2.27 ~ 3.3 (4H, m)、2.46 (3H, s)、2.50 (3H, s)、3.65 ~ 3.81 (1H, m)、3.81 および 3.82 (3H, 2 x s)、4.19 ~ 4.47 (2H, m)、6.61 (1H, s)、7.31 ~ 7.34 (1H, m)、7.48 ~ 7.50 (1H, m)、7.56 ~ 7.60 (1H, m)。

実施例 49

4 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 [[(7 - メトキシ - 2 - ナフタレニル) スルホニル] アミノ] - 1 - オキソプロピル] - N , N - ジメチルアミノ - 1 - ピペラジンカルボキサミド塩酸塩 (49 b)

49 a . N , N - ジメチルアミノ - 1 - ピペラジンカルボキサミド塩酸塩

1 - (1 , 1 - ジメチルエチルオキシカルボニル) ピペラジン 1.92 g とジクロロメタン 11 ml とトリエチルアミン 1.5 ml の溶液に、室温で塩化ジメチルカルバミル 1 ml を滴下した。16 時間後、5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメタンを加えて、その有機層を分離して、硫酸マグネシウムで乾燥させて、濃縮した。シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 95/5 v/v) により、1 - (1 , 1 - ジメチルエチルオキシカルボニル) - 4 - (ジメチルアミノカルボニル) ピペラジン 1.34 g を得た。この化合物を、3 N の塩化水素メタノール溶液に 0 で溶解した。15 分後に反応混合物が室温に上昇するまで放置し、室温で3日間攪拌した後に、反応混合物を濃縮して、1 - (ジメチルアミノカルボニル) ピペラジン塩酸塩 1.06 g を得た。rf = 0.29, SiO₂: ジクロロメタン/メタノール = 4/1 v/v。

49 b . 4 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(7 - メトキシ - 2 - ナフタレニル) スルホニル] アミノ] - 1 - オキソプロピル] - N , N - ジメチルアミノ - 1 - ピペラジンカルボキサミド塩酸塩

2 b に記載した手順を使用して、49 a を 14 a と結合させて化合物 49 b を得た。¹H - NMR 200 MHz (CD₃OD) : 2.55 ~ 3.64 (6H, m)、2.78 (6H, s)、3.94 (3H, s)、4.63 (1H, dd, J = 9 Hz および J = 5 Hz)、7.20 ~ 7.59 (6H, m)、7.76 ~ 7.84 (2H, m)、8.15 ~ 8.18 (1H, m)。

実施例 50

1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(7 - ニトロジベンゾフラン - 2 - イル) スルホニル] アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メチルピペリジン塩酸塩 (50 b)

50 a . (7 - ニトロジベンゾフラン - 2 - イル) スルホニルクロリド

3 - ニトロジベンゾフラン 100 mg とジクロロメタン 1.7 ml の溶液を -20 で窒素雰囲気下で攪拌しながら、これにクロロスルホン酸 0.44 ml を少量ずつ加えた。反応混合物を徐々に室温まで温め、室温で66時間攪拌した。反応混合物を氷冷水に注いで、ジクロロメタンで4回抽出し、乾燥 (硫酸マグネシウム) して濃縮した。シリカゲル (ジクロロメタン) で精製して、129 mg の 50 a を得た: rf = 0.73。

50 b . 1 - [3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - [[(7 - ニトロジベンゾフラン - 2 - イル) スルホニル] アミノ] - 1 - オキソプロピル] - 4 - メチルピペリジン塩酸塩

30 b に記載した手順を使用して、30 a と 50 a とを結合させて、標題化合物 50 b を得た。¹H - NMR 400 MHz (CDCl₃) : 0.39 および 0.81 (3H, 2 x d, J = 6 Hz)、0.06 ~ 3.34 (9H, m)、3.88 ~ 4.19 (m, 2H)、4.71 ~ 4.79 (1H, m)、6.82 ~ 8.86 (12H, m)。

実施例 51

(2 S) - N - [1 - [(1 - アミノ - 6 - イソキノリニル) メチル] - 2 - オキソ - 2 - (1 - ピペリジニル) エチル] - 4 - (4 - モルホリニル) - 4 - オキソ - 2 - [(4 - メトキシ - 2 , 3 , 6 - トリメチルフェニル) スルホニル] アミノ] ブタンアミド塩酸塩

51 a . (2 S) - 4 - (4 - モルホリニル) - 4 - オキソ - 2 - [(4 - メトキシ - 2

10

20

30

40

50

、 3 , 6 - トリメチルフェニルスルホニル) アミノ] ブタン酸

Fmoc - Asp - OtBu 2.45 g を、クロロメタン 10 ml とモルホリン 0.63 ml に溶解して、2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウム - テトラフルオロホウ酸塩 2.05 g を加えた。トリエチルアミンを用いて反応混合物の pH を 8 に保った。室温で 1 時間攪拌後、5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液を反応混合物に加えた。その有機層を分離して、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣を N , N - ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解して、ピペリジン 5 ml を加えた。室温で 1 時間攪拌後、反応混合物を濃縮して、その残渣を酢酸エチルに溶解し、1 N 塩酸で pH 3 に調製した氷冷水で数回抽出した。これらの水層を合わせたものを塩化ナトリウムで飽和させ、2 N 水酸化ナトリウムを用いて塩基性 (pH 9) にして、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を合わせたものを、硫酸マグネシウムで乾燥の後に濃縮した。その残渣をジクロロメタン 30 ml に溶解してトリエチルアミン 1.4 ml と 4 - メトキシ - 2 , 3 , 6 - トリメチルフェニルスルホニルクロリド (Mtr - クロリド) 2.5 g を加えた。室温で 2 時間攪拌後、5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液を反応混合物に加えて、ジクロロメタンで 3 回抽出した。合わせたジクロロメタン相を、硫酸マグネシウムで乾燥の後に濃縮した。その残渣をジクロロメタン 40 ml に溶解して、トリフルオロ酢酸 10 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、トルエンを加えて 2 回共蒸発させた。ジクロロメタンと水を残渣に加えて、その混合物を 2 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて塩基性 (pH 9) にした。その水層を分離して、ジクロロメタンで洗浄した。このジクロロメタン層を、5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。塩基性水層を合わせたものを、2 N 塩酸を用いて酸性 (pH 2) にして、ジクロロメタンで 3 回抽出した。合わせたジクロロメタン相を、硫酸マグネシウムで乾燥後に濃縮して、1.94 g の化合物 51 a を得た。¹H - NMR 200 MHz (CDCl₃) : 2.14 (3 H , s)、2.60 (3 H , s)、2.65 (3 H , s)、2.83 - 3.98 (11 H , m)、3.85 (3 H , s)、6.05 (1 H , d)、6.57 (1 H , s)。

10

20

51 b . (2 S) - N - [1 - [(1 - アミノ - 6 - イソキノリニル) メチル] - 2 - オキソ - 2 - (1 - ピペリジニル) エチル] - 4 - (4 - モルホリニル) - 4 - オキソ - 2 - [(4 - メトキシ - 2 , 3 , 6 - トリメチルフェニルスルホニル) アミノ] ブタンアミド塩酸塩

30

5 c に記載の手順を使用した。5 a を脱保護し 51 a と結合させて、精製後に標題化合物 (79 %) をジアステレオマー混合物 (1 : 1) として得た。¹H - NMR 200 MHz (CD₃OD) : 1.30 ~ 1.51 (6 H , m)、2.14 (3 H , s)、2.51 および 2.53 (3 H , 2 x s)、2.63 (3 H , s)、2.31 ~ 3.62 (16 H , m)、3.84 および 3.86 (3 H , 2 x s)、3.99 ~ 4.15 (1 H , m)、5.08 ~ 5.21 (1 H , m)、6.75 および 6.76 (1 H , 2 x s)、7.18 ~ 7.25 (1 H , m)、7.52 ~ 7.81 (3 H , m)、8.25 ~ 8.37 (1 H , m)。

実施例 5 2

(4 S) - 5 - [[1 - [(1 - アミノ - 6 - イソキノリニル) メチル] - 2 - オキソ - 2 - (1 - ピペリジニル) エチル] アミノ] - 4 - [[(4 - メトキシ - 2 , 3 , 6 - トリメチルフェニル) スルホニル] アミノ] - 5 - オキソ - ペンタン酸エチルエステル塩酸塩

40

5 c に記載した手順を使用した。5 a を脱保護した後、Mtr - Glu (OEt) - OH (51 a に記載した手順に従って、Fmoc - Glu - OtBu、エタノール、および Mtr - クロリドより調製した) と結合させて、精製後に、標題化合物 (76 %) をジアステレオマー混合物 (1 : 1) として得た。¹H - NMR 400 MHz (CD₃OD) : 1.15 ~ 2.32 (11 H , m)、2.13 (3 H , s)、2.40 および 2.42 (3 H , 2 x s)、2.44 および 2.47 (3 H , 2 x s)、2.75 ~ 4.08 (11 H , m)、4.99 ~ 5.19 (1 H , m)、6.71 および 6.72 (1 H , 2 x

50

s)、7.16~7.20(1H, m)、7.51~7.76(3H, m)、8.30~8.36(1H, m)。

実施例 5 3

(3S)-4-[4-[1-[(1-アミノ-6-イソキノリニル)メチル]-2-オキソ-2-(1-ピペリジニル)エチル]アミノ]-3-[[4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニル]スルホニル]アミノ]-1,4-ジオキソブチル]アミノ]ブタン酸エチルエステル塩酸塩

5cに記載した手順を使用した。150mgの5aの脱保護の後、Mtr-Asp(NH-(CH₂)₃COOEt)-OH 189mg(51aに記載した手順を使用してFmoc-Asp-OtBuと4-アミノブタン酸エチルエステルから調製した)と結合させて、精製後に化合物53(155mg)をジアステレオマー混合物(1:1)として得た。¹H-NMR 400MHz(CD₃OD): 1.22(3H, t, J=7Hz)、1.05~1.74(8H, m)、2.12(3H, s)、2.24~2.48(4H, m)、2.53(3H, s)、2.62(3H, s)、2.89~3.56(8H, m)、3.81(3H, s)、3.85(3H, s)、3.99~4.13(3H, m)、5.02~5.16(1H, m)、6.72および6.73(1H, 2x s)、7.11~7.15(1H, m)、7.53~7.70(3H, m)、8.21~8.26(1H, m)。

10

実施例 5 4

(2S)-N-[1-[(1-アミノ-6-イソキノリニル)メチル]-2-オキソ-2-(1-ピペリジニル)エチル]-2-[[4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニル]スルホニル]アミノ]-4-メチルペンタンアミド塩酸塩

5cに記載した手順を使用した。75mgの5aを脱保護し、(2S)-2-[[4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニル]スルホニル]アミノ]-4-メチルペンタン酸72mg(5bに記載した手順を使用してL-ロイシンと4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニルスルホニルクロリドから調製した)と結合させて、精製した後に標題化合物(65mg)をジアステレオマー混合物(1:1)として得た。¹H-NMR 400MHz(CD₃OD): 0.50および0.68(3H, 2xd, J=7Hz)、0.61および0.79(3H, 2xd, J=7Hz)、0.97~1.65(9H, m)、2.13(3H, s)、2.54および2.56(3H, 2xs)、2.61および2.62(3H, 2xs)、2.76~3.68(7H, m)、3.78および3.84(3H, 2xs)、4.98~5.02および5.18~5.22(1H, 2xm)、6.71(1H, s)、7.16~7.19(1H, m)、7.53~7.78(4H, m)、8.29~8.34(1H, m)。

20

30

実施例 5 5

(2S)-N-[1-[(1-アミノ-6-イソキノリニル)メチル]-2-オキソ-2-(1-ピペリジニル)エチル]-3-フェニル-2-[[4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニル]スルホニル]アミノ]プロパンアミド塩酸塩

L-フェニルアラニンt-ブチルエステル塩酸塩0.5gとN,N-ジメチルホルムアミド4mlの溶液に、4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニルスルホニルクロリド0.67gとN,N-ジイソプロピルエチルアミン0.96mlとを加えた。室温で2時間攪拌後、反応混合物を濃縮して、残渣を酢酸エチルに溶解した。この酢酸エチル溶液を、硫酸水素カリウム水溶液(5%)と、水と、炭酸水素ナトリウム(5%)水溶液と、ブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をジクロロメタン16mlに溶解して、トリフルオロ酢酸4mlを加えた。室温で2時間攪拌後、反応混合物を濃縮した。ジクロロメタンと炭酸水素ナトリウム水溶液(5%)を残渣に加えて(この混合物は塩基性であった)、その水層を分離してジクロロメタンで洗浄した。2N塩酸を用いて水層を酸性(pH2)にして、ジクロロメタンで数回抽出した。ジクロロメタン相を合わせたものを、ブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、(2S)-2-[[4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニル]スルホニル]アミノ]-3

40

50

- フェニルプロパン酸 0.65 g を得た。5 c に記載した手順に従って、この酸 (80 mg) を脱保護した 5 a (75 mg) と結合させて、化合物 5 5 (55 mg) をジアステレオマー混合物 (1:1) として得た。¹H-NMR 400 MHz (CD₃OD) : 1.25 ~ 1.67 (6 H, m)、1.97 および 1.99 (3 H, 2 x s)、2.12 および 2.17 (3 H, 2 x s)、2.45 ~ 3.54 (8 H, m)、2.49 (3 H, s)、3.81 および 3.85 (3 H, 2 x s)、3.82 ~ 3.92 (1 H, m)、5.13 ~ 5.28 (1 H, m)、6.61 (1 H, s)、6.84 ~ 7.07 (5 H, m)、7.17 ~ 7.21 (1 H, m)、7.50 ~ 7.56 (1 H, m)、7.65 ~ 7.69 (1 H, m)、7.76 ~ 7.82 (1 H, m)、8.30 ~ 8.35 (1 H, m)。

10

実施例 5 6

(3S) - 4 - [[1 - [(1 - アミノ - 6 - イソキノリニル) メチル] - 2 - オキソ - 2 - (1 - ピペリジニル) エチル] アミノ] - 3 - [[(フェニルメチル) スルホニル] アミノ] - 4 - オキソ - ブタン酸 - 1 , 1 - ジメチルエチルエステル塩酸塩

5 c に記載した手順を使用した。100 mg の 5 a を脱保護して、(2S) - [[(フェニルメチル) スルホニル] アミノ] ブタン二酸 4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) エステル 95 mg (5 b に記載した手順を使用して、Asp (Ot Bu) - OH とフェニルメチルスルホニルクロリドから調製した) と結合させて、標題化合物 (133 mg) をジアステレオマー混合物 (1 : 1) として得た。¹H-NMR 400 MHz (CD₃OD) : 0.83 ~ 1.69 (6 H , m)、1.41 および 1.42 (9 H , 2 x s)、2.42 ~ 2.63 (2 H , m)、3.09 ~ 3.61 (6 H , m)、4.01 ~ 4.38 (3 H , m)、5.22 ~ 5.31 (1 H , m)、7.13 ~ 7.80 (9 H , m)、8.25 ~ 8.30 (1 H , m)。

20

実施例 5 7

(3S) - 4 - [[1 - [(1 - アミノ - 6 - イソキノリニル) メチル] - 2 - オキソ - 2 - (1 - ピペリジニル) エチル] アミノ] - 3 - [[(4 - メトキシフェニル) スルホニル] アミノ] - 4 - オキソ - ブタン酸 - 1 , 1 - ジメチルエチルエステル塩酸塩

5 c に記載した手順を使用した。100 mg の 5 a を脱保護して、(2S) - [[(4 - メトキシフェニル) スルホニル] アミノ] ブタン二酸 4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) エステル 99 mg (5 b に記載した手順を使用して、Asp (Ot Bu) - OH と 4 - メトキシフェニルスルホニルクロリドから調製した) と結合させて、標題化合物 (85 mg) をジアステレオマー混合物 (1 : 1) として得た。¹H-NMR 400 MHz (CD₃OD) : 1.25 ~ 1.67 (6 H , m)、1.32 および 1.35 (9 H , 2 x s)、2.18 ~ 2.48 (2 H , m)、3.96 ~ 3.55 (6 H , m)、3.83 および 3.86 (3 H , 2 x s)、4.04 ~ 4.14 (1 H , m)、5.05 ~ 5.17 (1 H , m)、6.99 ~ 7.05 (2 H , m)、7.19 ~ 7.23 (1 H , m)、7.51 ~ 7.79 (5 H , m)、8.30 ~ 8.36 (1 H , m)。

30

実施例 5 8

N - [1 - (4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - 2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 4 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ) - ベンゼンスルホンアミド (5 8 c)

40

5 8 a . 4 - (4 - プロモ - フェノキシ) - テトラヒドロピラン

ジエチル - アゾジカルボキシレート 4.0 ml と乾燥テトラヒドロフラン 20 ml の混合物を、4 - プロモ - フェノール 3.5 g と、4 - ヒドロキシ - テトラヒドロピラン 2.4 ml と、トリフェニルホスフィン 6.6 g と、テトラヒドロフラン 75 ml との溶液に、攪拌しながら 5 で 30 分以内に加えた。室温で 72 時間攪拌を続けた。減圧下で溶媒を蒸発させて、残渣をシリカゲル (酢酸エチル) のクロマトグラフィーにかけて、4 - (4 - プロモ - フェノキシ) - テトラヒドロピラン 5.6 g を白色固体として得た。融点 53 ~ 55 、 EI - MS : 256 (M⁺)。

5 8 b . 4 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ) - ベンゼンスルホニルクロリド

50

4 - (4 - プロモ - フェノキシ) - テトラヒドロピラン 2.8 g と乾燥テトラヒドロフラン 75 ml の溶液に、n - ブチルリチウム (ヘキサン中 1.6 N) 7.5 ml を - 78 で加えた。 - 78 で 2 時間攪拌後、反応混合物 - 40 まで温め、塩化スルフルル 4.1 ml と乾燥ヘキサン 75 ml との溶液を 15 分以内に加えた。 - 30 で 1 時間攪拌を続けた後、5 でさらに 1 時間攪拌した。この混合物を氷に注いで、ジエチルエーテルで抽出して、そのエーテル抽出物を冷水およびブラインで洗浄して、乾燥 (硫酸ナトリウム) して、濃縮した。その残渣をシリカクロマトグラフィー (イソヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1) で精製して、4 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ) - ベンゼンスルホンクロリド 0.62 g を無色油として得た。EI - MS : 276 (M⁺)。

58c. N - [1 - (4 - アミノ - チエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - 2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 4 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ) - ベンゼンスルホンアミド

塩化水素のジエチルエーテル飽和溶液 10 ml を、210 mg の 30a と乾燥ジクロロメタン 15 ml との混合物に滴下して、その反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去した。ジクロロメタン 20 ml を加えて、続いてわずかな水分を除去するために減圧下で溶媒を除去した。この手順を 2 回繰り返した。残渣をジクロロメタン 15 ml に溶解して、トリエチルアミン 0.7 ml と 4 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ) - ベンゼンスルホンクロリド 207 mg とを乾燥ジオキサン 15 ml に溶解した溶液を滴下した。室温で 48 時間攪拌後、減圧下で溶媒を蒸発させて、残渣を酢酸エチルに再溶解して、水とブラインで洗浄して、乾燥 (硫酸ナトリウム) して、濃縮した。シリカクロマトグラフィー (酢酸エチル / メタノール = 98 / 2、96 / 4、94 / 6、92 / 8 v / v) で精製して、100 mg の 58c を得た。融点 127 ~ 129、EI - MS : 558 (M⁺)。

実施例 59

N - [1 - (4 - アミノ - チエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - 2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 4 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシメチル) - ベンゼンスルホンアミド (59c)

59a. 4 - (4 - プロモ - ベンジルオキシ) - テトラヒドロピラン

4 - ヒドロキシ - テトラヒドロピラン 2.90 ml と乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド 30 ml の混合物を、水素化ナトリウム (95%、鉱油分散液) 0.84 g と乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド 30 ml の 5 の懸濁液に攪拌しながら滴下した。得られた透明溶液を室温まで上昇させ、24 時間攪拌を続けて、4 - プロモ - 臭化ベンジル 9.40 g と乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド 50 ml の 5 の混合物を滴下して、室温で 24 時間攪拌した。この混合物を水に注いで、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を、水とブラインで洗浄して、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濃縮した。その残渣をシリカクロマトグラフィー (イソヘキサン / 酢酸エチル = 9 / 1、8 / 2、7 / 3、6 / 4 v / v) で精製して、4 - (4 - プロモ - ベンジルオキシ) - テトラヒドロピラン 5.40 g を油状物として得た。EI - MS : 270 (M⁺)。

59b. 4 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシメチル) - ベンゼンスルホンクロリド

この化合物を、4 - (4 - プロモ - ベンジルオキシ) - テトラヒドロピラン 0.68 g と、n - ブチルリチウム (ヘキサン中 1.6 N) 2 ml と、塩化スルフルル 0.81 ml とから、58b に記載した手順を使用して調製した。収量 : 0.70 g (油状)、¹H - NMR (D₆ - DMSO) : = 1.41 (m, 2H)、1.86 (m, 2H)、3.32 (m, 2H)、3.54 (m, 1H)、3.79 (m, 2H)、4.53 (s, 2H)、7.30 (d, 2H)、7.61 (d, 2H)。

59c. N - [1 - (4 - アミノ - チエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - 2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 4 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシメチル) - ベンゼンスルホンアミド

この化合物を、218 mg の 4 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシメチル) - ベン

10

20

30

40

50

ゼン - スルホニルクロリドと 210 mg (0.5 mmol) の 30a とから、58c に記載した手順を使用して調製した。収量：100 mg、融点 124 ~ 128、(+)-FAB-MS：573 (MH⁺)。

実施例 60

N - [1 - (4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - 2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - ベンゼンスルホンアミド (60c)

60a. (2 - メトキシ - エトキシ) - ベンゼン

フェノール 4.70 g と乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド 35 ml の混合物を、水素化ナトリウム (95%、鉱油分散液) 1.30 g と乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド 15 ml の 5 の懸濁液に攪拌しながら滴下した。攪拌を 5 で 2 時間続け、2 - プロモエチルメチルエーテル (工業銘柄、90%) 5.20 ml を 5 で滴下した。この混合物を室温まで上昇させ、攪拌を 72 時間続けた。混合物を水に注いでジエチルエーテルで抽出した。あわせた抽出物を水とブラインで洗浄して、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濃縮して、(2 - メトキシ - エトキシ) - ベンゼン 5.90 g を油状物として得た。EI-MS：159 (M⁺)。

10

60b. 4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - ベンゼンスルホニルクロリド

(2 - メトキシ - エトキシ) - ベンゼン (4.78 g) をクロロホルム 50 ml に溶解して、その溶液を -10 に冷却した。混合物の温度を -10 に維持しながら、クロロスルホン酸 (4 ml) を滴下した。-10 で攪拌をさらに 1 時間続けた。沈殿したスルホン酸をろ過して単離し、冷クロロホルムおよび冷イソヘキサンで洗浄した (EI-MS：232 (M⁺)、融点 130 ~ 133)。この酸 139 mg をジクロロメタン 5 ml に溶解して、五塩化リン 125 mg を 5 において加えた。5 で 1 時間攪拌後に、完全に反応が進行したことが TLC より分かった。揮発成分を減圧下で除去して、得られた粗 4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - ベンゼンスルホニルクロリドをさらに精製せずに次の段階で使用した。

20

60c. N - [1 - (4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - 2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - ベンゼンスルホンアミド

この化合物を、0.6 mmol の 4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - ベンゼンスルホニルクロリドと 210 mg (0.5 mmol) の 30a とから、58c に記載した手順を使用して調製した。収量：30 mg (白色結晶)、融点 210 (分解)、EI-MS：532 (M⁺)。

30

実施例 61

N - [1 - (4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - 2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 4 - (2 - メトキシ - 1 - メトキシメチル - エトキシ) - ベンゼンスルホンアミド (61f)

61a. 2 - メトキシメチル - オキシラン

メタノール 8.1 ml と臭化テトラブチルアンモニウム 1.3 g とを、10 N 水酸化ナトリウム 20 ml に溶解し、内部温度が 30 を超えないような速度で 2 - クロロメチル - オキシラン 15.7 ml を激しく攪拌しながら加えた。攪拌を室温で 24 時間続け、その後ジエチルエーテルで抽出した。あわせた有機抽出物を混合したものを乾燥 (硫酸ナトリウム) して、溶媒を除去した。蒸留によって、2 - メトキシメチル - オキシラン 14.0 g を液体として得た。融点 20 ~ 25 / 12 Torr (参照：Davies, Alwyn G.; Hawari, Jalal A. - A.; Muggleton, Brenda; Tse, Man-wing; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2; 35, 1981; 1132 - 1137; 融点 35 / 20 Torr)。

40

61b. 1, 3 - ジメトキシ - プロパン - 2 - オール

2 - メトキシメチル - オキシラン 13.2 g をメタノール 75 ml に溶解して攪拌した溶液に、三フッ化ホウ素エーテラート 0.1 ml を 5 で攪拌しながら加えた。攪拌を室温

50

で24時間続けて、次いで溶媒を除去した。蒸留によって、1,3-ジメトキシ-プロパン-2-オール7.0gを液体として得た。融点75~80 / 12 Torr (参照: Gilchrist, Purves, J. Chem. Soc. 1925, 127, 2739, 2743: 融点69.5~70.5 / 15 Torr); (+) - FAB - MS: 121 (MH⁺)。

61c. メタンスルホン酸2-メトキシ-1-メトキシメチル-エチルエステル

メタンスルホンクロリド4.3mlを、1,3-ジメトキシ-プロパン-2-オール6.0gとトリエチルアミン9.0mlをジクロロメタン60mlに溶解した溶液に、5で攪拌しながら滴下した。攪拌を室温で72時間続けた後、水で抽出した。合わせた有機層を乾燥(硫酸ナトリウム)し、濃縮して、残渣をシリカクロマトグラフィー(イソヘキサノ/酢酸エチル=9/1, 8/2, 7/3, 6/4 v/v)で精製して、メタンスルホン酸2-メトキシ-1-メトキシメチル-エチルエステル2.5gを油状物として得た。EI - MS: 198 (M⁺)。

10

61d. (2-メトキシ-1-メトキシメチル-エトキシ)-ベンゼン

メタンスルホン酸-2-メトキシ-1-メトキシメチル-エチルエステル2.0gと、フェノール1.4gと、粉末炭酸カリウム2.8gと、乾燥N,N-ジメチルホルムアミド50mlの混合物を、攪拌しながら90で24時間加熱した。冷却後、室温で水を加えて、その混合物をジエチルエーテルで抽出した。合わせたエーテル抽出物を、水酸化ナトリウム水溶液(2N)と水で洗浄して、乾燥(硫酸ナトリウム)して濃縮した。得られた粗生成物(1.0g)を、さらに精製せずに次の段階で使用した。EI - MS: 198 (M⁺)。

20

61e. 4-(2-メトキシ-1-メトキシメチル-エトキシ)-ベンゼンスルホンクロリド

(2-メトキシ-1-メトキシメチル-エトキシ)-ベンゼン(1.0g)をクロロホルム10mlに溶解して、その溶液を-30に冷却した。混合物の温度が-20より低くなるように維持しながら、クロロスルホン酸(1ml)を滴下した。攪拌を-20で1時間攪拌し、さらに続けて5で1時間、室温で30分間攪拌した。この混合物を氷に注いで、その有機層を冷水で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、濃縮して、4-(2-メトキシ-1-メトキシメチル-エトキシ)-ベンゼンスルホンクロリド0.8gを油状物として得た。EI - MS: 294 (M⁺)。

30

61f. N-[1-(4-アミノ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イルメチル)-2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-4-(2-メトキシ-1-メトキシメチル-エトキシ)-ベンゼンスルホンアミド

この化合物を、0.75mmolの4-(2-メトキシ-1-メトキシメチル-エトキシ)-ベンゼンスルホンクロリドと210mg(0.5mmol)の30aとから、58cに記載した手順を使用して調製した。収量: 120mg(油状)、EI - MS: 576 (M⁺)。

実施例62

オクタン-1-スルホン酸[1-(4-アミノチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イルメチル)-2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド

40

この化合物を、0.15mlのオクタンスルホンクロリドと210mgの30aとから、58cに記載した手順を使用して調製した。収量: 150mg; 融点101~112、(+)-FAB-MS: 495 (MH⁺)。

実施例63

7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-スルホン酸[1-(4-アミノ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イルメチル)-2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド(63g)

63a. イソキノリン-7-オール

アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール(79g)を、3-ベンジルオキシ-ベンズアルデヒド106gとトルエン1100mlとの溶液に加えた。この混合物をDean-

50

Starkトラップを使用して6時間還流させ、次に5 に冷却した。窒素雰囲気中で、無水トリフルオロ酢酸(212 ml)と三フッ化ホウ素エーテラート(185 ml)とを、混合物の温度が10 より低く保たれるような温度で連続的に加えた。室温で5日間攪拌後、沈殿物をろ過により分離して、ジエチルエーテルで洗浄して、水750 mlに溶解した。濃アンモニア水を加えてpH値を9に調整した。沈殿生成物をろ過により分離して、次いでジエチルエーテルで洗浄して、減圧乾燥した。収量: 53.2 g; 融点210 ~ 218 ; EI-MS: 145 (M⁺)。

63b. 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-オール(ヒドロ酢酸塩)
イソキノリン-7-オール53.2 gを氷酢酸1000 mlに溶解し、予備水素化した二酸化白金(3.5 g)を触媒として使用して、室温で48時間かけて水素化した。ろ過の後に濃縮して、アセトン50 mlを加えて、透明溶液を得た。ジエチルエーテルを加えて、純粋1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-オール-ヒドロ酢酸塩の沈殿物を得た。収量: 44.9 g; 融点179 ~ 182 , EI-MS: 149 (M⁺)。

10

63c. 7-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 t-ブチルエステル

ジ-t-ブチル-二炭酸塩17.1 gをジクロロメタン170 mlに溶解した溶液を、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-オール-ヒドロ酢酸塩16.4 gと、トリエチルアミン32.6 mlと、ジクロロメタン164 mlとの5 の懸濁液に攪拌しながら滴下した。攪拌を5 で1時間続けた後、揮発分を蒸発させた。残渣を酢酸エチルに再溶解して、この溶液を酢酸水溶液(1N)、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、およびブラインで連続して洗浄して、乾燥した(硫酸ナトリウム)。溶媒を減圧して除去して、純粋7-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 t-ブチルエステルを固体として得た。収量: 17.5 g; 融点140 ~ 142.5 ; EI-MS: 249 (M⁺)。

20

63d. 7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 t-ブチルエステル

7-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 t-ブチルエステル2.5 gと粉末炭酸カリウム2.8 gと、乾燥N, N-ジメチルホルムアミド25 mlとの混合物を攪拌しながら、これにヨウ化メチル(0.94 ml)を5 で加えた。攪拌を室温で24時間続けた。水を加えて、混合物を酢酸エチルで抽出した。あわせた有機抽出物を、水とブラインで洗浄して、乾燥(硫酸ナトリウム)し、減圧下で溶媒を除去した。得られた粗生成物(2.7 g; 油状)を、さらに精製せずに次の段階で使用した。EI-MS: 263 (M⁺)。

30

63e. 7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン

5 において、塩化水素飽和ジエチルエーテル溶液50 mlを7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 t-ブチルエステル2.3 gとジエチルエーテル50 mlの混合物に滴下して、この反応混合物を室温で2時間攪拌した。得られた沈殿生成物(塩酸塩)をろ過により分離して、ジエチルエーテルで洗浄して、減圧乾燥した。収量: 1.5 g (7.5 mmol); 融点215 ~ 218 ; EI-MS: 163 (M⁺)。

40

63f. 7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-スルホニルクロリド

あらかじめ冷却した(-40)塩化スルフリル0.41 mlとクロロホルム10 mlの混合物を攪拌しながら、これに7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-塩酸塩1.0 gと、トリエチルアミン2.1 mlと、クロロホルム25 mlとの混合物を-40 で加えた。-30 で攪拌を1時間続け、さらに5 で1時間攪拌した。この混合物を氷に注ぎ、その有機層を冷水で抽出して、乾燥(硫酸ナトリウム)して濃縮した。その残渣をジエチルエーテルに再溶解して、シリカゲル(イソヘキサン/酢酸エチル=8/2 v/v)のクロマトグラフィーにかけて、7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-スルホニルクロリド0.62 gを油状物として得た。EI-M

50

S : 261 (M⁺)。

63g . 7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - スルホン酸 [1 - (4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - 2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド

この化合物を、200mgの7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - スルホニルクロリドと210mgの30aとから、58cに記載した手順に従って調製した。収量：110mg；融点175 ~ 176、(+) - FAB - MS : 544 (MH⁺)。

実施例64

2 , 3 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [f] [1 , 4] オキサゼピン - 4 - スルホン酸 [1 - (4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - 2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド (64g)

10

64a . 2 - (ベンジルイミノ - メチル) - フェノール

2 - ヒドロキシ - ベンズアルデヒド5.0mlと、ベンジルアミン6.3mlと、p - トルエンスルホン酸0.05gとの混合物を、Dean - Starkトラップを用いてトルエン中で2時間還流して、遊離水を除去した。揮発分を減圧下で除去して、粗2 - (ベンジルイミノ - メチル) - フェノール10.1gを得た。

64b . 2 - (ベンジルアミノ - メチル) - フェノール

水素化ホウ素ナトリウム(0.2g)を、乾燥2 - プロパノール3mlに少量ずつ窒素雰囲気中で加えた。この混合物に、2 - (ベンジルイミノ - メチル) - フェノール1.0gを2 - プロパノール3mlに溶解した溶液を滴下した。滴下が完了してから、攪拌を1時間続けた。次に、過剰なホウ化を分解するために水を加え、減圧下で揮発分を除去した。この残渣を酢酸エチルに再溶解して、水で洗浄して、乾燥(硫酸ナトリウム)し、濃縮して、2 - (ベンジルアミノ - メチル) - フェノール0.9gを油状物として得た。EI - MS : 213 (M⁺)。

20

64c . 4 - ベンジル - 4 , 5 - ジヒドロ - ベンゾ [f] [1 , 4] オキサゼピン - 3 - オン

2 - (ベンジルアミノ - メチル) - フェノール19.0gとトルエン75mlの混合物を0に冷却して、クロロアセチルクロリド(7.8ml)をトルエン75mlに溶解した溶液を、攪拌しながらゆるやかに加えた。攪拌を16時間続けた。乾燥N,N - ジメチルホルムアミド(60ml)を加えて、その溶液を0に冷却した。窒素雰囲気中で、水素化ナトリウム(95%；鉍油分散液)3.4gを少量ずつ加えて、その混合物を室温で2時間攪拌した。水を加えて、その水層を酢酸エチルで抽出した。あわせた有機抽出物を、乾燥(硫酸ナトリウム)し、減圧下で溶媒を除去して、4 - ベンジル - 4 , 5 - ジヒドロ - ベンゾ [f] [1 , 4] オキサゼピン - 3 - オン12.4gを得た。融点95 ~ 97、EI - MS : 253 (M⁺)。

30

64d . 4 - ベンジル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [f] [1 , 4] オキサゼピン

4 - ベンジル - 4 , 5 - ジヒドロ - ベンゾ [f] [1 , 4] オキサゼピン - 3 - オン2.5gをテトラヒドロフラン50mlに溶解した溶液を、水素化アルミニウムリチウム1.14gとテトラヒドロフラン50mlの懸濁液に滴下した。この混合物を5時間還流して、次に室温まで冷却した。過剰の水素化アルミニウムリチウムを分解するために、飽和塩化ナトリウム水溶液2.2mlを加えた。沈殿固形物をろ過により取り除き、そのろ液を濃縮して、純粋4 - ベンジル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [f] [1 , 4] オキサゼピン2.2gを油状物として得た。EI - MS : 239 (M⁺)。

40

64e . 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [f] [1 , 4] オキサゼピン

4 - ベンジル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [f] [1 , 4] オキサゼピン10.2gをエタノール100mlに溶解し、パラジウム(10%を炭素上に担持)1.2gを触媒として使用して室温で5時間かけて水素化した。ろ過の後、減圧下で溶媒を除去して、2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [f] [1 , 4] オキサゼピン6.1gを

50

油状物として得た。EI-MS: 149 (M⁺)。

64 f . 2 , 3 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [f] [1 , 4] オキサゼピン - 4 - スルホニルクロリド

この化合物を、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [f] [1 , 4] オキサゼピン 1 . 5 g と、塩化スルフリル 0 . 8 1 m l と、エチルジイソプロピルアミン 1 . 8 m l とから、63 f に記載した手順を使用して調製した。収量: 0 . 3 g (油状)、EI-MS: 247 (M⁺)。

64 g . 2 , 3 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [f] [1 , 4] オキサゼピン - 4 - スルホン酸 [1 - (4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - 2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド

この化合物を、200 mg の 2, 3 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [f] [1 , 4] オキサゼピン - 4 - スルホニルクロリドと 210 mg の 30 a とから、58 c に記載した手順を使用して調製した。収量: 80 mg (油状)、(+)-FAB-MS: 530 (MH⁺)。

実施例 65

7 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [f] [1 , 4] オキサゼピン - 4 - スルホン酸 [1 - (4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - 2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド (65 g)

65 a . 2 - (ベンジルイミノ - メチル) - 4 - メトキシ - フェノール

この化合物を、2 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド 2 . 7 g と、ベンジルアミン 2 . 3 m l と、p - トルエンスルホン酸 0 . 0 3 g とから、64 a に記載した手順を使用して調製した。収量: 4 . 3 g (油状)。

65 b . 2 - (ベンジルアミノ - メチル) - 4 - メトキシ - フェノール

この化合物を、2 - (ベンジルイミノ - メチル) - 4 - メトキシ - フェノール 1 . 0 g と水素化ホウ素ナトリウム 0 . 1 8 g とから、64 b に記載した手順を使用して調製した。収量: 1 . 0 g (油状)、EI-MS: 243 (M⁺)。

65 c . 4 - ベンジル - 7 - メトキシ - 4 , 5 - ジヒドロ - ベンゾ [f] [1 , 4] オキサゼピン - 3 - オン

2 - (ベンジルアミノ - メチル) - 4 - メトキシ - フェノール 2 . 4 3 g とトルエン 20 m l の混合物を 5 に冷却して、クロロアセチルクロリド (0 . 8 8 m l) をトルエン 5 m l に溶解した溶液を攪拌しながらゆっくりと加えた。攪拌を室温で 2 時間続けた。乾燥テトラヒドロフラン (25 m l) を加えて、水素化ナトリウム (95%、鉱油分散液) 3 . 4 g を窒素雰囲気下で少量ずつ加えた。この混合物を室温で 24 時間攪拌した。水を加えて、その水層を酢酸エチルで抽出した。あわせ有機抽出物を乾燥 (硫酸ナトリウム) して、減圧下で溶媒を除去して、4 - ベンジル - 7 - メトキシ - 4 , 5 - ジヒドロ - ベンゾ [f] [1 , 4] オキサゼピン - 3 - オン 2 . 0 g を油状物として得た。EI-MS: 283 (M⁺)。

65 d . 4 - ベンジル - 7 - メトキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [f] [1 , 4] オキサゼピン

この化合物を、4 - ベンジル - 7 - メトキシ - 4 , 5 - ジヒドロ - ベンゾ [f] [1 , 4] - オキサゼピン - 3 - オン 5 . 7 g と水素化アルミニウムリチウム 2 . 3 g とから、64 d に記載した手順を使用して調製した。収量: 6 . 1 g (油状)、EI-MS: 269 (M⁺)。

65 e . 7 - メトキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [f] [1 , 4] オキサゼピン

この化合物を、4 - ベンジル - 7 - メトキシ - 4 , 5 - ジヒドロ - ベンゾ [f] [1 , 4] - オキサゼピン 6 . 1 g と触媒としてのパラジウム (10% を炭素上に担持) 1 . 0 g とから、64 e に記載した手順を使用して調製した。収量: 2 . 7 g ; 融点 96 ~ 97、EI-MS: 179 (M⁺)。

65 f . 7 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [f] [1 , 4] オキサゼピン - 4 - スルホニルクロリド

10

20

30

40

50

この化合物を、7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1,4]-オキサゼピン1.4gと、塩化スルフルル0.91mlと、トリエチルアミン4.7mlとから、63fに記載した手順を使用して調製した。収量：0.23g(油状)、EI-MS：277(M⁺)。

65g. 7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4-スルホン酸[1-(4-アミノ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イルメチル)-2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド

この化合物を、210mgの7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[f][1,4]-オキサゼピン-4-スルホニルクロリドと210mgの30aとから、58cに記載した手順を使用して調製した。収量：70mg(油状)、(+)-FAB-MS：560(MH⁺)。

10

実施例66

(3S)-4-[[1-[(1-アミノ-6-イソキノリニル)メチル]-2-オキソ-2-(1-ピペリジニル)エチル]アミノ]-3-[[4-(3,5-ジメチルイソオキサゾリル)スルホニル]アミノ]-4-オキソ-ブタン酸1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩

5cに記載した手順を使用した。100mgの5aを脱保護して、(2S)-2-[[4-(3,5-ジメチルイソオキサゾリル)スルホニル]アミノ]ブタン二酸4-(1,1-ジメチルエチル)エステル96mg(Asp(OtBu)-OHと3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-スルホニルクロリドから、5bに記載した手順を使用して調製した)と結合させて標題化合物(66mg)をジアステレオマー混合物(1:1)として得た。¹H-NMR 400MHz(CD₃OD)：1.15~1.68(6H,m)、1.40(9H,s)、2.20~2.62(2H,m)、2.31(3H,s)、2.33および2.37(3H,2xs)、2.96~3.56(6H,m)、4.10~4.14(1H,m)、5.04~5.14(1H,m)、7.16~7.23(1H,m)、7.53~7.78(3H,m)、8.32~8.38(1H,m)。

20

実施例67

(2S)-N'-[1-[(1-アミノ-6-イソキノリニル)メチル]-2-オキソ-2-(1-ピペリジニル)エチル]-2-[[4-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニル)スルホニル]アミノ]ブタンジアミド塩酸塩

5cに記載した手順を使用した。100mgの5aを脱保護して、(2S)-4-アミノ-2-[[4-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニル)スルホニル]アミノ]-4-オキソブタン酸105mg(Asn-OHと4-メトキシ-2,3,6-トリメチルスルホニルクロリド(Mtr-クロリド)とから、5bに記載した手順を使用して調製した)と結合させて、標題化合物(66mg)をジアステレオマー混合物(1:1)として得た。¹H-NMR 400MHz(CD₃OD)：1.20~1.68(6H,m)、2.15および2.16(3H,2xs)、2.27~2.58(2H,m)、2,57(3H,s)、2.64(3H,s)、2.93~3.57(6H,m)、3.83および3.87(3H,2xs)、3.98~4.09(1H,m)、5.07~5.19(1H,m)、6.75および6.76(1H,2xs)、7.22~7.27(1H,m)、7.55~7.79(3H,m)、8.33~8.38(1H,m)。

30

40

実施例68

(3S)-4-[[1-[(1-アミノ-6-イソキノリニル)メチル]-2-オキソ-2-(4-モルホリニル)エチル]アミノ]-3-[[4-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニル)スルホニル]アミノ]-4-オキソ-ブタン酸1,1-ジメチルエチルエステル塩酸塩

0.23gのアミノ酸1iを保護して、続いて5aに記載した手順に従ってモルホリンと結合させて、1,1-ジメチルエチル[1-[(1-アミノ-6-イソキノリニル)メチル]-2-オキソ-2-(4-モルホリニル)エチルカルバメートを得た。5cに記載した手順を使用して1,1-ジメチルエチル[1-[(1-アミノ-6-イソキノリニル)

50

メチル]-2-オキソ-2-(4-ホルホルニル)エチルカルバメート90mgを脱保護して、(2S)-2-[[[4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニル)スルホニル]アミノ]ブタン二酸4-(1,1-ジメチルエチル)エステル96mg(Asp(OtBu)-OHと(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニル)スルホニルクロリドとから、5bに記載した手順を使用して調製した)と結合させて、標題化合物(56mg)をジアステレオマー混合物(1:1)として得た。¹H-NMR 400MHz(CD₃OD): 1.29および1.33(9H, 2x s)、2.12および2.13(3H, 2x s)、2.19~2.47(2H, m)、2.52および2.53(3H, 2x s)、2.62(3H, s)、2.95~3.65(10H, m)、3.81および3.86(3H, 2x s)、3.95~4.08(1H, m)、5.03~5.18(1H, m)、6.73および6.75(1H, 2x s)、7.18~7.23(1H, m)、7.53~7.78(3H, m)、8.31~8.38(1H, m)。

10

実施例69

1-[3-(4-アミノチエノ[3,2c]ピリジン-2-イル)-2-[(1-オキソ-2-プロピルペンチル)アミノ]-1-オキソプロピル]-4-メチルピペリジン塩酸塩

化合物30a(53mg)をジクロロメタン1.5mlに溶解して、トリフルオロ酢酸1.5mlを加えた。室温で1.5時間攪拌後、反応混合物を濃縮して、トルエンとともに共蒸発させた。その残渣を、ジクロロメタン2mlとトリエチルアミン0.053mlの混合物に溶解して、0℃に冷却し、2-プロピルペンタノイルクロリド23mgを加えた。室温で1.5時間攪拌した後、ジクロロメタンと水を加えた。その有機層を分離して、乾燥(硫酸マグネシウム)して、濃縮した。シカゲルのクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=95:5(v/v))で精製して、遊離塩基を得た。この遊離塩基を1当量の塩酸で処理した後、凍結乾燥して、化合物69(22mg)を得た。¹H-NMR 400MHz(CD₃OD): 0.61~1.74(22H, m)、2.182.27(1H, m)、2.59~2.70(1H, m)、2.99~3.10(1H, m)、3.25~3.49(2H, m)、3.99~4.16(1H, m)、4.41~4.51(1H, m)、5.22~5.35(1H, m)、7.37~7.42(1H, m)、7.58~7.61(2H, m)。

20

実施例70

1-[3-(4-アミノチエノ[3,2c]ピリジン-2-イル)-2-[[3-(4-クロロフェニル)-1-オキソプロピル]アミノ]-1-オキソプロピル]-4-メチルピペリジン塩酸塩

化合物30a(60mg)をジクロロメタン1.5mlに溶解して、トリフルオロ酢酸1.5mlを加えた。室温で1.5時間攪拌後、反応混合物を濃縮して、トルエンとともに共蒸発させた。その残渣をジクロロメタン2mlに溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミンを用いてpH8に調整した。この溶液を、3-(4-クロロフェニル)プロパン酸29mgと、ヒドロキシベンズトリアゾール21mgと、ジクロロヘキシルカルボジイミド33mgとをジクロロメタン2.5mlに溶解して調製した活性エステル溶液に加えて、室温で15分間攪拌した。活性エステル溶液を加えた後に、N,N-ジイソプロピルアミンを用いて反応混合物のpHを8に調整して、室温で16時間攪拌した。その反応混合物をろ過して、水を加え、その有機層を分離した。水層はジクロロメタンで抽出して、これらの有機層を合わせたものを乾燥(硫酸マグネシウム)して濃縮した。シリカゲルによるクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=9:1(v/v))で精製して、遊離塩基を得た。この遊離塩基を1当量の塩酸で処理し、凍結乾燥して、標題化合物(66mg)を得た。¹H-NMR 400MHz(CDCl₃): 0.88および0.92(3H, 2x d, J=6Hz)、0.74~1.72(5H, m)、2.54~3.44(8H, m)、3.81~3.92(1H, m)、4.39~4.46(1H, m)、5.17~5.23(1H, m)、6.99~7.45(7H, m)、7.82(1H, br. s)、8.36(2H, br. s)。

30

40

50

実施例 7 1

式 (I b) の化合物で $n = 0$ 、 $X = S$ 、 $R^1 Y = R^1 S O_2$ 、 $R^3 = H$ の場合の固相合成 (表 7 1)

7 1 a . 3 - [4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル] - 2 - [N - t - ブチルオキシカルボニル] アミノプロピオン酸メチルエステル

9 . 3 g の化合物 3 h を乾燥メタノールと 2 回共蒸発させて、続いてメタノール / トリエチルアミン (9 : 1 v / v) 3 0 0 m l に溶解した。ジ - t - ブチルカーボネート 7 . 5 g を加えて、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。さらに 5 時間かけて、ジ - t - ブチルカーボネート 1 . 5 g ずつを 3 回加えた。反応混合物を蒸発させ、さらにメタノールと 2 回共蒸発させた。その残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにおいて、2 容積 % のトリエチルアミンを含むメタノール (0 8 %) のジクロロメタン溶液を勾配溶離液として使用して精製した。これにより 6 . 9 g の 7 1 a を得た。 $^1 H - N M R$ 2 0 0 M H z ($C D_3 O D$) : 1 . 4 1 (9 H , s)、3 . 3 4 (2 H , d d)、3 . 7 5 (3 H , s)、4 . 4 6 (1 H , d d)、7 . 0 7 (1 H , d)、7 . 2 9 (1 H , s)、7 . 6 7 (1 H , d)。

10

7 1 b . 3 - [4 - (アセチルアミノ) チエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル] - 2 - [N - t - ブチルオキシカルボニル] アミノプロピオン酸メチルエステル

6 . 9 g の 7 1 a をピリジン 6 7 m l に溶解して、無水酢酸 1 . 8 m l を加えた。室温で 2 時間後に、さらに 1 . 8 m l の無水酢酸を加え、その溶液を室温で終夜攪拌した。ピリジンを蒸発させて、得られた粗生成物をトルエンと 3 回共蒸発させた。その残渣をシリカゲルカラムのクロマトグラフィーにかけて (酢酸エチル / メタノール 9 8 : 2)、5 . 7 g の 7 1 b を得た。 $^1 H - N M R$ 4 0 0 M H z ($C D C l_3$) : 1 . 4 5 (9 H , s)、2 . 3 2 (3 H , s)、3 . 4 5 (2 H , d d)、3 . 8 0 (3 H , s)、4 . 6 8 (1 H , d d)、7 . 1 8 (1 H , s)、7 . 5 2 (1 H , d)、8 . 1 1 (1 H , d)。

20

7 1 c . 3 - [4 - (アセチルアミノ) チエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル] - 2 - [N - t - ブチルオキシカルボニル] アミノプロピオン酸

5 . 7 g の 7 1 b をジオキサン / 水 (1 : 1 v / v) 9 0 m l に溶解して、p H 1 2 になるまで 2 N の $N a O H$ を加えた。けん化の間は p H を p H 1 2 に維持し続けた。2 時間後、T L C (ジクロロメタン / メタノール 9 : 1 v / v に 0 . 5 % のトリエチルアミンを含む) を行うと、完全に酸に変換したことが分かった。溶液を酢酸で中和して、その混合物を少量になるまで濃縮した。その溶液に、p H 4 になるまで酢酸を加えて酸性化して、酢酸エチルで抽出した。2 つの層の間に固形物 (ナトリウム塩) が現われ、これをろ過により回収した。この塩をジクロロメタン / 水混合物を加えて、p h 4 になるまで酢酸を加えた。再び 2 つの層の間に固形物 (遊離酸) が現われた。ろ過して、4 . 0 g の遊離酸 7 1 c を得た。 $^1 H - N M R$ 2 0 0 M H z ($C D_3 O D$) : 1 . 4 0 (9 H , s)、2 . 2 8 (3 H , s)、3 . 4 3 (2 H , d d)、4 . 4 4 (1 H , d d)、7 . 3 4 (1 H , s)、7 . 7 9 (1 H , d)、8 . 1 3 (1 H , d)。

30

7 1 d . カイザーオキシム樹脂と酸 7 1 c の誘導体化

2 . 0 g の 7 1 c を乾燥 N , N - ジメチルホルムアミドとともに 2 回共蒸発させ、その後ジクロロメタン / N , N - ジメチルホルムアミド (3 : 2 v / v) 5 0 m l に溶解した。 N - ヒドロキシベンゾトリアゾール 0 . 8 8 g を加えて、得られた溶液をカイザーオキシム樹脂 (0 . 4 m m o l / g) 3 . 5 g に加えた。ジイソプロピルカルボジイミド 1 . 0 m l を加えた後に、得られた懸濁液を室温で終夜振盪した。樹脂をろ過して、ジクロロメタン / N , N - ジメチルホルムアミド (3 : 2 v / v) および N , N - ジメチルホルムアミドで洗浄した。2 - プロパノールとジクロロメタンを交互に加えて (各 3 回) さらに洗浄を行った。未反応オキシム基を、無水酢酸 / N , N - ジイソプロピルエチルアミン / N , N - ジメチルホルムアミド (3 : 1 : 1 2 v / v / v) 3 5 m l で樹脂を室温で 3 0 分間処理することでキャップした。樹脂をろ過して、 N , N - ジメチルホルムアミド、2 - プロパノール、およびジクロロメタンで洗浄した (各 3 回)。樹脂を減圧下で乾燥

40

50

して、4.2 gの71dを得た。

71e. 3-(4-アミノチエノ[3,2c]ピリジン-2-イル)-2-[[[4-クロロフェニル)スルホニル]アミノ]-N-[2-(3-フルオロフェニル)エチル]-プロパンアミド

(式(Ib)の化合物で、 $n = 0$ 、 $X = S$ 、 $R^1Y = 4$ -クロロフェニルスルホニル、 $R^3 = H$ 、 $R^7 = 3$ -フルオロフェニルエチル、 $R^8 = H$ の場合

50 mg (20 μ mol)の71dを、25容積%のトリフルオロ酢酸のジクロロメタン溶液2 mlで室温で30分間処理した。樹脂をろ過して、ジクロロメタン、2-プロパノール、ジクロロメタンで洗浄した。その樹脂をN,N-ジイソプロピルエチルアミン80 μ molを含むジクロロメタン/N,N-ジメチルホルムアミド(3:2 v/v) 1 mlで3回洗浄して、直ちにp-クロロベンゼンスルホニルクロリド80 μ molとN,N-ジイソプロピルエチルアミン80 μ molを含むジクロロメタン/N,N-ジメチルホルムアミド(3:2 v/v) 1 mlとの溶液と反応させた。懸濁液を室温で45分間振盪した。樹脂をろ過して、ジクロロメタン/N,N-ジメチルホルムアミド(3:2 v/v)で洗浄し、さらにジクロロメタン、2-プロパノール、ジクロロメタンで洗浄した。ニンヒドリン試験から、完全にアミンに変換したことが分かった。その樹脂を0.5 Mの3-フルオロフェネチルアミンの蒸留テトラヒドロフラン溶液1 mlに懸濁させて、室温で16時間振盪した。樹脂をろ過して、テトラヒドロフランとメタノールで洗浄した。そのろ液を回収して、乾燥するまで濃縮した。残渣を、エチレンジアミン/エタノール(1:1 v/v) 1 mlに溶解して、室温で16時間振盪した。その反応混合物を乾燥するまで蒸発させて、メタノール/水(1:1 v/v)に溶解して、DOWEX-NH₄⁺カラム(4.5 ml)を使用して過剰のアミンを除去した。このカラムをメタノール/水(1:1 v/v)で溶離させた。UV陽性分画をプールして、乾燥するまで蒸発させ、9.5 mgの71eを得た。

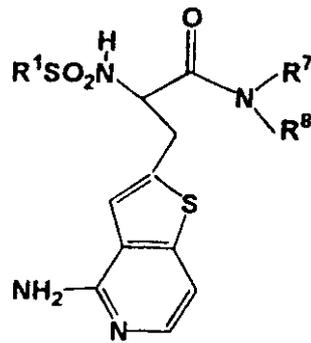
表71

式(Ib)の化合物で $n = 0$ 、 $X = S$ 、 $R^1Y = R^1SO_2$ 、 $R^3 = H$ の場合の固相合成

実施例71eに記載した手順を使用して、表71のR¹に対応するスルホニルクロリド(R¹SO₂Cl)を誘導体化樹脂71dと結合させた。得られた樹脂のうち50 mgを表71に記載した構造NHR⁷R⁸のアミンで処理した。試料の生成は71eに記載したように行った。

すべての化合物は、Supelcosil LC-18-DBカラムに以下の条件を使用した逆相液体クロマトグラフィーで特性決定した：流速：1.0 ml/分；緩衝液A：水、B：アセトニトリル/水(9:1 v/v)、C：0.5 Mリン酸緩衝液pH = 2.1；勾配1:0 30分 65% A - 15% B - 20% C 25% A - 55% B - 20% C。UV検出210 nm。保持時間を分の単位で表71に示す。

表 7 1 : 実施例 7 1 の化合物の R P - H P L C 保持時間



R^1SO_2 / R^7NR^8					
	30.6	23.0	26.7	23.1	28.9
	29.9	23.9	26.6	22.4	28.3
	30.4	24.3	27.1	24.2	29.0
	29.2	23.9	26.2	22.8	28.0
	32.2		28.9	24.4	30.5
	26.6	19.1	22.8	18.0	24.7
	13.6	6.3	8.5	3.5	11.8
	33.8	28.1	30.7	27.3	32.1

実施例 7 2

式 (I b) の化合物で $n = 0$ 、 $X = S$ 、 $R^1Y = R^1C(O)$ 、 $R^3 = H$ の場合の固相合成 (表 7 2)

7 2 a 3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - N - [メチル] - N - [フェニルメチル] - 2 - [[(2 - ピリジニル) - カルボニル] アミノ] - プロパンアミド (式 (I b) の化合物で $n = 0$ 、 $X = S$ 、 $R^1Y = 2$ - ピリジン - カルボニル

10

20

30

40

50

、 $R^3 = H$ 、 $R^7 = \text{ベンジル}$ 、 $R^8 = \text{メチル}$ の場合)

50 mg (20 μmol) の 71 d を、25 容積% のトリフルオロ酢酸のジクロロメタン溶液 2 ml により室温で 30 分間処理した。得られた樹脂をろ過して、ジクロロメタン、2-プロパノール、ジクロロメタンで洗浄した。樹脂を N, N-ジイソプロピルエチルアミン 80 μmol を含むジクロロメタン / N, N-ジメチルホルムアミド (3 : 2 v / v) 1 ml で 3 回洗浄し、直ちに、2-ピリジンカルボン酸 80 μmol を、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 80 μmol と (O-(ベンゾトリアゾール-1-イル))-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩 80 μmol とを含むジクロロメタン / N, N-ジメチルホルムアミド (3 : 2 v / v) 1 ml に溶解した溶液と反応させた。懸濁液を室温で 45 分間振盪した。樹脂をろ過して、ジクロロメタン / N, N-ジメチルホルムアミド (3 : 2 v / v) で洗浄し、さらにジクロロメタン、2-プロパノール、ジクロロメタンで洗浄した。ニンヒドリン試験から、完全にアミンに変換したことが分かった。樹脂を、0.5 M のメチルベンジルアミンを含む蒸留テトラヒドロフラン溶液 1 ml に懸濁し、室温で 16 時間振盪した。樹脂をろ過して、テトラヒドロフランとメタノールで洗浄した。ろ液を回収して、乾燥するまで濃縮した。71 e に記載したようにさらに試料を反応させて、8.0 mg の化合物 72 a を得た。

10

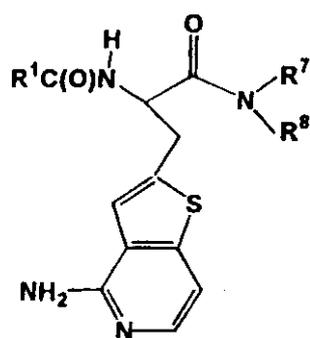
表 7 2

式 (I b) の化合物で $n = 0$ 、 $X = S$ 、 $R^1 Y = R^1 C(O)$ 、 $R^3 = H$ の場合の固相合成実施例 72 a に記載した手順を使用して、表 7 2 の R^1 に対応したカルボン酸 ($R^1 C(O)OH$) を誘導体化樹脂 71 d と結合させた。得られた樹脂のうち 50 mg を表 7 2 に記載した構造 NHR^7R^8 のアミンで処理した。試料の生成は 71 e に記載したように行った。

20

すべての化合物は、化合物 71 f で記載した条件を使用した逆相液体クロマトグラフィーによって特性決定を行った。保持時間を、分の単位で表 7 2 に記載した。標準勾配 1 を使用し、星印のついた時間は以下の勾配を使用して求めた：0 30 分 75% A - 5% B - 20% C 35% A - 45% B - 20% C。

表 7 2 : 実施例 7 2 の R P - H P L C 保持時間



$R^1C(O)$ / R^7NR^8						
	21.0	31.9	23.4	28.3/29.0	24.6	16.6
	22.4	32.0	23.0	28.6/29.5	24.7	17.1
	22.9	31.8	24.2	28.9/29.7		18.3
	22.3	30.8	23.4	28.5/29.6		18.9
			24.3	30.2/31.2	25.9	19.3
	17.3	28.3	18.7	24.1/25.3	20.7	12.4
	14.3 *	22.7 *	15.9 *	20.5/21.3 *	18.4 *	10.7 *
	27.9	36.9	28.2	33.6/34.6	30.3	24.1

実施例 7 3

N - (カルボキシメチル) - D - シクロヘキシルアラニル - N - [(4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) メチル] - (N - シクロペンチル - グリシン) アミド (N - (H O O C C H ₂) - D - C h a - N - シクロペンチル - G l y - A t p) (7 3 i)

7 3 a . N - [2 - (アジドメチル) チエノ [3 , 2 c] ピリジン - 4 - イル] ベンズアミド

10

20

30

40

50

J. Org. Chem. 58, 5886 (1993)に記載される実験手順をわずかに修正した。N-[2-(ヒドロキシメチル)チエノ[3,2c]ピリジン-4-イル]ベンズアミド(3e) 1.0gにトルエンを加え、減圧下で蒸発させてわずかな水分を除去した。この残渣にトルエン5mlとジオキサソ5mlを加え、その溶液を0℃に冷却して、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA) 1.14mlと1,8-ジアザビシクロ(5.4.0)ウンデカ-7エン(DBU) 0.79mlとを加えた。この懸濁液を室温で68時間攪拌した後では、反応は完了しておらず、DPPA 0.38mlとDBU 0.27mlをさらに加えた。24時間後、反応混合物を水(pH7)に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。その有機層を乾燥(硫酸マグネシウム)して、濃縮した。シリカゲル(トルエン/酢酸エチル:3/1(v/v))で精製して、アジ化物0.98gを得た。¹H-NMR 200MHz(CDC1₃): 4.59(2H, s)、7.38~7.59(5H, m)、8.01~8.09(3H, m)。

10

73b N-[2-(アミノメチル)チエノ[3,2c]ピリジン-4-イル]ベンズアミド

N-[2-(アジドメチル)チエノ[3,2c]ピリジン-4-イル]ベンズアミド1.07gとエタノール50mlの混合物に5%パラジウム/炭酸カルシウム0.6gを含む溶液に、40時間水素を送りこんで気泡を発生させた。ろ過の後、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=9/1(v/v))を行い、標題化合物0.79gを得た。¹H-NMR 200MHz(CDC1₃): 4.18(2H, s)、7.35~7.63(5H, m)、7.99~8.12(3H, m)。

20

73c 4-アミノ-2-(アミノメチル)チエノ[3,2c]ピリジン塩酸塩

N-[2-(アミノメチル)チエノ[3,2c]ピリジン-4-イル]ベンズアミド0.33gと、4N塩酸40mlと、酢酸20mlとの溶液を16時間還流させた。その反応混合物をジエチルエーテルで洗浄して安息香酸を除去し、その水溶液を減圧下で濃縮して4-アミノ-2-(アミノメチル)チエノ[3,2c]ピリジン塩酸塩0.256gを得た。¹H-NMR 200MHz(D₂O): 4.57(2H, s)、7.43(1H, d, J=7Hz)、7.63(1H, d, J=7Hz)、7.83(1H, s)。

73d N-シクロペンチル-Gly-OMe

シクロペンタノン(15.6g)を、H-Gly-OMe HCl(23.2g)を、メタノール200mlに溶解した溶液に加えた。その混合物を15分間攪拌して、シアノホウ水素化ナトリウム(7g)を加えた。pHを6に調整した。その反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応を終了させるために、シクロペンタノン(1g)を加え、攪拌を続けた。反応はTLCで監視した。すべての出発物質がなくなってから、混合物をpH2に酸性化して、30分間攪拌した。その溶媒を除去して、残渣を水で希釈した。その溶液をエーテルで洗浄し、6N水酸化ナトリウムを用いてpHを12に調整して、ジクロロメタンで抽出した。あわせた有機層を、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させて、油状物16gを得た。

30

Rf=0.46(酢酸エチル/ピリジン/酢酸/水 63/20/6/11(v/v/v/v)、シリカ)。

73e N-(t-ブチルオキシカルボニルメチル)-D-Cha-OMe

ブromo酢酸t-ブチル(17g)を、H-D-Cha-OMe HCl(26g)をアセトニトリル300mlに溶解した溶液に攪拌しながら加えた。この混合物のpHを、N,N-ジイソプロピルエチルアミンで8.5に調整した。混合物を室温で16時間攪拌し、減圧下で蒸発させた。その残渣をジクロロメタンに溶解して、その溶液を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下で蒸発させた。シリカゲルを用いたクロマトグラフィーにヘキサン/酢酸エチル 9/1(v/v)を使用して処理して、N-(t-ブチルオキシカルボニルメチル)-D-Cha-OMe 20gを得た。

40

Rf=0.46(酢酸エチル/ピリジン/酢酸/水 63/20/6/11(v/v/v/v)、シリカ)。

73f N-Boc-N-(t-ブチルオキシカルボニルメチル)-D-Cha-OMe

50

N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - C h a - O M e (2 0 g) とジ - t - ブチルジカーボネート (1 7 g) との溶液の pH を、N , N - ジイソプロピルエチルアミンを用いて 8 . 5 に調整した。この混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。その溶媒を減圧下で除去した。ジクロロメタンと水をその残渣に加えた。その有機層を分離させて、冷 1 N 塩酸、水、5 % 炭酸水素ナトリウム、水、で洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥して、そのろ液を蒸発させて、非晶質固体 N - B o c - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - C h a - O M e 2 8 g を得た。

R f = 0 . 6 0 (酢酸エチル / ピリジン / 酢酸 / 水 2 5 2 / 2 0 / 6 / 1 1 (v / v / v / v) 、シリカ)。

7 3 g . N - B o c - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - C h a - O H
N - B o c - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - C h a - O M e (2 8 g) をジオキサン : 水 9 / 1 (v / v) 4 2 0 m l に溶解した溶液を、十分な量の 1 N 水酸化ナトリウムで処理して、室温で 9 0 分間 pH を 1 3 に維持した。酸性化の後、その混合物を水に注いで、ジクロロメタンで抽出した。その有機層を水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。そのろ液を蒸発させて、N - B o c - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - C h a - O H 2 4 g を得た。

R f = 0 : 2 3 (ジクロロメタン / メタノール 9 / 1 (v / v) 、シリカ)。

7 3 h . N - B o c - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - C h a - N - シクロペンチル - G l y - O M e

N - シクロペンチル - G l y - O M e (1 0 . 2 g) と 2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩 (T B T U ; 2 1 . 2 g) とを、N - B o c - N - (t - ブチルオキシ - カルボニルメチル) - D - C h a - O H (2 4 g) を N , N - ジメチルホルムアミド 3 0 0 m l に溶解した溶液に加えた。混合物の pH を 8 . 5 に調整した。その混合物を室温で終夜攪拌した後、蒸発させて濃縮した。水と酢酸エチルを、残渣に加えた。その有機層を分離して、1 N 塩酸、水、5 % 炭酸水素ナトリウム、水、で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。そのろ液を蒸発させて、残渣をシリカゲルを用いヘキサン / 酢酸エチル 8 / 2 (v / v) を溶離液としたクロマトグラフィーにかけた。N - B o c - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - C h a - N - シクロペンチル - G l y - O M e を含む分画を採取して蒸発させた。収量 : 1 7 g 。

R f = 0 . 5 7 (ヘキサン / 酢酸エチル 7 / 3 (v / v) 、シリカ)。

7 3 i . N - B o c - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - C h a - N - シクロペンチル - G l y - O H

N - B o c - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - C h a - N - シクロペンチル - G l y - O M e (1 7 g) を、ジオキサン / 水 1 / 1 (v / v 、 1 5 0 m l) と希水酸化ナトリウム溶液の混合物中でけん化して、非晶質固体 1 5 g を得た。シリカゲルと溶離液としてジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5 (v / v) を使用したクロマトグラフィーにかけて、N - B o c - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - C h a - N - シクロペンチル - G l y - O H 1 3 g を得た。

R f = 0 . 3 0 (ジクロロメタン / メタノール 9 / 1 (v / v) 、シリカ)。

7 3 j . N - (H O O C C H 2) - D - C h a - N - シクロペンチル - G l y - A t p

4 - アミノ - 2 - (アミノメチル) チエノ [3 , 2 c] ピリジン塩酸塩 9 1 m g と N - B o c - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - C h a - N - シクロペンチル - G l y - O H 1 8 2 m g とを N , N - ジメチルホルムアミド 2 . 5 m l に溶解した溶液に、2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩 (T B T U) 1 2 5 m g を加え、N , N - ジイソプロピルエチルアミンを使用して pH を 8 に調整した。反応中は pH を 8 に維持した。1 6 時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。ジクロロメタンを加え、5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄して、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濃縮した。シリカゲル (ジクロロメタン / メタノール : 9 5 / 5 (v / v)) を用いて精製して、油状の N - B o c - N - (t - ブチ

10

20

30

40

50

ルオキシカルボニルメチル) - D - C h a - N - シクロペンチル - G l y - A t p 1 6 4 mgを得た。この油状物 1 4 2 mgを、ジクロロメタン 2 . 5 mlとトリフルオロ酢酸 2 . 5 mlに溶解して、室温で攪拌した。1 6 時間後、反応混合物を濃縮して、0 . 2 M塩酸に溶解して、エーテルで洗浄した。この水溶液を減圧下で濃縮した。分取用 D e l t a - p a c k C - 1 8 カラムで、2 0 % A / 7 0 % B / 1 0 % C から 2 0 % A / 2 0 % B / 6 0 % C (A = 0 . 5 M リン酸二水素ナトリウム + リン酸 (p H = 2 . 1) ; B = 水 ; C = シアノメタン / 水 3 / 2 (v / v))、4 5 分間、流速 8 0 m l / 分、の勾配溶離システムを使用して H P L C 精製した。収量 : 1 0 0 m g 。 $^1\text{H-NMR}$ 4 0 0 M H z (D_2O) 6 : 0 . 4 3 ~ 1 . 8 4 (2 1 \text{H}, \text{m})、3 . 4 0 ~ 3 . 6 7 (2 \text{H}, \text{m})、3 . 8 4 ~ 4 . 1 3 (3 \text{H}, \text{m})、4 . 4 6 ~ 4 . 7 (3 \text{H}, \text{m})、7 . 2 1 ~ 7 . 2 6 (1 \text{H}, \text{m})、7 . 3 9 ~ 7 . 4 8 (2 \text{H}, \text{m})。

10

実施例 7 4

N - (カルボキシメチル) - D - シクロヘキシルアラニル - [N - (1 - アミノ - 6 - イソキノリニル) メチル] - L - アゼチジン - 2 - カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (N - (H O O C C H ₂ - D - C h a - L - A z t - 6 - A i q T F A) (7 4 f)

7 4 a . N - [6 - (アジドメチル) - 1 - イソキノリニル] - ベンズアミド

N - [6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - イソキノリニル] ベンズアミド (1 g) 6 . 3 g をトルエン 4 0 m l とジオキササン 4 0 m l に溶解した 0 の溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (D D P A) 7 . 8 m l と 1 , 8 - ジアザビシクロ (5 . 4 . 0) ウンデカ - 7 エン (D B U) 5 . 4 m l とを加えた。2 4 時間後、反応混合物を水 (p H 7) に注いで、酢酸エチルで抽出した。その有機層を乾燥 (硫酸ナトリウム) して濃縮した。ジエチルエーテルを加えて粉砕して、標題化合物 6 . 4 g を得た。融点 1 2 5 ~ 1 2 9 。 M S (m / e) = 3 0 3 。

20

7 4 b . N - [6 - (アミノメチル) - 1 - イソキノリニル] ベンズアミド

N - [6 - (アジドメチル) - 1 - イソキノリニル] ベンズアミド 6 . 4 g と、エタノール 3 0 0 m l と、N , N - ジメチルホルムアミド 6 0 m l と、5 % パラジウム / 炭酸カルシウム 3 . 8 g とを含む溶液を、2 0 時間かけて水素化した。ろ過して、減圧下で濃縮して、油状の標題化合物を得た。M S (m / e) = 2 7 7 。

7 4 c . 1 - アミノ - 6 - (アミノメチル) イソキノリン塩酸塩

N - [6 - (アミノメチル) - 1 - イソキノリニル] ベンズアミド 5 . 8 g と 4 N 塩酸 3 0 0 m l と、酢酸 1 5 0 m l との溶液を 6 時間還流した。その反応混合物をジエチルエーテルで洗浄して安息香酸を除去し、その水溶液を減圧下で濃縮して標題化合物 3 . 0 g を得た。M S (m / e) = 1 7 3 。

30

7 4 d . (N - B o c - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - C h a - (L) - アゼチジン - 2 - カルボン酸

クロロギ酸イソブチル 0 . 7 1 m l (5 . 4 3 m m o l) を、N - B o c - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - C h a - O H 1 . 9 0 g (4 . 9 4 m m o l) と N - メチルモルホリン 0 . 6 m l (5 . 4 3 m m o l) をジクロロメタン 1 5 m l に溶解し冷却した (- 1 5 ~ - 2 0) 溶液に滴下した。4 5 分後、(L) - アゼチジン - 2 - カルボン酸 (L - H - A z t - O H) 0 . 5 0 g (4 . 9 4 m m o l) を加えた。1 時間後、その有機相を水で抽出して、その有機相を乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去して、ほぼ無色の油状の標題化合物 2 . 3 g (定量) を得た。F A B - M S : m / e = 4 6 9 (M + H ⁺) 。

40

7 4 e . N - B o c - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - C h a - L - A z t - 6 - A i q

クロロ - N , N , N ' , N ' - ビス (ペンタメチレン) - ホルムアミジニウム - ヘキサフルオロリン酸塩 0 . 4 5 g (1 . 2 8 m m o l) を、N - B o c - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - C h a - L - A z t - O H (7 4 d) 0 . 6 0 g (1 . 2 8 m m o l) と 1 - アミノ - 6 - (アミノメチル) イソキノリン塩酸塩 (7 4 c) 0 . 2 3 g (1 . 2 8 m m o l) をジクロロメタン 5 m l に溶解して冷却した (氷浴) 溶液に加え

50

、さらにN, N - ジイソプロピルエチルアミン0.68 ml (3.83 mmol)を加えた。室温で2時間後、この溶液を水で抽出して、その有機層を乾燥(硫酸ナトリウム)し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去した。残渣を、シリカゲルと溶離液として酢酸エチル:メタノール(15:1)を使用してろ過した。溶媒を減圧下で除去して、非晶質固体N - Boc - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - Cha - L - Azt - 6 - Aiqを得た。FAB - MS m/e = 623。

74f. N - (HOOCCH₂) - D - Cha - L - Azt - 6 - Aiq TFA

トリフルオロ酢酸3.0 mlを、N - Boc - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - Cha - L - Azt - 6 - Aiq 200 mg (0.32 mmol)をジクロロメタン3 mlに溶解した溶液に加えた。3時間後、減圧下で溶媒を除去し、その残渣をメタノールに溶解し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去して、非晶質残渣90 mgを得た。この残渣をカラムクロマトグラフィー(逆相RP18 選択B;メタノール:水=55:45)で精製して、非晶質固体の標題化合物を得た。FAB - MS: m/e = 467。

10

実施例75

N - (カルボキシメチル) - D - シクロヘキシルアラニル - N - [(4 - アミノ - チエノ[3, 2c]ピリジン - 2 - イル) - メチル] - L - アゼチジン - 2 - カルボキサミド
トリフルオロ酢酸塩(N - (HOOCCH₂) - D - Cha - L - Azt - Atp TFA)
(75b)

75a. N - Boc - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - Cha - L - Azt - Atp

20

クロロ - N, N, N', N' - ビス(ペンタメチレン) - ホルムアミジニウム - ヘキサフルオロリン酸塩0.45 g (1.28 mmol)を、N - Boc - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - Cha - L - Azt - OH (74d) 0.60 g (1.28 mmol)と4 - アミノ - 2 - (アミノメチル)チエノ[3, 2c]ピリジン塩酸塩(73c) 0.28 g (1.28 mmol)をジクロロメタン5 mlに溶解して冷却(氷浴)した溶液に加え、さらにN, N - ジイソプロピルエチルアミン0.68 ml (3.83 mmol)を加えた。0 で15分間、さらに室温で2時間の後、この溶液をろ過して、ろ液を水で抽出し、その有機層を乾燥(硫酸ナトリウム)し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、シリカゲルと溶離液としての酢酸エチル:メタノール(15:1)とを使用してろ過した。減圧下で溶媒を除去して、非晶質固体N - Boc - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - Cha - L - Azt - Atpを得た。FAB - MS m/e = 629。

30

75b. N - (HOOCCH₂) - D - Cha - L - Azt - Atp TFA

トリフルオロ酢酸2.0 mlを、N - Boc - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - Cha - L - Azt - Atp 85 mg (0.13 mmol)をジクロロメタン2 mlに溶解した溶液に加えた。3時間後、減圧下で溶媒を除去し、残渣をメタノールに溶解し、ろ過し、さらに減圧下で溶媒を除去して、非晶質残渣100 mgを得た。この残渣をカラムクロマトグラフィー(逆相RP18 選択B;メタノール:水=60:40)で精製した。減圧下で溶媒を除去して、残渣をメタノールに加えて粉碎し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去して、非晶質固体の標題化合物を得た。FAB - MS: m/e = 473。

40

実施例76

N - メチル - D - フェニルアラニル - N - [(1 - アミノ - 6 - イソキノリニル)メチル]
L - プロリンアミドトリフルオロ酢酸塩(N - Me - D - Phe - Pro - 6 - Aiq TFA)
(76b)

76a. N - Boc - N - Me - D - Phe - Pro - 6 - Aiq

実施例74eに記載した方法で、N - Boc - N - メチル - D - フェニルアラニル - N - [(1 - アミノ - 6 - イソキノリニル) - メチル] L - プロリンアミド(N - Boc - N - Me - D - Phe - Pro - 6 - Aiq)を、N - Boc - N - メチル - D - フェニルアラニル - L - プロリン(N - Boc - N - Me - D - Phe - Pro - OH)と1 - ア

50

ミノ - 6 - (アミノメチル) イソキノリン塩酸塩 (74c) を反応させることで得た。非晶質固体。FAB-MS: m/e = 531。

76b. N - Me - D - Phe - Pro - 6 - Aiq TFA

N - Boc - N - Me - D - Phe - Pro - 6 - Aiq の Boc 基を、実施例 74f に記載のようにして除去し、固体の標題化合物が得られ、これは融点 72 で分解した。FAB-MS: m/e = 431。

実施例 77

N - (カルボキシメチル) - D - フェニルアラニル - N - [(1 - アミノ - 6 - イソキノリニル)メチル] - L - プロリンアミドトリフルオロ酢酸塩 (N - (HOOCCH₂) - P - Phe - Pro - 6 - Aiq TFA) (77f)

77a. N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - Phe - OMe

ヒューニツヒ塩基 (Hunig - base) 15ml を、D - フェニルアラニン - メチルエステル (D - H - Phe - OMe) 10.0g とプロモ酢酸 t - ブチル 5ml とジクロロメタン 100ml との懸濁液に加えた (pH = 8)。この懸濁液をゆるやかに溶液に変換させ、室温で 20 時間後、これを水で抽出して、その有機層を分離し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をろ過 (シリカゲル、ヘプタン / 酢酸エチル = 2 : 1 を用いて溶離) した。減圧下で濃縮して、油状の標題化合物 6.4g を得た。MS (m/e) = 293。

77b. N - Boc - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - Phe - OMe

ヒューニツヒ塩基 25ml を、N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - Phe - OMe 16.7g とジ - t - ブチルジカーボネート 14.8g を N, N - ジメチルホルムアミド 150ml に溶解した溶液に加えた (pH = 8)。室温で 60 時間後、N, N - ジメチルホルムアミドを除去して、残渣を酢酸エチルに溶解し、水で抽出し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、減圧下で濃縮して、黄色油状の標題化合物を得た。MS (m/e) = 393。

77c. N - Boc - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - Phe - OH

N - Boc - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - Phe - OMe 22.4g と水酸化ナトリウム 2.3g を、ジオキサン 180ml と水 35ml に溶解した。室温で 26 時間後、減圧下で溶媒を除去して、残渣をジエチルエーテルに溶解し、水で抽出して、その水層を濃塩酸で酸性化して、エーテルで抽出した。その有機層を乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、減圧下で濃縮して、黄色油状の標題化合物 18.4g を得た。MS (m/e) = 379。

77d. N - Boc - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - Phe - Pro - OH

標題化合物を、N - Boc - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - Phe - OH とプロリンを使用して、74d と同様にして調製し、黄色油状物として 79% の収率で単離した。MS (m/z) = 476。

77e. N - Boc - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - Phe - Pro - 6 - Aiq

実施例 74e に記載した方法で、N - Boc - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - Phe - Pro - 6 - Aiq を、N - Boc - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - Phe - Pro - OH と 1 - アミノ - 6 - (アミノメチル) イソキノリン塩酸塩 (74c) との反応より得た。非晶質固体 FAB-MS: m/e = 631。

77f. N - (HOOCCH₂) - D - Phe - Pro - 6 - Aiq TFA

N - Boc - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - Phe - Pro - 6 - Aiq の Boc 基と t - ブチルエステルを、実施例 74f に記載のようにして除去し、非晶質固体の標題化合物を得た。FAB-MS: m/e = 475。

実施例 78

N - (カルボキシメチル) - D - シクロヘキシルアラニル - N - [(1 - アミノ - 6 - イソキノリニル)メチル] - (N - シクロペンチル - グリシン) - アミドトリフルオロ酢酸

10

20

30

40

50

塩 (N - (H O O C C H ₂) - D - C h a - N - シクロペンチル - G l v - 6 - A i q T F A) (7 8 b)

7 8 a . N - B o c - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - C h a - N - シクロペンチル - G l y - 6 - A i q

実施例 7 4 e に記載の方法で、N - B o c - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - C h a - N - シクロペンチル - G l y - 6 - A i q を、N - B o c - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - C h a - N - シクロペンチル - G l y - O H (7 3 i) と 1 - アミノ - 6 - (アミノメチル) イソキノリン塩酸塩 (7 4 c) の反応から得た。非晶質固体。F A B - M S : m / e = 6 6 5。

7 8 b . N - (H O O C C H ₂) - D - C h a - N - シクロペンチル - G l y - 6 - A i q T F A

B o c 基と t - ブチル基を実施例 7 4 f に記載のようにして除去して、非晶質固体の標題化合物を得た。F A B - M S : m / e = 5 0 9。

実施例 7 9

N - (カルボキシメチル) - D - シクロヘキシルアラニル - N [(1 - アミノ - 6 - イソキノリニル) メチル] - (N - シクロヘキシル - グリシン) - アミドトリフルオロ酢酸塩 (N - (H O O C C H ₂) - D - C h a - N - シクロヘキシル - G l y - 6 - A i q T F A) (7 9 e)

7 9 a . N - シクロヘキシル - G l y - O M e

標題化合物を、シクロヘキサノン (3 6 . 9 g) と H - G l y - O M e H C l (4 6 . 4 g) をメタノール 4 0 0 m l に溶解した溶液から、7 3 d と同様にして調製し、油状物 2 3 . 4 g を得た。M S (m / e) = 1 7 1 [M ⁺]。

7 9 b . N - B o c - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - C h a - N - シクロヘキシル - G l y - O M e

標題化合物を、N - シクロヘキシル - G l y - O M e と N - B o c - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - C h a - O H とから、7 3 h と同様にして調製した。

7 9 c . N - B o c - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - C h a - N - シクロヘキシル - G l y - O H

標題化合物を、N - B o c - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - C h a - (N - シクロヘキシル) - G l y - O M e から、7 3 I と同様にして調製した。

7 9 d . N - B o c - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - C h a - N - シクロヘキシル - G l y - 6 - A i q

実施例 7 4 e に記載の方法で、N - B o c - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - C h a - N - シクロヘキシル - G l y - 6 - A i q を N - B o c - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - C h a - N - シクロヘキシル - G l y - O H と 1 - アミノ - 6 - (アミノメチル) イソキノリン塩酸塩 (7 4 c) との反応によって得た。非晶質固体。F A B - M S : m / e = 6 7 9。

7 9 e . N - (H O O C C H ₂) - D - C h a - (N - シクロヘキシル) G l y - 6 - A i q T F A

実施例 7 4 f に記載のようにして B o c 基と t - ブチル基を除去して、非晶質固体の標題化合物を得た。融点 9 9 (分解) ; F A B - M S : m / e = 5 2 3。

実施例 8 0

N - (カルボキシメチル) - D - シクロヘキシルアラニル) - N - [(4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) - メチル] - L - プロリンアミド塩酸塩 (N - (H O O C C H ₂) - P - C h a - P r o - A t p . H C l)

(段階 1 ; 第 1 アミノ酸とカイザーオキシム樹脂の結合) 。 N - B o c - P r o - O H (1 . 7 g , 8 . 0 m m o l) と N , N ' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (0 . 8 3 g , 4 . 0 m m o l) をジクロロメタン (2 0 m l) 中で 0 で 1 時間攪拌し、沈殿物を除去して、残りの溶液をカイザーオキシム樹脂 (1 . 0 g , 1 . 0 m m o l 、活性化プロリン誘導体を加える前に 2 時間ジクロロメタンで膨潤させた) に加えた。樹脂を 1 6 時間振

10

20

30

40

50

盪して、溶媒を除去し、樹脂をジクロロメタンとジエチルエーテルで洗浄し（各3回）、風乾した。

（段階2；脱保護）。N - B o c - P r o 結合樹脂 200 mg を、ジクロロメタン（2 ml）中で2時間膨潤させた。25%のトリフルオロ酢酸のジクロロメタン溶液 4 ml を加えて、室温で2時間振盪した。溶媒を除去して、樹脂をジクロロメタン、メタノール、ジエチルエーテル、で洗浄して、風乾した。

（段階3；第2アミノ酸の結合）。段階2の樹脂 134 mg を、N, N - ジメチルホルムアミド中で30分間膨潤させた。溶媒を除去して、N - B o c - N - t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - C h a - O H 142 mg と、T B T U 118 mg と、N - メチルモルホリン 0.04 ml との溶液を樹脂に加えた。この混合物を16時間振盪し、溶媒を除去して、樹脂をN, N - ジメチルホルムアミド、メタノール、ジエチルエーテルで洗浄した。

（段階4；アミンを使用した樹脂からの生成物の切断）。段階3の樹脂 150 mg（0.1 mmol）を、ジクロロメタン中で2時間膨潤させた。溶媒を除去して、4 - アミノ - 2 - (アミノメチル)チエノ[3, 2c]ピリジン塩酸塩（73c）（67 mg、0.3 mmol）とN, N - ジイソプロピルエチルアミン（0.3 ml）とジクロロメタン（2~7 ml）との混合物を樹脂に加えた。この混合物を16時間振盪して、溶媒を除去して回収し、樹脂をジクロロメタン（1 ml）で洗浄した。これらの溶液をあわせて、減圧下で溶媒を除去して、その残渣を酢酸エチルに溶解して、リン酸緩衝液（pH = 7.0）で抽出した。その有機相を回収して、乾燥（硫酸マグネシウム）し、ろ過し、溶媒を除去して、N - B o c - N - (t - ブチルオキシカルボニルメチル) - D - C h a - P r o - A t p（11 mg、17%）を得た。F A B - M S, m / e = 643 [M +]。

（段階5；脱保護）。段階4の生成物を、4 MのHClジオキサン溶液 0.5 ml に溶解して、5 で16時間保存した。減圧下で溶媒を除去して、ジエチルエーテルを加えて生成物を粉碎して、目的化合物 5 mg（62%）を得た。融点 170（分解）；F A B - M S (m / e) 487 [M +]。

実施例 8 1

3 - [4 - [[3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) アクリロイル] (メチル)アミノ]ピペリジン - 1 - イル] - 3 - オキソプロピオン酸メチルエステル
8 1 a . 3 - [4 - (ベンゾイルアミノ)チエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル] アクリル酸

N - (2 - ホルミルチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド (3 d : 5 . 2 g , 18 . 5 m m o l) と、マロン酸 (3 . 83 g , 36 . 8 m m o l) と、ピペリジン (0 . 73 ml , 7 . 4 m m o l) と、ピリジン 57 ml との混合物を 105 で 5 . 5 時間加熱した。ピリジンを蒸発させた後、水を加え、さらに 0 . 1 N 塩酸を pH = 3 になるまで加えた。生成した沈殿物を回収して、水とアセトンで洗浄して、黄色化合物 (3 . 9 g) を得た。

8 1 b . 3 - (4 - アミノチエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル) アクリル酸
3 - [4 - (ベンゾイルアミノ)チエノ [3 , 2 c] ピリジン - 2 - イル] アクリル酸 (3 . 9 g , 12 m m o l) と、4 N 塩酸 (760 ml) と、酢酸 (240 ml) との溶液を 20 時間加熱還流した。その反応混合物を冷却して、その時に生成した沈殿物をろ過して、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧乾燥して、標題化合物 (2 . 3 g) を得た。

8 1 c . 3 - オキソ - 3 - (4 - オキソピペリジン - 1 - イル) プロピオン酸メチルエステル

4 - ピペリドン - 水合物塩酸塩 (30 . 7 g ; 0 . 2 m o l) と、炭酸ナトリウム (42 g ; 0 . 4 m o l) とを水 (160 ml) に溶解した溶液にジクロロメタン (500 ml) を加えた。この混合物を室温で攪拌して、メチルマロニルクロリド (26 ml ; 1 . 2 当量) とジクロロメタン (100 ml) の溶液を室温で滴下し、この間反応混合物の温度は 30 より低くなるように維持した。滴下の終わりに pH を 8 に維持した。この混合物を室温で 4 時間攪拌した。残渣をジクロロメタンで 2 回抽出して、硫酸マグネシウムで乾

10

20

30

40

50

燥し、蒸発させて、標題化合物 (37.4 g) を得た。

81d. 3 - (4 - (メチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピオン酸メチルエステル塩酸塩

メチルアミン塩酸塩 (67.5 g、10 当量) とメタノール (520 ml) の溶液に、3 - オキソ - 3 - (4 - オキソピペリジン - 1 - イル) プロピオン酸メチルエステル (20 g; 0.1 mol) とメタノール (170 ml) の溶液を加え、シアノホウ水素化ナトリウム (粉末; 5.03 g、0.08 mol) を徐々に加えた。反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。炭酸ナトリウム飽和水溶液を加えた後に、残渣を蒸発させて、ジクロロメタンで抽出した。有機相を乾燥し、蒸発させると、粗 3 - (4 - (メチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピオン酸メチルエステル (11.6 g) が得られ、これを塩化水素の酢酸エチル/メタノール溶液で処理して塩酸塩に変換させた。

10

81e. 3 - [4 - [[3 - (4 - アミノチエノ[3, 2c]ピリジン - 2 - イル)アクリロイル] (メチル)アミノ]ピペリジン - 1 - イル] - 3 - オキソプロピオン酸メチルエステル

3 - (4 - アミノチエノ[3, 2c]ピリジン - 2 - イル)アクリル酸 (1 g、3.9 mmol) と N, N - ジメチルホルムアミド 110 ml の溶液に、窒素雰囲気下で N - エチルモルホリン (1.5 ml、11.7 mmol) と、ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.53 g、3.9 mmol) を加え、さらに 3 - (4 - (メチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピオン酸メチルエステル塩酸塩 (0.98 g、3.9 mmol) と N' - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N - エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC) を加えた。この反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。減圧下で N, N - ジメチルホルムアミドを蒸発させた後、残渣をジクロロメタン 200 ml に溶解した。その有機相を水、飽和炭酸水素ナトリウム、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させて、数回ジエチルエーテルで洗浄し、減圧乾燥して純粋な標題化合物 (600 mg) を得た。融点 = 130 。

20

計算値 (%) C:57.58 H:5.81 N:13.44

測定値 (%) C:55.78 H:5.84 N:13.05

実施例 8 2

3 - [4 - [[3 - (4 - アミノチエノ[3, 2c]ピリジン - 2 - イル)アクリロイル] (メチル)アミノ]ピペリジン - 1 - イル] - 3 - オキソプロピオン酸二塩酸塩

30

3 - [4 - [[3 - (4 - アミノチエノ[3, 2c]ピリジン - 2 - イル)アクリロイル] (メチル)アミノ]ピペリジン - 1 - イル] - 3 - オキソプロピオン酸メチルエステル (0.1 g、2.4 mmol) と 3 N 塩酸 (10 ml) の溶液を室温で 24 時間攪拌した。塩酸相を減圧下で蒸発させた。その残渣にアセトンを加えて粉碎し、結晶性の標題化合物が得られ、これを P₂O₅ および減圧により乾燥した。(80 mg)。融点 = 200 。

計算値 (%) C:48.00 H:5.09 N:11.79

測定値 (%) C:47.73 H:5.12 N:11.59

実施例 8 3

3 - (4 - { [3 - (1 - アミノ - 6 - イソキノリニル) - アクリロイル] (メチル)アミノ]ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソ - プロピオン酸メチルエステル

40

実施例 8 1 a に記載の方法を使用して、N - (6 - ホルミル - 1 - イソキノリニル)ベンズアミド (1 f) を、3 - (1 - (ベンジルアミノ) - 6 - イソキノリニル)アクリル酸に転換した。この化合物を使用して、実施例 8 1 b に記載の手順を使用し、3 - (1 - アミノ - 6 - イソキノリニル)アクリル酸を調製した。3 - (1 - アミノ - 6 - イソキノリニル)アクリル酸と 3 - (4 - (メチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピオン酸メチルエステル塩酸塩とを、実施例 8 1 e に記載の手順に従って反応させ、標題化合物を得た。NMR (CDCl₃) : 1.8 (4 H, m)、2.7 (1 H, m)、3.0 (3 H, s)、3.2 (1 H, m)、3.5 (2 H, d)、3.7 (3 H, s)、3.9 (1 H, br d)、4.8 (2 H, m)、4.9 (2 H, br s)、7.0 (1 H, d)、7.5 (1 H, d)、7.65 (1 H, d)、7.8 (3 H, m)、8.0

50

(1H, d)。

実施例 84

3 - (4 - { [3 - (1 - アミノ - 6 - イソキノリニル) アクリロイル] (メチル) アミノ } ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソ - プロピオン酸塩酸塩

3 - (4 - { [3 - (1 - アミノ - 6 - イソキノリニル) - アクリロイル] (メチル) アミノ } ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソ - プロピオン酸メチルエステル (実施例 83) から出発したことを除けば、これは実施例 82 と同様の方法である。NMR (DMSO) : 1.8 (4H, m)、2.7 ~ 3.4 (5H, m + 2s)、3.5 (2H, s)、3.9 (1H, br d)、4.3 ~ 4.9 (2H, m + br d)、7.1 ~ 8.9 (7H, m)、9.4 (2H, br s)、13.4 (1H, br s)

10

実施例 85

(7 - メトキシナフタレン - 2 - イル) スルホン酸 { 1 - [1 - アミノ - 7 - イソキノリニルメチル] - 2 - オキソピロリジン - 3 - (S) - イル } アミド塩酸塩 (85j)

85a. 7 - メトキシ - イソキノリン

アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール (81.9 ml) を、3 - メトキシ - ベンズアルデヒド 60.8 ml とトルエン 600 ml の溶液に加えた。この混合物 Dean - Stark トラップを用いて 5 時還流し、続いて 5 に冷却した。窒素雰囲気下で、無水トリフルオロ酢酸 (209 ml) と三フッ化ホウ素エーテラート (185 ml) を、内部温度が 10 より低く維持できるような速度で、連続して加えた。室温で 3 日間攪拌後、反応混合物を氷に注いで、2N 塩酸 250 ml を加え、その有機層を 1N 塩酸で抽出した。あわせた水性抽出物の pH 値を、濃アンモニア水を加えて pH 9 に調整した。酢酸エチルで抽出し、続いて乾燥および減圧下での溶媒除去を行い、淡褐色油状の標題化合物 66.9 g (84%) を得た。EI - MS : 159 (M⁺)。

20

85b. 7 - メトキシ - イソキノリン - N - オキシド塩酸塩 :

室温で m - クロロペルオキシ安息香酸 (純度 75%) 58 g を、7 - メトキシ - イソキノリン (35.9 g) とジクロロメタン 500 ml の溶液に、攪拌しながら数回に分けて加えた。3 時間攪拌を続け、次にメタノール (400 ml) を加えた。体積を 300 ml まで減少させ、塩化水素の飽和ジエチルエーテル溶液 325 ml を加えた。ジエチルエーテル 600 ml を加えて希釈すると、黄色結晶の沈殿が得られ、これをろ過して分離し、冷ジエチルエーテルで洗浄し、減圧乾燥した。収量 : 41.3 g (87%) ; 融点 185 ~ 187 ; (+) - FAB - MS : 176 (MH⁺ - HCl)。

30

85c. 1 - クロロ - 7 - メトキシ - イソキノリン :

7 - メトキシ - イソキノリン - N - オキシド塩酸塩 (38.2 g) を、塩化ホスホリル (275 ml) に数回に分けて加え、その混合物を 90 で 6 時間加熱した。過剰の塩化ホスホリルを減圧下で除去した。残留した白色固体を、水で洗浄し、ろ過して、減圧乾燥した。収量 : 28.3 g (81%) ; 融点 77 ~ 78 。

85d. 7 - メトキシ - イソキノリン - 1 - イルアミン

液体アンモニア (220 ml) を、金属容器中の 1 - クロロ - 7 - メトキシ - イソキノリン 32.8 g とエタノール 420 ml の溶液に加えた。初期圧力 20 気圧が得られるまで窒素で加圧した。この反応混合物を 170 で 2 日間加熱した。減圧下で溶媒を除去して、残渣を水に溶解した。炭酸ナトリウム水溶液を加えて pH 値を pH 10 に調整し、続いて酢酸エチルで抽出した。その有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) した。減圧下で溶媒を蒸発させて、白色固体の純粋な 7 - メトキシ - イソキノリン - 1 - イルアミンを得た。収量 24.0 g (81%) ; 融点 128 ~ 130 。

40

85e. 1 - アミノ - イソキノリン - 7 - オール

三臭化ホウ素 (35 ml) とジクロロメタン 50 ml との溶液を、7 - メトキシ - イソキノリン - 1 - イルアミン (21.6 g) とジクロロメタン 70 ml の 10 の溶液に攪拌しながら滴下した。周囲温度で 4 日間攪拌後、反応混合物を氷に注いで、pH を濃アンモニア水を加えることで pH 9 に調整した。これより沈殿した物質をろ取して、減圧乾燥して、淡褐色固体の標題化合物 19.3 g (97%) を得た。融点 260 (分解) ; EI

50

- MS : 160 (M⁺)。

85 f . トリフルオロ - メタンスルホン酸 1 - アミノ - イソキノリン - 7 - イルエステル
1 - アミノ - イソキノリン - 7 - オール 20 . 0 g と N - フェニル - ビス (トリフルオロ
メタン - スルホンイミド) 67 . 2 g と、ジクロロメタン 300 ml と、ジオキサン 30
0 ml との混合物を、氷浴中で冷却して、N, N - ジイソプロピルエチルアミン 26 . 9
ml を滴下した。得られた混合物を 70 ° で 24 時間加熱した後、減圧下で揮発成分を除去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、2 N の NaOH、水、ブラインで、連続して洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) した。ろ過の後、濃縮すると、無色油状物が得られ、これをシリカクロマトグラフィー (酢酸エチル / イソヘキサン = 3 / 7、4 / 6、5 / 5、6 / 4、7 / 3) で精製して、黄色結晶の標題化合物 35 . 4 g (92%) を得た。融点 115 ~ 118 ° ; EI - MS : 292 (M⁺)。

10

85 g . 1 - アミノ - イソキノリン - 7 - カルボニトリル

酢酸パラジウム (0 . 9 g) を、トリフルオロメタンスルホン酸 1 - アミノ - イソキノリン - 7 - イルエステル (5 . 8 g) と、シアン化亜鉛 (2 . 3 g) と、トリフェニルホスフィン (1 . 0 g) と N - メチル - ピロリドン 75 ml との 190 ° に加熱した溶液に加えた (発熱反応)。190 ° で 2 時間攪拌を続けた。沈殿物質をろ過して除去し、廃棄した。酢酸エチルを加えて、その有機混合物を 2 N アンモニア水、水、ブラインで洗浄し、乾燥した (Na₂SO₄)。ろ過の後濃縮すると、褐色油が得られ、これをシリカクロマトグラフィー (酢酸エチル / イソヘキサン = 3 / 7、4 / 6、5 / 5、6 / 4、7 / 3、8 / 2) で精製して黄色結晶の標題化合物 3 . 2 g (94%) を得た。融点 183 ~ 186 °。

20

85 h . 1 - アミノ - 7 - (アミノメチル) イソキノリン

液体アンモニア (210 ml) を、金属容器に中の 1 - アミノ - イソキノリン - 7 - カルボニトリル 4 . 2 g とラネーニッケル 4 . 0 g とメタノール 210 ml との混合物に加えた。初期圧力 100 気圧が得られるまで水素で加圧した。この混合物を周囲温度で 16 時間反応させ、次に触媒をろ過して除去し、溶媒を除去した。残渣をシリカクロマトグラフィー (メタノール / アンモニア飽和メタノール = 85 : 15、8 : 2) で精製して、淡黄色固体の標題化合物 1 . 1 g (25%) を得た。融点 114 ~ 117 °。

85 i . [1 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリニルメチル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - (S) イル] カルバミン酸 t - ブチルエステル

30

Boc - L - Asp (H) - OBn (WO 96 / 40679 号) 0 . 3 g をメタノール 2 ml に溶解した溶液に、1 - アミノ - 7 - (アミノメチル) イソキノリン 176 mg を加えた。30 分間攪拌後、シアノホウ水素化ナトリウム 80 mg と塩化亜鉛 90 mg をメタノール 2 ml に溶解した溶液を加えた。この混合物をさらに 2 時間攪拌した。この後で、0 . 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 7 ml を加えて、得られた混合物を濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン 100 ml と水 10 ml で処理して、ろ過し、さらに水 100 ml をろ液に加えた。その有機層を分離し、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液とブラインで洗浄した。全水層をジクロロメタンで 2 回洗浄した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥して、濃縮した。その残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーを用い、勾配を酢酸エチル / ジクロロメタン / メタノール = 10 / 10 / 1 からジクロロメタン / メタノール = 10 / 1 として溶離させることで精製して、標題化合物 146 mg を得た。Rf = 0 . 3 (酢酸エチル / ジクロロメタン / メタノール = 10 / 10 / 2 (v / v)、シリカ)。

40

85 j . (7 - メトキシナフタレン - 2 - イル) スルホン酸 { 1 - [1 - アミノ - 7 - イソキノリニルメチル] - 2 - オキソピロリジン - 3 - (S) - イル } アミド塩酸塩

[1 - (1 - アミノ - 7 - イソキノリニルメチル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - (S) イル] カルバミン酸 t - ブチルエステル 146 mg をジクロロメタン 2 ml とメタノール 0 . 1 ml に溶解した溶液に、3 M の塩化水素ジオキサン溶液 5 ml を加えた。室温で 50 分間攪拌後、混合物を濃縮した。この残渣に、ジクロロメタン 10 ml と、N, N - ジイソプロピルエチルアミン 0 . 285 ml と、7 - メトキシナフタレン - 2 - イルスルホ

50

ニルクロリド 118 mg とを加え、室温で 16 時間攪拌した。ジクロロメタンを加えて、その混合物を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液とブラインで抽出した。両方の水性抽出物をジクロロメタンで洗浄し、ジクロロメタン抽出物を混合したものを硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーを用い、酢酸エチル/ジクロロメタン/メタノール = 10/10/2 で溶離させることで精製して、遊離塩基を得た。この遊離塩基を t-ブタノールに溶解し、1 当量の塩酸を加えて、凍結乾燥して標題化合物 90 mg を得た。MS ESI+ : 477 (M+H)。

実施例 86

(7-メトキシナフタレン-2-イル)スルホン酸 {1-[(4-アミノ-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチル]-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル}アミド塩酸塩 (86f)

10

86a. フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルアミン

7-メトキシイソキノリン-1-イルアミン調製で記載した手順に従い、4-クロロ-フロ[3,2-c]ピリジン 15.3 g を褐色固体の標題化合物 12.2 g に変換した。融点 122 ~ 124 ; EI-MS : 134 (M+)。

86b. 2-ヨード-フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルアミン

フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルアミン (7.8 g) を氷酢酸 175 ml に溶解して、酢酸ナトリウム (14.3 g) を数回に分けて加えた (発熱反応)。続いて、ヨウ素 (44.2 g) をテトラヒドロフラン 150 ml に溶解した溶液を滴下して、得られた混合物を周囲温度で 4 日間攪拌した。この混合物を氷に注いで、pH 値を 10 N 水酸化ナトリウム溶液を加えることで pH 10 に調整し、次に酢酸エチルで抽出した。その有機抽出物をチオ硫酸ナトリウム溶液とブラインで数回洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) して、濃縮した。得られた粗生成物をシリカクロマトグラフィー (酢酸エチル/イソヘキサン = 5/5、7.5/2.5、10/0) で精製して、褐色固体の標題化合物 10.3 g (68%) を得た。融点 170 ~ 173 ; EI-MS : 260 (M+)。

20

86c. 4-アミノ-フロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボニトリル

この化合物を、2-ヨード-フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルアミン (5.2 g) と、シアン化亜鉛 (3.6 g) と、トリフェニルホスフィン (2.1 g) と、酢酸パラジウム (1.8 g) と、N-メチル-ピロリドン 75 ml とから、1-アミノ-イソキノリン-7-カルボニトリルについて記載した手順を使用して調製した。収量 : 2.0 g (64%) ; 黄色固体 ; 融点 280 (分解)。

30

86d. 4-アミノ-2-(アミノメチル)フロ[3,2-c]ピリジン

この化合物を、4-アミノ-フロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボニトリル (5.7 g) から、1-アミノ-7-(アミノメチル)イソキノリンについて記載した手順を使用して調製した。収量 : 3.5 g (60%) ; 黄色結晶 ; 融点 142 ~ 144 ; EI-MS : 163 (M+)。

86e. [1-((4-アミノ-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチルアミノ)-2-オキソピロリジン-3-(S)イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

実施例 85 i に記載の手順を使用して、4-アミノ-2-(アミノメチル)フロ[3,2-c]ピリジン 166 mg を標題化合物 150 mg に転換した。MS ESI+ : 347 (M+H)。

40

86f. (7-メトキシナフタレン-2-イル)スルホン酸 {1-[(4-アミノ-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチル]-2-オキソピロリジン-3-(S)-イル}アミド塩酸塩

実施例 85 j に記載の手順を使用して、[1-((4-アミノ-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチルアミノ)-2-オキソピロリジン-3-(S)イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル 150 mg を、標題化合物 110 mg に転換した。MS ESI+ : 467 (M+H)。

実施例 87

(7-メトキシナフタレン-2-イル)スルホン酸 {1-[2-アミノ-6-イソキノリ

50

ニルメチル] - 2 - オキソピロリジン - 3 - (S) - イル}アミド塩酸塩

実施例 85 に記載の手順を使用して、1 - アミノ - 6 - (アミノメチル)イソキノリン 176 mg を標題化合物 81 mg に転換した。MS ESI+ : 477 (M+H)。

実施例 88

(7 - メトキシナフタレン - 2 - イル)スルホン酸 { 1 - [(4 - アミノチエノ [3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル)メチル] - 2 - オキソピロリジン - 3 - (S) - イル}アミド塩酸塩

実施例 85 に記載の手順を使用して、4 - アミノ - 2 - (アミノメチル)チエノ [3, 2 - c]ピリジン 184 mg から変換して、標題化合物 222 mg を得た。MS ESI+ : 483 (M+H)。

実施例 89

1 - アミノ - 6 - [(2 - (3 - (シクロヘキシルメチルスルホニルアミノ) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジニル) - 1 - オキソ - エチル)アミノメチル]イソキノリン塩酸塩 (89b)89a . [3 - (シクロヘキシルメチルスルホニルアミノ) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジニル] - 酢酸

t - ブチル [3 - アミノ - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジニル] - 酢酸塩 (WO 97/01338号) 0.71 g の 0 の溶液に、窒素雰囲気下でシクロヘキシル - メタンスルホニルクロリド (J. F. Kingら、J. Am. Chem. Soc. 114, 1743 (1992)) 0.60 ml を攪拌しながら加えた。室温で3時間攪拌した後、反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、0.1 N塩酸、水、ブライン、で連続して洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、濃縮した。その残渣を水 0.2 ml とトリフルオロ酢酸 1.8 ml の混合物に溶解した。室温で4時間攪拌後、水と酢酸エチルを加えた。その有機層を分離させ、0.1 N塩酸で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、濃縮した。固形残渣を冷ジクロロメタン/ジエチルエーテル混合物で洗浄して、標題化合物 0.72 g を得た。TLC : Rf = 0.25 (ジクロロメタン/メタノール = 9/1 v/v、シリカ)。

89b . 1 - アミノ - 6 - [(2 - (3 - (シクロヘキシルメチルスルホニルアミノ) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジニル) - 1 - オキソ - エチル)アミノメチル]イソキノリン塩酸塩

[3 - (シクロヘキシルメチルスルホニルアミノ) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジニル] - 酢酸 0.14 g と 1 - アミノ - 6 - (アミノメチル)イソキノリン 0.07 g をジクロロメタン 5 ml と N, N - ジメチルホルムアミド 2 ml に溶解した溶液に、2 - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩 (TBTU) 0.19 g を攪拌しながら加えた。室温で16時間後、さらに TBTU 50 mg と N - メチルモルホリン 0.10 ml を加えて、その混合物を室温でさらに16時間攪拌した。ジクロロメタンを加えて、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水で洗浄した。両方の水相をジクロロメタンで3回抽出した。混合した有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離液 : ジクロロメタン/メタノール = 9/1 v/v) で精製して遊離塩基を得た。この遊離塩基を t - ブタノール/水 = 1/1 (v/v) の混合物に溶解して、1当量の塩酸を加えた。凍結乾燥して標題化合物 135 mg を得た。MS ESI+ : 498 (M+H)。

実施例 90

1 - アミノ - 6 - [(2 - (3 - (ベンジルスルホニルアミノ) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジニル) - 1 - オキソ - エチル)アミノメチル]イソキノリン塩酸塩 (89b)

実施例 89 に記載の手順を使用して、[3 - (ベンジルスルホニルアミノ) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジニル] - 酢酸 (WO 97/01338号) 168 mg を標題化合物 99 mg に変換した。MS ESI+ : 492 (M+H)。

10

20

30

40

50

実施例 9 1

(2 - { 2 - (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - 1 - (R) - フェニル - エチル) - カルバミン酸イソプロピルエステルヒドロ酢酸塩 (9 1 d)

9 1 a . (R) - イソプロポキシ - カルボニルアミノ - フェニル - 酢酸

(D) - フェニルグリシン (5 . 0 g) と 1 N の NaOH 6 6 m l の混合物を氷浴中で冷却して、クロロギ酸イソプロピル (トルエン中 1 M の溶液) 3 3 m l を滴下し、得られた混合物を周囲温度で 1 6 時間撹拌した。NaOH (pH 1 1) 水溶液を加えた後、その有機層は廃棄した。KHSO₄を加えて、その酸性化した水溶液を酢酸エチルで数回抽出した。減圧下で溶媒を蒸発させて、純粋な (R) - イソプロポキシ - カルボニルアミノ - フェニル - 酢酸を得た。収量 : 6 . 3 g (8 1 %) ; 白色固体 ; 融点 1 2 3 ~ 1 2 7 ; (-) - A P C I - M S : 2 3 6 ([M - H]⁻)。 10

9 1 b . 1 - [(R) - イソプロポキシカルボニルアミノ - フェニル - アセチル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸メチルエステル

(R) - イソプロポキシカルボニルアミノ - フェニル - 酢酸 (0 . 7 4 g) と、(L) - プロリンメチルエステル塩酸塩 (0 . 5 1 g) と、N - メチルモルホリン (1 . 0 0 m l) と、2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩 (T B T U) 1 . 0 0 g と、乾燥 N , N - ジメチルホルムアミド 1 0 m l との混合物を、周囲温度で 3 時間撹拌した。揮発成分を除去して、水を加えた後、酢酸エチルで抽出して、その有機層を濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィ (酢酸エチル / イソヘキサン = 3 / 1) で精製して、無色油状の標題化合物 0 . 9 5 g (9 1 %) を得た。(+) - A P C I - M S : 3 4 9 (M H⁺)。 20

9 1 c . 1 - [(R) - イソプロポキシカルボニルアミノ - フェニル - アセチル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸

1 - [(R) - イソプロポキシカルボニルアミノ - フェニル - アセチル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸メチルエステル (0 . 9 5 g) と、LiOH 0 . 1 3 g と、メタノール 2 0 m l と、水 5 m l との混合物を、周囲温度で 1 6 時間撹拌した。KHSO₄を加えて、揮発成分を除去して、水を加え、酢酸エチルで抽出して、その有機層を濃縮し、白色固体の標題化合物 0 . 7 6 g (8 3 %) を得た。(+) - A P C I - M S : 3 3 5 (M H⁺)。 30

9 1 d . (2 - { 2 - (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - 1 - (R) - フェニル - エチル) - カルバミン酸イソプロピルエステルヒドロ酢酸塩

1 - [(R) - イソプロポキシカルボニルアミノ - フェニル - アセチル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸 (0 . 2 0 g) と、6 - アミノメチル - イソキノリン - 1 - イルアミン (0 . 6 m m o l) と、N - メチルモルホリン (0 . 2 m l) と、2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩 (T B T U) 0 . 1 9 g と、乾燥 N , N - ジメチルホルムアミド 3 m l との混合物を、周囲温度で 3 時間撹拌した。CH₃COOH 0 . 1 2 0 m l を加え、その混合物を濃縮して、その残渣を H P L C (R P - 1 8 ; H₂O / CH₃OH 9 5 / 5 0 / 1 0 0) で精製して、無色油状の標題化合物 0 . 1 0 g (3 5 %) を得た。(+) - A P C I - M S : 4 9 0 (M H⁺)。 40

実施例 9 2

(1 - (R) - { 2 - (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - カルボニル } - 2 - イソプロピル - スルファニル - 2 - メチル - プロピル) - カルバミン酸エチルエステルヒドロ酢酸塩 (9 2 e)

9 2 a . 2 - (R) - アミノ - 3 - イソプロピルスルファニル - 3 - メチル - 酪酸

NaH (1 . 3 g) を、エタノール 7 0 m l に冷却しながら数回に分けて加えた。次に、D - ペニシラミン (4 . 0 g) を加えた。この混合物を 5 で 5 分間撹拌し、その後でヨウ化イソプロピル (2 . 8 m l) を加えた。この混合物を周囲温度で 1 6 時間撹拌した。 50

2 NのHClを加えて、揮発成分を蒸発させることで、粗2-(R)-アミノ-3-イソプロピルスルファニル-3-メチル-酪酸11.9gが得られ、これをさらに精製せずに次の段階で使用した。

92b. 2-(R)-エトキシカルボニルアミノ-3-イソプロピルスルファニル-3-メチル-酪酸

2-(R)-アミノ-3-イソプロピルスルファニル-3-メチル-酪酸(約27mmol; 前段階で得た粗製物質)を水40mlとジオキサン40mlに溶解し、NaOH水溶液を加えてpH9.5に調整した。クロロギ酸エチル(3.3ml)を5でゆるやかに加えて、その間適量のNaOH水溶液を加えてpH9.5を維持した。攪拌を室温で6時間続けた。NaOH水溶液を加え(pH11)、減圧下でジオキサンを除去して、残った水溶液を酢酸エチルで抽出した。KHSO₄を加えて、酸性化した水溶液を酢酸エチルで数回抽出した。減圧下で溶媒を蒸発させると、黄色油が得られ、これをHPLC(RP-18; pH2.3; H₂O/CH₃OH 3/7)で精製して、無色油状の標題化合物1.50g(21%)を得た。(+) - APC I - MS: 264(MH⁺)。 10

92c. 1-[2-(R)-エトキシカルボニルアミノ-3-イソプロピルスルファニル-3-メチル-ブチリル]-ピロリジン-2-(S)-カルボン酸メチルエステル

(L)-プロリンメチルエステル塩酸塩(0.28g)と、2-(R)-エトキシカルボニルアミノ-3-イソプロピルスルファニル-3-メチル-酪酸(0.44g)と、N-メチルモルホリン(0.73ml)と、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩(TBTU)0.54gと、乾燥N,N-ジメチルホルムアミド10mlとの混合物を、周囲温度で16時間攪拌した。揮発成分を除去して、水を加えた後、酢酸エチルで抽出して、その有機層を濃縮した。その残渣をシリカクロマトグラフィー(酢酸エチル/イソヘキサン=1/1)で精製して、無色油状の標題化合物0.45g(72%)を得た。(+) - APC I - MS: 375(MH⁺)。 20

92d. 1-[2-(R)-エトキシカルボニルアミノ-3-イソプロピルスルファニル-3-メチル-ブチリル]-ピロリジン-2-(S)-カルボン酸

1-[2-(R)-エトキシカルボニルアミノ-3-イソプロピルスルファニル-3-メチル-ブチリル]-ピロリジン-2-(S)-カルボン酸メチルエステル(0.45g)と、LiOH0.06gと、メタノール6mlと、水1mlとの混合物を、周囲温度で16時間攪拌した。KHSO₄を加えて、揮発成分を除去して、次に水を加え、酢酸エチルで抽出して、その有機層を濃縮して、無色油状の標題化合物0.34g(79%)を得た。(+) - APC I - MS: 361(MH⁺)。 30

92e. (1-(R)-{2-(S)-[(1-アミノ-イソキノリン-6-イルメチル)-カルバモイル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-イソプロピルスルファニル-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸エチルエステルヒドロ酢酸塩

1-[2-(R)-エトキシカルボニルアミノ-3-イソプロピルスルファニル-3-メチル-ブチリル]-ピロリジン-2-(S)-カルボン酸(0.160g)と、6-アミノメチル-イソキノリン-1-イルアミン(0.078g)と、N-メチルモルホリン(0.14ml)と、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩(TBTU)0.14gと、乾燥N,N-ジメチルホルムアミド3mlとの混合物を周囲温度で3時間攪拌した。CH₃COOH0.100mlを加え、その混合物を濃縮して、その残渣をHPLC(RP-18; H₂O/CH₃OH 95/5 0/100)で精製して、無色油状の標題化合物0.17g(66%)を得た。(+) - APC I - MS: 516(MH⁺)。 40

実施例93

(2-{2-(S)-[(1-アミノ-イソキノリン-6-イルメチル)-カルバモイル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-1-(R)-フェニル-エチル)-カルバミン酸イソブチルエステルヒドロ酢酸塩(93d)

93a. (R)-イソプトキシ-カルボニルアミノ-フェニル-酢酸

10

20

30

40

50

実施例 9 1 a に記載の手順を使用した。(D) - フェニルグリシン 2.0 g とクロロギ酸イソブチル 2.0 ml を反応させて、無色油状の標題化合物 0.4 g (12%) を得た。
(-) - A P C I - M S : 2 5 0 ([M - H] ⁺)。

9 3 b . 1 - [(R) - イソプトキシカルボニルアミノ - フェニル - アセチル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸メチルエステル

実施例 9 1 b に記載の手順を使用した。(R) - イソプトキシカルボニルアミノ - フェニル - 酢酸 0.40 g と (L) - プロリンメチルエステル塩酸塩 0.26 g から、無色油状の標題化合物 0.45 g (78%) を得た。(+) - A P C I - M S : 3 6 3 (M H ⁺)

9 3 c . 1 - [(R) - イソプトキシカルボニルアミノ - フェニル - アセチル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸

1 - [(R) - イソプトキシカルボニルアミノ - フェニル - アセチル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸メチルエステル 0.45 g を出発物質として、実施例 9 1 c に記載の手順を使用して、白色固体の標題化合物 0.38 g (88%) を得た。(+) - A P C I - M S : 3 4 9 (M H ⁺)。

9 3 d . (2 - { 2 - (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - 1 - (R) - フェニル - エチル) - カルバミン酸イソブチルエステルヒドロ酢酸塩

実施例 9 1 d に記載の手順を使用して、1 - [(R) - イソプトキシカルボニルアミノ - フェニル - アセチル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸 0.100 g から、標題化合物 0.045 g (32%) を得た。(+) - A P C I - M S : 5 0 4 (M H ⁺)。

実施例 9 4

(2 - { 2 - (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - 1 - (R) - フェニル - エチル) - カルバミン酸エチルエステルヒドロ酢酸塩 (9 4 d)

9 4 a . (R) - エトキシ - カルボニルアミノ - フェニル - 酢酸

実施例 9 1 a に記載の手順を使用した。(D) - フェニルグリシン 2.0 g を出発物質として、白色固体の標題化合物 2.1 g (71%) を得た。融点 143 ~ 150 ; (-) - A P C I - M S : 2 2 2 ([M - H] ⁺)。

9 4 b . 1 - [(R) - エトキシカルボニルアミノ - フェニル - アセチル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸メチルエステル

(R) - エトキシカルボニルアミノ - フェニル - 酢酸 2.0 g と (L) - プロリンメチルエステル塩酸塩 1.50 g を、実施例 9 1 b に記載の手順に従って反応させて、無色油状の標題化合物 1.70 g (57%) を得た。(+) - A P C I - M S : 3 3 5 (M H ⁺)

9 4 c . 1 - [(R) - エトキシカルボニルアミノ - フェニル - アセチル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸

1 - [(R) - エトキシカルボニルアミノ - フェニル - アセチル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸メチルエステル 1.70 g を、実施例 9 1 c に記載の手順に従ってけん化して、白色固体の標題化合物 1.44 g (88%) を得た (融点 163 ~ 166)。(+) - A P C I - M S : 3 2 1 (M H ⁺)。

9 4 d . (2 - { 2 - (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - 1 - (R) - フェニル - エチル) - カルバミン酸エチルエステルヒドロ酢酸塩

実施例 9 1 d に記載の手順を使用して、1 - [(R) - エトキシカルボニルアミノ - フェニル - アセチル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸 0.35 g を標題化合物 0.31 g (53%) に変換した。(+) - A P C I - M S : 4 7 6 (M H ⁺)。

実施例 9 5

(1 - (R) - { 2 - (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - カルボニル } - 2 - イソプロピルスルファニル - 2 - メチ

10

20

30

40

50

ル - プロピル) - カルバミン酸イソプロピルエステルヒドロアセテート (95d)

95a. 2 - (R) - イソプロポキシカルボニルアミノ - 3 - イソプロピルスルファニル - 3 - メチル - 酪酸

2 - (R) - アミノ - 3 - イソプロピルスルファニル - 3 - メチル - 酪酸 (17 mmol ; D - ペニシラミンおよびヨウ化イソプロピルから得られた粗物質) を、水 40 ml およびジオキサン 40 ml に溶かし、NaOH 水溶液を添加して pH 9.5 に調整した。イソプロピルクロロホルメート (22 mL ; 1 M トルエン溶液) を 5 で適量の NaOH 水溶液を添加して pH 9.5 に維持しながらゆっくりと加えた。室温で 6 時間攪拌し続けた。NaOH 水溶液を加え (pH 11)、ジオキサンを真空除去し、残りの水溶液を酢酸エチルで抽出した。KHSO₄ を加え、酸性水溶液を数回酢酸エチルで抽出した。真空下で溶媒を蒸発させると、黄色の油状物が得られ、これを HPLC (RP - 18 ; pH 2.3 ; H₂O / CH₃OH 3 / 7) で精製すると 3.0 g (64%) の無色油状物の標題化合物が得られた。(-) - APCI - MS : 276 ([M - H]⁻)。 10

95b. 1 - [2 - (R) - イソプロポキシカルボニルアミノ - 3 - イソプロピルスルファニル - 3 - メチル - ブチリル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸メチルエステル
実施例 91b に記載の手順による、0.54 g の (L) - プロリンメチルエステル塩酸塩と 0.89 g の 2 - (R) - イソプロポキシカルボニルアミノ - 3 - イソプロピルスルファニル - 3 - メチル - 酪酸の反応により、1.10 g (88%) の無色油状物の標題化合物が得られた。(+) - APCI - MS : 389 (MH⁺)。 20

95c. 1 - [2 - (R) - イソプロポキシカルボニルアミノ - 3 - イソプロピルスルファニル - 3 - メチル - ブチリル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸

実施例 91c に記載の手順による、1.10 g の 1 - [2 - (R) - イソプロポキシカルボニルアミノ - 3 - イソプロピルスルファニル - 3 - メチル - ブチリル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸メチルエステルのケン化により、0.59 g (79%) の白色固体の標題化合物が得られた。融点 128 - 130 ; (-) - APCI - MS : 373 ([M - H]⁻)。 20

95d. (1 - (R) - {2 - (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - カルボニル} - 2 - イソプロピルスルファニル - 2 - メチル - プロピル) - カルバミン酸エチルエステルヒドロアセテート

実施例 91d で記載した手順を用いて、0.13 g の 1 - [2 - (R) - イソプロポキシカルボニルアミノ - 3 - イソプロピルスルファニル - 3 - メチル - ブチリル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸を 0.13 g の標題化合物へと変換した。(+) - APCI - MS : 530 (MH⁺)。 30

実施例 96

(3 - {2 - (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル} - 2 (R) - エトキシカルボニルアミノ - 1, 1 - ジメチル - 3 - オキソ - プロピルスルファニル) - 酢酸 tert - ブチルエステルヒドロアセテート (96d)

96a. 3 - tert - ブトキシカルボニルメチルスルファニル - 2 - (R) - エトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - 酪酸

NaH (0.81 g ; 35.2 mmol) を冷却しながら少しずつ 40 mL エタノールに加えた。次いで、D - ペニシラミン (2.50 g) を加えた。5 で 5 分間混合物を攪拌し続け、その後プロモ酢酸 tert - ブチルエステル (2.55 mL) を加えた。混合物を周囲温度で 16 時間攪拌し、次いで 2 N HCl で加水分解した。溶媒を蒸留除去し、残渣を水 50 mL およびジオキサン 50 mL に再溶解し、NaOH 水溶液を加えて pH 9.5 に調整した。エチルクロロホルメート (2.1 mL) を 5 で適量の NaOH 水溶液を添加して pH 9.5 に維持しながらゆっくりと加えた。室温で 6 時間攪拌し続けた。NaOH 水溶液を加え (pH 10)、ジオキサンを真空除去し、残りの水溶液を酢酸エチルで抽出した。KHSO₄ を加え、酸性水溶液を数回酢酸エチルで抽出した。真空下で溶媒を蒸発させると、無色の油状物が得られ、これを HPLC (RP - 18 ; pH 2.3 ; H 40

10

20

30

40

50

$2O / CH_3OH_3 / 7$) で精製すると 0.86 g (15%) の無色油状物の標題化合物が得られた。(+) - A P C I - M S : 358 (MNa⁺)。

96b. 1 - [3 - tert - ブトキシカルボニルメチルスルファニル - 2 - (R) - エトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ブチリル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸メチルエステル

実施例 91b に記載の方法による、0.44 g の (L) - プロリンメチルエステル塩酸塩と 0.86 g の 3 - tert - ブトキシカルボニルメチルスルファニル - 2 - (R) - エトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - 酪酸の反応により、0.60 g (52%) の無色油状物の標題化合物が得られた。(+) - A P C I - M S : 474 (MH⁺)。

96c. 1 - [3 - tert - ブトキシカルボニルメチルスルファニル - 2 - (R) - エトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ブチリル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸

実施例 91c に記載の方法による、0.60 g の 1 - [3 - tert - ブトキシカルボニルメチルスルファニル - 2 - (R) - エトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ブチリル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸メチルエステルのケン化により、0.080 g (14%) の無色油状物の標題化合物が得られた； (+) - A P C I - M S : 433 (MH⁺)。

96d. (3 - { 2 - (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - (R) - エトキシカルボニルアミノ - 1 , 1 - ジメチル - 3 - オキソ - プロピルスルファニル) - 酢酸 tert - ブチルエステルハイドロアセテート

実施例 91d に記載の方法を用いて、0.080 g の 1 - [3 - tert - ブトキシカルボニルメチルスルファニル - 2 - (R) - エトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ブチリル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸を 0.071 g (61%) の標題化合物に変換した。(+) - A P C I - M S : 588 (MH⁺)。

実施例 97

1 - (2 - (R) - アセチルアミノ - 3 - ビフェニル - 4 イル - プロピオニル) - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド (97f)

97a. (D) - N - アセチル - 4 - ブロモ - フェニルアラニンエチルエステル
(D , L) - N - アセチル - 4 - ブロモ - フェニルアラニンエチルエステル (14.1 g) をジメチルスルホキシド 200 mL、水 150 mL および 1 M K C l 水溶液 (p H 4) 40 mL の混合物に溶かした。39 でサブチリシン (0.13 g) の 10 mL 水溶液を加え、反応混合物を適量の 1 N N a O H を連続的に添加して p H 7 に維持しながら 1 時間攪拌した。混合物を水 2000 mL および 1 N N a O H 23 mL の混合物に注ぐ。酢酸エチルで抽出し、溶媒を真空下で蒸発させると 5.6 g (80%) の白色固体の標題化合物が得られた。融点 106 - 110 ; (+) - A P C I - M S : 315 (MH⁺)。

97b. (D) - N - アセチル - 4 - フェニル - フェニルアラニンエチルエステル
(D) - N - アセチル - 4 - ブロモ - フェニルアラニンエチルエステル (3.14 g)、(1.80 g) フェニルホウ酸、炭酸ナトリウム (2.12 g)、P d (O A c)₂ (0.11 g)、トリ - o - トリホスフィン (0.300 g) の混合物の 60 mL ジメトキシエタンおよび 10 mL 水の溶液を 3 時間 90 で加熱した。酢酸エチルで抽出し、真空下で溶媒を除去すると、2.5 g (80%) の白色固体の標題化合物が得られた。融点 161 - 164、(+)-A P C I - M S : 312 (MH⁺)。

97c. (D) - N - アセチル - 4 - フェニル - フェニルアラニン

(D) - N - アセチル - 4 - フェニル - フェニルアラニンエチルエステル (1.55 g) および 0.16 g の L i O H の混合物のメタノール 20 mL および水 5 mL 溶液を、周囲温度で 2 時間攪拌した。K H S O₄ を加え、揮発性物質をポンプで除去し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、溶媒を除去した。収量：白色固体の標題化合物 1.14 g (81%)

10

20

30

40

50

。融点 219 - 223 ; (-) - A P C I - M S : 282 ([M - H]⁺)。

97d . 1 - (2 - (R) - アセチルアミノ - 3 - ビフェニル - 4 イル - プロピオニル) - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸ベンジルエステル

実施例 91b に記載の手順による、0.41g の (L) - プロリンベンジルエステルおよび 0.57g の (D) - N - アセチル - 4 - フェニル - フェニルアラニンの反応により、0.54g (57%) の白色固体の標題化合物が得られた。(+) - A P C I - M S : 471 (M H⁺)。

97e . 1 - (2 - (R) - アセチルアミノ - 3 - ビフェニル - 4 イル - プロピオニル) - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸

1 - (2 - (R) - アセチルアミノ - 3 - ビフェニル - 4 イル - プロピオニル) - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸ベンジルエステル (0.50g) を 30mL メタノールに溶かし、0.3g の炭素上パラジウム (10%) を触媒として用いて室温で 4 時間水素化した。濾過し、真空下で濃縮した後、0.37g (91%) の白色固体の標題化合物が得られた。(+) - A P C I - M S : 381 (M H⁺)。

97f . 1 - (2 - (R) - アセチルアミノ - 3 - ビフェニル - 4 イル - プロピオニル) - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

1 - (2 - (R) - アセチルアミノ - 3 - ビフェニル - 4 イル - プロピオニル) - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸 (0.120g)、6 - アミノメチル - イソキノリン - 1 - イルアミン (0.058g)、N - メチルモルホリン (0.11mL) および 0.100g の 2 - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸 (T B T U) の混合物の 4.5mL 乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド溶液を、周囲温度で 3 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残りの残渣をシリカクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 8 / 2) で精製すると、0.120g (70%) の明黄色の固体の標題化合物が得られた。(+) - A P C I - M S : 536 (M H⁺)。

実施例 98

(2 - { 2 - (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 - (R) - (4 - メトキシベンジル) - 2 - オキソ - エチル) - カルバミン酸エチルエステル (98d)

98a . (D) - N - エトキシカルボニル - 4 - メトキシ - フェニルアラニン

(D) - 4 - メトキシフェニルアラニン塩酸塩 (1.16g) 混合物の 1N NaOH 溶液 15mL およびジクロロメタン 10mL 溶液を氷浴で冷却し、0.48mL のエチルクロロホルメートを滴下して加え、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。NaOH (pH 10) 水溶液を加えた後、有機層を廃棄した。KHSO₄ を加え (pH 3)、水溶液をジクロロメタンアセテートで抽出した。真空下で溶媒を蒸発させると、1.00g (76%) の無色油状物の標題化合物が得られた。(-) - A P C I - M S : 266 ([M - H]⁺)。

98b . 1 - (2 - (R) - エトキシカルボニルアミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - プロピオニル) - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸ベンジルエステル

実施例 91b に記載の手順による、0.63g の (L) - プロリンベンジルエステル塩酸塩と 0.70g の (D) - N - エトキシカルボニル - 4 - メトキシ - フェニルアラニンの反応により、0.98g (81%) の無色油状物の標題化合物が得られた。(+) - A P C I - M S : 455 (M H⁺)。

98c . 1 - (2 - (R) - エトキシカルボニルアミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - プロピオニル) - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸

実施例 97e に記載の手順による、0.82g の 1 - (2 - (R) - エトキシカルボニルアミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - プロピオニル) - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸ベンジルエステルの水素化により、0.61g (93%) の白色固体の標題化合物が得られた。(+) - A P C I - M S : 365 (M H⁺)。

10

20

30

40

50

98d. (2 - {2 - (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル]} - ピロリジン - 1 - イル} - 1 - (R) - (4 - メトキシベンジル) - 2 - オキソ - エチル) - カルバミン酸エチルエステル

実施例 97f に記載の方法を用いて、0.115g の 1 - (2 - (R) - エトキシカルボニルアミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - プロピオニル) - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸を、0.130g (79%) の標題化合物に変換した。(+) - APCI - MS : 520 (MH⁺)。

実施例 99

(3 - {2 - (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル]} - ピロリジン - 1 - イル} - 2 - (R) - エトキシカルボニルアミノ - 1, 1 - ジメチル - 3 - オキソ - プロピルスルファニル) - 酢酸ヒドロトリフルオロアセテート

10

(3 - {2 - (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) カルバモイル]} - ピロリジン - 1 - イル} - 2 - (R) - エトキシカルボニルアミノ - 1, 1 - ジメチル - 3 - オキソ - プロピルスルファニル) - 酢酸 tert - ブチルエステルヒドロアセテート (0.031g ; 0.048mmol) およびトリフルオロ酢酸 1mL の混合物のジクロロメタン 1mL 溶液を周囲温度で 3 時間撹拌した。揮発性物質をポンプで除去し凍結乾燥すると 0.016g (52%) の白色固体の標題化合物が得られた。(+) - APCI - MS : 532 (MH⁺)。

実施例 100

(2 - {2 - (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル]} - ピロリジン - 1 - イル} - 1 - (R) - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル) - カルバミン酸エチルエステルヒドロアセテート (100d)

20

100a. (R) - エトキシ - カルボニルアミノ - シクロヘキシル - 酢酸

実施例 91d に記載の手順を用いて、2.85g の (D) - シクロヘキシルグリシンにより 1.1g (33%) の無色油状物の標題化合物が得られた。(-) - APCI - MS : 228 ([M - H]⁻)。

100b. 1 - [(R) - エトキシカルボニルアミノ - シクロヘキシル - アセチル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸ベンジルエステル

実施例 91b に記載の手順による、1.1g の (R) - エトキシカルボニルアミノ - シクロヘキシル - 酢酸と 1.16g の (L) - プロリンベンジルエステル塩酸塩の反応により、1.50g (75%) の無色油状物の標題化合物が得られた。(+) - APCI - MS : 417 (MH⁺)。

30

100c. 1 - [(R) - エトキシカルボニルアミノ - シクロヘキシル - アセチル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸

実施例 97e に記載の手順による、1.5g の 1 - [(R) - エトキシカルボニルアミノ - シクロヘキシル - アセチル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸ベンジルエステルの水素化により、1.13g (96%) の白色固体の標題化合物が得られた。(+) - APCI - MS : 327 (MH⁺)。

100d. (2 - {2 - (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル]} - ピロリジン - 1 - イル} - 2 - オキソ - 1 - (R) - シクロヘキシル - エチル) - カルバミン酸エチルエステルヒドロアセテート

40

実施例 91d に記載の方法を用いて、0.350g の 1 - [(R) - エトキシカルボニルアミノ - シクロヘキシル - アセチル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸を 0.430g (83%) の標題化合物に変換した。(+) - APCI - MS : 482 (MH⁺)。

実施例 101

1 - [2 - (R) - アセチルアミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - プロピオニル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド (101c)

101a. 1 - (2 - (R) - アセチルアミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - プロピオニル) - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸ベンジルエステル

50

実施例 9 1 b に記載の手順による、0.48 g の (D) - N - アセチル - 4 - メトキシ - フェニルアラニン (2.0 mmol) および 0.41 g の (L) - プロリンベンジルエステルの反応により、0.35 g (41%) の無色油状物の標題化合物が得られた。(+) - A P C I - M S : 4 2 5 (M H⁺)。

1 0 1 b . 1 - (2 - (R) - アセチルアミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - プロピオニル) - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸

実施例 9 7 e に記載の手順を用いた、0.35 g の 1 - (2 - (R) - アセチルアミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - プロピオニル) - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸ベンジルエステルの水素化により、0.27 g (100%) の無色固体の標題化合物が得られた。(+) - A P C I - M S : 3 3 5 (M H⁺)。

1 0 1 c . 1 - [2 - (R) - アセチルアミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - プロピオニル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

実施例 9 7 f に記載の手順を用いて、0.140 g の 1 - (2 - (R) - アセチルアミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - プロピオニル) - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸を 0.160 g (80%) の標題化合物に変換した。(+) - A P C I - M S : 4 9 0 (M H⁺)。

実施例 1 0 2

[2 - { 2 - (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 - (R) - (4 - メトキシベンジル) - 2 - オキソ - エチルアミノ] - 酢酸エチルエステル塩酸塩 (1 0 2 h)

1 0 2 a . (D) - 4 - メトキシ - フェニルアラニンベンジルエステル塩酸塩

(D) - 4 - メトキシ - フェニルアラニン塩酸塩 (7.0 g)、p - トルエンスルホン酸 (6.9 g) およびベンジルアルコール (15.0 mL) の 100 mL トルエン溶液をディーン - スタークトラップを用いて 4 時間還流し、トルエンを蒸留除去し、残渣を酢酸エチルに再溶解し、2 N NaOH で抽出した。次いで、HCl のジエチルエーテル溶液を加え、沈殿物質を濾過して回収した。収量：7.2 g (75%)；白色固体；融点 207 - 211；(+)-A P C I - M S : 2 8 6 (M H⁺)。

1 0 2 b . N - エトキシカルボニルメチル - 2 - (R) - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - プロピオン酸ベンジルエステル

(D) - 4 - メトキシ - フェニルアラニンベンジルエステル塩酸塩 (1.7 g) を 7 mL 乾燥 N, N - ジメチルホルミアミドに溶かした。プロモ酢酸エチルエステル (1.7 mL) およびトリエチルアミン (2.6 mL) を連続的に加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を氷上に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。溶媒を真空除去し、残渣をシリカクロマトグラフィー (イソヘキサン / 酢酸エチル 1 / 1) で精製すると 1.75 g (78%) の明黄色の油状物の標題化合物が得られた。(+) - A P C I - M S : 3 7 2 (M H⁺)。

1 0 2 c . N - エトキシカルボニルメチル - N - tert - ブトキシカルボニル - 2 - (R) - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - プロピオン酸ベンジルエステル

(N - エトキシカルボニルメチル - 2 - (R) - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - プロピオン酸ベンジルエステル (1.7 g) を 7 mL の水に溶かし、BOC 無水物 (1.22 g) の 7 mL ジオキサン溶液を加えた。混合物を、適量の 0.1 N NaOH を連続的に添加して pH 9.5 に維持しながら 16 時間攪拌した。ジオキサンを蒸留除去し、酢酸エチルで抽出し、溶媒を真空除去し、残りの残渣をシリカクロマトグラフィー (イソヘキサン / 酢酸エチル 1 / 1) で精製した。収量：1.50 g (68%)；無色油状物；(-)-A P C I - M S : 4 7 0 ([M - H]⁻)。

1 0 2 d . N - エトキシカルボニルメチル - N - tert - ブトキシカルボニル - 2 - (R) - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - プロピオン酸

N - エトキシカルボニルメチル - N - tert - ブトキシカルボニル - 2 - (R) - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - プロピオン酸ベンジルエステル (1.50 g) を 4

10

20

30

40

50

0 mLのエタノールに溶かし、0.3 gの炭素上パラジウム(10%)を触媒として用いて室温で4時間水素化した。濾過し真空濃縮した後、1.05 g(87%)の無色油状物の標題化合物が得られた。() - A P C I - M S : 3 8 1 ([M - H] ⁺)。

102 e . { [2 - { 2 - (S) - [ベンジルオキシ - カルボニル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 - (R) - (4 - メトキシベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - t e r t - ブトキシカルボニル - アミノ } - 酢酸エチルエステル

(L) - プロリンベンジルエステル塩酸塩 (0 . 4 9 g)、N - エトキシカルボニルメチル - N - t e r t - ブトキシカルボニル - 2 - (R) - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - プロピオン酸 (0 . 7 6 0 g)、N - メチルモルホリン (0 . 9 3 m L) および 0 . 6 5 g の 2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸 (T B T U) の混合物の乾燥 N , N - ジメチルホルミアミド 1 0 m L 溶液を周囲温度で 1 6 時間攪拌した。揮発性物質をポンプで除去し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を濃縮した。残りの残渣をシリカクロマトグラフィー (イソヘキサン / 酢酸エチル 1 / 2) により精製した。収量 : 0 . 9 9 g (8 6 %) ; 無色油状物 ; (+) - A P C I - M S : 5 6 9 (M H ⁺)。

102 f . { [2 - { 2 - (S) - カルボキシ - ピロリジン - 1 - イル } - 1 - (R) - (4 - メトキシベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - t e r t - ブトキシカルボニル - アミノ } - 酢酸エチルエステル

0 . 7 8 g の { [2 - { 2 - (S) - [ベンジルオキシ - カルボニル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 - (R) - (4 - メトキシベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - t e r t - ブトキシカルボニル - アミノ } - 酢酸エチルエステルを 5 0 m L メタノールに溶かし、0 . 4 g の炭素上パラジウム (1 0 %) を触媒として用いて、室温で 3 時間水素化した。濾過し真空下で濃縮した後、0 . 5 8 g (8 9 %) の無色油状物の標題化合物が得られた。() - A P C I - M S : 4 7 7 ([M - H] ⁺)。

102 g . { [2 - { 2 - (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 - (R) - (4 - メトキシベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - t e r t - ブトキシカルボニル - アミノ } - 酢酸エチルエステル

{ [2 - { 2 - (S) - カルボキシ - ピロリジン - 1 - イル } - 1 - (R) - (4 - メトキシベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - t e r t - ブトキシカルボニル - アミノ } - 酢酸エチルエステル (0 . 2 4 0 g)、6 - アミノメチル - イソキノリン - 1 - イルアミン (0 . 0 9 2 g)、N - メチルモルホリン (0 . 1 7 0 m L) および 0 . 1 6 0 g の 2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸 (T B T U) の混合物の乾燥 N , N - ジメチルホルムアミド 8 m L 溶液を周囲温度で 3 時間攪拌した。真空下で溶媒を除去した後、残りの残渣をシリカクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 8 0 / 2 0) で精製すると、0 . 3 1 0 g (1 0 0 %) の明黄色固体の標題化合物が得られた。(+) - A P C I - M S : 6 3 4 (M H ⁺)。

102 h . [2 - { 2 - (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 - (R) - (4 - メトキシベンジル) - 2 - オキソ - エチルアミノ] - 酢酸エチルエステル塩酸塩

0 . 1 5 0 g の { [2 - { 2 - (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 - (R) - (4 - メトキシベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - t e r t - ブトキシカルボニル - アミノ } - 酢酸エチルエステルを、5 mL の H C l ジオキサン溶液 (5 M 溶液) で処理し、混合物を周囲温度で 3 時間攪拌した。溶媒を蒸留除去し、残りの白色固体をジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させた。収量 : 0 . 1 0 0 g (8 0 %) ; (+) - A P C I - M S : 5 3 4 (M H ⁺)。

実施例 103

N - (7 - アミノ - チエノ [2 , 3 c] ピリジン - 2 - イルメチル) 1 - (プロピルオキシカルボニルメチルアミノ - 2 (R) - シクロヘキシルメチル - アセチル) - プロリンアミド塩酸塩

10

20

30

40

50

103 a . 7 - アジド - チエノ [2 , 3 c] ピリジン

2 g の 7 - クロロ - チエノ [2 , 3 c] ピリジン (U S 3 6 6 3 5 5 9) の 2 5 m L ジメチルスルホキシド攪拌溶液に、15 . 6 g のアジ化ナトリウムを加え、反応混合物を 1 3 5 で 1 8 時間加熱した。その後、混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルおよび 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチル層を分離し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 回) および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ濃縮すると 1 . 6 5 g の 7 - アジド - チエノ [2 , 3 c] ピリジンが得られた。MS E S I⁺: 1 7 7 (M + H) 。

103 b . 7 - アミノ - チエノ [2 , 3 c] ピリジン

2 . 1 g の 7 - アジド - チエノ [2 , 3 c] ピリジンの 2 5 0 m L エタノール攪拌溶液に、1 m L の塩酸 (3 7 %) および 1 3 . 4 g の塩化スズ (I I) 二水和物を加えた。反応混合物を還流温度で 2 時間加熱し、次いで濃縮した。残渣に、酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。3 0 分間攪拌後、混合物を濾過した。濾液の酢酸エチル層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮すると 1 . 6 5 g の 7 - アミノ - チエノ [2 , 3 c] ピリジンが得られた。T L C : R f = 0 . 5 、シリカ上のジクロロメタン / メタノール = 9 / 1 v / v 。

103 c . N - [2 - (アジドメチル) チエノ [2 , 3 c] ピリジン - 7 - イル] ベンズアミド

実施例 1 e 、 1 f 、 1 g および 7 3 a に記載の手順を用いて、7 - アミノ - チエノ [2 , 3 c] ピリジンを、N - [2 - (アジドメチル) チエノ [2 , 3 c] ピリジン - 7 - イル] ベンズアミドに変換した。収率 : 4 0 % 。MS E S I⁺: 3 1 0 (M + H) 。

103 d . 7 - アミノ - 2 - (アミノメチル) チエノ [2 , 3 c] ピリジン

0 . 5 g の N - [2 - (アジドメチル) チエノ [2 , 3 c] ピリジン - 7 - イル] ベンズアミドの 1 6 m L 酢酸エチルおよび 2 4 m L エタノール攪拌溶液に、3 m L 塩酸 (3 7 %) および 3 . 6 g 塩化スズ (I I) 二水和物を加えた。反応混合物を還流温度で 8 時間加熱し、さらに 1 m L 塩酸 (3 7 %) および 1 g 塩化スズ (I I) 二水和物を加えた。1 7 時間加熱後、さらに 1 g の塩化スズ (I I) 二水和物を加え、反応混合物を還流温度でさらに 6 時間加熱した。次いで、反応混合物を濃縮した。残渣に酢酸エチルおよび水を加え、1 0 分間攪拌後、混合物を濾過した。濾液を 2 N 塩酸で 2 回抽出した。合わせた塩酸抽出物を、水酸化ナトリウム水溶液を用いて塩基性とし (p H 1 0) ジクロロメタンで 4 回抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ濃縮すると、0 . 2 g の標題化合物が得られた。MS E S I⁺: 1 8 0 (M + H) 。

103 e . N - (7 - アミノ - チエノ [2 , 3 c] ピリジン - 2 - イルメチル) 1 - (プロピルオキシカルボニルメチルアミノ - 2 (R) - シクロヘキシルメチル - アセチル) - プロリンアミド塩酸塩

7 - アミノ - 2 - (アミノメチル) チエノ [2 , 3 c] ピリジンおよび N - B o c - N - (1 - プロピルオキシカルボニルメチル) - D - C h a - P r o - O H の T B T U カップリング (実施例 7 3 に記載の方法) および続く T F A 脱保護により、標題化合物の T F A 塩が得られた。この T F A 塩をジクロロメタンに溶かし、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ濃縮すると遊離塩基が得られた。この遊離塩基を t - ブタノール / 水に溶かし、塩酸を加え、凍結乾燥すると標題化合物が得られた。収率 : 4 7 % 、MS E S I⁺: 5 3 0 (M + H) 。

実施例 1 0 4 :

(2 - { 2 - (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - 1 - (R) - フェニル - エチル) - カルバミン酸メチルエステル (1 0 4 d)104 a . (R) - メトキシ - カルボニルアミノ - フェニル - 酢酸

実施例 9 1 a に記載の手順を用いて、4 . 0 g の (D) - フェニルグリシンで出発すると、2 . 0 g (3 5 %) の白色固体の標題化合物が得られた。融点 1 2 2 - 1 2 5 ; (-) - A P C I - M S : 2 0 8 ([M - H]⁻) 。

104 b . 1 - [(R) - メトキシカルボニルアミノ - フェニル - アセチル] - ピロリジ

10

20

30

40

50

ン - 2 - (S) - カルボン酸ベンジルエステル

実施例 9 1 b に記載の手順による、1.0 g の (R) - メトキシカルボニルアミノ - フェニル - 酢酸および 1.16 g の (L) - プロリンベンジルエステル塩酸塩の反応により、0.59 g (3 1 %) の白色固体の標題化合物および 0.28 g (1 5 %) の 1 - [(S) - メトキシカルボニルアミノ - フェニル - アセチル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸ベンジルエステルが得られた。(+) - A P C I - M S : 3 9 7 (M H ⁺)。

1 0 4 c . 1 - [(R) - メトキシカルボニルアミノ - フェニル - アセチル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸

1.5 g の 1 - [(R) - メトキシカルボニルアミノ - フェニル - アセチル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸ベンジルエステルを、15 mL メタノールおよび 15 mL テトラヒドロフランの混合物に溶かし、0.4 g 炭素上パラジウム (1 0 %) を触媒として用いて室温で 3 時間水素化した。濾過し真空下で濃縮した後、0.45 g (1 0 0 %) の白色固体の標題化合物が得られた。(+) - A P C I - M S : 3 0 7 (M H ⁺)。

1 0 4 d . (2 - { 2 - (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - 1 - (R) - フェニル - エチル) - カルバミン酸メチルエステル

実施例 9 1 d に記載の手順を用いて、0.36 g の 1 - [(R) - メトキシカルボニルアミノ - フェニル - アセチル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸を、0.40 g (7 4 %) の標題化合物に変換した。(+) - A P C I - M S : 4 6 2 (M H ⁺)。

実施例 1 0 5

(2 { 2 - (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - 1 - (S) - フェニル - エチル) - カルバミン酸メチルエステル (1 0 5 b)1 0 5 a . 1 - [(S) - メトキシカルボニルアミノ - フェニル - アセチル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸

0.28 g の 1 - [(S) - メトキシカルボニルアミノ - フェニル - アセチル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸ベンジルエステルを 15 mL メタノールおよび 15 mL テトラヒドロフランに溶かし、0.2 g 炭素上パラジウム (1 0 %) を触媒として用いて室温で 3 時間水素化した。濾過し、真空下で濃縮すると、0.21 g (1 0 0 %) の白色固体の標題化合物が得られた。(+) - A P C I - M S : 3 0 7 (M H ⁺)。

1 0 5 b . (2 - { 2 - (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - 1 - (S) - フェニル - エチル) - カルバミン酸メチルエステル

実施例 9 1 d に記載の方法を用いて、0.110 g の 1 - [(S) - メトキシカルボニルアミノ - フェニル - アセチル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸を、0.58 g (3 6 %) の標題化合物に変換した。(+) - A P C I - M S : 4 6 2 (M H ⁺)。

実施例 1 0 6

(2 - { 2 - (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 - (R) - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル) - カルバミン酸メチルエステル (1 0 6 d)1 0 6 a . (R) - メトキシ - カルボニルアミノ - シクロヘキシル - 酢酸

(D) - シクロヘキシルグリシン (6.0 g) の 7 6.3 mL の 1 N N a O H 溶液および 8 0 mL ジクロロメタンの混合物を氷浴で冷却し、3.1 mL メチルククロホルメートを滴下して加え、得られた混合物を室温で 1 6 時間撹拌した。N a O H 水溶液 (p H 1 0) 添加後、有機層を廃棄した。K H S O ₄ を加え (p H 3)、水溶液を酢酸エチルで抽出した。溶媒を真空下で蒸発させると 2.5 g (3 0 %) の無色油状物の標題化合物が得られた。(-) - A P C I - M S : 2 1 4 ([M - H] ⁻)。

1 0 6 b . 1 - [(R) - メトキシカルボニルアミノ - シクロヘキシル - アセチル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸ベンジルエステル

実施例 9 1 b に記載の手順を用いた、1.24 g の (R) - メトキシカルボニルアミノ -

10

20

30

40

50

シクロヘキシル - 酢酸および 1.40 g の (L) - プロリンベンジルエステル塩酸塩の反応により、1.17 g (50%) の無色油状物の標題化合物が得られた。(+) - APC I - MS : 403 (MH⁺)。

106c. 1 - [(R) - メトキシカルボニルアミノ - シクロヘキシル - アセチル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸

1.17 g の 1 - [(R) - メトキシカルボニルアミノ - シクロヘキシル - アセチル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸ベンジルエステルを 90 mL メタノールに溶かし、0.8 g 炭素上パラジウム (10%) を触媒として用いて室温で 3 時間水素化した。濾過し真空下で濃縮した後、0.80 g (89%) の無色油状物の標題化合物が得られた。(-) - APC I - MS : 311 ([M - H]⁻)。

106d. (2 - {2 - (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル} - 2 - オキソ - 1 - (R) - シクロヘキシル - エチル) - カルバミン酸メチルエステル

1 - [(R) - メトキシカルボニルアミノ - シクロヘキシル - アセチル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸 (0.410 g)、6 - アミノメチル - イソキノリン - 1 - イルアミン (0.227 g)、N - メチルモルホリン (0.58 mL) および 0.423 g の 2 - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸 (TBTU) の混合物の乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド 10 mL 溶液を、周囲温度で 3 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残りの残渣を HPLC (RP - 18; H₂O / CH₃OH 95 / 5 0 / 100) により精製すると 0.350 g (58%) の白色固体の標題化合物が得られた。(+) - APC I - MS : 468 (MH⁺)。

実施例 107

1 - (2 - (R) - メタンスルホニルアミノ - 3 - フェニル - プロピオニル) - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド (107f)

107a. (D) - フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩

(D) - フェニルアラニン (25.0 g) を 450 mL メタノールに溶かし、20 mL 塩化チオニルを -20 でゆっくりと加えた。混合物を 1 時間還流し、揮発性物質を蒸発させると 31.2 g (97%) の白色固体の標題化合物が得られた。融点 155 - 163

107b. 2 - (R) - メタンスルホニルアミノ - 3 - フェニル - プロピオン酸メチルエステル

(D) - フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩 (1.10 g) および 2.6 mL エチルジイソプロピルアミン混合物の 20 mL ジクロロメタン溶液にメタンスルホン酸無水物 (0.87 g) の 20 mL ジクロロメタン溶液を加え、得られた混合物を 1 時間攪拌した。2N HCl で抽出し真空下でジクロロメタンを除去すると、1.70 g の黄色油状物の標題化合物が得られた。

107c. 2 - (R) - メタンスルホニルアミノ - 3 - フェニル - プロピオン酸

2 - (R) - メタンスルホニルアミノ - 3 - フェニル - プロピオン酸メチルエステル (0.90 g) および 0.10 g の LiOH の混合物のメタノール 10 mL および水 1 mL の溶液を周囲温度で 16 時間攪拌した。KHSO₄ を加え、揮発性物質をポンプで除去し、水を加え、ジクロロメタンで抽出し、溶媒を除去した。収量：無色の油状物の標題化合物 0.70 g (83%)。(-) - APC I - MS : 242 ([M - H]⁻)。

107d. 1 - (2 - (R) - メタンスルホニルアミノ - 3 - フェニル - プロピオニル) - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸ベンジルエステル

実施例 x i b に記載の方法を用いた、0.65 g の 2 - (R) - メタンスルホニルアミノ - 3 - フェニル - プロピオン酸および 0.66 g の (L) - プロリンベンジルエステル塩酸塩の反応により、0.88 g (75%) の黄色油状物の標題化合物が得られた。(+) - APC I - MS : 431 (MH⁺)。

107e. 1 - (2 - (R) - メタンスルホニルアミノ - 3 - フェニル - プロピオニル) - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸

実施例97eに記載の手順による、0.87gの1 - (2 - (R) - メタンスルホニルアミノ - 3 - フェニル - プロピオニル) - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸ベンジルエステルの水素化により、0.60g (88%)の明黄色固体の標題化合物が得られた。(-) - A P C I - M S : 339 ([M - H]⁻)。

107f. 1 - (2 - (R) - メタンスルホニルアミノ - 3 - フェニル - プロピオニル) - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

実施例97fに記載の手順を用いて、0.140gの1 - (2 - (R) - メタンスルホニルアミノ - 3 - フェニル - プロピオニル) - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸を、0.180g (90%)の標題化合物に変換した。(+) - A P C I - M S : 496 (M H⁺)。

実施例108

1 - (2 - (R) - アセチルアミノ - 3 - フェニル - プロピオニル) - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド (108c)

108a. 1 - (2 - (R) - アセチルアミノ - 3 - フェニル - プロピオニル) - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸ベンジルエステル

実施例91bに記載の方法による、0.42gの(D) - N - アセチル - フェニルアラニンと0.49gの(L) - プロリンベンジルエステル塩酸塩の反応により、0.79g (100%)の黄色油状物の標題化合物が得られた。(+) - A P C I - M S : 395 (M H⁺)。

108b. 1 - (2 - (R) - アセチルアミノ - 3 - フェニル - プロピオニル) - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸

実施例97eに記載の手順を用いた、0.75gの1 - (2 - (R) - アセチルアミノ - 3 - フェニル - プロピオニル) - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸ベンジルエステルの水素化により、0.56g (96%)の黄色固体の標題化合物が得られた。(+) - A P C I - M S : 305 (M H⁺)。

108c. 1 - (2 - (R) - アセチルアミノ - 3 - フェニル - プロピオニル) - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

実施例97fに記載の手順を用いて、0.125gの1 - (2 - (R) - アセチルアミノ - 3 - フェニル - プロピオニル) - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸を、0.90g (47%)の標題化合物に変換した。(+) - A P C I - M S : 460 (M H⁺)。

実施例109

1 - [2 - (R) - (3 - エチル - ウレイド) - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - プロピオニル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド (109h)

109a. N - tert - ブトキシカルボニル - 2 - (R) - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - プロピオン酸ベンジルエステル

(D) - 4 - メトキシ - フェニルアラニンベンジルエステル塩酸塩 (4.3g) を20mLの水に溶かし、ジ - tert - ブチルジカーボネート (3.5g) の20mLジオキサソラン溶液を加えた。適当量の0.5N NaOHを連続的に加えてpH9.5に維持しながら、混合物を16時間攪拌した。ジオキサソランを蒸留除去し、ジクロロメタンで抽出し、溶媒を除去すると、5.2g (100%)の無色油状物の標題化合物が得られた。

109b. N - tert - ブトキシカルボニル - 2 - (R) - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - プロピオン酸

実施例97eに記載の手順による、5.4gのN - tert - ブトキシカルボニル - 2 - (R) - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - プロピオン酸ベンジルエステルの水素化により、3.6g (90%)の黄色油状物の標題化合物が得られた。(-) - A P C I

10

20

30

40

50

- MS : 294 ([M - H]⁻)。

109c . 1 - [(N - tert - ブトキシカルボニル - 2 - (R) - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - プロピオニル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸ベンジルエステル

実施例 91b に記載の手順による、3.5g の N - tert - ブトキシカルボニル - 2 - (R) - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - プロピオン酸と 2.9g の (L) - プロリンベンジルエステル塩酸塩の反応により、3.0g (52%) の黄色油状物の標題化合物が得られた。(+) - A P C I - MS : 505 (M N a⁺)。

109d . 1 - [2 - (R) - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - プロピオニル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸ベンジルエステル塩酸塩

1 - [(N - tert - ブトキシカルボニル) - 2 - (R) - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - プロピオニル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸ベンジルエステル (2.8g) を 50mL の H C l ジオキサン溶液 (5M 溶液) で処理し、混合物を周囲温度で 4 時間撹拌した。溶媒を蒸留除去し、残りの白色固体をジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させた。収量 : 2.3g (96%) ; (+) - A P C I - MS : 383 (M H⁺)。

109e . 1 - [2 - (R) - イソシアナート - 3 - (4 - メトキシフェニル) - プロピオニル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸ベンジルエステル

1 - [2 - (R) - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - プロピオニル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸ベンジルエステル塩酸塩 (2.8g) を 30mL ジクロロメタンに溶かし、30mL の N a H C O₃ 溶液 (1M) を激しく撹拌しながら加えた。トリホスゲン (0.6g) の 6mL ジクロロメタン溶液を 0 で加え、混合物を 0.25 時間撹拌し続けた。有機層を分離し、溶媒を真空除去すると、1.20g (98%) の黄色油状物の標題化合物が得られた。(+) - A P C I - MS : 409 (M H⁺)。

109f . 1 - [2 - (R) - (3 - エチル - ウレイド) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - プロピオニル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸ベンジルエステル

1 - [2 - (R) - イソシアナート - 3 - (4 - メトキシフェニル) - プロピオニル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸ベンジルエステル (0.60g) を窒素下、20mL ジクロロメタンに溶かし、エチルアミンを - 20 で 5 分間通過させた。混合物を 16 時間撹拌し続けた。揮発性物質をポンプで除去し、残りの残渣をシリカクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 80 / 20) により精製すると、0.29g (42%) の無色油状物の標題化合物が得られた。(+) - A P C I - MS : 454 (M H⁺)。

109g . 1 - [2 - (R) - (3 - エチル - ウレイド) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - プロピオニル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸

実施例 97e に記載の方法を用いた、0.290g の 1 - [2 - (R) - (3 - エチル - ウレイド) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - プロピオニル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸ベンジルエステルの水素化により、0.190g (82%) の白色固体の標題化合物が得られた。(-) - A P C I - MS : 262 ([M - H]⁻)。

109h . 1 - [2 - (R) - (3 - エチル - ウレイド) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - プロピオニル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

実施例 97f に記載の方法を用いて、0.190g の 1 - [2 - (R) - (3 - エチル - ウレイド) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - プロピオニル] - ピロリジン - 2 - (S) - カルボン酸を、0.180g (69%) の標題化合物に変換した。(+) - A P C I - MS : 519 (M H⁺)。

実施例 110

N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - アセチルアミノ - 4 - メチル - 6 - ジメチル - ヘプタノイル) - プロリンアミド (110d)

110a . N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - プロリンアミド

5.00g の 1 - アミノ - 6 - アミノメチル - イソキノリンおよび 6.20g の B o c - L - プロリンを 88mL の D M F に溶かした。10.6g の T B T U を加え、N - メチル

10

20

30

40

50

ホルホリンを滴下して加えた。周囲温度で1時間攪拌し続け、溶媒を真空除去した。残渣を5% NaHCO₃水溶液および酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、乾燥(NaSO₄)させた。溶媒を除去すると10.7g(定量)のN-(1-アミノ-イソキノリン-6-イルメチル)-1-tertブトキシカルボニル-プロリンアミドが油状物として得られた。精製せずに、化合物をジクロロメタン50mLに溶かし、トリフルオロ酢酸25.0mLを加えた。16時間攪拌し続け、溶媒を真空除去した。残渣をメタノールに溶かし、溶媒を真空下で除去した。残渣をジエチルエーテルで粉碎した。結晶物質を回収すると12.9g(89%)のN-(1-アミノ-イソキノリン-6-イルメチル)-プロリンアミドが得られた。融点140-142。

110b. N-(1-アミノ-イソキノリン-6-イルメチル)-1-tert-ブトキシカルボニル-アゼチジン-2(S)-カルボキサミド

10

1-tertブトキシカルボニル-アゼチジン-2(S)-カルボン酸2.00g、1-アミノ-6-アミノメチル-イソキノリン1.70g、TBTU3.50gをDMF40mLに溶かした。N-メチルホルホリン3.55mLを攪拌しながらゆっくりと加えた。溶液を逆相クロマトグラフィーカラム(長さ100mm、直径14mm; Merck Lichroprep RP-18、15-25μ)に付した。溶出は、25mLのメタノール/0.3%酢酸含有水(10:90)で開始し、75mLに及ぶ純粋メタノールに対する線形勾配に付し、次いで50mLの純粋メタノールに付した。各5mLの画分をサンプリングした。溶媒を蒸発させると3.4gの標題化合物が得られた。MS: 357。

110c. N-(1-アミノ-イソキノリン-6-イルメチル)-アゼチジン-2(S)-カルボキサミド

20

10mLのトリフルオロ酢酸を2.4gのN-(1-アミノ-イソキノリン-6-イルメチル)-1-tertブトキシカルボニル-アゼチジン-2(S)-カルボキサミドの5.0mLジクロロメタン溶液に加えた。溶媒を真空除去すると2.1gの標題化合物がトリフルオロ酢酸塩として得られた。MS: 371。

110c. N-(1-アミノ-イソキノリン-6-イルメチル)-1-(2-アセチルアミノ-4-メチル-6-ジメチル-ヘプタノイル)-プロリンアミド

N-(1-アミノ-イソキノリン-6-イルメチル)-プロリンアミド125mgを、DMF2mLに溶かし、2-アセチルアミノ-4-メチル-6-ジメチル-ヘプタン酸60mg、TBTU80mgおよびN-メチルホルホリン75mgを加えた。溶液を周囲温度で1時間攪拌した。溶液を逆相クロマトグラフィーカラム(長さ100mm、直径14mm; Merck Lichroprep RP-18、15-25μ)に付した。溶出は25mLのメタノール/0.3%酢酸含有水(10:90)で開始し、75mLに及ぶ純粋メタノールに対する線形勾配に付し、次いで50mLの純粋メタノールに付した。各5mLの画分をサンプリングした。溶媒を真空下で除去すると105mg(87%)の非晶質固体の標題化合物が得られた。MS: 482。

30

実施例111

以下の化合物を実施例110と同様に製造した:

111a. N-(1-アミノ-イソキノリン-6-イルメチル)-1-(2-アセチルアミノ-2-(3,4-エチレンジオキシ-フェニル)-アセチル)-プロリンアミド

40

収率: 38% MS: 504。

111b. N-(1-アミノ-イソキノリン-6-イルメチル)-1-(2-アセチルアミノ-2-(3-メトキシ-フェニル)-アセチル)-プロリンアミド

収率: 27% MS: 476。

111c. N-(1-アミノ-イソキノリン-6-イルメチル)-1-(2-アセチルアミノ-2-(2-メトキシ-フェニル)-アセチル)-プロリンアミド

収率: 78% MS: 476。

111d. N-(1-アミノ-イソキノリン-6-イルメチル)-1-(2-アセチルアミノ-2-(4-フルオロ-フェニル)-アセチル)-プロリンアミド

収率: 54% MS: 464。

50

1 1 1 e . N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - アセチルアミノ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - アセチル) - プロリンアミド

収率 : 8 6 % MS : 4 5 2 .

1 1 1 f . N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - アセチルアミノ - 2 - (ナフタレン - 2 - イル) - アセチル) - プロリンアミド

収率 : 5 1 % MS : 4 9 6 .

1 1 1 g . N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - アセチルアミノ - 2 - (4 - メトキシカルボニル - フェニル) - アセチル) - プロリンアミド

収率 : 3 9 % MS : 5 0 4 .

1 1 1 h . N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - アセチルアミノ - 2 - (4 - シアノ - フェニル) - アセチル) - プロリンアミド

収率 : 2 1 % MS : 4 7 1 .

1 1 1 i . N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - アセチルアミノ - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセチル) - プロリンアミド

収率 : 2 9 % MS : 5 1 4 .

1 1 1 j . N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - アセチルアミノ - 2 - (2 - クロロ - フェニル) - アセチル) - プロリンアミド

収率 : 7 8 % MS : 4 8 1 .

1 1 1 k . N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - アセチルアミノ - 2 - (3 - クロロ - フェニル) - アセチル) - プロリンアミド

収率 : 3 4 % MS : 4 8 1 .

1 1 1 l . N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - アセチルアミノ - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - アセチル) - プロリンアミド

収率 : 4 0 % MS : 4 8 1 .

1 1 1 m . N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - アセチル - メチル - アミノ - 2 - シクロヘキシル - アセチル) - プロリンアミド

収率 : 7 1 % MS : 4 6 6 .

1 1 1 n . N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - アセチルアミノ - 2 - シクロヘキシル - アセチル) - プロリンアミド

収率 : 6 4 % MS : 4 5 2 .

1 1 1 o . N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - アセトキシ - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセチル) - プロリンアミド

収率 : 5 7 % MS : 5 1 5 .

1 1 1 p . N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - (2 - メトキシフェニル) - スルホニルアミノ - 2 (R) - フェニル - アセチル) - プロリンアミド

収率 : 6 8 % MS : 5 7 4 .

1 1 1 q . N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - ベンジルカルボニルアミノ - 2 (R) - フェニル - アセチル) - プロリンアミド

収率 : 5 4 % MS : 5 2 2 .

1 1 1 r . N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - ホルミルアミノ - 2 (R) - フェニル - アセチル) - プロリンアミド

収率 : 9 5 % MS : 4 3 2 .

1 1 1 s . N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - ベンジルスルホニルアミノ - 2 (R) - フェニル - アセチル) - プロリンアミド

収率 : 5 7 % MS : 5 5 8 .

1 1 1 t . N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - メチルスルホニルアミノ - 2 (R) - フェニル - アセチル) - プロリンアミド

収率 : 6 7 % MS : 4 8 2 .

1 1 1 u . N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - エチルスルホニルアミノ - 2 (R) - フェニル - アセチル) - プロリンアミド

10

20

30

40

50

収率：59% MS：496。

111v. N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - アセチルアミノ - 2 - (4 - プロモ - フェニル) - アセチル) - プロリンアミド

収率：63% MS：526。

111w. N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (9 - ヒドロキシ - フルオレニル - 9 - イル) - カルボニル - プロリンアミド

収率：24% MS：479。

111x. N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - アセトキシ - 2 - (4 - クロロフェニル) - アセチル) - プロリンアミド

収率：62% MS：481。

111y. N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - アセトキシ - 2 - (4 - メトキシフェニル) - アセチル) - プロリンアミド

収率：63% MS：477。

111z. N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - フェニルスルホニルアミノ - 2 (R) - フェニル - アセチル) - プロリンアミド

収率：89% MS：544。

111aa. N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (アセトキシ - 2 (R) - シクロヘキシル - アセチル) - プロリンアミド

収率：79% MS：453。

111ab. N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (メトキシカルボニルメチルアミノ - 2 (R) - シクロヘキシルメチル - アセチル) - プロリンアミド

収率：16% MS：496。

111ac. N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (プロピルオキシカルボニルメチルアミノ - 2 (R) - シクロヘキシルメチル - アセチル) - プロリンアミド

収率30% MS：524。

111ad. N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - エトキシカルボニルメチルアミノ - 2 (R) - シクロヘキシルメチル - アセチル) - プロリンアミド

収率60% MS：510。

111ae. [(2 - {2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル} - 1 (R) - シクロヘキシルメチル - 2 - オキソ - エチル) - tert - ブトキシカルボニルメチル - アミノ] 酢酸 tert - ブチルエステル

収率25% MS：652。

111af. [(2 - {2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル} - 1 (R) - シクロヘキシルメチル - 2 - オキソ - エチル) - メチル - アミノ] 酢酸 tert - ブチルエステル

収率20% MS：552。

111ag. 1 - ((R) - フェニル - プロピオニルアミノ - アセチル) - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

収率63% MS：460。

111ah. 1 - ((R) - アセチルアミノ - フェニル - アセチル) - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

収率61% MS：446。

111ai. 1 - ((R) - ベンゾイルアミノ - フェニル - アセチル) - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

収率40% MS：508。

111aj. (2 - {2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル} - 2 - オキソ - 1 (R) - フェニル - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

10

20

30

40

50

収率 68% MS : 504。

111ak . 1 - (3 , 3 - ジフェニル - プロピオニル) - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

収率 69% MS : 479。

111al . 1 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - カルボニル } - オクタヒドロ - イソキノリン - 2 - カルボン酸メチルエステル

収率 74% MS : 494。

111am . 酢酸 2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - 1 (R) - フェニル - エチルエステル

10

収率 69% MS : 447。

111an . [2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 (R) - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

収率 83% MS : 536。

111ao . [2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 (R) - (4 - メトキシ - ベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

収率 76% MS : 548。

111ap . (2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 (R) - ベンジル - 2 - オキソ - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

20

収率 81% MS : 518。

111aq . (2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 (R) - ベンジル - 2 - オキソ - エチル) - カルバミン酸 tert - ベンジルエステル

収率 82% MS : 552。

111ar . 酢酸 2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - アゼチジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - 1 (R) - フェニル - エチルエステル

30

収率 23% MS : 433。

111as . [2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 (R) - (4 - メトキシ - ベンジル) - 2 - オキソ - エチルアミノ] - 酢酸

収率 91% MS : 506。

111at . 1 - (3 - シクロヘキシル - 2 (R) - エタンスルホニルアミノ - プロピオニル) - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

収率 50% MS : 516。

111av . (2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - アゼチジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - 1 (R) - フェニル - エチル) - カルバミン酸エチルエステル

40

収率 43% MS : 462。

実施例 112

N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - ヒドロキシカルボニルメチルアミノ - 2 (R) - シクロヘキシルメチル - アセチル) - プロリンアミド

N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - 1 - (プロピルオキシカルボニルメチルアミノ - 2 (R) - シクロヘキシルメチル - アセチル) - プロリンアミド 135 mg の 4 . 0 mL ジメトキシエタン溶液に、2 M 水酸化リチウム水溶液 2 . 0 mL を加え、

50

周囲温度で3時間攪拌し続けた。溶媒を真空除去し、メタノールを加え、実施例110cに記載のように化合物を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製した。収量：100mg (81%) MS：482。

実施例113

以下の化合物を実施例112に記載の方法を用いて製造した。

113a. N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 (R) - シクロヘキシル - アセチル) - プロリンアミド

収率 (84%) MS : 411。

113b. 1 - ((R) - ヒドロキシ - フェニル - アセチル) - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

収率 93% MS : 404。

実施例114

1 - ((R) - アミノ - フェニル - アセチル) - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

トリフルオロ酢酸 (3.0 mL) を (2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - 1 (R) - フェニル - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (実施例110に記載の方法により製造) 150 mg の 3.0 mL ジクロロメタン溶液に加えた。周囲温度で2時間攪拌し続けた。溶媒を真空除去し、残渣をメタノールに溶かし、逆相クロマトグラフィーカラム (長さ100mm、直径1.4mm ; Merck Lichroprep RP - 18、15 - 25 μ) に付した。溶出は25mLのメタノール / 0.3% 酢酸含有水 (10 : 90) で開始し、75mLに及ぶ純粋メタノール対する線形勾配に付し、次いで50mLの純粋メタノールに付した。各5mLの画分をサンプリングした。溶媒を除去すると75mg (62%) の標題化合物が得られた。MS : 404。

実施例115

以下の化合物を実施例114に記載の方法を用いて製造した。

115a. 1 - [2 (R) - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - プロピオニル] - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

収率 99% MS : 436。

115b. 1 - [2 (R) - アミノ - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - プロピオニル] - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

収率 90% MS : 446。

115c. 1 - (2 (R) - アミノ - 3 - フェニル - プロピオニル) - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

収率 94% MS : 418。

115d. [2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 (R) - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - オキソ - エチルアミノ] - 酢酸

収率 84% MS : 510。

115e. (2 - { 2 - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - 1 - フェニル - エチルアミノ) - 酢酸

収率 95% MS : 462。

115f. (2 - { 2 - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチルアミノ) - 酢酸

収率 80% MS : 468。

115g. (2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - アゼチジン - 1 - イル } - 1 (R) - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル

アミノ] - 酢酸

収率 49% MS: 454。

115h. 1 - [2 - アミノ - 3 (R) - (4 - クロロ - フェニル) - プロピオニル] -
ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - ア
ミド

収率 36% MS: 452。

115i. [2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カル
バモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 (R) - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 - オ
キソ - エチルアミノ] - 酢酸

収率 25% MS: 494。

実施例 116

[2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル]
- ピロリジン - 1 - イル } - 1 (R) - ベンジル - 2 - オキソ - エチル) - カルバミン酸
ベンジルエステル

アミノメチル - ポリスチレンレジン (Bachem) 12.5 g (10 mmol) の 100 mL 乾燥 THF 溶液を 1 時間振とうし、4 - アミノスルホニル酪酸 4.6 g、ジイソプロピルカルボジイミド 4.5 mL およびヒドロキシベンゾトリアゾール 3.8 g を加え、周囲温度で 16 時間振とうした。レジンを濾過し、THF、DMF、メタノールおよびエーテルで洗浄し、50 で乾燥させると、13.7 g の乾燥レジンが得られた。

このレジンを 100 mL の THF 中、周囲温度で 1 時間振とうした。N - Boc - プロリン 3.2 g の 30 mL 乾燥 THF 溶液に、カルボニルジイミダゾール 2.5 g を加え、30 分間攪拌し、30 分間還流し、周囲温度に冷却した。この溶液を THF 中スラリー状レジンに加え、10 分後に DBU 2.7 mL を加えた。16 時間周囲温度で振とうし続け、レジンを濾過し、酢酸、DMF、メタノールおよびエーテルで洗浄し、50 で 3 時間真空乾燥させると乾燥レジン 13.3 g が得られた。

このレジンを 150 mL ジクロロメタン中 1 時間周囲温度で振とうした。濾過し、トリフルオロ酢酸 50 mL および水 2.5 mL を加え、45 分間周囲温度で振とうし、濾過し、乾燥ジクロロメタンおよびメタノールで洗浄し、50 で 16 時間真空乾燥させた。

この乾燥レジン 150 mg を、1 N の N - メチル - モルホリン DMF 溶液 2.4 mL と共に 20 分間振とうし、濾過し、DMF 2.4 mL と共に振とうし、濾過した。1 M の Z - (R) - フェニルアラニン DMF 溶液 0.4 mL を加え、次いで 0.4 M の TB TU の DMF 溶液 1.0 mL を加え、1 M の NMM の DMF 溶液 1.0 mL を加えた。このレジンを 3.5 時間 40 で振とうし、濾過し、3 回各 2.4 mL の DMF で洗浄した。再度、1 M の Z - (R) - フェニルアラニン DMF 溶液 0.4 mL を加え、次いで 0.3 M の TB TU の DMF 溶液 1.0 mL を加え、1 M の NMM の DMF 溶液 1.0 mL を加えた。このレジンを 3.5 時間 40 で振とうし、濾過し、3 回各 2.4 mL の DMF で、3 回各 2.4 mL のジクロロメタンで、1 回 3.0 mL メタノールで、2 回各 2.4 mL の DMF で洗浄した。

0.25 M の DIPEA の DMF 溶液 1.4 mL、次いで 1 M のヨードアセトニトリルの DMF 溶液 1.6 mL を加え、レジンを 40 で 4.5 時間振とうした。レジンを濾過し、3 回各 2.4 mL の DMF で洗浄した。次いで、0.25 M の DIPEA の DMF 溶液 1.4 mL、次いで 1 M のヨードアセトニトリル DMF 溶液 1.6 mL を加え、レジンを 40 で 4.5 時間振とうし、濾過し、3 回各 2.4 mL の DMF で、3 回各 2.4 mL のジクロロメタンで、1 回 3.0 mL メタノールで、5 回各 2.4 mL のジクロロメタンで洗浄した。

0.05 M の 6 - (アミノメチル) - イソキノリン - 1 - イルアミンのジクロロメタン溶液 2.0 mL、次いでジクロロメタン 1.0 mL をレジンに加え、4 時間周囲温度で振とうした。溶媒を濾過により回収し、レジンを 2.0 mL ジクロロメタンおよび 2.0 mL メタノールで洗浄した。有機相を合わせた。所望の化合物の存在は、質量分析により検知し、その純度は TLC により測定した。溶媒を真空除去すると、(2 - { 2 (S) - [(

10

20

30

40

50

1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 (R) - ベンジル - 2 - オキソ - エチル) - カルバミン酸ベンジルエステルが得られた。

MS : 552

実施例 117

以下の化合物は実施例 116 に記載の手順を用いて製造した :

117 a . 1 - { 1 (S) - [(4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - 2 - ナフタレン - 1 - イル - エチルカルバモイル } - オクタヒドロ - イソキノリン - 2 - カルボン酸メチルエステル

MS : 600

117 b . 1 - { 2 (S) - [(4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - カルボニル } - オクタヒドロ - イソキノリン - 2 - カルボン酸メチルエステル

MS : 500

117 c . (2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 (R) - シクロヘキシルメチル - 2 - オキソ - エチル) - カルバミン酸ベンジルエステル

MS : 558

117 d . (2 - { 2 (S) - [(4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 (R) - ベンジル - 2 - オキソ - エチル) - カルバミン酸ベンジルエステル

MS : 558

117 e . (2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - アゼチジン - 1 - イル } - 1 (R) - ベンジル - 2 - オキソ - エチル) - カルバミン酸ベンジルエステル

MS : 538

117 f . (2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピペリジン - 1 - イル } - 1 (R) - ベンジル - 2 - オキソ - エチル) - カルバミン酸ベンジルエステル

MS : 560

117 g . (2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 7 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 (R) - ベンジル - 2 - オキソ - エチル) - カルバミン酸ベンジルエステル

MS : 552

117 h . (2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 7 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 (R) - シクロヘキシルメチル - 2 - オキソ - エチル) - カルバミン酸ベンジルエステル

MS : 558

117 i . (2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - アゼチジン - 1 - イル } - 1 (R) - シクロヘキシルメチル - 2 - オキソ - エチル) - カルバミン酸ベンジルエステル

MS : 544

117 j . (2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 7 - イルメチル) - カルバモイル] - アゼチジン - 1 - イル } - 1 (R) - シクロヘキシルメチル - 2 - オキソ - エチル) - カルバミン酸ベンジルエステル

MS : 544

117 k . [2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピペリジン - 1 - イル } - 1 (R) - (4 - メトキシ - ベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

MS : 562

10

20

30

40

50

117l. 1 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - アゼチジン - 1 - カルボニル } - オクタヒドロ - イソキノリン - 2 - カルボン酸メチルエステル

MS : 480

117m. 1 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 7 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - カルボニル } - オクタヒドロ - イソキノリン - 2 - カルボン酸メチルエステル

MS : 494

117n. 1 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ペリリジン - 1 - カルボニル } - オクタヒドロ - イソキノリン - 2 - カルボン酸メチルエステル

MS : 508

117o. (2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ペリリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - 1 (R) - フェニル - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

MS : 518

117p. 1 - { 1 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - 2 - ナフタレン - 1 - イル - エチルカルバモイル } - オクタヒドロ - イソキノリン - 2 - カルボン酸メチルエステル

MS : 594

117q. 1 (R) - (ベンゾイルアミノ - フェニル - アセチル) - アゼチジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

MS : 494

117r. 1 (R) - (ベンゾイルアミノ - フェニル - アセチル) - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 7 - イルメチル) - アミド

MS : 508

117s. N - (4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - 2 (S) - (3 , 3 - ジフェニル - プロピオニルアミノ) - 3 - ナフタレン - 1 - イル - プロピオンアミド

MS : 585

117t. 1 (R) - (アセチルアミノ - フェニル - アセチル) - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 7 - イルメチル) - アミド

MS : 446

117v. N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - 3 - ナフタレン - 1 - イル - 2 (S) - (2 - フェノキシ - アセチルアミノ) - プロピオンアミド

MS : 505

117w. 1 (R) - (フェニル - プロピオニルアミノ - アセチル) - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 7 - イルメチル) - アミド

MS : 460

117x. 1 - [(R) - (2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - フェニル - アセチル] - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

MS : 488

117y. 1 - [(R) - (2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - フェニル - アセチル] - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 7 - イルメチル) - アミド

MS : 488

117z. (1 - { 1 (S) - [(4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - 2 - ナフタレン - 1 - イル - エチルカルバモイル } - 2 (R) - ナフタレン - 1 - イル - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

10

20

30

40

50

MS : 674

117aa. (1 - {1(S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - 2 - ナフタレン - 1 - イル - エチルカルバモイル} - 2(R) - ナフタレン - 1 - イル - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

MS : 668

117ab. (3(R) - {2(S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - カルボニル} - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - 酢酸 tert - ブチルエステル

MS : 544

117ac. 酢酸 2 - {2(S) - [(4 - アミノ - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - アゼチジン - 1 - イル} - 2 - オキソ - 1(S) - フェニル - エチルエステル

10

MS : 423

117ad. 酢酸 2 - {2(S) - [(4 - アミノ - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル} - 2 - オキソ - 1(S) - フェニル - エチルエステル

MS : 437

117ae. 酢酸 2 - {2(S) - [(4 - アミノ - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - ピペリジン - 1 - イル} - 2 - オキソ - 1(S) - フェニル - エチルエステル

20

MS : 451

117af. 1 - フェノキシアセチル - ピロリジン - 2(S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

MS : 405

117ag. 酢酸 2 - {2(S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル} - 2 - オキソ - 1(S) - フェニル - エチルエステル

MS : 447

117ah. 酢酸 2 - {2(S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピペリジン - 1 - イル} - 2 - オキソ - 1(S) - フェニル - エチルエステル

30

MS : 461

117ai. 1 - (3, 3 - ジフェニル - プロピオニル) - アゼチジン - 2(S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

MS : 465

117aj. 1(R) - (メトキシ - フェニル - アセチル) - ピロリジン - 2(S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

MS : 419

117ak. 1 - ((S) - メトキシ - フェニル - アセチル) - ピロリジン - 2(S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

40

MS : 419

117al. 1 - ((R) - メトキシ - フェニル - アセチル) - ピロリジン - 2(S) - カルボン酸 (4 - アミノ - チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イルメチル) - アミド

MS : 425

117am. 1 - ((S) - メトキシ - フェニル - アセチル) - ピロリジン - 2(S) - カルボン酸 (4 - アミノ - チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イルメチル) - アミド

MS : 425

117an. 酢酸 9 - {2(S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - カルボニル} - 9H - フルオレン - 9 - イルエステル

MS : 521

50

117 a o . 酢酸 9 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - アゼチジン - 1 - カルボニル } - 9 H - フルオレン - 9 - イルエステル
MS : 507

117 a p . 1 - (3 , 3 - ジフェニル - プロピオニル) - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 7 - イルメチル) - アミド
MS : 479

117 a q . 1 - (3 , 3 - ジフェニル - プロピオニル) - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - アミド
MS : 485

117 a r . 1 - [(9 H - フルオレン - 9 - イル) - アセチル] - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド
MS : 477

117 a s . [2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 (R) - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル
MS : 553

実施例 118

実施例 116 に記載の手順を反復した。生成物単離後、50%トリフルオロ酢酸のジクロロメタン溶液 1 mL で残基を処理し、20分間周囲温度で攪拌して Boc - 保護基を除去した。溶媒を真空除去し、所望の化合物の存在を質量分析で検出し、その純度を TLC により測定した。

118 a . 1 - (2 (R) - アミノ - 3 - ナフタレン - 1 - イル - プロピオニル) - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (4 - アミノ - フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - アミド
MS : 458

118 b . 1 - (2 (R) - アミノ - 3 - ナフタレン - 1 - イル - プロピオニル) - アゼチジン - 2 (S) - カルボン酸 (4 - アミノ - フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - アミド
MS : 444

118 c . 1 - (2 (R) - アミノ - 3 - ナフタレン - 1 - イル - プロピオニル) - アゼチジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド
MS : 454

118 d . (2 - { 2 (S) - [(4 - アミノ - フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 (R) - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチルアミノ) - 酢酸
MS : 458

118 e . (2 - { 2 (S) - [(4 - アミノ - フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - アゼチジン - 1 - イル } - 1 (R) - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチルアミノ) - 酢酸
MS : 444

118 f . 1 - (2 (S) - ベンジルアミノ - プロピオニル) - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

118 g . (2 - { 2 (S) - [(4 - アミノ - フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - 1 (R) - フェニル - エチルアミノ) - 酢酸
MS : 452

118 h . (2 - { 2 (S) - [(4 - アミノ - フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - アゼチジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - 1 (R) - フェニル - エチルアミノ) - 酢酸
MS : 438

10

20

30

40

50

118 i . 1 - (2 (R) - ベンジルアミノ - プロピオニル) - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

MS : 432

118 j . (2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - アゼチジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - 1 (R) - フェニル - エチルアミノ) - 酢酸

MS : 448

118 k . (2 - { 2 (S) - [(4 - アミノ - フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 (R) - ベンジル - 2 - オキソ - エチルアミノ) - 酢酸

MS : 466

118 l . (2 - { 2 (S) - [(4 - アミノ - フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - アゼチジン - 1 - イル } - 1 (R) - ベンジル - 2 - オキソ - エチルアミノ) - 酢酸

MS : 452

118 m . (2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 (R) - ベンジル - 2 - オキソ - エチルアミノ) - 酢酸

MS : 476

118 n . (2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - アゼチジン - 1 - イル } - 1 (R) - ベンジル - 2 - オキソ - エチルアミノ) - 酢酸

118 o . (2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 7 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 (R) - ベンジル - 2 - オキソ - エチルアミノ) - 酢酸 O B M 1 4 . 1 6 8 8

MS : 476

118 p . [2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - アゼチジン - 1 - イル } - 1 (R) - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 - オキソ - エチルアミノ] - 酢酸

MS : 480

118 q . (2 - { 2 (S) - [(4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - アゼチジン - 1 - イル } - 1 (R) - (シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチルアミノ) - 酢酸

MS : 460

118 r . [2 - { 2 (S) - [(4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - アゼチジン - 1 - イル } - 1 (R) - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 - オキソ - エチルアミノ] - 酢酸

MS : 486

118 s . [2 - { 2 (S) - [(4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 (R) - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 - オキソ - エチルアミノ] - 酢酸

MS : 500

118 t . (2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 (R) - ナフタレン - 1 - イルメチル - 2 - オキソ - エチルアミノ] - 酢酸

MS : 526

118 u . (2 - { 2 (S) - [(4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - アゼチジン - 1 - イル } - 1 (R) - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチルアミノ) - 酢酸 tert - ブチルエステル

118 v . (2 - { 2 (S) - [(4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イ

10

20

30

40

50

ルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル} - 2 - オキソ - 1 (R) - フェニ
ル - エチルアミノ) - 酢酸 t e r t - ブチルエステル

MS : 5 2 4

1 1 8 w . (2 - { 2 (S) - [(4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イ
ルメチル) - カルバモイル] - アゼチジン - 1 - イル} - 2 - オキソ - 1 (R) - フェニ
ル - エチルアミノ) - 酢酸 t e r t - ブチルエステル

MS : 5 1 0

1 1 8 x . (2 - { 2 (S) - [(4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イ
ルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル} - 1 (R) - シクロヘキシル - 2
- オキソ - エチルアミノ) - 酢酸 t e r t - ブチルエステル

MS : 5 3 0

1 1 8 y . (2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カル
バモイル] - ピロリジン - 1 - イル} - 1 (R) - ナフタレン - 2 - イルメチル - 2 - オ
キソ - エチルアミノ) - 酢酸

MS : 5 2 6

1 1 8 z . (2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 7 - イルメチル) - カル
バモイル] - ピロリジン - 1 - イル} - 1 (R) - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル
アミノ) - 酢酸

MS : 4 6 8

1 1 8 a a . [2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カ
ルバモイル] - アゼチジン - 1 - イル} - 1 (R) - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - オ
キソ - エチルアミノ] - 酢酸

MS : 4 9 7

1 1 8 a b . [2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 7 - イルメチル) - カ
ルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル} - 1 (R) - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - オ
キソ - エチルアミノ] - 酢酸

MS : 5 1 1

1 1 8 a c . [2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カ
ルバモイル] - アゼチジン - 1 - イル} - 1 (R) - (4 - メトキシ - ベンジル) - 2 -
オキソ - エチルアミノ] - 酢酸

MS : 4 9 2

1 1 8 a d . [2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 7 - イルメチル) - カ
ルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル} - 1 (R) - (4 - メトキシ - ベンジル) - 2 -
オキソ - エチルアミノ] - 酢酸

MS : 5 0 6

1 1 8 a e . 1 - フェニルアミノアセチル - アゼチジン - 2 (S) - カルボン酸 (4 - ア
ミノ - フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - アミド

MS : 3 8 0

1 1 8 a f . 1 - フェニルアミノアセチル - アゼチジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - ア
ミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

1 1 8 a g . 1 - フェニルアミノアセチル - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - ア
ミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル - アミド

MS : 4 0 4

1 1 8 a h . 1 - フェニルアミノアセチル - ピペリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - ア
ミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

MS : 4 1 8

1 1 8 a i . 1 - フェネチルアミノアセチル - アゼチジン - 2 (S) - カルボン酸 (4 -
アミノ - フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - アミド

MS : 4 0 8

1 1 8 a j . 1 - フェネチルアミノアセチル - アゼチジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 -

10

20

30

40

50

アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

MS : 418

118ak . 1 - フェネチルアミノアセチル - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

MS : 432

118al . 1 - フェネチルアミノアセチル - ピペリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

MS : 446

118am . 1 - ベンジルアミノアセチル - アゼチジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

MS : 404

118an . 1 - ベンジルアミノアセチル - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

MS : 418

118ao . 1 - ベンジルアミノアセチル - ピペリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

MS : 432

118ap . 1 - シクロペンチルアミノアセチル - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

MS : 396

118aq . N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - 2 (S) - (2 - シクロヘキシルアミノ - アセチルアミノ) - 3 - ナフタレン - 1 - イル - プロピオンアミド

MS : 510

118ar . N - (4 - アミノ - チエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - 2 (S) - (2 - シクロヘキシルアミノ - アセチルアミノ) - 3 - ナフタレン - 1 - イル - プロピオンアミド

MS : 516

118as . 2 (S) - アミノ - N - {1 - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - 2 - ナフタレン - 1 - イル - エチル} - 4 - フェニル - ブチルアミド

MS : 532

118at . 2 (R) - アミノ - N - {1 (S) - [(4 - アミノ - チエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - 2 - ナフタレン - 1 - イル - エチル} - 4 - フェニル - ブチルアミド

MS : 538

実施例 119 :

実施例 116 に記載の一般的方法を反復した。生成物をレジンから離した後、有機層を合わせた。溶液の半分を用いて N - Boc - 保護化合物を単離し、残りの半分を用いて化合物を脱保護した。所望の化合物の存在は質量分析により検知し、その純度は TLC により測定した。溶媒を真空除去すると以下の対の化合物が得られた :

119a1 . 3 (R) - {2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - アゼチジン - 1 - カルボニル} - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

MS : 516 および

119a2 . 1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 3 (R) - カルボニル) - アゼチジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

MS : 416

119b1 . 3 (R) - {2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - カルボニル} - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノ

10

20

30

40

50

リン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

MS : 530 および

119b2 . 1 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 3 (R) - カルボニル) - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

MS : 430

119c1 . [2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 (R) - (1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 2 - オキソ - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

MS : 557 および

119c2 . 1 - [2 (R) - アミノ - 3 - (1 H - インドール - 3 - イル) - プロピオニル] - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

MS : 457

119d1 . [2 - { 2 (S) - [(4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 (R) - (1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 2 - オキソ - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

MS : 563 および

119d2 . 1 - [2 (R) - アミノ - 3 - (1 H - インドール - 3 - イル) - プロピオニル] - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - アミド

MS : 463

119e1 . [2 - { 2 (S) - [(4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 (R) - (1 - ホルミル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 2 - オキソ - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

MS : 591 および

119e2 . 1 - [2 (R) - アミノ - 3 - (1 - ホルミル - 1 H - インドール - 3 - イル) - プロピオニル] - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - アミド

MS : 463

119f1 . [2 - { 2 (S) - [(4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - 1 (R) - フェニル - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

MS : 510 および

119f2 . 1 - ((R) - アミノ - フェニル - アセチル) - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - アミド

MS : 410

119g1 . [2 - { 2 (S) - [(4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 (R) - (4 - メトキシ - ベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

MS : 554 および

119g2 . 1 - [2 (R) - アミノ - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - プロピオニル] - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - アミド

MS : 454

119h1 . [2 - { 2 (S) - [(4 - アミノ - フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 (R) - (4 - メトキシ - ベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

MS : 538 および

10

20

30

40

50

1 1 9 h 2 . 1 - [2 (R) - アミノ - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - プロピオニル] - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (4 - アミノ - フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - アミド

MS : 4 3 8

1 1 9 i 1 . [2 - { 2 (S) - [(4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 (R) - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

MS : 5 4 2 および

1 1 9 i 2 . 1 - [2 (R) - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - プロピオニル] - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - アミド

MS : 4 4 2

1 1 9 j 1 . [2 - { 2 (S) - [(4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 (R) - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

MS : 5 5 9 および

1 1 9 j 2 . 1 - [2 (R) - アミノ - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - プロピオニル] - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - アミド

MS : 4 5 9

1 1 9 k 1 . (3 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 (R) - ナフタレン - 1 - イルメチル - 2 - オキソ - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

MS : 5 6 8 および

1 1 9 k 2 . 1 - (2 (R) - アミノ - 3 - ナフタレン - 1 - イル - 2 - オキソ - プロピル) - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

MS : 4 8 2

1 1 9 l 1 . (1 (R) - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - カルボニル } - 3 - フェニル - プロピル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

MS : 5 3 2 および

1 1 9 l 2 . 1 - (2 (R) - アミノ - 4 - フェニル - ブチリル) - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

MS : 4 3 2

1 1 9 m 1 . (2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 7 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 (R) - ベンジル - 2 - オキソ - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

MS : 5 1 8 および

1 1 9 m 2 . 1 - (2 (R) - アミノ - 3 - フェニル - プロピオニル) - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 7 - イルメチル) - アミド

MS : 4 1 8

1 1 9 n 1 . [2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - アゼチジン - 1 - イル } - 1 (R) - (4 - メトキシ - ベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

MS : 5 3 4 および

1 1 9 n 2 . 1 - [2 (R) - アミノ - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - プロピオニル] - アゼチジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

MS : 4 3 4

10

20

30

40

50

119o1. [2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 7 - イルメチル) - カルバモイル] - アゼチジン - 1 - イル } - 1 (R) - (4 - メトキシ - ベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

MS : 534 および

119o2. 1 - [2 (R) - アミノ - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - プロピオニル] - アゼチジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 7 - イルメチル) - アミド

MS : 434

119p1. [2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 7 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 (R) - (4 - メトキシ - ベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

10

MS : 548 および

119p2. 1 - [2 (R) - アミノ - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - プロピオニル] - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 7 - イルメチル) - アミド

MS : 448

119q1. (2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - カルバモイル] - アゼチジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - 1 (R) - フェニル - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

MS : 490 および

119q2. 1 - ((R) - アミノ - フェニル - アセチル) - アゼチジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - アミド

MS : 390

119r1. (2 - { 2 (S) - [(1 - アミノ - イソキノリン - 7 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - 1 (R) - フェニル - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

MS : 504 および

119r2. 1 - ((R) - アミノ - フェニル - アセチル) - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (1 - アミノ - イソキノリン - 7 - イルメチル) - アミド

MS : 404

119s1. (2 - { 2 (S) - [(4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - フェニル - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

MS : 510 および

119s2. 1 - フェニルアミノアセチル - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - アミド

MS : 410

119t1. (2 - { 2 (S) - [(4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - ベンジル - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

MS : 524 および

119t2. 1 - ベンジルアミノアセチル - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - アミド

MS : 424

119u1. (2 - { 2 (S) - [(4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - フェネチル - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

MS : 538 および

119u2. 1 - フェネチルアミノアセチル - ピロリジン - 2 (S) - カルボン酸 (4 - アミノ - チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) - アミド

50

MS : 438。

実施例 120

以下の化合物は実施例 73 に記載の方法を用いて製造した。

120 a. N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - ((2 - (ヒドロキシカルボニルメチルアミノ) - 2 - (シクロオクチルメチル) - アセチル) - プロリンアミド塩酸塩

1 - ((2 - ((ブチルオキシカルボニル) (ブチルオキシカルボニルメチル) アミノ) - 2 - (シクロオクチルメチル) - アセチル) - プロリン (WO97/31939 実施例 7 により製造) 306 mg および 1 - アミノ - 6 - (アミノメチル) イソキノリン 104 mg を用いて標題化合物 62 mg が得られた。MS ESI+ : 510 (M+H)。

10

120 b. N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 (R) - (ヒドロキシカルボニルメチルアミノ) - 1 - オキソ - ヘキシル) - プロリンアミドトリフルオロアセテート

1 - ((2 - ((ブチルオキシカルボニル) (ブチルオキシカルボニルメチル) アミノ) - (2 (R) - (ヒドロキシカルボニルメチルアミノ) - 1 - オキソ - ヘキシル) - プロリン (WO97/31939 実施例 48 により製造) 420 mg および 1 - アミノ - 6 - (アミノメチル) イソキノリン 165 mg を用いて標題化合物 330 mg が得られた。MS ESI+ : 442 (M+H)。

120 c. N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - 4 - シス - エチル - 1 - ((2 - (ヒドロキシカルボニルメチルアミノ) - 2 (R) - (シクロヘキシルメチル) - アセチル) - プロリンアミドトリフルオロアセテート

20

1 - ((2 - ((ブチルオキシカルボニル) (ブチルオキシカルボニルメチル) アミノ) - 2 - (シクロオクチルメチル) - アセチル) - 4 - シス - エチル - プロリン (WO97/31939 実施例 52 により製造) 345 mg および 1 - アミノ - 6 - (アミノメチル) イソキノリン 122 mg を用いて、標題化合物 412 mg が得られた。MS ESI+ : 510 (M+H)。

120 d. N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - シクロペンチル - 1 - (2 - ((2 - プロピル) オキシカルボニル - メチルアミノ) - 2 (R) - シクロヘキシルメチル - アセチル) グリシンアミド塩酸塩

1 - シクロペンチル - 1 - (2 - ((2 - プロピル) オキシカルボニルメチルアミノ) - 2 (R) - シクロヘキシルメチル - アセチル) グリシン 397 mg および 1 - アミノ - 6 - (アミノメチル) イソキノリン 138 mg の使用により、表題生成物 301 mg が得られた。MS ESI+ : 552 (M+H)。

30

実施例 121

N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - ((2 - プロピル) オキシカルボニルメチルアミノ) - 2 (R) - シクロヘキシルメチル - アセチル) プロリンアミド

N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - (ヒドロキシカルボニルメチルアミノ) - 2 (R) - シクロヘキシルメチル - アセチル) - プロリンアミド 96 mg の 2 - プロパノール 6 mL 攪拌溶液に、塩化チオニル 0.03 mL を加え、反応混合物を還流温度で 2 日間加熱した。その後、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルを加え、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を t - ブタノール / 水 1 / 1 (v / v) 混合物に溶かし、凍結乾燥させると標題化合物 56 mg が得られた。MS ESI+ : 524 (M+H)。

40

実施例 122

以下の化合物を実施例 121 に記載の手順を用いて製造した。

122 a. N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - ((1 - ブチル) オキシカルボニルメチルアミノ) - 2 (R) - シクロヘキシルメチル - アセチル) - プロリンアミド

収率 : 47%、MS ESI+ : 538 (M+H)。

50

1 2 2 b . N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - ((2 - メトキシエチル) オキシカルボニルメチルアミノ) - 2 (R) - シクロヘキシルメチル - アセチル) - プロリンアミド

収率 : 7 0 %、MS ESI⁺ : 5 4 0 (M + H)。

1 2 2 c . N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - (ベンジルオキシカルボニルメチルアミノ) - 2 (R) - シクロヘキシルメチル - アセチル) - プロリンアミド

収率 : 3 2 %、MS ESI⁺ : 5 7 2 (M + H)。

1 2 2 d . N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 (R) - (プロピルオキシカルボニルメチルアミノ) - 1 - オキソ - ヘキシル) - プロリンアミド塩酸塩
塩酸を遊離塩基の t - ブタノール / 水溶液に加え、凍結乾燥させると標題化合物が得られた。収率 7 3 %、MS ESI⁺ : 4 8 4 (M + H)。

10

1 2 2 e . N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - 4 - シス - エチル - 1 - ((2 - (プロピルオキシカルボニルメチルアミノ) - 2 (R) - (シクロヘキシルメチル) - アセチル) - プロリンアミド

収率 5 1 %、MS ESI⁺ : 5 5 2 (M + H)。

1 2 2 f . N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) - 1 - ((2 - (プロピルオキシカルボニルメチルアミノ) - 2 (R) - (4 - メチルオキシフェニル) メチル) - アセチル) - プロリンアミド

収率 9 0 %、MS ESI⁺ : 5 4 8 (M + H)。

20

実施例 1 2 3

N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - ((モルホリン - 4 - イル) カルボニルメチルアミノ) - 2 (R) - シクロヘキシルメチル - アセチル) - プロリンアミドトリフルオロアセテート

1 2 3 a . N - B o c - N - ((モルホリン - 4 - イル) カルボニルメチル) - D - C h a - O H

実施例 7 3 に記載の手順を用いて、H - D - C h a - O M e 2 . 0 g、H C l および 4 - (プロモアセチル) モルホリン 2 . 0 7 g (J . M e d . C h e m . 3 5 , 1 6 8 5 (1 9 9 2)) により、標題化合物 1 . 7 7 g が得られた。R f = 0 . 2 2、シリカ上酢酸エチル / ヘプタン = 6 / 4 (v / v)。

30

1 2 3 b . N - B o c - N - ((モルホリン - 4 - イル) カルボニルメチル) - D - C h a - P r o - O H

N - B o c - N - ((モルホリン - 4 - イル) カルボニルメチル) - D - C h a - O H 0 . 8 6 g の N , N - ジメチルホルムアミド 8 m L 攪拌溶液に、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (H O B T) 0 . 4 5 g およびジシクロヘキシルカルボジイミド (D C C) 0 . 5 1 g を順次加えた。3 0 分後、プロリンベンジルエステル塩酸塩 0 . 5 8 g とトリエチルアミン 0 . 1 3 m L の混合物の N , N - ジメチルホルムアミド 8 m L 溶液を加えた。反応混合物を室温となるようにし、さらに 0 . 0 5 m L のトリエチルアミンを加えた。1 6 時間後、D C C 0 . 3 6 g およびトリエチルアミン 0 . 2 0 m L を加え、3 日間室温で攪拌した。混合物を - 2 0 °C に冷却し、ジシクロヘキシル尿素を濾過して除去した。濾液を蒸発乾燥させた。残渣を酢酸エチルに溶かし、5 % 炭酸水素ナトリウム、水、2 % クエン酸および食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、溶出液としてジクロロメタン / メタノール : 3 / 1 v / v を用いてシリカゲルクロマトグラフィーを行うと、N - B o c - N - ((モルホリン - 4 - イル) カルボニルメチル) - D - C h a - P r o - O B z l が 1 . 0 2 g 得られた。このベンジルエステルをメタノール 1 0 m L に溶かし、1 0 % 炭素パラジウム 1 2 5 m g を加え、混合物を室温で 2 時間大気圧下で水素化した。パラジウム触媒を濾過して除去し、溶媒を減圧下蒸発により除去すると標題化合物 0 . 8 6 g が得られた。MS ESI⁻ : 4 9 4 (M - H)⁻。

40

1 2 3 c . N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - ((モルホリン - 4 - イル) カルボニルメチルアミノ) - 2 (R) - シクロヘキシルメチル - アセチル

50

) - プロリンアミドトリフルオロアセテート

この化合物は、実施例 7 3 に記載の手順を用いて製造した。N - B o c - N - ((モルホリン - 4 - イル) カルボニルメチル) - D - C h a - P r o - O H の 1 5 0 m g および 1 - アミノ - 6 - (アミノメチル) イソキノリン 5 8 m g の T B T U カップリングおよびトリフルオロ酢酸を用いた脱保護により、1 8 6 m g の標題化合物が得られた。MS E S I⁺: 5 5 1 (M + H)。

実施例 1 2 4

以下の化合物を実施例 1 k に記載の方法を用いて製造した。

1 2 4 a . N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - ((ジメチルアミノ) カルボニルメチルアミノ) - 2 (R) - シクロヘキシルメチル - アセチル) - プロリンアミド塩酸塩

10

N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - ヒドロキシカルボニルメチルアミノ - 2 (R) - シクロヘキシルメチル - アセチル) - プロリンアミド 1 9 3 m g およびジメチルアミン塩酸塩 6 5 m g の D C C / H O B t カップリングにより、標題化合物 4 0 m g が得られた。MS E S I⁺: 5 0 9 (M + H)。

1 2 4 b . N - (1 - アミノ - イソキノリン - 6 - イルメチル) 1 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) カルボニルメチルアミノ) - 2 (R) - シクロヘキシルメチル - アセチル) - プロリンアミド塩酸塩

N - (1 - アミノ - イソキノリン 6 - イルメチル) 1 - (2 - ヒドロキシカルボニルメチルアミノ - 2 (R) - シクロヘキシルメチル - アセチル) - プロリンアミド 1 9 3 m g およびアゼチジン塩酸塩の D C C / H O B t カップリングにより、標題化合物 4 0 m g が得られた。MS E S I⁺: 5 2 1 (M + H)。

20

実施例 1 2 5

(4 - (4 - ((1 - アミノイソキノリン - 7 - イル) メチルアミノカルボニル) ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル) アセテート

プロモアセテートをエステル結合によりレジンに結合させた。ピペラジンを導入し、その後テレフタル酸とのペプチドカップリングを行った。次いで、1 - アミノ - 7 - (アミノメチル) イソキノリンを結合させ、最後に生成物を開裂し、凍結乾燥により標題化合物が得られた。MS (イオンズプレー): 4 4 7 . 5。

実施例 1 2 6

以下の化合物を実施例 1 2 5 に記載の手順を用いて製造した。

1 2 6 a . (4 - (3 - ((1 - アミノイソキノリン - 7 - イル) メチルアミノカルボニル) ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル) アセテート、

MS (イオンズプレー): 4 4 7 . 5。

1 2 6 b . (4 - (2 - ((1 - アミノイソキノリン - 7 - イル) メチルアミノカルボニル) シクロヘキシルカルボニル) - ピペラジン - 1 - イル) アセテート、 MS (イオンズプレー): 4 5 3 . 6。

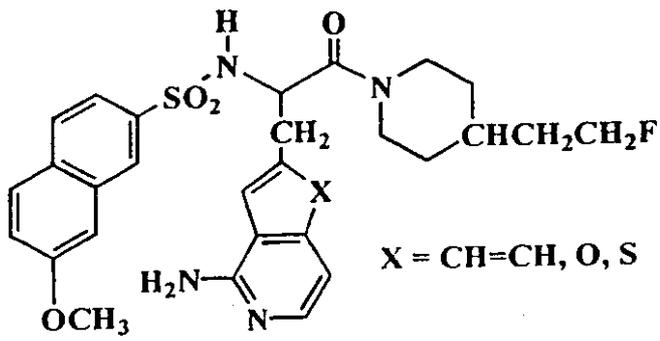
1 2 6 c . (4 - (4 - ((1 - アミノイソキノリン - 7 - イル) メチルアミノ) 1 , 4 - ジオキソ - 2 - プテン - 1 - イル) - ピペラジン - 1 - イル) アセテート、 MS (イオンズプレー): 3 9 7 . 5。

40

1 2 6 d . ((3 - (4 - ((1 - アミノイソキノリン - 7 - イル) メチルアミノカルボニル) ベンゾイル) (メチル) アミノ) プロピル) (メチル) アミノ) アセテート、 MS (イオンズプレー): 4 4 9 . 5。

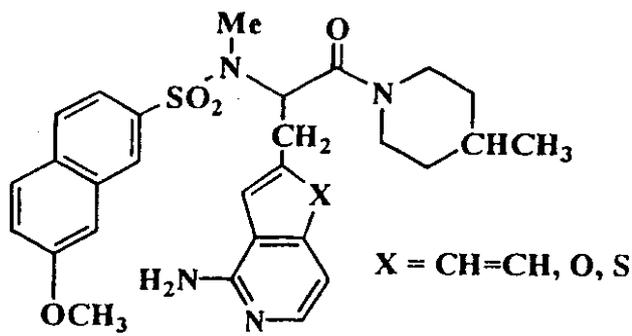
本明細書に記載の手順により製造し得る本発明の他の化合物を、表 I a、I b、I b、I c、I d、I e、I f、I g、I g、I h、I j、I k および I l に示す。

表 I a



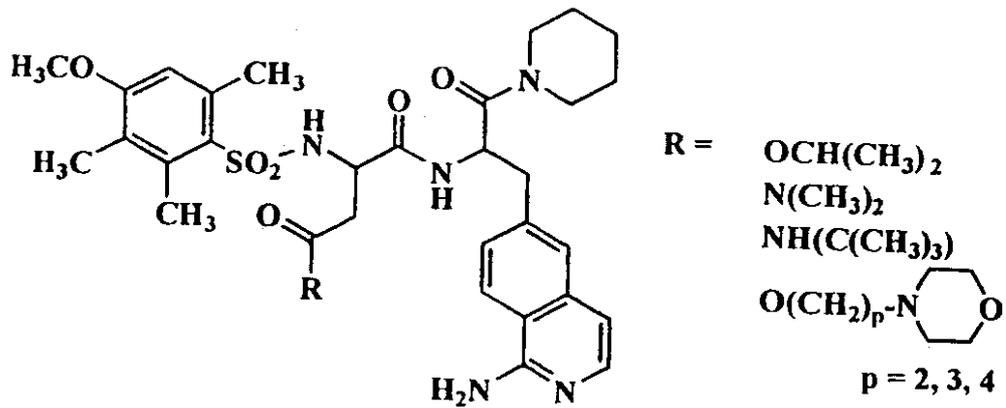
10

表 I b



20

表 I c



30

表 I d

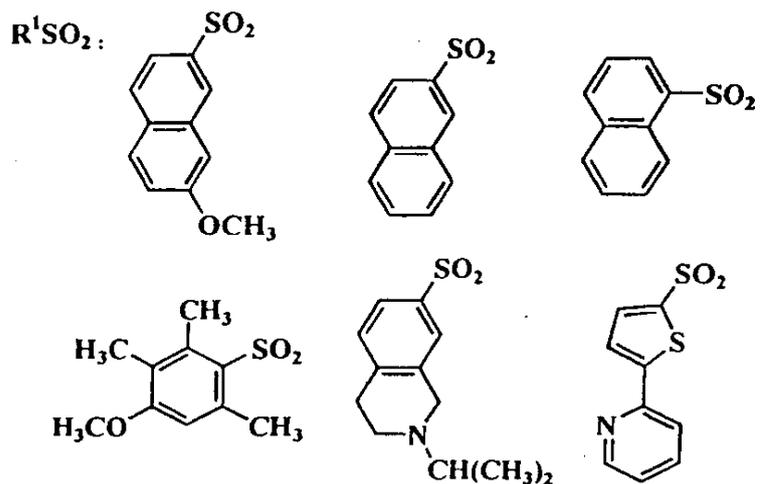
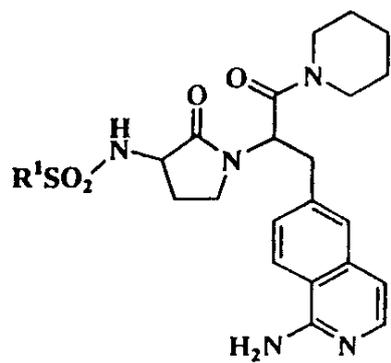


表 I e

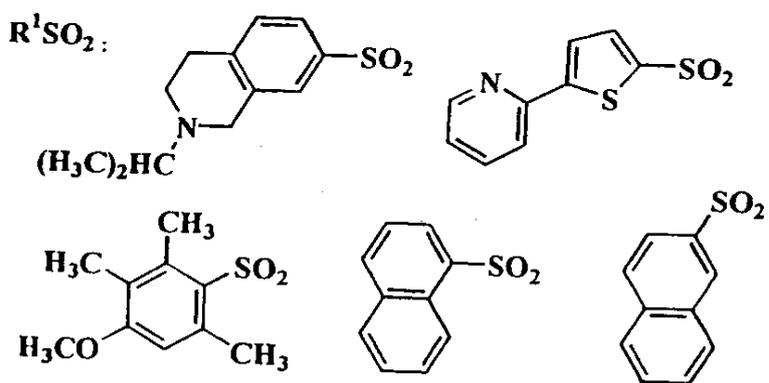
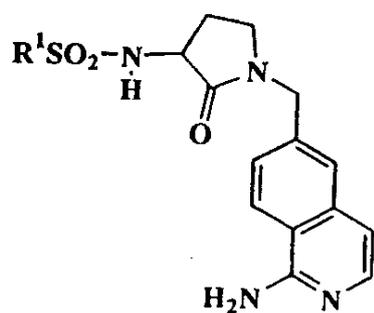


表 I f

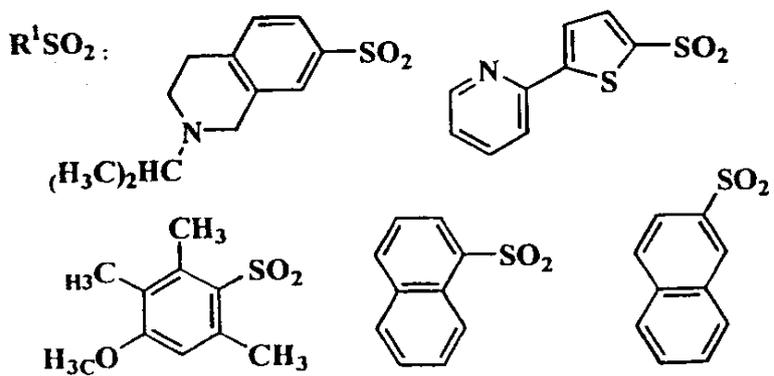
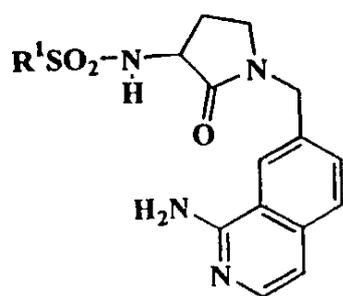
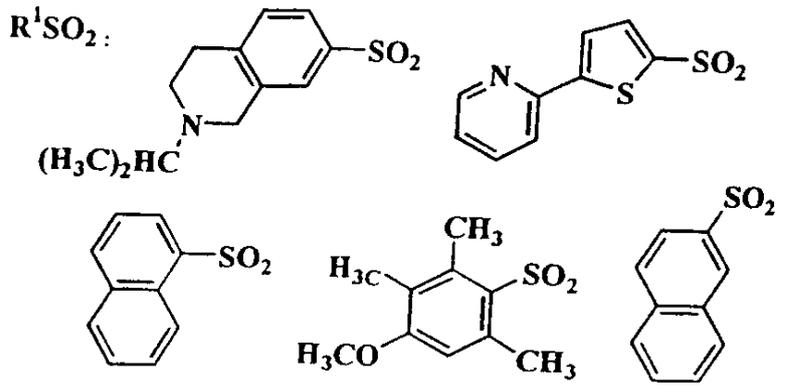
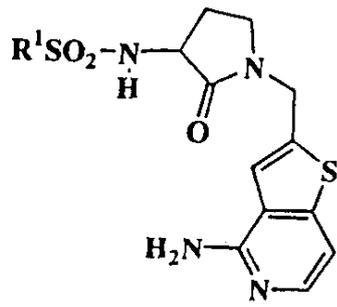
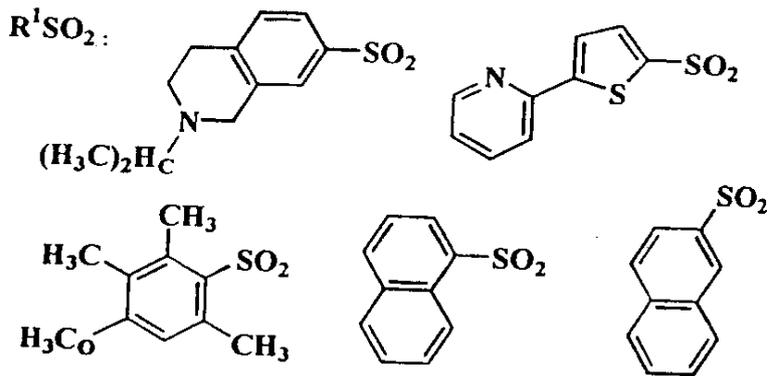
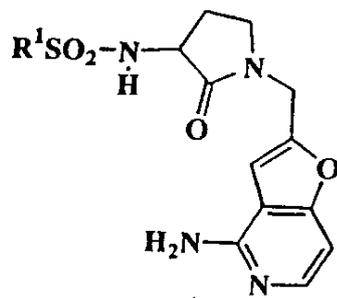


表 I g



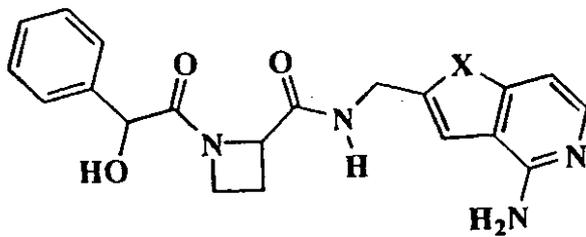
10

表 I h



20

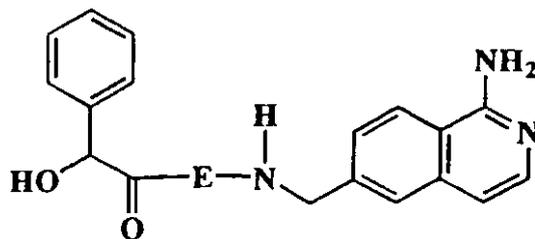
表 I j



$X = CH=CH, O, S$

30

表 I k



40

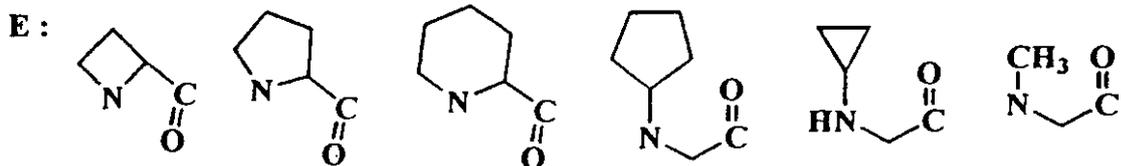
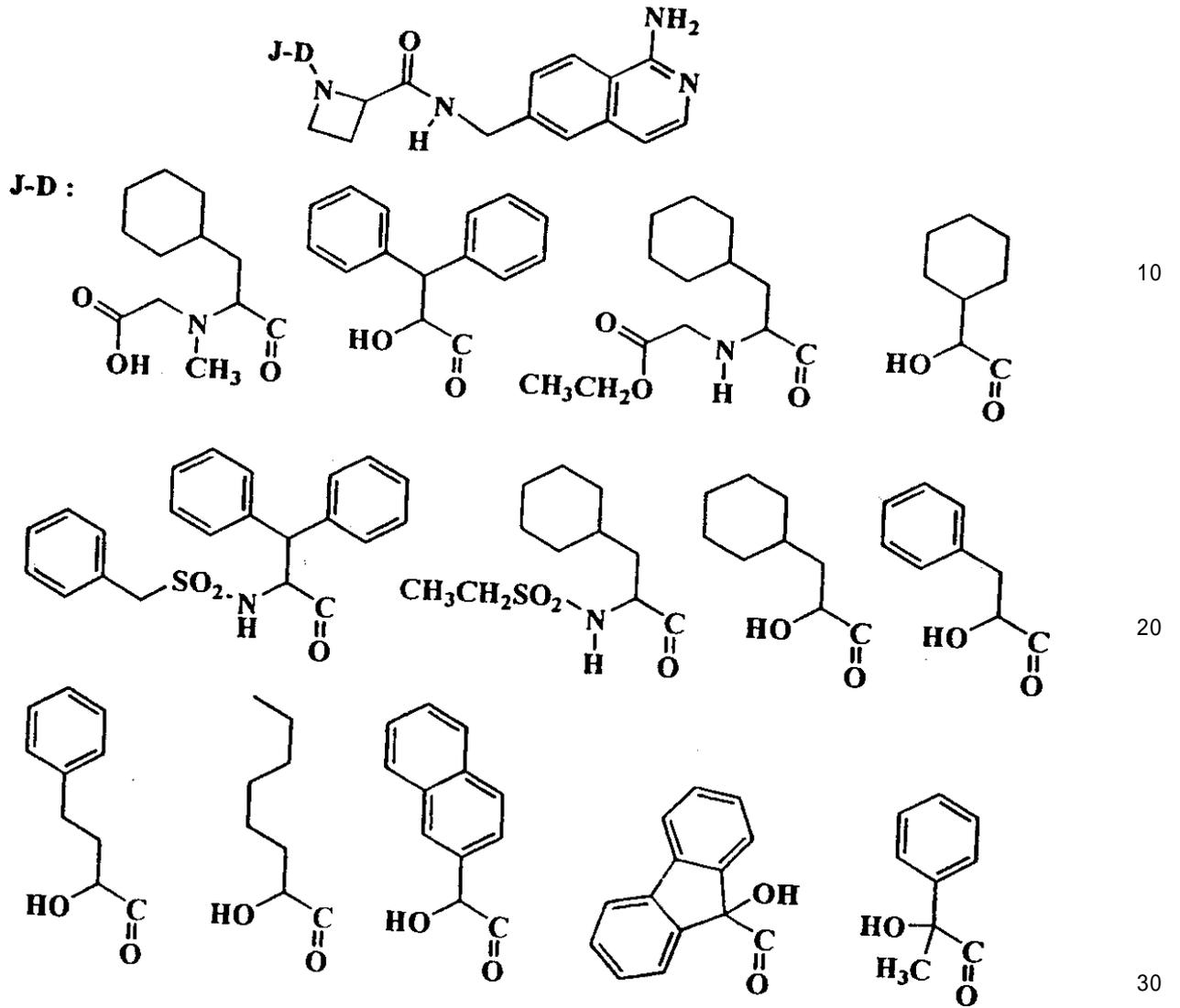
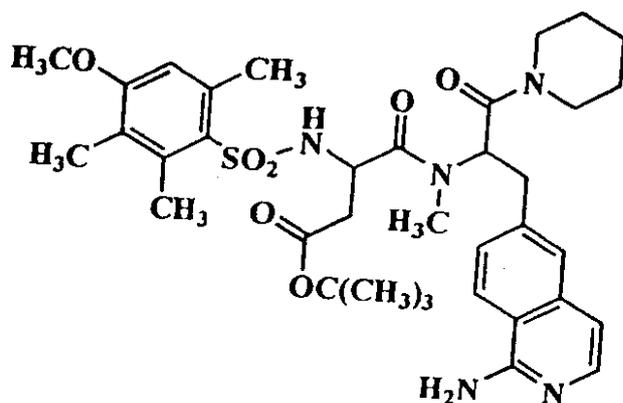


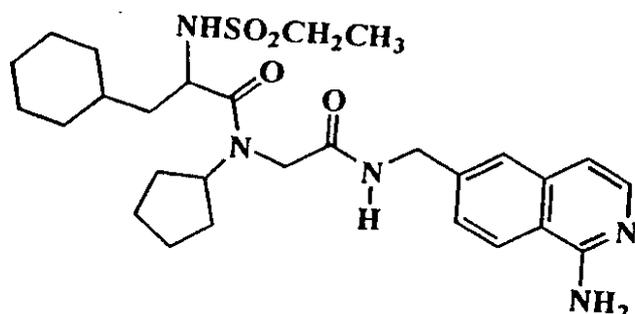
表 I 1



以下の化合物も前記した方法により製造し得る：



10



20

本発明の化合物の生物活性は以下の試験法により決定した。

I. 抗 - トロンピンアッセイ

トロンピン (I I a 因子) は凝固カスケードの因子である。本発明の化合物の抗 - トロンピン活性は、トロンピンによる発色性基質 s - 2 2 3 8 の加水分解率を分光学的に測定することにより評定した。緩衝液系における抗 - トロンピン活性の本アッセイを用いて、試験化合物の IC₅₀ 値を測定した。

試験培地：トロメタミン - NaCl - ポリエチレングリコール

6000 (TNP) 緩衝液

対照化合物：I 2 5 8 1 (Kabi)

媒体：TNP 緩衝液。

30

可溶性はジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、アセトニトリルまたは tert - ブチルアルコールにより補うことができ、最終反応混合物中 2 . 5 % までの濃度で副作用がない。

技術 試薬

1. トロメタミン - NaCl (TN) 緩衝液

緩衝液の組成：

トロメタミン (トリス) 6 . 0 5 7 g (5 0 mmol)

NaCl 5 . 8 4 4 g (1 0 0 mmol)

水で 1 リットルに調製

溶液の pH は HCl (1 0 mmol · l⁻¹) で 3 . 7 で 7 . 4 に調節する。

40

2. TNP 緩衝液

ポリエチレングリコール 6000 を TN 緩衝液に溶かし、濃度を 3 g · l⁻¹ とする。

3. S - 2 2 3 8 溶液

1 バイアルの S - 2 2 3 8 (2 5 mg ; Kabi Diagnostica , Sweden) を 2 0 ml TN 緩衝液に溶かし、濃度を 1 . 2 5 mg · ml⁻¹ (2 mmol · l⁻¹) とする。

4. トロンピン溶液

ヒトトロンピン (1 6 0 0 0 nKat · バイアル ; Centraal Laboratorium voor Bloedtransfusie、アムステルダム、オランダ) を TNP 緩衝液に溶かすと、835 nKat · ml⁻¹ の保存溶液が得られた。使用直前にこ

50

の溶液をTNP緩衝液に溶かし、濃度を $3.34 \text{ nKat} \cdot \text{ml}^{-1}$ とした。

* - 使用した全ての成分は分析級品質である。

- 水溶液には超純水(逆浸透水品質)を使用する。

試験および対照化合物溶液の調製

試験および対照化合物を逆浸透水に溶かし、保存濃度を $10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ とした。各濃度はピピクルで段階的に希釈し、 10^{-3} 、 10^{-4} および $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ の濃度にした。保存溶液を含む希釈液をアッセイで使用する(それぞれ反応混合物中の最終濃度： $3 \cdot 10^{-3}$ ； 10^{-3} ； $3 \cdot 10^{-4}$ ； 10^{-4} ； $3 \cdot 10^{-5}$ ； 10^{-5} ； $3 \cdot 10^{-6}$ および $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$)。

手順

室温で、 0.075 ml および 0.025 ml の試験化合物または対照化合物溶液または媒体を交互にマイクロタイタープレートのウェルにピペティングし、これらの溶液をそれぞれ 0.115 ml および 0.0165 ml のTNP緩衝液で希釈する。 0.030 ml のS-2238溶液のアリコートを各ウェルに加え、プレートを 10 分間 37 でインキュベーター(Amersham)中で振とうしながら予備加熱およびプレインキュベートする。プレインキュベート後、各ウェルにトロンピン溶液 0.030 ml を加えてS-2238の加水分解を開始する。プレートを 37 で(30 分間振とうしながら)インキュベートする。インキュベート1分後に開始し、 405 nm における各サンプルの吸光度を、動力学的マイクロタイタープレート読取器(Twinreader plus, Flow Laboratories)を用いて2分毎に 90 分間測定する。全データをロータス-メジャーを用いてIBMパソコンに集める。各化合物濃度(反応混合物の $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ で示す)およびブランクに対して、吸光度を反応時間(分)に対してプロットする。反応の評価：各最終濃度に対して最大吸光度をアッセイプロットから計算した。 IC_{50} 値(ブランクの最大吸光度の 50% 阻害を引き起こす $\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ で示した最終濃度)を、Hafnerらによるロジット(logit)変換解析を用いて計算した(Arzneim; Forsch./Drug Res. 1977; 27(II): 1871-3)。

抗トロンピン活性：

抗トロンピン活性：

実施例	$\text{IC}_{50} (\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1})$
5	28
7	6.8
8	0.082
10	1.1
18	0.53
30	35
32	1.44

II. 抗-Xa因子アッセイ

活性化X(Xa)因子は凝固カスケードの因子である。本発明の化合物の抗-Xa活性は、Xaによる発色性基質s-2222の加水分解率の分光学的測定により評定した。緩衝液系における抗-Xa活性の本アッセイを用いて、試験化合物の IC_{50} 値を評定した。

- 一般的に、以下の方法および試験条件は、上記の抗-トロンピンアッセイのそれと類似していた。違いを下記に示す。

対照化合物：ベンズアミジン

ビヒクル：TNP緩衝液。可溶性はジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、アセトニトリルまたはtert-ブチルアルコールにより補うことができ、最終反応混合物中1%（DMFに関して）および2.5%（他の溶媒に関して）までの濃度で副作用がない。

技術 試薬*

3. S-2222 溶液

1バイアルのS-2222（15mg；Kabi Diagnostica，Sweden）を10ml水に溶かし、濃度を $1.5 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ （ $2 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ ）とする。

4. Xa 溶液

ウシXa因子ヒト（ $71 \text{ nKat} \cdot \text{バイアル}^{-1}$ ；Kabi Diagnostica）をTNP緩衝液10mlに溶かし、さらにTNP緩衝液30mlで希釈して濃度を $1.77 \text{ nKat} \cdot \text{ml}^{-1}$ とする。希釈液は新しく調製しなければならない。

方法

S-2238 溶液の代わりに（抗-トロンピンアッセイにおいて）、上記S-2222 溶液を本アッセイにおいて各ウェルに加える。

抗Xa 因子活性

実施例	IC ₅₀ ($\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$)
1	48
3	29
14	41
24	14
26	14

III. Caco-2 透過性

Caco-2 細胞を、American Type Culture Collection から得、25-35 継代で使用した。細胞を37℃で75cm²培養フラスコ（Nunc）中、1%非必須アミノ酸溶液（100x）、10%熱不活性化胎児ウシ血清、ペニシリン（100U/ml）およびストレプトマイシン（100μg/ml）を補足したダルベッコ修飾イーグル培地（DMEM）中、95%空気および5%CO₂雰囲気中で維持した。培地のpHは、7.4であった。実験用に細胞を表面積0.33cm²のトランスウェル-COL（登録商標）コラーゲン処理細胞培養フィルターインサート（Coster，Cambridge，MA，USA）上で成育させた。接種密度は 6.3×10^5 細胞/cm²であった。培養培地をフィルターの各側に加えた。細胞の増殖および集密度は2-3日毎に顕微鏡で確認した。集密単層を接種23-24日目に用い、この時単層の経上皮電氣的抵抗は、約260Ωcm²の安定値であった。透過性実験は、0.1mMまたは1mMの化合物濃度で、頂コンパートメント中、ハンクスの平衡塩溶液中、0.5%（w/v）ウシ血清アルブミンと共にまたは無しで実施した。細胞に化合物を添加した1、2および3時間後、フィルターを新しい受容コンパートメントに配置した。このように3つの1時間サンプルが得られた。化合物濃度は、HPLCまたは抗-トロンピン活性を測定することにより受容コンパートメントおよび供給コンパートメントのサンプルで決定した。各化合物の透過性実験は、4つの異なるフィルターで実施した。表で示される結果は、少なくとも2つのフィルターの実験開始後2ないし3時間の透過性の平均である。

以下の表において、本発明の化合物の見かけのCaco-2 透過性（P_{app}）は、先行技術化合物NAPAPおよび「Pefa1286」と比較したnm/sで示す。

10

20

30

40

50

化合物	Caco-2 P_{app} (nm/s)
NAPAP	4
Pefa 1286	1.1
実施例 2	19
実施例 4	25
実施例 5	37
実施例 11	148
実施例 13	118
実施例 14	10
実施例 18	121

* P e f a 1 2 8 6 は W O 9 4 / 1 8 1 8 5 の 化 合 物 1 -
 [3 - [3 - (ア ミ ノ イ ミ ノ メ チ ル) フ ェ ニ ル] - 2 - [(2
 - ナ フ タ レ ニ ル - ス ル ホ ニ ル) ア ミ ノ] - 1 - オ キ ソ プ ロ ピ ル]
 - 4 - (メ チ ル ス ル ホ ニ ル) ピ ペ ラ ジ ン (L - 形) で あ る 。

結論：本発明の化合物の見かけの透過性は、先行技術化合物NAPAPおよびPefa
 1286よりも顕著に高い。ゆえに、本発明の化合物は胃腸管にかなり良好に吸収される
 だろう。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 495/04 (2006.01)		C 0 7 D 495/04	1 0 5 A
C 0 7 K 5/06 (2006.01)		C 0 7 K 5/06	
A 6 1 K 31/4355 (2006.01)		A 6 1 K 31/4355	
A 6 1 K 31/4436 (2006.01)		A 6 1 K 31/4436	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)		A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)		A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/472 (2006.01)		A 6 1 K 31/472	
A 6 1 K 31/5355 (2006.01)		A 6 1 K 31/5355	
A 6 1 K 38/00 (2006.01)		A 6 1 K 37/02	
A 6 1 P 7/02 (2006.01)		A 6 1 P 7/02	

(74)代理人

弁理士 坪倉 道明

- (72)発明者 フアン・ブーケル, コンスタント・アドリアーン・アントン
オランダ国、エヌ・エル 5 3 4 5・エル・イクス・オツス・メルキユーリウスストラート・3 2
- (72)発明者 フアン・ハレン, フイリツプス・ヨハネス・マリー
オランダ国、エヌ・エル 5 3 4 6・ウエー・エル・オツス、ハルナス・4 3
- (72)発明者 レウインケル, ヨハネス・ベルナルダス・マリア
オランダ国、エヌ・エル 5 3 4 8・イエー・テー・オツス、ブラム・フアン・デ・ベルフストラート・2 3

審査官 瀬下 浩一

(56)参考文献 特表2001-506630(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D217/22
A61K 31/4355
A61K 31/4436
A61K 31/444
A61K 31/4709
A61K 31/472
A61K 31/5355
A61K 38/00
A61P 7/02
C07D405/14
C07D413/14
C07D491/048
C07D495/04
C07K 5/06
C07D401/12
CAPIus/REGISTRY(STN)