

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4550286号  
(P4550286)

(45) 発行日 平成22年9月22日(2010.9.22)

(24) 登録日 平成22年7月16日(2010.7.16)

(51) Int. Cl. F I  
**C07C 281/18 (2006.01)** C O 7 C 281/18  
**A61K 31/27 (2006.01)** A 6 1 K 31/27  
**A61K 31/505 (2006.01)** A 6 1 K 31/505  
**A61P 19/08 (2006.01)** A 6 1 P 19/08  
**A61P 19/10 (2006.01)** A 6 1 P 19/10

請求項の数 13 (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-583874 (P2000-583874)  
(86) (22) 出願日 平成11年11月23日(1999.11.23)  
(65) 公表番号 特表2002-530384 (P2002-530384A)  
(43) 公表日 平成14年9月17日(2002.9.17)  
(86) 国際出願番号 PCT/FR1999/002878  
(87) 国際公開番号 W02000/031046  
(87) 国際公開日 平成12年6月2日(2000.6.2)  
審査請求日 平成18年11月14日(2006.11.14)  
(31) 優先権主張番号 98/14781  
(32) 優先日 平成10年11月24日(1998.11.24)  
(33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 301014948  
アベンティス・ファーマ・ソシエテ・アノ  
ニム  
フランス国92160アントニー・アヴェ  
ニュー・レモン・アロン20  
(73) 特許権者 509012625  
ジェネンテック, インコーポレイテッド  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウ  
ス サンフランシスコ ディーエヌエー  
ウェイ 1  
(74) 復代理人 110000523  
アクシス国際特許業務法人  
(74) 代理人 100067817  
弁理士 倉内 基弘

最終頁に続く

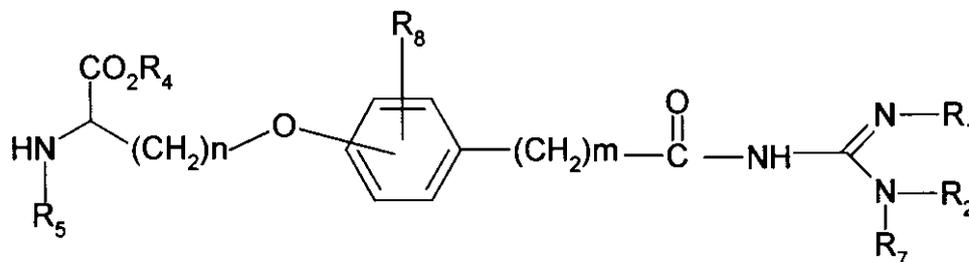
(54) 【発明の名称】 新規なアシルグアニジン誘導体、それらの製造方法、薬剤としてのそれらの使用及びそれらを含む製薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

次式(1)：

【化1】



[ここで、

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、それぞれが互いに独立して水素原子又は1～6個の炭素原子を有する非置換の若しくはR<sub>3</sub>で置換されたアルキル基を表わすか、或いはR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>とが一緒になって2～9個の炭素原子を有する飽和又は不飽和二価アルキレン基を形成するかのいずれかであり、

前記二価アルキレン基は、非置換であってもよく、又はハロゲン、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)-アルコキシ、(C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>)-アリール、(C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>)-アリール-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>5</sub>～C<sub>14</sub>)-ヘテロアリール、(C<sub>5</sub>～C<sub>14</sub>)-ヘテロアリール-(C<sub>1</sub>～

$C_6$  - アルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$  - シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$  - シクロアルキル -  $(C_1 \sim C_6)$  - アルキル及びオキソから選択される 1 種以上の基で置換されていてもよく、

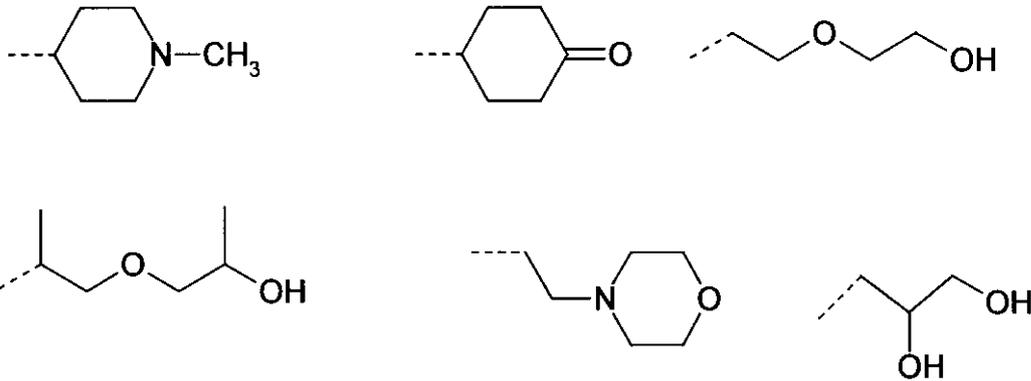
前記二価アルキレン基は、5 ~ 7 員の炭素環又は 1 若しくは 2 個の窒素原子を含有する 5 ~ 7 員のヘテロ環に炭素 - 炭素結合において結合することができ、これら炭素環及びヘテロ環は、飽和であっても不飽和であってもよく、非置換であっても又は 1 若しくは 2 個の  $R_3$  基で置換されていてもよく、

$R_3$  は  $(C_1 \sim C_8)$  - アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$  - アルコキシ、 $(C_5 \sim C_{14})$  - アリール、 $(C_5 \sim C_{14})$  - アリール -  $(C_1 \sim C_4)$  - アルキル、ハロゲン、トリフルオルメチル、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、 $NH - ((C_1 \sim C_4) - \text{アルキル})$ 、 $N((C_1 \sim C_4) \text{アルキル})_2$ 、 $NHCO - (C_1 \sim C_4) - \text{アルキル}$  又は  $CO - (C_1 \sim C_4) - \text{アルキル}$  基を表わし、

10

$R_4$  は、水素原子、又は非置換の若しくはヒドロキシル、 $(C_1 \sim C_4)$  - アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$  - アルキル -  $SO_2$ 、 $NR_9R_9'$  及び  $N^+R_9R_9'R_9''Q^-$  (ここで、 $R_9$ 、 $R_9'$  及び  $R_9''$  は互いに独立して水素、 $(C_1 \sim C_6)$  - アルキル、 $(C_5 \sim C_{14})$  - アリール若しくは  $(C_5 \sim C_{14})$  - アリール -  $(C_1 \sim C_6)$  - アルキル 基を表わし、 $Q^-$  は生理学上許容できるアニオンである) から選択される基で置換された  $(C_1 \sim C_6)$  - アルキル -  $CO - O - (C_1 \sim C_4)$  - アルキル 若しくは  $(C_1 \sim C_6)$  - アルキル 基、又は次の基の内の 1 種：

【化 2】



20

(ここで、破線は結合の位置を表わす) を表わし、

30

$R_5$  は水素原子又は  $COR_6$ 、 $CO_2R_6$ 、 $SO_2R_6$ 、 $SO_2NHR_6$ 、 $SO_2NHCO_2R_6$ 、 $SO_2NHCO_2R_6$ 、 $CONH_2$  及び  $CONHR_6$  (ここで、 $R_6$  は  $(C_1 \sim C_8)$  - アルキル、 $(C_6 \sim C_{14})$  - アリール、 $(C_6 \sim C_{14})$  - アリール -  $(C_1 \sim C_6)$  - アルキル、 $(C_5 \sim C_{14})$  - ヘテロアリール、 $(C_5 \sim C_{14})$  - ヘテロアリール -  $(C_1 \sim C_6)$  - アルキル、 $(C_3 \sim C_{20})$  (モノ -、ビ - 若しくはトリ -) - シクロアルキル 又は  $(C_3 \sim C_{20})$  (モノ -、ビ - 若しくはトリ -) - シクロアルキル -  $(C_1 \sim C_6)$  - アルキル を表わし、これらアリール又はヘテロアリール基は非置換であっても又は 1、2 若しくは 3 個の  $R_3$  基で置換されていてもよい) から選択される基を表わし、

$R_7$  は水素原子、 $(C_1 \sim C_6)$  - アルキル -  $O - CO -$ 、ヒドロキシル、 $(C_1 \sim C_6)$  - アルキル -  $O - CO - O -$  又はニトロを表わし、

40

$R_8$  は水素原子、ハロゲン又は 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルオキシ基を表わし、  
m は 0、1、2 又は 3 であり、

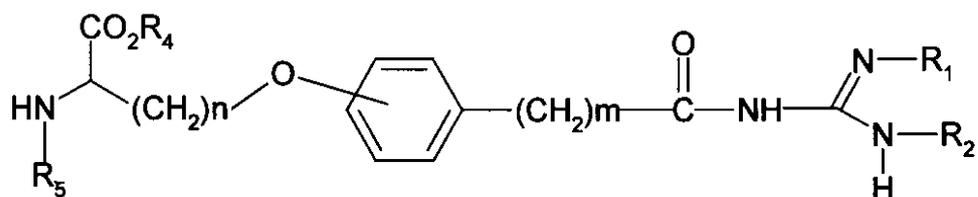
n は整数 1、2 又は 3 である]

の化合物 (この式 (1) の化合物は、単独の若しくは任意の比の混合物状のすべての可能な 立体異性体若しくは互変異性体の形にあり、中央のフェニル環に結合した  $-(CH_2)_n-O$  - 部分と  $-(CH_2)_m-CO$  - 部分とが互いに対してパラ位若しくはメタ位にある) 又はそれらの生理学上許容できる塩。

【請求項 2】

50

次式 (I') :  
【化 3】



[ ここで、

$R_1$  及び  $R_2$  は、水素原子を表わすか又は一緒になって 2 ~ 5 個の炭素原子を有する飽和若しくは不飽和二価アルキレン基を形成するかのいずれかであり、

前記アルキレン基は、非置換であってもよく、又はハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$  - アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$  - アルコキシ、 $(C_6 \sim C_{14})$  - アリール、 $(C_6 \sim C_{14})$  - アリール -  $(C_1 \sim C_6)$  - アルキル、 $(C_5 \sim C_{14})$  - ヘテロアリール、 $(C_5 \sim C_{14})$  - ヘテロアリール -  $(C_1 \sim C_6)$  - アルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$  - シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$  - シクロアルキル -  $(C_1 \sim C_6)$  - アルキル及びオキソから選択される 1 個の基若しくは 2 個の同一の若しくは異なる基で置換されていてもよく、

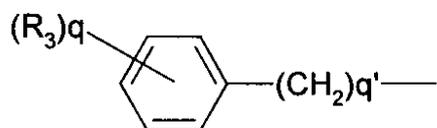
前記アルキレン基は、5 ~ 7 員の炭素環又は 1 若しくは 2 個の窒素原子を含有する 5 ~ 7 員のヘテロ環に炭素 - 炭素結合において結合することができ、これら炭素環及びヘテロ環は、飽和であっても不飽和であってもよく、非置換であっても又は 1 若しくは 2 個の  $R_3$  基で置換されていてもよく、

$R_3$  は 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル又はアルキルオキシ基を表わし、

$R_4$  は、水素原子、又は 1 ~ 6 個の炭素原子を有する非置換の若しくは  $(C_1 \sim C_4)$  - アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$  - アルキル -  $SO_2$  及び  $NR_9R_9'$  (ここで、 $R_9$  及び  $R_9'$  は互いに独立して水素若しくは  $(C_1 \sim C_6)$  - アルキルを表わす) から選択される基で置換されたアルキル基を表わし、

$R_5$  は水素原子、 $CO_2R_6$ 、 $SO_2R_6$ 、 $SO_2NHR_6$  又は  $SO_2NHCO_2R_6$  基 { ここで、 $R_6$  は  $(C_1 \sim C_8)$  - アルキル又は非置換の若しくは  $R_3$  で置換されたナフチル基、3 ~ 12 個の炭素原子を有するシクロアルキル基又は  $(C_3 \sim C_{12})$  - シクロアルキル -  $(C_1 \sim C_6)$  - アルキル又は次式 (II) :

【化 4】



(ここで、 $R_3$  基は同一であっても異なってもよく、フェニル基の任意の位置に配置されることができ、 $q$  及び  $q'$  は 0 又は 1 である) の基である }

を表わし、

$m$  は 0、1、2 又は 3 であり、

$n$  は整数 1、2 又は 3 であり、

この式 (I') の化合物は、単独の若しくは任意の比の混合物状のすべての可能な立体異性体若しくは互変異性体の形にあり、中央のフェニル環に結合した  $-(CH_2)_n-O$  - 部分と  $-(CH_2)_m-CO$  - 部分とが互いに対してパラ位若しくはメタ位にある ]

に相当する請求項 1 に記載の式 (I) の化合物又はそれらの生理学上許容できる塩。

【請求項 3】

$R_1$  及び  $R_2$  が水素原子を表わすか又は一緒になって 2 ~ 4 個の炭素原子を有する飽和若しくは不飽和二価アルキレン基を形成するかのいずれかであり、

10

20

30

40

50

前記アルキレン基は、非置換であってもよく、又はハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシ、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリール、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリール- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_5 \sim C_{14})$ -ヘテロアリール、 $(C_5 \sim C_{14})$ -ヘテロアリール- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$ -シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$ -シクロアルキル- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル及びオキソから選択される1個の基若しくは2個の同一の若しくは異なる基で置換されていてもよく、

前記アルキレン基は、5～7員の炭素環又は1若しくは2個の窒素原子を含有する5～7員のヘテロ環に炭素-炭素結合において結合することができ、これら炭素環及びヘテロ環は、飽和であっても不飽和であってもよく、非置換であっても又は1若しくは2個の $R_3$ 基で置換されていてもよく、

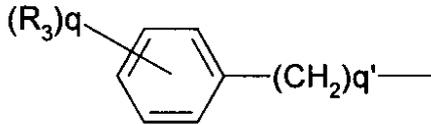
$R_3$ は1～6個の炭素原子を有するアルキル又はアルキルオキシ基を表わし、

$R_4$ は水素原子又は1～6個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、

$R_5$ は水素原子、 $CO_2R_6$ 、 $SO_2R_6$ 、 $SO_2NHR_6$ 又は $SO_2NHCO_2R_6$ 基

{ここで、 $R_6$ は $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル又は非置換の若しくは $R_3$ で置換されたナフチル基、3～12個の炭素原子を有するシクロアルキル基又は $(C_3 \sim C_{12})$ -シクロアルキル- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル又は次式(II)：

【化5】



(ここで、 $R_3$ 基は同一であっても異なってもよく、フェニル基の任意の位置に配置されることができ、 $q$ 及び $q'$ は0又は1である)の基である}

を表わし、

$m$ は0、1、2又は3であり、

$n$ は整数1、2又は3である、

請求項2に記載の式(I')の化合物(この式(I')の化合物は、単独の若しくは任意の比の混合物状のすべての可能な立体異性体若しくは互変異性体の形にあり、中央のフェニル環に結合した $-(CH_2)_n-O$ -部分と $-(CH_2)_m-CO$ -部分が互いに対してパラ位若しくはメタ位にある)又はそれらの生理学上許容できる塩。

【請求項4】

$R_1$ 及び $R_2$ が水素原子を表わすか又は一緒になって2～3個の炭素原子を有する飽和若しくは不飽和二価アルキレン基を形成するかのいずれかであり、

前記アルキレン基は、非置換であってもよく、又はハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシ、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリール、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリール- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_5 \sim C_{14})$ -ヘテロアリール、 $(C_5 \sim C_{14})$ -ヘテロアリール- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$ -シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$ -シクロアルキル- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル及びオキソから選択される1個の基若しくは2個の同一の若しくは異なる基で置換されていてもよく、

前記アルキレン基は、5～7員の炭素環又は1若しくは2個の窒素原子を含有する5～7員のヘテロ環に炭素-炭素結合において結合することができ、これら炭素環及びヘテロ環は、飽和であっても不飽和であってもよく、非置換であっても又は1若しくは2個の $R_3$ 基で置換されていてもよく、

$R_3$ は1～6個の炭素原子を有するアルキル又はアルキルオキシ基を表わし、

$R_4$ は水素原子又は1～6個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、

$R_5$ は水素原子、 $CO_2R_6$ 、 $SO_2R_6$ 、 $SO_2NHR_6$ 又は $SO_2NHCO_2R_6$ 基

{ここで、 $R_6$ は $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル又は非置換の若しくは $R_3$ で置換されたナフチル基、3～12個の炭素原子を有するシクロアルキル基又は $(C_3 \sim C_{12})$ -シクロアルキル- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル又は次式(II)：

10

20

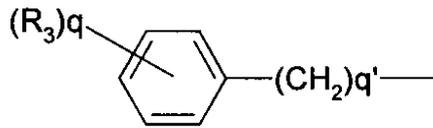
30

40

50

$C_1 \sim C_6$  - アルキル又は次式 (II) :

【化 6】



(ここで、 $R_3$ 基は同一であっても異なってもよく、フェニル基の任意の位置に配置されることができ、 $q$ 及び $q'$ は0又は1である)の基である}

を表わし、

$m$ は整数1又は2であり、

$n$ は整数2である、

請求項2又は3に記載の式(1')の化合物(この式(1')の化合物は、単独の若しくは任意の比の混合物状のすべての可能な立体異性体若しくは互変異性体の形にあり、中央のフェニル環に結合した $-(CH_2)_n-O$ -部分と $-(CH_2)_m-CO$ -部分とが互いに対してパラ位若しくはメタ位にある)又はそれらの生理学上許容できる塩。

【請求項5】

$R_1$ 及び $R_2$ が一緒になって形成する二価アルキレン基が直鎖状アルキレン基であり、該直鎖状アルキレン基は、非置換であってもよく、又はハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシ、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリアル、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリアル- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_5 \sim C_{14})$ -ヘテロアリアル、 $(C_5 \sim C_{14})$ -ヘテロアリアル- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$ -シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$ -シクロアルキル- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル及びオキソから選択される1個又は2個の同一の若しくは異なる基で置換されていてもよく、

前記二価アルキレン基は、5～7員の炭素環又は1若しくは2個の窒素原子を含有する5～7員のヘテロ環に炭素-炭素結合において結合することができ、これら炭素環及びヘテロ環は、飽和であっても不飽和であってもよく、非置換であっても又は1若しくは2個の $R_3$ 基で置換されていてもよい、請求項1～4のいずれかに記載の式(1)若しくは(1')の化合物(この式(1)若しくは(1')の化合物は、単独の若しくは任意の比の混合物状のすべての可能な立体異性体若しくは互変異性体の形にあり、中央のフェニル環に結合した $-(CH_2)_n-O$ -部分と $-(CH_2)_m-CO$ -部分とが互いに対してパラ位若しくはメタ位にある)又はそれらの生理学上許容できる塩。

【請求項6】

$R_5$ が $CO_2R_6$ 基であり、 $R_6$ が請求項1に記載の通りである、請求項1～5のいずれかに記載の式(1)若しくは(1')の化合物(この式(1)若しくは(1')の化合物は、単独の若しくは任意の比の混合物状のすべての可能な立体異性体若しくは互変異性体の形にあり、中央のフェニル環に結合した $-(CH_2)_n-O$ -部分と $-(CH_2)_m-CO$ -部分とが互いに対してパラ位若しくはメタ位にある)又はそれらの生理学上許容できる塩。

【請求項7】

$R_5$ が $SO_2R_6$ 基であり、 $R_6$ が請求項1に記載の通りである、請求項1～5のいずれかに記載の式(1)若しくは(1')の化合物(この式(1)若しくは(1')の化合物は、単独の若しくは任意の比の混合物状のすべての可能な立体異性体若しくは互変異性体の形にあり、中央のフェニル環に結合した $-(CH_2)_n-O$ -部分と $-(CH_2)_m-CO$ -部分とが互いに対してパラ位若しくはメタ位にある)又はそれらの生理学上許容できる塩。

【請求項8】

$R_5$ が $SO_2NHR_6$ 又は $SO_2NHCO_2R_6$ 基であり、 $R_6$ が請求項1に記載の通りである、請求項1～5のいずれかに記載の式(1)若しくは(1')の化合物(この式(1)若しくは(1')の化合物は、単独の若しくは任意の比の混合物状のすべての可能な立体異性体若しくは互変異性体の形にあり、中央のフェニル環に結合した $-(CH_2)_n-O$ -部分と

10

20

30

40

50

( $\text{CH}_2$ )<sub>m</sub> - CO - 部分とが互いに対してパラ位若しくはメタ位にある)又はそれらの生理学上許容できる塩。

【請求項 9】

名称が

・ O - [ 4 - [ 3 - [ (アミノイミノメチル)アミノ] - 3 - オキソプロピル]フェニル] - N - [ (フェニルメトキシ)カルボニル]ホモセリン、

・ O - [ 4 - [ 3 - オキソ - 3 - [ ( 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 - ピリミジニル ) アミノ ] プロピル ] フェニル ] - N - [ ( フェニルメトキシ ) カルボニル ] ホモセリン

、  
・ O - [ 4 - [ 3 - オキソ - 3 - [ ( 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 - ピリミジニル ) アミノ ] プロピル ] フェニル ] - N - [ ( フェニルメトキシ ) カルボニル ] ホモセリンのエチルエステル、

・ O - [ 4 - [ 3 - オキソ - 3 - [ ( 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 - ピリミジニル ) アミノ ] プロピル ] フェニル ] - N - [ ( フェニルメトキシ ) カルボニル ] ホモセリンの ( 1 - メチル ) エチルエステル、

・ O - [ 4 - [ 3 - オキソ - 3 - [ ( 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 - ピリミジニル ) アミノ ] プロピル ] フェニル ] - N - [ [ ( 1 - トリシクロ [ 3 . 3 . 1 . 1<sup>3,7</sup> ] デシル ) メトキシ ] カルボニル ] ホモセリン、

・ O - [ 4 - [ 3 - オキソ - 3 - [ ( 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 - ピリミジニル ) アミノ ] プロピル ] フェニル ] - N - [ ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) スルホニル ] ホモセリン、

・ O - [ 4 - [ 3 - オキソ - 3 - [ ( 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 - ピリミジニル ) アミノ ] プロピル ] フェニル ] - N - [ ( 1 - ナフタレニル ) スルホニル ] ホモセリン

、  
・ O - [ 3 - [ 3 - オキソ - 3 - [ ( 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 - ピリミジニル ) アミノ ] プロピル ] フェニル ] - N - [ ( フェニルメトキシ ) カルボニル ] ホモセリン

、又は

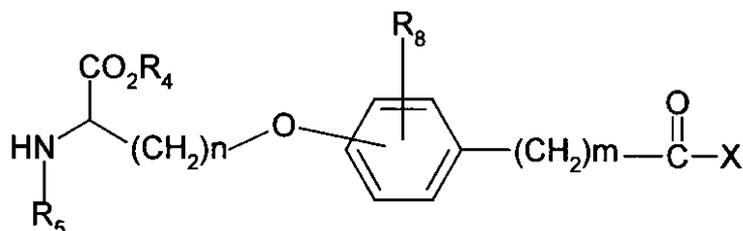
・ 5 - [ 3 - [ 3 - オキソ - 3 - [ ( 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 - ピリミジニル ) アミノ ] プロピル ] フェノキシ ] - N - [ ( フェニルメトキシ ) カルボニル ] ノルバリ

ン  
である請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の式 ( I ) 若しくは ( I' ) の化合物又はそれらの生理学上許容できる塩。

【請求項 10】

次式 ( III ) :

【化 7】



(ここで、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $n$ 及び $m$ は請求項 1 に記載の通りであり、官能基は適宜に前駆体の形又は保護された形にある)

のカルボン酸又はカルボン酸誘導体を次式 ( IV ) :

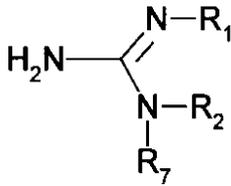
10

20

30

40

## 【化8】



(ここで、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>7</sub>は請求項1に記載の通りであり、官能基は適宜に前駆体の形又は保護された形にある)

のグアニジン又はグアニジン誘導体と反応させ、前記の随意に前駆体の形又は保護された形で存在する官能基を次いで式(1)の化合物中に存在する基に転化させることを含む、請求項1～9のいずれかに記載の式(1)の化合物の製造方法。

10

## 【請求項11】

請求項1～9のいずれかに記載の式(1)の化合物及び/又はその生理学上許容できる塩から成る、ピトロネクチン受容体拮抗用薬剤。

## 【請求項12】

請求項1～9のいずれかに記載の式(1)の化合物及び/又はその生理学上許容できる塩から成る、骨吸収阻害用又は骨粗鬆症の治療若しくは予防用の薬剤。

## 【請求項13】

請求項1～9のいずれかに記載の式(1)の化合物及び/又はその生理学上許容できる塩並びに1種以上の製薬上不活性な担体及び適宜に1種以上の通常の添加剤を含む、骨粗鬆症の予防又は治療用の製薬組成物。

20

## 【発明の詳細な説明】

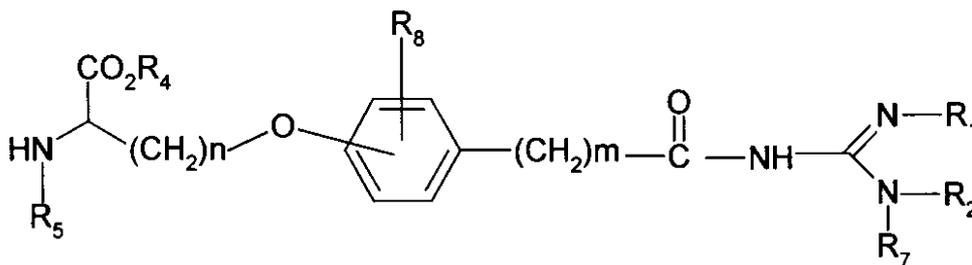
## 【0001】

本発明の主題は、新規なアシルグアニジン誘導体、それらの製造方法、それらの薬剤(医薬)としての使用及びそれらを含む製薬組成物にある。

## 【0002】

本発明の主題は、次式(1)：

## 【化9】



30

(ここで、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>は以下に示す意味を有する)

の化合物、それらの生理学上許容できる塩及びそれらのプロドラッグにある。式(1)の化合物は薬理的活性を有し、従って薬剤として用いることができる。これらは、ピトロネクチン受容体の拮抗薬及び細胞接着の阻害剤であり、破骨細胞によって媒介される骨吸収を阻害する。従って、これらは少なくとも部分的に望ましくない骨吸収の増加によって引き起こされる病気(例えば骨粗鬆症)の治療及び予防に好適である。

40

本発明の主題は、また式(1)の化合物の製造方法、それらの特に薬剤としての使用及びそれらを含む製薬組成物にもある。

## 【0003】

骨は骨吸収と骨形成とを含む動的過程を始終受けている。これらの過程は、それを専門とする細胞によって媒介される。骨形成は骨芽細胞によって無機基質が接着することの結果であり、骨吸収はこの骨基質が破骨細胞によって溶解することの結果である。大部分の骨障害は、骨形成と骨吸収との間の均衡が乱れることによって引き起こされる。骨粗鬆症は

50

、この骨基質の乾燥損失によって特徴付けられる。活性化された成熟破骨細胞は、骨基質に接着した後に、接着した帯域の内側における蛋白質分解酵素及びプロトンの分泌によって骨を吸収し、破骨細胞が骨から取れたときに骨の表面上に現れる凹み又は穴を結果としてもたらず。

【0004】

過去の研究から、骨への破骨細胞の接着は受容体であるインテグリンによって媒介されることが示されている。インテグリンは、細胞/細胞及びより特定のには細胞/基質の接着過程を媒介する受容体の上科であり、特に血小板受容体としての  $\alpha_{IIb}\beta_3$  (フィブリノゲン) 及びピトロネクチン受容体としての  $\alpha_v\beta_3$  を包含する。

【0005】

RGD単位を含有するペプチド及び抗  $\alpha_v\beta_3$  抗体は、象牙質の吸収を阻害して無機物化基質上への破骨細胞の接着を防止することができることが知られている (Hortonら、Exp. Cell. Res., 1991、195、368)。蛇毒から単離されたペプチドであるエキスタチン (Echistatin) もまたRGD単位を含有し、骨への破骨細胞の接着の阻害剤として報告されており、生体外で培養された組織 (Satoら、J. Cell. Biol., 1990、111、1713) 及びラットの生体内で培養された組織 (Fischerら、Endocrinology, 1993、132、1411) における骨吸収の強力な阻害剤である。

【0006】

$\alpha_v\beta_3$  受容体は膜貫通糖蛋白質であり、内皮細胞、平滑筋細胞、破骨細胞及び癌細胞を含む数多くの細胞中に発現し、かくして本発明に従う式(1)の化合物の多能性をもたらす。

【0007】

実際、破骨細胞の膜に発現する  $\alpha_v\beta_3$  受容体は、接着/吸収過程の基礎となるものであり、細胞骨格の構築に寄与し、骨粗鬆症に関与する。大動脈の平滑筋細胞中に発現する  $\alpha_v\beta_3$  受容体は、新生内膜に向けてのそれらの移動を刺激し、これが動脈硬化症の生成及び血管形成術後の再狭窄の発生をもたらす (Brownら、Cardiovascular Res., 1994、28、1815)。

【0008】

内皮細胞は、内皮についての分裂促進物質である成長因子を分泌し、新たな血管の形成 (血管形成) に寄与することができる。

【0009】

従って、 $\alpha_v\beta_3$  インテグリンの拮抗薬は、血管形成の血管のアポトーシスを引き起こすことによって癌細胞の退縮をもたらすことができる (Brookら、Cell, 1994、79、1157)。

【0010】

Chereshら (Science, 1995、270、1500) は、ラットの目におけるbFGF誘発血管形成過程を阻害する抗  $\alpha_v\beta_3$  抗体又は  $\alpha_v\beta_3$  受容体の拮抗薬を報告している。この性質は、網膜症、特に糖尿病におけるものの治療に用いることができる。

【0011】

国際公開W094/12181号パンフレットには芳香族又は非芳香族置換系が、そして国際公開W094/08577号パンフレットには置換ヘテロ環が、フィブリノゲン受容体拮抗薬及び血小板凝集の阻害剤として記載されている。ヨーロッパ特許公開第528586号公報及び同第528587号公報には、アミノアルキル又はヘテロ環で置換されたフェニルアラニン誘導体が、そして国際公開W095/32710号パンフレットにはアリアル誘導体が、破骨細胞による骨吸収の阻害剤としての記載されている。国際公開W096/00574号パンフレットにはベンゾジアゼピンが、そして国際公開W096/00730号パンフレットにはフィブリノゲン受容体を阻害する化合物、特に窒素含有5員の環に結合したベンゾジアゼピンが、ピトロネクチン受容体の拮抗薬として記載されている。ドイツ国特許公開第19654483号公報にはピトロネクチン受容体のチロシン誘導拮抗薬が記載されている。ドイツ国特許公開第19629816.4号公報にはピトロネクチン受容体の拮抗薬としてのシクロアルキル誘導体が特許請求されている。さらなる

10

20

30

40

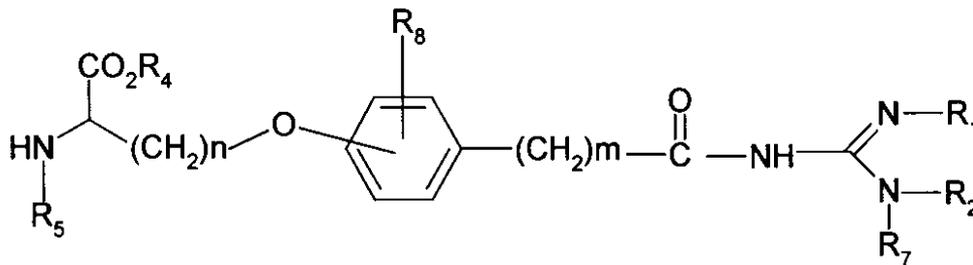
50

研究から、式(1)のイミノグアニジン誘導体がピトロネクチン受容体の阻害剤として及び破骨細胞によって媒介される骨吸収の阻害剤として顕著な活性を示すことを示すことができた。

【0012】

本発明の主題は、次式(1)の単独の又は任意の比の混合物状のすべての異性体の形にある化合物並びにそれらの生理学上許容できる塩、及びそれらのプロドラッグにある。

【化10】



10

[ここで、

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、それぞれが互いに独立して水素原子又は1~6個の炭素原子を有する非置換の若しくはR<sub>3</sub>で置換されたアルキル基を表わすか、或いはR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>とが一緒になって-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- (ここで、pは2、3、4、5、6、7、8又は9である)のような2~9個の炭素原子を有する飽和又は不飽和二価アルキレン基を形成するかのいずれかであり、前記二価アルキレン基は、非置換であってもよく、又はハロゲン、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルコキシ、(C<sub>6</sub>~C<sub>14</sub>)-アリール、(C<sub>6</sub>~C<sub>14</sub>)-アリール-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>5</sub>~C<sub>14</sub>)-ヘテロアリール、(C<sub>5</sub>~C<sub>14</sub>)-ヘテロアリール-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)-シクロアルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)-シクロアルキル-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル及びオキソから選択される1種以上の基で置換されていてもよく、

20

前記二価アルキレン基は、5~7員の炭素環又は1若しくは2個の窒素原子を含有する5~7員のヘテロ環に炭素-炭素結合において結合することができ、これら炭素環及びヘテロ環は、飽和であっても不飽和であってもよく、非置換であっても又は1若しくは2個のR<sub>3</sub>基で置換されていてもよく、

R<sub>3</sub>は(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルコキシ、(C<sub>5</sub>~C<sub>14</sub>)-アリール、(C<sub>5</sub>~C<sub>14</sub>)-アリール-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキル、ハロゲン、トリフルオルメチル、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、NH-((C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキル)、N((C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル)<sub>2</sub>、NHCO-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキル又はCO-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキル基を表わし、

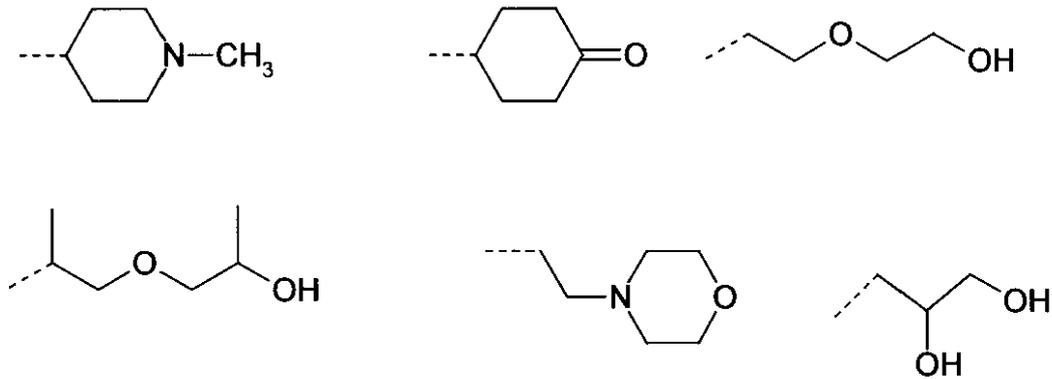
30

R<sub>4</sub>は、水素原子、又は非置換の若しくはヒドロキシル、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルコキシ、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキル-SO<sub>2</sub>、NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>'及びN<sup>+</sup>R<sub>9</sub>R<sub>9</sub>'R<sub>9</sub>''Q<sup>-</sup>(ここで、R<sub>9</sub>、R<sub>9</sub>'及びR<sub>9</sub>''は互いに独立して水素、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>5</sub>~C<sub>14</sub>)-アリール若しくは(C<sub>5</sub>~C<sub>14</sub>)-アリール-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル基を表わし、Q<sup>-</sup>は生理学上許容できるアニオンである)

から選択される基で置換された(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-CO-O-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキル若しくは(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル基、又は次の基の内の1種:

40

【化11】



10

(ここで、破線は結合の位置を表わす)

を表わし、

$R_5$  は水素原子又は  $CO_2R_6$ 、 $CO_2R_6$ 、 $SO_2R_6$ 、 $SO_2NHR_6$ 、 $SO_2NHCOR_6$ 、 $SO_2NHCO_2R_6$ 、 $CONH_2$  及び  $CONHR_6$  (ここで、 $R_6$  は  $(C_1 \sim C_8)$  - アルキル、 $(C_6 \sim C_{14})$  - アリール、 $(C_6 \sim C_{14})$  - アリール -  $(C_1 \sim C_6)$  - アルキル、 $(C_5 \sim C_{14})$  - ヘテロアリール、 $(C_5 \sim C_{14})$  - ヘテロアリール -  $(C_1 \sim C_6)$  - アルキル、 $(C_3 \sim C_{20})$  (モノ -、ビ - 若しくはトリ -) - シクロアルキル又は  $(C_3 \sim C_{20})$  (モノ -、ビ - 若しくはトリ -) - シクロアルキル -  $(C_1 \sim C_6)$  - アルキルを表わし、これらアリール又はヘテロアリール基は非置換であっても又は 1、2 若しくは 2 個の  $R_3$  基で置換されていてもよい) から選択される基を表わし、

20

$R_7$  は水素原子、 $(C_1 \sim C_6)$  - アルキル -  $O - CO -$ 、ヒドロキシル、 $(C_1 \sim C_6)$  - アルキル -  $O - CO - O -$  又はニトロを表わし、

$R_8$  は水素原子、ハロゲン原子又は 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルオキシ基を表わし、

$m$  は 0、1、2 又は 3 であり、

$n$  は整数 1、2 又は 3 であり、

フェニルに隣接したアシルグアニジン基は酸素のパラ位又はメタ位にある]。

【0013】

30

式(1)の化合物中に複数回見出すことができるすべての基、例えば  $R_3$  基は、互いに独立しており、同一であっても異なってもよい。

【0014】

前記アルキル基は、直鎖状又は分枝鎖状であってよく、飽和又は一不飽和若しくは多不飽和であってよい。このことはまた、それらアルキル基が置換基を有する場合又はそれらが例えばアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルアルキル又はヘテロアリールアルキル基のような別の基の置換基である場合にも当てはまる。

【0015】

$(C_1 \sim C_8)$  - アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル基、これらの基の  $n$  - 異性体、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル、ネオペンチル、イソヘキシル、3 - メチルペンチル、2, 3, 4 - トリメチルヘキシル、*sec* - ブチル、*t* - ブチル、*t* - ペンチルを意味する。好ましい基の中では、メチル、エチル、*n* - プロピル、イソプロピル、*n* - ブチル、イソブチル及び *t* - ブチルを挙げることができる。

40

【0016】

前記の一価基に対応する二価アルキレン基は、例えばメチレン、エチレン、1, 3 - プロピレン、1, 2 - プロピレン (= 1 - メチルエチレン)、2, 3 - ブチレン (= 1, 2 - ジメチルエチレン)、1, 4 - ブチレン又は 1, 6 - ヘキシレンである。

【0017】

不飽和アルキル基は、例えば、ビニル、1 - プロペニル、アリル、ブテニル若しくは 3 -

50

メチル - 2 - ブテニルのようなアルケニル基、又はエチニル、1 - プロピニル若しくはプロパルギルのようなアルキニル基である。

【0018】

不飽和二価アルキレン基とは、アルケニレン及びアルキニレン基であり、これらもまた直鎖状であっても分枝鎖状であってもよい。これらは例えばビニレン、プロペニレン、エチニレン又はプロピニレン基である。

【0019】

シクロアルキル基は、単環式、二環式又は三環式であることができる。これらは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、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロドデシル、シクロテトラデシル又はシクロオクタデシル基であり、これらは適宜に1～4個の炭素原子を有するアルキルで置換されていてよい。置換シクロアルキル基としては、4 - メチルシクロヘキシル及び2, 3 - ジメチルシクロペンチルを挙げることができる。

10

【0020】

ビスシクロアルキル及びトリシクロアルキル基は、置換されていなくてもよく、任意の位置において例えば1個以上のオキソ基及び/或いは1個の又は2個以上の同一の若しくは異なるアルキル基、例えばメチル若しくはイソプロピル、好ましくはメチルアルキル基で置換されていてよい。二又は三環式基の結合は、分子中の任意の所望の位置に配置されることができる。この結合は、橋渡し炭素原子又はその他の炭素原子の内の1つに配置されることができる。この結合はまた、立体化学的観点から任意の位置、例えばエキソ又はエンドを取ることもできる。ビスシクロアルキル又はトリシクロアルキル基としては、カンファニル、ボルニル、アダマンチル(例えば1 - アダマンチル若しくは2 - アダマンチル)、カラニル、エピソボルニル、エピボルニル、ノルボルニル又はノルピナニルを挙げることができる。

20

【0021】

ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素又は沃素を意味する。

【0022】

用語(C<sub>5</sub>～C<sub>14</sub>) - アリールとは、

・環炭素原子が窒素、酸素若しくは硫黄のようなヘテロ原子に置き換えられたヘテロ環式(C<sub>5</sub>～C<sub>14</sub>) - アリール基(=(C<sub>5</sub>～C<sub>14</sub>) - ヘテロアリール基)、又は炭素環式(C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>) - アリール基を意味する。

30

【0023】

炭素環式(C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>) - アリール基の中では、フェニル、ナフチル、ピフェニリル、アントリル又はフルオレニル、特に1 - ナフチル、2 - ナフチル及びフェニルを挙げることができる。

【0024】

特に記載がない限り、アリール基、特にフェニル基は、置換されていなくてもよく、(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>) - アルキル(特に(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>) - アルキル)、(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>) - アルコキシ、ハロゲン(例えばフッ素、塩素及び臭素)、ニトロ、アミノ、トリフルオルメチル、ヒドロキシル、メチレンジオキシ、シアノ、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>) - アルコキシカルボニル、フェニル、フェノキシ、ベンジル並びにベンジロキシから選択される1個の又は2個以上の同一の若しくは異なる基で置換されていてよい。一般的に、本発明に従う式(1)の化合物中にニトロ基は最大で2個まで用いることができる。

40

【0025】

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

【0026】

50

このフェニルが三置換されている場合、それらの位置は2, 3, 4位、2, 3, 5位、2, 3, 6位、2, 4, 5位、2, 4, 6位又は3, 4, 5位である。同様に、ナフチル基又はその他のアリール基は、任意の位置において置換されることができ、例えば1-ナフチル基は2, 3, 4, 5, 6, 7及び8位において、2-ナフチル基は1, 3, 4, 5, 6及び7位において、置換されることができる。

【0027】

(C<sub>5</sub>~C<sub>14</sub>)-アリール基はまた、1, 2, 3, 4又は5個の環炭素原子がヘテロ原子、特に窒素、酸素及び硫黄より成る群からの同一の又は異なるヘテロ原子で置き換えられた単環式又は多環式芳香環系であることもできる。ヘテロ環式(C<sub>5</sub>~C<sub>14</sub>)-アリール基(= (C<sub>5</sub>~C<sub>14</sub>)-ヘテロアリール基)の中では、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、フタラジニル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、 $\beta$ -カルボリニル基、又はこれらの基のベンゾ縮合、シクロペンタ縮合、シクロヘキサ縮合若しくはシクロヘプタ縮合誘導体を挙げることができる。これらヘテロ環系は、炭素環系について前記したのと同じ置換基で置換されていることができる。

【0028】

これらのヘテロアリール基の中では、N, O及びSから選択される1, 2又は3個のヘテロ原子、特に1若しくは2個のヘテロ原子を有する単環式又は二環式芳香族系(これらは置換されていなくてもよく、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルコキシ、フッ素、塩素、ニトロ、アミノ、トリフルオルメチル、ヒドロキシル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシカルボニル、フェニル、フェノキシ、ベンジルオキシ及びベンジルのような基で置換されていてもよい)が好ましい。特に好ましくは、N, O及びSから選択される1~3個のヘテロ原子(特に1又は2個のヘテロ原子)を有する単環式又は二環式5員の~10員の芳香族系(これらは、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシ、フェニル、フェノキシ、ベンジル及びベンジルオキシのような1又は2個の置換基で置換されていてもよい)を挙げることができる。

【0029】

R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>とが一緒になって2~9個の炭素原子を有する二価アルキレン基を形成する場合、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>はそれらが結合している2個の窒素原子及びこれら2個の窒素原子が結合しているグアニジンの中央の炭素原子と一緒に、2位において基(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO-NH-基の窒素原子に結合した1, 3-ジアザヘテロ環を形成する。

【0030】

この1, 3-ジアザヘテロ環は、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)-アルキレン基又はグアニジンの窒素原子において前記のように置換されていてもよく、かかる1, 3-ジアザヘテロ環の例には、2-イミダゾリル基、4, 5-ジヒドロ-2-イミダゾリル基、1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2-ピリミジニル基又は4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-1, 3-ジアゼピン-2-イル基を挙げることができる。

【0031】

(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)-アルキレン基の炭素-炭素結合において5~7員の環が縮合する場合、2つの基R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、それらが結合している2個の窒素原子及びこれら2個の窒素原子が結合しているグアニジンの中央の炭素原子と一緒に、基(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO-NH-基の窒素原子に結合した二環式ヘテロ環を形成し、この環は前記のように置換されていてもよい。これらの(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)-アルキレン基の炭素-炭素結合において縮合した5~7員の環は、飽和、一不飽和、二不飽和又は芳香族であることができる。これらは、例えばシクロプロパン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタン又はベンゼンであることができる。

【0032】

(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO-NH-基の窒素原子に結合する二環式芳香族系の中では、1, 3a, 4

10

20

30

40

50

, 5, 6, 6a - ヘキサヒドロ - 1, 3 - ジアザペントレン - 2 - イル基、1H - 2 - ベンゾイミダゾリル基、3a, 4, 5, 6, 7, 7a - ヘキサヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル基、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル基、4, 7 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル基又は1H - イミダゾール [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル基を挙げることができる。

【0033】

縮合環が置換され且つ / 又は ( $C_2 \sim C_9$ ) - アルキレン基が置換されている場合、これらは互いに独立して同一の又は異なる  $R_3$  基で一置換又は二置換されているのが好ましい。

$R_1$  及び / 又は  $R_2$  が置換アルキル基である場合、これらは互いに独立して同一の又は異なる  $R_3$  基で一置換又は二置換されているのが好ましい。

10

【0034】

式(1)の化合物中に含有される光学活性炭素原子は、互いに独立してR配置又はS配置を示すことができる。

式(1)の化合物は、純粋なエナンチオマー若しくは純粋なジアステレオマーの形、又はエナンチオマー混合物の形(例えばラセミ体の形)若しくはジアステレオマー混合物の形で存在することができる。

従って、本発明の主題は、純粋なエナンチオマー、これらエナンチオマーの混合物、純粋なジアステレオマー及びこれらジアステレオマーの混合物にある。

【0035】

本発明は、式(1)の2種以上の立体異性体の混合物及び該混合物中のすべての比のこれら立体異性体に関する。

20

式(1)の化合物は、適宜にE又はZ異性体の形で存在することができる。

従って、本発明の主題は、純粋なE異性体、純粋なZ異性体及び任意の比のE/Z混合物にある。

【0036】

本発明はまた、式(1)の化合物のすべての互変異性形態にも関し、例えば式(1)で示される形に加えて、イミノグアニジンが  $-CO-N=C(NHR_1)(NR_2R_7)$  基の形で存在する形及び水素原子の様々な位置によって異なるすべての別の形が考えられる。

【0037】

最後に、本発明は、フェニルに隣接した酸素原子のパラ又はメタ位に結合した様々なツレジオ異性体に関する。従って、これらは次の異性体を包含する：酸素が4位にあり且つ  $R_8$  が3位にあるもの、酸素が4位にあり且つ  $R_8$  が2位にあるもの、酸素が3位にあり且つ  $R_8$  が4位にあるもの、酸素が3位にあり且つ  $R_8$  が2位にあるもの、酸素が3位にあり且つ  $R_8$  が5位にあるもの、酸素が3位にあり且つ  $R_8$  が6位にあるもの。酸素が4位にあり且つ  $R_8$  が3位にあるものが好ましい。

30

【0038】

E/Z異性体を含めてジアステレオマーは、例えばクロマトグラフィーによって個々の異性体に分離することができる。ラセミ体は、キラル相クロマトグラフィー又は分割法のような従来の方法によって2種のエナンチオマーに分離することができる。

【0039】

式(1)の化合物の生理学上許容できる塩は、特に製薬上用いることができる塩、即ち無毒性の塩、又は生理学上用いることができる塩である。

40

【0040】

式(1)の化合物がカルボン酸のような酸基を含有する場合、これらは例えばアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩及びカルシウム塩)並びに生理学上許容できる第四級アンモニウムイオンと共に形成される塩並びにアンモニア及び生理学上許容できる有機アミン(例えばトリエチルアミン、エタノールアミン又はトリス-(2-ヒドロキシエチル)アミン)との酸付加塩である。

【0041】

式(1)の化合物が塩基性基を含有する場合、これらは、酸付加塩、例えば塩酸、硫酸若

50

しくは燐酸のような無機酸又は酢酸、トリフルオル酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、メタンスルホン酸若しくはp - トルエンスルホン酸のような有機カルボン酸若しくはスルホン酸との酸付加塩を形成することができる。

【0042】

塩基性基及び酸性基（例えばグアニジノ基及びカルボキシル基）を含む式(1)の化合物は双性イオン（ベタイン）の形で存在することができ、これらも同様に本発明に包含される。

【0043】

$R_4$ が電荷を帯びたアンモニウム基で置換基されたアルキル基である場合に式(1)の化合物中に含有される生理学上許容できるアニオン $Q^-$ は、無毒性の生理学上及び特に製薬上許容できる無機又は有機酸の一価アニオン又は多価アニオン同等物、例えば前記の付加塩の形成について用いることができる前記の酸の内の1つのアニオン又はアニオン同等物であるのが好ましい。 $Q^-$ は例えば塩素アニオン、硫酸アニオン、燐酸アニオン、酢酸アニオン、トリフルオル酢酸アニオン、クエン酸アニオン、安息香酸アニオン、マレイン酸アニオン、フマル酸アニオン、酒石酸アニオン、メタンスルホン酸アニオン又はp - トルエンスルホン酸アニオンから選択される群のアニオン（又はアニオン同等物）の内の1種であることができる。

10

【0044】

式(1)の化合物の塩は、当業者に周知の標準的な方法によって、例えば式(1)の化合物を溶剤若しくは分散剤中で無機若しくは有機酸若しくは塩基と一緒にすることによって、又は別の塩からカチオン交換若しくはアニオン交換によって、得ることができる。

20

【0045】

本発明はまた、生理学上の許容性が低いために医薬中に直接用いることはできないが式(1)の化合物の化学的変性を後に実施するための中間体物質として又は生理学上許容できる塩の製造のための出発物質として用いることはできる式(1)の化合物のすべての塩をも包含する。

【0046】

本発明はまた、式(1)の化合物のすべての溶媒和物、例えば水和物又はアルコールと共に形成される溶媒和物、並びに式(1)の化合物のすべての誘導体、例えばエステル、プロドラッグ及びその他の生理学上許容できる誘導体、並びに式(1)の化合物の代謝物質をも包含する。

30

【0047】

本発明のより一層正確な主題は、生理学的条件下において生体内で式(1)の化合物に転化させることができる式(1)の化合物のプロドラッグにある。式(1)の化合物のプロドラッグ、即ち所望の態様において改善された性質を得るために式(1)の化合物が化学的に変性された誘導体は、当業者に周知である。

【0048】

本発明において構想されるプロドラッグのタイプに関するもっと多くの情報を得るためには、例えば次の文献を挙げるることができる：Fleisherら、Advanced Drug Delivery Reviews、19、(1996)、115~130；Design of Prodrugs、H. Bundgaard編集、Elsevier、1985；H. Bundgaard、Drugs of the Future、16、(1991)、443；Saulnierら、Bioorg. Med. Chem. Lett.、4、(1994)、1985；Safadiら、Pharmaceutical Res.、10、(1993)、1350。

40

【0049】

式(1)の化合物の好適なプロドラッグの中では、好ましくは次のもの、

- ・カルボキシル基（特に基 $COOR_4$ 中の $R_4$ が水素である場合の $COOH$ 基）のエステルの形のプロドラッグ、

- ・アミノ基及び特にグアニジン基のようなアシル化可能な窒素を含有する基についてのアシル及びカルバメートの形のプロドラッグ

を挙げるることができる。

【0050】

50

アシル化プロドラッグ又はカルバメートの形のプロドラッグにおいては、窒素原子上に配置される水素原子が1回以上、例えば2回、アシル基又はカルバメート基で置換される。好ましいアシル又はカルバメート基の中では、基  $R_{10}CO-$  及び  $R_{11}OCO-$  を挙げることができる {ここで、 $R_{10}$ は水素、 $(C_1 \sim C_{18})$ -アルキル基、 $(C_3 \sim C_{14})$ -シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{14})$ -シクロアルキル- $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル-、 $(C_5 \sim C_{14})$ -アリール基(その中の1~5個の炭素原子がN、O又はSのようなヘテロ原子で置き換えられてよい)又は $(C_5 \sim C_{14})$ -アリール- $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル(そのアリール部分中の1~5個の炭素原子がN、O又はSのようなヘテロ原子で置き換えられてよい)であり、 $R_{11}$ は $R_{10}$ について示した意味の内の水素以外のものを有する}。

【0051】

式(1)の化合物において、基  $R_1$  及び  $R_2$  が、水素原子を表わすか、又は一緒になって2~5個の炭素原子、好ましくは2~4個の炭素原子、より特定的には2個若しくは3個の炭素原子を有する飽和若しくは不飽和二価アルキレン基(これらアルキレン基は、非置換であってもよく、又はハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシ、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリール、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリール- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_5 \sim C_{14})$ -ヘテロアリール、 $(C_5 \sim C_{14})$ -ヘテロアリール- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$ -シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$ -シクロアルキル- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル及びオキソから選択される1個の基若しくは2個の同一の若しくは異なる基で置換されていてもよく、これら二価アルキレン基は、5~7員の炭素環又は1若しくは2個の窒素原子を含有する5~7員のヘテロ環に炭素-炭素結合において結合することができ、これら炭素環及びヘテロ環は、飽和であっても不飽和であってもよく、非置換であっても又は  $R_3$  基、特に1若しくは2個の  $R_3$  基で置換されていてもよい)を表わすかのいずれかであるのが好ましい。

【0052】

式(1)の化合物の中で、基  $R_1$  及び  $R_2$  が水素を表わすか、又は一緒になって  $-(CH_2)_p$ -基(ここで、 $p$ は2、3、4若しくは5、好ましくは2、3若しくは4、より特定的には2若しくは3である)

(この基は、非置換であってもよく、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシ、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリール、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリール- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_5 \sim C_{14})$ -ヘテロアリール、 $(C_5 \sim C_{14})$ -ヘテロアリール- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$ -シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$ -シクロアルキル- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル及びオキソから選択される1個の基若しくは2個の同一の若しくは異なる基で置換されていてもよく、

この  $-(CH_2)_p$ -基は、5~7員の炭素環又は1若しくは2個の窒素原子を含有する5~7員のヘテロ環に炭素-炭素結合において結合することができ、これら炭素環及びヘテロ環は、飽和であっても不飽和であってもよく、非置換であっても又は1若しくは2個の  $R_3$  基で置換されていてもよい)

を形成するかのいずれかであるのが好ましい。

【0053】

$R_3$ は1~4個の炭素原子を有するアルキル若しくはアルキルオキシ基又は  $CF_3$  を表わすのが好ましい。

$R_4$ は、水素原子、又は1~6個の炭素原子を有する非置換の若しくは  $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル- $SO_2$  及び  $NR_9R_9'$  (ここで、 $R_9$  及び  $R_9'$  は互いに独立して水素若しくは  $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルを表わす) から選択される基で置換されたアルキル基であるのが好ましい。特に、 $R_4$ は、水素原子かか、又は非置換であるか若しくは上記した基により置換された1~4個の炭素原子を有するアルキル基である。

$R_5$ は  $CO_2R_6$ 、 $SO_2R_6$ 、 $SO_2NHR_6$  若しくは  $SO_2NHCO_2R_6$  基であるのが好ましい。

【0054】

$R_6$ は、非置換の若しくは  $R_3$  で置換された  $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル若しくはナフチル基、3~12個の炭素原子を有するモノ-、ビ-若しくはトリシクロアルキル基又は  $(C_3 \sim C_{12})$

10

20

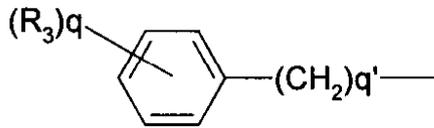
30

40

50

) - (モノ -、ビ - 若しくはトリ - ) シクロアルキル - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル又は次式 (I) :

【化 1 2】



(ここで、R<sub>3</sub>基は同一であっても異なってもよく、フェニル基の任意の位置に配置されることができ、qは0、1、2又は3、好ましくは0又は1、より特定的には0であり、q'は0又は1である)

10

の基であるのが好ましい。

R<sub>6</sub>は、より特定的は、1 ~ 4個の炭素原子を有するアルキル基、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル基で一置換、二置換若しくは三置換されたフェニル基、ナフチル基、アダマンチルメチル基又は式 (II) において q が 0 若しくは 1 である基を表わす。R<sub>6</sub>は、特に、式 (II) において q が 0 又は 1 であり且つ q' が 1 である基、即ち非置換の又はオルト位、メタ位若しくはパラ位において R<sub>3</sub>で一置換されたベンジル基を表わす。

【0055】

R<sub>7</sub>は、水素原子又は2 ~ 7個の炭素原子を有するアルキルオキシカルボニル基であるのが好ましく、より特定的には水素又は2 ~ 5個の炭素原子を有するアルキルオキシカルボニル、特に水素を表わす。

20

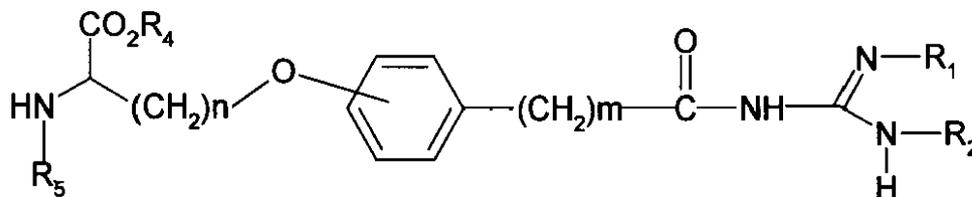
R<sub>8</sub>は、水素又はハロゲン原子を表わすのが好ましく、より特定的には水素原子を表わす。

【0056】

式 (I) の好ましい化合物は、1つ以上の基が好ましい意味を持つ化合物である。

本発明の特定的な主題は、次式 (I') :

【化 1 3】



30

[ここで、

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、水素原子を表わすか又は一緒になって2 ~ 5個の炭素原子を有する飽和若しくは不飽和二価アルキレン基を形成するかのいずれか、より特定的には水素原子を表わすか又は一緒になって - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - 基 (ここで、pは2、3、4若しくは5、好ましくは2、3若しくは4、より特定的には2若しくは3である) を形成するかのいずれかであり、

40

前記アルキレン基又は - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - 基は、非置換であってもよく、又はハロゲン、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルコキシ、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) - アリール、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) - アリール - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>5</sub> ~ C<sub>14</sub>) - ヘテロアリール、(C<sub>5</sub> ~ C<sub>14</sub>) - ヘテロアリール - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) - シクロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) - シクロアルキル - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル及びオキソから選択される1個の基若しくは2個の同一の若しくは異なる基で置換されていてもよく、

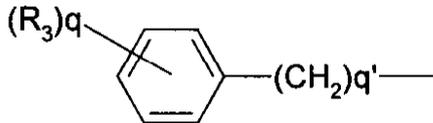
前記アルキレン基又は - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - 基は、5 ~ 7員の炭素環又は1若しくは2個の窒素原子を含有する5 ~ 7員のヘテロ環に炭素 - 炭素結合において結合することができ、これら炭素環及びヘテロ環は、飽和であっても不飽和であってもよく、非置換であっても又はR<sub>3</sub>基、特に1若しくは2個のR<sub>3</sub>基で置換されていてもよく、

50

$R_3$ は1～6個の炭素原子を有するアルキル又はアルキルオキシ基を表わし、 $R_4$ は、水素原子、又は1～6個の炭素原子を有する非置換の若しくは( $C_1 \sim C_4$ )-アルコキシ、( $C_1 \sim C_4$ )-アルキル- $SO_2$ 及び $NR_9R_9'$ (ここで、 $R_9$ 及び $R_9'$ は互いに独立して水素若しくは( $C_1 \sim C_6$ )-アルキルを表わす)から選択される基で置換されたアルキル基を表わし、

$R_5$ は水素原子、 $CO_2R_6$ 、 $SO_2R_6$ 、 $SO_2NHR_6$ 又は $SO_2NHCO_2R_6$ 基{ここで、 $R_6$ は( $C_1 \sim C_8$ )-アルキル又は非置換の若しくは $R_3$ で置換されたナフチル基、3～12個の炭素原子を有するシクロアルキル基又は( $C_3 \sim C_{12}$ )-シクロアルキル-( $C_1 \sim C_6$ )-アルキル又は次式(II):

【化14】



(ここで、 $R_3$ 基は同一であっても異なってもよく、フェニル基の任意の位置に配置されることができ、 $q$ 及び $q'$ は0又は1である)

の基である}

を表わし、

$m$ は0、1、2又は3であり、

$n$ は整数1、2又は3である]

の化合物(この式(I'))の化合物は、単独の又は任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にあり、フェニルに隣接したアシルグアニジン基は酸素のパラ位又はメタ位にある)並びにそれらの生理学上許容できる塩及びそれらのプロ薬剤(プロドラッグ)にある。

【0057】

本発明のより特定の主題は、式(I')において

$R_1$ 及び $R_2$ が水素原子を表わすか又は一緒になって2～4個の炭素原子を有する飽和若しくは不飽和二価アルキレン基を形成するかのいずれか、より特定のには水素原子を表わすか又は一緒になって-( $CH_2$ ) $_p$ -基(ここで、 $p$ は2、3若しくは4である)を形成するかのいずれかであり、

前記アルキレン基又は-( $CH_2$ ) $_p$ -基は、非置換であってもよく、又はハロゲン、( $C_1 \sim C_6$ )-アルキル、( $C_1 \sim C_6$ )-アルコキシ、( $C_6 \sim C_{14}$ )-アリアル、( $C_6 \sim C_{14}$ )-アリアル-( $C_1 \sim C_6$ )-アルキル、( $C_5 \sim C_{14}$ )-ヘテロアリアル、( $C_5 \sim C_{14}$ )-ヘテロアリアル-( $C_1 \sim C_6$ )-アルキル、( $C_3 \sim C_{12}$ )-シクロアルキル、( $C_3 \sim C_{12}$ )-シクロアルキル-( $C_1 \sim C_6$ )-アルキル及びオキソから選択される1個の基若しくは2個の同一の若しくは異なる基で置換されていてもよく、

前記アルキレン基又は-( $CH_2$ ) $_p$ -基は、5～7員の炭素環又は1若しくは2個の窒素原子を含有する5～7員のヘテロ環に炭素-炭素結合において結合することができ、これら炭素環及びヘテロ環は、飽和であっても不飽和であってもよく、非置換であっても又は $R_3$ 基、特に1若しくは2個の $R_3$ 基で置換されていてもよく、

$R_3$ は1～6個の炭素原子を有するアルキル又はアルキルオキシ基を表わし、

$R_4$ は水素原子又は1～6個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、

$R_5$ は水素原子、 $CO_2R_6$ 、 $SO_2R_6$ 、 $SO_2NHR_6$ 又は $SO_2NHCO_2R_6$ 基{ここで、 $R_6$ は( $C_1 \sim C_8$ )-アルキル又は非置換の若しくは $R_3$ で置換されたナフチル基、3～12個の炭素原子を有するシクロアルキル基又は( $C_3 \sim C_{12}$ )-シクロアルキル-( $C_1 \sim C_6$ )-アルキル又は次式(II):

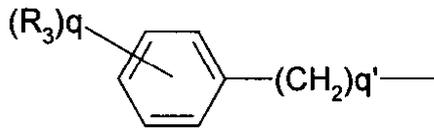
【化15】

10

20

30

40



(ここで、 $R_3$ 基は同一であっても異なってもよく、フェニル基の任意の位置に配置されることができ、 $q$ 及び $q'$ は0又は1である)

の基である}

を表わし、

$m$ は0、1、2又は3であり、

$n$ は整数1、2又は3である

化合物(この式(1'))の化合物は、単独の又は任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にあり、フェニルに隣接したアシルグアニジン基は酸素のパラ位又はメタ位にある)並びにそれらの生理学上許容できる塩及びそれらのプロドラッグにある。

【0058】

本発明のより特定の主題はまた、式(1')において

$R_1$ 及び $R_2$ が水素原子を表わすか又は一緒になって2~3個の炭素原子を有する飽和若しくは不飽和二価アルキレン基を形成するかのいずれか、より特定のには水素原子を表わすか又は一緒になって $-(CH_2)_p$ -基(ここで、 $p$ は2若しくは3である)を形成するかのいずれかであり、

前記アルキレン基又は $-(CH_2)_p$ -基は、非置換であってもよく、又はハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシ、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリール、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリール- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_5 \sim C_{14})$ -ヘテロアリール、 $(C_5 \sim C_{14})$ -ヘテロアリール- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$ -シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$ -シクロアルキル- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル及びオキソから選択される1個の基若しくは2個の同一の若しくは異なる基で置換されていてもよく、

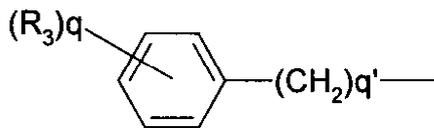
前記アルキレン基又は $-(CH_2)_p$ -基は、5~7員の炭素環又は1若しくは2個の窒素原子を含有する5~7員のヘテロ環に炭素-炭素結合において結合することができ、これら炭素環及びヘテロ環は、飽和であっても不飽和であってもよく、非置換であっても又は $R_3$ 基、特に1若しくは2個の $R_3$ 基で置換されていてもよく、

$R_3$ は1~6個の炭素原子を有するアルキル又はアルキルオキシ基を表わし、

$R_4$ は水素原子又は1~6個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、

$R_5$ は水素原子、 $CO_2R_6$ 、 $SO_2R_6$ 、 $SO_2NHR_6$ 又は $SO_2NHCO_2R_6$ 基{ここで、 $R_6$ は $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル又は非置換の若しくは $R_3$ で置換されたナフチル基、3~12個の炭素原子を有するシクロアルキル基又は $(C_3 \sim C_{12})$ -シクロアルキル- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル又は次式(II):

【化16】



(ここで、 $R_3$ 基は同一であっても異なってもよく、フェニル基の任意の位置に配置されることができ、 $q$ 及び $q'$ は0又は1である)

の基である}

を表わし、

$m$ は整数0、1又は2であり、

$n$ は整数2である

化合物(この式(1'))の化合物は、単独の又は任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にあり、フェニルに隣接したアシルグアニジン基は酸素のパラ位又はメタ位にある

10

20

30

40

50

)並びにそれらの生理学上許容できる塩及びそれらのプロドラッグにもある。

【0059】

式(1)又は(1')の好ましい化合物の中には、 $\text{CO}_2\text{R}_4$ 及び $\text{NHR}_5$ 基を有する不斉炭素がS配置にある化合物がある。

【0060】

本発明の全く特定の主題は、前記の式(1)又は(1')において $\text{R}_5$ が $\text{CO}_2\text{R}_6$ 基であり、 $\text{R}_6$ が前記の通り、特に $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 又は $\text{CH}_2$ -アダマンチルである化合物(この式(1)又は(1')の化合物は、単独の又は任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にあり、フェニルに隣接したアシルグアニジン基は酸素のパラ位又はメタ位にある)並びにそれらの生理学上許容できる塩及びそれらのプロドラッグにある。

10

【0061】

本発明の全く特定の主題は、前記の式(1)又は(1')において $\text{R}_5$ が $\text{SO}_2\text{R}_6$ 基であり、 $\text{R}_6$ が前記の通り、特に1~6個の炭素原子を有するアルキル、1~6個の炭素原子を有するアルキル基1個以上又は $\text{CF}_3$ 基で置換されたナフチル若しくはフェニルである化合物(この式(1)又は(1')の化合物は、単独の又は任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にあり、フェニルに隣接したアシルグアニジン基は酸素のパラ位又はメタ位にある)並びにそれらの生理学上許容できる塩及びそれらのプロドラッグにある。

【0062】

本発明のより特定の主題は、前記の式(1)又は(1')において $\text{R}_5$ が $\text{SO}_2\text{NHR}_6$ 又は $\text{SO}_2\text{NHCOR}_6$ 基であり、 $\text{R}_6$ が前記の通り、特に $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 又は $\text{CH}_2$ -アダマンチルである化合物(この式(1)又は(1')の化合物は、単独の又は任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にあり、フェニルに隣接したアシルグアニジン基は酸素のパラ位又はメタ位にある)並びにそれらの生理学上許容できる塩及びそれらのプロドラッグにある。

20

【0063】

本発明の主題はまた、名称が

・O-[4-[3-[ (アミノイミノメチル)アミノ ] - 3 - オキソプロピル ] フェニル ] - N - [ (フェニルメトキシ)カルボニル ] ホモセリン、

・O-[4-[3-オキソ-3-[ (1,4,5,6-テトラヒドロ-2-ピリミジニル)アミノ ] プロピル ] フェニル ] - N - [ (フェニルメトキシ)カルボニル ] ホモセリン

30

、  
・O-[4-[3-オキソ-3-[ (1,4,5,6-テトラヒドロ-2-ピリミジニル)アミノ ] プロピル ] フェニル ] - N - [ (フェニルメトキシ)カルボニル ] ホモセリンのエチルエステル、

・O-[4-[3-オキソ-3-[ (1,4,5,6-テトラヒドロ-2-ピリミジニル)アミノ ] プロピル ] フェニル ] - N - [ (フェニルメトキシ)カルボニル ] ホモセリンの(1-メチル)エチルエステル、

・O-[4-[3-オキソ-3-[ (1,4,5,6-テトラヒドロ-2-ピリミジニル)アミノ ] プロピル ] フェニル ] - N - [ [ (1-トリシクロ[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]デシル)メトキシ ] カルボニル ] ホモセリン、

40

・O-[4-[3-オキソ-3-[ (1,4,5,6-テトラヒドロ-2-ピリミジニル)アミノ ] プロピル ] フェニル ] - N - [ (2,4,6-トリメチルフェニル)スルホニル ] ホモセリン、

・O-[4-[3-オキソ-3-[ (1,4,5,6-テトラヒドロ-2-ピリミジニル)アミノ ] プロピル ] フェニル ] - N - [ (1-ナフタレニル)スルホニル ] ホモセリン

、  
・O-[3-[3-オキソ-3-[ (1,4,5,6-テトラヒドロ-2-ピリミジニル)アミノ ] プロピル ] フェニル ] - N - [ (フェニルメトキシ)カルボニル ] ホモセリン

、  
・5-[3-[3-オキソ-3-[ (1,4,5,6-テトラヒドロ-2-ピリミジニル

50

アミノ]プロピル]フェノキシ]-N-[(フェニルメトキシ)カルボニル]ノルバリン

である式(1)の化合物並びにそれらの生理学上許容できる塩及びそれらのプロドラッグにもある。

【0064】

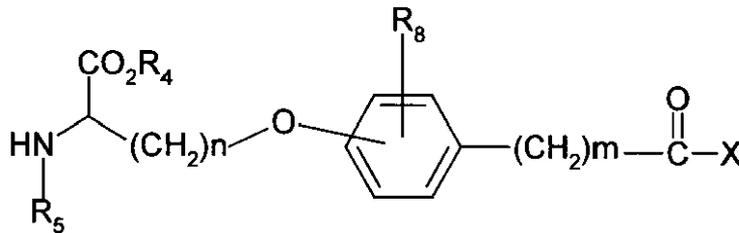
本発明の主題はまた、式(1)の化合物の製造方法にもある。この化合物は、一般的に、例えば収束性合成の間に、式(1)の逆行合成によって誘導することができる2個以上のフラグメントを結合させることによって製造することができる。合成のそれぞれの段階の間に官能基が望ましくない反応若しくは副反応をもたらすのを回避するために、合成の間に、これら官能基を後に所望の官能基に転化される前駆体の形で導入するか、又は合成のために適した保護の方策を用いることによって官能基を一時的に保護するか、のいずれかが有利であったり必要であったりすることがある。かかる方策は当業者によく知られている(例えばGreens及びWuts、Protective Groups in Organic Synthesis、Wiley、1991を参照されたい)。

10

【0065】

従って、式(1)の化合物は、例えば、次式(III)：

【化17】

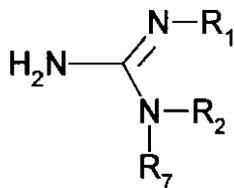


20

(ここで、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $n$ 及び $m$ は式(1)について前記したように定義され、また、官能基は適宜に前駆体の形又は保護された形にある)

のカルボン酸又はカルボン酸誘導体を次式(IV)：

【化18】



30

(ここで、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_7$ は式(1)について前記したように定義され、また、官能基は適宜に前駆体の基の形又は保護された形にある)

のグアニジン又はグアニジン誘導体と結合させ、前記の随意に前駆体の形又は保護された形で存在する官能基を次いで式(1)の化合物中に存在する基に転化させることによって調製することができる。

40

【0066】

式(III)のCOX基は、好ましくは、カルボン酸基又は活性化されたカルボン酸基誘導体である。Xは、例えば、ヒドロキシル又はハロゲン、特に塩素若しくは臭素、アルコキシ、好ましくはメトキシ若しくはエトキシ、アリーロキシ、例えばフェノキシ、ペンタフルオルフェニルオキシ、フェニルチオ、メチルチオ、2-ピリジルチオ、又はヘテロ原子により、特に水素原子を介して結合される含窒素複素環、例えば1-イミダゾリルである。Xは、例えば、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル-O-CO-O-又はトリルスルホニルオキシであることもでき、活性化された酸誘導体は混成無水物であることができる。

【0067】

Xがヒドロキシルであるならば、従って式(IV)のグアニジンが式(III)のカルボン酸と

50

反応するならば、このカルボン酸がまず最初に活性化される。活性化は、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCCI) 又はテトラフルオロ硼酸 O - ( (シアノ (エトキシカルボニル) メチレン) アミノ) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウム (TOTU; ケーニツヒ他、Proc. 21st Europ. Peptide Symp. 1990 (Eds Giralt, Andreu), Esc om, Leiden 1991, p.243) により或いはペプチド合成において現在使用されているその他の活性化剤により実施することができる。更に、式 (IV) の遊離のグアニジン及びグアニジン塩も式 (III) の化合物と反応させるのに使用でき、その遊離のグアニジンは塩基により現場で又は別個の工程で形成される。

【0068】

式 (III) の活性化されたカルボン酸誘導体と式 (IV) のグアニジン (又は誘導体) との反応は、好ましくは、それ自体知られた態様で有機プロトン性又は非プロトン性のただし不活性の溶媒中で実施される。この場合に、メタノール、イソプロパノール、t - ブタノール、ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフランのような溶媒が、特に、メチル又はエチルエステル (X がメトキシ又はエトキシである) とグアニジンとの反応中に、0 からこれらの溶媒の還流温度までの温度範囲で使用される。

10

【0069】

COX 型化合物と遊離のグアニジンとの反応は、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン又はジオキサンのような不活性非プロトン性溶媒中で、適宜に例えばカリウム t - ブトキシド、ナトリウムメトキシドのような塩基或いは N - メチルモルホリンのような有機塩基を添加することによって有利に実施される。しかし、水も、式 (III) の化合物と式 (IV) のグアニジンとの反応に溶媒として、例えば水酸化ナトリウムのような塩基を使用することによって使用することができる。

20

【0070】

X が塩素であるときは、反応は、好ましくは、酸補足剤、例えば塩基又は過剰のグアニジン (又は誘導体) を添加することにより実施される。次いで、反応混合物は、処理され、所望ならば反応生成物は当業者に知られた方法により精製される。

【0071】

式 (III) 及び (IV) の化合物から得られる化合物中に随意に存在する保護基は、次いで標準的な方法によって除去される。例えば、t - ブチルエステル基はトリフルオル酢酸で処理することによってカルボン酸に転化され、ベンジル基は水素化によって取り除かれ、フルオレニルメトキシカルボニル基もまた第 2 アミンの存在下で取り除かれ、標準的な方法によって別の反応、例えばアシル化反応が実施される。必要ならば、生理学上許容できる塩への転化が当業者に周知の方法によって実施される。

30

【0072】

R<sub>5</sub> が水素原子を表わす場合、アミンが式 (I) の化合物中に存在する基への官能化 (即ち特に R<sub>5</sub> が CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、SO<sub>2</sub>NHR<sub>6</sub> 又は SO<sub>2</sub>NHCOR<sub>6</sub> 基を表わすとき) は、式 (III) 又は (I) の化合物のレベルで実施され、好ましくは式 (III) の化合物のレベルで実施するのが好ましい。例えば、式 (III) において R<sub>5</sub> が CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> である化合物を対応するアミンから得るためには、式 X' - CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> (ここで、X' は離脱性基、特に O - スクシン基又はハロゲンである) の化合物を反応させる。式 (III) において R<sub>5</sub> が SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> である化合物を対応するアミンから得るためには、式 R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>X' (ここで、X' は特にハロゲンである) の化合物を反応させる。式 (III) において R<sub>5</sub> が SO<sub>2</sub>NHCOR<sub>6</sub> である化合物を対応するアミンから得るためには、式 X'SO<sub>2</sub>NHCOR<sub>6</sub> (ここで、X' は特にハロゲンである) の化合物を反応させるか、又は好ましくは R<sub>6</sub> - OH アルコールの存在下で式 C<sub>1</sub>SO<sub>2</sub>NCO のイソシアネートを作用させる。最後に、式 (III) において R<sub>5</sub> が SO<sub>2</sub>NHR<sub>6</sub> である化合物を対応するアミンから得るためには、最初に C<sub>1</sub>SO<sub>2</sub>NCO タイプのイソシアネートを t - ブチルアルコールの存在下で反応させ、次いで式 R<sub>6</sub>X のハロゲン化物を、最後に BOC 基の脱保護剤を作用させる。

40

【0073】

式 (I) の化合物を製造するために結合される式 (III) 及び (IV) の出発化合物は、商品

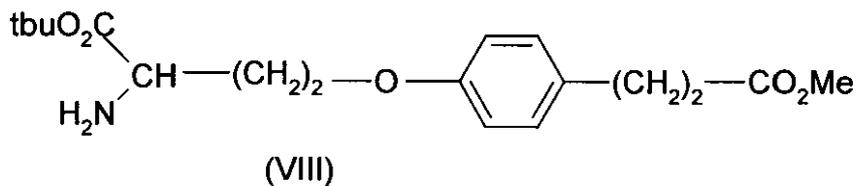
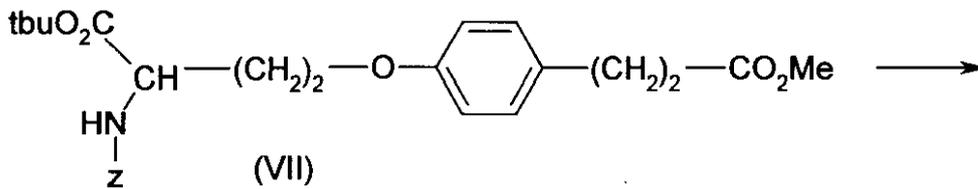
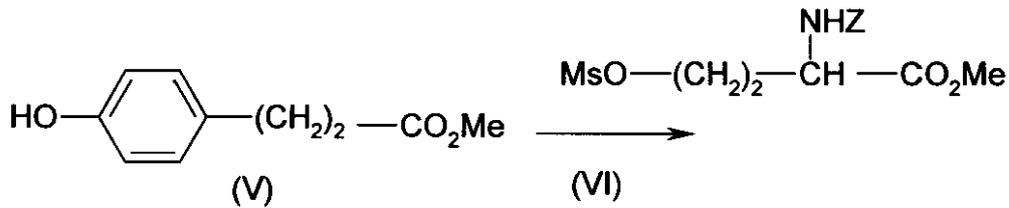
50

として入手することもでき、文献に記載された方法に従って調製することもでき、また、その類似の方法によって得ることもできる。式(III)の化合物の調製を下記の反応式に図示するが、本発明はこれらの合成やこれらの出発物質に限定されるものではない。本発明に従う式(1)の別の化合物の製造のために本明細書に記載された合成に対して変更を構想することは当業者にとって大して困難なことではない。

従って、商品として入手できる式(V)の化合物を式(VI)のハロゲン化誘導体(Arch. Pharm., 1995年、328、367に記載)と縮合させることによって式(VII)の化合物を製造することができる。この縮合は、例えば炭酸カリウムのような塩基及びハロゲン化物又はその他の当業者に周知の求核置換を促進する媒体の存在下で実施することができる。式(VII)の化合物は、式(III)においてXがメトキシである化合物の例である。この縮合は、また、ミツノブ反応によりペタインの存在下に式(VI)のメシレート(Synthesis (1988), 786 (m = 2の場合)又はChem. Lett. (1996), 8, 621-622 (m = 3の場合)に記載)に相当するアルコールを使用して直接実施することができる。

【0074】

【化19】



【0075】

式(1)の化合物は薬理的活性を有する化合物であり、従って例えば骨の障害、腫瘍の病気及び心臓血管の障害の治療又は予防における医薬として用いることができる。

【0076】

式(1)の化合物並びにそれらの生理学上許容できる塩及びそれらのプロドラッグは、動物、好ましくは哺乳類、特に人間に、治療又は予防用の医薬として投与することができる。これらは、それら単独で若しくは式(1)の1種以上の別の化合物との混合物状で、又は製薬製剤(製薬組成物)の形で、投与することができる。前記製薬製剤は、活性成分としての有効量の式(1)の少なくとも1種の化合物及び/又はその生理学上許容できる塩及び/又はそのプロドラッグ並びに慣用の製薬上不活性な担体及び/又は添加剤を含有する、腸内又は非経口投与を可能にするものである。

【0077】

従って、本発明の主題は、医薬として用いるための式(1)の化合物及び/又はそれらの生理学上許容できる塩及び/又はそれらのプロドラッグにある。

本発明の主題はまた、前記の又は後記の病気の予防又は治療、例えば骨障害の治療又は予

10

20

30

40

50

防のための医薬の製造のための式(1)の化合物及び/又はそれらの生理学上許容できる塩及び/又はそれらのプロドラッグの使用にもある。

本発明の主題はまた、活性成分としての有効量の式(1)の少なくとも1種の化合物及び/又はその生理学上許容できる塩及び/又はそのプロドラッグ並びに1種以上の通常の製薬上不活性な担体及び適宜に1種以上の通常の添加剤を含有する、腸内又は非経口投与を可能にする製薬組成物にもある。

【0078】

これら医薬は、例えば丸薬、錠剤、被覆錠剤、フィルム包み、顆粒、ゼラチンカプセル及びソフトカプセル、溶液、シロップ剤、乳剤、懸濁液又はエアロゾル混合物の形で経口投与することができる。

しかしながら、直腸経路で例えば坐薬の形で、又は非経口で例えば注射溶液若しくは点滴、マイクロカプセル若しくは植込み剤(体内埋植剤)の形で、又は皮膚経路で例えば軟膏、溶液、顔料若しくは着色剤の形で、又はその他の経路で例えばエアロゾル若しくは鼻スプレーの形で、投与を行なうこともできる。

【0079】

本発明に従う製薬組成物は、それ自体周知の方法に従って調製され、式(1)の化合物及び/又はそれらの生理学上許容できる塩及び/又はそれらのプロドラッグに、製薬上不活性な有機又は無機担体が添加される。丸薬、錠剤、被覆錠剤及びハードゼラチンカプセルの製造のためには、例えばラクトース、トウモロコシ澱粉又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩等を用いることができる。ソフトゼラチンカプセル又は坐薬用の好適な担体は、例えば脂肪、ワックス、半固体状及び液状ポリオール、天然又は変性油等である。溶液(例えば注射用溶液)、乳剤又はシロップ剤の製造のための好適なビヒクルは、例えば水、アルコール、グリセロール、ポリオール、シヨ糖、転化糖、グルコース、植物油等である。

【0080】

マイクロカプセル又は植込み剤用の好適な担体は、例えばグリオキシル酸と乳酸とのコポリマーである。製薬組成物は通常、式(1)の化合物及び/又はそれらの製薬上許容できる塩を0.5~90重量%含有する。

【0081】

活性成分及び担体に加えて、製薬製剤には、例えば希釈剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、湿潤剤、安定剤、乳化剤、保存料、甘味料、着色料、風味剤若しくは芳香剤、増粘剤、希釈剤、緩衝剤及び溶剤若しくは可溶化剤又は遅延放出効果を得るための添加剤、並びに浸透圧を変えるための塩、コーティング剤、又は酸化防止剤のような添加剤を含有させることができる。

【0082】

また、これらには2種以上の式(1)の化合物及び/又はそれらの生理学上許容できる塩及び/又はそれらのプロドラッグを含有させることもできる。さらに、少なくとも1種の式(1)の化合物及び/又はそれらの生理学上許容できる塩及び/又はそれらのプロドラッグに加えて、それらに治療又は予防用途のために1種以上のその他の活性成分を含有させることもできる。

【0083】

製薬製剤(製薬組成物)には、式(1)の化合物及び/又はそれらの生理学上許容できる塩及び/又はそれらのプロドラッグを0.2~500mg含有させるのが一般的であり、1~200mg含有させるのが好ましい。

【0084】

式(1)の化合物は全く特定のにはビトロネクチン受容体の拮抗薬であり、従って例えば破骨細胞が骨表面に接着するのを阻害し、従って破骨細胞による骨吸収を阻害することができる。式(1)の化合物の作用は、例えば、ビトロネクチン受容体を含有する細胞に対するビトロネクチンの結合の阻害を決定する試験において、示すことができる。この試験についてのさらなる詳細は後に与える。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 8 5 】

ビトロネクチン受容体の拮抗薬としての式(1)の化合物及びそれらの生理学上許容できる塩及びそれらのプロドラッグは、細胞-細胞若しくは細胞-基質相互作用の過程におけるビトロネクチン受容体とそれらのリガンドとの間の相互作用に基づく病気又はこのタイプの相互作用の阻害によって影響を受け得る病気の治療及び予防に、或いはこのタイプの相互作用の阻害が望まれる場合の緩和又は治療に、一般的に好適である。最初に説明したように、かかる相互作用は骨吸収、血管形成又は血管平滑筋細胞の増殖において重要な役割を果たす。

## 【 0 0 8 6 】

治療及び予防のために本発明に従う式(1)の化合物を必要とする骨の病気は、特に骨粗鬆症、高カルシウム血症、骨減少症(例えば骨性転移によって引き起こされるもの)、歯の障害、例えば歯周炎、上皮小体機能亢進症、リウマチ性動脈炎(慢性関節リウマチ)における関節周囲の腐蝕及びパジェット病である。さらに、式(1)の化合物は、グルココルチコイドによる治療、ステロイド若しくはコルチコステロイド摂取に関連した療法又は男性若しくは女性ホルモンの欠乏によって引き起こされる骨障害を緩和、予防又は治療するために用いることができる。これらのすべての障害は、骨の損失によって特徴付けられ、これは、骨形成と骨破壊との間の均衡の欠如に基づくものであり、破骨細胞による骨吸収を阻害することによって有利に影響を及ぼすことができる。

## 【 0 0 8 7 】

この破骨細胞によって媒介される骨吸収の阻害剤としての用途に加えて、式(1)の化合物及びそれらの生理学上許容できる塩及びそれらのプロドラッグは、腫瘍成長及び癌転移の阻害剤として、炎症性の障害の治療に、動脈硬化症若しくは再狭窄のような心臓血管障害の治療若しくは予防に、又は腎症若しくは例えば糖尿病性網膜症のような網膜症の治療若しくは予防にも用いられる。

## 【 0 0 8 8 】

本発明に従う化合物はまた、トリペプチド配列RGD( $v_1$ 、 $v_5$ 、 $11b_3$ )を介してそれらのリガンドと相互作用する別のインテグリンに対する活性をも有することができる、このことが本発明に従う化合物にこれらの受容体に関連した病状を処置するために薬理的に用いることができる特性を与える。

## 【 0 0 8 9 】

従って、インテグリンに対するこの活性は、前記のもの又はDermot Cox's Review DNSP、8(4)、1995年5月、197~205(必要ならばこの文献の内容を参照されたい)に挙げられたもののような数多くの病気の予防又は治療に式(1)の化合物を用いさせる。

## 【 0 0 9 0 】

式(1)の化合物を用いる場合、その薬量は広い範囲内で変えることができ、処置されるべき人に応じて設定されなければならない。この薬量は、例えば、用いる化合物や、処置されるべき病気の性状及び重さ、病気が重症か慢性か、又は予防を行うのか治療を行うのかということ等に依存する。

## 【 0 0 9 1 】

経口投与の場合、1日の薬量は、一般的には0.01~100mg/kgの範囲、好ましくは0.1~50mg/kgの範囲、特に0.1~5mg/kgの範囲にする。例えば、体重75kgの成人に対しては、1日の薬量を約0.3~0.5mg/kgにすることを構想することができる。

## 【 0 0 9 2 】

静脈内経路による投与の場合、1日の薬量はほぼ0.01~100mg/kgの範囲、好ましくは約0.05~10mg/kgにする。

## 【 0 0 9 3 】

1日の薬量は、特に多量の活性成分を投与する場合には、数回、例えば2、3又は4回に分けて投与することができる。個々の挙動に応じて、適宜に薬量を多くしたり少なくしたりすることが必要なことがある。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 9 4 】

医薬としての用途の他に、式(1)の化合物はまた、別の活性成分を特異的態様でターゲットに輸送するためにこの別の活性成分のビヒクル又はキャリアーとしても用いられる(標的薬剤: Targeted Drug Delivery、R. C. Juliano、Handbook of Experimental Pharmacology、第100巻、G. V. R. Bornら編集、Springer Verlagを参照されたい)。輸送することができる活性成分は、特に、前記の病気の治療又は予防のために用いられるものである。

## 【 0 0 9 5 】

式(1)の化合物及びそれらの塩はまた、診断剤として、例えばインビトロでの方法のための診断剤として、或いはピトロネクチン受容体を阻害し又は細胞-細胞若しくは細胞-基質相互作用に影響を及ぼすことが望まれる生化学的調査における助剤として、用いることができる。これらはさらに、式(1)の化合物から例えば基又は官能基の変性又は導入によって得ることができるその他の化合物、特にその他の活性成分を調製するための中間体としても用いることができる。

10

## 【 0 0 9 6 】

実施例

生成物は質量分析法(MS)、赤外(IR)及び/又はNMR分光法によって同定した。例えば酢酸又はトリフルオル酢酸を含有する溶離剤を使用してクロマトグラフィーにより精製され、次いで乾燥され或いは合成の最終工程の間にt-ブチル基を除去するために例えばトリフルオル酢酸が使用されて得られた化合物は、生成物が乾燥された態様に依じて、時として溶離剤から生じ又は合成の最終工程に由来する酸を含有し、従って部分的に又は完全に、使用した酸の塩の形態、例えば、酢酸又はトリフルオル酢酸塩の形態にある。それらはまた多少なりとも水和されていてもよい。

20

## 【 0 0 9 7 】

略語/化学名:

PCC = ピリジンクロクロメート

DMF = ジメチルホルムアミド

THF = テトラヒドロフラン

MeOH = メタノール

AcOEt = 酢酸エチル

TFA = トリフルオル酢酸

TEA = トリエチルアミン

sh = ショルダー;

S = 強い

s = シングレット

d = ダブレット

t = トリプレット

b = 幅広

m = マルチプレット

## 【 0 0 9 8 】

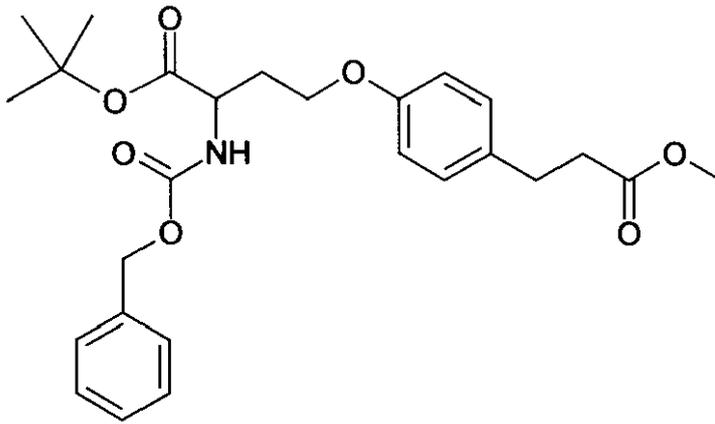
製造例 P 1

4 - [ 4 - [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) ] - 4 - オキソ - 3 - [ [ ( フェニルメトキシ ) カルボニル ] アミノ ] ブトキシ ] ベンゼンプロパン酸メチル

## 【 化 2 0 】

30

40



10

## 【0099】

## 方法1

500 mg の O - (メチルスルホニル) - N - [ (フェニルメトキシ) カルボニル ] - L - ホモセリンの 1, 1 - ジメチルエチルエステル (Arch. Pharm., (1995), 328, 367 に従って製造) を 8 ml の THF 及び 8 ml の DMF に溶解してなるものを、210 mg の 4 - ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 330 mg の炭酸カリウムを 4 ml の THF 及び 4 ml の DMF に溶解してなる溶液にアルゴン雰囲気下に添加し、数個の沃化カリウム結晶を添加し、反応媒体をほぼ 2 時間加熱還流する。減圧下に蒸発させた後、白色固体を得、これを、AcOEt / シクロヘキサンの 20 / 80 混合物、次いで CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH の 99 / 1 / 0.5 混合物を溶離剤としてクロマトグラフィーすることによって精製する。360 mg の所期の化合物を得た。

20

IR (CHCl<sub>3</sub>)

3430 cm<sup>-1</sup> (NH) ; 1726 cm<sup>-1</sup> (C=O) ; 1612、1585 及び 1513 cm<sup>-1</sup> (芳香族 + アミド II)

## 【0100】

## 方法2

223 mg の ベタイン ( (T-4) - [ (3, 3 - ジメチル) - 1, 2, 5 - チアジアゾリジン - N5 ] - 1, 1 - ジオキシダト (2 - ) ] トリフェニル燐) (J. Org. Chem. (1994), 59, 2289) に従って製造) (RN = 155632 - 33 - 0) を、100 mg の 4 - ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル及び 116 mg の N - [ (フェニルメトキシ) カルボニル ] - L - ホモセリンの 1, 1 - ジメチルエチルエステルを 5 ml の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (ジクロルメタン) に溶解してなる溶液中にアルゴン雰囲気下に 15 分間で添加する。反応媒体を周囲温度で 30 分間攪拌し、次いで減圧下に蒸発させる。得られた油状物を 10 ml の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> と 50 ml のエーテルに溶解させ、有機相を洗浄し、乾燥し、次いで減圧下に蒸発させて 330 mg の粗生成物を得た。これを AcOEt / シクロヘキサンの 2 / 8 混合物を溶離剤としてクロマトグラフィーにより精製する。他方、58 mg の純生成物及び 120 mg の油状物を得た。後者を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH の 99 / 1 / 0.5 混合物を溶離剤としてクロマトグラフィーすることによって精製する。75 mg の純粋な所期の化合物を得た。

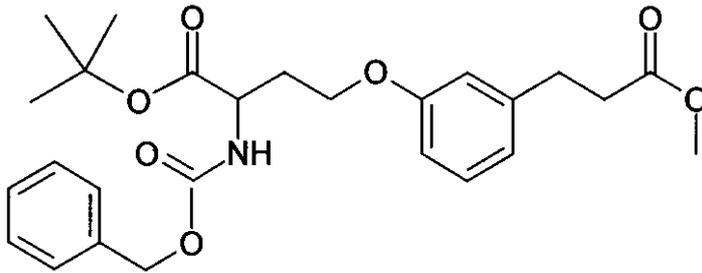
30

40

## 【0101】

## 製造例 P 2

## 【化 2 1】



3 - [ 4 - [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) ] - 4 - オキソ - 3 - [ [ ( フェニルメトキシ ) カルボニル ] アミノ ] ブトキシ ] ベンゼンプロパン酸メチル

10

工程 A : 3 - ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル

1 g の 3 - ヒドロキシベンゼンプロパン酸を 20 ml のメタノール及び 8 滴の硫酸に混合し、反応媒体を 2 時間還流させ、次いで減圧下に蒸発させ、AcOEt / シクロヘキサンの 50 / 50 混合物を溶離剤としてクロマトグラフィーすることにより精製する。1.07 g の所期の化合物を得た。

IR (CHCl<sub>3</sub>)

3595 cm<sup>-1</sup> (NH + その関連 OH) ; 1732 cm<sup>-1</sup> (メチルエステルの C = O、Me : 1439 cm<sup>-1</sup>) ; 1614、1599、1591、1491 cm<sup>-1</sup> 芳香族

工程 B

20

工程 A で製造した 270 mg のフェノール、309 mg の N - [ ( フェニルメトキシ ) カルボニル ] - L - ホモセリンの 1, 1 - ジメチルエチルエステル及び 616 mg のベタインから出発して、製造例 P 1 ( 方法 2 ) におけるように操作する。320 mg の所期の化合物を得た。

IR (CHCl<sub>3</sub>)

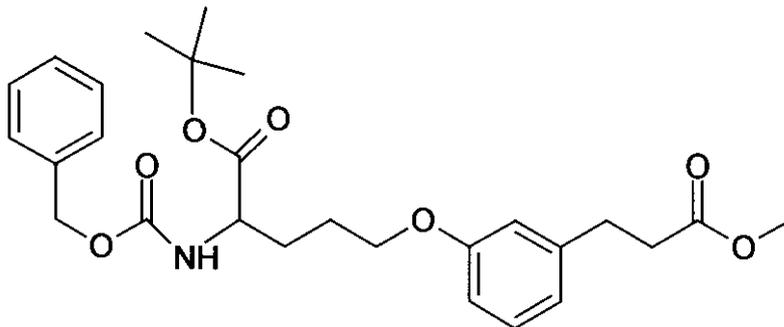
OH の不存在 ; 3426 cm<sup>-1</sup> (NH) ; 1725 cm<sup>-1</sup> (C = O) ; 1602、1585 及び 1507 cm<sup>-1</sup> (芳香族 + アミド II)

【 0 1 0 2 】

製造例 P 3

【 化 2 2 】

30



3 - [ 5 - [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) ] - 5 - オキソ - 4 - [ [ ( フェニルメトキシ ) カルボニル ] アミノ ] ペントキシ ] ベンゼンプロパン酸メチル

40

製造例 P 2 の工程 A で製造した 270 mg のフェノール、323 mg の 5 - ヒドロキシ - N - [ ( フェニルメトキシ ) カルボニル ] - ノルバリンの 1, 1 - ジメチルエチルエステル及び 616 mg のベタインから出発して、製造例 P 1 ( 方法 2 ) におけるように操作する。170 mg の所期の化合物を得た。

IR (CHCl<sub>3</sub>)

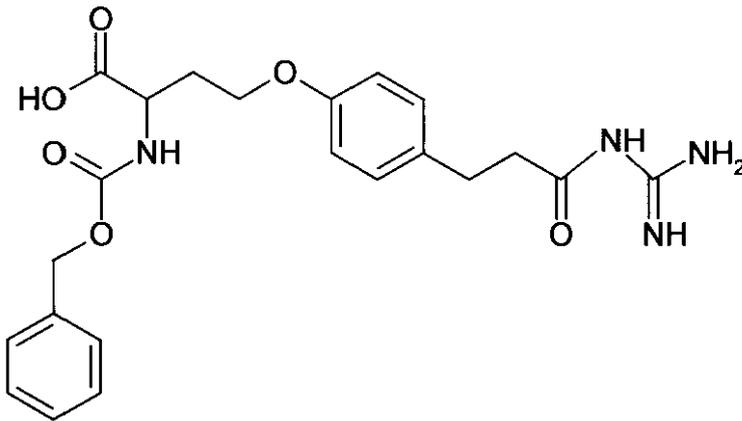
OH の不存在 ; 3430 cm<sup>-1</sup> (NH) ; 1726 cm<sup>-1</sup> (C = O) ; 1602、1585 及び 1508 cm<sup>-1</sup> (芳香族 + アミド II)

【 0 1 0 3 】

50

## 例 1

【化 2 3】



10

O - [ 4 - [ 3 - [ (アミノイミノメチル) アミノ ] - 3 - オキソプロピル ] フェニル ]  
- N - [ (フェニルメトキシ) カルボニル ] ホモセリン

【 0 1 0 4 】

工程 A : O - [ 4 - [ 3 - [ (アミノイミノメチル) アミノ ] - 3 - オキソプロピル ] フェニル ] - N - [ (フェニルメトキシ) カルボニル ] ホモセリンの ( 1 , 1 - ジメチル )  
エチル

20

100 mg の P 1 エステルを 2 ml の DMF に溶解してなる溶液に 40 mg のグアニジン塩基を添加し、反応媒体を周囲温度でアルゴン雰囲気下に 4 時間攪拌し、減圧下に蒸発させる。140 mg の粗生成物を得た。これを CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / AcOH / H<sub>2</sub>O の 90 / 10 / 1 / 1 混合物を溶離剤としてクロマトグラフィーすることによって精製して 60 mg の純粋な所期の化合物を得た。

IR ( CHCl<sub>3</sub> )

3422、3366 cm<sup>-1</sup> ( NH / NH<sub>2</sub> ) ; 1717 cm<sup>-1</sup> ( C = O ) ; 1611、1603、1554 及び 1513 cm<sup>-1</sup> ( 芳香族 + C = N + アミド II + NH / NH<sub>2</sub> )

【 0 1 0 5 】

工程 B

30

O - [ 4 - [ 3 - [ (アミノイミノメチル) アミノ ] - 3 - オキソプロピル ] フェニル ]  
- N - [ (フェニルメトキシ) カルボニル ] ホモセリン

工程 A で得た 70 mg のエステルを 2 ml の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に溶解してなる溶液に + 5 で 3 ml のトリフルオロ酢酸 ( TFA ) を ( 6 時間で 1 ml を 3 回 ) を添加し、反応媒体を 7 時間攪拌し、次いでトルエンを添加した後に減圧下に蒸発させる。次いで、0.5 ml のメタノール及び 1 ml の酢酸エチルを添加し、ろ過した後に、ろ液を、2 ml のペンタンを加えた 10 ml のイソプロピルエーテル中に注ぐ。ろ過した後、固体を減圧下に乾燥し、30 mg の所期の化合物を得た。

IR ( ヌジヨール法 )

一般的吸収 OH / NH ; 1722、1705 及び 1661 cm<sup>-1</sup> ( C = O ) ; 1613、1569、1540 及び 1512 cm<sup>-1</sup> ( C = N + 芳香族 + アミド II + NH / NH<sub>2</sub> )

40

NMR ( DMSO )

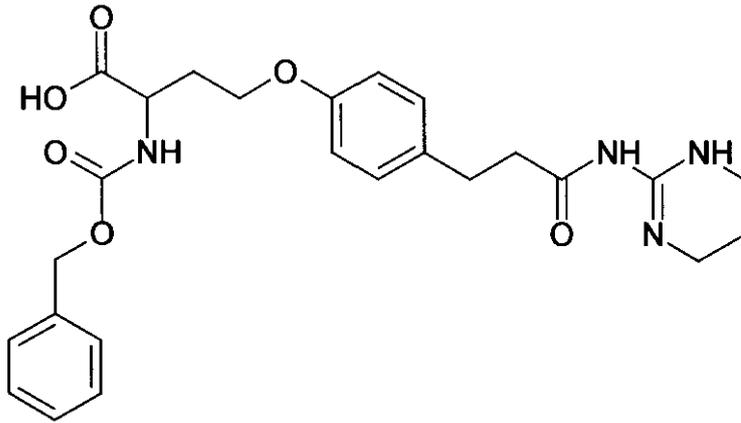
2.00 ( m ) 及び 2.16 ( m ) : 1 CH<sub>2</sub> ; 2.99 ( m ) 及び 2.70 ( m ) : 2 CH<sub>2</sub> ; 3.97 ( t、Ph - O - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> ) ; 4.06 ( m、CO - CH - NHC O ) ; 5.01 ( s、CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph ) ; 6.76 及び 7.11 ( AA' BB'、C - Ph - O ) ; 7.15 - 7.40 ( m、C - Ph )

【 0 1 0 6 】

## 例 2

【化 2 4】

50



10

O - [ 4 - [ 3 - オキソ - 3 - [ ( 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 - ピリミジニル )  
アミノ ] プロピル ] フェニル ] - N - [ ( フェニルメトキシ ) カルボニル ] ホモセリン  
【 0 1 0 7 】

工程 A : O - [ 4 - [ 3 - オキソ - 3 - [ ( 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 - ピリミ  
ジニル ) アミノ ] プロピル ] フェニル ] - N - [ ( フェニルメトキシ ) カルボニル ] ホモ  
セリンの ( 1 , 1 - ジメチル ) エチルエステル

3 . 5 2 g の P 1 エステルと 1 . 4 8 g の アミノテトラヒドロピリミジン塩基をアルゴン  
雰囲気下に 3 5 m l の D M F 中で混合し、次いで周囲温度で 5 時間攪拌し、減圧下に蒸発  
させて 5 . 1 2 g の粗生成物を得た。これを  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH / AcOH /  $\text{H}_2\text{O}$  の  
9 0 / 1 0 / 1 / 1 混合物を溶離剤としてクロマトグラフィーすることによって精製する  
。 1 . 7 9 g の純粋な所期の化合物を得た。

20

IR (  $\text{CHCl}_3$  )

3 4 2 8 、 3 2 6 4  $\text{cm}^{-1}$  + 一般的吸収 ( NH ) ; 1 7 1 6 、 1 6 8 5 ( s h ) 及び 1 6  
7 2  $\text{cm}^{-1}$  ( m a x ) ( C = O ) ; 1 6 3 9 ( s h ) 、 1 6 1 2 、 1 5 7 7 及び 1 5 1 2  
( S )  $\text{cm}^{-1}$  ( C = N + 芳香族 + アミド II )

【 0 1 0 8 】

工程 B ; O - [ 4 - [ 3 - オキソ - 3 - [ ( 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 - ピリミ  
ジニル ) アミノ ] プロピル ] フェニル ] - N - [ ( フェニルメトキシ ) カルボニル ] ホモ  
セリン

30

上記の工程で製造した 9 0 0 m g のエステルと 1 2 m l の T F A ジクロロメタン溶液から  
出発して、例 1 の工程 B におけるように操作する。 7 5 0 m g の所期の化合物を得た。

IR (  $\text{CHCl}_3$  )

3 4 2 4 、 3 2 6 4  $\text{cm}^{-1}$  ( NH ) 、 一般的吸収 OH / NH ; 1 7 1 0 、 1 6 9 5  $\text{cm}^{-1}$   
( C = O ) ; 1 6 7 0  $\text{cm}^{-1}$  ( C = O + C = N ) ; 1 6 1 3 、 1 5 6 9 及び 1 5 1 2  $\text{cm}^{-1}$   
( C = N + 芳香族 + アミド II + NH /  $\text{NH}_2$  )

NMR (  $\text{CDCl}_3$  )

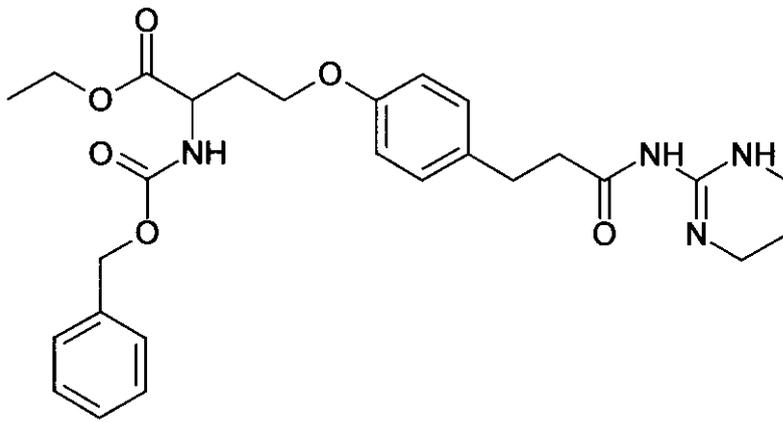
1 . 9 5 ( m ) 及び 2 . 3 3 ( m l 、 2  $\text{CH}_2$  ) ; 2 . 7 2 ( t ) 及び 2 . 8 6 ( t 、 =  
C -  $\text{CH}_2$  -  $\text{CH}_2$  CO ) ; 3 . 3 9 ( m 、 2 = N -  $\text{CH}_2$  ) ; 4 . 0 5 ( m 、 Ph - O  
-  $\text{CH}_2$  -  $\text{CH}_2$  ) ; 4 . 4 7 ( m 、 CO -  $\text{CH}$  -  $\text{NHCO}$  ) ; 5 . 1 1 ( s 、  $\text{CO}_2\text{CH}_2$   
Ph ) ; 5 . 8 1 ( d 、 = C -  $\text{NH}$  - CH ) ; 6 . 7 3 及び 7 . 0 5 ( A A ' B B ' 、 C  
- Ph - O ) ; 7 . 3 4 ( s 、 C - Ph ) ; 1 0 . 3 8 ( b s 、 易動性 H )

40

【 0 1 0 9 】

例 3

【 化 2 5 】



10

O - [ 4 - [ 3 - オキソ - 3 - [ ( 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 - ピリミジニル ) アミノ ] プロピル ] フェニル ] - N - [ ( フェニルメトキシ ) カルボニル ] ホモセリンのエチルエステル

例 2 で製造した 50 mg の酸を 1 ml のエタノールに溶解してなる溶液に 1 滴の硫酸を添加し、反応媒体を 50 に 6 時間加熱し、次いで 70 mg の無色油状物が得られるまで減圧下に蒸発させ、油状物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} / \text{H}_2\text{O} / \text{AcOH}$  の 90 / 10 / 1 / 1 混合物を溶離剤としてクロマトグラフィーすることによって精製する。35 mg の純粋な所期の化合物を得た。

20

IR (  $\text{CHCl}_3$  )

3434  $\text{cm}^{-1}$  + 会合 ( NH ) ; 1718、1688 及び 1666  $\text{cm}^{-1}$  ( C = O ) ; 1607、1590 及び 1512  $\text{cm}^{-1}$  ( 共役系 + 芳香族 + アミド II ) NMR (  $\text{CDCl}_3$  )

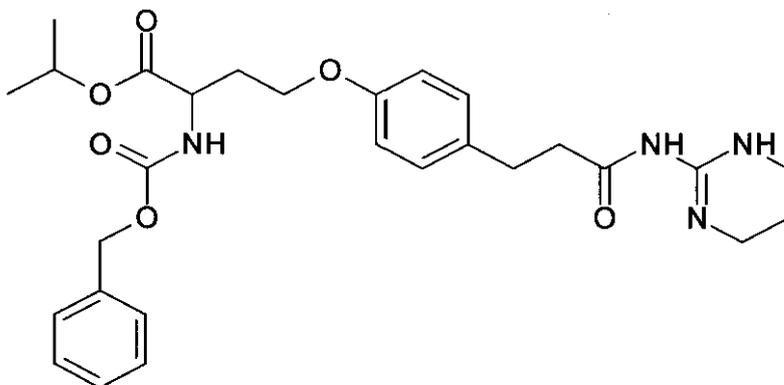
1.25 ( t )、4.21 ( m ) :  $\text{CO}_2\text{Et}$  ; 1.96 ( t )、2.31 ( m ) : 2 個の中心  $\text{CH}_2$  ; 2.72 ( t、2 H )、2.89 ( t、2 H ) : = C -  $\text{CH}_2$  -  $\text{CH}_2$  - C = ) ; 3.39 ( m、4 H、= C - N -  $\text{CH}_2$  ) ; 4.01 ( t、Ph - O -  $\text{CH}_2$  -  $\text{CH}_2$  ) ; 4.54 ( m、CO -  $\text{CH}$  -  $\text{NHCO}$  ) ; 5.11 ( s、 $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$  ) ; 5.62 ( b、幅広、 $\text{NHCO}$  ) ; 6.75 及び 7.13 ( AA' BB'、C - Ph - O ) ; 7.35 ( m、5 H、芳香族 C - Ph )

30

【 0 1 1 0 】

例 4

【 化 2 6 】



40

O - [ 4 - [ 3 - オキソ - 3 - [ ( 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 - ピリミジニル ) アミノ ] プロピル ] フェニル ] - N - [ ( フェニルメトキシ ) カルボニル ] ホモセリンの ( 1 - メチル ) エチルエステル

例 3 におけるように操作するが、ただし、例 2 で製造した 78 mg の酸及び 5 ml のイソプロパノールから出発する。50 mg の純粋な所期の化合物を得た。IR (  $\text{CHCl}_3$  )

50

3 4 2 4、3 2 5 0  $\text{cm}^{-1}$ 、NH吸収；1 7 1 7及び1 6 8 8  $\text{cm}^{-1}$  (C = O)；1 6 3 8、1 6 0 8、1 5 5 4及び1 5 1 2  $\text{cm}^{-1}$  (C = O + C = N + 芳香族 + アミドII)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

1 . 2 4 (m、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOCO)；5 . 0 7 (m、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOCO)；2 . 0 1 (m)、2 . 2 9 (m)：2個の中心CH<sub>2</sub>；2 . 7 6 (m、2H)、2 . 9 0 (m、2H) = C - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>C = )；3 . 4 4 (m、4H、= C - N - CH<sub>2</sub>)；4 . 0 1 (t、2H、Ph - O - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>)；4 . 5 0 (m、CO - CH - CH<sub>2</sub>)；5 . 1 1 (s、CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph)；5 . 5 9 (b、幅広、NHCO)；6 . 7 6及び7 . 1 2 (AA'BB'、C - Ph - O)；7 . 3 5 (m、5H、芳香族C - Ph)

【0111】

10

例5

O - [ 4 - [ 3 - オキソ - 3 - [ ( 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 - ピリミジニル ) アミノ ] プロピル ] フェニル ] - N - [ [ ( 1 - トリシクロ [ 3 . 3 . 1 . 1<sup>3,7</sup> ] デシル ) メトキシ ] カルボニル ] ホモセリン

【0112】

工程A：4 - [ 3 - アミノ - 4 - [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) ] - 4 - オキソプトキシ ] ベンゼンプロパン酸メチル

0 . 8 5 g の P 1 エステル ( 製造例 P 1 )、4 . 0 g のシクロヘキセン、5 ml の THF、1 ml の MeOH 及び触媒量の Pd ( OH )<sub>2</sub> / C よりなる混合物を 3 時間加熱還流し、次いでろ過し、ろ液を粗生成物が得られるまで減圧下に蒸発させ、粗生成物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH の 9 5 / 5 混合物を溶離剤としてクロマトグラフィーすることによって精製する。5 2 0 mg の所期の化合物を得た。IR ( CHCl<sub>3</sub> )

20

3 3 9 0  $\text{cm}^{-1}$  ( NH )；1 7 2 7  $\text{cm}^{-1}$  ( C = O )；1 6 1 2、1 5 8 4 及び 1 5 1 3  $\text{cm}^{-1}$  ( 芳香族 )

【0113】

工程B：4 - [ 4 - [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) ] - 4 - オキソ - 3 - [ [ ( 1 - トリシクロ [ 3 . 3 . 1 . 1<sup>3,7</sup> ] デシル ) メトキシ ] カルボニル ] アミノ ] プトキシ ] ベンゼンプロパン酸メチル

工程Aで製造した 1 4 5 mg のアミンを 1 ml のジクロルメタンに溶解してなる溶液に 6 5 mg のトリエチルアミンを添加し、反応媒体を + 5 に冷却し、1 7 6 mg の 1 - [ [ ( 1 - トリシクロ [ 3 . 3 . 1 . 1<sup>3,7</sup> ] - 1 - デシル ) メトキシ ] カルボニル ] オキシ ] - 1 H - イミダゾールを添加し、この温度で 1 時間、次いで周囲温度で 1 時間攪拌する。減圧下に蒸発させた後、3 3 0 mg の粗生成物を得た。これを AcOEt / シクロヘキサンの 2 0 / 8 0 混合物を溶離剤としてクロマトグラフィーすることにより精製する。1 7 0 mg の所期の化合物を得た。

30

IR ( CHCl<sub>3</sub> )

3 4 2 4  $\text{cm}^{-1}$  ( NH )；1 7 2 4  $\text{cm}^{-1}$  ( 幅広、F、C = O = )；1 6 1 2、1 5 1 2 ( S )  $\text{cm}^{-1}$  ( 芳香族、アミドII )；1 3 6 9、1 1 5 5 ( S )  $\text{cm}^{-1}$  ( t Bu )

【0114】

工程C：O - [ 4 - [ 3 - オキソ - 3 - [ ( 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 - ピリミジニル ) アミノ ] プロピル ] フェニル ] - N - [ [ ( 1 - トリシクロ [ 3 . 3 . 1 . 1<sup>3,7</sup> ] デシル ) メトキシ ] カルボニル ] ホモセリンの ( 1 , 1 - ジメチル ) エチルエステル 上記の工程で製造した 3 5 mg のエステル及び 3 3 mg の 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 - ピリミジンアミンから出発して、例 2 の工程 A におけるように操作を実施する。AcOEt / MeOH の 8 0 / 2 0 混合物を溶離剤としてクロマトグラフィーした後に 2 0 mg の所期の化合物を得た。

40

MH<sup>+</sup> = 5 9 7 +

【0115】

工程D：O - [ 4 - [ 3 - オキソ - 3 - [ ( 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 - ピリミジニル ) アミノ ] プロピル ] フェニル ] - N - [ [ ( 1 - トリシクロ [ 3 . 3 . 1 . 1<sup>3,7</sup> ]

50

## 7] デシル)メトキシ]カルボニル]ホモセリン

上記の工程で製造した 85 mg のエステル及び 2 ml の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の 2 ml のトリフルオル酢酸から出発して、例 1 の工程 B におけるように操作を実施する。35 mg の所期の化合物を得た。

IR ( $\text{CHCl}_3$ )

3424、3264  $\text{cm}^{-1}$  + 一般的吸収 (OH/NH); 1694、1667  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); 1612、1571 及び 1512  $\text{cm}^{-1}$  (C=N + 芳香族 + アミドII)

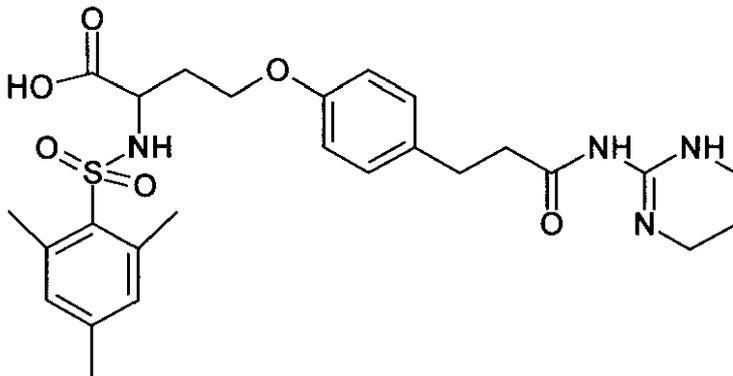
NMR (DMSO)

1.40 - 2.20 (m): 19H 脂肪族鎖及び中心  $\text{CH}_2$ ; 2.59 (m)、2.77 (m): =C- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -C=; 3.30 (m、=C-N- $\text{CH}_2$ ); 3.55 (s、 $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ); 3.97 (t、Ph-O- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ ); 4.05 (m、CO- $\text{CH}$ -NHCO); 6.79 及び 7.12 (AA'BB'、C-Ph-O); 9.82 (m、幅広); 12.50 (幅広、易動性H)

【0116】

例 6:

【化 27】



O-[4-[3-オキソ-3-[(1,4,5,6-テトラヒドロ-2-ピリミジニル)アミノ]プロピル]フェニル]-N-[(2,4,6-トリメチルフェニル)スルホニル]ホモセリン

【0117】

工程 A: 4-[3-[[[(2,4,6-トリメチルフェニル)スルホニル]アミノ]-4-(1,1-ジメチルエトキシ)]-4-オキソプロトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル  
例 5 の工程 A で製造した 112 mg の脱保護したアミン、145 mg の塩化 2-メシレンスルホニル、58 mg の TFA 及び 1 ml の THF を周囲温度で 3 時間攪拌し、次いで減圧下に蒸発させる。290 mg の粗生成物を得た。これを  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH の 99/1 混合物を溶離剤としてクロマトグラフィーすることにより精製する。145 mg の純粋な所期の化合物を得た。

IR ( $\text{CHCl}_3$ )

3340  $\text{cm}^{-1}$  (複合 NH); 1731  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); 1605、1582、1565 及び 1513  $\text{cm}^{-1}$  (芳香族)

【0118】

工程 B: O-[4-[3-オキソ-3-[(1,4,5,6-テトラヒドロ-2-ピリミジニル)アミノ]プロピル]フェニル]-N-[(2,4,6-トリメチルフェニル)スルホニル]ホモセリンの (1,1-ジメチル)エチルエステル

上記の工程で得た 133 mg のエステル及び 1 ml の DMF 中の 96 mg の 1,4,5,6-テトラヒドロ-2-ピリミジンアミンから出発して、例 2 の工程 A におけるように操作を実施する。MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  の 95/5 混合物を溶離剤としてクロマトグラフィーした後に 80 mg の純粋な所期の化合物を得た。IR ( $\text{CHCl}_3$ )

3444、3264  $\text{cm}^{-1}$  + 一般的吸収 (NH); 1728  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); 1687

10

20

30

40

50

及び  $1662\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$  及び  $\text{C}=\text{N}$ ) ;  $1637$ 、 $1605$  (複合) 及び  $1512\text{ cm}^{-1}$  (共役系 + 芳香族 + アミドII)

【0119】

工程C : O - [ 4 - [ 3 - オキソ - 3 - [ ( 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 - ピリミジニル ) アミノ ] プロピル ] フェニル ] - N - [ ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) スルホニル ] ホモセリン

上記の工程で製造した  $70\text{ mg}$  のエステル及び  $1.5\text{ ml}$  の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の  $1\text{ ml}$  の TFA から出発して、例 1 又は 2 の工程 B におけるように操作を実施する。  $20\text{ mg}$  の純粋な所期の化合物を得た。

IR ( $\text{CHCl}_3$ )

一般的吸収 ( $\text{OH}/\text{NH}$ ) ;  $1692\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ) ;  $1651\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O} + \text{C}=\text{N}$ ) ;  $1608$ 、 $1565$  及び  $1510\text{ cm}^{-1}$  (共役系 + 芳香族 + アミドII)

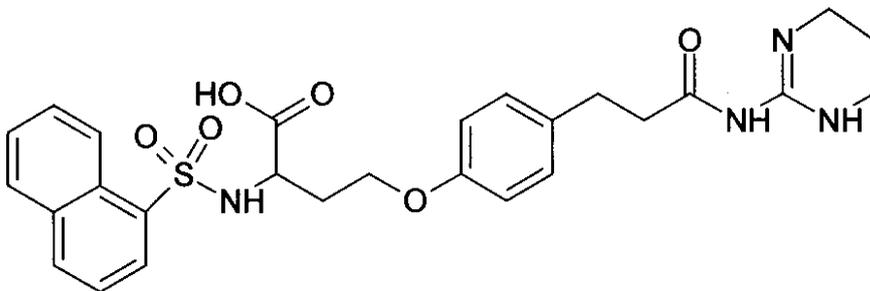
NMR ( $\text{DMSO}$ )

$1.80 - 2.00$  : 中心  $\text{CH}_2$  ;  $2.75$  (m)、 $2.50$  (遮蔽) :  $=\text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C}=\text{C}$  及びオルト位の  $\text{Ph} - \text{Me}$  ;  $2.15$  (s、パラ位の  $\text{Ph} - \text{Me}$ ) ;  $3.40$  (m、 $=\text{C} - \text{N} - \text{CH}_2$ ) ;  $3.60 - 3.90$  ( $\text{Ph} - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2$  及び  $\text{CO} - \text{CH} - \text{NHCO}$ ) ;  $6.65$  及び  $7.12$  ( $\text{AA}'\text{BB}'$ 、 $\text{C} - \text{Ph} - \text{O}$ ) ;  $6.86$  (s、トリメチルフェニル) ;  $7.32$  (幅広) ;  $9.82$  (m、易動性H)

【0120】

例 7

【化28】



O - [ 4 - [ 3 - オキソ - 3 - [ ( 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 - ピリミジニル ) アミノ ] プロピル ] フェニル ] - N - [ ( 1 - ナフトレニル ) スルホニル ] ホモセリン  
例 6 の工程 A、B 及び C におけるように操作するが、ただし、例 5 の工程 A で製造した  $90\text{ mg}$  のアミン及び  $125\text{ mg}$  の塩化ナフタリン - 1 - スルホニルから出発する。

IR ( $\text{CHCl}_3$ )

$3268\text{ cm}^{-1}$  + 一般的吸収  $\text{OH}/\text{NH}$  ( $\text{NH}$ ) ;  $1694\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}=\text{C}$ ) ;  $1667\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$  及び  $\text{C}=\text{N}$ ) ;  $1612$ 、 $1570$  及び  $1513\text{ cm}^{-1}$  (共役系 + 芳香族 + アミドII)

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

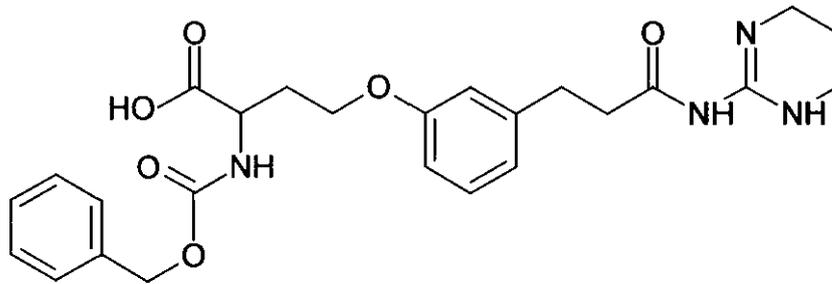
$1.86$  (m、5' 位の  $\text{CH}_2$ ) ;  $3.27$  (4' 及び 6' 位の  $\text{CH}_2$ ) ;  $2.04$  (m、鎖の中心  $\text{CH}_2$ ) ;  $2.56$  (t、2H)、 $2.75$  (t、2H) :  $\text{Ph} - \text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{CO}$  ;  $3.67$  (m、1H)、 $3.83$  (m、2H) :  $\text{CH}_2\text{OPh}$  及び  $\text{NH} - \text{CH} - \text{CH}_2$  ;  $6.01$  (bd、 $\text{NHCHCH}_2$ ) ;  $6.42$  及び  $6.89$  ( $\text{AA}'\text{BB}'$ 、 $\text{Ph} - \text{O}$ ) ;  $7.35$  (t、1H)、 $7.48$  (m、2H) : ナフチルの  $\text{H}_3 + \text{H}_6 + \text{H}_7$  ;  $7.77$  (d1)、 $7.87$  (bd)、 $8.61$  (dd) :  $\text{H}_2 + \text{H}_4 + \text{H}_5 + \text{H}_8$  ;  $10.32$  (m、幅広)、 $13.71$  (m、幅広易動性 2H)

$\text{MH}^+ = 539^+$

【0121】

例 8

【化29】



O - [ 3 - [ 3 - オキソ - 3 - [ ( 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 - ピリミジニル )  
 アミノ ] プロピル ] フェニル ] - N - [ ( フェニルメトキシ ) カルボニル ] ホモセリン 10  
 例 2 の工程 A 及び B におけるように操作するが、ただし、300 mg の P 2 エステル ( 製  
 造例 P 2 ) 及び 126 mg の 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 - ピリミジンアミンの T  
 H F 溶液から出発する。

R f ( C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / M e O H / A c O H / H <sub>2</sub> O の 9 0 / 1 0 / 1 / 1 混合物 ) = 0 . 4  
 3 .

I R ( C H C l <sub>3</sub> )

3 4 1 4 、 3 2 6 4 c m <sup>-1</sup> + 一般的吸収 O H / N H ( N H ) ; 1 7 5 4 、 1 7 0 9 、 1 6  
 9 3 及び 1 6 5 9 c m <sup>-1</sup> ( C = O 及び C = N ) ; 1 6 0 2 、 1 5 7 4 及び 1 4 9 0 c m <sup>-1</sup>  
 ( 芳香族 + アミド II ) 20

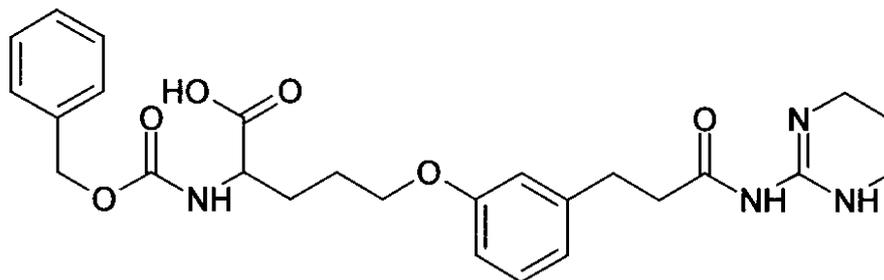
N M R ( C D C l <sub>3</sub> )

1 . 9 8 ( m ) 、 2 . 4 4 ( m 、 中心の 2 C H <sub>2</sub> ) ; 2 . 1 8 ( m 、 1 H ) 、 2 . 9 6 ( m 、 3 H ) : = C - C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> - P h ) ; 3 . 4 1 ( t ) 2 x : = N - C H <sub>2</sub> ; 4 . 1 0 ( m ) 、 4 . 1 8 ( m ) : P h - O - C H <sub>2</sub> ; 4 . 3 4 ( q 、 1 H 、 C O - C H - N H - C O ) ; 5 . 1 1 ( s 、 2 H 、 P h - C H <sub>2</sub> - O - C O - ) ; 5 . 8 1 ( d ) 及び 5 . 9 3 ( d ) : 1 H 、 = C - N H - C H ; 6 . 7 0 ( b d 、 2 H 、 H 4 及び H 6 ) ; 7 . 0 1 ( b s ) : H 1 ; 7 . 0 8 ( t ) : H 5 ; 7 . 3 6 ( m 、 5 H 、 P h )

【 0 1 2 2 】

例 9

【 化 3 0 】 30



5 - [ 3 - [ 3 - オキソ - 3 - [ ( 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 - ピリミジニル )  
 アミノ ] プロピル ] フェノキシ ] - N - [ ( フェニルメトキシ ) カルボニル ] ノルバリン 40  
 例 2 の工程 A 及び B におけるように操作するが、ただし、160 mg の P 3 エステル ( 製  
 造例 P 3 ) 及び 65 mg の 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 - ピリミジンアミン T H F  
 溶液から出発する。

R f ( C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / M e O H / A c O H / H <sub>2</sub> O の 9 0 / 1 0 / 1 / 1 混合物 ) = 0 . 4  
 5 .

I R ( ヌジヨール法 )

一般的吸収 O H / N H ; 1 7 1 2 、 1 6 9 0 c m <sup>-1</sup> ( C = O ) ; 1 6 5 0 、 1 5 7 5 c m  
<sup>-1</sup> ( C = O + C = N + 芳香族 + アミド II )

N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) 50

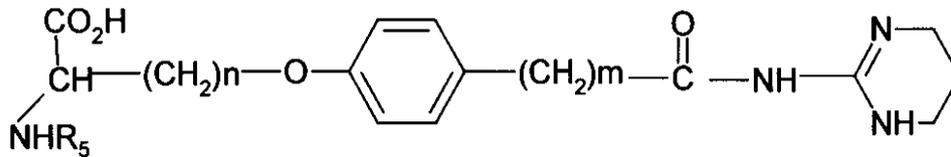
1.72 (m, 1H)、1.95 (> 3H); 2.05 (m, 2H) : 中心のCH<sub>2</sub>; 2.76 (m, 1H); 2.95 (m, > 3H) : =C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ph; 3.36 (m, > 4H) : =N-CH<sub>2</sub>; 4.00-4.30 (3H, Ph-O-CH<sub>2</sub>及びCO-CH<sub>2</sub>-NH-CO); 5.10 (m, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-O-CO-); 5.78 (bs)、5.90 (d) : =C-NH-CH; 6.67 (d, 1H)、6.75 (d) : H<sub>4</sub>及びH<sub>6</sub>; 6.92 (bs) : 1H, H<sub>2</sub>; 7.10 (bs, 1H, H<sub>5</sub>); 7.36 (m, Ph); 9.90 (幅広、易動性H)

## 【0123】

上で特別に例示した化合物に加えて、本発明に従うその他の化合物を下記の表に示す。これらの化合物は、上で示した方法又は当業者に周知の本発明の方法の別法に従って製造されたものである。この表にリストした要素の全ては下記の一般式による。

10

## 【化31】



## 【0124】

## 【表1】

20

例	R5	N	m
10	CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	3	1
11	CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	2	3
12	CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	3	2
13		2	2
14	SO <sub>2</sub> nPr	2	2
15	CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	2	1
16	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	2
17		2	2

30

## 【0125】

40

薬理的試験 : キストリン/ピトロネクチン受容体 ( v<sub>3</sub> ) E L I S A 試験

プロトコル :

96個のウェル(孔)を有するMaxiSorpプレートを、1µg/ミリリットルキストリン100マイクロリットル{コーティング用緩衝液0.5M(炭酸塩)/NaOH中に希釈(pH9.6)}で40において一晚コーティングする。次の日に、ウェルを空にし、次いでリガンド(キストリン)を125rpmの穏やかな攪拌下で周囲温度において1時間固着させる{固着用緩衝液:0.5%BSA含有PBS(pH=7.4)}。これらのウェルを6回洗浄し{洗浄用緩衝液:0.05%Tween20含有PBS(pH7.7)}、次いで各ウェルに次のものをこの順序で添加する:

・インキュベーション緩衝液40マイクロリットル

50

・試験すべき物質の希釈溶液（この物質は、50：50のDMSO／水混合物中に希釈した）10マイクロリットル

・ヒト  $\nu_3$  受容体 { Pytelら、Methods Enzymol. (1987)、144を参照されたい }（受容体のバッチに応じて及びリガンドに応じて適合させたインキュベーション緩衝液中に希釈）50マイクロリットル。

このリガンド、 $\nu_3$  受容体及び研究すべき物質を125rpmの穏やかな攪拌下で周囲温度において3時間インキュベートする。

【0126】

再びウェルを6回洗浄し、次いでペルオキシダーゼに結合した抗受容体抗体100マイクロリットルの存在下で125rpmの穏やかな攪拌下で周囲温度において2時間インキュベートする { 4B12-HRP抗体をインキュベーション緩衝液（50mMのトリス、pH7.4；0.5%のBSA；0.05%のTween 20；1mMのMnCl<sub>2</sub>；50μMのCaCl<sub>2</sub>；50μMのMgCl<sub>2</sub>；100mMのNaCl）中に希釈する }。この希釈溶液は、受容体のバッチに応じて適合するようにする。

10

【0127】

次いでウェルを6回洗浄し、次いでペルオキシダーゼ顕色剤キット（TBM Microwell Peroxidase Substrate System Kirkegaard；Ref cat 50-76-00）を用いてリガンド - 受容体結合の測定を実施する。

このキットは、基質のフラスコA（0.4g／リットル3, 3', 5, 5' - テトラメチルベンジジン）及びフラスコB（クエン酸塩／クエン酸中0.02%までのH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>）を含有する。即時的に1容量のAを1容量のBと混合し、次いでこの反応混合物を100マイクロリットル／ウェルの割合で分配する。

20

キストリン/ $\nu_3$ について酵素反応を6～10分間進展させ、次いで1M燐酸100マイクロリットルを添加することによってその進展を停止させる。450nmにおいて光学密度を測定する。

【0128】

結果の表示

それぞれの試験物質の濃度の対数の関数としての結合率の曲線をプロットする。

各物質について、式  $IC_{50} = (B_0 + B_{min}) / 2$  に従って  $IC_{50}$  を決定する。ここで、 $B_0$  は物質が何ら存在しない下での最大結合であり、 $B_{min}$  は最も高い濃度で物質が存在する下での最少結合である。

30

【0129】

【表2】

例	K/VnR IC50 ( $\mu\text{M}$ )
1	0.031
2	0.0073
3	0.403
4	5
5	0.012
6	0.0033
7	0.0025
8	0.013
9	0.11

## フロントページの続き

- (51) Int.Cl. F I  
**A 6 1 P 43/00 (2006.01)** A 6 1 P 43/00 1 1 1  
**C 0 7 C 311/06 (2006.01)** C 0 7 C 311/06  
**C 0 7 D 239/16 (2006.01)** C 0 7 D 239/16
- (72)発明者 ドニ カルニアトー  
フランス国 エフ 0 6 8 0 0 カニエ スール メル、 シュマン デュ ヴァル フルリ、 2 4、  
レズィダンス ル サモア アントレ ベ
- (72)発明者 トマス アール . ガデック  
アメリカ合衆国 9 4 6 1 1 カリフォルニア、 オークランド、 チェルシー ドライブ 2 8 3 8
- (72)発明者 ジャンフランソワ グールベスト  
フランス国 エフ 7 7 1 4 0 クレイスイイ、 リュ ド ラ ビブロンヌ、 1 2
- (72)発明者 ヨッヘン クノル  
ドイツ連邦共和国 デー 6 5 8 3 0 クリフテル、 ヘーヒステルシュトラッセ 2 1
- (72)発明者 アヌシルヴァン ベイマン  
ドイツ連邦共和国 デー 6 5 7 7 9 ケルクハイム、 ツァイルスハイマーシュトラッセ 4 6
- (72)発明者 ジャンマリー リュグゼ  
フランス国 エフ 9 2 1 3 0 イシー レ ムーランオー、 エスプラナド ド ラ マニユファク  
テュル、 1 2
- (72)発明者 セイラ シー . ボダリー  
アメリカ合衆国 9 4 0 6 6 カリフォルニア、 サン ブルーノー、 クレストムーア ドライブ  
3 5 3 0

審査官 富永 保

- (56)参考文献 欧州特許出願公開第 0 0 8 2 0 9 9 1 ( E P , A 1 )  
国際公開第 9 8 / 0 1 8 4 6 1 ( W O , A 1 )

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
CA/REGISTRY(STN)