

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4642242号
(P4642242)

(45) 発行日 平成23年3月2日(2011.3.2)

(24) 登録日 平成22年12月10日(2010.12.10)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 D 239/16 (2006.01) C O 7 D 239/16
C O 7 D 409/12 (2006.01) C O 7 D 409/12
A 6 1 K 31/505 (2006.01) A 6 1 K 31/505
A 6 1 K 31/506 (2006.01) A 6 1 K 31/506
A 6 1 P 9/10 (2006.01) A 6 1 P 9/10

請求項の数 10 (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-598485 (P2000-598485)
(86) (22) 出願日 平成12年2月4日(2000.2.4)
(65) 公表番号 特表2002-536438 (P2002-536438A)
(43) 公表日 平成14年10月29日(2002.10.29)
(86) 国際出願番号 PCT/EP2000/000895
(87) 国際公開番号 W02000/047564
(87) 国際公開日 平成12年8月17日(2000.8.17)
審査請求日 平成18年11月16日(2006.11.16)
(31) 優先権主張番号 99102916.6
(32) 優先日 平成11年2月13日(1999.2.13)
(33) 優先権主張国 欧州特許庁(EP)

(73) 特許権者 500287248
アヴェンティス ファルマ ドイツェラン
ト ゲーエムベーハー
ドイツ連邦共和国 デー65929 フラ
ンクフルト アム マイン、ブリューニン
グシュトラーセ 50

(73) 特許権者 509012625
ジェネンテック、 インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウ
ス サンフランシスコ ディーエヌエー
ウェイ 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

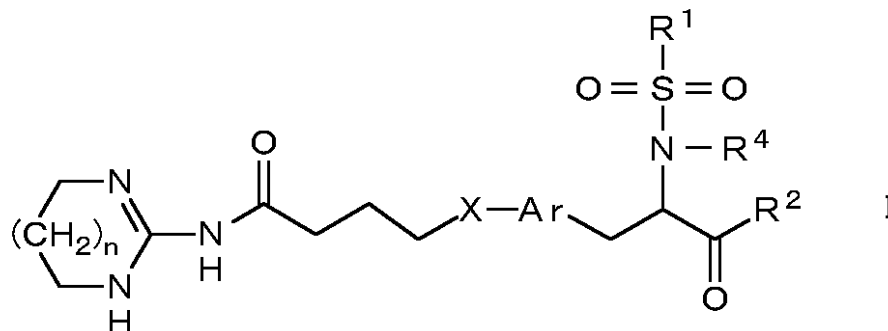
(54) 【発明の名称】 細胞接着の阻害剤としての新規のグアニジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

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

【化1】



(式中、R¹は(C₁~C₂₀)-アルキル、(C₃~C₁₆)-シクロアルキル、(C₃~
C₁₆)-シクロアルキル-(C₁~C₆)-アルキル-、(C₆~C₁₄)-アリール、(C₆~
C₁₄)-アリール-(C₁~C₆)-アルキル-、(C₅~C₁₄)-ヘテロアリール
又は(C₅~C₁₄)-ヘテロアリール-(C₁~C₆)-アルキル-であり、ここで、アル
キル残基、シクロアルキル残基、アリール残基及びヘテロアリール残基はそれぞれ置換さ

れていなくてもよく、1個の残基 R^3 で又は2若しくは3個の同一の若しくは異なる残基 R^3 で置換されていてもよく、そして、これらアルキル残基及びシクロアルキル残基中の1、2又は3個の CH_2 基はO、S及び NR^4 より成る群から選択される同一の又は異なる基に置き換えられていることができ、

R^2 はヒドロキシル、アミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル-CO-O- $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシ-、 $(C_3 \sim C_{16})$ -シクロアルキルオキシ、 $(C_3 \sim C_{16})$ -シクロアルキル-CO-O- $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシ-又は $(C_6 \sim C_{14})$ -アリアル-CO-O- $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシ-であり、ここで、アルコキシ残基、アルキル残基、アリアル残基及びシクロアルキル残基はそれぞれ置換されていなくてもよく、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、CN、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル-CO-、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル-CO-NH-、 H_2N-CO- 、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル-NH-CO-、COOH、-CO-O- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル-S(O)₂-、-NR⁷R^{7'}及び-N⁺R⁷R^{7'}R^{7''}Q⁻より成る群から選択される1個の残基又は2若しくは3個の同一の若しくは異なる残基で置換されていてもよく、ここで、R⁷、R^{7'}及びR^{7''}は互いに独立的に水素、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_5 \sim C_{14})$ -アリアル又は $(C_5 \sim C_{14})$ -アリアル- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル-であり、Q⁻は生理学上許容できるアニオンであり、また、 R^2 はこの基 R^2 を有するCO基にアミノ基を介して結合するアミノ酸残基であることもでき、

R^3 は $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$ -シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルコキシ、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリアル、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリアル- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル-、ハロゲン、トリフルオルメチル、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、アミノ、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル-S(O)₂-、-NH- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、-N($(C_1 \sim C_4)$ -アルキル)₂、-NH-CO- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、-CO- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、-CO-NH₂、-CO-NH- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、-COOH又は-CO-O- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルであり、

R^4 は水素又は $(C_1 \sim C_8)$ -アルキルであり、

Arは0、1、2、3又は4個の環窒素原子を含有する6員単環式芳香環系であり、この6員単環式芳香環系は、置換されていなくてもよく、1個の残基 R^3 で又は2個以上の同一の若しくは異なる残基 R^3 で置換されていてもよく、

Xは CH_2 、O、 NR^4 又はSであり、

nは0、1又は2である)。

【請求項2】

R^1 が $(C_1 \sim C_{10})$ -アルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$ -シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$ -シクロアルキル- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル-、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリアル、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリアル- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル-、 $(C_5 \sim C_{14})$ -ヘテロアリアル又は $(C_5 \sim C_{14})$ -ヘテロアリアル- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル-であり、ここで、アルキル残基、シクロアルキル残基、アリアル残基及びヘテロアリアル残基はそれぞれ置換されていなくてもよく、1個の残基 R^3 で又は2若しくは3個の同一の若しくは異なる残基 R^3 で置換されていてもよく、そして、これらアルキル残基及びシクロアルキル残基中の1、2又は3個の CH_2 基はO、S及び NR^4 より成る群から選択される同一の又は異なる基に置き換えられていることができ、

R^2 がヒドロキシル、アミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシ又は $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル-CO-O- $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシ-であり、ここで、アルコキシ残基及びアルキル残基はそれぞれ置換されていなくてもよく、ヒドロキシル及びハロゲンより成る群から選択される1個の残基又は2若しくは3個の同一の若しくは異なる残基で置換されていてもよく、

R^3 が $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$ -シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシ、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリアル、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリアル- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル-、ハロゲン又はトリフルオルメチルであり、

10

20

30

40

50

R⁴ が水素であり、
 二価残基 - Ar - が 1, 4 - フェニレンであり、
 X が CH₂ 又は O であり、
 n が 1 である、請求項 1 記載の式 I のすべての立体異性体の形若しくはすべての比の混合物の形の化合物、又はその生理学上許容できる塩。

【請求項 3】

R¹ が (C₁ ~ C₁₀) - アルキル、(C₃ ~ C₁₂) - シクロアルキル、(C₃ ~ C₁₂) - シクロアルキル - (C₁ ~ C₄) - アルキル -、(C₆ ~ C₁₄) - アリール、(C₆ ~ C₁₄) - アリール - (C₁ ~ C₄) - アルキル -、(C₅ ~ C₁₄) - ヘテロアリール又は (C₅ ~ C₁₄) - ヘテロアリール - (C₁ ~ C₄) - アルキル - であり、ここで、アルキル残基、シクロアルキル残基、アリール残基及びヘテロアリール残基はそれぞれ置換されていなくてもよく、1 個の残基 R³ で又は 2 若しくは 3 個の同一若しくは異なる残基 R³ で置換されていてもよく、

10

R² がヒドロキシル又は (C₁ ~ C₆) - アルコキシであり、ここで、アルコキシ残基は置換されていなくてもよく、ヒドロキシル及びハロゲンより成る群から選択される 1 個の残基又は 2 若しくは 3 個の同一の若しくは異なる残基で置換されていてもよく、

R³ が (C₁ ~ C₄) - アルキル、(C₃ ~ C₁₂) - シクロアルキル、(C₁ ~ C₄) - アルコキシ、(C₆ ~ C₁₄) - アリール、(C₆ ~ C₁₄) - アリール - (C₁ ~ C₄) - アルキル -、ハロゲン又はトリフルオルメチルであり、

R⁴ が水素であり、

20

二価残基 - Ar - が 1, 4 - フェニレンであり、

X が CH₂ 又は O であり、

n が 1 である、請求項 1 又は 2 記載の式 I のすべての立体異性体の形若しくはすべての比の混合物の形の化合物、又はその生理学上許容できる塩。

【請求項 4】

R¹ が (C₁ ~ C₁₀) - アルキル、(C₃ ~ C₁₂) - シクロアルキル、(C₃ ~ C₁₂) - シクロアルキル - (C₁ ~ C₄) - アルキル -、(C₆ ~ C₁₄) - アリール、(C₆ ~ C₁₄) - アリール - (C₁ ~ C₄) - アルキル -、(C₅ ~ C₁₄) - ヘテロアリール又は (C₅ ~ C₁₄) - ヘテロアリール - (C₁ ~ C₄) - アルキル - であり、ここで、アルキル残基、シクロアルキル残基、アリール残基及びヘテロアリール残基はそれぞれ置換されていなくてもよく、1 個の残基 R³ で又は 2 個の同一の若しくは異なる残基 R³ で置換されていてもよく、

30

R² がヒドロキシル又は (C₁ ~ C₆) - アルコキシであり、

R³ が (C₁ ~ C₄) - アルキル、(C₁ ~ C₄) - アルコキシ、(C₆ ~ C₁₄) - アリール、(C₆ ~ C₁₄) - アリール - (C₁ ~ C₄) - アルキル -、ハロゲン又はトリフルオルメチルであり、

R⁴ が水素であり、

二価残基 - Ar - が 1, 4 - フェニレンであり、

X が O であり、

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

40

【請求項 5】

2 - (R¹ - スルホニルアミノ) - 3 - (4 - (3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) プロポキシ) フェニル) プロピオン酸

(ここで、2 - (R¹ - スルホニルアミノ) 置換基は、ベンゼンスルホニルアミノ、トルエン - 4 - スルホニルアミノ、4 - クロルベンゼンスルホニルアミノ、4 - ブロムベンゼンスルホニルアミノ、4 - トリフルオルメチルベンゼンスルホニルアミノ、ナフタレン - 1 - スルホニルアミノ、ナフタレン - 2 - スルホニルアミノ、チオフェン - 2 - スルホニルアミノ、ブタン - 1 - スルホニルアミノ及びオクタン - 1 - スルホニルアミノより成る群から選択される)

50

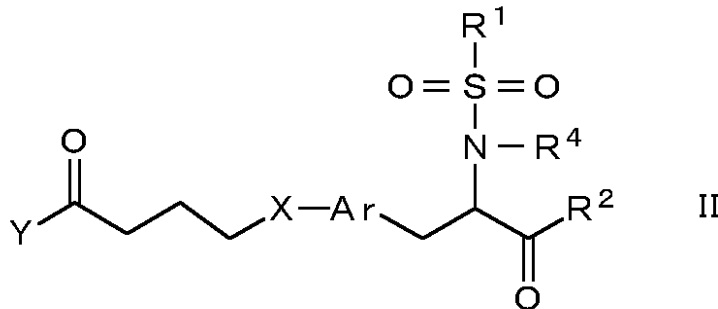
である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の式 I のすべての立体生体の形若しくはすべての比のそれらの混合物の形の化合物、又はその生理学上許容できる塩。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物の製造方法であって、

次式 II :

【化 2】



10

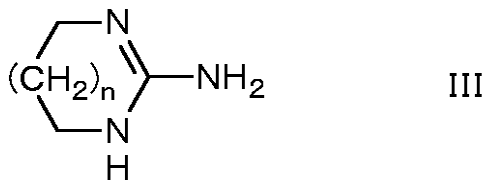
(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 Ar 及び X は請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載したように定義され、官能基は後に式 I の化合物中に存在する基に転化される前駆体の形又は保護された形で存在することもでき、

Y は求核置換可能な脱離基である)

20

のカルボン酸又はカルボン酸誘導体と、次式 III :

【化 3】



III

(ここで、 n は請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載したように定義される)

のグアニジンとを反応させることを含む、前記製造方法。

30

【請求項 7】

請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の式 I の化合物及び / 又はその生理学上許容できる塩から成る、ピトロネクチン受容体拮抗剤。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の式 I の化合物及び / 又はその生理学上許容できる塩から成る、骨吸収の阻害用、骨粗鬆症の治療若しくは予防用、抗炎症用又は心臓血管障害、再狭窄、動脈硬化症、腎臓病、網膜症若しくは慢性関節リウマチの治療若しくは予防用の薬剤。

【請求項 9】

請求項 7 に記載のピトロネクチン受容体拮抗剤と、製薬上許容される担体とを含む、製薬製剤。

40

【請求項 10】

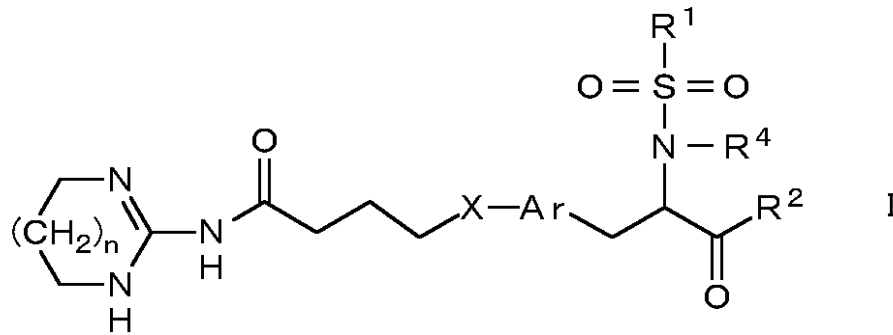
請求項 8 に記載の骨吸収の阻害用、骨粗鬆症の治療若しくは予防用、抗炎症用又は心臓血管障害、再狭窄、動脈硬化症、腎臓病、網膜症若しくは慢性関節リウマチの治療若しくは予防用の薬剤と、製薬上許容される担体とを含む、製薬製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、次式 I :

【化 4】



10

(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 Ar 、 X 及び n は下に示す意味を有する)
 のアシルグアニジン誘導体、それらの生理学上許容できる塩及びそれらのプロドラッグに関する。式Iの化合物は、価値のある薬理的に活性な化合物である。これらはビトロネクチン受容体拮抗薬及び細胞接着の阻害剤である。これらは、例えば破骨細胞による骨吸収を阻害し、例えば少なくとも部分的に望ましくない度合いの骨吸収によって引き起こされる病気(例えば骨粗鬆症)の治療及び予防に好適である。本発明はさらに、式Iの化合物の製造方法、それらの特に製薬製剤(医薬品)中の活性成分としての使用及びそれらを含む製薬製剤にも関する。

【0002】

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

20

30

【0003】

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

【0004】

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

40

【0005】

Hortonらは、RGDペプチド及び抗ビトロネクチン受容体抗体(23C6)が破骨細胞による歯の破壊及び破骨細胞の移動を阻害すると報告している(Hortonら、Exp. Cell. Res

50

..、195、(1991)、368)。SatoらはJ. Cell Biol.、111、(1990)、1713に、組織培養における骨吸収のよく効く阻害剤として及び破骨細胞の骨への接着の阻害剤として、蛇毒からのRGDペプチドであるエキスタチン(echistatin)を報告している。Fischerら(Endocrinology、132、(1993)、1411)及び山本ら(Endocrinology、139、(1998)、1411)は、エキスタチンが生体内で骨吸収をも阻害するというラットにおいて示すことができた。は、エキスタチン(echistatin)が卵巣摘出されたマウス及びラットの骨損失を防止することを示した。

【0006】

さらに、大動脈の血管平滑筋のヒト細胞上のピトロネクチン受容体 V_3 は、これらの細胞の新生内膜中への移動を刺激し、ついには血管形成術後の再狭窄及び動脈硬化症をもたらすということが示されている(Brownら、Cardiovascular Res.、28、(1994)、1815)。Yueら(Pharmacology Reviews and Communications、10、(1998)、9)は、 V_3 拮抗薬を用いた新生内膜形成の阻害を示している。

10

【0007】

Brookら(Cell、79、(1994)、1157)は、 V_3 に対する抗体又は V_3 拮抗薬は血管形成の間に血管細胞の細胞消滅を誘発することによって腫瘍の収縮を引き起こすことができるということを示している。ピトロネクチン受容体 V_3 はその他のタイプの様々な癌のプログレッションにも関わりがあり、悪性黒色腫細胞中に過剰に発現する(Englemanら、Annual Reports in Medicinal Chemistry、31、(1996)、191)。黒色腫の浸潤はこの過剰発現と関係があった(Strackeら、Encyclopedia of Cancer、第III巻、1855頁、Academic Press、1997; Hillisら、Clinical Science、91、(1996)、639)。Carronら(Cancer Res.、58、(1998)、1930)は、 V_3 拮抗薬を用いた腫瘍成長の阻害及び悪性腫瘍の高カルシウム血症の阻害を報告している。

20

【0008】

Fridelanderら(Science、270、(1995)、1500)は、ラットの目におけるbFGF誘発血管形成プロセスを阻害する抗 V_3 抗体又は V_3 拮抗薬を報告している。この性質は、網膜症の治療に用いることができる。Storgardら(J. Clin. Invest.、103、(1999)、47)は、関節炎障害の処置に V_3 拮抗薬を用いることを報告している。

【0009】

かくして、ピトロネクチン受容体及びそれに関係する相互作用の影響は、治療及び予防のために好適な製薬活性成分を必要とし続ける様々な病状に影響を及ぼす可能性をもたらす。

30

【0010】

国際公開WO94/12181号パンフレットには置換芳香族又は非芳香族環系が、そして国際公開WO94/08577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、アミノアルキルで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WO95/32710号パンフレットにはアリール誘導体が、破骨細胞による骨吸収の阻害剤としての開示されている。国際公開WO96/00574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WO96/00730号パンフレットにはフィブリノゲン受容体拮抗薬テンプレート、特に窒素含有5員環に結合したベンゾジアゼピンが、ピトロネクチン受容体の拮抗薬として記載されている。ヨーロッパ特許公開第820991号公報にはシクロアルキル誘導体が、国際公開WO99/32457号パンフレット(国際出願PCT/EP98/08051号の明細書)にはカルバミン酸エステル誘導体が、そして国際公開WO99/37621号パンフレット(国際出願PCT/EP99/00242号の明細書)にはスルホンアミドがピトロネクチン受容体拮抗薬として記載されている。国際公開WO97/06791号パンフレットにはチロシン誘導グアニジノ化合物が血管形成の阻害剤として開示されている。国際公開WO97/23451号パンフレットにはチロシン誘導グアニジノ化合物がピトロネクチン受容体拮抗薬として開示されている。国際公開WO98/00395号パンフ

40

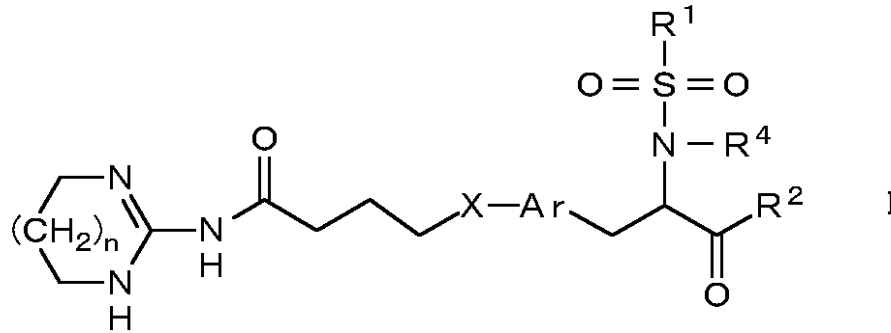
50

レットにはフェニルアラニン誘導アシルグアニジンがビトロネクチン受容体 ν_3 及びフィブリノゲン受容体 GPIIb/IIIa (糖蛋白質IIb/IIIa) の両方の阻害剤としての働きをすることが開示されている。驚くべきことに、式Iのアシルグアニジンが特にビトロネクチン受容体の及び破骨細胞による骨吸収の選択的で且つ強い阻害剤であることがわかった。

【0011】

本発明は、式Iのすべての立体異性体の形及びすべての比の混合物の形の化合物、並びにその生理学上許容できる塩及びそれらのプロドラッグに関する。

【化5】



(式中、 R^1 は $(C_1 \sim C_{20})$ -アルキル、 $(C_3 \sim C_{16})$ -シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{16})$ -シクロアルキル- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル-、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリール、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリール- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル-、 $(C_5 \sim C_{14})$ -ヘテロアリール又は $(C_5 \sim C_{14})$ -ヘテロアリール- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル-であり、ここで、アルキル残基、シクロアルキル残基、アリール残基及びヘテロアリール残基はそれぞれ置換されていなくてもよく、1個の残基 R^3 で又は2若しくは3個の同一の若しくは異なる残基 R^3 で置換されていてもよく、そして、これらアルキル残基及びシクロアルキル残基中の1、2又は3個の CH_2 基はO、S及び NR^4 より成る群から選択される同一の又は異なる基に置き換えられていることができ、

R^2 はヒドロキシル、アミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル-CO-O- $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシ-、 $(C_3 \sim C_{16})$ -シクロアルキルオキシ、 $(C_3 \sim C_{16})$ -シクロアルキル-CO-O- $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシ-又は $(C_6 \sim C_{14})$ -アリール-CO-O- $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシ-であり、ここで、アルコキシ残基、アルキル残基、アリール残基及びシクロアルキル残基はそれぞれ置換されていなくてもよく、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、CN、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル-CO-、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル-CO-NH-、 H_2N-CO- 、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル-NH-CO-、COOH、-CO-O- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル-S(O)₂-、-NR⁷R^{7'}及び-N⁺R⁷R^{7'}R^{7''}Q⁻より成る群から選択される1個の残基又は2若しくは3個の同一の若しくは異なる残基で置換されていてもよく、ここで、 R^7 、 $R^{7'}$ 及び $R^{7''}$ は互いに独立的に水素、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_5 \sim C_{14})$ -アリール又は $(C_5 \sim C_{14})$ -アリール- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル-であり、Q⁻は生理学上許容できるアニオンであり、また、 R^2 はこの基 R^2 を有するCO基にアミノ基を介して結合するアミノ酸残基であることもでき、

R^3 は $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$ -シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルコキシ、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリール、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリール- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル-、ハロゲン、トリフルオルメチル、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、アミノ、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル-S(O)₂-、-NH- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、-N($(C_1 \sim C_4)$ -アルキル)₂、-NH-CO- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、-CO- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、-CO-NH₂、-CO-NH- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、-COOH又は-CO-O- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルであり、

R^4 は水素又は $(C_1 \sim C_8)$ -アルキルであり、

10

20

30

40

50

Arは0、1、2、3又は4個の環窒素原子を含有する6員単環式芳香環系であり、この6員単環式芳香環系は、置換されていなくてもよく、1個の残基R³で又は2個以上の同一の若しくは異なる残基R³で置換されていてもよく、

XはCH₂、O、NR⁴又はSであり、

nは0、1又は2である。)

【0012】

式Iの化合物中に複数回現れることができる残基、例えばR³又はR⁴はすべて、それぞれ互いに独立的に前記の意味を持つことができ、それぞれの場合において同一であっても異なってもよい。

【0013】

アルキル残基は、直鎖状であっても分枝鎖状であってもよく、飽和であっても一不飽和であっても多不飽和であってもよい。このことはまた、それらが置換基を有する場合又は別の残基上の置換基として(例えばアルコキシ残基、アルコキシカルボニル残基若しくはアリールアルキル残基において)現れる場合にも適用される。置換アルキル残基は、任意の好適な位置において置換されていることができる。1~20個の炭素原子を有するアルキル残基の例には、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、テトラデシル、ヘキサデシル、オクタデシル及びエイコシル(これらのすべての残基の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、イソデシル、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-ブチル又はt-ペンチルがある。好ましいアルキル残基の群は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル及びt-ブチル残基によって構成される。

【0014】

不飽和アルキル残基は、例えばビニル、1-プロペニル、アリル、ブテニル若しくは3-メチル-2-ブテニルのようなアルケニル残基、又はエチニル、1-プロピニル、1-プロピニル若しくはプロパルギルのようなアルキニル残基である。アルキル残基は置換されている場合に不飽和であることもできる。

【0015】

シクロアルキル残基は、適切な数の炭素原子を有し且つ元の炭化水素が安定であることを条件として、単環式、二環式又は三環式であることができ、即ちモノシクロアルキル残基、ビシクロアルキル残基及びトリシクロアルキル残基であることができる。二環式又は三環式シクロアルキル残基は、少なくとも4個の炭素原子を有していなければならない。二環式又は三環式シクロアルキル残基は、少なくとも5個の炭素原子を有するのが好ましく、少なくとも6個の炭素原子を有するのがより一層好ましく、それぞれの定義において特定される炭素原子の数までの炭素原子を有する。かくして、(C₃~C₁₆)-シクロアルキルは例えば(C₃~C₁₆)-モノシクロアルキル、(C₆~C₁₆)-ビシクロアルキル及び(C₆~C₁₆)-トリシクロアルキルを含み(これらに限定されるものではない)、(C₃~C₁₂)-シクロアルキルは例えば(C₃~C₁₂)-モノシクロアルキル、(C₆~C₁₂)-ビシクロアルキル及び(C₆~C₁₂)-トリシクロアルキルを含む(これらに限定されるものではない)。

【0016】

モノシクロアルキル残基は、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ヘキサデシルであり、これらは例えば(C₁~C₄)-アルキルで置換されていてもよい。置換モノシクロアルキル残基の例としては、4-メチルシクロヘキシル及び2,3-ジメチルシクロペンチルを挙げることができる。

【0017】

ビシクロアルキル残基及びトリシクロアルキル残基も同様に置換されていなくてもよく、任意の所望の好適な位置において例えば1個以上のオキソ基及び/或いは1個の又は2個

10

20

30

40

50

以上の同一の若しくは異なる(C₁~C₄)-アルキル基(例えばメチル若しくはイソプロピル、好ましくはメチル基)で置換されていてもよい。二環式又は三環式残基が結合される自由結合は、分子中の任意の所望の位置に配置されることができ、従ってこの残基は、橋頭原子又は橋中の原子を介して結合することができる。前記自由結合はまた、任意の所望の立体化学的位置、例えばエキソ位置又はエンド位置に配置されることができ、ビスクロアルキル残基及びトリクロアルキル残基の例には、カンファニル、ボルニル、アダマンチル(例えば1-アダマンチル及び2-アダマンチル)、カラニル、エピイソボルニル、エピボルニル、ノルボルニル並びにノルピナニルがある。

【0018】

ハロゲンは、例えばフッ素、塩素、臭素又は沃素である。

10

【0019】

(C₅~C₁₄)-アリールには、炭素環式(C₆~C₁₄)-アリール残基、及び5~14個の環炭素原子の内の1個以上が窒素、酸素又は硫黄のようなヘテロ原子に置き換えられたヘテロ環式(C₅~C₁₄)-アリール残基(=(C₅~C₁₄)-ヘテロアリール残基)が包含される。炭素環式(C₆~C₁₄)-アリール残基の例には、フェニル、ナフチル、ビフェニリル、アントリル又はフルオレニルがあり、(C₆~C₁₂)-アリール残基、特に1-ナフチル、2-ナフチル及びフェニルが好ましい。特に記載がない限り、アリール残基、特にフェニル残基は、置換されていなくてもよく、1個以上の置換基、好ましくは1個の又は2若しくは3個の同一の若しくは異なる置換基で置換されていてもよい。特に置換アリール残基は、(C₁~C₈)-アルキル(特に(C₁~C₄)-アルキル)、(C₁~C₈)-アルコキシ(特に(C₁~C₄)-アルコキシ)、ハロゲン(例えばフッ素、塩素及び臭素)、ニトロ、アミノ、(C₁~C₄)-アルキルアミノ、ジ-(C₁~C₄)-アルキルアミノ、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、(C₁~C₄)-アルコキシカルボニル、フェニル、フェノキシ、ベンジル並びにベンジロキシより成る群から選択される同一の又は異なる残基で置換されていることができる。一般的に、本発明に従う式Iの化合物中の置換基として存在することができるニトロ基の数は2個までである。

20

【0020】

一置換フェニル残基において、置換基は2位、3位又は4位に配置させることができ、3位及び4位が好ましい。フェニルが二置換されている場合、置換基は2,3位、2,4位、2,5位、2,6位、3,4位又は3,5位にあることができる。二置換フェニル残基において、2個の置換基は結合部位に対して3,4位に配置されるのが好ましい。三置換フェニル残基においては、これら置換基が2,3,4位、2,3,5位、2,3,6位、2,4,5位、2,4,6位又は3,4,5位にあることができる。同様に、ナフチル残基及びその他のアリール残基も任意の所望の位置において置換されることができ、例えば1-ナフチル残基は2位、3位、4位、5位、6位、7位及び8位において、2-ナフチル残基は1位、3位、4位、5位、6位、7位及び8位において置換されることができ、

30

【0021】

炭素環式系に加えて、(C₅~C₁₄)-アリール基もまた、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選択される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(例えば二環式若しくは三環式)芳香環系であることができる。ヘテロ環式(C₅~C₁₄)-アリール基又は(C₅~C₁₄)-ヘテロアリール基の例には、ピリジル(例えば2-ピリジル、3-ピリジル及び4-ピリジル)、ピロリル(例えば2-ピロリル及び3-ピロリル)、フリル(例えば2-フリル及び3-フリル)、チエニル(例えば2-チエニル及び3-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、ピリダジニル、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、
-カルボリニル、又はこれらの残基のベンゾ縮合、シクロペンタ縮合、シクロヘキ

40

50

サ縮合若しくはシクロヘプタ縮合誘導体がある。これらのヘテロ環式系は、すべての適切な位置において前記の炭素環式アリール系のものと同じ置換基で置換されていてもよい。

【0022】

これらのヘテロアリール残基の群の中では、N、O及びSより成る群から選択される1、2又は3個の環ヘテロ原子（特に1又は2個の環ヘテロ原子）を含有する単環式又は二環式芳香環系であって、置換されていないもの、又は(C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ ~ C₆) - 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、(C₁ - C₄) - アルコキシカルボニル、フェニル、フェノキシ、ベンジルオキシ及びベンジルより成る群から選択される1、2若しくは3個の置換基で置換されているものが好ましい。ここでは、N、O及びSより成る群から選択される1 ~ 3個の環ヘテロ原子（特に1又は2個の環ヘテロ原子）を有する単環式又は二環式芳香族5員 ~ 10員環系であって、置換されていないもの、又は(C₁ - C₄) - アルキル、(C₁ - C₄) - アルコキシ、フェニル、フェノキシ、ベンジル及びベンジルオキシより成る群から選択される1若しくは2個の置換基で置換されているものが特に好ましい。N、O及びSより成る群から選択される1又は2個の環ヘテロ原子（特に1個の環ヘテロ原子）を含有する5員又は6員単環式ヘテロアリール基及び9員又は10員二環式ヘテロアリール基であって、置換されていないもの又は前記のように置換されているものがさらに特に好ましい。

10

【0023】

二価芳香族残基 - Ar - においてこの基Arを隣の基と連結させる結合は、任意の所望の位置のものであることができる。Arがベンゼン環から誘導されたものである場合、残基 - Ar - は1, 2 - フェニレン、1, 3 - フェニレン又は1, 4 - フェニレンであることができ、最後の2つの残基が好ましく、1, 4 - フェニレンが特に好ましい。- Ar - がピリジン環から誘導されたものである場合、Arを連結させる2個の結合は、互いに対して1, 2位、1, 3位又は1, 4位にあることができ、環窒素原子に対して任意の所望の位置にあることができる。かくして、- Ar - がピリジンジイルである場合、これは例えば2, 3 - ピリジンジイル、2, 4 - ピリジンジイル、2, 5 - ピリジンジイル、2, 6 - ピリジンジイル、3, 4 - ピリジンジイル又は3, 5 - ピリジンジイルであることができる。- Ar - がピリジンジイル残基である場合にこの残基を連結させる2個の結合は、互いに対して1, 3位又は1, 4位にあるのが好ましい。- Ar - がピリジンジイル残基である場合、これは2, 5 - ピリジンジイルであるのが特に好ましい。これらの説明は、- Ar - が環中に2、3又は4個の窒素原子を含有するヘテロ環式環から誘導されたものである場合の二価残基、即ちピリダジンジイル、ピリミジンジイル、ピラジンジイル、1, 2, 3 - トリアジンジイル、1, 2, 4 - トリアジンジイル、1, 3, 5 - トリアジンジイル又は1, 2, 4, 5 - テトラジンジイルのような残基にも対応して当てはまる。

20

30

【0024】

R²が表わすアミノ酸の残基は、ペプチドの化学において慣例のように対応するアミノ酸から次のようにして得られる。まず、アミノ基の水素原子を形式的に除去する。このアミノ基を次いで式I中の基R² - CO中のCO基にアミド結合によってペプチド態様で結合させる。R²が誘導されることが出来るアミノ酸は、天然のアミノ酸であっても天然のものではないアミノ酸であってもよく、すべての立体化学的形、例えばD型、L型又は立体異性体の混合物の形、例えばラセミ体の形で存在することができる。好ましいアミノ酸は - アミノ酸及び - アミノ酸であり、 - アミノ酸が特に好ましい。好適なアミノ酸の非限定的な例としては、Ala、 - Ala、Arg、Asn、Asp、Cit、Cys、(Cys)₂、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Phg、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr又はValを挙げることができる {Houben-Weyl、*Methoden der organischen Chemie*、第15 / 1及び15 / 2巻、ドイツ国シュトゥットガルト所在のGeorg Thieme Verlag、(1974年)を参照されたい}。アミノ酸中の官能基は、保護された形で存在することもでき、誘導体にすることもできる。例えば、アミノ酸中に存在するカルボン酸基は、例えばメチルエステル、エチルエステル、n - プロピルエステル、イソプロピルエステル、イソブチルエステル、t - ブチ

40

50

ルエステル、ベンジルエステル、非置換アミド、メチルアミド又はエチルアミドのようなエステル又はアミドの形で存在することもまたできる。R²が表わすアミノ酸残基が誘導されるアミノ酸は、天然の酸であるのが好ましい。

【0025】

式I中のポリメチレン鎖 - CH₂ - (CH₂)_n - CH₂ - がグアニジノ基の2個のエンド環系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ノ基の中央の炭素原子と一緒に形成する一不飽和1,3-ジアザヘテロ環の例には、4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル残基、1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル残基及び4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-1,3-ジアゼピン-2-イル残基がある。

【0026】

式Iの化合物中に存在する光学活性炭素原子は、互いに独立的にR配置又はS配置を有することができる。式Iの化合物は、純粋なエナンチオマー若しくは純粋なジアステレオマーの形、又はエナンチオマー混合物の形（例えばラセミ体の形）若しくはジアステレオマー混合物の形で存在することができる。本発明は、純粋なエナンチオマー及びエナンチオマー混合物並びに純粋なジアステレオマー及びジアステレオマー混合物のすべてに関する。本発明は、式Iの2種以上の立体異性体の混合物及びこの混合物中の立体異性体のすべての比を含む。E異性体又はZ異性体として存在することができる式Iの化合物に関しては、本発明は、純粋なE異性体及び純粋なZ異性体の両方並びにすべての比のE/Z混合物に関する。本発明はまた、式Iの化合物のすべての互変異性形態をも含み、例えば、式Iに示した形に加えて、アシルグアニジン単位が - CO - N = C(NH - CH₂) - NH - C 20
H₂ - 基として存在する形及び移動性水素原子の位置が異なるその他のすべての形も含む。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、慣用的な方法、例えばキラル相上のクロマトグラフィー又は例えば光学活性酸若しくは塩基を用いて得られたジアステレオマー塩の結晶化による分割によって、2つのエナンチオマーに分離することができる。また、立体化学的に均質の出発物質を用いることによって又は立体選択的な反応を用いることによって、式Iの立体化学的に均質の化合物を得ることもできる。

【0027】

式Iの化合物の生理学上許容できる塩は、無毒性の、生理学上許容される塩、特に製薬上利用可能な塩である。酸性基、例えばカルボキシル(COOH)を含有する式Iの化合物 30
のこのような塩には、例えばアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩及びカルシウム塩）並びに生理学上許容できる第四級アンモニウムイオンとの塩並びにアンモニア及び生理学上許容できる有機アミン（例えばトリエチルアミン、エタノールアミン又はトリス-(2-ヒドロキシエチル)アミン）との酸付加塩がある。式Iの化合物中の塩基性基は、酸付加塩、例えば塩酸、硫酸若しくはリン酸のような無機酸又は酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、メタン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及びスルホン酸との酸付加塩を形成することができる。塩基性基及び酸性基（例えばグアニジノ基及びカルボキシル基）を同時に含有する式Iの化合物はツヴィッターイオン（双性イオン）（ペ 40
タイン）として存在することができ、これらも同様に本発明に包含される。

【0028】

R²が正電荷を帯びたアンモニウム基を含有する場合に式Iの化合物中に含有される生理学上許容できるアニオンQ⁻は、特に、無毒性の生理学上許容される（特に製薬上利用可能な）無機又は有機酸の一価アニオン又は多価アニオン同等物、例えば前記の酸付加塩の形成にとって好適な酸の内の1つのアニオン又はアニオン同等物である。かくして、Q⁻は例えば塩化物アニオン、硫酸アニオン、リン酸アニオン、酢酸アニオン、クエン酸アニオン、安息香酸アニオン、マレイン酸アニオン、フマル酸アニオン、酒石酸アニオン、メタンスルホン酸アニオン及びp-トルエンスルホン酸アニオンを含む群から選択されるアニオン（又はアニオン同等物）の1つであることができる。

【0029】

10

20

30

40

50

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

【0030】

本発明はさらに、式Iの化合物のすべての溶媒和物及び付加化合物、例えば水和物又はアルコール付加物、並びに式Iの化合物の誘導體、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體、並びに式Iの化合物の活性代謝物質をも包含する。本発明は特に生理学的条件下において式Iの化合物に転化させることができる式Iの化合物のプロドラッグに関する。式Iの化合物の好適なプロドラッグ、即ちある種の所望の態様において改善される性質を有する式Iの化合物の化学的に変性された誘導體は、当業者に周知である。プロドラッグに関するもっと詳細な情報は、例えばFleisherら、Advanced Drug Delivery Reviews、19、(1996)、115~130；Design of Prodrugs、H. Bundgaard編集、Elsevier、(1985)；H. Bundgaard、Drugs of the Future、16、(1991)、443；Saulnierら、Bioorg. Med. Chem. Lett.、4、(1994)、1985；Safadiら、Pharmaceutical Res.、10、(1993)、1350に見出されるので、必要ならばこれらを参照されたい。式Iの化合物の好適なプロドラッグは特に、カルボン酸基（特にR²がヒドロキシルである場合に存在するCOOH基）のエステルプロドラッグ及びアミドプロドラッグ、例えばアルキルエステル、並びにアミノ基及び特にグアニジノ基のようなアシル化可能な窒素含有基のアシルプロドラッグ及びカルバメートプロドラッグである。アシルプロドラッグ又はカルバメートプロドラッグにおいては、かかる基中の窒素原子上に配置された1個以上（例えば1又は2個）の水素原子が、アシル基又はカルバメート基で置換される。アシルプロドラッグ及びカルバメートプロドラッグについての好適なアシル基及びカルバメート基は、例えば基R¹⁰-CO及びR¹¹O-COである：

{ここで、R¹⁰は水素、(C₁~C₁₈)-アルキル、(C₃~C₁₆)-シクロアルキル、(C₃~C₁₆)-シクロアルキル-(C₁~C₈)-アルキル-又は(C₅~C₁₄)-アリール（その中の1~5個の炭素原子がN、O又はSのようなヘテロ原子で置き換えられてよい）

又は(C₅~C₁₄)-アリール-(C₁~C₈)-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いてもよい）

であり、

R¹¹はR¹⁰について示した意味の内の水素以外のものを有する}。

【0031】

R¹は、(C₁~C₁₀)-アルキル、(C₃~C₁₂)-シクロアルキル、(C₃~C₁₂)-シクロアルキル-(C₁~C₆)-アルキル-、(C₆~C₁₄)-アリール、(C₆~C₁₄)-アリール-(C₁~C₆)-アルキル-、(C₅~C₁₄)-ヘテロアリール又は(C₅~C₁₄)-ヘテロアリール-(C₁~C₆)-アルキル-

（ここで、アルキル残基、シクロアルキル残基、アリール残基及びヘテロアリール残基はそれぞれ置換されていなくてもよく、1個の残基R³で又は2若しくは3個の同一の若しくは異なる残基R³で置換されていてもよく、そして、これらアルキル残基及びシクロアルキル残基中の1、2又は3個のCH₂基はO、S及びNR⁴より成る群から選択される同一の又は異なる基に置き換えられていることができる）

であるのが好ましい。R¹は、(C₁~C₁₀)-アルキル、(C₃~C₁₂)-シクロアルキル、(C₃~C₁₂)-シクロアルキル-(C₁~C₄)-アルキル-、(C₆~C₁₄)-アリール、(C₆~C₁₄)-アリール-(C₁~C₄)-アルキル-、(C₅~C₁₄)-ヘテロアリール又は(C₅~C₁₄)-ヘテロアリール-(C₁~C₄)-アルキル-

（ここで、アルキル残基、シクロアルキル残基、アリール残基及びヘテロアリール残基は

10

20

30

40

50

それぞれ置換されていなくてもよく、1個の残基 R^3 で又は2若しくは3個の同一の若しくは異なる残基 R^3 で置換されていてもよい)

であるのが特に好ましい。 R^1 は、($C_1 \sim C_{10}$) - 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 - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル -、($C_6 \sim C_{14}$) - アリール、($C_6 \sim C_{14}$) - アリール - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル -、($C_5 \sim C_{14}$) - ヘテロアリール又は($C_5 \sim C_{14}$) - ヘテロアリール - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル -

(ここで、アルキル残基、シクロアルキル残基、アリール残基及びヘテロアリール残基はそれぞれ置換されていなくてもよく、1個の残基 R^3 で又は2個の同一の若しくは異なる残基 R^3 で置換されていてもよい)

であるのがさらに特に好ましい。

10

【0032】

R^2 は、ヒドロキシル、アミノ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシ又は($C_1 \sim C_6$) - アルキル - $O - O -$ ($C_1 \sim C_4$) - アルコキシ -

(ここで、アルコキシ残基及びアルキル残基はそれぞれ置換されていなくてもよく、ヒドロキシル及びハロゲンより成る群から選択される1個の残基又は2若しくは3個の同一の若しくは異なる残基で置換されていてもよい)

であるのが好ましい。 R^2 は、ヒドロキシル又は($C_1 \sim C_6$) - アルコキシ

(ここで、アルコキシ残基は置換指されていないとしてもよく、ヒドロキシル及びハロゲンより成る群から選択される1個の残基又は2若しくは3個の同一の若しくは異なる残基で置換されていてもよい)

20

であるのが特に好ましい。 R^2 は、ヒドロキシル又は非置換($C_1 \sim C_6$) - アルコキシであるのがさらに特に好ましい。

【0033】

R^3 は、($C_1 \sim C_6$) - アルキル、($C_3 \sim C_{12}$) - シクロアルキル、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシ、($C_6 \sim C_{14}$) - アリール、($C_6 \sim C_{14}$) - アリール - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル -、ハロゲン

又はトリフルオルメチルであるのが好ましい。 R^3 は、($C_1 \sim C_4$) - アルキル、($C_3 \sim C_1$) - シクロアルキル、($C_1 \sim C_4$) - アルコキシ、($C_6 \sim C_{14}$) - アリール、($C_6 \sim C_{14}$) - アリール - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル -、ハロゲン又はトリフルオルメチルであるのが特に好ましい。

R^3 は、($C_1 \sim C_4$) - アルキル、($C_1 \sim C_4$) - アルコキシ、($C_6 \sim C_{14}$) - アリール、($C_6 \sim C_{14}$) - アリール - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル -、ハロゲン又はトリフルオルメチルであるのがさらに特に好ましい。

30

【0034】

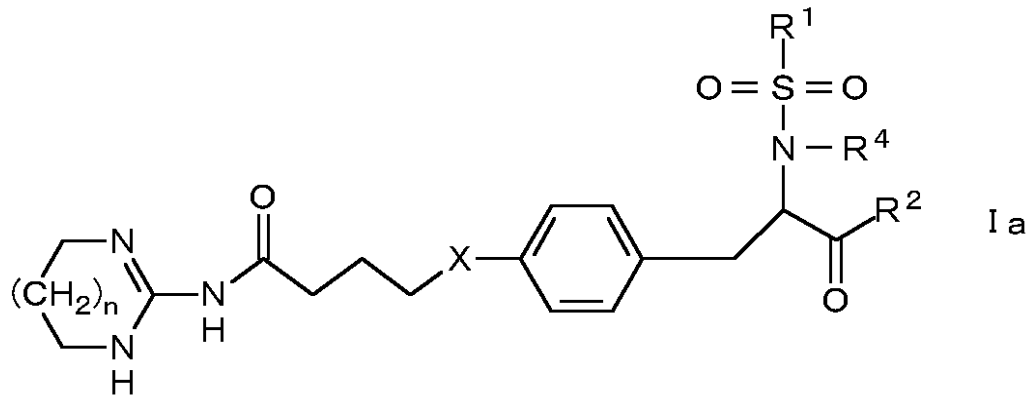
R^4 は、水素であるのが好ましい。

【0035】

残基 - Ar - は、ベンゼン環又はピリジン環から誘導されたものであるのが好ましく、ベンゼン環から誘導されたものであるのが特に好ましい。Arを隣の基に連結させる2個の結合は、互いに対して1, 4位にあるのが好ましい。Arが置換されている場合、これは1個の残基 R^3 で又は2個の同一の若しくは異なる残基 R^3 で置換されているのが好ましい。基Ar上に置換基として存在する残基 R^3 は、ハロゲン(例えばフッ素)、($C_1 \sim C_4$) - アルキル(例えばメチル)又は($C_1 \sim C_4$) - アルコキシ(例えばメトキシ)であるのが好ましい。Arは、置換されていないのが好ましい。特に好ましい残基Arは非置換1, 4 - フェニレン残基であり、即ち、好ましい群の式Iの化合物は、次式Ia:

40

【化6】



10

の化合物であり、ここで、XはCH₂又はOであるのが好ましく、Oであるのが特に好ましく、nは0又は1であるのが好ましく、0であるのが特に好ましい。

【0036】

式Iの好ましい化合物は、1個以上の残基が好ましい意味を持つ化合物、又はそれらのそれぞれの定義及び残基に対する一般的な説明において与えられた意味の内の1つ以上の特定の意味を有する化合物であり、かかる好ましい意味及び特定の意味のすべての組合せが本発明の主題である。式Iの特に好ましい化合物は、

R¹が(C₁~C₁₀)-アルキル、(C₃~C₁₂)-シクロアルキル、(C₃~C₁₂)-シクロアルキル-(C₁~C₆)-アルキル-、(C₆~C₁₄)-アリール、(C₆~C₁₄)-アリール-(C₁~C₆)-アルキル-、(C₅~C₁₄)-ヘテロアリール又は(C₅~C₁₄)-ヘテロアリール-(C₁~C₆)-アルキル-

20

(ここで、アルキル残基、シクロアルキル残基、アリール残基及びヘテロアリール残基はそれぞれ置換されていなくてもよく、1個の残基R³で又は2若しくは3個の同一の若しくは異なる残基R³で置換されていてもよく、そして、これらアルキル残基及びシクロアルキル残基中の1、2又は3個のCH₂基はO、S及びNR⁴より成る群から選択される同一の又は異なる基に置き換えられていることができる)

であり、

R²がヒドロキシル、アミノ、(C₁~C₆)-アルコキシ又は(C₁~C₆)-アルキル-CO-O-(C₁~C₄)-アルコキシ-

30

(ここで、アルコキシ残基及びアルキル残基はそれぞれ置換されていなくてもよく、ヒドロキシル及びハロゲンより成る群から選択される1個の残基又は2若しくは3個の同一の若しくは異なる残基で置換されていてもよい)

であり、

R³が(C₁~C₆)-アルキル、(C₃~C₁₂)-シクロアルキル、(C₁~C₆)-アルコキシ、(C₆~C₁₄)-アリール、(C₆~C₁₄)-アリール-(C₁~C₄)-アルキル-、ハロゲン又はトリフルオルメチルであり、

R⁴が水素であり、

二価残基-Ar-が1,4-フェニレンであり、

40

XがCH₂又はOであり、

nが1である、

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

【0037】

式Iのさらに特に好ましい化合物は、

R¹が(C₁~C₁₀)-アルキル、(C₃~C₁₂)-シクロアルキル、(C₃~C₁₂)-シクロアルキル-(C₁~C₄)-アルキル-、(C₆~C₁₄)-アリール、(C₆~C₁₄)-アリール-(C₁~C₄)-アルキル-、(C₅~C₁₄)-ヘテロアリール又は(C₅~C₁₄)-ヘテロアリール-(C₁~C₄)-アルキル-

50

(ここで、アルキル残基、シクロアルキル残基、アリール残基及びヘテロアリール残基はそれぞれ置換されていなくてもよく、1個の残基 R^3 で又は2若しくは3個の同一の若しくは異なる残基 R^3 で置換されていてもよい)

であり、

R^2 がヒドロキシル又は $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシ

(ここで、アルコキシ残基は、置換されていなくてもよく、ヒドロキシル及びハロゲンより成る群から選択される1個の残基又は2若しくは3個の同一の若しくは異なる残基で置換されていてもよい)

であり、

R^3 が $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$ -シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシ、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリール、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリール- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル-、ハロゲン又はトリフルオルメチルであり、

R^4 が水素であり、

二価残基-Ar-が1,4-フェニレンであり、

Xが CH_2 又はOであり、

nが1である、

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

【0038】

式Iの特別に好ましい化合物は、

R^1 が $(C_1 \sim C_{10})$ -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- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル-、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリール、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリール- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル-、 $(C_5 \sim C_{14})$ -ヘテロアリール又は $(C_5 \sim C_{14})$ -ヘテロアリール- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル-

(ここで、アルキル残基、シクロアルキル残基、アリール残基及びヘテロアリール残基はそれぞれ置換されていなくてもよく、1個の残基 R^3 で又は2個の同一の若しくは異なる残基 R^3 で置換されていてもよい)

であり、

R^2 がヒドロキシル又は $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシであり、

R^3 が $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシ、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリール、 $(C_6 \sim C_{14})$ -アリール- $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル-、ハロゲン又はトリフルオルメチルであり、

R^4 が水素であり、

二価残基-Ar-が1,4-フェニレンであり、

XがOであり、

nが1である、

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

【0039】

追加的な式Iの好ましい化合物は、2個の基 R^2-CO- 及び $R^1-SO_2-NR^4-$ が結合する炭素原子がS配置を有するすべての立体異性体(分子中の他の立体化学的中心に対して)の形及びすべての比のそれらの混合物の形の化合物、並びにそれらの生理学上許容できる塩及びそれらのプロドラッグである。

【0040】

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

10

20

30

40

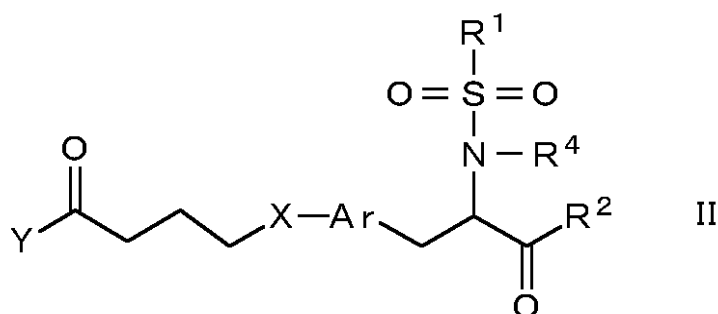
50

例えばGreens及びWuts、Protective Groups in Organic Synthesis、Willey(1991)を参照されたい)。前駆体基の例としては、後に還元（例えば接触水素化）によってそれぞれアミノ基及びアミノメチル基に転化させることができるニトロ基及びシアノ基を挙げることができる。

【0041】

式Iの化合物は、例えば次式II：

【化7】



10

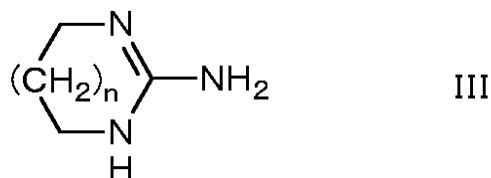
(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 Ar 及び X は式Iについて示したように定義され、但し、官能基は後に式Iの化合物中に存在する基に転化される前駆体の形又は保護された形で存在することもでき、

20

Y は求核置換可能な脱離基である)

のカルボン酸又はカルボン酸誘導体と次式III：

【化8】



III

(ここで、 n は式Iについて示したように定義される)

30

のグアニジンとをそれ自体周知の態様で結合させることによって調製することができる。

【0042】

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

40

【0043】

Y がヒドロキシルである場合、即ち式IIIのグアニジンをカルボン酸と反応させる場合には、このカルボン酸を最初に活性化させるのが得策である。この活性化は、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCCI)のようなカルボジイミド又は $O - ((\text{シアノ(エトシカルボニル)メチレン)アミノ}) - 1, 1, 3, 3 - \text{テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩(TOTU)}$ {Konigら、Proc. 21st Europ. Peptide Symp. 1990 (Giralt, Andreu編集)、Escom, Leiden(1991)、143頁}、又は7-アザベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(HATU) (L. A. Carpino, J. Am. Chem. Soc., 115, (1993)、4397)又はその他のペプチド化学において慣用的な活性化用試薬を用いて実施することができる。また、J. Mar

50

ch、Advanced Organic Chemistry、第3版、John Wiley & Sons、(1985)、350頁にも、活性化カルボン酸誘導体を調製するための数多くの好適な方法が出典文献と共に示されている。式IIにおいてYがヒドロキシルである化合物の活性化及び式IIIのグアニジンとの反応は、通常、例えばテトラヒドロフラン又はジメチルホルムアミドのような不活性溶媒中で実施される。

【0044】

式IIIの遊離のグアニジンに加えて、グアニジニウム塩も式IIの化合物との反応において用いることができ、この場合、この塩から塩基を用いてその場で又は別工程で式IIIの遊離のグアニジンが調製される。式IIの活性化カルボン酸誘導体と式IIIのグアニジンとの反応は、プロトン性又は非プロトン性の極性でしかし不活性な有機溶媒中で、それ自体周知の態様で実施するのが好ましい。例えばメチルエステル(Y=メトキシ)又はエチルエステル(Y=エトキシ)とグアニジンとの反応においては、メタノールやイソプロパノール、t-ブタノール、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランのような溶媒が約0~これらの溶媒の沸点までの温度において好適である。式IIの化合物とグアニジンとの反応は、ジメチルホルムアミドやテトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサンのような非プロトン性不活性溶媒中で、適宜に例えばカリウムt-ブトキシドやナトリウムメトキシドのような塩基を添加して実施するのが有利である。しかしながら、例えば水酸化ナトリウムのような塩基を用いる場合には、式IIの化合物とグアニジンとの反応における溶媒として水を用いることもできる。Yが例えば塩素である場合、この反応は、生じるハロゲン化水素酸と結合させるために、酸スカベンジャー、例えば追加の塩基や過剰の式IIのグアニジンを添加して実施するのが有利である。反応混合物はまとめ上げられ、所望ならば次いで反応生成物を抽出、相分離、蒸留、結晶化、クロマトグラフィーのような当業者によく知られている慣用的な方法によって精製する。

10

20

【0045】

式II及びIIIの化合物から得られる生成物中に随意に依然として存在することがあ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、特に式II中の基COR²が表わすt-ブチルエステル基並びに式I及びII中の基COR²が表わすCOOH基の保護された形のものであるt-ブチルエステル基は、トリフルオル酢酸で処理することによってカルボン酸基に転化させることができる。ベンジル基は水素化によって取り除くことができる。フルオレニルメトキシカルボニル基は第2アミンで処理することによって取り除くことができる。所望ならば次いで標準的な方法によってさらなる反応、例えばアシル化反応やエステル化反応を実施することができる。次いでさらに、生理学上許容できる塩又はプロドラッグへの転化を既知の方法によって実施することができる。

30

【0046】

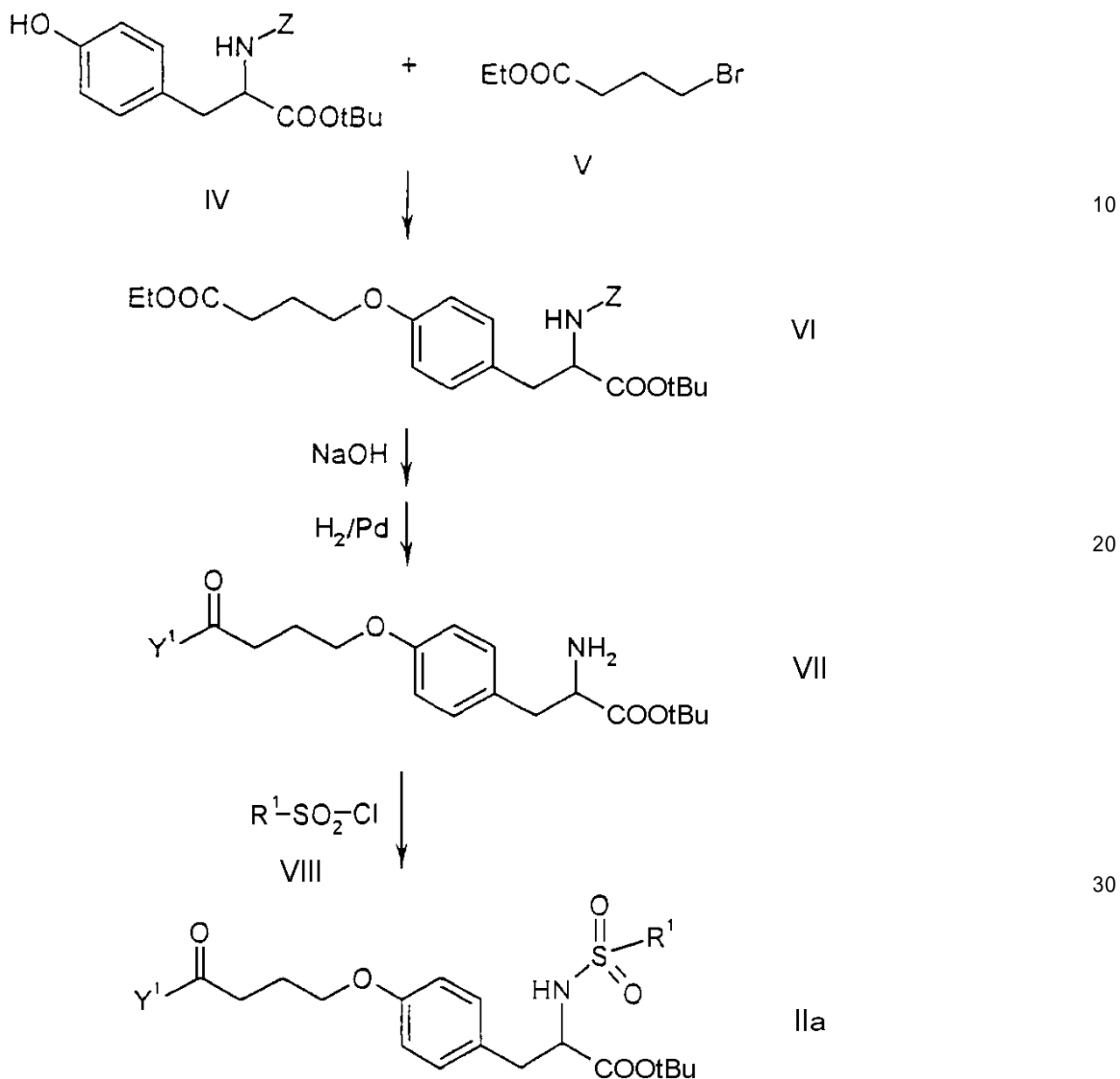
式Iの化合物を与えるために結合される式II及びIIIの出発化合物は、商品として入手することもでき、文献に記載された方法によって又はその類似形によって調製することもできる。チロシンから誘導される式IIの出発成分の調製を例として反応式1に図示するが、本発明はこの合成やこれら出発成分に限定されるものではない。示された合成に対して本発明に従う別の化合物の調製に必要な変更を行なうことは当業者にとって何の問題もない。反応式1において、基Zはベンジロキシカルボニル基を表わし、Etはエチルを表わし、tBuはt-ブチルを表わす。

40

【0047】

【化9】

反応式1



【0048】

出発物質は、式IVのアミノ基がZ基で保護されたチロシン t - ブチルエステルのようなチロシン誘導体であることができる。t - ブチルエステルの代わりにその他のエステルを用いることもできる。4位に脱離基を有する酪酸誘導体（例えば式Vの4 - ブロム酪酸エチル）を用いてアルキル化することによって、式VIの化合物がもたらされる。このアルキル化反応は、フェノール性のヒドロキシル基のアルキル化のための標準的な条件下において実施することができ、通常は塩基が添加される。都合のよい方法は、例えば式IV及び式Vの化合物をアセトンのような不活性溶媒中で炭酸セシウムの存在下で還流するものである（国際公開W099/32457号パンフレットを参照されたい）。

【0049】

式VIの化合物において、エチルエステル基は、標準的な手順によって、例えば水酸化ナトリウムによる処理によって切断されてカルボン酸を与えることができ、Z基はチャコール上のパラジウムのような触媒の存在下で標準的な条件下で接触水素化することによって取

10

20

30

40

50

り除くことができる。この水素化は、例えばアルコールのような溶媒中で実施することができる。この溶媒としてメタノールを用いる場合には、反応条件及び/又は処理手順に応じて、メチルエステルをもたらすエステル化を行うことができる。かくして、水素化工程の後に、式VIIにおいてY¹がメトキシ若しくはヒドロキシルである化合物、又は式VIIにおいてY¹がメトキシである化合物とヒドロキシルである化合物との混合物を得ることができ、これは鹸化若しくはエステル化のための標準的な手順によって酸若しくはエステルに首尾よく転化させることもでき、また、分離することもできる。

【0050】

スルホニル基R¹-SO₂を導入するためには、式VIIの化合物を次いで式VIIIにおいてR¹が式Iについて上で示した意味を有する塩化スルホニル又は別の好適なスルホン酸誘導体と反応させることができる。スルホンアミドの形成は通常、塩基（例えばトリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンのような第3アミン）の存在下で、不活性溶媒（例えばジメチルホルムアミド又は塩化メチレンのような塩素化炭化水素）中で、実施することができる。式VIIIのスルホン酸クロリドは、商品として入手することもでき、文献に記載された手順に従って又はそれと類似した方法で調製することもできる。

【0051】

得られる式IIaにおいてY¹が例えばヒドロキシル又はメトキシである化合物は、式IIにおいてYがヒドロキシル又はメトキシである化合物の例である。上記のもののような合成から得られた活性化カルボン酸誘導体である基を含有するこれらの化合物及び類似の化合物は、式IIIの化合物と直接反応させることができる。また、上記の合成において得られた基COY¹がエステル基（例えば基COOCH₃）である式IIaの化合物は、最初に標準的な条件下でこのエステル基を切断させて対応するカルボン酸に転化させ、次いでこれを、例えば前記のようにHATU、TOTU又はDCCIによってその場で活性化させた後又は活性化カルボン酸誘導体に転化させた後に、式IIIのグアニジンと反応させることができる。活性化カルボン酸誘導体、例えばカルボン酸クロリド（式IIにおいてY=Cl）として調製したい場合には、この転化は例えば塩化チオニルを用いることによって実施することができる。例えばカルボン酸からメチルエステル（式IIにおいてY=メトキシ）を調製したい場合には、これはメタノール中の塩化水素ガスで処理することによって実施することができる。その他の活性化酸誘導体は、カルボン酸クロリドから又はそれらの元となるカルボン酸（式IIにおいてY=OH）から直接、それ自体周知の態様で調製することができる。かかる誘導体の例には、イミダゾリド（式IIにおいてY=1-イミダゾリル）[これは酸をカルボニルジイミダゾールで処理することによって得られる{Staab, Angew. Chem. 英訳版、1、(1962)、351~367を参照されたい}]又は混合酸無水物（これは例えば不活性溶媒中でトリエチルアミンのようなアミンの存在下でクロルギ酸エチルのようなクロルギ酸エステル若しくは塩化トシルと反応させることによって得られる）がある。活性化カルボン酸誘導体を調製するための数多くの好適な方法が、J. March, Advanced Organic Chemistry、第3版、John Wiley & Sons、(1985)、第350頁に、出典文献と共に示されている。

【0052】

基NR⁴-SO₂R¹中の基R⁴が表わすアルキル基は、例えば式VIIの化合物を標準的な条件下でこの窒素原子に対して一アルキル化することによって導入することができる。かかるアルキル化は、アミノ基をアルデヒドと縮合させ、次いで得られたイミンを例えばホウ水素化ナトリウムのような複合水素化物で還元することによって、即ち還元性アミノ化方法によって、首尾よく達成することができる。得られる基R⁴NHを含有する化合物は次いで式VIIの化合物について説明したように式VIIIの塩化スルホニルで処理することができる。基NR⁴-SO₂R¹中の基R⁴が表わすアルキル基を導入するための別の方法は、式IIaのスルホンアミドをその窒素原子に対してアルキルハロゲン化物でアルキル化するものである。

【0053】

式IIにおいてXがS又はNR⁴である化合物は、XがOである化合物について前記した手

10

20

30

40

50

順に類似した方法で調製することができる。この場合には、出発化合物としてそれぞれ 4 -メルカプトフェニルアラニン誘導体又は 4 -アミノフェニルアラニン誘導体を用いられる。式IIにおいてXが C_6H_5 である化合物は、4 -ヨードフェニルアラニン誘導体から出発してこれをパラジウム触媒の存在下で通常の条件下でHeck反応においてアルケンカルボン酸誘導体又はアルキンカルボン酸誘導体と反応させることによって調製することができる。例えば、式I - $\text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{NH}_2) - \text{COOH}$ においてアミノ基及びカルボン酸基が保護された4 -ヨードフェニルアラニンの誘導体は、式 $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOC}_2\text{H}_5$ の4 -ペンテン酸エチルと反応させる。Heck反応において得られるカップリング生成物中の炭素 - 炭素二重結合又は三重結合はそれぞれ次いで接触水素化によって単結合に転化され、得られた式VI又はVIIの化合物に相当する中間体化合物は次いで前記した続いての反応工程において用いられる。

10

【0054】

式Iの化合物は価値のある薬理的に活性な化合物であり、例えば骨障害、腫瘍の病気又は心臓血管の障害の治療及び予防に好適である。式Iの化合物及びそれらの生理学上許容できる塩及びそれらのプロドラッグは、動物、好ましくは哺乳類、特に人間に、治療又は予防用の医薬として投与することができる。これらは、それら単独で、互いの混合物状で又は製薬製剤の形で投与することができ、この製薬製剤は、経腸又は非経口投与を可能にするものであり、活性成分としての効き目のある薬量の少なくとも1種の式Iの化合物及び/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製薬上許容される担体を含む。

20

【0055】

従って、本発明はまた、医薬として用いるための式Iの化合物及び/又はそれらの生理学上許容できる塩及び/又はそれらのプロドラッグにも関し、また、前記の又は後記の病気の治療及び予防、例えば骨障害の治療及び予防用の医薬の製造のための式Iの化合物及び/又はそれらの生理学上許容できる塩及び/又はそれらのプロドラッグの使用にも関し、また、これらの病気の治療及び予防のための式Iの化合物及び/又はそれらの生理学上許容できる塩及び/又はそれらのプロドラッグの使用並びにかかる治療及び予防のための方法にも関する。本発明はさらに、有効量の少なくとも1種の式Iの化合物及び/又はその生理学上許容できる塩及び/又はそのプロドラッグ並びに慣用の製薬上許容される担体、即ち1種以上の製薬上許容される担体物質及び/又は添加剤を含む製薬製剤(又は製薬組成物)に関する。

30

【0056】

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

40

【0057】

本発明に従う製薬製剤は、それ自体周知で当業者によく知られた態様で調製され、式Iの化合物及び/又はその(それらの)生理学上許容できる塩及び/又はその(それらの)プロドラッグに加えて、製薬上許容される不活性な無機及び/又は有機担体物質及び/又は添加剤が用いられる。丸薬、錠剤、被覆錠剤及び硬質ゼラチンカプセルの製造のためには、例えばラクトース、トウモロコシ澱粉又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩等を用いることができる。軟質ゼラチンカプセル及び坐薬用の担体物質には、例えば脂肪、ワックス、半固体状及び液状ポリオール、天然又は硬化油等がある。溶液(例えば注射用溶液)又は乳剤若しくはシロップ剤の製造のための好適な担体物質には、例えば水、アルコール、グリセロール、ポリオール、ショ糖、転化糖、グルコース、植物油等がある。マイクロカプセル、植込み剤又は棒状体用の好適な担体には、例えばグリコール酸と乳

50

酸とのコポリマーがある。製薬製剤には、式Iの化合物及び／又はそれらの生理学上許容できる塩及び／又はそれらのプロドラッグを約0.5～90重量%含有させるのが一般的である。製薬製剤中の式Iの活性成分及び／又はその生理学上許容できる塩及び／又はそのプロドラッグの量は、約0.2～約500mgであるのが一般的であり、約1～約200mgであるのが好ましい。

【0058】

式Iの活性成分及び担体に加えて、製薬製剤には、例えば増量剤、錠剤分解物質、結合剤、潤滑剤、湿潤剤、安定剤、乳化剤、保存料、甘味料、着色料、風味剤若しくは芳香剤、増粘剤、希釈剤、緩衝用物質、溶剤、可溶化剤、貯留効果を達成するための添加剤、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（又は助剤）を含有させることができる。また、これらには2種以上の式Iの化合物及び／又はそれらの生理学上許容できる塩及び／又はそれらのプロドラッグを含有させることもできる。さらに、少なくとも1種の式Iの化合物及び／又はその生理学上許容できる塩及び／又はそのプロドラッグに加えて、それらに1種以上の別の治療又は予防活性成分を含有させることもできる。

【0059】

式Iの化合物はビ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る。これらは例えば破骨細胞が骨表面に結合するのを阻害し、それによって破骨細胞による骨吸収を阻害する能力を有する。式Iの化合物の作用は、例えば、ビトロネクチン受容体のリガンドに対する単離されたビトロネクチン受容体又はこのビトロネクチン受容体を含有する細胞の結合の阻害を測定する分析において、示すことができる。かかる分析の詳細は後に与える。ビトロネクチン受容体拮抗薬としての式Iの化合物及びそれらの生理学上許容できる塩及びそれらのプロドラッグは、細胞-細胞相互作用プロセス若しくは細胞-基質相互作用プロセスにおける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病気の予防、緩和又は治療に、一般的に好適である。最初に説明したように、かかる相互作用は例えば骨吸収、血管形成又は血管平滑筋の細胞の増殖において役割を果たす。従って、式Iの化合物及びそれらの生理学上許容できる塩及びそれらのプロドラッグは、例えば望ましくない程度の骨吸収、血管形成又は血管平滑筋の細胞の増殖によって少なくとも部分的に引き起こされる病気の予防、緩和又は治療に好適である。

【0060】

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

【0061】

式Iの化合物及び／又はそれらの生理学上許容できる塩及び／又はそれらのプロドラッグはまた、例えば骨粗鬆症の治療又は予防において、慣用の骨粗鬆症治療と組み合わせて、例えばビスホスホネート、エストロゲン、エストロゲン/プロゲステロン、エストロゲン作働薬/拮抗薬、カルシトニン、ビタミンD類似体、副甲状腺ホルモン、成長ホルモン分泌促進薬又はフッ化ナトリウムのような物質と組み合わせて、骨吸収の阻害剤として有利に用いることもできる。式Iの化合物及び／又はそれらの生理学上許容できる塩及び／又はそれらのプロドラッグ並びに上に列挙したもののような骨粗鬆症の治療又は予防に有効なその他の活性成分の投与は、同時に又は任意の順序で連続的に行なうことができ、そして一緒にして又は別々に行なうことができる。かかる組合せ治療又は予防において用いる

10

20

30

40

50

ためには、式Iの化合物及び／又はそれらの生理学上許容できる塩及び／又はそれらのプロドラッグと上に列挙したもののような1種以上のその他の活性成分とを単一の製薬製剤（例えば錠剤、カプセル又は顆粒）中に一緒に存在させることもでき、2つ以上の別々の製薬製剤中に存在させることもでき、後者の場合、これらは単一のパッケージ中に含有させることもでき、2つ以上の別々のパッケージ中に含有させることもできる。かかる組合せ治療又は予防における式Iの化合物及び／又はそれらの生理学上許容できる塩及び／又はそれらのプロドラッグの使用並びにかかる組合せ治療又は予防用の医薬の製造におけるそれらの使用もまた、本発明の主題である。本発明はさらに、効き目のある量の少なくとも1種の式Iの化合物及び／又はその生理学上許容できる塩及び／又はそのプロドラッグ並びに上に列挙したもののような骨粗鬆症の治療若しくは予防又は骨吸収の阻害に有効な少なくとも1種のその他の活性成分を慣用的な製薬上許容される担体と共に含む製薬製剤に関する。製薬製剤に対する前記の説明は、かかる製薬組合せ製剤にも同様に適用される。

10

【0062】

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

20

【0063】

式Iの化合物を用いる場合、その薬量は広い範囲内で変えることができ、通例のように、この薬量はそれぞれ個々の場合において個々の状態に適するようにすべきである。この薬量は、例えば、用いる化合物や、処置されるべき病気の性状及び重さ、急性状態を処置するのか慢性状態を処置するのか又は予防を実施するのかということ等に依存する。経口投与の場合、体重約75kgの成人において有効な結果を達成するためには、1日の薬量を約0.01～約100mg/kgにするのが一般的であり、約0.1～約50mg/kgにするのが好ましく、特に約0.1～約5mg/kg、例えば約0.03～約0.5mg/kgにする（それぞれの場合において、体重1kg当たりのmg数）。また、静脈内投与の場合には、1日の薬量を約0.01～約100mg/kgにするのが一般的であり、約0.05～約10mg/kgにするのが好ましい（それぞれの場合において体重1kg当たりのmg数）。1日の薬量は、特に比較的多量の投与の場合には、数回、例えば2、3又は4回に分けて分割投与することができる。通常のように、個々の挙動に応じて、示された1日の薬量よりも適宜に多くしたり少なくしたりすることが必要なことがある。

30

40

【0064】

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

【0065】

式Iの化合物及びそれらの塩はさらに、診断目的（例えば生体外診断における診断目的）で、並びに診断又は研究のためにピトロネクチン受容体を妨害し又は細胞-細胞若しくは

50

細胞 - 基質相互作用に影響を及ぼすことが望まれる生化学的調査における助剤として、用いることができる。これらはさらに、式Iの化合物から例えば置換基の導入又は官能基の変性によって得ることができるその他の化合物、特にその他の製薬活性成分を調製するための合成中間体としても用いることができる。

【0066】

実施例

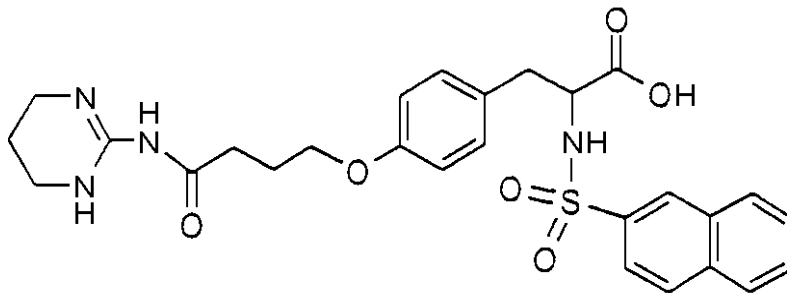
【0067】

例1

(2S) - 2 - (ナフタレン - 2 - スルホニルアミノ) - 3 - [4 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) プロポキシ] フェニル] プロピオン酸

10

【化10】



20

【0068】

(a) 4 - [4 - [(2S) - 2 - t - ブトキシカルボニル - 2 - (ナフタレン - 2 - スルホニルアミノ) エチル] フェノキシ] 酪酸メチルエステル

4 - [4 - [(2S) - 2 - アミノ - 2 - t - ブトキシカルボニルエチル] フェノキシ] 酪酸メチルエステル酢酸塩 250 mg をジクロルメタン中に溶解させ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液と共に3回振盪する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣をジクロルメタン5ミリリットル中に溶解させ、2 - ナフタレンスルホニルクロリド142 mg 及びトリエチルアミン0.325ミリリットルで処理した。反応混合物を48時間攪拌し、次いでジクロルメタンで希釈し、水で3回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーにかけてn - ヘプタン / 酢酸エチル (2 / 1) で溶出させた。収量155 mg。

30

R_f (n - ヘプタン / 酢酸エチル (1 / 1)) : 0.56。

$MS(E S^+)$: $m/e = 528.2(M + H)^+$; 472.1。

【0069】

(b) (2S) - 2 - (ナフタレン - 2 - スルホニルアミノ) - 3 - [4 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) プロポキシ] フェニル] プロピオン酸 t - ブチルエステル

40

4 - [4 - [(2S) - 2 - t - ブトキシカルボニル - 2 - (ナフタレン - 2 - スルホニルアミノ) エチル] フェノキシ] 酪酸メチルエステル 145 mg をDMF (ジメチルホルムアミド) 2ミリリットル中に溶解させ、1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルアミン134 mg を添加した。反応混合物を一晩攪拌し、溶媒を真空下で除去した。残渣をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーにかけてジクロルメタン、次いでジクロルメタン / メタノール (10 / 1) で溶出させた。収量127 mg。

R_f (ジクロルメタン / メタノール / 水 / 酢酸 (85 / 15 / 1.5 / 1.5)) : 0.63。

$MS(E S^+)$: $m/e = 595.2(M + H)^+$ 。

【0070】

50

(c) (2S) - 2 - (ナフタレン - 2 - スルホニルアミノ) - 3 - [4 - [3 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) プロポキシ] フェニル] プロピオン酸

(2S) - 2 - (ナフタレン - 2 - スルホニルアミノ) - 3 - [4 - [3 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) プロポキシ] フェニル] プロピオン酸 t - ブチルエステル 127 mg をジクロルメタン 0.5 ミリリットル中に溶解させ、トリフルオル酢酸 0.5 ミリリットルを添加した。3 時間後に、溶媒を真空下で除去し、残渣にトルエンを添加し、次いで真空下で除去した。残渣をアセトニトリル / 水 (1 / 1) 中に溶解させ、凍結乾燥させた。収量 84 mg。

R_f (ジクロルメタン / メタノール / 水 / 酢酸 (85 / 15 / 1.5 / 1.5)) : 0.56。

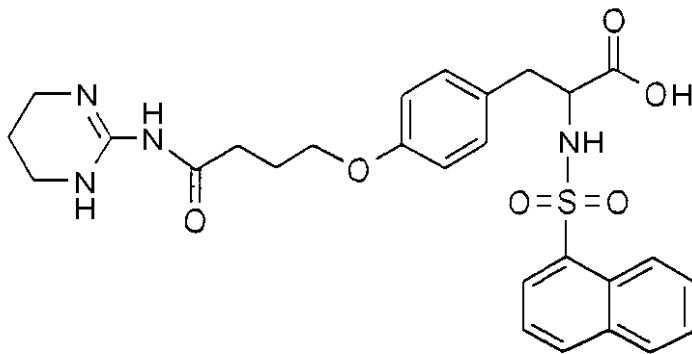
MS (ES⁺) : m / e = 539.2 (M + H)⁺。

【0071】

例 2

(2S) - 2 - (ナフタレン - 1 - スルホニルアミノ) - 3 - [4 - [3 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) プロポキシ] フェニル] プロピオン酸

【化 11】



20

【0072】

(a) 4 - [4 - [(2S) - 2 - t - ブトキシカルボニル - 2 - (ナフタレン - 1 - スルホニルアミノ) エチル] フェノキシ] 酪酸

4 - [4 - ((2S) - 2 - アミノ - 2 - t - ブトキシカルボニルエチル) フェノキシ] 酪酸 123.3 mg を DMF 2 ミリリットル中に溶解させ、0 °C に冷却した。1 - ナフタレンスルホニルクロリド 173 mg 及びジイソプロピルエチルアミン 0.26 ミリリットルを添加し、この反応混合物を 0 °C において 2 時間攪拌した。水を添加することによって反応を静め、この混合物をジクロルメタンで 3 回抽出した。有機相を一緒にして硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーにかけてジクロルメタン / メタノール / 水 / 酢酸 (9 / 1 / 0.1 / 0.1) で溶出させた。収量 61 mg。

MS (ES⁺) : m / e = 514.2 (M + H)⁺; 458.1。

【0073】

(b) (2S) - 2 - (ナフタレン - 1 - スルホニルアミノ) - 3 - [4 - [3 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) プロポキシ] フェニル] プロピオン酸 t - ブチルエステル

4 - [4 - [(2S) - 2 - t - ブトキシカルボニル - 2 - (ナフタレン - 1 - スルホニルアミノ) エチル] フェノキシ] 酪酸 61 mg をテトラヒドロフラン中に溶解させ、1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルアミン 14 mg、ジイソプロピルエチルアミン 0.103 ミリリットル及び 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩 (HATU) 49.7 mg を添加した。反応混合物を一晩攪拌し、溶媒を真空下で除去した。残渣をジクロルメタン中

50

に溶解させ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣を逆相（C - 18）シリカゲルを用いたクロマトグラフィーにかけて水中に10～90%の濃度勾配のアセトニトリルで溶出させた。収量31mg。

MS (FAB⁺): m/e = 595.3 (M+H)⁺。

【0074】

(c) (2S) - 2 - (ナフタレン - 1 - スルホニルアミノ) - 3 - [4 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) プロポキシ] フェニル] プロピオン酸

(2S) - 2 - (ナフタレン - 1 - スルホニルアミノ) - 3 - [4 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) プロポキシ] フェニル] プロピオン酸 t - ブチルエステル 31mg をトリフルオル酢酸 / 水 (95 / 5) 中に溶解させ、2時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣を酢酸 / 水中に溶解させ、凍結乾燥させた。収量19.7mg。

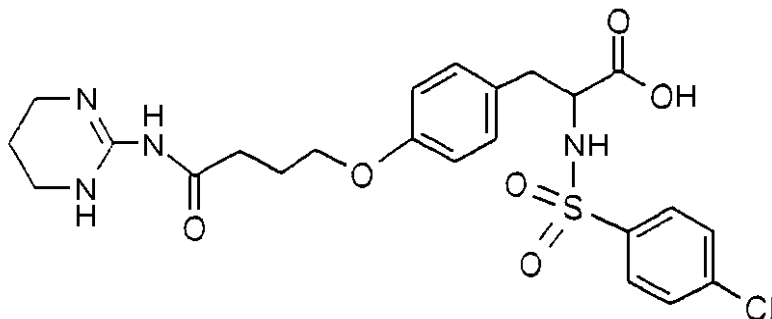
MS (ES⁺): m/e = 539.3 (M+H)⁺。

【0075】

例3

(2S) - 2 - (4 - クロルベンゼンスルホニルアミノ) - 3 - [4 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) プロポキシ] フェニル] プロピオン酸

【化12】



【0076】

(a) 4 - [4 - [(2S) - 2 - t - ブトキシカルボニル - 2 - (4 - クロルベンゼンスルホニルアミノ) エチル] フェノキシ] 酪酸

4 - [4 - ((2S) - 2 - アミノ - 2 - t - ブトキシカルボニルエチル) フェノキシ] 酪酸 200mg を DMF 2ミリリットル中に溶解させ、0℃ に冷却した。4 - クロルベンゼンスルホニルクロリド 220mg 及びジイソプロピルエチルアミン 270mg を添加し、この反応混合物を 0℃ において2時間攪拌した。この反応混合物を -25℃ に16時間冷却し、次いで室温まで温めた。水を添加することによって反応を静め、この混合物をジクロルメタンで3回抽出した。有機相を一緒にして硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーにかけてジクロルメタン / メタノール / 水 / 酢酸 (9 / 1 / 0.1 / 0.1) で溶出させた。収量84mg。

MS (ES⁺): m/e = 498.1 (M+H)⁺; 442.1。

【0077】

(b) (2S) - 2 - (4 - クロルベンゼンスルホニルアミノ) - 3 - [4 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) プロポキシ] フェニル] プロピオン酸 t - ブチルエステル

4 - [4 - ((2S) - 2 - t - ブトキシカルボニル - 2 - (4 - クロルベンゼンスルホニルアミノ) エチル] フェノキシ] 酪酸 74mg をテトラヒドロフラン中に溶解させ、1,

4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルアミン 23 mg、ジイソプロピルエチルアミン 96 mg 及び HATU 62 mg を添加した。この反応混合物を一晩攪拌し、溶媒を真空下で除去した。残渣をジクロルメタン中に溶解させ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣を逆相 (C - 18) シリカゲルを用いたクロマトグラフィーにかけて水中に 10 ~ 90 % の濃度勾配のアセトニトリルで溶出させた。水中に 10 ~ 90 % の濃度勾配のアセトニトリルで溶出させた。収量 35.7 mg。

MS (FAB⁺): m/e = 579.2 (M)⁺。

【0078】

(c) (2S) - 2 - (4 - クロルベンゼンスルホニルアミノ) - 3 - [4 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) プロポキシ] フェニル] プロピオン酸

10

(2S) - 2 - (4 - クロルベンゼンスルホニルアミノ) - 3 - [4 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) プロポキシ] フェニル] プロピオン酸 t - ブチルエステル 35.7 mg をトリフルオール酢酸 / 水 (95 / 5) 中に溶解させ、2 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去した。残渣を酢酸 / 水中に溶解させ、凍結乾燥させた。収量 20.2 mg。

MS (ES⁺): m/e = 523.1 (M)⁺。

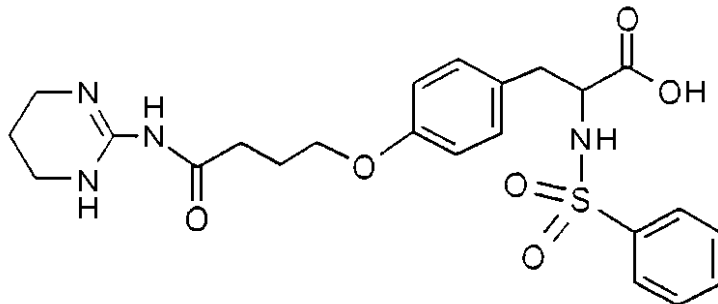
【0079】

例 4

20

(2S) - 2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [4 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) プロポキシ] フェニル] プロピオン酸

【化 13】



30

【0080】

(a) 4 - [4 - ((2S) - 2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 2 - t - ブトキシカルボニルエチル) フェノキシ] 酪酸

4 - [4 - ((2S) - 2 - アミノ - 2 - t - ブトキシカルボニルエチル) フェノキシ] 酪酸 224.5 mg を DMF 2 ミリリットル中に溶解させ、0 °C に冷却した。ベンゼンスルホニルクロリド 207 mg 及びジイソプロピルエチルアミン 303 mg を添加し、この反応混合物を 0 °C において 2 時間攪拌した。この反応混合物を -25 °C に 16 時間冷却し、次いで室温まで温めた。水を添加することによって反応を静め、この混合物をジクロルメタンで 3 回抽出した。有機相を一緒にして硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーにかけてジクロルメタン / メタノール / 水 / 酢酸 (9 / 1 / 0.1 / 0.1) で溶出させた。収量 98 mg。

40

MS (ES⁺): m/e = 464.1 (M + H)⁺; 408.1。

【0081】

(b) (2S) - 2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [4 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) プロポキシ] フェニル] プロピオン酸 t - ブチルエステル

4 - [4 - ((2S) - 2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 2 - t - ブトキシカルボニルエチル) フェノキシ] 酪酸 88 mg をテトラヒドロフラン中に溶解させ、1, 4, 5, 6 -

50

テトラヒドロピリミジン - 2 - イルアミン 22.6 mg、ジイソプロピルエチルアミン 123 mg 及び HATU 79.4 mg を添加した。この反応混合物を一晩攪拌し、溶媒を真空下で除去した。残渣をジクロルメタン中に溶解させ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣を逆相 (C - 18) シリカゲルを用いたクロマトグラフィーにかけて水中に 10 ~ 90 % の濃度勾配のアセトニトリルで溶出させた。収量 40.1 mg。

MS (FAB⁺): m/e = 545.3 (M + H)⁺。

【0082】

(c) (2S) - 2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [4 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) プロポキシ] フェニル] プロピオン酸 (2S) - 2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [4 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) プロポキシ] フェニル] プロピオン酸 t - ブチルエステル 40.1 mg をトリフルオル酢酸 / 水 (95 / 5) 中に溶解させ、2 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣を酢酸 / 水中に溶解させ、凍結乾燥させた。収量 24 mg。

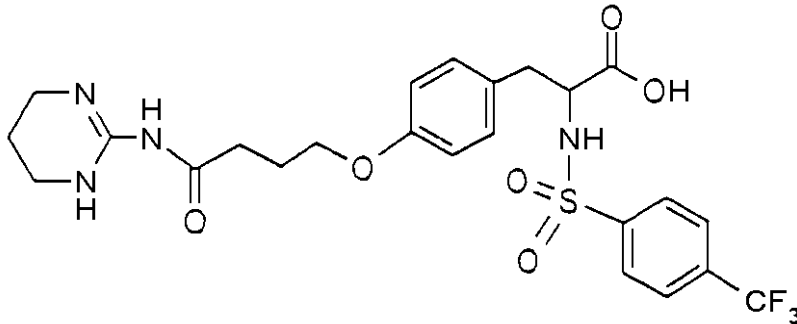
MS (ES⁺): m/e = 489.2 (M + H)⁺。

【0083】

例 5

(2S) - 3 - [4 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) プロポキシ] フェニル] - 2 - (4 - トリフルオルメチルベンゼンスルホニルアミノ) プロピオン酸

【化 14】



【0084】

(a) 4 - [4 - [(2S) - 2 - t - ブトキシカルボニル - 2 - (4 - トリフルオルメチルベンゼンスルホニルアミノ) エチル] フェノキシ] 酪酸

4 - [4 - ((2S) - 2 - アミノ - 2 - t - ブトキシカルボニルエチル) フェノキシ] 酪酸 210.5 mg を DMF 2 ミリリットル中に溶解させ、0 °C に冷却した。4 - トリフルオルメチルベンゼンスルホニルクロリド 269 mg 及びジイソプロピルエチルアミン 284 mg を添加し、この反応混合物を 0 °C において 2 時間攪拌した。この反応混合物を -25 °C に 16 時間冷却し、次いで室温まで温めた。水を添加することによって反応を静め、この混合物をジクロルメタンで 3 回抽出した。有機相を一緒にして硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーにかけてジクロルメタン / メタノール / 水 / 酢酸 (9 / 1 / 0.1 / 0.1) で溶出させた。収量 66 mg。

MS (ES⁺): m/e = 532.2 (M + H)⁺; 476.1。

【0085】

(b) (2S) - 3 - [4 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) プロポキシ] フェニル] - 2 - (4 - トリフルオルメチルベンゼンスルホニルアミノ) プロピオン酸 t - ブチルエステル

4 - [4 - [(2 S) - 2 - t - ブトキシカルボニル - 2 - (4 - トリフルオルメチルベンゼンスルホニルアミノ) エチル] フェノキシ] 酪酸 56 mg をテトラヒドロフラン中に溶解させ、1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルアミン 12.5 mg、ジイソプロピルエチルアミン 68 mg 及び H A T U 44 mg を添加した。この反応混合物を一晩攪拌し、溶媒を真空下で除去した。残渣をジクロロメタン中に溶解させ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣を逆相 (C - 18) シリカゲルを用いたクロマトグラフィーにかけて水中に 10 ~ 90 % の濃度勾配のアセトニトリルで溶出させた。収量 37.3 mg。

MS (F A B⁺) : m / e = 613.3 (M + H)⁺。

【 0086 】

(c) (2 S) - 3 - [4 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) プロポキシ] フェニル] - 2 - (4 - トリフルオルメチルベンゼンスルホニルアミノ) プロピオン酸

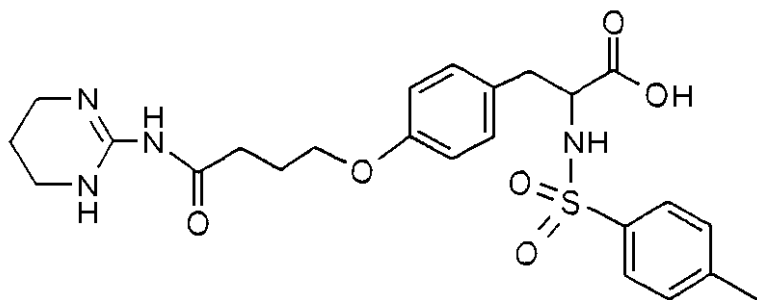
(2 S) - 3 - [4 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) プロポキシ] フェニル] - 2 - (4 - トリフルオルメチルベンゼンスルホニルアミノ) プロピオン酸 t - ブチルエステル 37.3 mg をトリフルオル酢酸 / 水 (95 / 5) 中に溶解させ、2 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣を酢酸 / 水中に溶解させ、凍結乾燥させた。収量 27.6 mg。MS (E S⁺) : m / e = 557.1 (M + H)⁺。

【 0087 】

例 6

(2 S) - 3 - [4 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) プロポキシ] フェニル] - 2 - (トルエン - 4 - スルホニルアミノ) プロピオン酸

【 化 15 】



【 0088 】

(a) 4 - [4 - [(2 S) - 2 - t - ブトキシカルボニル - 2 - (トルエン - 4 - スルホニルアミノ) エチル] フェノキシ] 酪酸エチルエステル 411 mg を無水 D M F 10 ミリリットル中に溶解させ、0 に冷却した。4 - トルエンズルホニルクロリド 191 mg 及びジイソプロピルエチルアミン 0.34 ミリリットルを添加し、この反応混合物を室温において一晩攪拌した。この反応混合物を濾過し、溶媒を真空下で除去した。

残渣をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーにかけて n - ヘプタン / 酢酸エチル (1 / 1) で溶出させた。収量 295 mg。

MS (E S⁺) : m / e = 506.2 (M + H)⁺ ; 450.2。

【 0089 】

(b) (2 S) - 3 - [4 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) プロポキシ] フェニル] - 2 - (トルエン - 4 - スルホニルアミノ) プロピオン酸 t - ブチルエステル

4 - [4 - [(2 S) - 2 - t - ブトキシカルボニル - 2 - (トルエン - 4 - スルホニルアミノ) エチル] フェノキシ] 酪酸エチルエステル 295 mg を無水 D M F 15 ミリリットル中に溶解させ、この溶液に 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルアミ

10

20

30

40

50

ン 287 mg を添加した。この反応混合物を室温において一晩攪拌し、溶媒を真空下で除去した。残渣をジクロルメタン中に溶解させ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーにかけて濃度勾配を設けた酢酸エチル/イソプロパノール/水 (8/3/1 ~ 4/3/1) で溶出させた。収量 241 mg。

MS : $m/e = 559.2 (M+H)^+$; 503.2 。

【0090】

(c) (2S) - 3 - [4 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) プロポキシ] フェニル] - 2 - (トルエン - 4 - スルホニルアミノ) プロピオン酸

10

(2S) - 3 - [4 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) プロポキシ] フェニル] - 2 - (トルエン - 4 - スルホニルアミノ) プロピオン酸 t - ブチルエステル 240 mg を塩化メチレン 5 ミリリットル及びトリフルオル酢酸/水 (95/5) 1.6 ミリリットル中に溶解させた。この混合物を周囲温度において 2 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去した。残渣をジエチルエーテルで粉状にし、濾過し、真空下で乾燥させた。収量 196 mg。

MS (ES⁺) : $m/e = 503.1 (M+H)^+$ 。

【0091】

例 6 に記載した手順と同様にして、以下の例 7 ~ 10 の化合物を調製した。

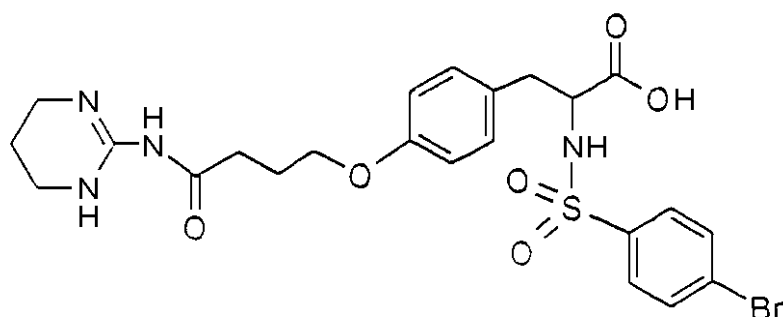
20

【0092】

例 7

(2S) - 2 - (4 - ブロムベンゼンスルホニルアミノ) - 3 - [4 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) プロポキシ] フェニル] プロピオン酸

【化 16】



30

MS (ES⁺) : $m/e = 567.1$ 及び $569.1 (M+H)^+$ 。

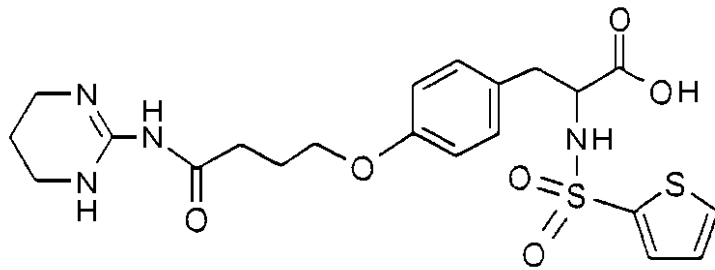
【0093】

例 8

(2S) - 3 - [4 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) プロポキシ] フェニル] - 2 - (チオフェン - 2 - スルホニルアミノ) プロピオン酸

40

【化 17】



MS (ES⁺): m/e = 495.2 (M + H)⁺.

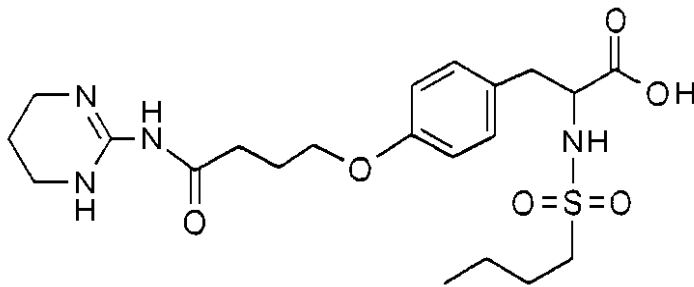
【0094】

10

例 9

(2S) - 2 - (ブタン - 1 - スルホニルアミノ) - 3 - [4 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) プロポキシ] フェニル] プロピオン酸

【化18】



20

MS (ES⁺): m/e = 469.3 (M + H)⁺.

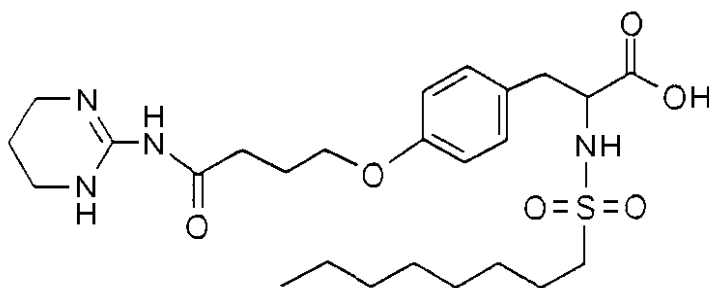
【0095】

例 10

(2S) - 2 - (オクタン - 1 - スルホニルアミノ) - 3 - [4 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルカルバモイル) プロポキシ] フェニル] プロピオン酸

30

【化19】



40

MS (ES⁺): m/e = 525.3 (M + H)⁺.

【0096】

薬理的試験

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

【0097】

以下に説明するヒトビトロネクチン受容体(VnR)に対するキストリンの結合の阻害は、例えばビトロネクチン受容体_{v3}に対する本発明に従う化合物の拮抗作用を測定する

50

ことができる試験方法である (v_3 E L I S A 試験; この試験方法は、下記の試験結果のリストにおいて「K/VnR」と略記する)。

【0098】

キストリンの精製

キストリンは、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、87、(1989)、2471-2475及びPROTEINS: Structure, Function and Genetics、15、(1993)、312-321に記載されたようなDennisらの方法に従って精製した。

【0099】

ヒトビトロネクチン受容体 (v_3) の精製

ヒトビトロネクチン受容体は、Methods Enzymol.、144、(1987)、475のPytelaらの方法に従ってヒトの胎盤から得た。ヒトビトロネクチン受容体 v_3 はまた、ビトロネクチン受容体の両方のサブユニットである v_4 及び v_5 についてのDNA配列で同時トランスフェクトされたいくつかの細胞系 (例えばヒトの胎児の腎臓の細胞系である293細胞) から得ることもできる。前記サブユニットは、オクチルグリコシドで抽出し、次いでコンカナバリンA、ヘパリン-セファローゼ及びS-300上でクロマトグラフィーにかけられる。

【0100】

単クローン抗体

ビトロネクチン受容体の v_3 サブユニットについて特異的なネズミ単クローン抗体を、Newmanら、Blood、(1985)、227-232の方法又は類似の方法によって調製した。ホースラディッシュペルオキシダーゼに対するウサギFab2抗マウスFc複合体 (抗マウスFcHRP) は、Pel Freezeから得た (カタログ番号715 305-1)。

【0101】

E L I S A 試験

物質がビトロネクチン受容体へのキストリンの結合を阻害する能力は、E L I S A 試験を用いて測定することができる。この目的のために、Nunc 96孔マイクロタイタープレート (PROTEINS: Structure, Function and Genetics、15、(1993)、312-321に記載されたようなDennisらの方法に従ってキストリンの溶液 (0.002 mg/ミリリットル) でコーティングした。これらのプレートを次いでPBS/0.05% Tween-20で2回洗浄し、緩衝液 { トリス-HCl (50 mM)、NaCl (100 mM)、MgCl₂ (1 mM)、CaCl₂ (1 mM)、MnCl₂ (1 mM)、pH 7 } 中のウシ血清アルブミン (BSA、0.5%、RIAグレード又はそれ以上) と共にインキュベートする (60分間) ことによってブロックした。アッセイ緩衝液 { BSA (0.5%、RIAグレード又はそれ以上)、トリス-HCl (50 mM)、NaCl (100 mM)、MgCl₂ (1 mM)、CaCl₂ (1 mM)、MnCl₂ (1 mM)、pH 7 } 中に $2 \times 10^{-12} \sim 2 \times 10^{-6}$ モル/リットルの濃度の既知の阻害剤又は試験物質の溶液を調製した。ブロックされたプレートを空にし、それぞれの場合においてこの既知の阻害剤又は試験物質のいずれかを所定の濃度 ($2 \times 10^{-12} \sim 2 \times 10^{-6}$ モル/リットル) で含有させた溶液 0.025 ミリリットルを各孔に添加した。アッセイ緩衝液中のビトロネクチン受容体の溶液 (0.03 mg/ミリリットル) 0.025 ミリリットルをプレートの各孔にピペットで添加し、このプレートを振盪機上で室温において60~180分間インキュベートした。その間に、アッセイ緩衝液中でビトロネクチン受容体の v_3 サブユニットについて特異的なネズミ単クローン抗体の溶液 (0.0015 mg/ミリリットル) を調製した (6ミリリットル/プレート)。この溶液に、抗マウスFcHRP抗体複合体である第二のウサギ抗体を添加 (原溶液 0.001 ミリリットル/ネズミ単クローン抗 v_3 抗体溶液 6ミリリットル) し、受容体/阻害剤インキュベーションの時間の間、このネズミ抗 v_3 抗体とウサギ抗マウスFcHRP抗体複合体との混合物をインキュベートさせておいた。試験プレートを0.05% Tween-20含有PBS溶液で4回洗浄し、それぞれの場合において抗体混合物 0.05 ミリリットルをプレートの各孔にピペットで添加し、次いで60~180分間インキュベートした。このプレートをPBS/0.05% Tween-20で4回洗浄し、次いでo-フェニレンジアミン 0.67 mg/ミリリットル及びH₂O₂ 0.012% を含有させたPB

10

20

30

40

50

S 溶液を 0.05 ミリリットル / 孔の量で用いて発色させた。別法として、 Na_3PO_4 及びクエン酸を含有させた緩衝液 (pH 5) 中に o - フェニレンジアミンを用いることもできる。1 N - H_2SO_4 (0.05 ミリリットル / 孔) を用いて発色を停止させた。各孔の吸光を 492 ~ 405 nm において測定し、そのデータを標準的方法に従って評価した。

【0102】

GP IIb / IIIa の阻害についての試験 (「フィブリノゲン - GP II_b III_a 受容体 ELISA 結合アッセイ」) は、米国特許第 5403836 号明細書に記載されたようにして実施した。必要ならばこの特許明細書を参照されたい。この試験方法は、試験結果のリストには「GP IIb / IIIa」と略記する。

【0103】

次の試験結果 (阻害濃度 IC_{50}) が得られた。

【表 1】

化合物	K/VnR IC_{50} (nM)	GP IIb/IIIa IC_{50} (nM)
例1	7.5	260
例2	2.7	525
例3	3.0	765
例4	2.8	410
例5	3.5	3150
例6	2.8	720
例7	3.5	950
例8	2.5	330
例9	5.3	2100
例10	7.6	2400

10

20

フロントページの続き

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

- (74)代理人 100085774
弁理士 風間 弘志
- (72)発明者 アヌシルヴァン ペイマン
ドイツ連邦共和国 デー65779 ケルクハイム、ツァイルスハイマーシュトラッセ 46
- (72)発明者 ヨッヘン クノル
ドイツ連邦共和国 デー65830 クリフテル、ヘーヒステルシュトラッセ 21
- (72)発明者 カールハインツ ショイネマン
ドイツ連邦共和国 デー65835 リーダーバッハ、イム コールルス 25
- (72)発明者 デイビッド ウィリアム ウィル
ドイツ連邦共和国 デー65830 クリフテル、キルヒシュトラッセ 21
- (72)発明者 ドニ カルニアトー
フランス国 エフ91460 マルクーシ、アブニュ ド レタンヌフ、10
- (72)発明者 ジャンフランソワ ゲールベスト
フランス国 エフ77410 クレイ スイイ、リュ ド ラ ビプロンヌ、12
- (72)発明者 トマス ガデック
アメリカ合衆国 94611 カリフォルニア、オークランド、チェルシー ドライブ 2838
- (72)発明者 セイラ キャサリン ボダリー
アメリカ合衆国 94066 カリフォルニア、サン ブルーノー、クレストムーア ドライブ
3530

審査官 瀬下 浩一

- (56)参考文献 国際公開第98/000395(WO, A1)
国際公開第97/023451(WO, A1)
特開平11-043476(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 239/16
C07D 409/12
A61K 31/505
A61K 31/506
A61P 9/10
A61P 13/12
A61P 19/10
A61P 27/02
A61P 29/00
A61P 35/00
A61P 43/00

CAPlus/REGISTRY(STN)